Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 1
Pages: 10-16
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.10
Original Article

The effect of swimming training and liposomal BCAA supplementation on miR-133 and miR-206 gene expression in soleus muscle mitochondria of aged male rats

Amir Hajighasem [*] [1], **Sara Ehsanimoghadam** [1]

[1] Department of Physical Education, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[*]**Corresponding author:** Amir Hajighasem, Department of Physical Education, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: amirhajighasem8888@gmail.com

Received: 5 June 2023 **Revised:** 18 February 2024 **Accepted:** 18 February 2024

Abstract

Background and Aim: The decline in mitochondrial biogenesis capacity with aging is a crucial factor in the development of age-related diseases. This study aimed at investigating the effects of swimming training and liposomal BCAA supplementation on the expression of miR-133 and miR-206 mitochondrial genes in the soleus muscle of aged male rats.

Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats (18 months old) were randomly assigned to four groups: control, exercise (swimming), supplement (BCAA nanoliposome), and combination (swimming exercise + BCAA nanoliposome supplement). Swimming training was conducted for 8 weeks in a plastic tank, starting with 25 minutes on the first day and increasing to 60 minutes by the eighth week. The water speed ranged from 4 to 10 liters per minute throughout the training protocol. Rats in the supplement and combination groups received 600 mg of BCAA nanoliposome via gavage five days a week for eight weeks. The expression of miR-133 and miR-206 genes was assessed using Real-time PCR.

Results: The mean expression levels of mitochondrial miR-133 and miR-206 genes in the soleus muscle of aged male rats in both the swimming training and combination groups were significantly higher compared to the BCAA nanoliposome supplement group and the control group (P=0.001). However, there was no significant difference in gene expression between the combination group and the swimming training group.

Conclusion: The findings of the present study show that eight weeks of swimming training and BCAA nanoliposome supplementation has a positive impact on apoptotic mechanisms in the soleus muscle of aged rats. Further research is recommended to explore these effects in more depth.

Keywords: Swimming, miRNA, BCAA Nanoliposome Supplement, Sarcopenia

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۳
صفحات: ۱۶-۱۰
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.10
اصیل پژوهشی

تاثیر تمرین شنا و مکمل BCAA لیپوزومال بر بیان ژن miR-133 و miR-206 میتوکندری عضله سولئوس رت نر سالمند

امیر حاجی قاسم [1*]، سارا احسانی مقدم [1]

[1] گروه فیزیولوژی، واحد تهران مرکز، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۱۵ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: کاهش ظرفیت بیوژنز میتوکندریایی در دوران سالمندی از عامل مهم در پیشرفت بیماری‌های وابسته به سالمندی است. هدف از پژوهش حاضر تعیین تاثیر تمرین شنا و مکمل BCAA لیپوزومال بر بیان ژن miR-133 و miR-206 میتوکندری عضله سولئوس رت‌های نر سالمند می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۸ ماهه به‌صورت تصادفی به ۴ گروه کنترل، تمرین (تمرین شنا)، مکمل (BCAA نانولیپوزوم)، توام (تمرین شنا+ مکملBCAA نانولیپوزوم) تقسیم شدند. تمرین شنا به‌مدت ۸ هفته و در یک مخزن پلاستیکی انجام شد. مدت زمان تمرین در آب در روز اول ۲۵ دقیقه بود که با افزایش هفتگی، این مدت در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه رسید. سرعت آب نیز از ۴ لیتر در دقیقه شروع و تا ۱۰ لیتر بر دقیقه تا پایان پروتکل تمرینی ادامه یافت. موش‌های صحرایی در گروه مکمل و توام، ۵ روز در هفته به‌مدت ۸ هفته، مکمل BCAA نانولیپوزوم را به میزان ۶۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ دریافت کردند. بیان ژن miR-133 و miR-206 با استفاده از روش Real-time PCR سنجش شد.

