

تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های miR-1 و miR133-a در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد

پدرام قربانی^۱، محمدرضا کردی^۲، عباسعلی گایینی^۳، رضا نوری^۴
سارا کربلایی^۵

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، پردیس بین‌الملل کیش

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران*

۳. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران

۴. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، پردیس بین‌الملل کیش

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۸/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۲۷

چکیده

این پژوهش با هدف ارزیابی اثر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های miR-1 و miR-133a در رت‌های ویستار نر مبتلا به آنفارکتوس میوکارد انجام شد. دوازده سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم و مبتلا به آنفارکتوس میوکارد در دو گروه تجربی (۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل با هر تناوب شامل چهار دقیقه دویدن در شدتی معادل ۸۵-۹۰ درصد VO2max و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت دویدن معادل ۶۰-۵۰ درصد VO2max برای چهار روز در هفته و به مدت شش هفته) و گروه کنترل (بدون مداخله تمرینی) قرار گرفتند. بیان ژن‌های ذکر شده بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس نسخه ۱۸ به روش آماری تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند. یافته‌ها نشان داد که مقادیر miR-1 در گروه HIIT (۴/۳۳mg/ml) به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل (۳/۵۴۱ mg/ml) ($P=0.012$) بود. همچنین، مقادیر miR-133a نیز در گروه HIIT (۴/۸۷۶mg/ml) بیشتر از گروه کنترل بود ($P \leq 0.001$). به‌طور کلی، شش هفته تمرین تناوبی با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max، به افزایش بیان ژن‌های miR-133a و miR-1 در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد منجر می‌شود.

واژگان کلیدی: miR-133-a و miR-1، آنفارکتوس میوکارد، رت‌های نر، تمرین تناوبی شدید

مقدمه

آنفارکتوس میوکارد^۱ (MI) به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی ناتوان‌کننده و مرگ‌آور، ناشی از انهدام و مرگ سلولی دائم و برگشت‌ناپذیر در بخشی از عضله قلب است. آسیب بافتی ناشی از آنفارکتوس میوکارد، نتیجه یک رویداد ایسکمی اولیه و به‌ویژه تحت‌تأثیر مدت زمان ایسکمی بوده و حاصل ری پرفیوژن میوکارد است. با ری پرفیوژن مقادیر اکسیژن به حال اول باز می‌گردد و موجی از گونه‌های فعال اکسیژن به‌ویژه در آغاز ری پرفیوژن مشاهده می‌شود. این رویدادها روی هم، سبب بازشدن منافذ نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شوند که نتیجه آن مرگ سلولی از راه نکروزیس و آپوپتوزیس است؛ در نتیجه، در ناحیه آسیب‌دیده واکنش التهابی روی می‌دهد و زخم فیبروزه در ناحیه دچار سخته و ناحیه سالم اطراف آن تشکیل می‌شود. بافت فیبروزه یکپارچگی ساختاری قلب را مختل کرده و با ترمیم ضایعه پس از آنفارکتوس میوکارد تداخل می‌کند و روی هم‌رفته فنوتیپ قلب از وضعیت سالم به بیمار تغییر می‌یابد (۱).

میکرو آر. ان. ای‌ها مولکول‌های ریبونوکلیک اسید^۲ (RNA) کوچک تک‌زنجیره‌ای غیرکدکننده با حدود ۲۲ نوکلئوتید هستند که از طریق جفت‌شدن با نواحی نسبتاً مکمل RNA پیامبر^۳ (mRNA) در نواحی ترجمه‌نشده^۴، بیان mRNA را مهار یا منجر به تجزیه آن می‌شوند (۲). میکرو آر. ان. ای‌ها^۴ (miRNAs) تنظیم‌کنندگان کلیدی برنامه‌های ژنتیکی مانند عملکرد اندوتلیال، متابولیسم چربی، تکامل قلبی، هایپرتروفی بطنی و اختلال ضربان قلب پس از آنفارکتوس میوکارد هستند (۳). در پژوهش‌های متعدد اخیر، نقش miRNAs در ترمیم بافت قلب پس از آنفارکتوس میوکارد بررسی شده است. براساس این مطالعات، miRNAs تمایز سلول‌های بنیادی جنینی را به رده کاردیومیست آغاز می‌کنند. شناخته‌شده‌ترین میکرو آر. ان. ای در این زمینه، miR-1 و miR-133 هستند (۴، ۱).

