

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین های N-cadherin و β -catenin در بطن چپ قلب موش ها

معصومه اسدی^۱، حسن متین همایی^۲، فرشاد غزالیان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده است محرک های ورزشی پروتئین های قلبی را تحت تأثیر قرار می دهد و اجرای منظم ورزش هوازی با شدت متوسط می تواند نقش به سزایی بر روی پروتئین های قلبی داشته باشد. بنابراین، هدف از انجام مطالعه ی حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان Messenger RNA (mRNA) ژن پروتئین های ان-کادهرین و بتاکانتین بطن چپ عضله ی قلبی موش های صحرایی نر نژاد Wistar بود.

روش ها: در این مطالعه، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar (هشت هفته ای) با میانگین وزن 237 ± 33 گرم به صورت تصادفی در سه گروه شاهد ($n = 8$)، شاهد هشت هفته ای ($n = 8$) و تمرین هوازی ($n = 8$) قرار گرفتند. گروه تمرین در یک برنامه هشت هفته ای تمرین هوازی (پنج جلسه در هفته ۶۰-۲۰ دقیقه ای با شدت ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) دویدن روی نوارگردان حیوانی (شیب صفر درصد و سرعت ۲۳ متر/دقیقه) شرکت کردند و در چرخه ی فعالیت طبیعی گروه شاهد هیچ تغییری اعمال نشد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه ی تمرینی، بخشی از بافت بطن چپ قلب موش ها برداشته شد و بیان mRNA ژن های ان-کادهرین و بتاکانتین با استفاده از روش Real time-polymerase chain reaction (RT-PCR) بررسی شد. داده ها، با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: بیان mRNA ژن پروتئین های بتاکانتین و ان-کادهرین ($P = 0/001$) و میزان بیشینه ی اکسیژن مصرفی در گروه تمرین هوازی ($P = 0/001$) افزایش معنی داری یافت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد تغییر معنی داری در بیان mRNA ژن های بتا کانتین و ان-کادهرین و همچنین، افزایش VO_2max ، با اثرگذاری خود در سطح مولکولی، می تواند از عوامل بهبود عملکرد انقباضی کاردیومیست ها باشد که در کل ممکن است بر فعالیت بهینه ی قلب تأثیر مثبتی بگذارد.

واژگان کلیدی: هوازی، بتاکانتین، اکسیژن، بطن چپ

ارجاع: اسدی معصومه، متین همایی حسن، غزالیان فرشاد. تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین های N-cadherin

و β -catenin در بطن چپ قلب موش ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۹): ۱۲۱۹-۱۲۱۳

اثرگذاری تمرینات ورزشی به طور دقیق مشخص نشده است و به نظر می رسد شناخت مسیرهای زیستی به درک بهتر ساز و کارهای سازگاری اندام های مختلف به ویژه قلب، منجر می شود. در راستای شناسایی مسیرها و ساز و کارهای بهبود عملکرد سلولی ناشی از تمرینات ورزشی، استفاده از مجموعه ی داده های ژنومیک و بیان پروتئینی به عنوان روشی قدرتمند و قابل اطمینان می تواند کمک کننده باشد (۳). در میان مسیرهای پیام رسانی مختلف، مسیر Wnt

مقدمه

امروزه بیماری های قلبی - عروقی، علت اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می روند و مسؤول ۳۵ درصد مرگ ها در کشورهای در حال توسعه و حدود ۳۰ درصد مرگ ها در سراسر جهان هستند (۱). از طرفی، امروزه تجویز فعالیت های ورزشی به عنوان یک نسخه ی اثربخش در پیش گیری و درمان بسیاری از بیماری ها و بهبود عملکرد قلبی پذیرفته شده است (۲). با این حال، ساز و کارهای دقیق

