مقاله
پژوهشی

بیان ژن "زیرواحد ۱۳ کمپلکس واسطه " در بطن چپ به دنبال فعالیت استقامتی

محمد فتحی[۱]، سعید آبرون[۲*]

[۱]استادیار گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم‌انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران.
[۲]دانشیار، گروه هماتولوژی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[*]**نویسنده مسئول:** تهران، تقاطع بزرگراه شهید چمران-جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه هماتولوژی.
پست الکترونیک: abroun@modares.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: *فعالیت استقامتی و "زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه" تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر ساختار و بافت قلب دارند، هدف این پژوهش بررسی تاثیر یک برنامه فعالیت استقامتی بلند مدت بر بیان ژن "زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه" در بطن چپ بود.*

مواد و روش کار: *۱۴ رت تحت شرایط استاندارد نگهداری و بعد از آشناسازی با پروتکل تمرینی به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی یک برنامه (۱۴ هفته‌ای) استقامتی را روی تردمیل اجرا کرد و سپس ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی بی‌هوش و تشریح شدند، سپس بطن چپ آنها خارج و با استفاده از روشReal time-PCR میزان بیان "زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه "قلب آنها اندازه‌گیری شد. در پایان با استفاده از آزمون آماری تی‌اطلاعات به دست آمده ارزیابی شد.*

یافته ها: *نتایج این تحقیق نشان داد فعالیت استقامتی نه تنها بر شاخص‌های توزین و نسبت های بطن چپ و قلب تاثیر معنی‌داری دارد بلکه موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن" زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه" در بافت بطن چپ رت-های تمرین‌کرده می شود.*

نتیجه گیری: *با توجه به تاثیر فعالیت‌های استقامتی بر اندازه توده بطن چپ و شاخص های آن به نظر می رسد بخشی از این تاثیرات ناشی از افزایش بیان ژن "زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه" باشد.*

واژه های کلیدی: *ژن زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه، فعالیت استقامتی، بطن چپ*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی سال ۹۴؛ دوره ۷ (۴): ۸۷۵-۸۸۴
Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2015;7(4):875-884

وصول: ۹۳/۱۲/۹
اصلاح: ۹۴/۵/۱۹
پذیرش: ۹۴/۸/۲۶

مقدمه

فعالیت‌بدنی موجب کاهش عوامل خطرزای قلبی - کرونری می شود [۱] همچنین تغییراتی در ساختار قلب ایجاد می کند [۲] که با تغییرات ژنی همراه است [۳، ۴] و تاثیر شگرفی بر برنامه ژنی و تجدید ساختار این بافت دارند [۵، ۶]. پاسخ قلب نسبت به نوع فعالیت (استقامتی و قدرتی) متناسب با نوع باری (بار فشاری یا حجمی) است که بر قلب تحمیل می‌شود، بنابراین سازگاری قلب در پاسخ به محرک‌های گوناگون متفاوت است [۷]. سازگاری دیواره و توده بطن چپ در دونده‌های استقامتی نسبت به دونده های سرعتی و افراد بی‌تحرک بیشتر است که در افزایش قطر نسبی بطن چپ در این دونده‌ها نمود پیدا می‌کند [۸]. تغییرات ساختاری بطن چپ در ورزشکاران استقامتی ظرفیت کاری آنها را در زمان ورزش افزایش می‌دهد در حالیکه در ورزشکاران قدرتی افزایش پس‌بار ناشی از تمرینات ایزومتریک موجب مقاومت سیستولیک بالاتر می‌شود [۹، ۱۰].

پشتوانه تغییرات ساختاری، فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ است که موجب تجدید ساختار آن می‌شود [۱۱] فعال‌کننده این مسیرها، محرک‌های فیزیولوژی و پاتولوژیک است که تاثیر گسترده‌ای بر پروتئین‌های حرکتی از جمله زنجیره‌های سنگین میوزین (MHC) دارند [۱۲]. پروتئین‌هایی میزان و سرعت انقباض را تنظیم می‌کند، به طوری که بیان پروتئین‌های حرکتی تند (MHC نوع آلفای) موجب افزایش تولید نیروی بیشتری نسبت به پروتئین‌های حرکتی کندتر (MHC نوع بتا) می‌شود [۱۳]. در قلب سالم بیان mRNA نوع آلفای MHC بالا است و در مراحل پایانی نارسایی قلبی، بیان mRNA نوع آلفای MHC (در بطن چپ) تا ۱۵ برابر کاهش می‌یابد [۱۳] که این تغییرات در سطح پروتئین MHC نیز رخ می‌دهد. در افراد سالم میزان بیان پروتئین نوع آلفای MHC حدود ۷ درصد از کل پروتئین‌های MHC را تشکیل می‌دهد در صورتی که در افرادی که به نارسایی قلبی دچار بودند این پروتئین قابل اندازه‌گیری نیست [۱۴]