miR-133 و miR-1 از پیش‌ساز مشترکی مشتق می‌شوند که رونویسی آن توسط فاکتور پاسخ سرمی، MyoD^۵ و Mef2^۶ فعال می‌شود. miR-1 که به‌دلیل فراوانی در عضله قلبی و اسکلتی مایومیو^۷ (myomiR) نامیده می‌شود، فراوان‌ترین miR دخیل در تکامل قلب است. miR-1 تمایز پیش‌سازهای قلبی و خروج آن‌ها را از چرخه سلولی برعهده دارد. miR-133a تنها در عضله قلبی بیان می‌شود، تمایز سلول‌های مزودرمی به سلول‌های پیش‌ساز عضله قلبی و همچنین، تمایز سلول‌های پیش‌ساز به

1. Myocardial Infraction
2. Ribonucleic Acid
3. Messenger RNA
4. MiRNAs
5. Myogenic Differentiation
6. Myocyte Enhancer Factor-2
7. Myocardial miR

کاردیو میست‌ها را مهار می‌کند. در همین راستا، پژوهش‌ها نقش miRNAs را در روند مرگ سلولی پس از آنفارکتوس میوکارد نشان داده‌اند؛ به طوری که افزایش miR-1 و miR-133 در جلوگیری از آپوپتوزیس مؤثر است. افزایش بیان miR-1 و miR-133 در کاردیومیست‌ها، آپوپتوزیس ناشی از استرس اکسایشی را کاهش می‌دهد و اثرهای حفاظتی در برابر مرگ سلولی ناشی از H₂O₂ دارد (۵،۶). در بیماران مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، کاهش miR-1 و miR-133a مشاهده می‌شود (۶،۷).

به طور کلی، ژن‌های درگیر در فرایند آپوپتوز به دو دسته تقسیم می‌شوند: ژن‌هایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند (پرو آپوپتیک^۱) و ژن‌هایی که مانع ایجاد آپوپتوز می‌شوند (آنتی آپوپتیک^۲). هر دو نوع ژن دخیل در آپوپتوز، ظرفیت تنظیم توسط miR ها را دارند. هر miR به تنهایی می‌تواند دو نقش محرک و مهاری داشته باشد که این نقش براساس نوع سلول و نوع ژن درگیر تعیین می‌شود (۸).

miR-133 کاسپاز ۹ و miR-1، HSP60/70^۳ را مهار می‌کنند که هر دو عامل مؤثر در مهار آپوپتوز هستند (۸)؛ بنابراین، هر عاملی که بتواند مقادیر miR-1 و miR-133a را افزایش دهد، قادر به جلوگیری از مرگ سلولی (آپوپتوز) سلول‌های قلبی و کاهش عوارض ناشی از آنفارکتوس میوکارد خواهد بود.