یافته‌ها: میانگین مقادیر بیان ژن‌های miR-133 و miR-206 میتوکندری عضله سولئوس رت‌های نر سالمند در دو گروه تمرین شنا و توام (تمرین شنا+ مکمل BCAA نانولیپوزوم) به طور معنی‌داری نسبت به گروه مکمل BCAA نانولیپوزوم و کنترل افزایش داشت (P=۰/۰۰۱). اما میزان بیان ژن‌ها در گروه توام نسبت به گروه تمرین تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ۸ هفته تمرین شنا و مصرف مکمل BCAA نانولیپوزوم، تاثیر مناسبی بر سازوکارهای آپوپتوزی در عضله سولئوس موش‌های صحرایی سالمند داشته است، با این حال انجام مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: شنا، miRNA، مکمل BCAA نانولیپوزوم، سارکوپنیا

*نویسنده مسئول: **امیر حاجی قاسم.** پست الکترونیک: amirhajighasem8888@gmail.com
آدرس: گروه روانشناسی، دانشکده پزشکی و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

مقدمه

سالمندی یکی از پدیده‌های مطرح در عرصه بهداشت و سلامت جهانی به‌شمار می‌رود [۱] که با انباشت تدریجی آسیب‌های مختلف و کاهش کارایی عملکردی و همئوستاز سلول و بافت، همراه است [۲]. از جمله تغییراتی که در اثر کاهش قدرت عضلات اندام تحتانی در نتیجه فرآیند پیری در الگوی راه رفتن رخ می‌دهد، کاهش در سرعت راه رفتن است [۳]. انسداد رگ‌ها و اختلال در عملکرد خون‌رسانی و انتقال اکسیژن، در نتیجه افزایش سن، عضله اسکلتی را تحت تاثیر قرار داده و با کاهش حجم میتوکندری باعث آتروفی عضلانی می‌شود [۴]. بسیاری بر این باورند که کاهش ظرفیت بیوژنز میتوکندریایی در دوران سالمندی یک عامل کلیدی در پیشرفت بیماری‌های وابسته به سالمندی است. بیوژنز میتوکندری با توانایی خود در ایجاد میتوکندری‌های جدید و افزایش تراکم آن می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند [۵]. از سویی آپوپتوز در عضلات انسان سالم به مقدار بسیار کمی روی می‌دهد اما در وضعیت سالمندی، افزایش بسیار مختصر آپوپتوز نیز به دلیل سرعت نوسازی بسیار کم در سلول‌ها، با عوارض چشمگیری همراه است [۶].

در کنار نقش اولیه فاکتورهای رونویسی ژن، در چند سال اخیر خانواده دیگری از عناصر تنظیمی در بیان ژن‌ها نیز مورد توجه قرار گرفته است و تحقیقات نشان داده‌اند که نقش تعیین کننده در تمایز رده‌های سلولی ایفا می‌کنند [۷]. این عناصر تنظیمی اپی‌ژنیک در گروه RNAهای کوچک غیرکدکننده قرار گرفته و میکرو RNA (miRNA) نام دارند [۸]. میکرو RNA ها تنظیم‌کننده کلیدی برنامه‌های ژنتیکی مانند عملکرد اندوتلیال، متابولیسم چربی، تکامل سلولی و آتروفی عضلانی پس از سارکوپنی هستند [۹]. در سالمندی تنها با ۷ روز افزایش بار کاری، بیان Pre miR-206 Pre miR-1, و Pre miR-133a در عضله افزایش و بیان miR-1و miR-133a کاهش دارد [۱۰]. بیان miR-1 همراه با سالمندی افزایش و موجب مهار سنتز IGF-1 می‌شود [۱۱]. به طور خاص، miR-1 و miR-206 نقش مهمی در مهار و عملکرد IGF-1 دارند، بطوریکه miR-1، موجب مهار IGF-1 و miR-206 با کاهش miR-1 منجر به افزایش IGF-1 و در نهایت حفظ سنتز پروتئین و حفظ توده عضلانی در دوران سالمندی می‌شود [۱۲]. به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی با سازگاری‌های مطلوب به‌ویژه در افزایش عوامل رشدی و توسعه وضعیت هایپرتروفی و آنتی‌آکسیدانی موجب یک اثر محافظتی، به‌ویژه در عضلات اسکلتی در افراد سالمند شوند [۱۳]. از سوی دیگر فعالیت‌های ورزشی و به ویژه تمرینات شنا اثر معنی‌داری بر کاهش وزن، کاهش کالری دریافتی، بهبود ردوکس سلولی و افزایش بیوژنز میتوکندریایی دارند [۱۴]. برخی از محققین معتقدند که بروز فشار در حین فعالیت‌های ورزشی نسبتاً سنگین و شدید ممکن است با افزایش عوامل پیش‌آپوپتوزی یا کاهش پروتئین‌های ضدآپوپتوزی، باعث تشدید فرایند آپوپتوز و پیامدهای بعدی آن شود [۱۵]. هرچند نتایج برخی از مطالعات به نقش محافظتی تمرینات بدنی اشاره دارد. این تناقضات ممکن است عمدتاً ناشی از شدت، مدت و نوع تمرینات بدنی یا وضعیت سلامت و آمادگی آزمودنی‌های مورد مطالعه باشد [۱۶]. بنابراین استفاده از برنامه‌های تمرینی ویژه در آب که بتواند سازگاری‌های عملکردی مطلوب را به وجود آورد از اهمیت بسیاری برخوردار است. در این راستا، به نظر می‌رسد استفاده از تمرینات شنا در مدت زمان کوتاه موجب دستیابی به آثار مفید مشابهی در مقایسه با سایر اشکال تمرینی به ویژه تمرینات هوازی و تداومی شود [۱۷].

