مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره بی‌تحرکی اندام تحتانی بر بیان برخی ژن‌های تنظیم‌کننده فرآیندهای میتوکندریایی عضله قلبی رت‌های تمرین‌کرده و بی‌تمرین

مطهره حاجتی مدارایی[1]، رضا نوری[2]*، عباسعلی گائینی[3]

۱-دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران پردیس کیش، کیش، ایران

۲-استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران پردیس کیش، کیش، ایران

۳-استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول: کیش، دانشگاه تهران پردیس کیش، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی

Email: nuri_r7@ut.ac.ir.com

دریافت: ۱۳۹۹/٦/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱٤

چکیده

مقدمه و هدف: بی‌تحرکی روی عضلات اسکلتی با کاهش فشار همودینامیک سازگاری‌های قلبی را مخدوش می‌کند و با افزایش فشار اکسایشی موجب کاهش عملکرد قلبی می‌شود. هدف پژوهش، بررسی تغییرات بیان ژن‌های تنظیم‌گر میتوکندریایی AMPK، PGC-1α، SIRT-1,2 و NRF-1 به عنوان عوامل موثر در آتروفی قلبی متعاقب دوره‌ی بی‌تحرکی در رت‌های تمرین‌کرده و نکرده بود.

مواد و روش‌ها: ۱۸رت نر به سه گروه تصادفی (تمرین، تمرین+ بی‌تحرکی و کنترل+بی‌تحرکی) تقسیم شدند. گروه تمرین شش هفته، پنج جلسه/ هفته، ۱۵-٦۰ دقیقه، از سرعت ۱۷/۵ متر/ دقیقه در هفته اول تا سرعت ۳۰ متر/ دقیقه در هفته آخر، روی نوارگردان دویدند. اندام تحتانی رت‌های تمرین‌کرده ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، هفت روز با قالب‌گیری بی‌تحرک شد. عضله قلبی استخراج شده، وزن شد و میزان بیان ژن‌های مذکور به روش RT-PCR اندازه‌گیری گردید. آنوای یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری (α≤۰/۰۵) استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه تمرین نسبت به تمرین+بی‌تحرکی و کنترل+بی‌تحرکی، بیان ژن‌های SIRT-1 (F=۳۸/۲٤ ،P<۰/۰۱)، SIRT-6(F=۲۳/۰۷ ،P<۰/۰۱) ، AMPK (F=٤/۰۳ ،P<۰/۰۵)، PGC1-α (F=٤٦/۳۲ ،P<۰/۰۱) و NRF-1 (F=۱۰/۳۵ ،P<۰/۰۱) به طور معناداری بیشتر بود، اما وزن قلب/ وزن بدن در گروه تمرین+بی‌تحرکی درحد معنادار بیشتر بود (F=٤۷/۷٤ ،P<۰/۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری: بی‌تحرکی اندام‌ها با کاهش فشار همودینامیکی قلب و افزایش فشار اکسایشی موجب اختلال عملکرد میتوکندریایی و با تنظیم کاهشی ژن‌ها، سبب آتروفی قلبی می‌شود. فعالیت‌های هوازی شدید با تحریک AMPK اثر محافظتی در سلول دارند، اما موجب پیشگیری از تغییرات دوره‌ی بی‌تحرکی نمی‌شوند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، آتروفی قلبی، فشار اکسایشی،PGC-1 ، میتوکندری، بی‌تحرکی

مقدمه

قلب اندام سازش‌پذیری است که در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی سازگاری‌هایی در آن ایجاد می‌شود، از جمله کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژنی، بهتر شدن کنترل کلسیم درون سلولی، افزایش رهایش نیتریک اکسید، افزایش بیان αMHC[1] عضله قلبی، افزایش اکسایش لیپیدی میوکارد و افزایش رهایش نورآدرنالین و افزایش اتساع‌پذیری بطنی، و از نظر ساختاری، تمرین‌های استقامتی به افزایش ضخامت دیواره بطنی، ضخامت دیواره داخلی بطن چپ و توده‌ی کلی قلب منجر می‌شوند (۱).

در شرایطی چون کم‌تحرکی و قطع شدن فعالیت‌های بدنی به ویژه در عضلات بزرگ بدن یک استرس فیزیولوژیایی ناشی از راه‌اندازی مسیر پیام‌رسانی AMPK/FOXO[2] به نام آتروفی

1. Alpha myosin heavy chain

2. AMP-activated protein kinase/ Forkhead box

عضلانی موجب اختلال در عملکرد و در نهایت تغییرات ساختاری در عضله قلبی می‌شود (۲،۳). یافته‌های یانگ بایو و همکارنش (۲۰۱۸) موید آن است که ۸هفته بی‌تمرینی می‌تواند پروتئین‌کیناز فعال‌شده با AMP و PGC1α [1] را که با هشت هفته تمرین هوازی افزایش یافت، کاهش دهند (٤). سازوکار احتمالی دیگری که برای اثر بی‌تمرینی بر بافت قلبی پیشنهاد شده است، فعال شدن FOXO می باشد. همچنین، بی‌تمرینی می‌تواند مسیر پیام‌رسان AKT را غیر فعال کند که غیرفعال شدن این مسیر، آتروفی و کاهش عملکرد را با فعال‌سازی FOXO به همراه دارد (۵). بنابراین، زمانی که دو فاکتور AKT و PGC-1α با بی‌تمرینی مهار می‌شود و بیان PGC-1α نیز در دوره‌ی عدم استفاده عضلانی و بی‌تمرینی کاهش می‌یابد، FOXO فعال می‌شود که پیامد آن ضعف عملکرد و تحلیل بافت عضلانی– اسکلتی و قلبی است (٦) در نتیجه، بی‌تمرینی با تضعیف دفاع آنتی‌اکسیدانی و از راه افزایش عوامل آتروفی وابسته به عملکرد میتوکندریایی می‌تواند آتروفی را افزایش و تقویت کند.