امروزه، فعالیت ورزشی بخش مؤثری در برنامه توان بخشی پس از آنفارکتوس میوکارد به شمار می‌رود؛ از این رو، در سال‌های اخیر به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر عوامل دخیل در آنفارکتوس میوکارد مانند miRs توجه شده است (۹). در همین زمینه نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل تنش‌زا می‌تواند بیان miRs را در عضلات قلبی و اسکلتی تغییر دهد. به علاوه، تمرین ورزشی منجر به بهبود ظرفیت عملکردی، عملکرد سلول‌های اندوتلیال و کاهش التهاب می‌شود. در این میان، نتایج مطالعات گذشته بیانگر تأثیر تمرین تناوبی شدید^۴ (HIIT) بر افزایش مقادیر عوامل بالادستی مؤثر در تنظیم بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 از قبیل بهبود رهایش کلسیم و افزایش مقادیر کلسیم کالمودولین^۵ (CaMK) و میتوزن فعال شده با پروتئین کینازهای^۶ (MAPK) از قبیل

-
1. Pro-Apoptotic
 2. Anti- Apoptotic
 3. Heat Shock Proteins60/70
 4. High Intensity Interval Training
 5. Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase
 6. Mitogen-Activated Protein Kinases

PGC-1 (۱۰) است. در حقیقت، افزایش کلسیم باعث افزایش سطوح طبیعی کلسیم شبکه اندوپلاسمی سارکوپلاسمی^۱ در عضله قلبی می‌شود و باعث فعال شدن کلسیم کالمودولین و هیستون داستیلاز^۲ (SERCA) و در نهایت، افزایش بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 می‌شود. افزون‌براین، افزایش پی.جی.سی.وان آلفا^۳ (HDAC) به‌عنوان عضوی از خانواده میتوزن فعال شده با پروتئین کینازها از مسیری متفاوت با کلسیم باعث افزایش تنظیم بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 خواهد شد (۱۱).

پژوهش‌ها اثبات کرده‌اند که سازگارشدن با تمرینات تناوبی شدید باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون در عضلات و به‌ویژه عضله قلب می‌شود و افزایش در انتقال کلسیم و مقادیر ATP آز و همچنین، PGC-1 α و SERCA و پیش‌ساز BNP^۴ (pro-BNP) باعث بهبود عملکرد بیماران قلبی می‌شوند. این تمرینات عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشند و با افزایش در حجم پایان دیاستول بر عملکرد بهتر قلب مؤثر هستند (۱۱).

تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر نقش تأثیر HIIT بر مقادیر miR-1 و miR-133a در بافت قلب انفارکته انجام نشده است؛ اما درباره تمرینات استقامتی و قدرتی پژوهش‌های متعددی با نتایج متناقضی مشاهده می‌شوند. در پژوهشی، تمرین استقامتی با افزایش miR-1 همراه بود (۱۲). نیلسون^۵ و همکاران (۱۳) گزارش کردند که یک نوبت فعالیت ورزشی استقامتی به افزایش معنادار بیان miR-1 و miR-133a منجر می‌شود؛ اما پس از یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرین استقامتی با همان پروتکل، بیان این دو ژن کاهش یافته است. پژوهش‌های اندکی نیز درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان این ژن‌ها در عضله قلبی انجام شده‌اند. در پژوهشی دیگر، به‌دنبال ۱۰ روز تمرین استقامتی، بیان miR-1 و miR-133a در قلب موش‌ها پس از تمرین استقامتی روی تردمیل، کاهش یافته است (۴).

همان‌طور که گفته شد، شیوه‌های مختلف تمرین به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در miR-1 و miR-133a مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این میان، به تمرین تناوبی شدید با حداقل صرف زمان و تأثیر آن‌ها بر فرایند آپوپتوزیس کمتر توجه شده است و لزوم انجام چنین پژوهش‌هایی احساس می‌شود؛ بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر اجرای شش هفته تمرین تناوبی شدید بر میزان بیان ژن‌های miR-1 و miR-133a در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد انجام شده است.

