علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۸
دورهٔ ۱۱، شمارهٔ ۱، ص: ۹۶ - ۸۳
تاریخ دریافت : ۱۴ / ۰۸ /۹۷
تاریخ پذیرش : ۱۰ / ۰۹/ ۹۷

تأثیر تمرینات تداومی با شدت متوسط بر بیان پروتئین گیرندهٔ وانیلوئیدی نوع ۱ در عضلات کندانقباض رت‌های نژاد ویستار

مسلم خورشیدوند [۱] – رضا قراخانلو [*۲] – رضا حسن ساجدی [۳]

۱.دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش دانشکدهٔ علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران۲.استاد، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکدهٔ علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران ۳.دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکدهٔ علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

گیرندهٔ وانیلوئیدی نوع ۱ (TRPV1) از گیرنده‌های مربوط به درد در دستگاه حسی است که به‌وسیلهٔ کپسایسین،گرما، اسیدیته و برخی متابولیک‌ها فعال می‌شود. نقش این گیرندهٔ کاتیونی در ایجاد درد شناخته شده است. گزارش‌های جدید از نقش TRPV1 در اعمال دیگر نیز حکایت دارد و تأثیر این گیرنده در رفلکس فشار ورزشی و پاسخ قلبی- عروقی در برخی بیماری‌ها در حال بررسی است. این تحقیق با روش تجربی و با هدف رسیدن به پاسخی مناسب برای درک تأثیر تمرینات تداومی با شدت متوسط بر بیان پروتئین TRPV1 در عضلهٔ نعلی طرح شد. بدین‌منظور ۱۶ سر رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم، در دو گروه، شامل یک گروه تمرین و یک گروه کنترل، به‌صورت تصادفی قرار گرفتند. گروه تمرین ۶ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین مداوم با شدت متوسط انجام دادند و در مقایسه با گروه کنترل که در تمام شرایط مشابه گروه تمرین بود ولی هیچ تمرین ورزشی انجام نمی‌دادند، بررسی شدند. رت‌ها توسط اصول استاندارد بی‌هوش، قربانی و بافت‌های موردنظر استخراج شد. یافته‌های آماری از خروجی آزمون t مستقل مستخرج از یافته‌های آزمایشگاهی وسترن بلاتینگ برای مقادیر بیان پروتئین گیرندهٔ TRPV1 نشان داد که در گروه تمرین افزایش معناداری (P=۰/۰۳۳) در بیان این گیرنده نسبت به گروه کنترل در عضلهٔ نعلی به‌وجود آمده است. این نتایج نشان می‌دهند با افزایش در بیان پروتئین گیرنده TRPV1، اعصاب حسی نسبت به تمرینات ورزشی سازگاری پیدا می‌کنند.

واژه‌های کلیدی

تمرین تداومی، عضلهٔ نعلی،گیرندهٔ وانیلوئیدی نوع ۱.

---

* نویسندهٔ مسئول : تلفن:۰۹۱۲۳۲۷۹۵۳۶ Email:ghara_re@modares.ac.ir

مقدمه

برای هر ارگانیسمی ضروری است که بتواند تحریکات مضر محیط را احساس کند. علائم آزاردهنده توسط فیبرهای آوران‌های حسی شناسایی می‌شوند که دارای یک هدف محیطی‌اند و این اطلاعات را به نورون‌های درون شاخ پشتی[1] نخاع شوکی می‌فرستند. سپس از طریق جریانات عصبی صعودی، به مغز ارسال می‌شوند. گیرنده‌هایی در سطوح پایانه‌های حسی ما وجود دارند که با درک وضعیت محیط، مغز را در جریان اتفاقات و وضعیت محیطی قرار می‌دهند. یکی از گیرنده‌هایی که در سطح تارهای آوران مستقر است و اعمال نوسی سپتوری[2] را انجام می‌دهد، گیرندهٔ وانیلوئیدی نوع۱ (TRPV1[3]) است. TRPV1 در انشعابات نورون‌های گانگلیون‌های ریشهٔ خلفی[4](DRG) بیان می‌شود. بسیاری از فعال‌کننده‌های TRPV1 در مغز هم به‌وفور یافت می‌شود و این موضوع حاکی از آن است که احتمالاً این گیرنده‌ها در مغز هم می‌توانند نقش تأثیرگذاری داشته باشند (۱). گیرنده‌های یونی کارکردهای سودمندی برای پاسخ‌های سریع به تحریک‌های شیمیایی، مکانیکی و دمایی دارند که می‌تواند ارگانیسم را در برابر تحریکات مضر محافظت کند. در این میان نقش گیرنده‌های حسی از جمله گیرندهٔ TRPV1 نه‌تنها در بافت عصبی، بلکه در بافت‌های غیرعصبی مانند بافت چربی و عضلات اسکلتی نیز اهمیت دارد (۳، ۲).TRPV1 در عضلات اسکلتی بر روی آوران‌های IV عضلات اسکلتی قرار دارند و توسط چندین لیگاند فعال می‌شود (۴) و نفوذپذیری زیادی به کلسیم دارد (۵).

