Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2019; 22(1)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Hind Limb Immobilization on Expression of Some Genes Involved in the Regulation of Mitochondrial Processes in Soleus Muscle of Trained and Untrained Rats

Vahid Hadidi [1], Farhad Daryanoosh [1*], Javad Nemati [1], Nader Tanideh[2]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Psychology and Educational Science, Shiraz University, Shiraz, Iran.
2. Stem Cell Technology Research Center, Department of Pharmacology, Shiraz University of Medicine Science, Shiraz, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: 01 August 2018

Accepted: 10 September 2018

Published online: 20 April 2019

Keywords

Endurance training
Mitochondrial dysfunction
Muscle disuse
NRF1 mRNA
PGC-1α mRNA

*** Corresponding Author:**

Farhad Daryanoosh; P.O. Box 7194787435, Department of Exercise Physiology, Faculty of Psychology and Educational Science, Shiraz University, Eram Square, Shiraz, Iran.

Fax: *+98 71 3627 2748*

Email: *daryanoosh@shirazu.ac.ir*

ABSTRACT

Background and Aim: The purpose of this study was to determine the effect of a hind limb immobilization on the expression of PGC-1α, NRF1, Mfn2, PINK1 and Drp1 genes as the main regulators of mitochondrial quality and function in soleus muscle of endurance trained rats.

Materials and Methods: In this study, 15 male Sprague-Dawley rats were divided into three groups (control, exercise +immobilization and immobilization). The exercise + immobilization group run on the treadmill for 12 weeks and five times per week. The hind limb of the animal was immobilized for seven days with the casting method. Soleus muscle was extracted and the expression of the genes was measured by RT-PCR method. Univariate ANOVA and Tukey post hoc test were used to determine the differences (α = 0.05).

Ethical Considerations: This study with research ethics code IR.SUMS.REC.1396.S444 has been approved by research ethics committee at Shiraz university of medical sciences, Iran.

Findings: Results showed that immobilization in both immobilization and exercise +immobilization groups, compared to the conterl group, reduced the expression of PGC-1α gene (p = 0.001 and p = 0.045), NRF1 (p = 0.001 and p = 0.006), Mfn2 (p = 0.001, p = 0.001) and increased the expression of PINK1 (p = 0.001 and p= 0.001), but the expression of Drp1 gene didn't change significantly (p = 0.069 and p = 0.223). Also, studies showed that the expression of PGC-1α (p = 0.013), NRF1 (p = 0.001) and Mfn2 (p = 0.001) in the exercise + immobilization was lower in compare with the immobilization group. The expression of PINK1 was lower than immobilization group as well (p = 0.001).

Conclusion: This study shows that endurance training has a protective effect on mitochondrial quality during the immobilization period, but it can't prevent mitochondrial dysfunction.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and read this article online:

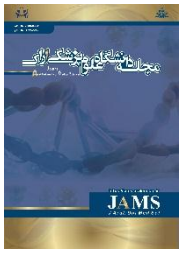
Hadidi V., Daryanoosh F., Nemati J., et al. The Effect of Hind Limb Immobilization on Expression of Some Genes Involved in the Regulation of Mitochondrial Processes in Soleus Muscle of Trained and Untrained Rats. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(1): 51-61.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

JAMS
مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره بیست و دو، شماره یک، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸
journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره بی‌تحرکی اندام تحتانی بر بیان برخی ژن‌های درگیر در تنظیم فرآیندهای میتوکندریایی عضله‌ی نعلی رت‌های تمرین کرده و بی‌تمرین

وحید حدیدی [۱]، فرهاد دریانوش [۱*]، جواد نعمتی [۱]، نادر تنیده [۲]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

۲. مرکز تحقیقات فن‌آوری سلول‌های بنیادی، بخش فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۱۹

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۱/۳۱

واژگان کلیدی

تمرین استقامتی

عدم استفاده عضلانی

نقص عملکردی میتوکندریایی

NRF1 mRNA

PGC-1α mRNA

***نویسنده مسئول:**

فرهاد دریانوش

آدرس پستی: ایران، شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، گروه فیزیولوژی ورزشی، کد پستی: ۷۱۹۴۷۸۷۴۳۵.

نمابر: +98 71 3627 2748

Email:
daryanoosh@shirazu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر یک دوره بی‌تحرکی اندام تحتانی بر بیان ژن‌های PGC-1α، NRF1، Mfn2، PINK1 وDrp1 به عنوان تنظیم‌گرهای اصلی کیفیت و عملکرد میتوکندریایی در عضله نعلی رت‌های تمرین کرده استقامتی بود.

مواد و روش‌ها: به همین منظور ۱۵ سر رت نر اسپراگ داولی به سه گروه (کنترل، ورزش+ بی‌تحرکی و گروه بی‌تحرکی) تقسیم شدند. رت‌های گروه ورزش+ بی‌تحرکی طی ۱۲ هفته و هر هفته ۵ جلسه بر روی تردمیل دویدند. اندام تحتانی حیوانات برای ۷ روز با روش قالب‌گیری بی‌تحرک شد. عضله‌ی نعلی استخراج و میزان بیان ژن‌های موردنظر به روش RT-PCR اندازه‌گیری گردید. جهت تعیین تفاوت‌ها از روش آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $\alpha \leq ۰/۰۵$ استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S444 به تصویب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز رسیده است.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بی‌تحرکی در هر دو گروه بی‌تحرکی و ورزش + بی‌تحرکی نسبت به گروه کنترل موجب کاهش بیان ژن‌های PGC-1α (p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۴۵)، NRF1 (p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۶)، Mfn2 (p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۱) و افزایش PINK1 (p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۱) می‌شود، اما بیان ژن Drp1 تغییر معناداری نداشت (p=۰/۰۶۹ و p=۰/۲۲۳). هم‌چنین بررسی‌ها مشخص کرد که در گروه ورزش + بی‌تحرکی، کاهش بیان PGC-1α (p=۰/۰۱۳)، NRF1 (p=۰/۰۰۱) و Mfn2 (p=۰/۰۰۱) کمتر از گروه بی‌تحرکی بود. هم‌چنین افزایش بیان PINK1 نیز کمتر از گروه بی‌تحرکی بود (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد تمرین استقامتی اثر محافظتی بر کیفیت میتوکندریایی در دوره بی‌تحرکی دارد، اما نمی‌تواند از بروز نقص میتوکندریایی جلوگیری کند.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