ارتباط مستقیمی بین فعالیت بدنی و بی‌تمرینی با عوامل تنظیم‌کننده رونویسی وجود دارد (۷). این عوامل عبارتند از کمک فاکتورهای خانواده‌ی PPAR-γ [2]، NFE2L2 [3] و خانواده‌ی SIRT [4]ها. SIRT1 باعث افزایش بایوژنز میتوکندریایی، بیان پروتئین‌های زنجیره‌ی انتقال الکترونی و القای عوامل مسیر بایوژنز مانند PGC1α، NRF1/2 [5]، ERR [6] و TFAM [7] می‌شود (۸). در واقع به نظر می‌رسد، بی‌تمرینی می‌تواند با مهار مسیر بالادستی AMPK یا با کاهش خانواده‌ی SIRT و پس از آن مهار افزایش PGC1α و در نهایت کاهش NRF1 به عنوان مسیر پایین‌دست این آبشار سلولی، بایوژنز میتوکندریایی را هم در عضله قلبی و هم در عضله اسکلتی مهار کند. در این مسیر، فشار اکسایشی به عنوان یک عامل آتروفی عضلانی می‌تواند با مهار خانواده‌ی SIRT بایوژنز را محدود و آتروفی را افزایش دهد. SIRT1 و SIRT6 در قلب آثار محافظتی در برابر هایپرتروفی پاتولوژیایی قلبی، آسیب فشار اکسایشی، سکته قلبی و اتوفاژی دارند (۹). در سطح عروقی، عملکردهای فیزیولوژیایی SIRT1 و SIRT6 با استیل‌زدایی هیستون‌ها، عوامل نسخه‌بردار و آنزیم‌های درگیر در محافظت عروقی، انجام می‌شود. همچنین، SIRT1 با تنظیم eNOS [8] می‌تواند محافظت عروقی را به واسطه‌ی NO [9] به همراه داشته باشد (۹). با این‌حال آثار بی‌تمرینی بر SIRT1 و SIRT6 در کاردیومیوست‌ها هنوز به خوبی روشن نشده است. از طرفی، نقش PGC1a در برطرف کردن نیازهای انرژی عضله قلبی هنگام افزایش بار کار قلب مستند شده است. احتمالا کاهش PGC1a با کاهش اکسایش اسیدهای چرب و درنتیجه کاهش کارایی بازسازی ATP در عضله قلبی ارتباط است (۱۰). اینکه در اثر بی‌تمرینی چه تغییری در این متغیر مهم انرژی‌زایی زیستی رخ می دهد، مشخص نیست.

برخی از مهمترین تغییرات در پاسخ به عدم استفاده از عضله و بی‌تحرکی عبارتند از: کاهش عملکرد ساختاری قلب، کاهش اندازه‌ی حفره‌ی بطن‌ها، کاهش ضربان قلب استراحت و احتمالا آنزیم‌های میتوکندریایی قلبی. از منظر میتوکندریایی، عدم استفاده از عضله، سبب کاهش محتوای میتوکندریایی در هر گرم عضله‌شده که منجر به کاهش استقامت عضلانی می‌شود و پیام‌رسانی آپوپتوزی ناشی از میتوکندری را افزایش می‌دهد. همانطور که مطالعه سیاجیان و همکارنش (۲۰۱۵) نیز تایید کرد چهار هفته بی‌تمرینی می‌تواند سبب کاهش بیان کاسپاز –۳ در کاردیومیوسیت‌های بطنی شود (۱۱). با این وجود، بر اساس یافته‌ها، انقباض عضلانی طولانی مدت اثر محافظتی بر این مسیر دارد و با افزایش محتوای میتوکندریایی و آنزیم‌های آن، رهایش این عوامل را کاهش می‌دهد (۱۲). کاهش محتوای میتوکندریایی هنگام عدم استفاده از عضلات و بی‌تمرینی ممکن است تاحدی بر اثر آتروفی ناشی از ROS [10] باشد. در شرایط فشار اکسایشی زیاد، پروتئین‌های اتوفاژی به سمت میتوکندری‌ها جابه‌جا می‌شوند و آن‌ها را هدف تجزیه‌ی اتوفاژی قرار می‌دهند، فرایندی که میتوفاژی نام دارد (۱۳). در این شرایط با حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده تقسیمات میتوکندریایی مرتبط با PGC1α کاهش یافته و محتوای میتوکندریایی و عملکرد سلول‌ها کاهش می‌یابد.

1. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
2. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
3. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2
4. Sirtuin
5. Nuclear Factor Erythroid Related Factor
6. Estrogen Related Receptors
7. Transcription Factor A, Mitochondrial
8. Endothelium-derived nitric oxide
9. Nitric Oxide
10. Reactive oxygen species

در بی‌تحرکی قدرت سلول برای افزایش بایوژنز و حذف بخش‌های آسیب‌دیده میتوکندری کاهش می‌یابد (۱۳). پژوهش‌ها نشان می‌دهند کاهش بیان خانواده PGC1α اصلی‌ترین عامل آن و مهم‌تر از خانواده SIRT و NRF است (۸). این کاهش به سرعت پس از قطع فعالیت رخ می‌دهد و با قطع مسیر بایوژنز موجب کاهش بیان میانجی‌های سنتز میتوکندری می‌شود (٦) که احتمالا عملکرد قلبی را تضعیف می‌کند. لذا توجه به این مسیر مهم می‌تواند در دوره بی‌تحرکی یا بی‌تمرینی ناشی از آسیب یا عوامل دیگر بسیار کلیدی‌تر به نظر برسد.