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

برآورد توان هوازی و آمادگی سیستم قلبی-عروقی است. با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی به خصوص تمرین هوازی با شدت متوسط به صورت هم‌زمان بر بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی و مسیر پیام‌رسانی Wnt و پروتئین‌های آن صورت گرفته است. به طور مثال، Fujimaki و همکاران (۱۲) در تحقیقی اشاره داشتند که چهار هفته دویدن داوطلبانه و با شدت آرام روی تردمیل، موجب بیش تنظیمی مسیر پیام‌رسانی Wnt و افزایش بتا-کاتین در گروه تمرین شد. همچنین، در یک مطالعه‌ی اخیر، Spillane و همکاران، گزارش کردند که یک جلسه تمرین مقاومتی بالاتنه و تمرین بالا تنه-پایین تنه، باعث افزایش محتوی پروتئین بتاکاتین عضله‌ی پهن جانبی آزمودنی‌های انسانی در بازه‌های زمانی ۳ و ۲۴ ساعت پس از تمرین مقاومتی بالا تنه-پایین تنه شده است (۱۳). با توجه به نقش حیاتی این پروتئین‌ها، هر گونه تغییر در این ژن‌ها می‌تواند منجر به تغییرات گسترده در عملکرد سلولی شود. از این رو، احتمال آن وجود دارد که مکانیسم‌هایی که بتواند موجب بهبود بیان آن‌ها شود، خواهد توانست موجب ارتقای عملکرد و ساختار سیتواسکلتون سلول‌های قلبی گردد (۱۴). همان‌طور که مشاهده می‌شود، پروتئین‌های N-cadherin و β -catenin در ساختار و عملکرد صحیح عضله‌ی قلبی نقش به‌سزایی دارند و نقص در آن‌ها، باعث نقص در عملکرد عضله‌ی قلبی می‌شود. از این رو، پژوهش حاضر قصد دارد در مسیر بررسی مکانیسم‌های تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر عملکرد سلولی و مولکولی قلب و بررسی تأثیرات فعالیت ورزشی بر بیان Messenger RNA (mRNA) ژن‌های N-cadherin، β -catenin به دنبال پاسخ به پرسش‌هایی از این نوع باشد: «آیا فعالیت بدنی بر پروتئین‌های عملکردی انتقال تحریک الکتریکی سلول-سلول در عضله‌ی قلب تأثیر دارد؟». در ضمن، در تحقیقات اندک قبلی، تأثیر فعالیت بدنی روی بیان mRNA ژن پروتئین‌های پیش‌گفته در عضله متمرکز شده است، اما به طور اختصاصی این پژوهش در بافت عضله‌ی قلب انجام شده است.

روش‌ها

مطالعه‌ی تجربی حاضر، به صورت پس‌آزمون همراه با گروه شاهد، روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar هشت هفته‌ای با میانگین وزنی 33 ± 237 گرم انجام شد. سپس، برای تعیین گروه‌های مورد و شاهد، از موش‌های موجود در هر یک از قفس‌ها (با مقادیر وزنی نزدیک به هم) به صورت تصادفی هشت نمونه انتخاب (در گروه شاهد پایه، گروه شاهد هشت هفته و در گروه تمرین هوازی) قرار داده شدند ($n = 8$ در تمام گروه‌ها).

(Wingless-related integration site یا Wnt signaling pathway) نقش مهمی در کنترل فعالیت ژنتیکی سلول‌ها از طریق فعال‌سازی عوامل رونویسی در سیتوزل را دارد. در این مسیر، عامل اصلی تبدیل پیام درون سلولی Wnt در انسان‌ها پروتئین بتاکاتین (β -Catenin) است که در انسان توسط ژن بتاکاتین-۱ (β -Catenin-1) یا CTNNB1 بیان می‌شود (۴).