۱. مقدمه

میتوکندری به عنوان مرکز متابولیسم عضلانی، اندامکی پویا با تغییرپذیری بسیار زیاد است که نقشی فراتر از تولید انرژی در سلول ایفا می‌کند و عملکرد صحیح این اندامک برای سلامت سلول بسیار مهم و ضروری می‌باشد (۱). به طور کلی، عملکرد ناقص میتوکندری موجب استرس انرژی و در نتیجه افزایش کلسیم سلولی، افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و هم‌چنین فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی می‌شود. نتیجه‌ی این رویدادها، آسیب و مرگ سلول است که منجر به سالمندی، آتروفی عضلانی و سایر بیماری‌ها خواهد شد. برای کنترل کیفیت عملکرد میتوکندریایی، تعامل و هماهنگی فرآیندهای بیوژنز میتوکندریایی (Mitochondrial Biogenesis) و میتوفاژی(Mitophagy) اهمیت دارد (۲). در شرایطی که استرس سلولی رخ دهد، قسمتی از میتوکندری آسیب می‌بینند. برای حفظ و کنترل کیفیت عملکردی میتوکندری، قسمت آسیب دیده باید حذف گردد. این فرآیند حذف انتخابی قسمت آسیب‌دیده میتوکندری را که شکلی از اتوفاژی است، فرآیند میتوفاژی گویند (۳). وقوع تجزیه قسمت آسیب‌دیده در میتوکندری، نیازمند جداشدن آن قسمت از شبکه میتوکندریایی است که توسط فرآیند تقسیم یا تکه تکه شدن میتوکندری انجام می‌شود. فرآیند تقسیم توسط دو عامل Fis1 (Mitochondrial fission 1 protein) و Drp1 (dynamin-related protein 1) تنظیم می‌شود. Drp1 یک گروه از پروتئین‌های به‌شدت حفاظت شده است که قادرند خود را جمع کرده و به شکل حلقه‌مانند به دور میتوکندری بپیچند (۳، ۴). فرآیند میتوفاژی به وسیله لیگازهای یوبیکوئیتین مانند مسیر Parkin-Pink1 تنظیم می‌شوند (۳). Pink1 (PTEN-induced putative kinase 1) یک سرین/ترئونین کیناز است که توسط ژن Pink1 کدگذاری می‌شود و از سلول در برابر استرس ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندریایی محافظت می‌کند و Pink1 موجب اتصال Parkin به میتوکندری شده و فرآیند میتوفاژی را آغاز می‌کند (۳، ۵). با وجود این‌که محافظت از کیفیت و عملکرد میتوکندری، وابسته به از بین بردن میتوکندری‌های ناکارآمد و آسیب‌دیده است، اما باید توجه داشت که سنتز میتوکندری جدید یا بیوژنز میتوکندریایی نیز مهم است. میتوکندری‌های کوچک و ناکارآمد یا در پی فرآیند بایوژنز حجیم‌تر و یا توسط فرآیند ادغام به هم متصل شده و یک میتوکندری بزرگ‌تر و با ظرفیت عملکردی بالاتر به‌وجود می‌آورند. مسیرهای سلولی متعددی این فرآیند را تنظیم می‌کنند، اما مشخص شده است PGC-1α به عنوان یک فاکتور کمکی رونویسی تنظیم‌گر اصلی فرآیند بایوژنز میتوکندریایی محسوب می‌شود و از طریق بیان فاکتور رونویسی هسته‌ای½ NFR (Nuclear respiratory factor 1/2) بیان ژن‌های درگیر در فرآیند بایوژنز میتوکندریایی را تنظیم می‌کند (۶). فرآیند ادغام نیز به وسیله پروتئین‌های ادغام دهنده‌ی عضله اسکلتی مثل میتوفیوژن ۱ و ۲ (Mfn1/2)(Mitofusin-1/2) و پروتئین آتروفی نوری۱ (OPA1)(optic atrophy1) انجام می‌شود. میتوفیوژن‌ها در غشای خارجی قرار گرفته‌اند و ادغام غشای خارجی را بر عهده دارند، درحالی‌که OPA1 ادغام غشای داخلی را انجام می‌دهد (۷). Mfn2 نقش اصلی تنظیم را در ادغام دارد و به طور مستقل این عمل را انجام می‌دهد. الگوهای بیان میتوفیوژن‌ها ویژه بافت هستند، در عضله اسکلتی Mfn2 نسبت به Mfn1 بیشتر بیان می‌شود (۷، ۸). هنگام عدم استفاده یا به‌کارگیری عضلات، به سرعت عملکرد میتوکندریایی کاهش می‌یابد. علاوه بر این مشخص شده است در این شرایط، تقسیم میتوکندریایی افزایش یافته و توانایی ادغام و بایوژنز میتوکندریایی کاهش می‌یابد. اگرچه دلیل اصلی آن هنوز کاملا شناخته نشده است، اما احتمالا کاهش بیان ژن‌های درگیر در تنظیم فرآیندهای میتوکندریایی، عمده‌ترین دلیل آن است (۹). در شرایط عدم فعالیت عضلانی بیان PGC-1α کاهش می‌یابد که در ادامه موجب کاهش بیان ERR، NRF1/2 و Tfam، هم‌چنین مارکرهای میتوکندریایی مثل سیتوکروم C می‌شود (۱۰). اما متاسفانه بیان سایر ژن‌های درگیر در فرآیند میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در یکی از محدود مطالعات موجود، اقبال و همکاران در سال ۲۰۱۳ در تحقیق خود نشان دادند با عدم فعالیت در عضله اسکلتی به