پس از یک دوره فعالیت ورزشی سازگاری‌های عضلانی و قلبی- عروقی زیادی ایجاد می‌شود و از منظر میتوکندریایی نیز تغییرات مطلوبی رخ می‌دهد، با این وجود در اثر آسیب و بی‌تحرک شدن یک اندام به سرعت روند کاهش توده عضله و کاهش استقامت قلبی عروقی همزمان با آن رخ می‌دهد (١٤). با این‌وجود، براساس جستجوهای انجام‌شده در پایگاه‌های داده‌های علمی، هنوز سازوکارهای سلولی محتمل، مسیرها و آبشارهای پیام‌رسان این کاهش در اثر بی‌تمرینی به خوبی تبیین نشده است. از آنجایی که فعالیت‌های منظم هوازی اثر محافظت‌کنندگی در دستگاه‌های فیزیولوژیایی بدن به ویژه میتوکندری‌های سلول‌های قلبی دارند اما اثر بی‌تمرینی بر تغییرات میتوکندریایی سلولی بیان ژن‌های AMPK، PGC-1α، SIRT-1,2 و NRF-1 در بافت قلبی مشخص نشده است، هدف پژوهش حاضر این است که مشخص کند، آیا در شرایطی که فعالیت‌های ورزشی سازگاری‌های مطلوبی ایجاد کرده‌اند، دوره‌ی بی‌تحرکی می‌توانند موجب کاهش عملکرد میتوکندریایی از طریق تغییر در بیان ژن‌های درگیر شوند یا خیر؟ از اینرو هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر یک دوره بی‌تحرکی اندام تحتانی بر بیان برخی ژن‌های تنظیم کننده (AMPK، PGC-1α، SIRT-1,2 و NRF-1) فرآیندهای میتوکندریایی عضله قلبی رت‌های تمرین کرده و بی تمرین است.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع توسعه‌ای و به روش تجربی بود. تعداد ۱۸رت نر نژاد اسپراگ داولی در سن هشت هفتگی با میانگین وزنی ۲۰±۲۰۰گرم از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و به آزمایشگاه حیوانات منتقل و تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ٤٠ تا ٦٠درصد و درجه حرارت ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد به مدت دو هفته نگهداری شدند. رت‌ها در طول دوره، دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و غذای آن‌ها از خوراک استاندارد حیوانات آزمایشگاهی شرکت جوانه خراسان تهیه شد. مجوز ملاحظات اخلاقی به شماره IR.SUMS.REC.1396.S444 از دانشگاه علوم پزشکی شیراز دریافت شد. رت‌ها ابتدا تصادفی به دو گروه کنترل (تعداد=٦) و تمرین (تعداد=٦) تقسیم شدند تا گروه تمرین در مرحله دوم (القای بی‌تحرکی)به دو گروه (۱) تمرین، (۲) تمرین+بی‌تحرکی (تعداد=٦) تقسیم شوند. در ابتدا رت‌ها به دو گروه کلی تقسیم شدند: گروه کنترل و گروه تمرین. هر دو گروه دو هفته آشناسازی را پشت سر گذاشتند به این صورت که چهار روز در هفته روی تردمیل با سرعت ۵ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند. شش هفته بعدی برای گروه تمرین با افزایش بار تمرین همراه بود و گروه کنترل در این مدت سه روز در هفته روی تردمیل با سرعت ۵-۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند. بعد از آخرین جلسه تمرین، اندام تحتانی همه گروه‌ها به مدت یک هفته کست شد.

گروه کنترل به دو گروه (کنترل استاندارد) و (کنترل+ بی‌تحرکی) تقسیم شدند. تمرین‌ها در بازه زمانی ۱۵ الی ۱۸ انجام شد. در طول دوره تمرین از دستگاه شوک الکتریکی برای شرطی‌سازی حیوانات به دلیل انتقال استرس منفی به حیوان استفاده نشد، بلکه شوک‌بادی بود.

مداخله‌های تمرین: رت‌های گروه ورزش به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) تمرین استقامتی انجام دادند. پیش از تمرین اصلی حیوانات به منظور آشناسازی، یک هفته (پنج روز در هفته) و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه و از سرعت ۵ تا ۱۵ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند. تمرین اصلی بعد از دو روز استراحت از سرعت ۱۷/۵ متر بر دقیقه در هفته اول/ به مدت ۱۵ دقیقه، به سرعت ۳۰ متر در دقیقه در هفته آخر/ به مدت ٦٠ دقیقه رسید و نحوه افزایش زمان نیز به صورت هفتگی بود (جدول ۱). برای القای تأثیرات تماس با نوارگردان گروه کنترل با سرعت پنج متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه تجربه قرارگیری روی نوارگردان را داشتند.

فرآیند بی‌تحرک‌سازی اندام تحتانی: برای بی‌تحرک‌سازی اندام تحتانی ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، تمامی رت‌ها با ترکیبی از کتامین/ زایلازین بی‌هوش شدند. سپس هر

دو پای همه با استفاده از چسب ضد حساسیت و لوکوپلاست از مفاصل ران، زانو (در حالت اکستنشن) و مچ پا (در حالت پلانتار فلکشن) برای هفت روز فیکس شدند. لازم به ذکر است اندام تحتانی رت‌ها بی‌حرکت شد و توانایی مصرف آزادانه آب و غذا را داشتند (۱۵).