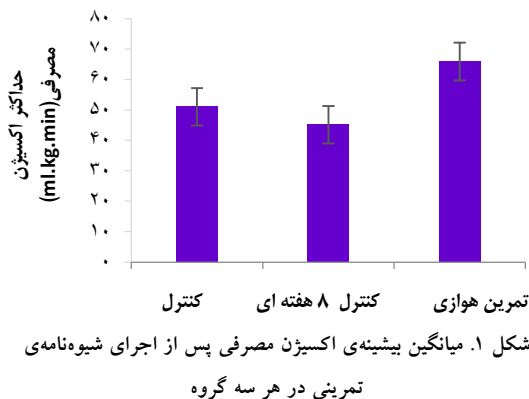
بتاکاتین، در تنظیم و هماهنگی چسبندگی و اتصالات بین سلولی نقش دارد و یکی از اجزای کمپلکس پروتئین‌ان-کاده‌رین (N -cadherin) می‌باشد (۵). بتاکاتین، در عضله‌ی قلب در اتصالات چسبنده در ساختار صفحات ایترکاله ایفای نقش می‌کند و نقش حیاتی در جفت‌شدگی تحریک مکانیکی و الکتریکی بین سلول‌های قلبی مجاور را دارد (۶). به طور مثال، Bu و همکاران در مطالعه‌ای گزارش کردند که تنظیم افزایشی مسیر Wnt در عضله‌ی قلبی و اسکلتی با افزایش بیان پروتئین بتاکاتین و به دنبال آن کاهش فعالیت پروتئین گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (Glycogen synthase kinase-3) موجب افزایش فعالیت عوامل رونویسی میوژنیک و هایپرتروفی عضلانی می‌شود (۷).

ان-کاده‌رین‌ها که در انسان توسط ژن CDH2 کد می‌شوند، پروتئین‌های غشایی هستند که در بسیاری از بافت‌ها بیان شده‌اند و نقش میانجی در اتصالات سلولی را دارند. ان-کاده‌رین، جزء جدایی ناپذیر در اتصالات چسبنده است که در صفحات ایترکاله وجود دارد و عملکرد مکانیکی و الکتریکی در مجاورت سلول‌های قلبی دارد. تغییرات در یکپارچگی و بیان پروتئین ان-کاده‌رین در انواع مختلف بیماری‌ها مانند کاردیومیوپاتی مشاهده شده است. از طرفی، ان-کاده‌رین به عنوان تنها کاده‌رین بیان شده در عضله‌ی قلبی نقش کلیدی در حفظ یکپارچگی ساختار قلبی دارد (۸-۹).

به طور مثال، Dos Santos و همکاران، در تحقیقی دریافتند که بیان پروتئین‌های ان-کاده‌رین و بتاکاتین در هایپرتروفی قلبی ناشی از نارسایی قلبی در موش‌های صحرایی کاهش یافته است (۱۰). با توجه به مؤثر بودن فعالیت‌های ورزشی مختلف بر ساختار و عملکرد قلب، تمرینات هوازی به عنوان یک ورزش مفرح و رایج و به عنوان یک روش تمرینی کارآمد برای دستیابی به فواید ناشی از ورزش برای بسیاری از افراد که امکان اجرای برخی از انواع ورزش‌ها را ندارند و پیش‌گیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن به ویژه بیماری‌های قلبی-عروقی، توصیه شده است (۱۱).

از این بین، تمرینات هوازی با شدت متوسط با افزایش عملکرد آندوتلیالی و ظرفیت اکسیداتیو عضلات اسکلتی و قلبی، باعث افزایش بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در افراد مختلف، به ویژه بیماران قلبی-عروقی می‌شود. بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی، شاخص مهمی در

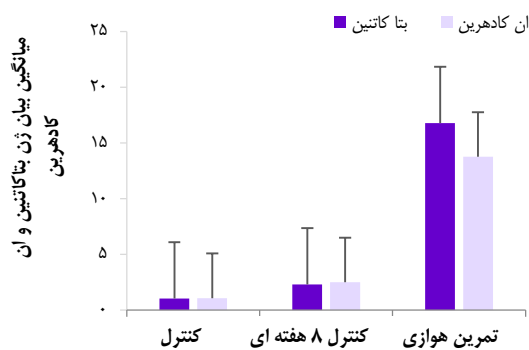
بیشتر از گروه‌های کنترل پایه و هفته‌ی هشتم بود ($P = 0/001$).