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

مدت ۷ روز، تقسیم میتوکندریایی اتفاق می‌افتد که با کاهش قابل توجهی در بیان ژن Mfn2 (۸۴ درصد) و Opa1 (۷۰ درصد) همراه بود (۱۱). تحقیقات دیگری نیز نشان داده‌اند بی‌تحرکی موجب کاهش بیان پروتئین‌های ادغام کننده غشای میتوکندریایی (Mfn2 و Opa1) می‌شود و احتمالا تعادل سلولی به سمت و به نفع فرآیند تقسیم میتوکندریایی شتاب می‌گیرد (۱۲). اما بر اساس جستجوهای انجام گرفته، مطالعات بر روی رت‌های تمرین‌کرده بسیار اندک است. در یکی از محدود مطالعات، واتارو و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در مطالعه‌ای بر روی موش‌ها نشان دادند که چهار هفته تمرین استقامتی سبب افزایش ۴۰ درصدی PGC-1α mRNA و ۸۰ درصدی محتوای پروتئین PGC-1α می‌شود، اما پنج روز بی‌تحرکی، سبب کاهش ۴۰ درصدی محتوای پروتئینی و بیان ژنی PGC-1α شد، بنابراین آن‌ها مشاهده کردند حتی در رت‌های تمرین‌کرده نیز، شاهد کاهش آنی PGC-1α در سطح بیان ژن و پروتئین هستیم (۱۳). اما به طور مشخص اثر بی‌تحرکی بر ژن‌های تاثیرگذار بر فرآیند میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی در نمونه‌های تمرین کرده بررسی نگردیده است و با توجه به اهمیت این فرآیندها در کنترل عملکرد میتوکندری که در پی عدم فعالیت دچار نقص می‌شود، نیاز است بررسی شود که آیا این فرایندهای تنظیمی در دوران بی‌تحرکی نمونه‌های تمرین کرده نیز دچار اختلال می‌شود یا خیر؟ آیا مدت زمان فعالیت ورزشی در یک دوره تمرینی سه ماه می‌تواند بیان ژن‌های موردنظر در فرآیندهای میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی را به سازگاری برساند و در دوره عدم تحرک دچار کاهش نشوند و عملکرد میتوکندریایی در حد اعلا حفظ شود. بنابراین با توجه به نبود اطلاعات درباره تاثیر بی‌تحرکی بر فرآیندهای تنظیمی میتوکندریایی در نمونه‌های تمرین‌کرده، هدف از پژوهش حاضر مقایسه یک دوره بی‌تحرکی (هفت روز) بر بیان ژن‌های PGC-1α و NRF1 به عنوان شاخص بایوژنز میتوکندریایی، Mfn2 به عنوان شاخص ادغام، PINK1 به عنوان شاخص میتوفاژی و Drp1 به عنوان شاخص اصلی تقسیم میتوکندریایی در عضله نعلی (SOL) رت‌های تمرین نکرده و تمرین کرده استقامتی بود.

۲. مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و به روش تجربی بود. تعداد ۱۵ رت نر نژاد اسپراگ داولی در سن هشت هفتگی با میانگین وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و به آزمایشگاه حیوانات منتقل و در شرایط دمایی ۳± ۲۲ درجه سانتی‌گراد تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد و درجه حرارت ۲±۲۵درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. رت‌ها به طور تصادفی به سه گروه: کنترل استاندارد، ورزش+ بی‌تحرکی و بی‌تحرکی (۵ سر در هر گروه) تقسیم شدند. در گروه بی‌تحرکی، اندام تحتانی حیوانات به مدت هفت روز و به روش فریمل و همکاران (۱۴) در سال ۲۰۰۵ با استفاده از چسب ضدحساسیت ساخت ایران، پای موش در مفاصل ران، زانو و مچ پا فیکس شد. در گروه ورزش + بی‌تحرکی حیوانات قبل از هفت روز بی‌تحرک شدن به مدت ۱۲ هفته تمرین استقامتی داشتند و در گروه کنترل حیوانات فقط تحت بیهوشی مشابه قبل از بی‌تحرکی را تجربه کردند، با این تفاوت که بی‌تحرکی در اندام تحتانی اعمال نشد. رت‌های گروه مداخله ورزش به مدت ۱۲ هفته و پنج روز در هفته تمرین استقامتی انجام دادند. ابتدا، پیش از تمرینات اصلی حیوانات به منظور آشناسازی یک هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه و از سرعت ۵ تا ۱۵ متر بر دقیقه دویدند. تمرین اصلی بعد از دو روز استراحت از سرعت ۱۷/۵ متر بر دقیقه برای ۱۵ دقیقه شروع شد و به ۳۰ متر بر دقیقه برای ۶۰ دقیقه رسید که در جدول ۱ ارائه شده است. برای افزایش شدت تمرین به‌صورت تناوبی یک هفته سرعت افزایش پیدا می‌کرد و یک هفته زمان تمرین افزایش پیدا کرد تا میزان اصل اضافه بار با توجه به پروتکل تمرینی در طول دوره ۱۲ هفته حفظ شود. تاثیر مثبت این پروتکل استقامتی بر عملکرد و افزایش محتوی میتوکندریایی به اثبات رسیده بود (۱۵). در این مدت گروه کنترل استاندارد و گروه

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

بی‌تحرکی نیز پیاده‌روی بر روی تردمیل را با سرعت پنج متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه تجربه کردند (۱۵).