۱. Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺

۲. Histone Deacetylase

3. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha

4. Pro-Brain Natriuretic Peptide

5. Nielsen

روش پژوهش

در این پژوهش توسعه‌ای، ۱۲ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، به صورت تصادفی به دو گروه شش‌تایی کنترل و تجربی تقسیم شدند. رت‌ها در قفس‌های مجزایی با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی^۱ و طبق چرخه^{۱۲} ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. در ادامه، رت‌ها عمل جراحی شدند و شریان کرونری نزولی سمت چپ^۲ (LAD) آن‌ها مسدود شد و به‌این ترتیب، رت‌ها به آنفارکتوس میوکارد شدید مبتلا شدند (۱۴). برای اطمینان از مبتلا شدن رت‌ها به آنفارکتوس میوکارد، آن‌ها به صورت بی‌هوش با دستگاه اکوکاردیوگرافی (با مارک جی.ای. هاس کر^۳ ساخت کشور آمریکا) اکوکاردیوگرافی داپلر شدند. طی این فرایند، کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ^۴ (FS) به صورت نسبی اندازه‌گیری گردید. رت‌هایی که میزان $FS \leq 35\%$ بودند، به‌عنوان رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد برای این مطالعه انتخاب شدند (۱۴). سپس، رت‌ها به مدت دو هفته، دوره بازیافت بعد از جراحی باز قلب را طی کردند. در هفته‌های سوم و چهارم، رت‌ها با تردمیل (با مارک دانش سالار ایرانیان ساخت کشور ایران) با راه رفتن آرام روی آن با سرعت پنج متر در دقیقه، به مدت پنج دقیقه در روز و چهار روز در هفته آشنا شدند. در این مرحله، تمامی رت‌ها قادر به انجام فعالیت بودند و هیچ‌گونه تلفاتی نداشتند. در پایان هفته چهارم، حداکثر اکسیژن مصرفی^۵ رت‌ها توسط آزمون فعالیت ورزشی بیشینه، مطابق با فرمول و جدول مندرج در پژوهش‌های مورتن^۶ و همکاران (۱۵) و ویسلوف^۷ و همکاران (۱۶) و نیز برای برآورد سرعت اولیه دویدن رت‌ها اندازه‌گیری شد.

سرعت دویدن هر رت روی تردمیل با توجه به حداکثر اکسیژن مصرفی آن به صورت انفرادی محاسبه شد. پس از آن، رت‌ها به مدت دو روز استراحت کردند. در نهایت، رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد که زنده ماندند، به صورت تصادفی به دو گروه تمرین تناوبی شدید و کنترل^۸ (CTRL) تفکیک شدند و پروتکل تمرینی اجرا گردید.

-
1. NIH-Publication
 2. Left Artery Descending
 ۳. GE Healthcare
 4. Shortening Fraction
 5. VO2max
 6. Morten
 7. Wisloff
 8. Control

رت‌های گروه تجربی در تمرین تناوبی شدید (به‌عنوان تمرینی که تأثیر آن بر متغیرهای موردنظر در این پژوهش کمتر بررسی شده است)، چهار روز در هفته به مدت شش هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه به صورت دویدن متناوب روی تردمیل فعالیت کردند. هر تناوب کاری شامل چهار دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۷). رت‌ها قبل از شروع مرحله اصلی تمرین به مدت هشت دقیقه با سرعت پنج متر در دقیقه، روی تردمیل به شکل راه رفتن در برنامه گرم کردن فعالیت می‌کردند. در مقابل، رت‌های گروه کنترل (مبتلا به آنفارکتوس میوکارد) هیچ تمرینی انجام ندادند. پس از گذشت شش هفته و سرانجام، پس از دو روز استراحت، رت‌های باقی‌مانده برای اکوکاردیوگرافی مجدد بی‌هوش شدند و نمونه‌برداری از بافت عضلانی قلب در ناحیه مبتلا به آنفارکتوس میوکارد برای اندازه‌گیری مقادیر RNA ژن‌های miR-133-a و miR-1 انجام شد (نتایج اکوکاردیوگرافی گروه‌های کنترل و تمرین در جدول شماره یک ارائه شده است). نمونه‌ها پس از فریز به آزمایشگاه ژنتیک انتقال داده شدند و در آنجا اندازه‌گیری عوامل ذکر شده به روش کیو.آر.تی- پی.سی.آر^۱ و طی مراحل زیر انجام شد:

