Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 22, No. 1, Spring 2022, Pages 84-93

The effect of Endurance Training on Expression of T3 Receptor-Associated Protein-1 (THRAP-1) in Heart, Slow and Fast Twitch Muscles

Fathi M*, Rezaei R, Bahrami M

Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Human sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

**** Corresponding author.*** Tel: +9806633120097, Fax: +9806633120097, E-mail fathi.m@lu.ac.ir

Received: May 1, 2022 Accepted: Aug 3, 2022

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]

[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

ABSTRACT

Background & objectives: Endurance activity affects muscles through changes in hormone-secretion and related receptors. The aim of this study was to evaluate the effect of endurance training on *Thrap1* gene expression in cardiac tissue and fast and slow twitch skeletal muscles in male Wistar rats.

Methods: The subjects of this experimental study were 14 male rats with a mean and standard deviation of 234±34g, all of which were kept in natural conditions (free access to water and food, cycle of darkness and light, suitable temperature and humidity). They were randomly divided into two groups of control (n=7) and experimental (n=7). The experimental group had endurance activities 6 sessions per week at the speed of 30 meters per minute for 14 weeks. 48 hours after the last training session, they were anesthetized and dissected under sterile conditions, and Real- time RT-PCR method was employed to determine the gene expression. Finally,a t-test was used to evaluate the data.

Results: The results of this study showed that the expression of the *Thrap1* gene in the soleus muscle (p=0.001) and heart (p=0.001) of experimental rats increased significantly, while there was not a significant change in the expression of the *Thrap1* gene in fast twitch muscles (p=0.508) due to endurance activity.

Conclusions: It seems the expression of the *Thrap1* gene in slow twitch muscles is more affected than fast twitch muscles by endurance activity.

Keywords: Endurance Activity; THRAP-1; Soleus Muscle; Heart

تاثیر فعالیت استقامتی بر بیان ژن پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین در عضلات قلبی و اسکلتی

محمد فتحی*، راضیه رضایی، مصطفی بهرامی

گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۶۶۳۳۱۲۰۰۹۷ فاکس: ۰۶۶۳۳۱۲۰۰۹۷ پست الکترونیک: fathi.m@lu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت استقامتی از طریق تغییر در ترشح هورمون‌ها و گیرنده‌های مرتبط بر عضلات تاثیر می‌گذارد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر فعالیت استقامتی بر بیان ژن Thrap1 در بافت قلب و عضلات اسکلتی در موش‌های نر نژاد ویستار بود.

روش کار: آزمودنی‌های این پژوهش تجربی ۱۴ موش صحرایی (با میانگین وزنی ۳۴±۲۳۴ گرم) بودند که در شرایط طبیعی (دسترسی آزاد به آب و غذا، چرخه تاریکی و روشنایی، دما و رطوبت مناسب) نگهداری و به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۷ سر) و تجربی (۷ سر) تقسیم شدند. گروه تجربی ۶ جلسه در هفته، با سرعت ۳۰ متر در دقیقه به مدت ۱۴ هفته فعالیت استقامتی داشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بی هوش و در شرایط استریل تشریح شدند، با استفاده از روشReal time RT-PCR میزان بیان ژن پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین در بافت قلب، عضله بازکننده دراز انگشتان (EDL) و عضله نعلی اندازه‌گیری شد. در نهایت از آزمون آماری تی برای ارزیابی اطلاعات استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که فعالیت استقامتی میزان بیان ژن پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین در عضله نعلی (p=۰/۰۰۱) و در عضله قلب (p=۰/۰۰۱) را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد، در صورتی که تاثیر معنی‌داری بر بیان این ژن در عضلات تندانقباض (p=۰/۵۰۸) ندارد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت استقامتی بیان ژن پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین در عضلات کندانقباض (بافت قلب و عضله نعلی) را بیشتر از عضلات تندانقباض تحت تاثیر قرار می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: فعالیت استقامتی، THRAP-1، عضله نعلی، قلب

دریافت: ۱۴۰۱/۲/۱۱ **پذیرش:** ۱۴۰۱/۵/۱۲

مقدمه

هورمون‌های تیروئید بر رشد، تمایز سلولی، متابولیسم و سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی تاثیر دارد به طوری که کمبود این هورمون در انسان موجب نقص در رشد، نقص در روند متابولیسم و همچنین عملکرد معیوب سایر اندام‌ها می‌شود [۱]. عمل هورمون تیروئید از طریق گیرنده‌های هورمون تیروئید (TRs) صورت می‌گیرد، که این گیرنده‌ها عضوی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای هستند که تحت عنوان فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