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین هوازی تداومی

مراحل تمرین / مؤلفه تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین						سرد کردن
زمان تمرین (دقیقه)	۵ دقیقه	۱۵	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۵ دقیقه
سرعت (متر بر دقیقه)		۱۷/۵	۲۰	۲۲/۵	۲۵	۲۷/۵	۳۰	

برای بی‌تحرک سازی اندام تحتانی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها با ترکیبی از کتامین / زایلازین بی‌هوش شدند. سپس هر دو پا با استفاده از چسب ضدحساسیت و لوکوپلاست از مفاصل ران، زانو (در حالت اکستنشن) و مچ پا (در حالت پلانتار فلکشن) (۱۴) برای هفت روز فیکس شدند. لازم به ذکر است بی‌حرکت شدن اندام تحتانی و توانایی مصرف آزادانه آب و غذا با مشاهده تایید شد. در پایان تمامی رت‌ها بی‌هوش شدند و عضله نعلی استخراج و در سرم فیزیولوژیک مورد شستشو قرار گرفت و سپس بلافاصله برای سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- فریز شد و برای آزمایش‌های سلولی و مولکولی به آزمایشگاه منتقل گردیدند. بافت‌ها با استفاده از یک میلی‌مول محلول ترایزول (Invitrogen) لیز شده و با دستگاه همگن‌کننده بافت کاملا هموژن شده و در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۰/۲۵ میلی‌لیتر نیتروژن انجام پذیرفت و استخراج RNA با ۵۰ میلی‌گرم بافت که با استفاده از RNX Plus - لیز گردیده بود، توسط کیت شرکت یکتا تجهیز آزما ساخت ایران (تهران) (YT9065) و براساس دستورالعمل کیت انجام گرفت. برای جداسازی RNA از کلروفرم و ایزوپروپانول و شستشوی آن از اتانول ۷۵ درصد استفاده گردید. جهت از بین بردن آلودگی‌های DNA از RNase–DNase-free استفاده شد. کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ (picodrop limited, Hinxton, United Kingdom) جهت اندازه‌گیری RNA و سنجش غلظت در طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۸۰ مورد سنجش قرار گرفتند. سنتز cDNA با استفاده از کیت RevertAaid™ First Strand cDNA Synthesis، شرکت فریمنتاز آمریکا (Waltham, Massachusetts, USA) به شماره (K1622) و بر اساس پروتکل سنتز cDNA موجود در کیت انجام شد. با اضافه کردن RNase inhibitor جهت از بین بردن آلودگی سنتز cDNA در دستگاه ترموسایکر (Cleaver Scientlfic Ltd, Warwickshire, United Kingdom) انجام گردید. به منظور اندازه‌گیری سطح بیان ژن‌های مربوطه از روش Real Time-PCR (qRT-PCR) با کمک آنزیم RealQ Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت Ampliqon A/S Stenhuggervej "Denmark" ساخت کشور دانمارک و از دستگاه applied Bio systems Step One™ ساخت ایالات متحده (Foster city celifornae) استفاده شد. مخلوط واکنش بر اساس پروتکل پیشنهادی بدین صورت آماده شد: ۲ میکرولیتر از cDNA الگو، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس،۶/۸ میکرولیتر 10X PCR Buffer، ۱ میکرولیتر از هر دو پرایمر پیشرو و پسرو، ۰/۴ میکرولیتر از Tag DNA Polymerase برای به دست‌آوردن بهترین دمای آنالینگ و آب که حجم نهایی واکنش به ۲۵ میکرولیتر رسید. برنامه زمانی-گرمایی دستگاه طبق مراحل زیر انجام شد. پروتکل دمایی به صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ چرخه متوالی به صورت دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در مرحله آخر ضمن بررسی نمودار ذوب، محصولات توسط الکتروفورز در سطح ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت. توالی پرایمرهای مورداستفاده در این پژوهش در نرم افزار آنلاین Primer-BLAST(NCBI) طراحی شدند که در جدول ۲ ارائه شده است و هم‌چنین از ژن Beta 2 Microglobulin (B2M)

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع B2M مربوطه نرمالیزه شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست‌آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $۲^{-\Delta\Delta CT}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع محاسبه شد. از آب به عنوان کنترل منفی واکنش PCR در هر دور از واکنش PCR برای هر ژن استفاده شد. مخلوط واکنش بر اساس پروتکل پیشنهادی آماده شد. برنامه زمانی-گرمایی دستگاه طبق مراحل زیر انجام شد. مرحله اول که منجر به واسرشته‌شدن (Denaturation) مولکول‌های cDNA به صورت ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله دوم ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه برای ۴۰ چرخه متوالی بود و در مرحله آخر ضمن بررسی نمودار ذوب، محصولات توسط الکتروفورز در سطح ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع β2M مربوطه نرمالیز شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $^{-\Delta\Delta CT}$ ۲ نسبت ژن هدف به ژن مرجع اندازه‌گیری شد. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۹ و کلیه نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار بیان و در سطح معنی‌داری $\alpha \leq ۰/۰۵$ پردازش و سپس تحلیل شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف–اسمرینوف استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها نیز آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و آزمون تعقیبی توکی مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۲: پرایمرهای Real-Time PCR

