JME **https://jme.guilan.ac.ir/**
https://doi.org. 10.22124/jme.2023.26124.333

دوفصلنامه سوخت‌وساز و فعالیت ورزشی
سال چهاردهم، جلد چهاردهم، شماره ۱

مقاله پژوهش **Open Access**

تأثیر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن Nurr1 و mir-132 در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

سحر عبداللهی[۱]، مهرزاد مقدسی [۲]*، محمد امین عدالت منش[۳]، سارا حجتی[٤]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵ تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۹/۲۶

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک بیماری پیشروند تحلیل سیستم عصبی است که با از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک همراه است. اثر فعالیت ورزشی بر عوامل مؤثر بر بقاء این نورون‌ها در پارکینسون مشخص نیست. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن Nurr1 و mir-132 در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بود. **روش کار:** برای این پژوهش تجربی، تعداد ۲۱ سرموش نر صحرایی نژاد ویستار ۸ تا ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن ۱۰/۵ ± ۲۰۰ گرم انتخاب شدند. به منظور القاء پارکینسون، به ۱۴ سرموش، روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن تزریق درون صفاقی رزرپین انجام شد. سپس این موش‌ها به طور تصادفی به دو گروه بیمار و تمرین تقسیم شدند. ۷ موش سالم نیز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. موش‌های گروه تمرین، به مدت شش هفته در ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای و با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت شنا کردند. بیان ژن هیپوکامپی Nurr1 و mir-132، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری شد. نتایج بین گروه‌ها با آزمون One-way ANOVA همراه با آزمون تعقیبی LSD توسط نرم افزار SPSS-22 و در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد بیان ژن Nurr1 در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد و گروه تمرین به طور معنی‌داری پایین‌تر (به ترتیب p=۰/۰۲ و p=۰/۰۲) است؛ در حالی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (p=۰/۹). بیان ژن mir-132 در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر بود (p=۰/۰۰۹) اما اختلاف معنی‌داری بین گروه بیمار با گروه تمرین (p=۰/۱) و بین گروه تمرین و گروه شاهد (p=۰/۱) مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** در کل به نظر می‌رسد تمرینات شنای به کار رفته در تحقیق حاضر، در بقاء نورون‌های دوپامینی و بهبود بیماری پارکینسون مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، پارکینسون، Nurr1، mir-132، هیپوکامپ

۱. دانشجوی دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. ۳. دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. ۴. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: mehrzad.moghadasi@gmail.com

JME
https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD)[1] دومین بیماری شایع پیش‌رونده تحلیل سیستم عصبی است که حدود ۲ تا ۳ درصد از افراد سالمند را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱) و پیش بینی شده است تا سال ۲۰۴۰ تعداد مبتلایان به این بیماری به حدود ۱۴/۲ میلیون نفر در سراسر دنیا برسد (۲). علائم بالینی PD شامل لرزش، سفتی، برادی‌کینزی و بی‌ثباتی وضعیتی است (۳). PD یک بیماری غیرواگیر وابسته به سن است که به علت تخریب نورون‌های دوپامینی و نورومالانین در جسم سیاه[2] به وجود می‌آید (۴). تغییرات در متابولیت‌های دوپامین در نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی بر اثر بیماری PD، به تازگی گزارش شده است که این تغییرات با افزایش قابل توجه بیان ژن‌هایی از جمله تیروزین هیدروکسیلاز[3]، فنیل آلانین هیدروکسیلاز[4]، کاتکول اُ متیل ترانسفراز[5]، و مونوآمین اکسیداز A و B[6] همراه است (۵).