نمونه‌برداری و اندازه‌گیری‌ها: ۲٤ ساعت پس از آخرین روز بی‌تحرکی (هفت روز)، همه رت‌ها پس از ناشتایی شبانه نمونه‌برداری شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا وزن حیوان اندازه‌گیری شد و سپس با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس، قلب حیوان برداشته و در سرم فیزیولوژیایی شستشو داده و در ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن‌کشی، سپس بلافاصله بطن چپ از قلب جدا و با ترازو وزن شد. نسبت وزن قلب به وزن بدن با تقسیم کردن وزن قلب بر وزن مطلق آن‌ها محاسبه گردید. بافت بطن چپ با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

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 شده بود، توسط کیت شرکت یکتا تجهیزآزما 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. برای از بین بردن آلودگی‌هایDNA از RNase–DNase-free استفاده شد. کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ (picodrop limited, Hinxton, United Kingdom) برای اندازه‌گیری RNA و سنجش غلظت در طول موج‌های ۲٦۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۸۰ سنجیده شدند. 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 کیت انجام شد. با اضافه کردن RNase inhibitor برای از بین بردن آلودگی سنتز cDNA در دستگاه ترموسایکلر (Cleaver Scientific Ltd, Warwickshire, United Kingdom) انجام شد. به منظور اندازه‌گیری سطح بیان ژن‌های این پژوهش از روش Real PCR Time-PCR (qRT-PCR) با کمک آنزیم RealQ Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت (Ampliqon A/S Stenhuggervej Denmark) و با استفاده از دستگاه applied Bio systems Step One™ ساخت آمریکا (فاسترسیتی، کالیفرنیا) صورت گرفت. مخلوط واکنش بر اساس پروتکل پیشنهادی بدین صورت آماده شد. ۲ میکرولیتر از cDNA الگو، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس، 10X PCR Buffer ٦/۸ میکرو لیتر، ۱ میکرولیتر از هر دو پرایمر Forward و Reverse و ۰/٤ میکرولیتر از Tag DNA Polymerase برای به دست آوردن بهترین دما مورد استفاده قرار گرفت 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 ٤۰ چرخه‌ی متوالی به صورت دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ٦۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در مرحله‌ی آخر ضمن بررسی نمودار ذوب، محصولات توسط الکتروفورز در سطح ژل آگارز ارزیابی شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش نرم افزار آنلاین Primer-BLAST(NCBI) طراحی شدند (جدول ۲) و همچنین از ژن Beta 2 Microglobulin (B2M) به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد.

روش‌های آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه‌ی چرخه‌ی آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع B2M مربوطه نرمالیزه شد. تفاوت CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمولΔΔCT-۲ 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. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم افزار آماری SPSS-19 و کلیه نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان و در سطح معناداری($\alpha\leq$۰/۰۵) پردازش و سپس تحلیل شد. برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه‌ی تفاوت بین گروه‌ها نیز آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و آزمون تعقیبی توکی بکار رفت.

جدول۱. طرح پروتکل تمرین هوازی تداومی

مراحل تمرین / مؤلفه تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین					سرد کردن
		هفته۱	هفته۲	هفته۳	هفته٤	هفته۵	هفته۶
زمان تمرین (دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۳۰	٤۰	۵۰	۶۰	۱۵
سرعت (متربردقیقه)	۵	۱۷/۵	۲۰	۲۲/۵	۲۵	۲۷/۵	۳۰	۵

جدول۲. پرایمرهای Real-time PCR (ژن Beta 2m c به عنوان ژن خانه‌بان با نرم‌افزار الل آی دی٦)

Genes	Primer Sequences
AMPK	5’- ATGAAAAGGTTGAGACTTTTCA -3’:Forward 5’- GCAAAGTGGCAGAACAATG -3’:Reverse
PGC-1α	5’- CCCAACAAGCTCTGCCTG -3’:Forward 5’- GGGAGCATAGTTGACCTGAAAC -3’:Reverse
SIRT-1	5´- CTCTAACATCTCCCATCTCTC-3´:Forward 5´- TTCAAGAAGTCACATAGGCAG-3´:Reverse
NRF-1	5´- TTCGCAAGGACCCAATGA -3´:Forward 5´- TCCAAGCTCCCATTGAACAT -3´:Reverse

یافته‌ها

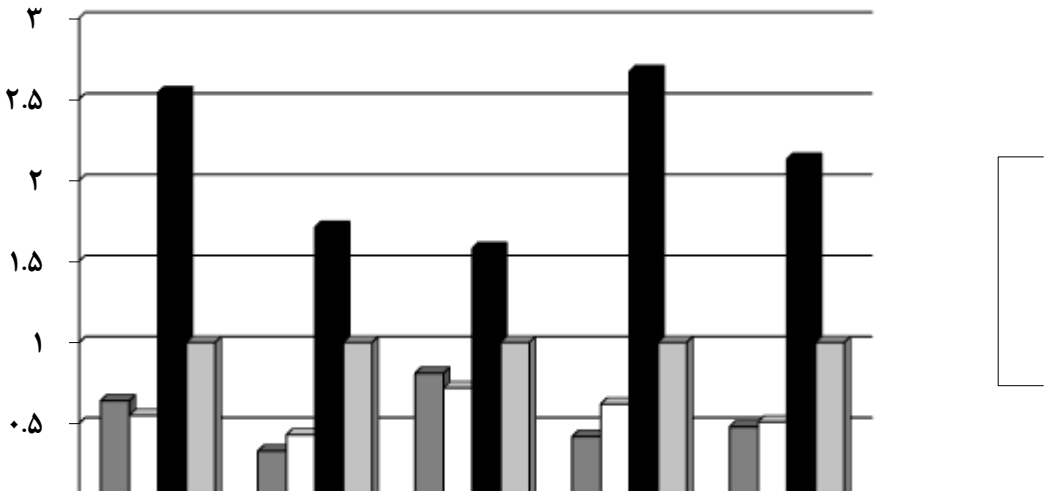
وزن بدن در گروه کنترل+بی‌تحرکی از گروه تمرین+ بی‌تحرکی و تمرین بالاتر بود و در گروه تمرین بیشتر از گروه تمرین+ بی‌تحرکی بود. وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن گروه تمرین+ بی‌تحرکی نسبت به گروه کنترل+ بی‌تحرکی و تمرین از لحاظ آزمون آماری به طرز معناداری بیشتر بود (جدول ۳). بیان نسبی ژن‌های مورد بررسی در نمودار ۱ ارائه شده است.

نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد در گروه تمرین نسبت به دو گروه تمرین+ بی-تحرکی و کنترل+ بی‌تحرکی بیان ژن‌های (F=۳۸/۲٤ ،P<۰/۰۱) SIRT-1، (F=٤/۰۳ ،P<۰/۰۵) SIRT-6(F=۲۳/۰۷ ،P<۰/۰۱)، AMPK، (F=٤٦/۳۲،P<۰/۰۱)وPGC1-α(F=۱۰/۳۵ ،P<۰/۰۱) NRF-1 به طور معنی‌دار بالاتر بود.

جدول ۳. میانگین و انحراف استاندارد وزن و نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یکطرفه

	کنترل+ بی تحرکی	تمرین+ بی تحرکی	تمرین	تحلیل واریانس یکطرفه
وزن بدن (گرم)	۳۳۷/٤±۵۰/۲۳	۲۸۶/۷±۸۳/۱۳	۳٤۱/۵±۳۳	----
وزن قلب (گرم)	۱/۰±۱۷/۱۲*	۱/۰±٤۰/۱٤	۱/۰±۱۱/۰۶*	P<۰/۰۱ ،F=۲۰/۷۲
وزن قلب/وزن بدن (میلی گرم/ گرم)	۳/۰±٤۶/۰٤*	٤/۰±۸۸/٤۹	۳/۰±۱۱/۳٤*	P<۰/۰۱ ،F=٤۷/۷٤

* تغییرات معنادار نسبت به گروه تمرین+ بی‌تحرک



نمودار ۱. تغییرات سطح بیان ژن گروه‌ها

بحث

هایپرتروفی فیزیولوژیایی عضله قلبی با توسعه عملکرد میتوکندریایی همراه است و بالعکس در زمان آتروفی عضله قلبی، اختلال در میتوکندری و آنزیم‌های وابسته رخ می‌دهد که این فرآیند می‌تواند معکوس هم شود، یعنی اختلال در کارکرد میتوکندری موجب افزایش عوامل اکسایشی شود (کارکرد نامناسب میتوکندری) و در نهایت با شروع فرآیند آپوپتوز، آتروفی عضله قلبی کلید می‌خورد (۱۶). همانگونه که در مطالعات آمده است که بعد از یک ماه بی‌تمرینی توده بطن چپ کاهش داشت (۱۱،۱۷). در این پژوهش نشان داده شد عضله قلبی و نسب وزن عضله قلبی به وزن رت‌ها در گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل+بی‌تحرکی افزایش یافته است که اثرات مثبت فعالیت هوازی را مشخص می‌کند. این نوع فعالیت‌ها در مطالعات گذشته اثرات خود را بر کارکرد و هایپرتروفی عضله قلبی نشان داده‌اند (۱۸). اما اینکه همراه با اندازه‌گیری ژن‌های تنظیم‌کننده عملکرد میتوکندریایی گزارش شوند تاکنون مطالعه‌ای دیده نشده است. با توجه به اثرات وضعیت اکسیدانی و اینکه عملکرد نامناسب میتوکندری از عوامل مهم این وضعیت اکسیدانی است، در این مطالعه به این موضوع پرداخته شد که آیا تغییرات ژن‌های تنظیم‌گر عملکرد میتوکندریایی می‌تواند در دوره‌ی بی‌تحرکی رت‌ها دچار تغییرات متفاوتی باشد و با توده عضلانی بافت قلب مرتبط باشد یا خیر.

مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر این بود که در گروه تمرین نسبت به دو گروه بی‌تحرکی بیان تمام ژن‌های SIRT-1، SIRT-6، AMPK، PGC1-α و NRF-1 مقادیر بیشتر و معناداری داشتند. این یافته‌ها در گروه تمرین تاییدکننده‌ی اثرات مثبت فعالیت ورزشی بر توده بافت عضلانی قلب است که همراه با بهبود ژن‌های مداخله‌گر عملکرد میتوکندری است. این سازگاری‌ها، بخشی به افزایش ناشی از تمرین در پروتئین‌های درگیر در انتقال و اکسایش سوبستراهای متابولیک و نیز افزایش محتوای میتوکندریایی مربوط است (۱۹). شواهد حاکی از آن است در عضله قلبی PGC-1 α در تنظیم و تعدیل ژن‌های رمزگذار میتوکندریایی و هسته‌ای مورد نیاز در سازگاری‌های متابولیک و انقباضی ضروری باشد (۲۰).

در گروه تمرین+ بی‌تحرکی مقادیر این ژن‌ها نسبت به گروه تمرین کاهش معناداری یافته است که این کاهش شبیه به گروه کنترل+ بی‌تحرکی می‌باشد. این پدیده تاییدکننده اصل بازگشت‌پذیری تمرینی در گروه‌های بی‌تحرک است، به گونه‌ای که پس از پایان جلسات تمرینی و تنها گذشت یک هفته از بی‌تحرکی، سازگاری‌های بدست آمده شروع به کاهش می‌کنند و این کاهش به طور خاص با حرکت اندام‌ها ارتباط دارد (برخلاف شیوه قطع عصب و سالمندی).