ژن	توالی پرایمرها	اندازه (bp)	TM(c)
Pgc1α	5’- CAGAAGCAGAAAGCAATTGAAGA -3’:Forward	۲۳۰	۵۷/۸۸
	5’- GTTTCATTCGACCTGCGTAAAG-3’:Reverse		۵۸/۲۷
Pink1	5’- TGTGGAATATCTCGGCAGGA -3’:Forward	۱۲۵	۵۸/۲۱
	5’- AGTGACTGTCTACCGCCTGA -3’:Reverse		۶۰/۲۵
Mfn2	5’- CCATGATGCCCAACCTGTGA -3’:Forward	۲۹۸	۶۰/۳۲
	5’- TCCTGTGGGTGTCTTCAAGGA -3’:Reverse		۶۰/۶۹
Drp1	5’- ACAACAGGAGAAGAAAATGGAGT -3’:Forward	۲۰۷	۵۷/۹۵
	5’-ATCCACAAGCGTCAGGTTGA -3’:Reverse		۵۹/۶۰
Nrf1	Forward: 5’- TGGCTGAAGCCACCTTACAA -3’	۱۱۳	۵۹/۵۲
	Reverse: 5’- ATGAACTCCATCTGGGCCATT -3’		۵۹/۴۳
B2m	Forward: 5’- CGTGCTTGCCATTCAGAAA -3’	۲۴۴	۵۶/۸۳
	Reverse: 5’-ATATACATCGGTCTCGGTGG -3’		۵۶/۳۱

۳. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S444 به تصویب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز رسیده است.

۴. یافته‌ها

وزن عضله نعلی، نسبت وزن عضله نعلی به وزن بدن و غذایی دریافتی گروه تمرین نسبت به گروه بی تحرک – تمرین+ بی‌تحرک از لحاظ آزمون آماری معنادار بودند و اطلاعات موردنظر در جدول ۳ آورده شده است.

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

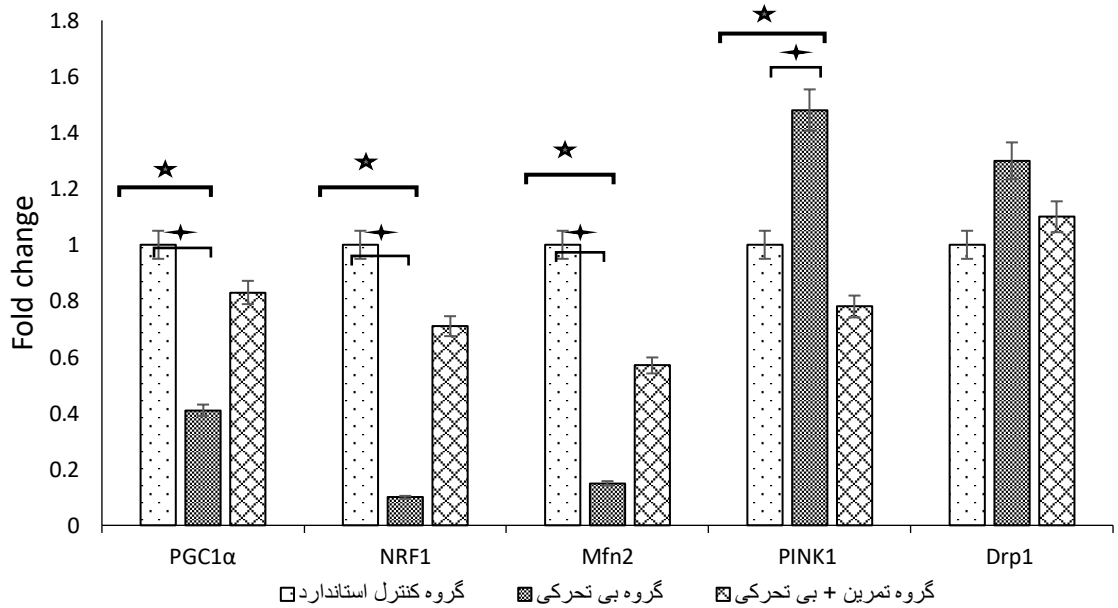
جدول ۳. میانگین±انحراف معیار وزن و غذای دریافتی گروه‌ها و نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه

	کنترل	تمرین	بی تحرک	تمرین+ بی تحرک	تحلیل واریانس یک‌طرفه
وزن بدن (گرم)	۳۶۳/۶±۱۴	۳۴۱/۴±۱۴	۳۳۷/۶±۱۳	۳۳۲/۴±۱۲	----
وزن عضله نعلی (میلی‌گرم)	۲۲۶/۶±۱۱	۲۳۱/۲±۹	†۱۶۹/۲±۱۲	‡۱۹۰±۹	F=۳۰/۶۱۴ Sig: 0.000
نسبت وزن عضله‌ی نعلی به وزن بدن (میلی‌گرم برکیلوگرم)	۶۳۸/۸±۳۴	۶۹۰/۸±۳۵	†۵۰۰/۲±۳۵	‡۵۷۱/۲±۳۴	F=۱۶۲/۰۵۰ Sig: 0.000
غذای دریافتی (گرم / روزانه)	۲۳/۸±۳	۳۰/۶±۳	†۱۴/۴±۵	‡۲۴/۶±۷	F=۱۵۱/۹۶۴ Sig: 0.000