فسفوریلاسیون و دفسفوریلاسیون پروتئین می‌تواند ساختار و عملکرد کانال‌های یونی را تنظیم کند. علاوه‌بر تحریکات بیرونی و متابولیتی، مسیرهای سیگنالی درون سلول همچون پروتئین کیناز A[5](PKA) یا پروتئین کیناز C[6](PKC) و فسفولیپاز C[7](PLC) نقش تنظیمی بر TRPV1 دارند. فسفواینوزیتول بیس فسفات[8](PIP2) دارای نقش مهاری بر این گیرنده است. در مقابل با فعال شدن PLC, PIP2 به اینوزیتول تری فسفات و دی آسیل گلیسرول هیدرولیز می‌شود و TRPV1 را از مهار PIP2 رها می‌کند (۶).

---

1. Dorsal horn
2. Nociception
3. Transient receptor potential vanilloid 1
4. Dorsal root ganglion
5. Protein kinase A
6. Protein kinase C
7. Phospholipase C
8. Phosphoinositol bisphosphate

گرمای بیش از ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد، کاهش pH، لیگاندهای لیپیدی، کپسایسین[1](از مشتقات فلفل قرمز)، برخی از لیپیدهای اندوژن و مشتقات آنها و آراشیدونیل دوپامین[2](NADA) از جمله مهم‌ترین محرک‌های آن هستند (۴). علاوه‌بر شرایط فیزیولوژیک در وضعیت‌های خاص مانند التهاب رهاسازی عواملی مثل عامل رشد، برادی کینین، پروستاگلاندین‌ها، عامل رشد عصبی[3](NGF)، پروتون و درجهٔ حرارت بدن افزایش می‌یابد. موارد ذکرشده همگی از محرک‌های TRPV1 هستند و سبب می‌شوند این گیرنده پاسخ و واکنش لازم را برانگیزد (۷).

مطالعات مختلفی عملکرد TRPV1 را در شرایط پاتولوژیک و سلامت بررسی کرده‌اند و به دامنهٔ وسیعی از عملکردهای آن اشاره شده است. ممکن است که این گیرنده عملکردهای وسیعی در سیستم‌های تنفسی، ادراری و حتی شنوایی داشته باشد. هموستاز سلولی، متابولیسم و تنظیم رشد موها و حتی در توسعهٔ بافت‌های سرطانی از جمله عملکردهای TRPV1 است. هرچند غالباً از نقش این کانال یونی در بافت‌های عصبی محیطی پرده برداشته شده، بیان آن در مغز و نخاع و نیز در شماری از بافت‌های غیرعصبی نیز بیان آن مشاهده شده است (۸). علاوه‌بر نقش ذاتی این گیرنده در ایجاد درد، نشان داده شده که این گیرنده در بیماری‌های نارسایی قلبی یا پرفشار خونی، نقش تأثیرگذاری دارد. برای مثال در پاسخ اغراق‌آمیز رفلکس‌های متابولیکی بیماران دچار پرفشار خونی، حداقل بخشی از این پاسخ مربوط به عملکرد این گیرنده است (۹) و اکنون دلایل واضحی وجود دارد که گیرنده‌های TRPV1 نقش مهمی در تعدیل رخدادهای نوسی سپتوری دارند (۱۰).

فعالیت TRPV1 احتمالاً به جلوگیری از چاقی در موش‌ها می‌انجامد (۱۱). علاوه‌بر این، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که به‌وسیلهٔ تحریک گیرنده توسط کپسایسین موجود در رژیم غذایی آرمیدگی عروقی[4] وابسته به اندوتلیال در رت‌ها بهبود می‌یابد و فشار خون تنظیم می‌شود (۱۲).

تلاش برای روشن شدن کارکردهای TRPV1 در نقش‌های ذاتی این گیرنده و پس از آن نشان دادن تغییرات در عملکرد و بیان آن در شرایط مختلف، مانند وضعیت بیماری، توجه به نقش این گیرنده در سلامت را افزایش داد. از طرفی با توجه به اینکه ورزش از عوامل مرتبط با سلامت و کیفیت فیزیولوژیک است و همچنین با توجه به تلاش برای بررسی نقش آوران‌های حسی در عملکرد جسمانی و ورزشی،