در کنار برنامه‌های آماده‌سازی بدنی، مداخلات تغذیه‌ای نیز می‌تواند به مقدار زیادی عملکرد افراد را متأثر سازد [۱۸]. عضلات اسکلتی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار لوسین، ایزولوسین و والین، حین ورزش به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند. تأثیر مثبت مکمل Branched chain amino acids (BCAA) حین تمرینات مقاومتی تقریباً به خوبی روشن است و نتایج مطالعات نشان می‌دهد BCAA موجب افزایش توده عضلانی، بالارفتن هورمون‌های آنابولیک و کاهش تجزیه پروتئین حین ورزش می‌شود [۱۹،۲۰] اما در مورد تأثیر مکمل‌یاری BCAA لیپوزومال مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. فناوری نانولیپوزومال روش جدیدی برای ارائه کارآمدتر و نتیجه بخش‌تر دارو به بدن است. لیپوزوم یک وزیکول (ریزکیسه) کروی است که حداقل یک لایه لیپیدی دارد. لیپوزوم‌ها مدت طولانی‌تری در خون گردش می‌کنند و در انتقال درون سلولی ترکیبات کپسوله شده کارآمد هستند [۲۴-۲۱]. در پژوهش‌های پیشین گزارش شده که BCAA در طول ورزش استقامتی، با کاهش رهایش مارکرهای آسیب عضلانی از جمله کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز موجب کاهش خستگی مرکزی می‌شود [۸]. در مطالعه‌ای مصرف مکمل اسیدهای آمینه شاخه‌دار (به‌ویژه لوسین) از طریق افزایش بیان ژن PGC-1α و سیرتوئین منجر به افزایش بیوژنز میتوکندریایی و ظرفیت جذب اکسیژن توسط بافت عضله و چربی گردید [۱۱]. از طرفی، مطالعه ای دیگر گزارش کرد دریافت یک دوره ۷ روزه مکمل BCAA موجب افزایش جذب VO_2، بالا رفتن آستانه لاکتات و تحمل ورزشی می‌شود [۱۲]. فو و همکاران نیز در محیط کشت نشان دادند لوسین از طریق افزایش بیان نیتریک اکساید و بیوژنز میتوکندریایی به افزایش ظرفیت اکسیداتیو کمک می‌کند [۱۳]. پژوهش‌های مختلفی به صورت جداگانه یا در تعامل با یکدیگر نشان دادند که تمرینات شنا و مصرف مکمل BCAA باعث ارتقای سلامتی دستگاه عصبی-عضلانی می‌شود و می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های مختلف موثر باشد. در زمینه بررسی تاثیر همزمان تمرین شنا و مکمل BCAA لیپوزومال شده بر بیان برخی میکرو RNA های میتوکندری عضله سولئوس رت‌های نر سالمند تحقیقات محدودی انجام شده، لذا در این مطالعه به این مهم

پرداخته شد.