شکل ۱. میانگین بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی پس از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی در هر سه گروه

بحث

نتایج نشان داد که پس از هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین به طور معنی‌داری افزایش داشت.



شکل ۲. میانگین بیان Messenger RNA (mRNA) ژن بتاکاتینین و ان-کاده‌رین پس از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی در هر سه گروه

با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی به ویژه تمرینات هوازی بر بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین وجود دارد که اغلب نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند (۱۸-۱۹)؛ به گونه‌ای که نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو با نتایج برخی مطالعات نظیر Fujimaki و همکاران (۱۲) می‌باشد. در این راستا، Fujimaki و همکاران، اشاره داشتند که چهار هفته دوییدن اختیاری و با شدت آرام روی نوار گردان، موجب افزایش بتاکاتینین در گروه تمرین شد (۱۲). حبیبی و همکاران، در پژوهشی با سه ماه تمرین هوازی میزان بیان mRNA ژن بتاکاتینین را در عضله‌ی نعلی Ratها مورد بررسی قرار دادند که در نهایت، در گروه تمرین به طور غیر معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۸). برای عدم هم‌سویی

گروه‌های شاهد (در بدو شیوه‌نامه پس از ۴۸ ساعت استقرار کشته و بافت‌برداری شدند)، شاهد هشت هفته‌ای (به خاطر کنترل اثر رشد انتخاب شدند و در هیچ گونه برنامه‌ی فعالیت ورزشی شرکت نکردند و پس از هشت هفته کشته شدند) و گروه تمرین هوازی، به مدت دو ماه تمرین هوازی با شدت متوسط انجام دادند.

تمامی مراحل تحقیق با رعایت دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در شیوه‌نامه‌ی تمرین، حیوانات پس از یک هفته آشناسازی و بعد از آن به مدت هشت هفته تمرین دوییدن را انجام دادند. تمرینات پنج روز در هفته انجام شد. در طی این دوره، گروه تمرین در هفته‌ی اول به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر/دقیقه بر روی تردمیل دوییدند. هر هفته، پنج دقیقه به زمان تمرین اضافه شد تا در هفته‌ی هشتم به ۶۰ دقیقه رسید (۱۶-۱۵). بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی حیوانات با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده بر روی نوار گردان مطابق با شیوه‌نامه‌ی مطالعه‌ی Hoydal و همکاران با شیوه‌نامه‌ی غیر مستقیم ارزیابی شد. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰-۴۰ درصد VO_{2max} انجام شد. سپس، موش‌ها با سرعت ۱۵ متر/دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع به دوییدن کردند و هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۲ متر/دقیقه تا سر حد واماندگی سرعت افزایش یافت (۱۷).

در ادامه، برای بافت‌برداری در گروه شاهد پایه در هفته‌ی اول آشناسازی و پس از دو روز استقرار در محل نگهداری انجام گرفت. گروه شاهد هشت هفته نیز همراه با گروه تمرینی پس از هشت هفته تمرین و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی بافت‌برداری شدند. بافت نمونه‌ی هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و تا زمان انجام ارزیابی تغییرات بیان mRNA ژن در دمای $-80^{\circ}C$ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به ارزش F محاسبه شده حاصل از آزمون One-way ANOVA، تفاوت معنی‌داری بین میانگین مقادیر وزن بدن، بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی ($P = 0/001$) (شکل ۱)، بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین قلبی موش‌های صحرائی پس از هشت هفته مشاهده شد ($P = 0/001$) (شکل ۲). همچنین، یافته‌های حاصل از آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که پس از هشت هفته تمرینات هوازی، میزان بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین، ان-کاده‌رین و بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در گروه تمرین هوازی به طور معنی‌داری

فعال‌سازی و رونویسی ژن‌های هدفی (مانند c-fos و mTOR) و به دنبال آن افزایش هایپرتروفی عضلانی می‌شود (۲۴).