1. Capsaicin
2. Arachidonoyl dopamine
3. Nerve growth factor
4. Vasorelaxation

سبب شد که در مطالعات اخیر به رابطهٔ عملکرد TRPV1، کیفیت فعالیت بدنی و تغییرات پاتولوژیک و فیزیولوژیک پرداخته شود. پروتکل‌های مختلف تمرینی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده شده است و امروزه اغلب تردیدی در خصوص نقش مؤثر و مفید ورزش وجود ندارد. در مورد سازگاری بافت‌های مختلف اطلاعات جامع و خوبی در پاسخ به تمرینات ورزشی وجود دارد. با اینکه سیستم عصبی یکی از بخش‌هایی است که همواره در سازگاری با تمرینات ورزشی مورد توجه بوده، تاکنون نقش نورون‌های حسی در سازگاری به فعالیت‌های بدنی به‌خوبی روشن نشده است. مطالعات نشان داده‌اند که تفاوت‌های ژنتیکی و چندشکلی‌های نوکلئوتیدی[1] گیرندهٔ TRPV1 می‌تواند در پاسخ ایجادشدهٔ ناشی از فشار ورزشی تأثیرگذار باشد (۱۳). از طرفی مروری بر تحقیقات در مورد نقش گروه IV آوران‌های عضلانی که TRPV1 بر روی آن مستقر است، در اجرای ورزشی نشان داد که توانایی اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند در حضور نورون‌های حسی عضلانی بهبود یابد (۴). همچنین نشان داده شده که افزایش فعال‌سازی TRPV1 به‌وسیلهٔ محرک‌های اختصاصی مانند کپسایسین توانسته است توانایی استقامتی انسان در دویدن روی نوار گردان را بهبود بخشد (۱۴). همین نتایج در افزایش مدت زمان شنا کردن هم به‌دست آمده است و محققان دریافتند که به‌وسیلهٔ خوراک حاوی کپسایسین و متعاقب آن تحریک TRPV1 توانایی استقامتی موش‌ها بیشتر می‌شود (۱۵). با وجود این، تا جایی که بررسی کردیم، تحقیقی که مشخصاً با هدف پاسخ گیرنده‌های TRPV1 به فعالیت ورزشی طولانی‌مدت در شرایط فیزیولوژیک انجام گرفته باشد وجود ندارد و مشخص نیست که در سازگاری با تمرینات ورزشی چه سرنوشتی برای میزان بیان این گیرنده قابل تصور است. اغلب تحقیقاتی صورت‌پذیرفته بر مبنای فعال‌سازی این گیرندهٔ یونی و نقش آن در اجرای ورزشی استوار است (۱۶). بر همین اساس و نیز در مورد تغییرات بیان پروتئین TRPV1 در عضلات فعال اسکلتی، پس از تجویز پروتکل‌های مختلف تمرینی، اطلاعات درخور توجهی وجود ندارد. در این تحقیق به دنبال پاسخ به این پرسش بودیم که پس از ۶ هفته تمرین ورزشی استقامتی چه تغییری در بیان پروتئین TRPV1 به‌وجود می‌آید و آیا بیان این گیرنده در عضلات اسکلتی در سازگاری با تمرینات ورزشی دستخوش تغییر می‌شود یا خیر؟ پاسخ به این پرسش شاید بتواند در پاسخ به پرسش‌های آینده، مانند اینکه آیا می‌توان از این گیرنده نیز مانند برخی دیگر از پروتئین‌ها به‌عنوان یک نشانگر عصبی برای سازگاری تمرینی نام برد، راهگشا باشد.

1. Polymorphism

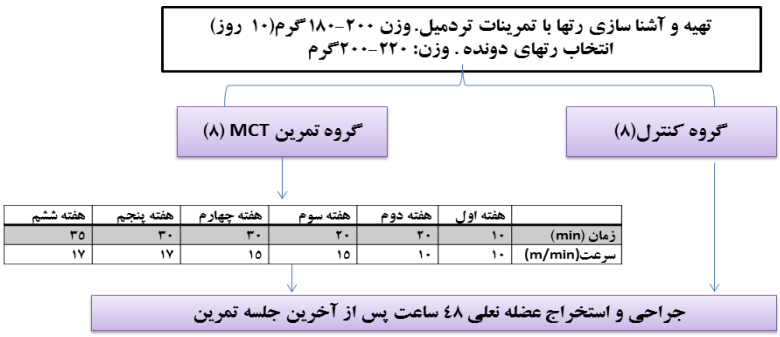
روش‌شناسی

حیوانات آزمایشگاهی

۲ سر رت با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از بین رت‌های نژاد ویستار انستیتو پاستور ایران تهیه و پس از انتخاب رت‌های گروه تمرین‌پذیر، ۱۶ سر از آنها به روش تصادفی در دو گروه شامل گروه تمرینات مداوم با شدت متوسط (n=۸) و گروه کنترل (n=۸) قرار گرفتند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه تربیت مدرس در اتاقی مناسب و در شرایط کنترل‌شدهٔ نور، به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای حدود ۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت حدوداً ۴۵ درصدی نگهداری شدند. تعداد ۴ سر رت در هر قفس نگهداری و دسترسی آزادانهٔ آنها به آب و غذای استاندارد میسر بود. در طول دورهٔ تحقیق رت‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری می‌شد.

پروتکل تمرین

پس از حدود ۱۰ روز آشنایی با نوار گردان و انتخاب رت‌های تمرین‌پذیر، گروه‌های ورزشی در معرض تمرین نوار گردان با شدت ملایم برای ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. مطابق شکل ۱، سرعت و مدت تمرین نوار گردان به‌تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در هفتهٔ اول، ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در هفتهٔ دوم،۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در هفتهٔ سوم،۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در هفتهٔ چهارم، به ۱۶ تا ۱۷ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در هفته‌های پنجم و ششم افزایش یافت (۱۷). هیچ شیبی برای نوار گردان در نظر گرفته نشد و تمام تمرینات در یک ساعت خاص حدود ۱۰ تا ۱۲ قبل از ظهر و با استفاده از نوار گردان مدل Mice Treadmill 5 lines انجام گرفت.



	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
زمان (min)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۵
سرعت(m/min)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۷	۱۷

شکل ۱. روند آماده‌سازی تا تمرین، روند حجم و شدت تمرین و استخراج عضلهٔ نعلی

رت‌های گروه تمرینی پس از ۶ هفته تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، بی‌هوش و قربانی شدند. عضلهٔ نعلی آنها استخراج و مطابق پروتکل آزمایشگاهی بررسی شد. گروه کنترل در تمام شرایط مانند گروه دیگر قرار داشتند، ولی تحت اجرای هیچ‌گونه تمرین ورزشی قرار نگرفتند. آنها نیز مانند گروه قبلی بی‌هوش و قربانی شدند. عضلهٔ نعلی استخراج و مطابق پروتکل آزمایشگاهی بررسی شد (شکل ۱).