علت کاهش ژن‌های میتوکندریایی در گروه تمرین+ بی‌تحرکی را شاید بتوان سطوح بالاتر این ژن‌ها در گروه تمرین دانست که با ایجاد بی‌تحرکی کاهش شدیدی را تجربه کرده‌اند. یعنی تمرین موجب افزایش بیان ژن‌ها شده است و آن را به مقادیر بالاتری از سطوح گروه کنترل+ بی‌تحرکی رسانده است و با ایجاد بی‌تحرکی کاهش شدیدی یافته است. اما در گروه کنترل+ بی‌تحرکی که مقدار ژن‌ها در ابتدا نیز زیاد نبود، در دوره بی‌تحرکی هم کاهش زیادی نیافته است هرچند که بی‌تحرکی در این گروه هم موجب کاهش شده است. بطور کل این کاهش در گروه تمرین بیشتر از گروه کنترل+ بی‌تحرکی بود. این موارد نشان دهنده این است که بی‌تحرکی در گروه ورزشی بیشتر از گروه کنترل+ بی‌تحرکی اثرگذار است و سازگاری‌های ایجاد شده را سریع‌تر کاهش می‌دهد. نظر به اینکه در مطالعه حاضر فعالیت پروتئین‌کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK) در اثر بی‌تمرینی کاهش داشت و از آنجایی که مهار AMPK فعالیت PGC-1a را مهار می‌کند، لذا کاهش PGC1a در اثر بی‌تحرکی در بافت قلبی منطقی به نظر می‌رسد. پیشتر مستند شده است AMPK یک حسگر وابسته به انرژی است و در شرایطی که تقاضای انرژی در سلول کاهش یابد فعالیت آن نیز کاهش می‌یابد(۲۱). باتوجه به اینکه در بی‌تحرکی اندامی و بی‌تمرینی تقاضای انرژی کاهش می‌یابد لذا کاهش AMPK و به دنبال آن کاهش PGC1a منطقی است. با توجه به اینکه PGC1a بیان NRF1 را مستقیم تنظیم می‌کند (۱۸)، بنابراین کاهش PGC1a کاهش NRF1 را به دنبال داشته است. از سویی تنظیم ژنی و پروتیینی PGC1a توسط Sirt1 و Sirt6 نیز تنظیم می‌شود(۲۲). به لحاظ عملکردی در اثر سازگاری‌های حاصله با فعالیت ورزشی SIRT1 با داستیله کردن PGC1a آن‌را فعال می‌کند که پیامد آن افزایش بایوژنز میتوکندریایی است (۲۳،۲۴) همچنین Sirt6 با تنظیم مسیرهای متابولیکی مهم مانند IGF1 و AMPK در کنترل متابولیسم درگیر است (۲۵). در نتیجه هر گونه تغییر در Sirt6 با تغییر AMPk و در نهایت

PGC-1a بر بایوژنز میتوکندریایی سلول‌های عضله قلبی اثر دارد. بدیهی است با کاهش بیان ژن Sirt6 در اثر بی‌تمرینی باید همه‌ی این ژن‌های مهم تنظیمی بایوژنز میتوکندریایی نیز کاهش یابند. بنابراین احتمالا بی‌تمرینی با کاهش Sirt1 و Sirt6 کاهش همه این ژن‌های مهم تنظیمی بایوژنز میتوکندریایی را موجب شده است (۲۶). از طرفی بی‌تحرکی ممکن است با تغییر $NAD^+/NADH$ سبب کاهش Sirt1 و در نتیجه PGC1a شود. افزون براین کاهش AMPK که در مطالعه حاضر در اثر بی‌تمرینی مشاهده شد می‌تواند مقادیر NAD^+ درون سلولی را تحت تأثیر قرار دهد که با تنظیم کاهشی هدف‌های پایین دست Sirt1 سبب کاهش PGC1a (۲۷) و در نهایت کاهش بایوژنز میتوکندریایی شده است. به نظر می‌رسد این عوامل در کنار بی‌تحرکی اندام‌های بزرگ و از طریق کاهش فشار همودینامیکی بر عضله قلب موجب کاهش توده عضلانی می‌شود که افت عملکرد قلب را به دنبال دارد. البته تایید این موضوع به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد.

از آنجا که در مطالعات نشان داده شد بی‌تمرینی باعث کاهش بیان ژن AKT می‌شود (۲۸)، ممکن است این کاهش توده عضلانی در دوره بی‌تحرکی مرتبط با عدم‌حرکت و فشارهای درونی و بیرونی باشد و احتمالا با کاهش پیام‌رسانی IGF-1/ PI3K/ Akt ارتباط داشته باشد، زیرا کاهش اندازه تارهای عضلانی که در دوره سالمندی و در زمان‌های قطع اعصاب اتفاق می‌افتد، با این فرآیند بی‌تحرکی متفاوت است و کاهش معناداری در کاهش پیام‌رسانی IGF-1 /PI3K /Akt دیده نشده است (۲۹). نشان داده شده فعالیت‌های هوازی می‌توانند با تحریک بیان PGC-1α سبب هایپرتروفی در عضلات ناآماده وتمرین‌نکرده شود که اثر آن با مهار عوامل آتروفی انجام می‌شود و نسبت سنتز به تجزیه پروتئین را افزایش می‌دهد (۹). به نظر می‌رسد در پژوهش حاضر، فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن‌های تنظیم‌گر میتوکندریایی شده است که در دوره بی‌تحرکی افت شدید نسبت به گروه تمرین را نشان داده است.

پژوهش‌ها نشان می‌دهند در دوره بی‌تحرکی کاهش بیان خانواده‌ی PGC1α اصلی‌ترین عامل کاهش قدرت سلول برای افزایش بایوژنز و حذف بخش‌های آسیب دیده میتوکندری است و مهم تر از خانواده SIRT و NRF می باشد. این کاهش به سرعت پس از قطع فعالیت رخ می‌دهد و با قطع مسیر بایوژنز موجب کاهش بیان میانجی‌های سنتز میتوکندری می‌شود. بیان PGC1α موجب کاهش تخریب پروتئینی و آتروفی عضله می‌شود، زیرا بیان آن موجب افزایش بیان پروتئین، دفاع ضداکسایشی و توده میتوکندیایی می‌شود (۳۰). در پژوهش حاضر در گروه تمرین بیان PGC1α بیشتر از دو گروه بی‌تحرکی بوده است و بی‌تحرکی از عوامل اصلی کاهش بیان PGC1α بوده که احتمالا منجر به کاهش بایوژنز میتوکندریایی و آتروفی عضله قلبی می‌شود.