- ۱- تهیه نمونه‌های miR-1 و miR-133؛
- ۲- استخراج RNA نمونه‌ها؛
- ۳- بررسی جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر؛
- ۴- سنتز DNA حلقوی از روی RNA؛
- ۵- انجام واکنش ریل تایم پی.سی.آر^۲؛
- ۶- بررسی میزان بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 در نمونه‌های گروه تجربی و گروه کنترل (توسط کیت آزمایشگاهی با مارک بیونر^۳ ساخت کشور کره و دستگاه ریل تایم پی.سی.آر با مارک استپ وان آ.بی.آی^۴ ساخت کشور امریکا و پرایمر با مارک ممرت^۵ ساخت کشور آلمان).

-
1. QRT-PCR
 2. Real Time PCR
 3. Biooneer
 4. Step One ABI
 5. Memmert

جدول ۱- تغییرات کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی (میانگین \pm انحراف استاندارد) در گروه‌های تجربی و کنترل

متغیر و گروه	زمان اکوکاردیوگرافی	کسر تزریقی (%)	کسر کوتاه‌شدگی (%)
گروه تجربی تمرین تناوبی شدید	یک هفته پس از جراحی	۵۹/۵۶۸ \pm ۵/۰۹۵	۲۷/۴۲۱ \pm ۳/۱۲۰
	ده هفته پس از جراحی	۷۷/۴۶۱ \pm ۷/۰۲۲	۴۱/۶۲۵ \pm ۴/۸۴۷
گروه کنترل	یک هفته پس از جراحی	۵۵/۱۳ \pm ۸۵۰/۷۵۸	۲۵/۷ \pm ۶۴۳/۹۶۶
	ده هفته پس از جراحی	۶۴/۳ \pm ۴۸۳/۶۹۵	۳۱/۳ \pm ۳۲۰/۴۶۰

داده‌های آماری جمع‌آوری شده به کمک نرم‌افزار آماری اس.پی.اس.اس نسخه ۱۱۸ تجزیه و تحلیل شدند. برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد و در صورت طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل در سطح معناداری ۰/۰۵ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج

نتایج آمار توصیفی و آمار استنباطی این پژوهش در جدول شماره دو ارائه شده است. نتایج آزمون نشان داد که توزیع داده‌های هر دو گروه در تمام متغیرها طبیعی بود؛ بنابراین، پیش شرط استفاده از آزمون‌های پارامتریک آزمون تی در گروه‌های مستقل برای همه متغیرهای پژوهش برقرار بود.

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که بین دو گروه کنترل و تجربی HIIT در شاخص miR-1 تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0.012$). با توجه به جدول شماره سه، مقادیر شاخص miR-1 در گروه تجربی HIIT بیشتر از گروه کنترل است.

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که بین دو گروه کنترل و تجربی HIIT در شاخص miR-133a تفاوت معناداری وجود دارد ($P\leq 0.001$). با توجه به جدول شماره دو، مقادیر شاخص miR-133a در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است:

جدول ۲- آمار توصیفی و نتایج آماری تی مستقل مربوط به miR-1 و miR-133 در گروه‌های کنترل و تجربی HIIT (میکروگرم بر میلی لیتر)

شاخص	گروه	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف استاندارد	تی مستقل*
miR-1	کنترل	۶	۱/۸۲	۵/۴۱	۳/۵۴۱	۱/۶۱۰	۰/۰۱۲
	تجربی HIIT	۶	۲/۶۱	۶/۹۵	۴/۳۳۳	۲/۰۶۲	
miR-133A	کنترل	۶	۰/۸۲	۱/۱۴	۱/۰۱۰	۰/۱۵۰	۰/۰۰۱
	تجربی HIIT	۶	۴/۲۷	۵/۲۰	۴/۸۷۶	۰/۴۷۴	

*(P-value)

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی شدید کوتاه‌مدت منجر به افزایش بیان ژن miR-1 و miR-133a در عضله قلب رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی شده است. پژوهشی که به‌طور مستقیم به بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان این ژن‌ها پرداخته باشد، یافت نشد؛ اما نتایج این پژوهش با پژوهشی که وینگبانکز^۱ و همکاران (۴) در بررسی تأثیر ۱۰ روز تمرین استقامتی بر بیان ژن miR-1 و miR-133 انجام داده بودند، متناقض بود و با نتایج پژوهش‌های اولاین^۲ و همکاران (۱۲) و نیلسن^۳ و همکاران (۱۳) همسو بود. شاید بتوان دلیل این تناقض‌ها را به تفاوت در آزمودنی‌ها (انسان یا موش)، پروتکل تمرینی (استقامتی، مقاومتی، تناوبی خیلی شدید کوتاه‌مدت و با شدت و مدت متفاوت)، بافت موردسنجش (عضله اسکلتی، عضله قلبی یا پلاسما)، وضعیت قبلی آزمودنی‌ها (سالم یا مبتلا به انفارکتوس میوکارد، تمرین کرده یا بدون تمرین) و نیز زمان نمونه‌گیری نسبت داد. احتمال می‌رود که تمرین تناوبی شدید با تأثیر بر عوامل مؤثر در miRNAs از قبیل RNA پلیمراز III و جابه‌جایی کلسیم و کاسپاز نه و غیره، باعث افزایش بیان ژن miR-1 و miR-133 شده باشد و با متعهدشدن سلول‌های بنیادی جنینی به ردهٔ مزودرمی پیش‌ساز قلبی، در ترمیم بافت قلب پس از MI مؤثر بوده باشد.

استرس اکسایشی ناشی از تمرین تناوبی شدید باعث افزایش RNA پلیمراز III می‌شود که نقش کلیدی در بیان ژن miR-1 و miR-133 دارد. به‌نظر می‌رسد که در اثر سازگاری با تمرینات تناوبی

1. Winbanks
2. Evelyn
3. Nielsen

خیلی شدید جابه‌جایی و انتقال کلسیم بهبود یافته است (۱۱،۱۸) و این امر باعث افزایش سطوح طبیعی میوکاردیال SERCA2 شده است. افزون‌براین، حساسیت میوفیبرهای قلبی به کلسیم در اثر تمرینات تناوبی شدید افزایش یافته است و همین امر باعث فعال شدن کینازهای وابسته به کلسیم - کالمودولین (CaMK) شده است. فعال شدن CaMK نیز HDAC را فعال کرده است (۱۱) و با مهار کاسپاز ۳ و HSP60/70 و کاهش آپوپتوزیس، باعث افزایش RNA پلیمراز III و در نهایت، افزایش بیان ژن های miR-1 و miR-133 شده است که در نهایت، افزایش این عوامل احتمالاً باعث مهار کاسپاز ۳ و HSP60/70 و کاهش آپوپتوزیس شده است.

علاوه‌براین، افزایش PGC-1 که عضوی از خانواده MAPKها است، در اثر تمرین تناوبی شدید از مسیری متفاوت با کلسیم باعث افزایش RNA پلیمراز III و افزایش تنظیم بیان ژن های miR-133 و miR-1 شده است (۱۱).

همچنین، احتمالاً فعال‌سازی اچ.آی.اف-وان‌الفا^۱ (HIF-1 α) باعث سازگاری‌هایی چون بیان ژنی اریتروپوئیتین و بیان ژنی فاکتور رشد اندوتلیال شده است و بیان ژنی آنزیم‌های گلیکولیتیک را آغاز کرده و اثرات منفی قرارگیری در معرض هایپوکسی را کاهش داده است. فعال‌سازی HIF-1 α همراه با اجرای HIIT منجر به کاهش میزان اکسیژن‌رسانی به عضلات اسکلتی شده و این محدودیت همانند بازخورد ناشی از تمرین باعث ایجاد سازگاری‌هایی در عروق خونی از جمله افزایش RNA پلیمراز III و افزایش میزان بیان ژن های miR-1 و miR-133 شده است (۱۱، ۱۰).

به‌طور کلی، نتایج RT-PCR ژن های miR-1 و miR-133a در این پژوهش نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی شدید با افزایش بیان miR-133a و افزایش بیان miR-1 در عضله قلبی موش‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، در کاهش آپوپتوزیس در جهت ترمیم بافت آسیب‌دیده عمل کرده است.

منابع

1. Gerald W, Dorn I. MicroRNAs in Cardiac Disease. *Transl Res.* 2010;157(4): 226–35.
2. Barringhaus KG, Zamore PD. MicroRNAs: Regulating a change of heart. *circulateion.* 2009;119(16):2217-24.
3. Liu NN, Olson E. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development. *Dev Cell.* 2010;18(4):510–25.

4. Winbanks CYY, Ooi J. MicroRNAs differentially regulated in cardiac and skeletal muscle in health and disease: Potential drug targets. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014 Sep;41(9):727-37.
5. Ulaganathan K, James A, Ananthapur V, Nalla P. miRNA regulation during cardiac development and remodeling in cardiomyopathy. *EXCLI J*. 2013;12: 980-92.
6. He B, Xiao J, Ren AJ, Zhang YF, Zhang H, Chen M et al. Role of miR-1 and miR-133a in myocardial ischemic postconditioning. *J Biomed Sci*. 2011; 18:22:18-22.
7. Topkaral V, L Mann D. Clinical applications of miRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Per med*. 2010;7(5):531-48.
8. Subramanian S, Sterr CJ. MicroRNAs as Gatedkeepers of apoptosis. *Cell Physiol*. 2010;31:289-98.
9. Fernandes Silva MM, Oliveira Carvalho V, Veiga Guimarães G, Bacal F, Bocchi EA. Physical exercise and microRNAs: New frontiers in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):459-66.
10. Martin J, Gibala SL, McGee AP, Garnham KF, Howlett RJ, Snow RJ, et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2008;106(3):929-34.
11. Klein J, Mellett L. High-intensity interval training: Rehab considerations for health and cardiovascular risk. *CSM*. 2015;4(5):1-11.
12. Evelyn Z, Séverine L, Aaron PR. MicroRNAs in skeletal muscle and their regulation with exercise, ageing, and disease. *Front Physiol*. 2013;4(266):1-11.
13. Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerstrom T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2010;588:4029-37.
14. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, Ljubkovic M. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):55-64.
15. Morten A, Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):753-60.
16. Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO2 max and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;280(3):1301-10.
17. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisløff et al. Moderate vs high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):161-72.
18. Hamzeh Zadeh Brojeni A, Nazar Ali P, Naghibi S, Nazari M, Kordi MR, Choobineh S. Effect of Four Weeks HIT on the Levels of GH, IGF-1 and Serum Cortisol and some Performance Indicators in Iran Women National Basketball Team. *Sport Biosciences*. 2012;5(4):35-48. (In Persian).

ارجاع دهی

قربانی پدram، کردی محمدرضا، گایینی عباسعلی، نوری رضا، کربلایی فر سارا. تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن های miR-1 و miR133-a در رت های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۸۷-۹۸. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2018.1151

Ghorbani P, Reza Kordi M, Gaeini A, Nuri R, Karbalaefar S. Effect of High Intensity Interval Training on miR-1, miR133-a Gene Expression in Rats with Myocardial Infarction. Sport Physiology. Spring 2018; 10(37): 87-98. (In Persian). DOI: 10.22089/SPJ.2018.1151