سنجش بیان پروتئین TRPV1 با روش وسترن بلاتینگ

برای تعیین بیان گیرندهٔ TRPV1 در عضلهٔ اسکلتی از روش وسترن بلات استفاده شد. برای وسترن بلات، پس از اینکه رت‌ها با استفاده از پنتوباربیتال سدیم بی‌هوش و عضلهٔ نعلی آنها به سرعت استخراج شد، بافت با واکنشگر لیز و استخراج‌کننده، جدا شده و با مخلوط ضد پروتئاز ترکیب شد (sigma). جداسازی عصارهٔ بافتی به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت g ۱۰۰۰۰ در دمای ۴ درجهٔ سانتی‌گراد توسط سانتریفیوژ انجام گرفت. همچنین تعیین غلظت پروتئین با استفاده از معرّف بردفورد صورت پذیرفت. با استفاده از الکتروفورز در ژل پلی‌اکریل آمید در حضور SDS (SDS-PAGE) جداسازی پروتئین انجام گرفت و پس از آن در مسیری مجزا، به غشای PVDF منتقل شد. پس از انتقال پروتئین به غشای PVDF و انجام مراحل شست‌وشو به بلاکینگ غشا به‌وسیلهٔ شیر بدون چربی ۵٪ در محلول بافر TBS به مدت یک ساعت انجام پذیرفت. سپس غشا در معرض آنتی‌بادی مخصوص پروتئین TRPV1 (Biorbyt) در تمام طول شب قرار گرفت و در نهایت با اضافه کردن آنتی‌بادی ثانویه و مراحل شست‌وشو با استفاده از کیت ECL و تصویربرداری از نمونه باندهای پروتئینی رؤیت شد. در نهایت به‌وسیلهٔ نرم‌افزار ImageJ اندازه‌های کیفی به داده‌های کمی تبدیل شد. مراحل وسترن بلات پس از بهینه‌سازی با یک پروتئین شاهد بر روی غشای نیتروسلولز حاوی گیرندهٔ TRPV1 انجام گرفت. همین مراحل در خصوص پروتئین β-actin به‌عنوان پروتئین شاهد و با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی این پروتئین (خریداری‌شده از شرکت santa crouz) انجام پذیرفت و مقایسهٔ تغییرات بین گروه‌ها توسط پروتئین TRPV1 وβ-actin ممکن شد.

روش آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. در بخش آمار استنباطی به‌منظور تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو- ویلیک بهره جستیم. برای تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها قبل و پس از تمرین از آزمون t مستقل استفاده شد. یافته‌ها در سطح اطمینان ۹۵٪ (P≤۰/۰۵) بررسی و برای تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۱۶ استفاده شد.

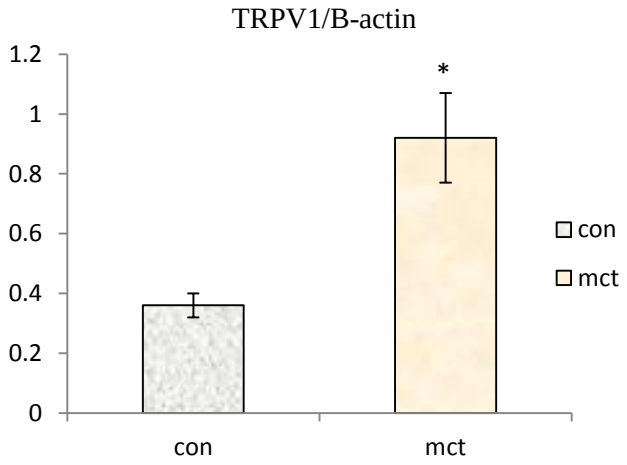
نتایج

اطلاعات عمومی رت‌ها شامل وزن بدن و وزن عضلهٔ نعلی و همچنین نسبت وزن عضلهٔ نعلی به وزن بدن رت‌ها در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طورکه در بررسی‌های به‌عمل‌آمده نشان داده شده است، تغییر چندانی به‌واسطهٔ تمرینات مداوم با شدت متوسط در وزن بدن رت‌ها به‌وجود نیامده است، این تفاوت قبل از تمرینات هم معنادار نبود. وزن عضلهٔ نعلی نیز در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تغییر محسوسی پیدا نکرد.

در پژوهش حاضر و به‌واسطهٔ اطلاعات خروجی از روش سنجش پروتئین به کمک وسترن بلاتینگ مشخص شد که بیان گیرندهٔ TRPV1 در عضلهٔ نعلی گروه تمرین به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود. نتایج آنالیز آماری (نمودار ۱) نشان داد که میزان بیان پروتئین این گیرنده نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۳۳).