وضعیت متابولیک سلولی و بیان ژن پستانداران تحت تنظیم حیاتی مسیرهای سیگنالینگ مختلف، فاکتورهای رونویسی و عوامل اپی‌ژنتیکی است (۶). فاکتورهای رونویسی در یک مکان و زمان خاص به یک توالی ژنی خاص متصل می‌شوند و بیان ژن هدف را تنظیم می‌کنند و به آنها اجازه می‌دهند تا فرآیندهای رشد سلول‌ها را کنترل نمایند (۷). فاکتور ۱ مرتبط با گیرنده هسته‌ای (Nurr1)[7] یکی از انواع فاکتورهای رونویسی است که برای تمایز، بلوغ و نگهداری نورون‌های دوپامینرژیک در طول توسعه آنها مورد نیاز است (۸). Nurr1 در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی از جمله قشر مغز، هیپوکامپ، ساقه مغز، نخاع و پیاز بویایی یافت می‌شود (۹). پیش از این مشاهده شده است موش‌هایی که به طور ژنتیکی دچار نقص Nurr1 بوده‌اند، قادر به تولید نورون‌های دوپامینرژیک نبوده و عمر کوتاهی دارند (۱۰). کاهش Nurr1 در بیماران PD در مطالعات مختلف ثابت شده است (۱۱و۱۲).

MicroRNA ها (miRNAs)، RNA های غیرکدکننده کوچکی هستند که در تنظیم ژن پس از رونویسی نقش دارند. بیان متفاوت miRNA ها را می‌توان به عنوان نشان‌گرهای زیستی بالقوه بیماری از جمله بیماری PD استفاده کرد (۱۱). یکی از این miRNA ها، mir-132 است که در مخچه و قشر مخ و به مقدار کمتر در مغز میانی بیان

1. Parkinson's disease
2. Substantia nigra
3. Tyrosine hydroxylase
4. Phenylalanine hydroxylase
5. Catechol-O-methyltransferase
6. Monoamine oxidase A & B
7. Nuclear receptor-related factor 1

Copyright © The Authors
Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

می‌شود و مقدار آن در بیماری PD حدود ۷۰ درصد افزایش پیدا می‌کند (۱۳). مطالعات گذشته نشان داده‌اند که mir-132 با بیان ژن Nurr1 که به عنوان یک عامل بقاء نورون‌های دوپامینرژیک در بیماری PD شناسایی می‌شود، ارتباط معکوس دارد (۱۱). همچنین مشاهده شده است که mir-132 با فعال کردن مسیر SIRT1/P53 موجب مرگ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۱۴).

درمان‌های اصلی برای بیماری PD شامل مداخلات دارویی و جراحی است. با این حال، برخی از بیماران به داروها حساس یا پاسخگو نیستند و برخی ممکن است پس از استفاده طولانی مدت از داروهای دوپامینرژیک، دچار عوارض حرکتی شوند. به دلیل ماهیت غیرقابل درمان و به تدریج تخریب‌کننده عصبی بیماری‌ها، کنترل علائم PD با این درمان‌ها دشوار است (۱۵). امروزه به دلیل دسترسی آسان، هزینه کم و تجهیزات فنی پایین، فعالیت ورزشی به طور گسترده به عنوان یک مؤلفه کلیدی در استراتژی درمان بیماری PD مورد توجه قرار گرفته است. بسیاری از مطالعات بالینی و فراتحلیل‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی موجب بهبود علائم حرکتی و غیرحرکتی در بیماران مبتلا به PD می‌شود (۱۶). یکی از مکانیسم‌های اثر گذار فعالیت ورزشی در درمان بیماری PD ممکن است تغییر در سیستم دوپامینرژیک مغز باشد (۱۷). اگرچه مشخص شده است که تمرینات ورزشی در رشد و بقاء نورون‌های دوپامینرژیک نمونه‌های PD می‌تواند مؤثر باشد (۱۸و۱۹)، اما بر اساس اطلاعات ما مطالعه‌ای در خصوص اثر فعالیت‌های ورزشی بر تغییرات Nurr1 و mir-132 در این بیماران انجام نشده است. در خصوص اثر فعالیت ورزشی بر این دو پروتئین مشخص شده است که ۸ هفته فعالیت روی چرخ گردان موجب افزایش بیان ژن Nurr1 در بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی می‌شود (۲۰). همچنین کاهش بیان ژن mir-132 در موش‌های مبتلا به آلزایمر پس از اجرای یک دوره تمرین ورزشی مشاهده شده است (۲۱). تمرینات تناوبی شدید شیوه جدید از تمرینات هستند که امروزه مورد استقبال عموم قرار گرفته است. از طرفی تمرینات شنا به عنوان روشی سودمند برای رفع مشکلات سلامتی مطرح شده است و این شیوه تمرینی آسیب‌ها و تروماها را به حداقل می‌رساند (۲۲). با توجه به نبود اطلاعات در خصوص اثر تمرینات ورزشی و به خصوص تمرینات شنای تناوبی شدید بر بقاء نورون‌های دوپامینرژیک به واسطه تغییر در بیان ژن Nurr1 و mir-132، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن Nurr1 و mir-132 در موش‌های صحرایی مبتلا به PD انجام شد.