فاکتور"زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه "(med13) که آن را با عناوین مختلفی از جمله TRAP[1] نیز می‌شناسند در رت‌ها بر روی کروموزم دهم قرار داد و دارای ۷۰۲۴ جفت باز است که نقش مهمی در رونویسی دارد و به عنوان فعال‌کننده رونویسی از گیرنده هورمون تیروئید از سلول پستاندارن جدا شده است [۱۵]. این فاکتور دارای بیش از ۲۵ پلی‌پپتید است و به عنوان یک کمپلکس پروتئین مرتبط با گیرنده هورمون تیروئیدی عمل می‌کند که به وسیله هورمون تیروئید عمل رونویسی را فعال می‌کند [۱۶]. این کمپلکس به کارگیری و فعال‌سازی RNA pol II و دستگاه رونویسی عمومی در "ژن‌های هدف گیرنده هورمون هسته‌ای[2]" را تسهیل می‌کند [۱۵]، همچنین این کمپلکس "هم‌فعال‌کننده"[3] طیف گسترده‌ای از فعال-کننده‌ها[4] است و زیر واحد (TRAP220) آن گیرنده تیروئید را با دیگر گیرنده‌های هسته‌ای مرتبط می‌کند [۱۶]. تحقیقات نشان داده‌اند که این کمپلکس هم برای عملکرد بهینه گیرنده هورمون تیروئید و هم برای رشد و فرآیند هموستازی موش های بالغ ضروری است [۱۶]. از آنجایی که هم فعالیت بدنی و هم فاکتور med13 نقش مهمی بر عملکرد و ساختار قلب دارند [۱۵، ۱۷، ۱۸] هدف این پژوهش بررسی تاثیر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن med13 بافت بطن چپ رت‌های نر نژاد ویستار است.

روش‌کار

پژوهش حاضر اثر ۱۴ هفته فعالیت استقامتی بر بیان ژن med13 عضله قلب را به روش تجربی ارزیابی کرد. بدین منظور ۲۰ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار با ۵ هفته سن (۲۰±۱۱۳گرم) از انستیتو پاستور تهیه شد. برای همه آنها شرایط مناسب آزمایشگاهی (دسترسی آزاد به آب و غذا مخصوص رت، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، میانگین دما ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد) به صورت یکسان در آزمایشگاه حیوانات تا رسیدن به سن بلوغ فراهم شد. در این مدت رت‌ها در ۴ قفس یکسان نگهداری شدند. در

1- Thyroid Hormone Receptor (TR) AssociatedProtein
2- Nuclear Hormone Receptor target genes
3- Coactivator
4- Activators

پایان این مرحله، میانگین و انحراف استاندارد وزن رت‌ها عبارت بود از ۲۴±۲۳۱ گرم. سپس یک دوره آشناسازی (۱۰ روزه-۵ جلسه) با تمرینات استقامتی (دویدن روی تردمیل) آغاز شد. در پایان جلسات آشناسازی، رت‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه (۱۰ سر به عنوان گروه شاهد و ۱۰ سر دیگر به عنوان گروه تمرینی) تقسیم شدند. از رت‌های گروه تمرینی ۳ سر نتوانست پروتکل را به پایان برسانند. از آنجایی که در روش Real time (نسبی) باید تعداد گروه شاهد و تجربی مساوی باشند، با حذف سه سر از رت‌های گروه کنترل (به طور تصادفی) تعداد نهایی آن‌ها به ۱۴ سر (۷ سر شاهد و ۷ سر تجربی) کاهش یافت.