روش‌ها

در پژوهش تجربی حاضر ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۴۲۹/۲ گرم در سن ۱۸ ماهگی (۶۵ سالگی انسان) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. موش‌ها در شرایط دمایی ۳±۲۲ درجه سانتیگراد، ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و رطوبت نسبی ۳۰ تا ۵۰ درصد نگهداری و با غذای مخصوص موش صحرایی تغذیه شدند. مطالعه حاضر در آزمایشگاه ژنتیک پاسارگاد انجام گرفت و کل زمان مطالعه به مدت ۱۰ هفته بود. بعد از گذشت ۲ هفته آشناسازی و سازگاری، بر اساس وزن اولیه، موش‌ها به‌صورت تصادفی در ۴ گروه تجربی کنترل، تمرین (تمرین شنا)، مکمل (BCAA نانولیپوزوم) و توام (تمرین شنا+ مکمل BCAA نانولیپوزوم) قرار گرفتند.

تمرین شنا به مدت ۸ هفته و به مدت ۵ روز در هر هفته و در یک مخزن پلاستیکی با ابعاد ۶۰ سانتیمتر طول، ۵۰ سانتیمتر عرض و ۴۰ سانتی‌متر عمق، با دمای ۱±۳۱ درجه سانتیگراد انجام شد. بر اساس این پروتکل به‌منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، رت‌ها طی ۲ هفته به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه داخل استخر آب قرار گرفتند. مدت زمان تمرین در آب پس از سازگاری با آب در روز اول تمرین ۲۵ دقیقه بود که با افزایش هفتگی ۵ دقیقه، این مدت در هفته هشتم به ۶۰ دقیقه رسید. سرعت آب نیز از ۴ لیتر در دقیقه شروع و تا ۱۰ لیتر بر دقیقه تا پایان پروتکل تمرینی ادامه یافت. موش‌های صحرایی در گروه مکمل و توام در زمان‌های مشابه با تمرین، مکمل BCAA به میزان ۴۶ درصد لوسین، ۲۸ درصد والین و ۲۳ درصد ایزولوسین و به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند [۱۳].

جراحی رت‌ها و استخراج نمونه

تمامی رت‌ها، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش و جراحی شدند. بافت عضله نعلی نمونه برداری شده پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور و به آزمایشگاه انتقال داده شد. برای اندازه‌گیری مقدار miR ابتدا معرف TRIZOL برای تعیین ریبونوکلئیک اسید استفاده شد و برای این منظور مقدار ۵ نانومول بر لیتر از Caenorhabditis Elegans miR-39 (cel-miR-39) ساخت شرکت applied biosystem به تمام نمونه‌های بافت عضله نعلی اضافه گردید. آنالیز اسپکتوفتومتری در طیف ۲۶۰ نانومتر برای ارزیابی غلظت نهایی ریبونوکلئیک اسید موجود در هر نمونه انجام شد. مقدار بیان هریک از انواع miR ها در زمان تحلیل با استفاده از معرف‌ها (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) و پرایمرها (TaqMan miRNA qRT-PCR) تعیین شد. برای اندازه‌گیری مقدار miR بافت عضله نعلی به وسیله تکنیک Real-time PCR با استفاده از Applied master mix, PCR (Biosystems و SYBR Green) در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence ABI Step One Detection SystemsFoster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. به طور ویژه، میزان بیان mRNA نسبی از حاصل تفریق ct مربوط به U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA مدنظر به دست آمد که از مقدار به دست آمده در نمونه مرجع کسر شد. fold change با استفاده از معادلهٔ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد. همه سنجش‌ها ۳ بار تکرار شدند [۱۲].

محاسبات آماری

داده‌های جمع‌آوری شده از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر طبق معاهده هلسینکی اجرا شد. قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن حیوان) بر اساس انجمن ارزیابی و اعتباربخشی بین‌المللی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز (کد اخلاق: IR.IAU.CTB.REC.1401.134) انجام گرفت.