جدول ۱. اطلاعات عمومی وزن بدن و اندام‌های مورد مطالعه

	گروه کنترل	گروه تمرین	P- Values
وزن رت ها (گرم)	۱۴ ± ۳۵۵	۲۴ ± ۳۳۵	۰/۱۶۲
وزن نعلی (گرم)	۰/۰ ± ۱۴۹ /۰۳۲	۰/۰ ± ۱۳۰/۰۴۱	۰/۱۶۳
نسبت وزن عضلهٔ نعلی به وزن بدن (میلی گرم/گرم)	۰/۰ ± ۴۲۱/۰۹۱	۰/۰ ± ۳۹۱/۰۵	۰/۱۲۰



نمودار ۱. * معناداری نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۳۳)

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش مشخص شد که به‌واسطهٔ تمرینات ورزشی با شدت متوسط که ۶ هفته به طول انجامید، بیان پروتئین گیرندهٔ TRPV1 به‌طور معناداری نسبت به رت‌های گروه کنترل افزایش یافت. درحالی‌که مطالعات مشخصی بر روی اثر تمرینات ورزشی بر بیان گیرندهٔ TRPV1 در شرایط فیزیولوژیک صورت نگرفته است، مقایسهٔ این نتایج با نتایج دیگر مشکل به‌نظر می‌رسد. با این حال در رت‌هایی که دچار نارسایی قلبی شده بودند، کاهش در mRNA و بیان پروتئین این گیرنده در DRG گزارش شده است (۱۸). البته از آنجا که DRG معبر بسیاری از نورون‌های حسی از بافت‌های مختلف است، نمی‌توان این تغییرات را صرفاً به عضلات اسکلتی مرتبط دانست. افزایش در بیان پروتئین TRPV1 در سلول‌های عضلانی موش‌ها به‌واسطهٔ افزایش فعالیت این گیرنده توسط کپسایسین نیز گزارش شده که البته این افزایش، بدون مداخلهٔ ورزشی صورت گرفته است (۱۹). گزارش‌های جدید نشان می‌دهند که TRPV1 در بافت‌های مختلف کارکردهای متفاوتی دارد، کارکرد اصلی این کانال در خصوص درد و همکاری آن با نوروپپتایدهایی مانند مادهٔ P[1] و CGRP[2] سبب شده است که عملکردهای متنوعی از ویژگی‌های نوسیسپتوری برای آن تصور گردد. علاوه‌بر این گیرنده، افزایش در NGF و GDNF[3] در زمان‌بندی‌های متفاوت و جمعیت‌های متمایزی در DRG اتفاق می‌افتد. واسطه‌های التهابی مانند ATP، برادی کینین و NGF، حساسیت به اسیدوز ناشی از پروتون‌ها و گرما را افزایش می‌دهند که این حالت، با فعالیت بیشتر TRPV1 ممکن می‌شود (۲۱، ۲۰). با وجود گزارش‌های متعددی که از نقش تمرینات ورزشی مداوم و متوسط در بهبود توان هوازی رونمایی کرده‌اند و نشانگرهای عصبی، عضلانی و بیوشیمیایی زیادی در سازگاری با تمرینات ورزشی معرفی شده‌اند، در خصوص روشن شدن تأثیرپذیری و سازگاری احتمالی TRPV1 با تمرینات ورزشی تحقیقات کافی صورت نگرفته، اما مشخص است که نقش این گیرنده در اهداف مرتبط با سلامت ورزش معنادار است. دخالت این گیرنده در تشکیل بافت چربی و آرمیدگی عروقی از این جمله است (۲۲، ۱۲).

افزایش فعالیت استقامتی در رت‌ها پس از شش ماه تمرین بر روی نوار گردان پس از فعال‌سازی TRPV1 به‌وسیلهٔ مکمل کپسایسین نسبت به گروه کنترل گزارش شده است (۱۴). در موش‌ها نیز افزایش

1. Substance P
2. Calcitonin gene-related peptide
3. Glial cell-derived neurotrophic factor

در توانایی استقامتی شنا کردن پس از استفاده از کپسایسین نشان داده شده است (۲۳، ۱۵). موش‌هایی که از بدو تولد گیرنده‌های TRPV1 آنان بلوکه شده بودند، در فعالیت‌های ورزشی مدت زمان کوتاه‌تری به خستگی می‌رسیدند (۲۴). هرچند در مطالعه‌ای دیگر، تفاوتی در اجرای استقامتی گروهی که گیرنده‌های TRPV1 آنها غیر حساس شده بود، در مقابل گروه دیگر وجود نداشت (۲۵). در این زمینه اطلاعاتی در خصوص انسان گزارش نشده است.

رت‌های پیر فاقد TRPV1، افزایش در تودهٔ بدنی را تجربه کردند (۱۱). در مقابل و در مطالعات جداگانه وقتی غذای پرچرب در اختیار موش‌ها قرار گرفت، تفاوتی در وزن و درجهٔ چاقی موش‌های فاقد TRPV1 و موش‌های طبیعی جوان مشاهده نشد (۲۶، ۲۲). به‌نظر می‌رسد که پاسخ موش‌های پیر و جوان به وجود یا فقدان گیرندهٔ TRPV1 از نیمرخ متفاوتی برخوردار باشد. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که چربی احشایی و زیرپوستی در موش‌ها و انسان‌های چاق، زمانی‌که فعالیت گیرنده‌های TRPV1 به‌وسیلهٔ کپسایسین افزایش یافت، رو به کاهش نهاد (۱۵). دلایل احتمالی کاهش تودهٔ چربی ممکن است به افزایش در فعالیت کاتکولامین‌ها، کاهش در میل به خوردن، افزایش در اکسیداسیون چربی مربوط باشد (۲۷).