با استفاده از منابع پیشین یک پروتکل تمرین استقامتی برای رت‌ها طراحی شد [۱۹، ۲۰] به طوری که منجر به هایپرتروفی قلب و بطن چپ ناشی از تمرینات استقامتی شود. پروتکل (۱۴ هفته، هفته‌ای ۶ روز) گروه تمرینی عبارت بود از؛ دویدن روی تردمیل که سرعت و شیب و زمان آن قابل برنامه‌ریزی بود و در انتهای آن یک شوکر برای جلوگیری از توقف رت‌ها تعبیه شده بود، هر جلسه با یک بخش ۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۲ متر در دقیقه برای گرم‌کردن شروع می‌شد. در جلسه اول، بخش اصلی پروتکل ۱۲ دقیقه بود. به طور هفتگی مدت زمان بخش اصلی پروتکل افزایش یافت؛ بدین صورت (در هفته ۱-۳ هر روز ۲ دقیقه به مدت زمان اجرای بخش اصلی پروتکل اضافه می‌شد) به طوری که در پایان روز ۲۳ مدت بخش اصلی پروتکل به ۵۰ دقیقه رسید که با احتساب ۵ دقیقه گرم‌کردن و ۵ دقیقه سردکردن، مدت زمان کلی ۶۰ دقیقه بود. شدت تمرین با سرعت ۲۰ متر در دقیقه شروع شد. سپس هر هفته ۲ متر بر دقیقه به سرعت اضافه شد به طوری که در پایان هفته ششم سرعت به ۳۰ متر در دقیقه رسید. در نهایت طی هفته‌های ۷ تا ۱۰ به تدریج ۵ درجه شیب (ابتدای هر هفته تقریبا ۱/۲ درجه شیب) نیز اضافه شد. این پروتکل [۶۰ دقیقه دویدن (شامل ۵ دقیقه گرم‌کردن با سرعت ۱۲ متر در دقیقه، ۵۰ دقیقه دویدن با سرعت ۳۰ متر در دقیقه، با شیب ۵ درجه به عنوان بخش اصلی پروتکل و در نهایت ۵ دقیقه دویدن با سرعت ۹ متر در دقیقه به عنوان بخش سردکردن)] تا پایان هفته ۱۴ حفظ شد. پروتکل بین ساعات ۵ تا ۷ بعد ازظهر هر روز اعمال می‌شد.

در نهایت ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی رت‌ها با ترکیبی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. بعد از بی‌هوشی کامل (به طوری که به تحریک اعمال شده پاسخ ندهد)، قلب آن‌ها تحت شرایط استریل خارج شد و بطن چپ آنها توسط متخصص آناتومی جدا شد. بافت مورد نظر (بطن چپ) بلافاصله در میکروتیوب‌هایی با حجم ۱/۵ میلی‌لیتر با برچسب متناسب با بافت، رت و ساعت تشریح جاسازی و وارد تانک نیتروژن شدند. بعد از اتمام تشریح و تا شروع هموژن بافت‌ها، همه آنها در دمای ۸۰- سانتی‌گراد نگهداری شدند. با استفاده از هاون و نیتروژن مایع بافت‌ها هموژن و در میکروتیوب‌هایی با حجم ۱/۵ میلی‌لیتر با برچسب مناسب نگهداری شدند.

در این پژوهش برای اطمینان از تاثیر فعالیت‌های استقامتی بر بافت قلب از روش توزین قلب و سطح رویه بدن (BSA)[1] استفاده شد. متخصص تشریح، قلب حیوان را خارج و بطن چپ آن را جدا کرد که هر دوی آنها (قلب و بطن) به طور جداگانه با دقتی تا ۴رقم اعشار با ترازوی دیجیتال (A&D ساخت کشور ژاپن) وزن شدند. برای ارزیابی BSA در حالت بی‌هوشی، وزن و طول بدن حیوان (از دهان تا ابتدای دم) اندازه‌گیری شد [۲۱]. سپس با استفاده از فرمول زیر BSA برآورد شد. برای محاسبات مورد نظر از برنامه Excel استفاده شد.

$$BSA=6.67\times W^{0.7}\times[0.34/(\sqrt[3]{W/L})]. \quad [۲۱]$$

طول بدن (سانتی‌متر) =L وزن بدن (گرم) =W

برای استخراج RNA از بافت‌های هموژن شده، به ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت داخل میکروتیوب، ۱ میلی‌لیتر ترایزول (Invitrogen) اضافه شد و پس از مخلوط‌کردن کامل (پیپتاژکردن) به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق نگهداری (انکوبه) و سپس ۰/۲ میلی‌لیتر به آن کلروفرم سرد اضافه و پس از پیپتاژ (۱۵ ثانیه) حدود ۲ تا ۳ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. در ادامه میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه

1-Body Surface Area

سانتریفیوژ (شرکت eppendorff) شدند، سپس مایع رویی به دقت برداشته شد و به یک میکروتیوب RNAase free انتقال داده شد (از این مرحله به بعد با سرسمپلر فیلتردار کار شد) سپس ۰/۵ میلی‌لیتر ایزوپروپانول سرد اضافه شد و بعد از هم زدن ملایم در دمای ۲۰- باقی ماندند (overnight). روز بعد میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه مجددا سانتریفیوژ شدند که در این مرحله یک رسوب سفید رنگ در ته اکثر میکروتیوب‌ها قابل مشاهده بود. با سمپلر (شرکت eppendorff) مایع رویی با دقت خارج شد و ۱ میلی‌لیتر اتانول خالص سرد به آن اضافه شد و بعد از تکان‌دادن مختصر به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه با ۷۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و در ادامه مایع رویی به دقت تخلیه شد و ۱۰ دقیقه فرصت داده شد تا باقی‌مانده اتانول تبخیر شود و داخل میکروتیوب خشک شود، بعد از این مرحله ۵۰ لاندا آب تزریقی به هر نمونه اضافه شد و چند بار به آرامی پیپتاژ صورت گرفت. در پایان غلظت و نسبت جذبی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (شرکت Eppendorff) ارزیابی شد که نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر برای تمام نمونه ها بین ۱/۶ تا ۱/۸ بود.

برای رونویسی RNA به cDNA از کیت شرکت ScientificThermo با Cat # K1621 استفاده شد. ابتدا مطابق دستورالعمل کیت، مقداری مشخصی از RNA هر نمونه، Reaction buffer، dNTP mix، Random hexamer، مسترمیکس و آب مقطر (رساندن به حجم ۲۰ لاندا) در داخل یک میکروتیوب برای هر نمونه ترکیب می‌شد. سپس برای رونویسی به cDNA طبق دستورالعمل کیت، دمای دستگاه ترموسایکلر به صورت زیر برنامه‌ریزی و اجرای می‌شد. مرحله اول denaturation (دمای ۹۴ به مدت ۱ دقیقه و یک سیکل) مرحله دوم ترکیبی از denaturation و annealing (به ترتیب در دمای ۹۴ و ۵۸ به مدت ۳۰ ثانیه برای هر کدام و تعداد ۳۵ سیکل) و در نهایت مرحله extension (دمای ۷۲ درجه به مدت ۴۵ ثانیه) بود. تمام مراحل مطابق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. ترموسایکلر مورد استفاده در این مرحله متعلق به شرکت eppendorff بود.

ابتدا پرایمر ژن‌ها توسط نرم افزار Oligo7 طراحی و توسط شرکت Gene Biotech سنتز شدند. قبل از ارزیابی نهایی بیان ژن، طبق دستورالعمل تکنیک PCR Real Time نیاز بود که میزان کارآیی[1] ژن رفرنس[2] (gapdh) و ژن هدف (Med13) بررسی شود، که این کار صورت گرفت، میزان کارآیی برای این دو ژن در بالاترین میزان خود یعنی ۱ بود. در ادامه ارزیابی بیان ژن از تکنیک Real Time PCR (one step) و دستگاه شرکت آپلاید بایوسیستم[3]استفاده شد. سایبرگرین مسترمیکس[4] استفاده شده در این مرحله متعلق به شرکت تاکارا با Cat # RR820L بود. طبق دستورالعمل کیت و بررسی میزان کارآیی ژن رفرنس و هدف، برای یک نمونه ۱۰ لاندایی ترکیبی از مسترمیکس (۵ لاندا) پرایمر (۱ لاندا)، cDNA (۱ لاندا) و آب مقطر (۳ لاندا) در نظر گرفته شد و میزان بیان ژن با استفاده از روش نسبی ارزیابی شد. در هر Run (۴۰ سیکلی) یک نمونه به عنوان کنترل منفی برای تعیین آلودگی master mix (طبق دستورالعمل شرکت آپلاید بایوسیستم نباید CT آن کمتر از ۳۵ باشد) در نظر گرفته شد. و کنترل داخلی (gapdh)، کنترل مثبت (گروه کنترل) و Med13 همزمان (در یک Run) به صورت دوتایی[5]ارزیابی شدند. بعد از به دست آوردن CT دوتایی برای هر نمونه میانگین آنها محاسبه شد. بعد از انتقال اطلاعات به نرم‌افزار Excel طبق فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ میزان بیان ژن Med13 محاسبه شد [۲۲]. مشخصات پرایمرهای استفاده شده در جدول ۱ آمده است. ژن رفرنس مطابق تحقیقات انجام شده [۲۳] ژن gapdh[6] در نظر گرفته شد. داده‌های به دست آمده از دستگاه RealTimePCR که به صورت CT[7] (میانگین CT برای هر نمونه) بودند [۲۴-۲۶]، با استفاده از نرم‌افزار Excel به ΔΔct تبدیل شدند و سپس با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ اعداد نهایی به دست آمد [۲۷]. با انتقال این اعداد به نرم‌افزار SPSS، ابتدا