Petropoulos و Skerjanc، گزارش کردند که گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا که یکی از پروتئین‌های اصلی درگیر در مسیر پیام‌رسانی Wnt است، به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی در هایپرتروفی عضلانی عمل می‌کند. در حالی که کاهش بیان گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا و فسفریله شدن آن با افزایش تجمع بتا-کاتنین در هسته همراه است (۲۵). در برخی مطالعات بیان گردیده است که افزایش بیان گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا یا فعال‌سازی آن با کاهش سستز پروتئین همراه است که این مسأله، به طور عمده پس از تمرینات استقامتی مشاهده شده است (۲۴، ۱۸). از این رو، افزایش معنی‌دار بیان mRNA ژن بتاکاتنین و آن-کادهرین بر اثر تمرینات هوازی در نهایت می‌تواند باعث فعال شدن سستز پروتئین و تقویت عضله قلب شود (۱۸).

نتایج تحقیق حاضر در خصوص تأثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و دو گروه شاهد وجود دارد. بنابراین، هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در گروه مورد گردید؛ در حالی که در گروه شاهد، هیچ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتایج مطالعه‌ی حاضر در راستای نتایج برخی مطالعات از جمله یافته‌های مطالعه‌ی Landram و همکاران در مورد VO_2max که حاکی از افزایش VO_2max با اثر تمرینات هوازی است، هم‌خوانی دارد. ارتباط مؤثر VO_2max با تمرینات هوازی در پژوهش‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۲۶). Steding و همکاران نیز تمرین استقامتی طولانی مدت را برای افزایش حجم اکسیژن بیشینه مورد مطالعه قراطر دادند و نتایج حاکی از افزایش VO_2max و محرک تغییر ابعاد بطن چپ می‌باشد (۲۷).

از طرفی، VO_2max از نظر فیزیولوژیکی به متغیرهای مختلف پاسخ می‌دهد و برای تعیین استقامت قلبی و تنفسی یک استاندارد طلایی می‌باشد (۲۸). همین‌طور، VO_2max یک پیش‌بینی‌کننده‌ی ویژه برای آمادگی قلبی-تنفسی یا ارزیابی می‌باشد و تأثیر محافظتی روی بیماری قلبی-عروقی دارد (۲۸). افزایش بیان mRNA ژن‌های آن-کادهرین و بتاکاتنین با تقویت اتصالات مکانیکی کاردیومیوسیت‌ها و بهبود ارتباط شیمیایی بین آن‌ها، باعث استحکام صفحات اینترکاله بین کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که احتمال می‌رود بتواند موجب بهبود عملکرد قلب شود و این امر، به نوبه‌ی خود می‌تواند یکی از عوامل افزایش VO_2max باشد (۱۶).

با توجه به نقش حیاتی این پروتئین‌ها در بافت قلب، هر گونه تغییر در این ژن‌ها منجر به تغییراتی در عملکرد سلول قلب می‌شود. از این رو، احتمال آن وجود دارد مکانیسم‌هایی که بتواند موجب

یافته‌های پژوهش پیش‌گفته شده با مطالعه‌ی حاضر، می‌توان عامل زمان و یا بافت تحت پژوهش را مطرح کرد.