شناخته شده‌اند [۲،۱]. TRs دارای ناحیه عملکردی هستند که سبب اتصال DNA با هورمون و ایجاد کمپلکس هورمون-DNA و تعامل با دیگر فاکتورها و کوفاکتورها می‌شوند [۳]. عملکرد اصلی فاکتور رونویسی گیرنده هورمون تیروئید به عنوان یک فاکتور رونویسی تنظیم بیان ژن به وسیله عناصر حساس به هورمون در ناحیه پروموتور این ژن‌ها است [٤].

اجرای فعالیت‌های بدنی که عمدتاً با چالش‌های متابولیکی همراه است موجب برانگیختن طیف وسیعی از پاسخ‌ها و سازگاری‌ها در سیستم قلبی تنفسی، بافت عضلات و ترشح هورمون‌های درگیر در متابولیسم به خصوص هورمون‌های تیروئید می‌شود [۵]. از آنجایی که این هورمون‌ها در متابولیسم نقش مهمی دارند پژوهش‌های زیادی نیز با رویکرد تاثیر فعالیت‌بدنی بر میزان ترشح آنها، بافت‌های تحت تاثیر و همچنین فاکتورهای رونویسی مرتبط با این هورمون‌ها متمرکز شده است، و افزایش میزان ترشح هورمون تیروئیدی بر اثر فعالیت‌های استقامتی امری شناخته شده است [۷،۶] و مشخص شده که گیرنده‌های هورمون تری یدوتیرونین T3 در ایجاد سازگاری و همچنین پاسخ قلب با ایسکمیک، اضافه‌کار باری و اضافه‌کار فشاری قلب نقش دارند [۸،۷]. البته میزان شدت و مدت فعالیت ورزشی بر میزان ترشح این هورمون موثر است به این معنی که فعالیت‌های شدیدتر موجب افزایش بیشتری در ترشح آن می‌شود [۸].

از بین عواملی که هدف هورمون تیروئید است و به صورت یک هم‌فعال‌گر[1] بر عملکرد این هورمون تاثیر دارد می‌توان به فاکتور پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین (THRAP-1)[2] اشاره کرد، که یک تنظیم کننده مثبت و منفی سیگنال تری‌یدوتیرونین است و در اتصال به ATP، RNA، DNA، فسفوپروتئین‌ها، فعال‌سازی هم‌فعال‌گراها و تنظیم کننده‌های رونویسی نقش دارد. THRAP-1 در غیاب فاکتورهای رونویسی TFIID [3] موجب اتصال فاکتورهای رونویسی از جمله RNA پلیمراز به جعبه TATA[4] در پروموتور ژن‌های مرتبط (با هورمون تیروئید) می‌شود، اتصال RNA پلیمراز به DNA در محل جعبه TATAموجب آغاز رونویسی از DNA می‌شود [۹].

همانطوری که ذکر شد هم‌فعال‌گر THRAP-1 در تنظیم بیان ژن‌های هدف هورمون تیروئید درگیر است و موجب فعال‌سازی پیام‌رسان‌های ثانویه و همچنین پاسخ‌های سلولی می‌شود [٤]. این هم‌فعال‌گر دارای ۶ ایزوفرم می‌باشد که در عضلات، قلب، بافت چربی قهوه‌ای و برخی دیگر از بافت‌ها بیان می‌شود [۱۱،۱۰]. اهمیت این هم‌فعال‌گر در تنظیم اثرات هورمون تیروئید بر بافت‌های مانند قلب و عضلات و همچنین تاثیر فعالیت‌های استقامتی بر آنها به خوبی مشخص شده است [۱۳،۱۲] به طوری که بخشی از تجدیدساختار ایجاد شده در قلب توسط فعالیت ورزشی را به هورمون تیروئید نسبت داده‌اند [۱۵،۱٤]. اما اینکه نقش گیرنده‌ها، هم‌فعال‌گرها تیروئید در ایجاد این تجدید ساختارها چقدر است روشن نشده، بنابراین سوالی که مطرح است این است که آیا ژن فاکتور پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون T3 در اثر فعالیت‌های استقامتی در عضلات اسکلتی تندانقباض، کندانقباض و عضله قلب دچار تغییر بیان می‌شود؟ بنابراین هدف این پژوهش بررسی تاثیر یک دوره فعالیت استقامتی بر بیان ژن پروتئین-۱ متصل به گیرنده هورمون تری‌یدوتیرونین در بافت قلب و عضلات اسکلتی تند و کند انقباض است.