فشار اکسایشی تولیدی ناشی از بی‌تحرکی و عدم‌تعادل در انرژی میتوکندریایی موجب سرکوب خانواده SIRT و کاهش محتوای درون عضلانی PGC1α می‌شود. ازآنجا که فعالیت‌های هوازی با توسعه مقادیر PGC1α با آتروفی مقابله می‌کند، احتمالا کاهش PGC1α باعث شروع فرآیندهای مسبب آتروفی یعنی کاهش NRF1 و افزایش FOXO3 در عضله قلبی می‌شود. فعالیت ورزشی با تحریک آبشار سلولی وابسته به AMPK آثار خود را بر مسیرهای پایین دست بویژه PGC1α می‌گذارد و موجب بایوژنز میتوکندریایی و تولید میتوکندری جدید و حذف میتوکندری های ناقص و ضعیف می‌شود تا فشار اکسایشی کاهش یابد و روند آتروفی معکوس شود. در زمان بی‌تحرکی این مسیر نیز کاهش می‌یابد و آتروفی عضله قلبی با بیان کمتر ژن‌های تنظیم‌گر میتوکندریایی همراه می‌شود. در این پژوهش با سنجش عوامل بالا و پایین‌دستی آبشار سلولی آتروفی و اختلالات میتوکندریایی ناشی از بی‌تحرکی در زمان تمرین و بی‌تمرینی و شرایط کنترل تا حدود زیادی روشن‌سازی صورت گرفته است. با این وجود با سنجش تراکم میتوکندریایی و عوامل اکسیدانی و همچنین عوامل آتروفی مانند FOXO می‌توان نتیجه‌گیری بهتری در این زمینه داشت که نیاز به مطالعات و بررسی های بیشتری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد باوجود اثرات محافظت‌کنندگی ناشی از فعالیت‌های ورزشی هوازی در مقابل آتروفی ناشی از عدم‌تحرک، به دلیل سطوح بالای توانایی و آمادگی عضله قلبی، میزان اثرگذاری بی‌تحرکی بیشتر خواهد بود و از طریق کاهش عوامل تحریکی هایپرتروفی و افزایش عوامل مهاری از طریق کاهش دفاع انتی‌اکسیدانی بدست آمده و همزمان افزایش فشار اکسایشی و برداشتن نقش هورمون‌های بسیار مهم رشدی این فرایند ایجاد خواهد شد. ژن‌های تنظیم‌گر میتوکندریایی قلب که در این پژوهش بررسی شدند، با فعالیت‌های ورزشی هوازی

توسعه می‌یابند در نتیجه بی‌تحرکی هفت روزه سریعا کاهش یافته و موجب ادامه روند آتروفی می‌گردد. به طور کلی به نظر می‌رسد که اثرهای محافظتی ایجاد شده در عضله قلبی ناشی از فعالیت ورزشی هوازی (آنتی‌اکسیدانی و توسعه میتوکندریایی) در دوره بی‌تحرکی به شدت کاهش یافته و احتمالا همراه با از دست دادن توده عضله قلبی و افت عمکلرد قلبی خواهد بود.