Li و همکاران، در مطالعه‌ی موش‌های نر را در معرض دویدن در سرازیری قرار دادند؛ بیان mRNA ژن بتاکاتنین فعال و گلیکوژن سستاز بتا-۳ در عضله‌ی دوقلو اندازه‌گیری شد و پروتئین کادهرین بعد از پنج روز تمرین افزایش یافت. پروتئین گلیکوژن سستاز بتا-۳ کاهش یافت، اما روی سایر اجزای مسیر Wnt از جمله بتاکاتنین تأثیری نگذاشت (۱۹). Vissing و همکاران، نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری در سطوح پایه‌ی پروتئین بتاکاتنین ایجاد نکرد (۱۵). Dos Santos و همکاران، نشان دادند که آن-کادهرین به عنوان یک پروتئین درون غشایی در بافت‌های مختلفی نظیر عضله قلبی بیان می‌شود و در چسبندگی بین سلولی و یکپارچه‌سازی بین صفحات اینترکاله و همچنین، در هماهنگی عملکردهای مکانیکی و الکتریکی سلول‌های قلبی نقش دارد (۱۰). Li و همکاران (۱۶)، Li و همکاران (۱۹) و Kostetskii و همکاران (۲۱) و نیز Sheikh و همکاران (۲۲) در پژوهش‌هایی عنوان کردند که از دست دادن پروتئین‌های اتصالی بتاکاتنین و آن-کادهرین، باعث کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شود. از این رو، افزایش بیان mRNA ژن‌های پیش‌گفته، می‌تواند نشان دهنده‌ی بهبود ساختار و عملکرد سلول‌های قلبی بر اثر تمرینات هوازی باشد. Dos Santos و همکاران، اعلام کردند هایپرتروفی قلبی ناشی از تمرینات ورزشی و هایپرتروفی ناشی از نارسایی قلبی به ترتیب باعث افزایش و کاهش بیان پروتئین آن-کادهرین و بتاکاتنین می‌شود (۱۰). هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر در برخی مطالعات گزارش شده است افزایش هم‌زمان بیان دو ژن آن-کادهرین و بتاکاتنین به این دلیل اهمیت دارد که مجموعه‌ی کادهرین و بتاکاتنین با اتصال به آکتین اسکلت سلولی پیوند سلول به سلول را ایجاد می‌کند و همچنین، جایگاهی برای اتصال تارهای عضلانی عضله قلب می‌باشد و انتقال نیروی انقباضی را در طول غشای پلاسمایی تسهیل می‌کند (۲۳).

در راستای تبیین نحوه و ساز و کار اثرگذاری تمرینات ورزشی به ویژه تمرین هوازی از طریق مسیر پیام‌رسانی Wnt و اجزای درگیر در این مسیر به ویژه پروتئین‌های آن-کادهرین و بتاکاتنین، باید به این نکته اشاره کرد که مسیر پیام‌رسانی Wnt دارای یک تأثیر انکوژنیک است که در بیشتر مسیرهای مرتبط با رشد و نمو مشاهده می‌شود. بتاکاتنین در تنظیم و هماهنگی چسبندگی سلول-سلول نقش دارد و به عنوان یک انتقال دهنده‌ی پیام درون سلولی در مسیر پیام‌رسانی Wnt عمل می‌کند و از طریق اتصال و تعامل با گیرنده‌های لیوپروتئینی Wnt، باعث انتقال و افزایش تجمع کمپلکس β -catenin-Tcf/LEF در درون هسته می‌شود و باعث افزایش

می تواند تحت تأثیر ورزش قرار بگیرد؛ بدین صورت که عملکرد سلول های قلبی را از دیدگاه اتصالات درون سلولی و بین سلولی آن تحت تأثیر قرار می دهد. این یک تحقیق تجربی بنیادی است که می تواند مورد استفاده ی تحقیقات بیشتری در آینده برای کاربردی کردن ورزش در جهت درمان بعضی از نارسایی های قلبی قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه ی مقطع دکتری فیزیولوژی ورزشی گرایش قلب و عروق و تنفس دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی با کد ۱۰۱۲۱۴۰۴۹۷۱۰۰۹ می باشد. از همکاری که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می گردد.