[1] Coactivator
[2] T3 Receptor Associated Protein-1
[3] Transcription Factor II D
[4] TATA Box

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

روش کار

متغیرهای وابسته این پـژوهش بنیـادی کـه بـه روش تجربی انجام شد، ارزیابی میزان بیـان ژن THRAP-1 در عضله قلب، نعلی و EDL [1] و متغیر مستقل آن یک دوره فعالیت استقامتی (۱٤ هفته) بود. آزمـودنی‌هـای این پژوهش ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بـا ۵ هفته سن و وزن اولیه ۲۰±۱۱۳گـرم بودنـد کـه از انستیتو پاستور تهیه شدند و بعد از انتقال به آزمایشگاه حیوانات به مدت ۳ هفته در ٤ قفس یکسان در شرایط مناسب آزمایشـگاهی (دسترسـی آزاد بـه آب و غـذا مخصوص رت، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، میانگین دما ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد) تا رسیدن به سن بلوغ (۸ هفته) نگهداری شدند. بعد از ۸ هفته نگهداری، وزن آنها بـه ۳٤±۲۳٤ گـرم رسـید. در انتهـای هفتـه هشـتم (رسـیدن بـه بلـوغ) یـک دوره عـادت‌پـذیری (دویدن روی تردمیل ویژه حیوانات) طـی ۱۰ روز، (۵ جلسه) دویدن روی تردمیل (سرعت ۹متر در دقیقـه) و هر جلسه به مدت ۵ دقیقـه اجـرا شـد [۱۶]. بعـد از دوران عادت‌پـذیری، مـوش‌هـای صـحرایی بـه طـور تصـادفی بـه دو گـروه کنتـرل (۱۰ سـر) و تجربـی (۱۰سر) تقسیم شدند. از آنجایی که از گروه تجربی ۳ سر نتوانست برنامه تمرینی را به پایان برساند به طور تصادفی سه سر از گروه کنترل نیز حذف شد، بنابراین تعداد نهایی به ۱٤ سر کاهش یافت. نمونه‌هـای بافـت استفاده‌شده در این پژوهش متعلق به آزمودنی‌هـای (دو گروه کنتـرل و تمـرین) رسـاله دکتـرا بـا عنـوان «بررسی تاثیر یـک دوره تمـرین هـوازی بـر فعالیـت مـــالون دی‌آلدئیـــد(MDA) و ظرفیـــت‌هـــای آنتی‌اکسیدانی بافت قلب موش‌های صحرایی نر نـژاد ویستار سالم و دیابتی شده بـا استرپتوزروتوسـین» بـا کـــد اخـــلاق IR.ABADANUMS.REC.1398.060 بود.

برنامه تمرینی

با استفاده از منابع موجود یک برنامه تمرین اسـتقامتی برای موش‌های صحرایی در نظر گرفته شـد [۱۸،۱۷]. این برنامه شامل ۱٤ هفته، هفته‌ای ۶ روز دویدن روی نوارگردان بود که هر جلسه با یک بخش ۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۲ متر در دقیقه با هدف گرم‌کـردن شـروع می‌شد. در جلسه اول، بخش اصلی پروتکـل ۱۲ دقیقـه بود، اما به طور هفتگی مدت زمان بخش اصلی پروتکل افزایش می‌یافـت (در هفتـه اول تـا سـوم، هـر روز ۲ دقیقه به مدت زمان اجرای بخش اصلی پروتکل اضافه شد)، به طوری که در پایان روز بیسـتم، مـدت زمـان بخش اصلی پروتکل به ۵۰ دقیقه رسـید و بـا در نظـر گرفتن پنج دقیقه برای گرم‌کردن و ۵ دقیقه نیز برای سردکردن، مدت زمان کل تمرین به۶۰ دقیقه رسید. تمرین با سرعت ۲۰ متر در دقیقه شـروع شـد و هـر هفته ۲ متر بر دقیقه بـه سـرعت اضـافه گردیـد؛ بـه طوری‌که در پایان هفتهٔ ششـم بـه ۳۰ متـر در دقیقـه رسید. نهایتاً در هفته‌های هفتم تـا دهـم بـه تـدریج ۵ درجه بر شیب نوارگردان (ابتدای هر هفته تقریباً ۱/۲ درجه شیب) اضافه شد. پروتکل تمرینی بین سـاعات ۵ تـا ۷ بعـد از ظهـر اجـرا مـی‌شـد. در انتهـای دسـتگاه نـوارگردان، یـک شـوک الکتریکـی بـرای جلـوگیری از توقف حیوان، تعبیه شده بـود. در زمـان ارائـه برنامـه تمرینی رت‌هـایی کـه نمـی‌توانسـتند دوره تمرینـی را ادامه دهند کنار گذاشته شدند (جدول ۱).