† تغییرات معنی دار نسبت به گروه تمرین کرده، ‡ تغییرات معنی دار نسبت به گروه بی تحرک

بیان نسبی ژن‌های مورد بررسی در شکل ۱ ارائه شده است. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه بی‌تحرکی نسبت به گروه کنترل موجب کاهش بیان ژن‌های PGC-1α (p=۰/۰۰۱)، NRF1 (p=۰/۰۰۱)، Mfn2 (p=۰/۰۰۱) و افزایش PINK1 (p=۰/۰۰۱) شد که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود، اما بیان ژن Drp1 تغییر معناداری نداشت (p=۰/۰۶۹). هم‌چنین بررسی‌ها مشخص کرد در گروه ورزش + بی‌تحرکی نسبت به گروه کنترل، بیان ژن‌های PGC-1α (p=۰/۰۴۵)، NRF1 (p=۰/۰۰۶) و Mfn2 (p=۰/۰۰۱) کاهش و PINK1 (p=۰/۰۰۱) افزایش یافت، اما بیان ژن Drp1 تغییر معناداری نداشت (p=۰/۲۲۳).

بیان PGC-1α در گروه تمرین نسبت به کنترل افزایش معناداری یافته بود، اما بی‌تحرکی موجب شد بیان این ژن کاهش پیدا کند. هم‌چنین بررسی‌ها مشخص کرد بین گروه ورزش + بی‌تحرکی و گروه بی‌تحرکی تفاوت وجود دارد. یافته‌ها نشان داد کاهش بیان ژن PGC-1α در گروه ورزش + بی‌تحرکی کمتر از گروه بی‌تحرکی بود (p=۰/۰۱۳). کاهش بیان ژن‌های NRF1 (p=۰/۰۰۱) و Mfn2 (p=۰/۰۰۱) نیز کمتر بود. در مورد افزایش بیان ژن PINK1 نیز در گروه ورزش + بی‌تحرکی کمتر از گروه بی‌تحرکی بود (p=۰/۰۰۱). میزان تغییرات چند برابری بیان ژن‌ها در شکل ۱ ارائه شده است.



علامت ★ نشان دهنده تغییرات معنی دارگروه تمرین+ بی تحرکی نسبت به گروه تمرین کرده است.

علامت ✦ نشان دهنده تغییرات معنی دارگروه تمرین+ بی تحرکی نسبت به گروه بی تحرکی است.

شکل ۱. تغییرات سطح بیان ژن گروه‌ها و نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه با سطح معنی‌داری α≤۰/۰۵

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

۵. بحث

نتایج نشان داد هفت روز بی‌تحرکی موجب کاهش معنادار ۶۶ درصدی بیان ژن PGC-1α و کاهش ۷۰ درصدی NRF1 و Mfn2 شد. اما بیان ژن‌های Drp1 و PINK1 به ترتیب افزایش ۲۳ درصدی اما غیرمعنادار و ۳۰۰ درصدی و معناداری را در عضله‌ی نعلی داشتند. نتایج نشان داد در پی هفت روز بی‌تحرکی اندام تحتانی موجب کاهش بیان ژنی تنظیم‌گرهای بایوژنز و ادغام میتوکندریایی و در مقابل افزایش فرآیند میتوفاژی در رت‌های تمرین کرده استقامتی می‌شود. این نتایج در پژوهش‌های دیگر که گزارش کرده‌اند سه تا هشت روز بی‌حرکت شدن به علت انسداد یا تثبیت در قالب، موجب بروز نقص متابولیسمی و عملکردی میتوکندریایی همراه با آتروفی عضلانی می‌شود، تایید شده‌اند (۱۶). در شرایط بی‌تحرکی تقاضا و سطح مصرف ATP پایین می‌آید و با بالا بودن شیب پروتون در غشای داخلی میتوکندریایی، اکسیژن می‌تواند به صورت گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) تولید شود. تولید ROS موجب آسیب DNA هسته‌ای و میتوکندریایی، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود (۱۷). اختلال DNA هسته‌ای و میتوکندریایی موجب کاهش سنتز میتوکندری جدید و شبکه میتوکندریایی می‌شود و از آن‌جایی‌که این کاهش موجب کاهش دفاع آنتی اکسیدانی خواهد شد، نتیجه‌ی آن ایجاد فشار اکسایشی در سلول است (۱۷، ۱۸). در اینجا نیز کاهش بیان PGC-1α، NRF1 و Mfn2 نشان دهنده‌ی کاهش قدرت سلول برای حفظ محتوی میتوکندری و فرآیند ادغام است که می‌تواند به عنوان یک فرآیند مکمل دفاعی در سلول عمل کند (۱۹)؛ در مقابل افزایش PINK1 که نشان از سیستم دفاعی سلول برای از بین بردن نواحی آسیب دیده میتوکندریایی است (۵). اما در مورد عدم افزایش بیان Drp1، مطالعات نشان داده‌اند در دوران بی‌تحرکی فسفوریلاسیون آن افزایش می‌یابد نه محتوی تام آن که موجب فعال‌شدن و افزایش فرآیند تقسیم میتوکندریایی می‌شود (۵). از آن‌جایی‌که PGC-1α، بیان NRF1 را به طور مستقیم و از طریق تعامل با ERRα رونویسی Mfn2 را تنظیم می‌کند (۲۰) و هم‌چنین بر مهار تقسیم و میتوفاژی تاثیر دارد، کاهش بیان آن را دلیل اصلی کاهش محتوی میتوکندریایی و افزایش نسبت تقسیم به ادغام میتوکندریایی عنوان کرده‌اند (۲۱). نتیجه کاهش سنتز و افزایش تجزیه میتوکندریایی، پدیدآمدن یک محتوی میتوکندریایی ناکارآمد است (۲۲). یافته دیگر تحقیق حاضر، کاهش معنادار ۲۹ درصدی بیان ژن PGC-1α، ۲۱ درصدی NRF1 و Mfn2 و افزایش ۱۶ درصدی و غیرمعنادار Drp1 و ۲۴۰ درصدی معنادار PINK1 پس از هفت روز عدم استفاده عضلانی در گروه بی‌تحرکی همراه با پیش آماده‌سازی با ورزش بود. در یکی از محدود مطالعات موجود، اقبال و همکاران در تحقیق خود نشان دادند با عدم فعالیت در عضله اسکلتی به مدت ۷ روز، تقسیم میتوکندریایی اتفاق می‌افتد که همراه با کاهش قابل توجهی در بیان ژن Mfn2 (۸۴ درصد) و Opa1 (۷۰ درصد) بود. نتیجه‌گیری مطالعه آن‌ها بیان‌کننده این بود که به‌کارگیری طولانی مدت عضلانی، نسبت فرآیند ادغام به تقسیم میتوکندریایی را در عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد و باعث افزایش محتوی میتوکندریایی می‌شود، در حالی که عدم به‌کارگیری عضلات منجر به کاهش این نسبت و تکه تکه شدن میتوکندری می‌شود (۱۱). در واقع این یافته‌ها حکایت از عدم توانایی تمرین استقامتی در پیشگیری از تاثیر کاهشی بی‌تحرکی بر بیان این ژن‌ها و بروز نقص عملکردی میتوکندریایی دارد. این یافته با نتایج مطالعه واتارو و همکاران (۱۳) در سال ۲۰۱۰ در زمینه کاهش بیان ژن PGC-1α با بی‌تحرک کردن موش‌هایی که چهار هفته تمرین استقامتی انجام داده بودند، همسو بود. اما مهم‌ترین یافته‌های تحقیق حاضر این بود که اگرچه ما پس از هفت روز بی‌تحرکی اندام تحتانی رت‌های تمرین کرده شاهد کاهش بیان ژن‌های درگیر در تنظیم فرآیندهای بایوژنز و ادغام میتوکندریایی و در مقابل افزایش ژن‌های تنظیم کننده‌ی تقسیم میتوکندریایی و میتوفاژی بودیم، اما میزان تغییرات در گروه ورزش + بی‌تحرکی نسبت به گروه بی‌تحرکی به طور معنادار کمتر بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده تاثیر تمرین استقامتی در محافظت از بروز نقص میتوکندریایی در دوران بی‌تحرکی است. اگرچه دلیل اصلی آن هنوز کاملا مشخص نیست، اما سطح بالای PGC-1α قبل از