بهبود بیان آن ها شود، خواهد توانست موجب ارتقای عملکرد و ساختار سیتواسکتون سلول های قلبی گردد. اظهار نظر قطعی در زمینه ی مسیرهای منجر به تغییرات فیزیولوژیکی عضله ی قلب و تأثیر تمرینات ورزشی به خصوص تمرینات هوازی در افزایش بیان mRNA ژن های بتاکاتین، ان-کادهرین و بیشینه ی اکسیژن مصرفی منوط به انجام تحقیقات بیشتر می باشد.

نتیجه گیری نهایی این که تمرین هوازی با شدت متوسط تأثیر افزایشی بر میزان بیشینه ی اکسیژن مصرفی و بیان mRNA ژن های ان-کادهرین و بتاکاتین که از شاخص های قلبی-عروقی است، دارد. این مطالعه، با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان mRNA ژن پروتئین های ان-کادهرین و بتاکاتین بطن چپ قلب موش های صحرائی روش جدیدی است که نشان می دهد بیان این ژن ها

References

- Ehrman J, Gordon P, Visich P, Keteyian S. Clinical exercise physiology. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2018.
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9): 607-15.
- Rezaei-Tavirani M, Zamanian-Azodi M, Rajabi S, Masoudi-Nejad A, Rostami-Nejad M, Rahmatirad S. Protein clustering and interactome analysis in Parkinson and Alzheimer's diseases. *Arch Iran Med* 2016; 19(2): 101-9.
- Kraus C, Liehr T, Hulsken J, Behrens J, Birchmeier W, Grzeschik KH, et al. Localization of the human beta-catenin gene (CTNNB1) to 3p21: A region implicated in tumor development. *Genomics* 1994; 23(1): 272-4.
- Nusse R, Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell* 2017; 169(6): 985-99.
- Barker N, Clevers H. Catenins, Wnt signaling and cancer. *Bioessays* 2000; 22(11): 961-5.
- Bu S, Chen Y, Wang S, Zhang F, Ji G. Treadmill training regulates beta-catenin signaling through phosphorylation of GSK-3beta in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(9): 3295-304.
- Walsh FS, Barton CH, Putt W, Moore SE, Kelsell D, Spurr N, et al. N-cadherin gene maps to human chromosome 18 and is not linked to the E-cadherin gene. *J Neurochem* 1990; 55(3): 805-12.
- Reid RA, Hemperly JJ. Human N-cadherin: nucleotide and deduced amino acid sequence. *Nucleic Acids Res* 1990; 18(19): 5896.
- dos Santos DO, Blefari V, Prado FP, Silva CA, Fazan R, Salgado HC, et al. Reduced expression of adherens and gap junction proteins can have a fundamental role in the development of heart failure following cardiac hypertrophy in rats. *Exp Mol Pathol* 2016; 100(1): 167-76.
- Yang Q, Wang WW, Ma P, Ma ZX, Hao M, Adelusi TI, et al. Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/beta-catenin signaling in type 2 diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(11): 1220-6.
- Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem* 2014; 289(11):7399-412.
- Spillane M, Schwarz N, Willoughby DS. Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor-DNA binding and canonical Wnt/beta-catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone. *Steroids* 2015; 98: 63-71.
- Ozawa R, Hayashi YK, Ogawa M, Kurokawa R, Matsumoto H, Noguchi S, et al. Emerin-lacking mice show minimal motor and cardiac dysfunctions with nuclear-associated vacuoles. *Am J Pathol* 2006; 168(3): 907-17.
- Vissing K, McGee S, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23(3): 355-66.
- Li Y, Merkel CD, Zeng X, Heier JA, Cantrell PS, Sun M, et al. The N-cadherin interactome in primary cardiomyocytes as defined using quantitative proximity proteomics. *J Cell Sci* 2019; 132(3).
- 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.
- Habibi J, Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling

- pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi J Med Sci* 2017; 24(160): 7-16. [In Persian].
19. Li J, Goossens S, van HJ, Gao E, Cheng L, Tyberghein K, et al. Loss of alphaT-catenin alters the hybrid adhering junctions in the heart and leads to dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia following acute ischemia. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 4): 1058-67.
 20. Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3beta inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. *J Physiol Sci* 2014; 64(1): 1-11.
 21. Kostetskii I, Li J, Xiong Y, Zhou R, Ferrari VA, Patel VV, et al. Induced deletion of the N-cadherin gene in the heart leads to dissolution of the intercalated disc structure. *Circ Res* 2005; 96(3): 346-54.
 22. Sheikh F, Chen Y, Liang X, Hirschy A, Stenbit AE, Gu Y, et al. Alpha-E-catenin inactivation disrupts the cardiomyocyte adherens junction, resulting in cardiomyopathy and susceptibility to wall rupture. *Circulation* 2006; 114(10): 1046-55.
 23. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of beta-catenin. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 3): 401-13.
 24. Leem YH, Kato M, Chang H. Regular exercise and creatine supplementation prevent chronic mild stress-induced decrease in hippocampal neurogenesis via Wnt/GSK3beta/beta-catenin pathway. *J Exerc Nutrition Biochem* 2018; 22(2): 1-6.
 25. Petropoulos H, Skerjanc IS. Beta-catenin is essential and sufficient for skeletal myogenesis in P19 cells. *J Biol Chem* 2002; 277(18): 15393-9.
 26. Landram M, McAnulty S, Utter A, Baldari C, Guidetti L, Collier S. Effects of continuous vs discontinuous aerobic training on cardiac autonomic remodeling. *Int J Sports Med* 2019; 40(3): 180-5.
 27. Steding K, Engblom H, Buhre T, Carlsson M, Mosen H, Wohlfart B, et al. Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 8.
 28. Leon-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Zea-Robles AC. Heart rate variability and body composition as VO2max determinants. *Rev Bras Med Esport* 2017; 23(4): 317-21.
 29. Kang SJ, Ko KJ. Association between resting heart rate, VO2max and carotid intima-media thickness in middle-aged men. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 23: 100347.

The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Gene Expression of N-cadherin and β -catenin Proteins in the Left Ventricle of the Rat's Heart

Masoumeh Asadi¹, Hasan Matin-Homae², Farshad Ghazalian³

Original Article

Abstract

Background: Studies have shown that exercise stimulates cardiac proteins, and regular moderate-intensity aerobic exercise can have a significant effect on cardiac proteins. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effects of 8 weeks of aerobic training on expression of mRNA N-cadherin and β -catenin genes in left ventricle of cardiac muscle in male Wistar rats.

Methods: 24 male Wistar rats (8 weeks old) with an average weight of 237 ± 33 g randomly divided to three equal groups of control, 8-weeks control, and aerobic training. Aerobic training group participated in an aerobic training for 8 weeks (5 sessions of 20-60 minutes each week, with an intensity of 65% of maximum oxygen consumption) running on animal treadmill (0% incline and 24 m/s), and there was no change in the normal activity cycle of the control group. 24 hours after the last training session, the heart tissue of rat was extracted, and the expression of mRNA β -catenin and N-cadherin genes was evaluated using real-time-polymerase chain reaction (RT-PCR). The data were statistically analyzed using one-way ANOVA and post-hoc Tukey methods.

Findings: Expression of mRNA β -catenin and N-cadherin gene proteins ($P = 0.001$) and maximal oxygen uptake ($P = 0.001$) increased significantly in aerobic exercise group.

Conclusion: It seems that significant changes in expression of mRNA β -catenin and N-cadherin gene, as well as an increase in VO_{2max} may make a positive impact on optimal heart activity.

Keywords: Aerobic exercise, Beta-catenin, Oxygen, Left ventricle

Citation: Asadi M, Matin-Homae H, Ghazalian F. **The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Gene Expression of N-cadherin and β -catenin Proteins in the Left Ventricle of the Rat's Heart.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(549): 1212-8.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hasan Matin Homae, Email: hasanmatinhomae@gmail.com