طبق پژوهش‌های قبلی شدت این برنامه برای مـوش صحرایی حدود ۷۰ درصد Vo_2max بود، [۱۸،۱۹]. در پایان پروتکل، ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه موش‌ها بـــا ترکیبـــی از کتـــامین (۵۰ میلـــی‌گـــرم بـــه ازای هرکیلـوگرم) و زایلازیـن (۵ میلـی‌گـرم بـه ازای هـر کیلوگرم) بی‌هوش شـدند. بعـد از بـی‌هوشـی کامـل، بافت قلب، عضله نعلی (عضـله کنـد انقبـاض) و عضـله بازکننده بلند انگشتان (عضله تند انقباض) تحت شرایط استریل خارج شد.

[1] Extensor Digitorum Longus

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

جدول ۱. خلاصه‌ای از اجرای پروتکل فعالیت استقامتی پژوهش در طی ۱۴ هفته

بخش / شاخص	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین	سرد کردن	نحوه تغییرات شاخص‌ها طی ۱۴ هفته پروتکل
زمان	۵ دقیقه	۵۰ دقیقه	۵ دقیقه	از ۱۲ دقیقه طی ۲۳ روز به ۵۰ دقیقه رسید
سرعت	۱۲ متر در دقیقه	۳۰ متر در دقیقه	۹ متر در دقیقه	از ۲۰ متر در دقیقه طی ۵ هفته به ۳۰ متر در دقیقه رسید
شیب	صفر	۵ درجه	صفر	به تدریج ۵ درجه شیب از هفته هفتم تا دهم اضافه شد

روش انجام آزمایش جهت بررسی بیان ژن

استخراج RNA از بافت

برای استخراج RNA طبق دستورالعمل به ۱۰۰ میلی‌گرم بافت (هموژن شده) داخل میکروتیوب ۱ میلی‌لیتر ترایزول (Invitrogen) اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد، سپس ۰/۲ میلی‌لیتر کلروفرم سرد اضافه شد و سپس حدود ۲ تا ۳ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد، بعد از سانتریفیوژ (شرکت اپندورف[1] کشور آلمان) مایع رویی به دقت برداشته شد. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر ایزوپروپانول سرد اضافه شد و بعد از Overnight روز بعد میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه مجدداً سانتریفیوژ شدند. مایع رویی با دقت خارج شد و ۱ میلی‌لیتر اتانول خالص سرد به آن اضافه شد و در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه با ۷۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سپس خشک شدند، بعد از اضافه‌کردن آب، غلظت و نسبت جذبی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر ارزیابی شد که نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر برای تمام نمونه‌ها بین ۱/۶ تا ۱/۸ بود.

مراحل ساخت cDNA

در پایان این مرحله برای رونویسی RNA به cDNA از کیت شرکت ترموساینتفیک (Thermo Scientific با Cat # K1621) استفاده شد. تمام مراحل مطابق دستورالعمل شرکت سازنده با استفاده از Random Hexamer انجام شد.

Real-time PCR

قبل از ارزیابی نهایی بیان ژن، میزان کارآیی[2] ژن رفرنس (GAPDH) و ژن هدف (THRAP-1) برای هر عضله (جدول ۲) بررسی شد، در ادامه با استفاده از سایبرگرین مسترمیکس شرکت تاکارا ژاپن (Cat#RR820L) و روش نسبی و طبق فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن THRAP-1 محاسبه شد [۲۰].

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های کمی به دست آمده از دستگاه Real Time PCR (شرکت Applied Biosystem) که به‌صورت CT[3] بودند. با استفاده از نرم افزار Excel به ΔΔct تبدیل شدند و سپس با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta C}$ اعداد نهایی به دست آمد. با انتقال این اعداد به نرم‌افزار SPSS-20 ابتدا نرمال‌بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو- ویلکس[4] ارزیابی و سپس برای تعیین اختلاف میانگین گروه تجربی از گروه کنترل از آزمون تی مستقل استفاده شد.