1-Efficiency
2- Housekeeping
3- Applied Biosystem
4- SYBR green master mix
5-Duplicate
6-Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase
7- Cycle threshold

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

نام ژن	توالی ۵-۳		رفرنس توالی در سایت NCBI	اندازه محصول
ژن gapdh	AACCCATCACCATCTTCCAG	F	NM_017008.4	۷۴
	CACGACATACTCAGCACCAG	R		
ژن Med13	AGATGTACTCGGTGTTTGGC	F	NM_001107035.1	۱۳۹
	GCCATTCTCCCATACTCCATC	R		

نرمال‌بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk ارزیابی شد و مشخص شد که داده‌ها دارای توزیع طبیعی هستند. بعد از تعیین نرمال‌بودن، برای تعیین اختلاف میانگین‌ها از آزمون t استفاده شد.

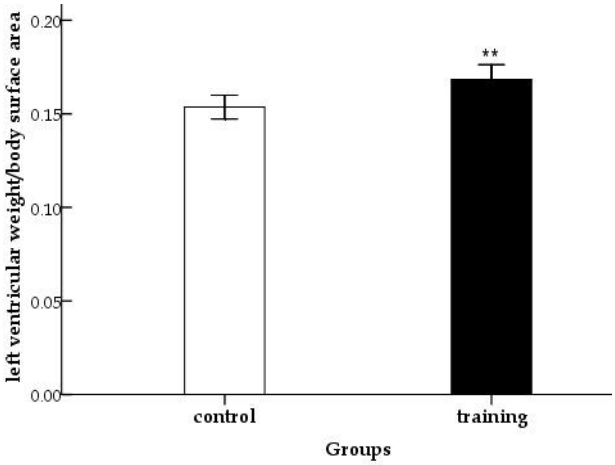
یافته ها

نتایج نشان داد در اثر ۱۴ هفته تمرین استقامتی هایپرتروفی در بطن چپ رخ می‌دهد که این هایپرتروفی توسط ارزیابی نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن و سطح رویه بدن تایید شد که نمودار آنها در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است. شاخص‌های وزنی نشان داد که وزن قلب و بطن چپ جدا شده گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است. این شاخص‌ها نشان می‌دهد که بطن چپ رت‌ها گروه تجربی بزرگتر از گروه کنترل است، به این صورت که نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن گروه تجربی (۲/۳±۰/۱۸) در مقایسه با گروه کنترل (۲/۰۴۹±۰/۱۲) بیشتر و در سطح P=۰/۰۵ معنی‌دار بود و نسبت وزن بطن چپ به BSA در گروه تجربی (۰/۱۶۸±۰/۰۰۸) در مقایسه با گروه کنترل (۰/۱۵۳±۰/۰۰۶) بیشتر و در سطح P=۰/۰۱ معنی‌دار بود.

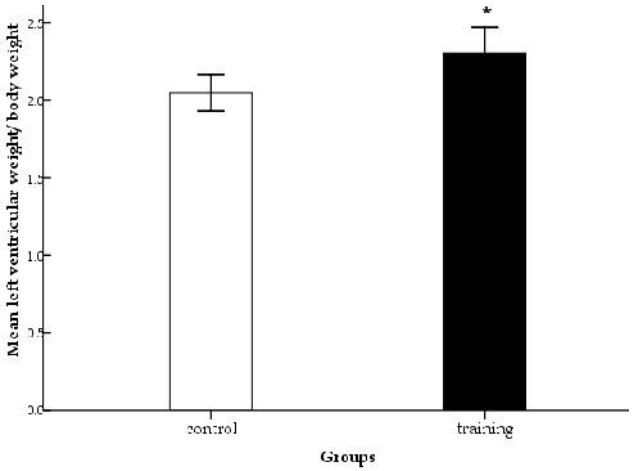
همچنین نتایج آزمون t (t=۳/۸۴۵) نشان داد که میانگین بیان ژن Med13 قلب گروه تجربی نسبت به گروه کنترل در اثر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بیشتر از ۲۰برابر افزایش می‌یابد که این میزان در سطح p = /۰۰۹ معنی دار بود (شکل ۳).