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

دوره بی‌تحرکی می‌تواند از کیفیت میتوکندریایی در این دوران محافظت کند. کانگ و همکاران (۲۳) در سال ۲۰۱۵ و ساندری و همکاران (۹) در سال ۲۰۱۶ عنوان کردند سطح پایه بالای PGC-1α می‌تواند هدر رفت میتوکندریایی و آتروفی عضلانی ناشی از بی‌تحرکی را کاهش دهد. اگرچه در پژوهش حاضر تاثیر تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های مربوطه بررسی نگردید، اما کانگ و همکاران (۱۵) تاثیر مثبت این پروتکل بر عملکرد و افزایش محتوی میتوکندریایی و به ویژه بیان PGC-1α را به اثبات رسانده بودند و از طرف دیگر افزایش ظرفیت هوازی رت‌ها در ۱۲ هفته (از ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه به ۶۰ دقیقه و با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه) تایید کننده این بود که بتوان گفت بیان PGC-1α و محتوی میتوکندریایی در پی ۱۲ هفته تمرین استقامتی افزایش یافته است. از آن‌جایی که مطالعات متعدد نشان داده‌اند سازگاری‌های عملکردی عضلانی، مانند افزایش فعالیت متابولیکی و ظرفیت‌های هوازی پس از چهار هفته تمرین ورزشی در موش و انسان رخ می‌دهد (۲۶-۲۴) و تحقیقات متعددی نیز نشان داده‌اند فعالیت بدنی به ویژه تمرین استقامتی با فعال‌سازی مسیرهای مختلف از جمله مسیرهای وابسته به کلسیم و تخلیه شارژ انرژی موجب افزایش بیان PGC-1α و در ادامه نسبت فرآیند ادغام به تقسیم میتوکندریایی را در عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد و باعث افزایش محتوی میتوکندریایی می‌شود (۲۵، ۲۷)، بنابراین با توجه به افزایش ظرفیت دویدن رت‌ها و قطعی بودن افزایش محتوی میتوکندریایی رت‌های گروه تمرین می‌توان آن‌ها را به عنوان رت‌های تمرین کرده در نظر داشت و عنوان داشت از سطح بیان ژنی و پروتئینی بالاتری در متغیرهای مورد نظر و به ویژه PGC-1α برخوردارند. بالاتر بودن محتوی میتوکندریایی در عضلات اسکلتی رت‌های تمرین کرده استقامتی موجب بالاتر بودن دفاع آنتی اکسیدانی آن‌هاست که همین نیز می‌تواند دلیل دیگر بروز نقص میتوکندریایی کمتر در آن‌ها باشد (۱۷،۱۸). با بروز نقص میتوکندریایی به علت افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و فشار اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای تجزیه‌کننده، تغییرات فنوتیپی و عوارض دوره بی‌تحرکی به ویژه آتروفی عضلانی،کاهش ظرفیت اکسایشی و سایر سازگاری‌های به‌دست آمده پدیدار می‌شوند (۲۸).