[1] Eppendorff

[2] Efficiency
[3] Cycle Threshold
[4] Shapiro-Wilks

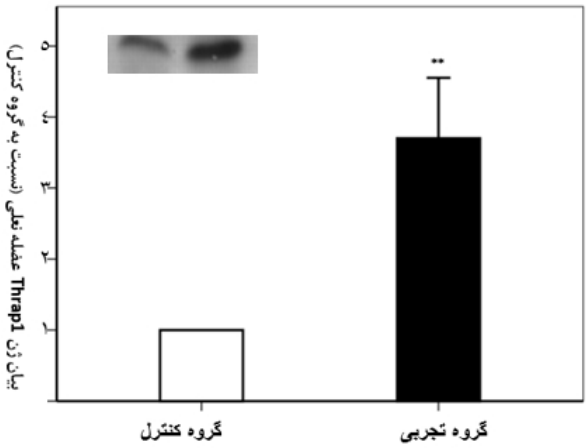
[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

جدول ۲. مشخصات پرایمرهای ژن هدف و ژن رفرنس مورد استفاده در پژوهش

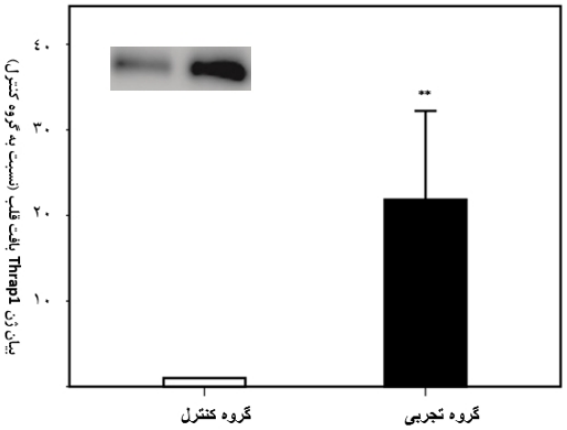
name		Sequence 5′-3	NCBI Reference Sequence	Product size
GAPDH	F	AACCCATCACCATCTTCCAG	NM_017008.4	74
	R	CACGACATACTCAGCACCAG		
THRAP-1	F	AGATGTACTCGGTGTTTGGC	NM_001107035.1	139
	R	GCCATTCTCCCATACTCCATC		

یافته‌ها

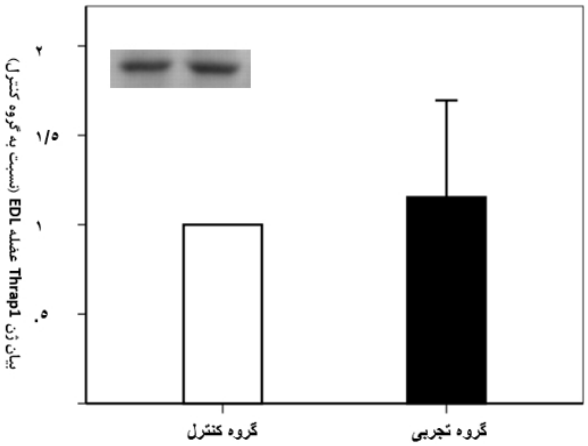
۱۴ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن THRAP-1عضله نعلی در رت‌های تجربی نسبت به رت‌های گروه کنترل شد (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۱). همچنین نتایج آزمون تی نشان داد که یک دوره فعالیت استقامتی ۱۴ هفته‌ای منجر به افزایش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱) در بیان این ژن در عضله قلب نیز می‌شود به گونه‌ایی که میزان افزایش بیان این ژن تا ۲۳ برابر افزایش داشت (نمودار ۲). در صورتی که نتایج آزمون تی نشان داد (t=۰/۶۹۷) بیان این ژن در عضله تند انقباض تحت تاثیر فعالیت استقامتی قرار نمی‌گیرد (p=۰/۵۰۸) (نمودار ۳).