بحث

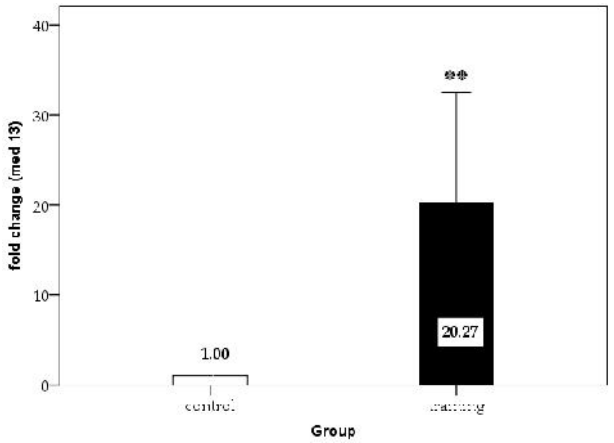
نتایج این پژوهش نشان داد که فعالیت‌های استقامتی ضمن تاثیر بر بطن چپ، موجب افزایش در بیان ژن Med13 می‌شود. نتایج این تحقیق در مورد اثر فعالیت-های استقامتی بر ساختار قلب با پژوهش‌های مشابه همخوانی دارد [۲۸] این تحقیق نشان داد که میزان بیان ژن Med13 در اثر یک دوره فعالیت استقامتی در بطن چپ بیشتر از ۲۰ برابر افزایش می‌یابدکه این افزایش در سطح p<۰/۰۱ معنی‌دار بود. لازم به یادآوری است پژوهشی که تاثیر فعالیت‌های استقامتی را بر بیان ژن Med13 اندازه‌گیری کرده باشد یافت نشد بنابراین نتیجه این پژوهش با توجه به مطالعاتی تفسیر می‌شود که منجر به شناسایی و بررسی سایر جنبه‌های این ژن شده است و یا پژوهش‌هایی که ارتباط این ژن را با سایر پروتئین‌هایی نشان داده‌اند. پژوهش‌ها نشان داده‌اندکه Med13 کمپلکس RNA pol II و دستگاه رونویسی عمومی را تسهیل می‌کند [۱۵] و طیف گسترده‌ای از فعال کننده-های گیرنده تیروئید را فعال می‌کند و همچنین بر عملکرد بهینه گیرنده هورمون تیروئید تاثیر دارد [۱۶]. از طرف دیگر مشخص شده است که میزان هورمون‌های تیروکسین (t4) و تری‌یدوتیرونین (t3) و هورمون محرک تیروئید (TSH) در اثر فعالیت‌های استقامتی افزایش می‌یابد [۱۷] زمانی که فعالیت بدنی منجر به افزایش بیان هورمون‌های تیروئیدی می‌شود آنها بر روی گیرنده خود (موجود در



شکل ۱: ارزیابی هایپرتروفی، نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه بدن در رت‌هایی گروه کنترل و تمرینی.
**=معنی داری در سطح P≤ ۰/۰۱



شکل ۲: نتایج میانگین نسبت‌های وزن بطن چپ به وزن بدن در رت‌هایی گروه کنترل و تمرینی
* =معنی‌داری در سطح P≤ ۰/۰۵



شکل ۳: تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان Med13 عضله قلب در گروه کنترل و تجربی
**= تفاوت میانگین گروه‌ها (تجربی و کنترل) در سطح P≤0.01

هسته
سلول)

که آنها را تحت عنوان (TR[1]) می شناسند عمل می‌کند [۲۹]. مشخص شده است که فعالیت‌های ورزشی موجب بهبود کارکرد گیرنده های بتا یک و آلفا یک هورمون تیروئید آزمودنی‌های مسن حتی نسبت به افراد جوان اما غیر فعال می‌شود، همچنین میزان پروتئین آنها را به طور معنی‌داری نسبت به گروه تمرین نکرده افزایش می‌دهد و ضمنا فعالیت اتصال به DNA این پروتئین (به ناحیه تنظیمی رونویسی MHC آلفا) را افزایش می‌دهد و از این طریق موجب افزایش بیان این پروتئین می‌شود [۲۹] که در نهایت موجب بهبود عملکرد قلب حتی بعد از برخی نارسایی‌ها می شود [۳۰]. از آنجا که فاکتور med 13 در تعامل با گیرنده های هورمون تیروئید است و اثرات هورمون تیروئید را تسهیل می کند [۱۶] و هورمون تیروئید موجب القایMHC نوع آلفا می‌شود، احتمالا افزایش آن در بافت بطن چپ در این تحقیق بعد از ۱۴ هفته فعالیت استقامتی نشانه‌ای باشد از این حقیقت که فعالیت بدنی با افزایش این میانجی اثرات هورمون تیروئید بر بافت قلب را تسهیل می‌کند که پیامد آن تغییرات ساختاری قلب و همچنین عملکردی آن است موضوعی که در این تحقیق نیز مشاهده شد. نتایج این تحقیق نشان داد که فعالیت‌های استقامتی موجب تغییراتی در ساختار قلب می‌شود که به نظر می‌رسد این تغییرات با تاثیر در میزان بیان ژن حمایت می شود که از جمله آن افزایش med13 است.