۶. نتیجه‌گیری

در نهایت با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان عنوان کرد که در پی بی‌تحرک شدن اندام، حتی در افراد تمرین کرده استقامتی نقص عملکردی میتوکندریایی رخ می‌دهد. بنابراین می‌توان گفت که عوارض دوره بی‌تحرکی در ورزشکاران (آسیب دیده) احتمالا به دلیل بروز نقص میتوکندریایی است. اگرچه برخی مطالعات از مشاهده تاثیر مداخلات دارویی و درمانی در دوره بی‌تحرکی گزارش داده‌اند، اما هنوز راهبرد مشخص و روشن در مورد پیشگیری از بروز نقص میوکندریایی و آتروفی عضلانی در شرایط بی‌تحرکی به ویژه در افراد تمرین‌کرده وجود ندارد.

۷. تقدیر و تشکر

این مطالعه هیچ‌گونه حامی مالی نداشته و تمامی هزینه‌های این مطالعه بر عهده نویسنده بوده است. محققین از مسئولین بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی و برج پژوهشی محمد رسول الله دانشگاه علوم پزشکی شیراز و تمامی کسانی که در اجرای تحقیق حاضر همراهی نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌دارند.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

References

1. Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, Weinberg S, Joseph J, Lopez M, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107(19):8788-93.
2. Kuznetsov AV, Margreiter R. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity. International journal of molecular sciences. 2009; 10(4):1911-29.
3. Twig G, Shirihai OS. The interplay between mitochondrial dynamics and mitophagy. Antioxidants & redox signaling. 2011; 14(10):1939-51.
4. Rojo M, Legros F, Chateau D, Lombès A. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo. Journal of cell science. 2002; 115(8):1663-74.
5. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. The Journal of cell biology. 2008; 183(5):795-803.
6. Adhihetty PJ, Uguccioni G, Leick L, Hidalgo J, Pilegaard H, Hood DA. The role of PGC-1α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2009; 297(1):C217-25.
7. Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. Journal of cell science. 2001; 114(5):867-74.
8. Ishihara N, Eura Y, Mihara K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity. Journal of cell science. 2004; 117(26):6535-46.
9. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, et al. PGC-1α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(44):16260-5.
10. Adhihetty PJ, O'Leary MF, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. Journal of applied physiology. 2007; 102(3):1143-51.
11. Iqbal S, Ostojic O, Singh K, Joseph AM, Hood DA. Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. Muscle & nerve. 2013; 48(6):963-70.
12. Wagatsuma A, Kotake N, Mabuchi K, Yamada S. Expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial biogenesis and dynamics in experimentally denervated muscle. Journal of physiology and biochemistry. 2011; 7(3):359-70.
13. Aoi W, Naito Y, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Ichikawa H, et al. The microRNA miR-696 regulates PGC-1α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2010; 298(4):E799-806.
14. Frimel TN, Kapadia F, Gaidosh GS, Li Y, Walter GA, Vandenborne K. A model of muscle atrophy using cast immobilization in mice. Muscle & nerve. 2005; 32(5):672-4.
15. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Experimental gerontology. 2013; 48(11):1343-50.
16. Wicks KL, Hood DA. Mitochondrial adaptations in denervated muscle: relationship to muscle performance. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1991; 260(4):C841-50.
17. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. Trends in plant science. 2002; 7(9):405-10.
18. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, Chen H, Liu D, Ping P, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. Journal of molecular and cellular cardiology. 2013; 62:72-9.
19. Ono T, Isobe K, Nakada K, Hayashi JI. Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of DNA products in fused mitochondria. Nature genetics. 2001; 28(3):272-5.
20. Bach, D., Pich, S., Soriano, F. X., Vega, N., Baumgartner, B., Oriola, J., ... et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism A novel regulatory mechanism altered in obesity. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(19): 17190-17197.
21. Sacheck, J. M., Hyatt, J. P. K., Raffaello, A., Jagoe, R. T., Roy, R. R., Edgerton, V. R., ... et al .Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

of muscle wasting during systemic diseases. The FASEB Journal. 2007; 21 (1), 140-155.
22. Bartlett SR, Sawdy R, Mann GE. Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1β: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. The Journal of physiology. 1999; 520(2):399-406.
23. Kang C, Goodman CA, Hornberger TA, Ji LL. PGC-1α overexpression by in vivo transfection attenuates mitochondrial deterioration of skeletal muscle caused by immobilization. The FASEB Journal. 2015; 29(10):4092-106.
24. Faist V, König J, Höger H, Elmadfa I. Decreased mitochondrial oxygen consumption and antioxidant enzyme activities in skeletal muscle of dystrophic mice after low-intensity exercise. Annals of nutrition and metabolism. 2001; 45(2):58-66.
25. Langfort J, Viese M, Ploug T, Dela F. Time course of GLUT4 and AMPK protein expression in human skeletal muscle during one month of physical training. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2003; 13(3):169-74.
26. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GJ, Grant SM. Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1996; 270(2):E265-72.
27. Hadidi V, Kordi M, Gaeini A, Nekoie A, Shafie A, Hajati Modaraie M. Effect of eight weeks high intensity interval training on gene expression of PGC-1α, in male healthy rats fast-slow twitch muscles. Harkat journal. 2015; 7(4): 661-673. (In Persian).
28. Powers SK, Wiggs MP, Duarte JA, Zergeroglu AM, Demirel HA. Mitochondrial signaling contributes to disuse muscle atrophy. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2012 .

Archive of SID

www.SID.ir