

**CARDIOPROTECTION BY EXERCISE TRAINING
IN OVARIECTOMIZED RAT HEARTS:
RESTORATION OF CHANGES IN
SARCOPLASMIC RETICULUM CALCIUM-UPTAKE FUNCTION**

JITANAN LAOSIRIPISAN

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(EXERCISE PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2006

ISBN 974-04-6958-2

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การป้องกันการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจหนูตัดรังไข่ด้วยการออกกำลังกายเป็นประจำ: การป้องกันการเปลี่ยนแปลงการเก็บกลับแคลเซียมของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม (CARDIOPROTECTION BY EXERCISE TRAINING IN OVARECTOMIZED RAT HEARTS: RESTORATION OF CHANGES IN SARCOPLASMIC RETICULUM CALCIUM-UPTAKE FUNCTION)

จิตานันท์ เหล่าศิริไพศาล 4536176 SCEP/M

วท.ม. (สรีรวิทยาของการออกกำลังกาย)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: จงกลณี วัฒนาเพิ่มพูล Ph.D., นทีทิพย์ กฤษณามระ ปร.ค.,
พิพัฒน์ เจริญชัย วท.ม.

บทคัดย่อ

การใช้ฮอร์โมนทดแทนในหญิงวัยหมดประจำเดือน มีผลข้างเคียงร้ายแรงหลายอย่าง โดยเฉพาะต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงมีความจำเป็นที่จะหาทางเลือกอื่นซึ่งสามารถช่วยป้องกันและ/หรือรักษาแทนการใช้ฮอร์โมนเพศ การศึกษานี้เน้นทดสอบความสามารถของการออกกำลังกายเป็นประจำ ในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงการเก็บกลับแคลเซียมของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมของหัวใจหนูขาวที่ขาดฮอร์โมนเพศหลังตัดรังไข่เป็นเวลา 10 สัปดาห์ ด้วยการวิ่งความเร็วกว่าปานกลางบนลู่วิ่งไฟฟ้าซึ่งเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่สองหลังการผ่าตัด ผลตรวจวัดการเก็บกลับแคลเซียมโดยซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมที่เตรียมจากหัวใจห้องล่างซ้าย พบว่าการออกกำลังกายเป็นประจำไม่มีผลต่อหัวใจหนูปกติ แต่สามารถป้องกันการลดลงของอัตราการเก็บกลับแคลเซียมสูงสุด อีกทั้งป้องกันการเพิ่มความไวต่อแคลเซียมในการเก็บกลับแคลเซียมของหัวใจหนูตัดรังไข่ได้ ในทำนองเดียวกัน การตรวจวัดการเก็บกลับแคลเซียมโดยโปรตีนซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมเอทีพีเอสโดยตรง พบว่าการออกกำลังกายเป็นประจำสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการเก็บกลับแคลเซียมสูงสุด และป้องกันการเพิ่มความไวต่อแคลเซียมในการเก็บกลับแคลเซียมของหัวใจหนูตัดรังไข่ได้

เมื่อศึกษากลไกการป้องกันของการออกกำลังกายเป็นประจำในหัวใจหนูตัดรังไข่พบว่าการออกกำลังกายเป็นประจำสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการเก็บกลับแคลเซียมของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมเอทีพีเอส การลดปริมาณฟอสโฟทรีโอนิน 17-ฟอสโฟแลมเบน และการเพิ่มโมโนเมอริกฟอสโฟแลมเบนซึ่งเป็นรูปแบบที่ยับยั้งการทำงานของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมเอทีพีเอสได้ดี

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า การออกกำลังกายเป็นประจำสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงการเก็บกลับแคลเซียมของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมในหัวใจหนูตัดรังไข่ โดยการป้องกันการเปลี่ยนแปลงทั้งด้านปริมาณและคุณภาพของโปรตีนหลักสำคัญซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัมเอทีพีเอส ที่ทำหน้าที่เก็บกลับแคลเซียมเข้าซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม

CARDIOPROTECTION BY EXERCISE TRAINING IN OVARIECTOMIZED RAT HEARTS: RESTORATION OF CHANGES IN SARCOPLASMIC RETICULUM CALCIUM-UPTAKE FUNCTION.

JITANAN LAOSIRIPISAN 4536176 SCEP/M
M.Sc. (EXERCISE PHYSIOLOGY)

THESIS ADVISORS: JONGGONNEE WATTANAPERMPOOL, Ph.D., NATEETIP KRISHNAMRA, Ph.D., PIPAT CHERDRUNGS, M.Sc.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy in postmenopausal women has been shown to induce many unfavorable effects, especially cardiovascular defects, which then urge the search for prevention and therapeutic alternatives. The present study focused on testing the cardioprotective effect of exercise training on changes in the SR Ca^{2+} -uptake activity in 10-wk ovariectomized rat hearts. A 9-wk running program of moderate intensity on a motor-driven treadmill was introduced to the rat one week after surgery. The SR Ca^{2+} -uptake activity was measured using left ventricular homogenate. While exercise training had no effect in normal hearts, both the suppressed maximum SR Ca^{2+} -uptake activity and the increased SR Ca^{2+} -uptake sensitivity detected in ovariectomized hearts could be completely abolished. Analysis of the SR Ca^{2+} -ATPase (SERCA) activity using SR vesicle preparation from the left ventricle demonstrated the same pattern of changes in ovariectomized hearts as those of the uptake study. As expected, exercise training could completely abolish changes in SERCA activity in ovariectomized hearts.

The mechanistic role of exercise training in preventing changes in the SR Ca^{2+} -uptake function in ovariectomized hearts was further investigated. Immunoblot analysis was performed to quantify the amount of SERCA and its regulatory protein, phospholamban (PLB). Exercise training could restore the downregulation of SERCA proteins in ovariectomized hearts. In contrast to SERCA protein, there was no change in the content of PLB in ovariectomized hearts. Since qualitative changes in PLB could affect the sensitivity of SERCA to uptake Ca^{2+} , modifications of PLB either by phosphorylation or stoichiometric interaction were individually analyzed by immunoblot with specific antibody. Similar to the total PLB, there was no change in the phospho-Ser¹⁶ PLB in ovariectomized hearts. On the other hand, a decrease in the phospho-Thr¹⁷ PLB and an increase in the suprainhibitory, monomeric, PLB were demonstrated in ovariectomized hearts in which exercise training could restore all changes.

These results clearly indicate cardioprotective effects of exercise training on changes in the SR Ca^{2+} -uptake activity in ovariectomized rats via the restoration of both quantity and quality of SERCA proteins.

KEY WORDS: OVARIAN SEX HORMONES/ SARCOPLASMIC RETICULUM CALCIUM-UPTAKE ACTIVITY/ / EXERCISE TRAINING