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

روش کار

نمونه‌های تحقیق

مطالعه حاضر از جمله تحقیقات تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل است. در این مطالعه تعداد ۲۱ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده سنی ۸ -۱۰ هفته و میانگین وزن ۱۰/۱ ± ۲۰۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز خریداری و به آزمایشگاه حیوانی این دانشگاه منتقل شدند. آب و غذا به طور آزادانه در دسترس حیوانات قرار داشت و همگی در شرایط یکسان با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی – تاریکی، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ درصد و درون قفس‌هایی از جنس پلی کربنات پوشیده شده با خاک اره نگهداری شدند.

القاء PD و گروه‌بندی

یک هفته پس از نگهداری موش‌ها در شرایط آزمایشگاه (جهت ایجاد سازگاری)، القاء بیماری انجام شد. القاء بیماری PD از طریق تزریق درون صفاقی ماده رزرپین ساخت شرکت سیگما آلدریچ کشور هند صورت گرفت. مقدار ماده مورد نظر از رزرپین در ۰/۰۳ میلی لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شده و سپس، محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد. تزریق رزرپین به میزان یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به ۱۴ سر موش و به مدت پنج روز متوالی با یک برنامه منظم در شبانه روز صورت گرفت (۲۳). به منظور تأیید القاء بیماری، از آزمون چرخشی استفاده شد. بدین منظور، حدود ۲ سانتی‌متر از بالای محل اتصال دم به بدن موش گرفته و موش بالا آورده می‌شد به طوری که بینی حیوان ۲ سانتی‌متر بالای سطح اتکاء قرار گیرد. چنانچه حیوان نمی‌توانست تعادلش را حفظ کند و شروع به چرخش به دو طرف می‌کرد، به عنوان نشانه القاء PD در نظر گرفته می‌شد (۲۴). پس از اطمینان از القاء بیماری، ۱۴ سرموش به دو گروه تمرین شنا و کنترل بیمار

Copyright © The Authors

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

تقسیم شدند. ۷ سر موش نیز بدون القاء بیماری به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شدند که طی دوران مطالعه، این نمونه‌ها هیچگونه برنامه تمرینی نداشتند. علاوه بر تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، این مطالعه دارای کد اخلاق با شماره مشخصات IR.IAU.SHIRAZ.REC.1402.054 نیز است.

پروتکل تمرینی

قبل از اجرای پروتکل اصلی تمرین، موش‌های صحرایی به مدت یک هفته مرحله آشنایی با استخر حیوانات و آموزش شنا را گذراندند. روز اول، موش‌های صحرایی با نهایت دقت و آرامش در استخر حیوانات با قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر قرار داده شدند و سپس با سرعت دلخواه به مدت پنج دقیقه شنا کردند. پس از آشنایی کافی حیوانات با تمرین شنا و استخر حیوانات، برای آشنایی با نوع تمرین تناوبی، موش‌ها چند بار پس از یک دقیقه شنا به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و سپس دوباره در آب قرار داده می‌شدند. برنامه تمرین شنای تناوبی شدید به مدت شش هفته، سه روز در هفته و به صورت یک روز در میان انجام شد. در این شیوه تمرینی، بار اعمال شده در هفته اول وزنه‌ای به میزان هفت درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود که به دم آنها بسته و هر هفته به میزان یک درصد به وزن آن اضافه گردید؛ به طوری که در هفته آخر (هفته ششم)، موش‌های صحرایی با وزنه‌ای به میزان ۱۲ درصد بدن خود شنا می‌کردند (۲۵). قبل از هر جلسه تمرین ۵ دقیقه به عنوان گرم کردن و در انتهای بدنه اصلی تمرین نیز ۵ دقیقه به عنوان سرد کردن در نظر گرفته می‌شد. پرتکل تمرین در جدول ۱ نشان داده شده است.