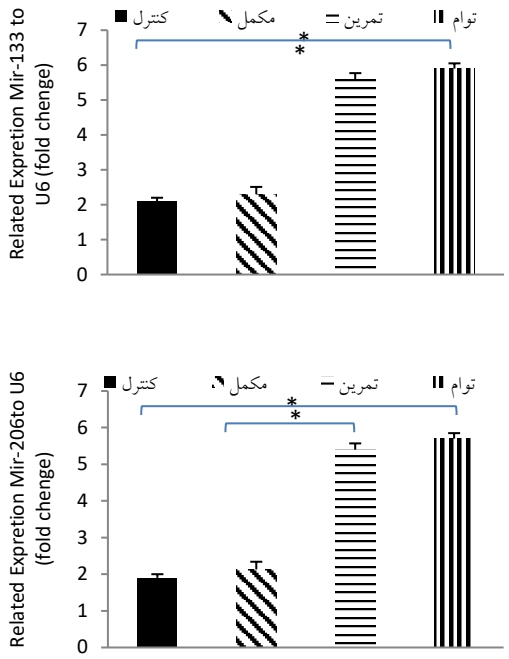
نتایج

در ابتدا تفاوت معنی‌داری بین میانگین وزنی گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت، اما وزن بدن موش‌های صحرایی نر سالمند در هر ۲ گروه تمرین شنا برخلاف ۲ گروه مکمل و کنترل در طول پژوهش با کاهش معنی‌داری همراه بود (P<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱. ویژگی‌های موش‌های نر صحرایی سالمند

متغیر	کنترل	مکمل	تمرین	توام
وزن ابتدایی (گرم)	۴۱۸/۲۰±۲۵/۳	۴۳۷/۲۲±۷۸/۳	۴۲۹/۲۳±۶۵/۶	۴۳۴/۲۳±۶۵/۶
وزن انتهایی (گرم)	۴۷۲/۲۳±۱۳/۵	۴۷۷/۱۸±۲۵/۷	۴۱۷/۱۷±۶۸/۵	۴۱۲/۱۷±۶۸/۵
وزن عضله نعلی (گرم)	۰/۰±۳۶/۰۳	۰/۰±۳۷/۰۴	۰/۰±۳۰/۰۵	۰/۰±۲۹/۰۵

یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد میانگین مقادیر بیان ژن‌های miR-133 و miR-206 میتوکندری عضله نعلی بین ۴ گروه تفاوت معنی‌داری دارد (P=۰/۰۰۱). یافته‌های آزمون توکی بیانگر تفاوت معنادار میانگین بیان ژن‌های miR-133 و miR-206 در دو گروه تمرین و توام نسبت به گروه مکمل و کنترل بود (P=۰/۰۰۱). همچنین تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه تمرین با و بدون مکمل وجود نداشت اما میزان بیان ژن‌ها در گروه توام نسبت به گروه تمرین برتری داشت.



شکل ۱. میانگین بیان ژن miR-133 و miR-206 میتوکندری در ۴ گروه (* p<0.001)

بحث

نتایج حاضر نشان داد که ۲ ماه تمرین شنا و مصرف مکمل BCAA نانولیپوزوم موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن موش‌های صحرایی نر سالمند شده است. در این راستا وزن بدن موش‌های گروه‌های کنترل و مکمل به ترتیب ۱۳ و ۱۷ درصد بیشتر از گروه‌های تمرین با و بدون مکمل بود. همچنین، ۲ ماه تمرین شنا و مصرف مکمل BCAA نانولیپوزوم موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن miR-133 و miR-206 شده است. طبق نتایج تحقیقات پیشین، یکی از تغییرات عمده در سارکوپنی، آسیب‌پذیری بیشتر تارهای FT نسبت به ST و کاهش در اندازه هر دو نوع تار می‌باشد هرچند که کاهش تارهای FT در مقایسه با تارهای ST همراه با افزایش سن، شدیدتر است. این پدیده احتمالاً با از بین رفتن تدریجی عصب در الیاف نوع II در ارتباط است که در طی سالمندی مشاهده می‌شوند [۲۵]. Pinchi و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که از حدود ۲۹ بیمار سالمند مورد مطالعه، اکثریت آنها دارای سطح سرمی پایینی برای miR-206 بودند [۲۶]. در مطالعه Soci و همکاران سطح سرمی پایینی برای miR-133 در موش‌های سالمندی که به طور مصنوعی دچار انفارکتوس میوکارد شده بودند مشاهده شد [۲۷]. مطالعه‌ای نشان داد که سطوح پایین miR-206 منجر به افزایش آپوپتوز سلول‌های عضلانی می‌شود. البته باید بین دستکاری ژنی و تاثیر فعالیت بدنی تفاوت قائل شد، زیرا فعالیت بدنی با دوره‌های استراحت دنبال می‌شود که فرصتی برای بازسازی و تجدید سازگاری برای بافت است [۲۱]. mRNA هدف miRها ممکن است فاکتورهای فعال‌کننده یا سرکوب‌کننده رونویسی مانند Thrap1 و purβ باشند. فاکتور purβ سرکوب کننده بیان αMHC است. ناحیه غیرترجمه purβ mRNA3 دارای یک جایگاه اتصالی برای miR-206 است، به این معنی که این ژن توسط miR-206 بیان می‌شود. مقادیر ایزوفرم αMHC در زمان نارسایی عضلانی ناشی از سارکوپنی کاهش می‌یابد، به طوری که تقریباً غیرقابل ردیابی هستند. به نظر می‌رسد فعالیت شنا و مصرف مکمل BCAA نانولیپوزوم از طریق افزایش بیان miR-206 موجب افزایش بیان αMHC و کاهش عوارض ناشی از سارکوپنی می‌شود [۳۰].