منابع

1. Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose' Meyer R, Brown L. Cardiac adaptation to endurance exercise in rats, in biochemistry of hypertrophy and heart failure. *Mol. Cell. Biochem*. 2003; 251: 51-59.
2. Sanchez AM, Candau RB, Bernardi H. Foxo transcription factors: their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis. *CMLS*. 2014; 71(9): 1657-1671.
3. Liu, H, Xin BM, Liu JL, Liu Y, Li YZ, Wang JP. Inhibition of autophagy recovers cardiac dysfunction and atrophy in response to tail-suspension. *Life Sci*. 2015; 121: 1-9.
4. Yong Bae, Woo J, Kang S, Shin KO. Effects of detraining and retraining on muscle energy-sensing network and meteorin-like levels in obese mice. *Lipids Health Dis.* 2018; 17:97
5. Battiprolu, PK, Hojayev B, Jiang N, Wang Z. Metabolic stress–induced activation of Foxo1 triggers diabetic cardiomyopathy in mice. *J. Clin. Investig*. 2012; 122(3): 1109-1118.
6. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W. PGC-1α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing Foxo3 action and atrophy-specific gene transcription. *PNAS*. 2006; 103(44): 16260-16265.
7. Cooper C, Vollaard N, Choueiri T. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem. Soc Trans*. 2002;30(2): 280-285.
8. Sundaresan N, Pillai V, Wolfgeher D, Samant S, Vasudevan P, et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci. Signal*. 2011; 4(182): 46.
9. D'Onofrio N, Servillo L, LM Balestrier. SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. *ARS*. 2018; 28(8): 711-732.
10. Radaka Z, Suzukib K, Posac A, Petrovszkyc Z, Koltaia E, Boldoghd I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. Redox. *Biol*. 2020; 35:101467.
11. Siagian M, Lousiana M, Santoso D, Endardjo S. Effects of anaerobic exercise and detraining on the caspase-3 expression of rat ventricular cardiomyocyte. *Med J Indones.* 2015; 24: 84-90.
12. Farrell PA, M Joyner, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology 2011; *Wolters Kluwer Health Adis (ESP).*
13. Twig G, Shirihai OS. The interplay between mitochondrial dynamics and mitophagy. *ARS*. 2011; 14(10): 1939-1951.
14. Cao DJ, Jiang N, Blagg A, Johnstone J, Gondalia R, Oh M, Luo X, et al. Mechanical unloading activates Foxo3 to trigger Bnip3 ‐ dependent cardiomyocyte atrophy. *J. Am. Heart Assoc*. 2013; 2(2): e000016.
15. Frimel, TN, Kapadia F, Gaidosh G, Li Y, Walter G, Vandenborne K. A model of muscle atrophy using cast immobilization in mice. *Muscle & nerve.* 2005; 32(5): 672-674.
16. Goffart S, von Kleist-Retzow JC, Wiesner RJ. Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovasc. Res*. 2004; 64(2): 198-207.
17. Swoboda PP, Garg P, Levlet E, Broadbent DA, Foley AJR, Fent GJ, et al. Regression of left ventricle mass in athletes undergoing complete detraining is mediated by decrease in intracellular but not extracellular compartments. *Circ. Cardiovasc*. 2019; 12: e009417.
18. Popov D, Zinovkin RA, Karger EM, Tarasova O, Vinogradova OL. The Effect of Aerobic Exercise on the Expression of Genesin Skeletal Muscles of Trained and Untrained Men. *Hum. Physiol*. 2013; 39(2): 190–195.
19. Mirdar Sh, Arzani A, Arabzadeh E, Neyestani F, Baghbani M, Ahmadi S. The effect of a period of interval training and step taper on performance indexes in male rats during puberty. *JSB.* 2016; 8(4):619-634. 34. [In Persian].
20. Li F, Shi W, Zhao EY, Geng X, Li X, Peng C, et al. Enhanced apoptosis from early physical exercise rehabilitation following ischemic stroke. *J Neurosci Res*. 2017; 95(4): 1017-24.
21. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1α in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2008; 106(3): 929-934.
22. Huang CC, Wang T, Tung YT, Lin WT. Effect of exercise training on skeletal muscle SIRT1 and PGC1α expression levels in rats of different age. *Int. J. Med. Sci*. 2016; 13(4):260-270
23. Hadidi V, Daryanoosh F, Nemati J, Tanideh N. The effect of hind limb immobilization on expression of some genes involved in the regulation of mitichondrial processes in Soleus muscle of trained and untrained rats. *J. Arak Uni. Med. Sci*. 2019: 22(91): 51-61.
24. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α. *Cell*. 2006; 127(6): 1109–1122.
25. Cui x, Yao L, Yang X, Gao Y, Fanf F, Zhang J, et al. SIRT6 regulates metabolic homeostasis in skeletal muscle through activation of AMPK. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2017. 313(4): 493-505.
26. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metab*. 2008; 57(7):986–998.
27. Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1α. *EMBO*. 2007; 26(7): 1913–1923.
28. Peere M and Azarbayjani MA. The effect of detraining high intensity interval training on the expression of AKT1 and mTORc1 genes in the left ventricle of diabetic rats. *IJDO*. 2020; 12(1): 37-46.
29. Pillai VB, Sundaresan NR, Gupta MP. Regulation of Akt signaling by sirtuins: its implication in cardiac hypertrophy and aging. *Circ. Res*. 2014; 114(2): 368-378.
30. Tryon LD, Vainshtein Memme JM, Crilly MJ, Hood DA. Recent advances in mitochondrial turnover during chronic muscle disuse. *Integr. Med. Res*. 2014; 3(4): 161-171.

The effect of lower extremity immobilization on expression of some genes involved in the regulation of mitochondrial processes in cardiac muscle of trained and untrained rats

***Motahareh Hajati Mdaraei*[1], *Reza Nuri**[2], *Abbas Ali* Gaeini[3]**

1. Phd of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Tehran Kish International Campus, Kish, Iran
2. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Tehran Kish International Campus, Kish, Iran
3. Professor of Exercise Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 2020/09/11 **Accepted:** 2021/03/04

∗Correspondence:
Email:
nuri_r7@ut.ac.ir.com

Abstract

Introduction and purpose: Skeletal muscle immobility distorts cardiac adaptations by reducing hemodynamic pressure and causes decrease in cardiac function by increasing oxidative pressure. The aim of was to investigate the expression-changes of mitochondrial regulatory genes, AMPK, PGC-1α, SIRT-1,2 and NRF-1 as cardiac atrophy effective factors following a period of inactivity in trained/ not-trained rats.

Material and methods: 18male rats were divided into three random groups (exercise, exercise+inactivity, control+inactivity). The training group ran on the treadmill for six weeks, five sessions/week, 15-60 minutes, from 17.5 m/min in the first week to 30 m/min in the last. The trained rats' lower limb was immobilized by molding 48 hours after the last training session, for seven days. The cardiac muscle was extracted, weighed, and the expression level of the mentioned genes was measured (RT-PCR). One-way ANOVA and Tukey's post-hoc test were used (significant level ($\alpha<0.05$)).

Results: In the exercise group compared to exercise+inactivity and control+inactivity, the expression of genes ($F=24.38$, $P<0.01$) SIRT-1, SIRT-6 ($F=23.07$, $P<0.01$) 0.01), AMPK ($F=4.03$, $P<0.05$), ($F=32.46$, $P<0.01$) PGC1-α and ($F=35.10$, $P<0.01$) NRF-1 was significantly higher, but heartweight/bodyweight was significantly higher in exercise+inactivity group ($F=74.47$, $P<0.01$).

Discussion and Conclusion: The immobility of the organs causes mitochondrial dysfunction by reducing the hemodynamic pressure of the heart and increasing the oxidative pressure, and causes cardiac atrophy by decreased regulation of genes. Aerobic activities have protective effect in cells by stimulating AMPK, but don't prevent changes in the period of inactivity.

Key words: Aerobic training, Cardiac atrophy, Oxidative stress, PGC-1, Mitochondria, Immobilization.