نمونه‌برداری

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، تمامی موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن

JME
https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

بدن) و زایلازین (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در نهایت مغز حیوانات بعد از شستشو درون فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار گرفت. پس از ۴۸ ساعت، مغز برش داده شد و بافت هیپوکامپ استخراج و داخل پارافین مذاب غوطه‌ور شدند.

اندازه‌گیری متغیرها

پس از جداسازی مقاطع ۵ میکرونی از بافت فیکس شده در پارافین و پودر کردن بافت توسط هاون، مرحله جدا سازی mRNA از پارافین توسط کیت مخصوص FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit ساخت کشور هنگ کنگ پروتکل استاندارد کیت انجام شد. بعد از استخراج mRNA، مرحله سنتز cDNA با استفاده از ۱۰۰۰ نانوگرم mRNA استخراج شده و پرایمر راندوم، توسط کیت Thermoscientific-Fischer انجام گردید. سپس، پرایمرهای دو ژن هدف و ژن کنترل با مشخصات ارائه شده در جدول ۱ آماده گردید و با استفاده از دستگاه Real-Time PCR نمونه cDNA آماده شده و پرایمرها درون دستگاه قرار گرفت و دستگاه، نمودار های تکثیر Real-Time PCR و CT دو ژن هدف و ژن کنترل را برای هر نمونه ترسیم کرد. سپس، مقادیر بیان ژن با استفاده از CT به دست آمده برای هر نمونه و فرمول کمی سازی $^{-}$ $۲^{\Delta\Delta CT}$، به صورت نسبی محاسبه گردید. جدول ۲ اطلاعات مربوط به پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش هر ژن را ارائه میدهد.

تحلیل آماری

توزیع طبیعی اطلاعات با آزمون شاپیرو- ویلک مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به توزیع طبیعی اطلاعات، بررسی تغییرات بیان ژن‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی LSD در نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. ارتباط بین دو متغیر توسط ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد. حداقل سطح

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

معنی داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. پروتکل تمرین شنای تناوبی شدید

	تعداد (نوبت)	مدت تلاش (ثانیه)	مدت استراحت (ثانیه)	میزان اضافه بار (درصد وزن بدن)
هفته اول	۲۰	۳۰	۳۰	۷
هفته دوم	۲۰	۳۰	۳۰	۸
هفته سوم	۲۰	۳۰	۳۰	۹
هفته چهارم	۲۰	۳۰	۳۰	۱۰
هفته پنجم	۲۰	۳۰	۳۰	۱۱
هفته ششم	۲۰	۳۰	۳۰	۱۲

جدول ۲. لیست پرایمرهای استفاده شده

Gene	Primer sequence
Nurr 1	F: 5´ CACTCGGCTGAAGCCATGC 3´ R: 5´ TTCTCCCGAAGAGTGGTAACT GT 3´
Mir-132	F: 5´ GCGCGTAACAGTCTACAGCCA 3´ R: 5´ AGTGCAGGGTCCGAGGTATT 3´

یافته‌ها

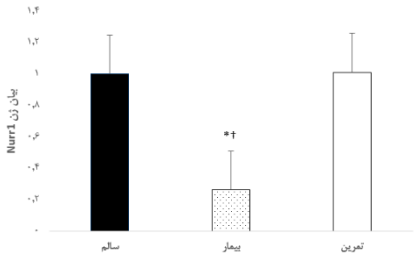
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص تغییرات بیان ژن Nurr1 در شکل ۱ نشان داده شده است. نتایج این آزمون نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن هیپوکامپی Nurr1 بین گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۳ و F=۵/۲). نتایج آزمون تعقیبی حاکی از آن بود که بیان ژن Nurr1 در گروه بیمار هم نسبت به گروه سالم (p=۰/۰۲) و هم نسبت به گروه تمرین (p=۰/۰۲) به طور معنی‌داری پایین‌تر است اما اختلاف معنی‌داری در بیان ژن

JME
https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

این پروتئین بین گروه سالم و تمرین مشاهده نشد (p=۰/۹).