نمودار ۱. تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن THRAP-1 (نرمال شده با ژن GAPDH) همراه با تصاویر RT-PCR در قسمت بالا (منطبق بر نمودار) در عضله نعلی (عضله کند انقباض) گروه کنترل وتجربی. ** = تفاوت میانگین بیان THRAP-1 در دو گروه در سطح p≤۰/۰۱ معنی دار است



نمودار ۲. تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن THRAP-1 (نرمال شده با ژن GAPDH) همراه با تصاویر RT-PCR در قسمت بالا (منطبق بر نمودار) در عضله قلب گروه کنترل و تجربی. ** = تفاوت میانگین بیان THRAP-1 در دو گروه در سطح p≤۰/۰۱ معنی دار است



نمودار ۳. تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن THRAP-1 (نرمال شده با ژن GAPDH) همراه با تصاویر RT-PCR در قسمت بالا (منطبق بر نمودار) در عضله EDL (عضله تند انقباض) گروه کنترل و تجربی

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که تاثیر فعالیت‌های استقامتی بر بیان ژن THRAP-1در عضلات کندانقباض و تندانقباض متفاوت است و مشخص شد که بیان این ژن در عضله قلب و عضله کندانقباض نعلی در اثر فعالیت استقامتی افزایش می‌یابد هرچند میزان این افزایش در بافت قلب چند برابر بیشتر از عضله نعلی بود اما در یک راستا بودند. نکته‌ای که در این پژوهش جالب به نظر می‌رسد عدم تغییر معنی‌دار بیان این ژن در عضلات تندانقباض بود که بعد از ۱۴ هفته تمرین استقامتی تغییری مشاهده نشد. از آنجایی که اجرای فعالیت‌های استقامتی نیازمند زمان زیادی است، عمدتاً سازگاری‌های رخ داده در عضلات اسکلتی ناشی از چالش‌های متابولیکی ایجادشده می‌باشد که متناسب با این چالش‌ها عضلات و فاکتورهای مرتبط با ایجاد سازگاری، در عضلات درگیر دچار تجدیدساختار می‌شوند [۲۱]. افزایش میزان هورمون‌های تیروئیدی (T3 و T4) در اثر فعالیت استقامتی امری است ثابت شده [۲۲] هرچند برای این افزایش، شدت فعالیت استقامتی باید بالا باشد [۲۳]، زیرا در پاسخ به افزایش هورمون‌های تیروئید میزان بیان گیرنده‌های آلفا و بتای آن کاهش می‌یابد [۲۴] که ناشی از حلقه بازخورد فیدبک منفی بین هورمون و گیرنده باشد. در ارتباط با تاثیر فعالیت استقامتی بر بیان ژن THRAP-1 ما نتوانستیم پژوهشی بیابیم که اثر فعالیت استقامتی را بر بیان این ژن حتی در سایر بافت‌ها ارزیابی کند، بنابراین نمی‌توان نتایج این پژوهش را با مطالعات دیگر مقایسه کرد و به ناچار به مکانیزم‌های احتمالی تغییر بیان آن در عضلات تند و کند انقباض با توجه به مطالعات قبلی می‌پردازیم. پروتئین THRAP-1 در ارتباط با تاثیرگذاری اثر هورمون‌های تیروئید و گیرنده‌های آن نقش مهمی بازی می‌کند، به طوری که واسطه ارتباط بین رونویسی فعال شده به وسیله گیرنده تیروئید از روی الگوی DNA در ارتباط با ماشین رونویسی است و همراه با سایر فاکتورهای رونویسی و دیگر گیرنده‌ها در تجدید ساختار کروماتین جهت فراهم‌سازی روند رونویسی نقش مهمی ایفا می‌کند [۲۵]. از طرف دیگر گیرنده هورمون تیروئید و پروتئین متصل به آن به نواحی پروموتر چند ژن که در بیان ژن‌های میوزین و همچنین پروتئین ATPase پمپ کلسیم شبکه سارکوپلاسم که در عضلات اسکلتی و قلب درگیرند متصل می‌شود و از این طریق بیان آنها را تنظیم می‌کنند [۲۶].