در پی فعالیت بدنی که منجر به هایپرتروفی قلب می‌شود بیان ایزوفرم‌های نوع آلفای MHC در قلب نیز افزایش می یابد [۱۹] و فعالیت ATPase ایزوفرم نوع آلفاپروتئین MHC بیشتر است، به همین دلیل سرعت کوتاه‌شدن سریع‌تری دارند و تعداد بیشتر این ایزوفرم در قلب به معنی مقاومت سیستولیک کمتر و ظرفیت ذاتی بیشتر برای ایجاد جریان خون است [۳۱] اما مقادیر این ایزوفرم در زمان نارسایی قلبی و هایپرتروفی پاتولوژیکی کاهش می‌یابند به طوری که تقریبا غیرقابل ردیابی است [۱۴].

این تحقیق در نوع خود جز اولین پژوهش‌ها در این مورد بود بنابراین عدم تحقیقاتی مشابه جهت مقایسه نتایج این تحقیق با آنها، مهمترین محدودیت این تحقیق بود، همچنین این تحقیق نتوانست میزان پروتئین MHC نوع آلفا و همچنین میزان پروتئین med13 که در حقیقت واحدهای عملکردی تغییرات ژنی می‌باشند را اندازه گیری کند، بنابراین در تعمیم یافته‌های این پژوهش باید جانب احتیاط را نگه داشت. در پایان پیشنهاد می شود پژوهشی صورت گیرد که میزان پروتئین med13 در پاسخ به فعالیت استقامتی در قلب را اندازه‌گیری کند.

نتیجه گیری

با توجه به تاثیر فعالیت‌های استقامتی بر اندازه توده بطن چپ و شاخص های آن به نظر می‌رسد بخشی از این تاثیرات ناشی از افزایش بیان ژن "زیر واحد ۱۳ کمپلکس واسطه"باشد و از این طریق بافت قلب به فعالیت های استقامتی پاسخ می دهد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش (کد ۹۰۰۰۷۰۱۴) با حمایت مالی دفتر حمایت از طرح‌های پژوهشی ریاست جمهوری انجام شد.

1- Thyroid Hormone

References

1. Fathi M, Rahmani Nia F, Moradpoorian MR, Asgari M, Rezaee R, The Relationship between Maximum Aerobic Power and Coronary Heart Disease Risk Factors, World Journal of Sport Sciences 2009;2(1): 01-6.
2. Fathi M, Gharakanlou R, Abroun S, Mokhtari-Dizaji M, Rezaei R, The evaluation of cardiac changes following endurance training in male Wistar rats, yafteh (in persian). 2014;15(5):112-23[Persian].
3. Fathi M, Gharakanlou R, Rezaei R, The Effect of 14-Week Endurance Training on Left Ventricle HDAC4 Gene Expression of Wistar Male Rat, Journal of Sport in Biomotor Sciences 2014;11(1):1-15[Persian].
4. Pinho RA, Pinho CA, Tromm CB, Pozzi BG, Souza DR, Silva LA, "et al", Changes in the cardiac oxidative metabolism induced by PGC-1{alpha}: response of different physical training protocols in infarction-induced rats, Int J Cardiol 2013;168(4):4560-2.
5. Hill JA, Olson EN, Cardiac plasticity, N Engl J Med. 2008;358(13):1370-80.
6. Weiner RB, Baggish AL, Exercise-induced cardiac remodeling, Progress in cardiovascular diseases 2012;54(5):380-6.
7. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE, The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function,Circulation 2000;101(3):336-44.
8. Farup J, Kjolhede T, Sorensen H, Dalgas U, Moller AB, Vestergaard PF," et al", Muscle morphological and strength adaptations to endurance vs. resistance training, J Strength Cond Res. 2012;26(2):398-407.
9. D'Andrea A, Limongelli G, Caso P, Sarubbi B, Della Pietra A, Brancaccio P, "et al", Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart, Int J Cardiol 2002;86(2-3):177-84.
10.Weeks KL, McMullen JR,The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes? Physiology (Bethesda) 2011;26(2):97-105.
11.Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways, Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(8):589-600.
12.Konopka AR, Trappe TA, Jemiolo B, Trappe SW, Harber MP, Myosin heavy chain plasticity in aging skeletal muscle with aerobic exercise training, The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2011;66(8):835-41.
13.Swynghedauw B, Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles, Physiol Rev. 1986;66(3):710-71.
14.Miyata S, Minobe W, Bristow MR, Leinwand LA, Myosin heavy chain isoform expression in the failing and nonfailing human heart, Circ Res. 2000;86(4):386-90.
15.Belakavadi M, Fondell JD, Role of the mediator complex in nuclear hormone receptor signaling, Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology 2006;156:23-43.
16.Ito M, Roeder RG, The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone receptor function, Trends Endocrinol Metab. 2001;12(3):127-34.
17.Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, "et al", Exercise intensity and its effects on thyroid hormones, Neuro Endocrinol Lett. 2005;26(6):830-4.
18.Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B, Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system, Recent Prog Horm Res. 2004;59:31-50.
19.Jin H, Yang R, Li W, Lu H, Ryan AM, Ogasawara AK, "et al",Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000;279(6):2994-3002.
20.Sun L, Shen W, Liu Z, Guan S, Liu J, Ding S, Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients, Life Sci. 2010;86(1-2):39-44.
21.Farriol M, Rossell J, Schwar S, Body surface area in Sprague-Dawley rats. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 1997; 77 (0931-2439):61-5.