با توجه به شکل ۲، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن هیپوکامپی mir-132 بین گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۲ و F=۵/۴). نتایج آزمون تعقیبی حاکی از آن بود که بیان ژن mir-132 در گروه بیمار نسبت به گروه سالم به طور معنی‌داری بالاتر است (p=۰/۰۰۹). اگرچه با اجرای تمرین شنا بیان ژن mir-132 کاهش داشت اما اما اختلاف معنی‌داری با گروه بیمار نداشت (p=۰/۱). جالب توجه آن است که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن mir-132 بین گروه تمرین و گروه سالم نیز مشاهده نشد (p=۰/۱).

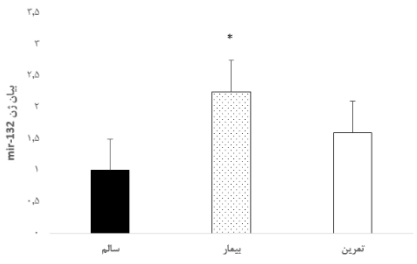
ضریب همبستگی پیرسون ارتباط معکوس و غیر معنی‌داری بین بیان ژن هیپوکامپی Nurr1 و mir-132 نشان داد (p=۰/۶ و r=-۰/۱۵).



شکل ۱. بیان ژن هیپوکامپی Nurr1 در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار با گروه سالم (p=۰/۰۵)

† اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین (p=۰/۰۵)



شکل ۲. بیان ژن هیپوکامپی mir-132 در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار با گروه سالم (p=۰/۰۵)

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعه حاضر تعیین اثر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن Nurr1 و mir-132 در موش‌های صحرایی مبتلا به PD بود. نتایج نشان داد با القاء PD، بیان ژن Nurr1 کاهش معنی‌داری نسبت به موش‌های سالم پیدا کرد. در همین راستا یانگ و همکاران[1] (۲۰۱۹) و النصیف و همکاران[2] (۲۰۲۲) نیز کاهش Nurr1 را در بیماران PD گزارش کرده‌اند (۱۱و۱۲). کاهش Nurr1 به عنوان نشان‌گر اختلال عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک در بیماران PD در نظر گرفته می‌شود (۲۶). مشخص شده است علاوه بر آن که Nurr1 موجب توسعه و برنامه‌ریزی مجدد نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود، در حفظ و محافظت از این نورون‌ها نیز نقش دارد (۲۷). آلفا سینوکلئین[3]، پروتئینی است که در مغز بیماران PD افزایش یافته (۲۸) و با کم کردن اتصال NF-κB به پروموتور Nurr1 موجب کاهش ترجمه و در نتیجه کاهش بیان ژن این پروتئین در PD می‌شود (۲۹). جالب آنجا است که Nurr1 نیز موجب مهار آلفا سینوکلئین می‌شود (۳۰)؛ از این رو به نظر می‌رسد این دو پروتئین یکدیگر را تنظیم می‌کنند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین شنای تناوبی شدید موجب افزایش Nurr1 در نمونه‌های PD شده است. اگرچه پیشینه‌ای در خصوص اثر فعالیت ورزشی بر Nurr1 افراد PD به دست نیامد، اما مشاهده شده است که ۸ هفته فعالیت روی چرخ گردان موجب افزایش بیان ژن Nurr1 در بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی می‌شود (۲۰). علاوه بر افزایش بیان آلفا سینوکلئین در مغز، مشخص شده است که افزایش عوامل التهابی و استرس اکسایشی در قسمت‌های مختلف مغز نیز موجب کاهش بیان ژن Nurr1 و تخریب بیشتر نورون‌های دوپامینرژیک طی بیماری PD می‌شود (۳۰). از این رو ممکن است از مکانیسم‌های افزایش بیان ژن Nurr1 به واسطه تمرین شنا در

1. Yang et al.

2. Al-Nusaif et al.

3. Alpha-Synuclein

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

مطالعه حاضر، کاهش آلفا سینوکلئین، کاهش عوامل التهابی و همچنین کاهش گونه‌های فعال اکسیژن باشد.