پژوهش‌ها مشخص کرده‌اند که تغییرات ترشح هورمون‌های تیروئید و گیرنده‌های آنان بر میزان بیان پروتئین‌های انقباضی یعنی پروتئین‌های میوزین در عضلات تاثیر دارند، به این صورت که موجب افزایش میوزین نوع آلفا این پروتئین و کاهش میزان میوزین نوع بتا می‌شود [۲۷]، میوزین های نوع آلفا دارای فعالیت ATPase سریع‌تر و انقباض قوی‌تر هستند در صورتی که میوزین های نوع بتا دارای فعالیت ATPase کندتر و انقباض ضعیف‌تر هستند [۲۷]. بنابراین افزایش میوزین‌های نوع آلفای موجب کارآیی و افزایش سرعت انقباض عضله می‌شود و از طرفی کاهش فعالیت این کمپلکس موجب افزایش بیان میوزین نوع بتا و در نتیجه کاهش سرعت انقباض عضله می‌شود [۲۸]. نتایج این پژوهش نشان داد که فعالیت استقامتی شدید موجب افزایش میزان بیان ژن THRAP-1 در قلب و عضله کند انقباض می‌شود، اگر همین روند در فرآیند پس‌رونویسی (افزایش میزان پروتئین) صورت گیرد می‌توان گفت که بخشی از اثر تاییدشده فعالیت استقامتی بر افزایش بیان میوزین نوع آلفا ممکن است ناشی از تاثیر فعالیت استقامتی بر بیان این ژن باشد، البته در ارتباط با این توجیه باید جانب احتیاط را رعایت کرد. زیرا ما نتوانستیم میزان بیان پروتئین THRAP-1 را اندازه‌گیری کنیم بنابراین نمی‌توان در این مورد با دقت بالا نتیجه‌گیری کرد.

تفاوت در بیان این ژن در عضلات تند و کند انقباض، احتمالا به میزان نوع میوزین موجود در تارهای

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

عضلانی برمی‌گردد، به این معنی که تارهای کندانقباضی که دارای ترکیبی بیشتری از ایزوفرم کندتر یعنی نوع بتا هستند قابلیت تغییر به سمت ایزوفرم‌های تندتر میوزین (میوزین نوع آلفا) در آنها محتمل‌تر است. زیرا در همین ارتباط مشخص شده است که فعالیت‌های استقامتی موجب افزایش بیان ایزوفرم‌های میوزین نوع آلفا (نوع تند تنش) در قلب می‌شود و در همان زمان از ایزوفرم‌های نوع بتا (کند تنش) کاسته می‌شود که این موضوع با افزایش کارآیی قلب همراه بود[۲٤]، بنابراین عدم تغییر میزان بیان ژن THRAP-1 در عضله تندانقباض احتمالا به درصد بالاتر میوزین نوع آلفا آن برمی گردد.

نکته مهم دیگر اینکه مشخص شده که ژن THRAP-1 دارای جایگاهی است که توسط microRNAs (RNAهای غیر کد کوچک که در کنترل این ژن تاثیر زیادی دارند) مهار می‌شود، این جایگاه توسط microRNA-208 کنترل می‌شود. microRNA-208 در درون یکی از اینترون‌های ژن میوزن (ایزوفروم نوع آلفا) قرار دارد بنابراین به نظر می‌رسد زمان فعال‌سازی بیان این ایزوفرم (نوع آلفا) زمینه سرکوب بیان ایزوفرم نوع بتا فراهم می‌شود [۲۹] و از این طریق افزیش بیان ایزوفرم میوزین نوع تند با کاهش ایزوفرم میوزین نوع کند همراه است. از آنجایی که عضلات تند تنش درصد بالایی از ایزوفرم میوزین نوع تند دارند، جهت حفظ حداقل ایزوفرم‌های نوع کند در این عضلات، مکانیزم‌های از بین THRAP-1 مانع افزایش تارهای تندتنش بیشتر و از تغییر آنها به ایزوفرم های کند تنش جلوگیری کند. یکی از محدودیت‌های این پژوهش این بود که نتوانست میزان پروتئین THRAP-1 و microRNA-208 را اندازه‌گیری کند. توصیه می‌شود در این زمینه پژوهشی صورت گیرد که همزمان میزان پروتئین THRAP-1 و بیان microRNA-208 در سه عضله مشابه را ارزیابی کند.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که تاثیر فعالیت استقامتی بر بیان ژن THRAP-1 در عضلات تند و کند انقباض (عضله نعلی و کند انقباض) متفاوت است؛ به این صورت در حالی که فعالیت استقامتی یکسان موجب افزایش معنی‌دار بیان این ژن در عضلات کند انقباض می‌شود اما در همان حال بر بیان این ژن در عضلات تندانقباض تاثیری ندارد. در خصوص این تفاوت مجموعه‌ای از فاکتورها مانند، نوع ایزوفروم‌ها (آلفا در مقابل بتا) و همچنین جایگاه‌هایی که توسط microRNAs غیرکدی در روی این ژن قرار دارد احتمالاً بر این تفاوت بیان تاثیر دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح درون دانشگاهی دانشگاه لرستان و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه لرستان صورت گرفت.

تضاد منافع

هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1- 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 May; 286(5): 1696-705.