22.Tang H, Macpherson P, Marvin M, Meadows E, Klein WH, Yang XJ,“ et al”, A histone deacetylase 4/myogenin positive feedback loop coordinates denervation-dependent gene induction and suppression, Mol Biol Cell 2009;20(4):1120-31.
23.Silver N, Cotroneo E, Proctor G, Osailan S, Paterson KL, Carpenter GH, Selection of housekeeping genes for gene expression studies in the adult rat submandibular gland under normal, inflamed, atrophic and regenerative states, BMC Mol Biol. 2008;9:64.
24.Yuan JS, Reed A, Chen F, Stewart CN, Jr, Statistical analysis of real-time PCR data, BMC Bioinformatics 2006;7:85.
25.Wong ML, Medrano JF,Real-time PCR for mRNA quantitation, Biotechniques 2005;39(1):75-85.
26.Gunning P, O’neill G, Hardeman E, Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space, Physiological reviews 2008;88(1):1-35.
27.Pfaffl MW, A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR, Nucleic Acids Res. 2001;29(9):45.
28.Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W, Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging, J Am Coll Cardiol. 2002;40(10):1856-63.
29.Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Tanabe T, Takanashi M, Matsuda M, “et al”, Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;286(5):H1696-705.
30.Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM, A Meta-Analysis of the Effect of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients: The Benefit Depends on the Type of Training Performed, Journal of the American College of Cardiology, 2007;49(24):2329-36.
31.Barany M,ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening, The Journal of general physiology 1967;50(6):Suppl:197-218.

Original Article

Increase of the rate of "mediator complex subunit 13" gene expression in left ventricle due to endurance activity

Fathi M[1], *Abroun S* [2]*

[1] Assistant professor, Physical Education Department, Lorestan University, Khorramabad, Iran.
[2] Associate professor, Hematology Department, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
***Corresponding Author:** Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
Email: abroun@modares.ac.ir

Abstract

Background & Objective: *Endurance activity and "mediator complex subunit 13" significantly influence on structure and tissue of heart. The purpose of this study was to investigate the effects of a long time endurance activity program on "mediator complex subunit 13" gene expression in the left ventricle.*

Materials and Methods: *14 rats under controlled conditions were housed and after familiarization randomly were assigned into control and Experimental groups, the experimental group performed an endurance activity program (14 weeks) on motorized treadmill, and then 48 hours after the end of the last session were anesthetized and sacrificed. The left ventricle of the heart was removed. Real time RT-PCR method was used to determine the expression levels of "mediator complex subunit 13" gene in the left ventricle. Finally t-test was used to evaluate collected data.*

Results: *The results of this research showed, physical activity not only influences on heart weight indices, but also it enhances "mediator complex subunit 13"gene expression in left ventricle of trained rats.*

Conclusions: *Given to the effects of endurance activity on the size of left ventricle and its indices, it seems part of these effects were related to "mediator complex subunit 13 " gene expression.*

Keyword:*"mediator complex subunit 13"gene, endurance activity, left ventricle*

Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2015;7(4): 875-884

Recivied:28 Feb 2015
Revised:10 Aug 2015
Accepted:17 Nov 2015