از طرف دیگر، بیان متفاوت miRNA ها به عنوان نشان‌گرهای زیستی بالقوه بیماری PD شناسایی شده‌اند (۱۱). مشخص شده است که برخی miRNA ها از جمله mir-150 در بیماران PD کاهش (۳۲)، در حالی که برخی miRNA ها از جمله mir-155 و mir-132 در بیماری PD تنظیم افزایشی می‌یابند (۱۳و۳۳). در مطالعه حاضر نیز مشخص شد بیان ژن mir-132 با القاء PD افزایش معنی‌داری پیدا کرده است. عنوان شده است که mir-132 موجب تنظیم کاهشی SIRT1 و در عوض فعال شدن P53 شده که در نهایت موجب مرگ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۱۴). از دیگر نتایج مطالعه حاضر آن بود که اگرچه بیان ژن mir-132 با اجرای تمرینات شنای تناوبی شدید کاهش پیدا کرد، اما اختلافی با گروه بیمار مشاهده نشد؛ اما از آنجا که اختلافی در بیان ژن mir-132 بین گروه تمرین و گروه سالم نیز مشاهده نشد، لذا از مقدار کاهش نمی‌توان چشم‌پوشی کرد. همچون Nurr1، پیشینه ورزشی در خصوص تغییرات mir-132 در نمونه‌های PD مشاهده نشد اما همراستا با نتایج مطالعه حاضر، در دیگر نمونه‌ها مشخص شده است که این miRNA در پاسخ به تمرینات ورزشی کاهش پیدا می‌کند. کاهش بیان ژن mir-132 در موش‌های مبتلا به آلزایمر پس از اجرای یک دوره تمرین ورزشی (۲۱) و کاهش بیان ژن هیپوکامپی آن در پاسخ به هشت هفته تمرین شنا در موش‌های دیابتی (۳۴) گزارش شده است. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که mir-132 با بیان ژن Nurr1 در بیماری PD ارتباط معکوس دارد (۱۱). در مطالعه حاضر نیز ارتباطی معکوس هرچند غیرمعنی‌دار بین بیان ژن این دو پروتئین مشاهده شد. از این رو ممکن است یکی دیگر از مکانیسم‌های افزایش Nurr1 در مطالعه حاضر، تا حدی مربوط به کاهش بیان ژن mir-132 باشد. مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی از جمله عدم اندازه‌گیری عوامل التهابی و شاخص‌های استرس اکسایشی همراه بود چرا که با اندازه‌گیری این متغیرها می‌شد به مکانیسم‌های بهتری برای بررسی تغییرات Nurr1 دست یافت. به طور کلی با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان عنوان کرد تمرینات شنای تناوبی شدید به واسطه افزایش Nurr1 و کاهش mir-132 می‌تواند در حفظ و ترمیم نورون‌های

Copyright © The Authors

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

دوپامینرژیک مغز در بیماران PD مؤثر باشد و از این نوع تمرینات برای بهبود PD استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه عزیزانی که در پیشبرد تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد. این تحقیق با مجوز از کمیته اخلاقی و علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز اجرا شده است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله ابراز می‌دارند هیچگونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333