2- Wagner RL, Apriletti JW, McGrath ME, West BL, Baxter JD, Fletterick RJ. A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. Nature. 1995 Dec; 378(6558): 690-97.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

3- Lin HY, Zhang S, West BL, Tang HY, Passaretti T, Davis FB, et al. Identification of the putative MAP kinase docking site in the thyroid hormone receptor-β1 DNA-binding domain: functional consequences of mutations at the docking site. Biochemistry. 2003 Jun; 42(24): 7571-79.
4- Tai PJ, Huang YH, Shih CH, Chen RN, Chen CD, Chen WJ, et al. Direct regulation of androgen receptor-associated protein 70 by thyroid hormone and its receptors. Endocrinology. 2007 Jul;148(7):3485-95.
5- Quabbe HJ, Schilling E, Helge H. Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults. J Clin Endocrinol Metab. 1966 Oct; 26(10): 1173-7.
6- 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 Dec; 26(6): 830-4.
7- Lankhaar JAC, Kemler E, Hofstetter H, Collard DCM, Zelissen PMJ, Stubbe JH, et al. Physical activity, sports participation and exercise-related constraints in adult women with primary hypothyroidism treated with thyroid hormone replacement therapy. J Sports Sci. 2021 Nov;39(21):2493-2502.
8- Mourouzis I, Kostakou E, Galanopoulos G, Mantzouratou P, Pantos C. Inhibition of thyroid hormone receptor α1 impairs post-ischemic cardiac performance after myocardial infarction in mice. Mol Cell Biochem. 2013 Jul; 379(1-2): 97-105 .
9- van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. Science. 2007 Apr; 316(5824): 575-9.
10- Buller AJ, Pope R. Plasticity in mammalian skeletal muscle. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1977 Apr; 278(961): 295-305 .
11- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. N Engl J Med. 2008 Mar 27; 358(13): 1370-80 .
12- Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. Braz J Med Biol Res. 2011 Sep; 44(9): 836-47.
13- Mihl C, Dassen WR, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Neth Heart J. 2008 Apr; 16(4): 129-33.
14- Heineke J. Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006 Aug;7(8):589-600 .
15- Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, Kokkinos AD, Markakis K, Dimopoulos A, et al. Time-dependent changes in the expression of thyroid hormone receptor α1 in the myocardium after acute myocardial infarction: possible implications in cardiac remodelling. Eur j endocrinol. 2007 Apr; 156(4): 415-24 .
16- 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 Dec; 279(6): 2994-3002. .
17- 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 Jan; 86(1-2): 39-44 .
18- Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO(2 max) and cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Mar; 280(3): H1301-10.
19- Høydal MA, Wisløff 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 Dec; 14(6): 753-60 .
20- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Methods. 2001 Dec; 25(4): 402-8 .
21- Earnest CP, Rothschild J, Harnish CR, Naderi A. Metabolic adaptations to endurance training and nutrition strategies influencing performance. Res Sports Med, 2019 Apr-Jun; 27(2): 134-146 .
22- Altaye KZ, Mondal S, Legesse K, Abdulkedir M. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. BMJ Open Sport Exerc Med. 2019 Jul; 5(1): e000524.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]

23- 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 Dec; 26(6): 830-4.
24- Adamopoulos S, Gouziouta A, Mantzouratou P, Laoutaris ID, Dritsas A, Cokkinos DV, et al. Thyroid hormone signalling is altered in response to physical training in patients with end-stage heart failure and mechanical assist devices: potential physiological consequences. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Oct; 17(4): 664-8.
25- Ito M, Roeder RG. The trap/smcc/mediator complex and thyroid hormone receptor function. Trends Endocrinol Metab. 2001 Apr; 12(3): 127-34.
26- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001 Feb; 344(7): 501-9 .
27- McNally EM , Kraft R, Bravo-Zehnder M, Taylor DA, Leinwand LA. Full-length rat alpha and beta cardiac myosin heavy chain sequences. Comparisons suggest a molecular basis for functional differences. J Mol Biol. 1989 Dec 5; 210(3): 665-71 .
28- Zhang D, Li Y, Liu S, Wang YC, Guo F, Zhai Q, et al. microRNA and thyroid hormone signaling in cardiac and skeletal muscle. Cell Biosci. 2017 Mar;7:14 .
29- van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, et al. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. Dev Cell. 2009 Nov; 17(5): 662-73.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.1.2.7]
[DOI: 10.52547/jarums.22.1.84]