در گزارشی نشان داده شده است که با تحریک گیرندهٔ TRPV1 توسط کپسایسن افزایش بیان PGC1a[1] تروپونین و نیز افزایش در محتوای میتوکندریایی در عضلهٔ دوقلو نیز اتفاق می‌افتد. در همین حال در موش‌های فاقد TRPV1 افزایشی در محتوای میتوکندری و بیان این پروتئین‌ها گزارش نشد. این نتایج نشان دادند که بیان برخی از پروتئین‌های مهم در ظرفیت هوازی با عملکرد TRPV1 در ارتباط است. در عین حال افزایشی که در تارهای نوع کند نسبت به تارهای تند به‌وجود آمد، نشان‌دهندهٔ اهمیت این تغییرات بود (۱۹).

به‌نظر می‌رسد با توجه به مسیرهای درگیر در تنظیم PGC1a در پاسخ به فعالیت ورزشی و همراهی این مسیرها در سازگاری با تمرینات ورزشی، نقش کلسیم اهمیت ویژه‌ای داشته باشد (۲۸). مطالعات نشان داده است که با وجود القا و دخالت کپسایسین، میزان کلسیم در تار عضلانی افزایش می‌یابد. از طرفی TRPV1 یک کانال یونی وابسته به کلسیم است و کلسیم و پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین[2] خود موجب افزایش بیان PGC1a می‌شوند. این تغییرات در عضلهٔ اسکلتی به نفع افزایش فعالیت‌های

1 . Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
2 . Calcium/calmodulin-dependent protein kinaseII

اکسیداتیو در تارهای عضلانی گرایش دارد که با افزایش بایوژنز میتوکندریایی و آنژیوژنز در ارتباط است (۲۸). همهٔ این اتفاقات در راستای تولید ATP رقم می‌خورند. در واقع این موضوع به‌مثابهٔ این است که TRPV1 عامل مهمی در افزایش کلسیم درون‌سلولی است که می‌تواند با افزایش پروتئین‌های مؤثر، تولید انرژی در عضله را در پی داشته باشد.

از طرفی همزمان با کاهش در مقادیر TRPV1،کاهش در سطوح NGF هم ملاحظه شده است و شواهد حکایت از ارتباط بین این دو عامل عصبی دارند (۳۰، ۲۹). NGF که اولین عضو کشف‌شده از خانوادهٔ نروتروفین‌هاست، برای رشد و حفظ ساختار نورون‌ها در سیستم عصبی ضروری است (۳۱). تمرینات ورزشی با اثر مثبت بر بیان NGF سبب حفظ سلول‌های عصبی از مسمومیت می‌شود. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهند که NGF در جایگاه بالادستی کانال TRPV1 است و افزایش سطوح NGF بیان TRPV1را تسهیل می‌کند. بنابراین، بیان TRPV1 به NGF وابسته است، که این فاکتور هم به پایانهٔ پیش‌سیناپسی آوران‌های گروه IV عضلانی متصل می‌شود و می‌تواند سبب افزایش بیان گیرندهٔ TRPV1 و ارتقای حساسیت شود (۳۲). شواهد روزافزونی وجود دارد که تمرینات ورزشی سبب افزایش سطوح NGF و نوروژنز می‌شود. از طرفی گزارش‌هایی نیز وجود دارند که در DRG رت‌هایی که دچار نارسایی قلبی‌اند، NGF کاهش می‌یابد (۳۳). در این بیماران کاهش در بیان TRPV1 نیز به‌کرات گزارش شده است، البته از آنجا که NGF از عضلات اسکلتی سالم سرچشمه می‌گیرد و در بیماران نارسایی قلبی کاهش حجم عضلانی مشهود است، این موضوع منطقی به‌نظر می‌رسد (۳۴).

از اتفاقاتی که پس از فعالیت‌های شدید یا طولانی‌مدت عضلانی حادث می‌شود، دردهای تأخیری عضلانی است که معمولاً ساعاتی پس از فعالیت به‌وجود می‌آید. ارتباط بین این دردهای تأخیری و TRPV1 سنجش شده و نقش محوری این گیرنده در دردهای تأخیری که پس از انقباض طولانی‌مدت حادث می‌شود، گزارش شده است. همچنین روشن شده در موش‌هایی که فاقد TRPV1 بودند، درد عضلانی تأخیری که در پی انقباض طولانی‌مدت به‌وجود آمد، افزایش پیدا نکرد، اما سطوح mRNA مربوط به NGF سه ساعت پس از تکلیف عضلانی افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تنظیم مثبت NGF در عدم حضور TRPV1 دچار اختلال نمی‌شود و بیان TRPV1 در شرایط دردهای عضلانی تأخیری در پایین‌دست NGF قرار دارد (۳۵).

با توجه به مطالعات صورت‌پذیرفته، افزایش در بیان گیرندهٔ TRPV1 حداقل از منظر ارتباط بین NGF، PGC1a و نقش تعیین‌کنندهٔ افزایش کلسیم درون‌سلولی با این گیرنده قابل تأمل است و از آنجا

که نقش فعالیت‌های ورزشی در افزایش بیان این فاکتورها در گزارش‌های متعددی تأیید شده است، شاید بتوان استنباط کرد که افزایش بیان NGF و PGC1a در مسیرهای سیگنالینگ سلولی و مسیرهای وابسته به کلسیم با افزایش در بیان گیرندهٔ TRPV1 که خود یک گیرندهٔ وابسته به کاتیون‌هاست، در ارتباط است.