منابع

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. (2017). Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 3:17013.
2. Dorsey ER, Bloem BR. (2018). The Parkinson pandemic-A call to action. JAMA Neurol. 75:9–10.
3. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, et al. (2021). Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 36:50–58.
4. Braak H, Del Tredici K. (2008). Invited article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. Neurology.70:1916–25.
5. Ren Y, Jiang H, Pu J, Li L, Wu J, Yan Y, et al. (2022). Molecular features of parkinson's disease in patient-derived midbrain dopaminergic neurons. Movement Disord. 37:70–9.
6. Tian L, Al-Nusaif M, Chen X, Li S, Le W. (2022). Roles of transcription factors in the development and reprogramming of the dopaminergic neurons. Int J Mole Sci. 23(2):845.
7. Al-Nusaif M, Yang Y, Li S, Cheng C, Le W. (2022). The role of NURR1 in metabolic abnormalities of Parkinson's disease. Molecul Neurodegenerat. 17:46-61.
8. Sacchetti P, Carpentier R, Ségard P, Olivé-Cren C, Lefebvre P. (2006). Multiple signaling pathways regulate the transcriptional activity of the orphan nuclear receptor NURR1. Nucleic Acids Res. 34:5515–27.
9. Li Y, Cong B, Ma C, Qi Q, Fu L, Zhang G, et al. (2011). Expression of Nurr1 during rat brain and spinal cord development. Neurosc Letters. 488:49–54.
10. Zetterström RH, Solomin L, Jansson L, Hoffer BJ, Olson L, Perlmann T. (1997). Dopamine neuron agenesis in Nurr1-deficient mice. Science (New York, NY). 276:248–50.
11. Yang Z, Li T, Li S, Wei M, Qi H, Shen B. (2019). Altered expression levels of MicroRNA-132 and Nurr1 in peripheral blood of Parkinson's disease: Potential disease biomarkers. ACS Chem Neurosci. 10(5):2243-2249.
12. Al-Nusaif M, Lin Y, Li T, Cheng C, Le E. (2022). Advances in NURR1-regulated neuroinflammation associated with Parkinson's disease. Int J Mol Sci. 23:1618.
13. Zhang H, Liu X, Liu Y, Liu J, Gong X, Li G, et al. (2022). Crosstalk between regulatory non-coding RNAs and oxidative stress in Parkinson's disease. Front Aging Neurosci. 14:975248.
14. Qazi TJ, Lu J, Duru L, Zhao J, Qing H. (2021). Upregulation of mir-132 induces dopaminergic neuronal death via activating SIRT1/P53 pathway. Neurosci Lett. 740:135465.
15. Ge Y, Wang Z, Gu F, Yang X, Chen Z, Dong W, et al. (2021). Clinical application of magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Neurol Sci. 42:3595–3604.
16. da Silva FC, Iop RDR, de Oliveira LC, Boll AM, de Alvarenga JGS, Gutierres Filho PJB, et al. (2018). Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: a systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. PLoS One 13:e0193113.
17. Earhart GM, Falvo MJ. (2013). Parkinson disease and exercise. Compr Physiol. 3:833–848.
18. Sadaharu T, Asuka M, Takafumi S, Bumpei S, Susumu M, Jun T. (2020). Exercise promotes neurite extensions from grafted dopaminergic neurons in the direction of the dorsolateral striatum in Parkinson's disease model rats. J Parkinson Dis. 10(2):511-521.
19. da Costa RO, Gadelha-Filho CVJ, da Costa AEM, Feitosa ML, de Araújo DP, de Lucena JD, et al. (2017). The treadmill exercise protects against dopaminergic neuron loss and brain oxidative stress in Parkinsonian rats. Oxid Med Cell Longev. 2017:2138169.
20. Amoasii L, Sanchez-Ortiz E, Fujikawa T, Elmquist JK, Bassel-Duby R, Olson EN. (2019). NURR1 activation in skeletal muscle controls systemic energy homeostasis. Proc Natl Acad Sci USA. 116(23):11299–11308.