در واقع ژن‌های درگیر در فرایند آپوپتوز می‌توانند توسط miRها تنظیم مثبت یا منفی شوند. هر miR به تنهایی می‌تواند دو نقش محرک و مهاری داشته باشد که این نقش بر اساس نوع سلول و نوع ژن درگیر تعیین می‌شود [۲۸]. miR-133 کاسپاز HSP60/703 را مهار می‌کند که عامل موثر در آپوپتوز می‌باشد. بنابراین هر عاملی که بتواند مقادیر miR-133 را افزایش دهد، قادر به جلوگیری از مرگ سلولی در سلول‌های عضلانی و کاهش عوارض ناشی از افزایش سن خواهد بود [۲۸]. در مطالعه ای به صورت بسیار دقیق به اهمیت همه mirRNA هایی که ممکن است در تشخیص سریع نارسایی‌های عضلانی دخیل باشند اشاره شده است. آنها miR -133 را نیز به‌عنوان یک miRNA کاندید، برای تشخیص سریع بیماری معرفی کرده‌اند [۲۹]. افزایش سطح سرمی miR-133 در بیماران می‌تواند به‌عنوان عامل تشخیصی و همچنین در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به عوارض جسمانی ناشی از افزایش سن برای تشخیص زودهنگام بیماری استفاده گردد [۲۸]. در تأیید نتایج پژوهش حاضر، Wang و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت نسبی ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه موجب کاهش معنی‌دار بیان پروتئین کاسپاز-۳ و ۹ و قطعه قطعه شدن DNA در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی سالخورده می‌شود [۲۸]. این پژوهشگران بیان داشتند که کاهش قابل توجه بیان پروتئین کاسپاز-۳ متعاقب تمرین تناوبی با کاهش عوامل پیش‌آپوپتوزی مانند بیان پروتئین Bax و نسبت بیان پروتئین Bax به Bcl-2 و نیز افزایش معنی‌دار پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 همراه بود. این کاهش پتانسیل آپوپتوز میتوکندریایی متعاقب تمرین تناوبی در موش‌های سالخورده احتمالاً با کاهش رهایش عوامل آپوپتوتیک مانند پروتئین c و

Apaf-15 در عضله اسکلتی همراه و موجب کاهش معنی‌دار بیان کاسپاز-۳ شده است [۲۸]. همچنین، Ho و همکاران اشاره داشتند که بیان پروتئین سیتوکروم c و پروتئین کاسپاز-۳ در گروه تمرین شنا به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود [۲۵]. در این راستا، استرس اکسایشی، سایتوکین‌های التهابی و اختلال در محافظت از استرس سلول، سازوکارهای احتمالی هستند که در افزایش آپوپتوز بافت‌های آسیب دیده مشارکت می‌کنند [۸]. به عبارتی، سالمندی و سارکوپنی متعاقب آن با افزایش قابل توجه آپوپتوز همراه است که در این صورت احتمال تأثیر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های آپوپتوزی مانند بیان ژن کاسپاز-۳ و ۹ و قطعه قطعه شدن DNA بیشتر و بارزتر می‌شود [۱۸]. همچنین، تفاوت در نوع بافت مورد مطالعه و زمان برداشت بافت نیز می‌تواند بر بیان و بروز متغیرهای درگیر موثر باشد، به طوری که در مطالعه حاضر، بافت عضله نعلی ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین استخراج شد، ولی Ho و همکاران بلافاصله بعد از آخرین جلسه تمرین بافت عضلانی را استخراج کرده بودند. به علاوه، اگرچه در مطالعه حاضر به دلیل برخی محدودیت‌ها امکان ارزیابی شاخص‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 نبود، این احتمال نیز دور از انتظار نیست که افزایش TNF-α و IL-6 پلاسما با فعال کردن مستقیم کاسپاز-۳ از طریق مسیر خارجی میانجیگری شده باشد، چرا که افزایش سطوح TNF-α گردش خون، منجر به افزایش لیگاند متصل شونده به گیرنده TNF-α در سارکولما شده و باعث افزایش آپوپتوز از طریق مسیر خارجی می‌گردد [۲۵].

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه مذکور به نظر می‌رسد که در گذر از نوع و شکل تمرین، ۲ ماه تمرین شنا و مکمل BCAA نانولیپوزوم، تاثیر مناسبی بر سازوکارهای آپوپتوزی در عضله نعلی موش‌های صحرایی سالمند داشته باشد. با این حال اظهارنظر قطعی در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر شاخص‌های مربوط به آپوپتوز، منوط به انجام مطالعات بیشتر است. شناسایی میکروRNA ها و مولکولهای هدف آنها، افق روشنی را برای شناخت مسیرهایی که منجر به بروز یا بهبود بیماری‌ها می‌شوند، فراهم کرده است. از این رو می‌توان از این ترکیبات به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه در تشخیص، پیش‌بینی و درمان بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های مرتبط با سن استفاده کرد [۲۵].

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Alansare A, Alford K, Lee S, Church T, Jung H C. The Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Heart Rate Variability in Physically Inactive Adults. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(7): 1508. doi:10.3390/ijerph15071508 PMid:30018242 PMCid:PMC6069078
2. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. Front Cardiovasc Med. 2018;5:135. doi:10.3389/fcvm.2018.00135 PMid:30324108 PMCid:PMC6172294
3. Arisi MF, Chirico EN, Sebeny R, Muthukumaran G, Mu A, De Jonghe BC, et al. Myocardial apoptosis and mesenchymal stem cells with acute exercise. Physiol Rep. 2017; 5(11): 13297. doi:10.14814/phy2.13297 PMid:28576853 PMCid:PMC5471436
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(4): e38-e360.
5. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff Jr DC, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 124(8): 967-90. doi:10.1161/CIR.0b013e3182285a81 PMid:21788592
6. Sun T, Dong YH, Du W, Shi CY, Wang K, Tariq MA, et al. The role of microRNAs in myocardial infarction: from molecular mechanism to clinical application. Int J Mol Sci. 2017; 18(4):745. doi:10.3390/ijms18040745 PMid:28362341 PMCid:PMC5412330
7. Guidelines ECfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am College Cardiol. 2012; 60(16):1581-98. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001 PMid:22958960
8. Zhong N, Chen H, Zhao Q, Wang H, Yu X, Eaves AM, et al. Effects of griseofulvin on apoptosis through caspase-3- and caspase-9-dependent pathways in K562 leukemia cells: An in vitro study. Curr Ther Res Clin Exp. 2010; 71(16): 384-97. doi:10.1016/S0011-393X(10)80004-9 PMid:24688157
9. Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. Hum Pathol. 2012; 43 (2): 229-37. doi:10.1016/j.humpath.2011.04.024 PMid:21802116

10. Harada H, Hiraoka M, Kizaka S. Antitumor effect of TAT-oxygendependent degradation-caspase-3 fusion protein specifically stabilized and activated in hypoxic tumor cells. Cancer Res. 2002; 62(7): 2013-8.
11. Javid Tabrizi N, Bashiri J, Narimani Rad M. Effect of 12 weeks of treadmill aerobic training on cytochrome C and Caspase-9 gene expression in cardiac muscle of male rats. Qom Univ Med Sci J. 2017; 11(6): 1-9.
12. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. J Appl Physiol (1985). 2017; 113(7): 1048-57. doi:10.1152/japplphysiol.00290.2012 PMid:22858629
13. Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. Free Radic Biol Med. 2018; 44(2):160-8 doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.028 PMid:18191752
14. Koçtürk S, Kayatekin BM, Resmi H, Açikgöz O, Kaynak C, Ozer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. Eur J Appl Physiol. 2017; 102 (5):515-24. doi:10.1007/s00421-007-0612-7 PMid:18030491
15. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018; 9(1): 47-59. doi:10.1038/nrm2308 PMid:18097445
16. Rastogi RP, Rajeshwar R, Sinha RP. Apoptosis: Molecular mechanisms and pathogenicity. EXCLI J. 2016; 8:155-88.
17. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH, Chan YS, Lin YM, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23(6):566-73. doi:10.1016/j.numecd.2011.11.002 PMid:22402061
18. Pattele E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. ScientificWorldJournal. 2014; 10:340-9 doi:10.1100/tsw.2010.27 PMid:20191247 PMCid:PMC4311890
19. Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borras C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. Adv Drug Deliv Rev. 2009; 61(14):1369-14 doi:10.1016/j.addr.2009.06.006 PMid:19716394
20. Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. Apoptosis. 2019; 14(8): 996-1007 doi:10.1007/s10495-009-0341-y PMid:19360473
21. Abolfathiniya A, Fasihi-ramandi M, Tabanejad Z. Investigation of Niosomes for use as brucellosis vaccine. Novel Clin Med 2023; 2(2): 75-81. doi: 10.22034/ncm.2023.383601.1072
22. Liao Z, Li D, Chen Y, Li Y, Huang R, Zhu K, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats. J Cell Mol Med. 2019; 23(12): 8328-42. doi:10.1111/jcmm.14710 PMid:31612566 PMCid:PMC6850916
23. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. Cardiovasc Res. 2013; 99(1): 55-64. doi:10.1093/cvr/cvt080 PMid:23554460
24. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. Eur Heart J. 2014; 31(6): 659-66. doi:10.1093/eurheartj/ehq013 PMid:20159880
25. Ho TJ, Huang CC, Huang CY, Lin WT. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, protects against excessive endurance exercise training-induced cardiac hypertrophy, apoptosis and fibrosis in rats. Eur J Appl Physiol. 2017; 112(8): 2943-55. doi:10.1007/s00421-011-2270-z PMid:22160250
26. Pinchi E, Frati P, Aromatario M, Cipolloni L, Fabbri M, La Russa R, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. J Cell Mol Med. 2019; 23(9): 6005-16 doi:10.1111/jcmm.14463 PMid:31240830 PMCid:PMC6714215
27. Soci UPR, Fernandes T, Barauna VG, Hashimoto NY, de Fátima Alves Mota G, Rosa KT, et al. Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. Clin Sci. 2016; 130(22): 2005-15 doi:10.1042/CS20160480 PMid:27503950
28. Wang B, Zhou R, Wang Y, Liu X, Shou X, Yang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct. Biomed Pharmacother. 2020; 131: 110690 doi:10.1016/j.biopha.2020.110690 PMid:32890969
29. Zhao D, Sun Y, Tan Y, Zhang Z, Hou Z, Gao C, et al. Short-Duration Swimming Exercise After Myocardial Infarction Attenuates Cardiac Dysfunction and Regulates Mitochondrial Quality Control in Aged Mice. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 4079041. doi:10.1155/2018/4079041 PMid:29849892 PMCid:PMC5925211
30. De Souza Vieira S, Antonio EL, de Melo BL, Portes LA, Montemor J, Oliveira HA, et al. Exercise training potentiates the cardioprotective effects of stem cells post-infarction. Heart Lung Circ. 2019; 28 (2):263-71. doi:10.1016/j.hlc.2017.11.005 PMid:29503239

How to Cite this Article:
Hajighasem A, Ehsanimoghadam S. The effect of swimming training and liposomal BCAA supplementation on miR-133 and miR-206 gene expression in soleus muscle mitochondria of aged male rats. Feyz Med Sci J. 2024;28(1):10-16.
doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.1.10