از منظر عملکردی و با توجه به شواهد موجود در زمینهٔ ارتباط TRPV1 و برخی از بیومارکرهای ورزشی می‌توان استنباط کرد که نقش این گیرنده در تنظیم عوامل درگیر در تولید انرژی قابل اعتناست. تأثیر گیرندهٔ TRPV1 در درک شرایط محیطی و ارسال سیگنال‌های لازم به دستگاه عصبی مرکزی نیز از دیگر عملکردهای این پروتئین حسی است، به‌نحوی که با شروع فعالیت ورزشی رفلکس عصبی محیطی[1](EPR) که از عضلات فعال سرچشمه می‌گیرد، به‌عنوان تنظیم‌گر سیستم قلبی-عروقی در طول ورزش مشارکت فعال دارد، ورزش سیگنال‌هایی را توسط فعالیت مکانیکی و حساسیت شیمیایی به‌وجود می‌آورد که دربردارندهٔ تولید رفلکس به‌وسیلهٔ آوران‌های عضلانی است. هرچند که گیرنده‌های دقیقی که این پاسخ‌ها را ایجاد می‌کنند در حال مطالعه و بررسی هستند، اما نشان داده شده است که در حضور آگونیست‌های TRPV1 مانند کپسایسین، EPR به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. برعکس در حضور آنتاگونیست‌های این گیرنده، پاسخ‌های EPR با کاهش مواجه می‌شوند (۳۶). برخی شواهد گویای آن است که فعالیت گیرندهٔ TRPV1 و فیبرهای آورانی عضلانی، رفلکس‌های سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی را در طول ورزش تعدیل می‌کند که با افزایش در فشار خون و ضربان قلب همراه است (۳۱). این یافته‌ها نشان می‌دهند که TRPV1 در انتقال پیام‌های عصبی ناشی از فعالیت‌های انقباضی - و به‌تبع آن تغییرات متابولیکی، نقش‌آفرین است.

یافته‌های این پژوهش در کنار سایر یافته‌های قبلی در این خصوص نشان می‌دهند که احتمالاً بتوان TRPV1 را به‌عنوان یک مارکر عصبی در سازگاری به تمرینات ورزشی محسوب کرد. اکنون به‌نظر می‌رسد که بتوان با انجام پژوهش‌های بیشتر و بررسی ابعاد مختلف عملکردی سیستم عصبی حسی در بافت‌های عصبی و عضلانی از نقش گیرنده‌های حسی به‌طور عام و گیرندهٔ TRPV1 به‌طور خاص پرده برداشت. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های بیشتری در خصوص تغییر در بیان و عملکرد این گیرنده در عضلات مختلف و همچنین در بافت‌های عصبی از جمله گانگلیون‌های ریشهٔ خلفی انجام گیرد تا به دیدگاه روشن‌تری در این خصوص دست یافت.

---

1. Exercise Pressur Reflex

تشکر و قدردانی

از همکاری و مشاورهٔ صمیمانهٔ دوستان ارجمندمان آقایان دکتر اسماعیل رحیمی، دکتر کیا رنجبر، دکتر مجید امانی، دکتر عباس فلاح و خانم‌ها دکتر زهره مظاهری و دکتر مهدیه ملانوری که در انجام مراحل مختلف پژوهش در کنار ما بودند، صمیمانه سپاسگزاریم.

منابع و مآخذ

1. Nilius, B., TRP channels in disease. Biochim Biophys Acta, 2007. 1772(8): p. 805-12.
2. Caterina, M.J., Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. Pain, 2003. 105(1-2): p. 5-9.
3. Xin, H.T., H. Yamaguchi, M. Takemori, S. Nakamura, A. Kohama, K., Vanilloid receptor expressed in the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun, 2005. 332(3): p. 756-62.
4. Caterina, M.J.L., A. Malmberg, A. B. Martin, W. J.Trafton, Petersen-Zeitz, K. R. Koltzenburg, M., A.I. Basbaum, and D. Julius, Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science, 2000. 288(5464): p. 306-13.
5. Kauer, J.A.G., H. E., Hot flash: TRPV channels in the brain. Trends Neurosci, 2009. 32(4): p. 215-24.
6. Moriyama, T.H., T. Togashi, K. Iida, T. Segi, E. Sugimoto, Y., et al., Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Mol Pain, 2005. 1: p. 3.
7. White, J.P.C., M. Rei Fidalgo, A. Paule, C. C. Noormohamed, F. Urban, L., M. Maze, and I. Nagy, Role of transient receptor potential and acid-sensing ion channels in peripheral inflammatory pain. Anesthesiology, 2010. 112(3): p. 729-41.
8. White, J.P.U., L. Nagy, I., TRPV1 function in health and disease. Curr Pharm Biotechnol, 2011. 12(1): p. 130-44.
9. Mizuno, M.M., M. N.Mitchell, J. H. Smith, S. A., Antagonism of the TRPv1 receptor partially corrects muscle metaboreflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. J Physiol, 2011. 589(Pt 24): p. 6191-204.
10. Spicarova, D.N., V. Palecek, J., Update on the role of spinal cord TRPV1 receptors in pain modulation. Physiol Res, 2014. 63 Suppl 1: p. S225-36.
11. Samuel P. Wanner, A.G., and Andrej A, Hyperactive when young, hypoactive and overweight when aged: Connecting the dots in the story about locomotor activity, body mass, and aging in Trpv1 knockout mice. BMC Complement Altern Med, 2011. 3: p. 4.
12. Yang, D.L., Z.Ma, S.Wong, W. T.Ma, L. Zhong, J., et al., Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. Cell Metab, 2010. 12(2): p. 130-41.

13. Notay, K.K., S. L. Lee, J. B. Doherty, C. J. Seed, J. D. Swiatczak, M., D.M. Mutch, and P.J. Millar, TRPV1 and BDKRB2 receptor polymorphisms can influence the exercise pressor reflex. J Physiol, 2018. 596(21): p. 5135-5148.
14. Snitker, S.F., Y. Shen, H. Ott, S. Pi-Sunyer, X. Furuhata, Y. Sato, H. and M. Takahashi, Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. Am J Clin Nutr, 2009. 89(1): p. 45-50.
15. Kim, K.M.K., T. Ishihara, K. Inoue, K. Fushiki, T., Increase in swimming endurance capacity of mice by capsaicin-induced adrenal catecholamine secretion. Biosci Biotechnol Biochem, 1997. 61(10): p. 1718-23.
16. Shin, K.O.M., T., Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic exercise in healthy men. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2007. 53(2): p. 124-32.
17. Lee, Y.M., K. Talbert, E. E. Kavazis, A. N. Smuder, A. J. Willis, W. T. and S.K. Powers, Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. Med Sci Sports Exerc, 2012. 44(3): p. 397-405.
18. Smith, S.A.M., J. H. Li, J., Independent modification of baroreceptor and exercise pressor reflex function by nitric oxide in nucleus tractus solitarius. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 288(5): p. H2068-76.
19. Luo, Z.M., L. Zhao, Z. He, H. Yang, D. Feng, X., et al., TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1alpha upregulation in mice. Cell Res, 2012. 22(3): p. 551-64.
20. Amaya, F.S., G. Nagano, M. Ueda, M. Hashimoto, S. Tanaka, Y., H. Suzuki, and M. Tanaka, NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia. Eur J Neurosci, 2004. 20(9): p. 2303-10.
21. Chuang, H.H.P., E. D. Kong, H. Shields, S. Jordt, S. E. Basbaum, A. I., M.V. Chao, and D. Julius, Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. Nature, 2001. 411(6840): p. 957-62.
22. Zhang, L.L.Y.L., D.Ma,L. Q. Luo, Z. D. Cao, T. B. Zhong, J., et al., Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. Circ Res, 2007. 100(7): p. 1063-70.
23. Oh, T.W.O., T. W. Ohta, F., Dose-dependent effect of capsaicin on endurance capacity in rats. Br J Nutr, 2003. 90(3): p. 515-20.
24. Dousset, E.M., T. Decherchi, P. Jammes, Y. Grelot, L., Effects of neonatal capsaicin deafferentation on neuromuscular adjustments, performance, and afferent activities from adult tibialis anterior muscle during exercise. J Neurosci Res, 2004. 76(5): p. 734-41.
25. Trudeau, F.M., M., Capsaicin-sensitive nerves and endurance exercise in the rat. Physiol Behav, 1996. 59(2): p. 355-9.
26. Rong, W.H., K. Davis, J. B. Hicks, G. Winchester, W. J. Grundy, D., Jejunal afferent nerve sensitivity in wild-type and TRPV1 knockout mice. J Physiol, 2004. 560(Pt 3): p. 867-81.

27. Wang, X.M., R. L. Ahern, G. P., Oleoylethanolamide excites vagal sensory neurones, induces visceral pain and reduces short-term food intake in mice via capsaicin receptor TRPV1. J Physiol, 2005. 564(Pt 2): p. 541-7.
28. Guerfali, I.M., C. Durieux, A. C. Bonnefoy, R. Bartegi, A. Freyssenet, D., Calcineurin A and CaMKIV transactivate PGC-1alpha promoter, but differentially regulate cytochrome c promoter in rat skeletal muscle. Pflugers Arch, 2007. 454(2): p. 297-305.
29. Xue, Q.J., B. Chen, T. Schumacher, M. A., Transcription of rat TRPV1 utilizes a dual promoter system that is positively regulated by nerve growth factor. J Neurochem, 2007. 101(1): p. 212-22.
30. Aloe, L.R., M. L. Bianchi, P. Manni, L., Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. J Transl Med, 2012. 10: p. 239.
31. Smith, S.A.M., J. H. Garry, M. G., The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. Exp Physiol, 2006. 91(1): p. 89-102.
32. Chae, C.H.J., S. L. An, S. H. Jung, C. K. Nam, S. N. Kim, H. T., Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. J Physiol Biochem, 2011. 67(2): p. 235-41.
33. Garry, M.G., Abnormalities of the exercise pressor reflex in heart failure. Exerc Sport Sci Rev, 2011. 39(4): p. 167-76.
34. Wang, H.J.L., Y. L. Gao, L. Zucker, I. H. Wang, W., Alteration in skeletal muscle afferents in rats with chronic heart failure. J Physiol, 2010. 588(Pt 24): p. 5033-47.
35. Ota, H.K., K. Murase, S. Kashio, M. Tominaga, M. and K. Mizumura, TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. PLoS One, 2013. 8(6): p. e65751.
36. Smith, S.A.L., A. K. Williams, M. A. Murphy, M. N.Mitchell, J. H.Garry, M. G., The TRPv1 receptor is a mediator of the exercise pressor reflex in rats. J Physiol, 2010. 588(Pt 7): p. 1179-89.