Copyright © The Authors

21. Dong J, Liu Y, Zhan Z, Wang X. (2018). MicroRNA-132 is associated with the cognition improvement following voluntary exercise in SAMP8 mice. Brain Res Bull. 140:80-87.
22. Yazdian MR, Khalaj A, Kalhor N. (2018). The effect of caloric restriction and treadmill exercise on reserpine-induced catalepsy in a rat model of Parkinson's disease. Shefaye Khatam. 6(4): 45-52.
23. Zahraei H, Mogharnasi M, Afzalpour ME, Fanaei H. (2022). The effect of 8 weeks of continuous and high intensity interval swimming on chemerin levels in liver and visceral fat tissues and insulin resistance in male rats with metabolic syndrome. Journal of Sport and Exercise Physiology. 15(1): 33-44.
24. Hubrecht R, Kirkwood J. (2010). UFAW Handbook on the care and management of laboratory and other research animals. 8th ed. Wiley-Blackwell Publishing Ltd. P:460-520.
25. Abbasi M, Kordi M, Daryanoosh F. (2023). The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. J Appl Health Study Sport Physiol. In press.
26. Le W, Pan T, Huang M, Xu P, Xie W, Zhu W, et al. (2008). Decreased NURR1 gene expression in patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci. 273:29–33.
27. Paliga D, Raudzus F, Leppla S, Heumann R, Neumann S. (2019). Lethal Factor Domain-Mediated Delivery of Nurr1 Transcription Factor Enhances Tyrosine Hydroxylase Activity and Protects from Neurotoxin-Induced Degeneration of Dopaminergic Cells. Mole Neurobiol. 56:3393–403.
28. Gómez-Benito M, Granado N, García-Sanz P, Michel A, Dumoulin M, Moratalla R. (2020). Modeling Parkinson's disease with the alpha-synuclein protein. Front Pharmacol. 11: 356.
29. Jia C, Qi H, Cheng C, Wu X, Yang Z, Cai H, et al. (2020). α-Synuclein Negatively Regulates Nurr1 Expression Through NF-κB-Related Mechanism. Front Mole Neurosci. 13:64.
30. Yang Y, Latchman D. (2008). Nurr1 transcriptionally regulates the expression of alpha-synuclein. Neuroreport. 19:867–71.
31. Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, et al. (2009). A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. Cell. 137:47–59.
32. Li H, Yu L, Li M, Chen X, Tian Q, Jiang Y, Li N. (2020). MicroRNA-150 serves as a diagnostic biomarker and is involved in the inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 8(4):e1189.
33. Fu H, Cheng Y, Luo H, Rong Z, Li Y, Lu P, et al. (2019). Silencing microRNA-155 attenuates kainic acid-induced seizure by inhibiting microglia activation. Neuroimmunomodulation. 26(2):67-76.
34. Babri S, Habibi P, Nouri F, Khazaei M, Nayebi Rad S, Javani G. (2021). Protective effect of swimming and genistein on the expression of microRNA 132, insulin growth factor 1, and brain-derived neurotrophic factor genes, as well as spatial memory, in the hippocampus of diabetic ovariectomized rats. Avicen J Neuro Psycho Physiol. 8(4): 178-185.

JME **https://jme.guilan.ac.ir/**
https://doi.org/10.22124/jme.2023.26124.333
دهقانیان فرد و همکاران دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی، بهار و تابستان ۱۴۰۳، جلد چ

Metabolism and Exercise
A biannual journal

Vol 14, Number 1, 2024

University Of Guilan

The effect of high intensity interval swimming on Nurr1 and mir-132 gene expression in rats with Parkinson's disease

Sahar Abdolahi[1]، Mehrzad Moghadasi[2]*، Mohammdamin Edalatmanesh[3] ،Sara Hojati[4]

Received: 27/10/2023 Accepted: 16/12/2023 Published: 17/12/2023

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons. The effect of exercise on these neuron survivals is not well known. The aim of present study was to examine the effect of effect of high intensity interval swimming on Nurr1 and mir-132 gene expression in rats with Parkinson's disease (PD). **Methodology:** In this experimental study, twenty-one male Wistar rats (age 8 – 10 weeks and weight 200 ± 10.5 grams) were selected. In fourteen rats, PD induced by injection of 1 mg/kg reserpine. Then, these rats were divided into PD group or training group randomly. Seven remaining rats were included in the healthy control group. The rats in the training group, performed high intensity interval swimming, including 20 times of 30 seconds of swimming with 30 seconds of rest between each time for 6 weeks. Hippocampal Nurr1 and mir-132 gene expression were measured 48h after the last session of training. Data were analyzed using one-way ANOVA and LSD post hoc test were run using SPSS-22 at the P <0.05. **Results:** The study results indicated that Nurr1 gene expression was lower in the PD group compare to the healthy group and training group (p=0.02 and p=0.02 respectively); while, no significant difference was observed between training group and healthy group (p=0.9). mir-132 gene expression was higher in the PD group compare to the healthy group (p=0.009); while, no significant difference was observed between PD group and training group (p=0.1) and between training group and healthy group (p=0.1). **Conclusion**: In summary, it seems that swimming training utilized in this study improves dopaminergic neurons survival and effective for PD.

Key words: Swimming training, Parkinson's disease, Nurr1, mir-132, Hippocampus.

1. PhD candidate in exercise physiology, Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran. 2. Associate professor in exercise physiology, Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran. 3.Associate professor in physiology, Department of biology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran. 4. Assistant professor in exercise physiology, Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

*Corresponding author: mehrzad.moghadasi@gmail.com

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan