Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 2
Pages: 141-148
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.141
Original Article

The effect of high-intensity interval training in swimming on alpha-synuclein (α-Syn) and cAMP-responsive element-binding protein (CREB) gene expression in rats with Parkinson's disease

Mehdi Javidi [1], Mehrzad Moghadasi [2*], Mohammdamin Edalatmanesh [3], Mehdi Noora [1]

[1] Department of Exercise Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
[2] Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

[*]**Corresponding author: Mehrzad Moghadasi**, Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
Email: mehrzad.moghadasi@gmail.com

Received: 7 January 2024 **Revised:** 30 April 2024 **Accepted:** 30 April 2024

Abstract

Background and Aim: Parkinson's disease is characterized by an increase in alpha-synuclein (α-Syn) and a decrease in cAMP-responsive element-binding protein (CREB) levels in the brain. This study aimed at investigating the effects of a period of high-intensity interval training in swimming on α-Syn and CREB gene expression in rats with Parkinson's disease.

Methods: In this experimental study, 21 male Wistar rats aged 8 to 10 weeks were selected. Fourteen rats were induced with Parkinson's disease through intraperitoneal injection of reserpine and randomly divided into patient and training groups. Additionally, seven healthy rats served as the control group. Rats in the training group underwent 20 sets of 30-second swims with 30-second rest intervals over a period of 6 weeks. α-Syn and CREB gene expression levels were measured using Real-Time PCR in blood samples collected 48 hours after the final training session in all groups.

Results: The patient group exhibited significantly higher α-Syn gene expression compared to both the control group and the training group (P=0.001 and P=0.002, respectively). However, no significant difference was observed between the training and control groups (P=0.2). Additionally, CREB gene expression was significantly lower in the patient group compared to both the control group and the training group (P=0.006 and P=0.003, respectively), with no significant difference between the training and control groups (P=0.6).

Conclusion: High-intensity interval training in swimming may reduce α-Syn expression and increase CREB levels, potentially contributing to the survival of dopamine neurons and improvement in Parkinson's disease symptoms. Further research in this area is warranted to validate these findings.

Keywords: Parkinson's disease, High-intensity interval training in swimming, Alpha-synuclein, cAMP-responsive element-binding protein

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 ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۳
صفحات: ۱۴۸-۱۴۱
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.149
اصیل پژوهشی

تاثیر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن آلفاسینوکلئین و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

مهدی جاویدی [۱]، مهرزاد مقدسی [۱*]، محمدامین عدالت‌منش [۲]، مهدی نورا [۱]

[۱] گروه تربیت بدنی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
[۲] گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۷ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۰۲/۱۱ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۲/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشخصه‌های بیماری پارکینسون، افزایش آلفا سینوکلئین (α-Syn) و کاهش پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP (CREB) در مغز است. مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن α-Syn و CREB در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۱ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار بالغ ۸ تا ۱۰ هفته‌ای انتخاب شدند. ۱۴ موش پس از القاء پارکینسون با تزریق درون صفاقی رزرپین، 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، طی ۶ هفته در ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای و با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت شنا کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بیان ژن α-Syn و CREB با روش Real-Time PCR در نمونه خون همه گروه ها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیان ژن α-Syn در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد و گروه تمرین به طور معنی‌داری بالاتر (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۲) است؛ در حالی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (P=۰/۲). بیان ژن CREB در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد و گروه تمرین به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (به‌ترتیب P=۰/۰۰۶ و P=۰/۰۰۳)؛ اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تمرین و شاهد گزارش نشد (P=۰/۶).

نتیجه‌گیری: تمرین شنای تناوبی شدید با کاهش α-Syn و افزایش CREB ممکن است در بقاء نورون‌های دوپامینی و بهبود بیماری پارکینسون مؤثر باشد، البته انجام مطالعه بیشتر در این زمینه ضروری است.

کلیدواژه‌ها: بیماری پارکینسون، تمرین شنای تناوبی شدید، آلفا سینوکلئین، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP

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/

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری مزمن عصب شناختی مرتبط با افزایش سن است [۱] که پس از آلزایمر شایع‌ترین بیماری تحلیل‌برنده سیستم عصبی می‌باشد [۲]. شیوع این بیماری در سال ۲۰۱۹ نسبت به سال ۱۹۹۰ در کل دنیا، ۱۵۹/۷ درصد افزایش داشته است [۲]. شیوع این بیماری در جمعیت عمومی و جمعیت بالای ۵۰ سال ایرانی به ترتیب ۵۰/۴ و ۲۶۱/۱ درصدهزار نفر گزارش شده است [۳]. در بیماری پارکیسنون، نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه تخریب شده و توده‌های پروتئینی به نام اجسام لویی (Lewy bodies) در نورون‌های باقیمانده تشکیل می‌شود [۴]. بخش اصلی اجسام لویی را آلفا سینوکلئین (α-Syn) تشکیل می‌دهد و تجمع α-Syn گام اصلی در پاتوژنز بیماری پارکینسون به شمار می‌رود [۵]. α-Syn یک پروتئین کوچک با وزن مولکولی تنها ۱۴ کیلودالتون است که توسط ژن SNCA کددهی می‌شود [۵]. این پروتئین به مقدار فراوان و در حالت فیزیولوژیکی طبیعی، به شکل غیرتابیده (Unfolded) در سیستم عصبی وجود دارد؛ اما با شرایط پاتولوژیک مختلف، تغییر شکل می‌دهد [۶]. مونومرهای محلول، الیگومرهای سمی و فیبرهای نامحلول α-Syn در مغز بیماران پارکینسونی مشاهده شده است [۷]. مقدار جزئی از α-Syn برای انتقال دوپامین در پایانه‌های عصبی نیاز است، اما بیان بیش از حد آن یا جهش ژنتیکی در این پروتئین، می‌تواند موجب تخریب سلول عصبی و نهایتاً مرگ نورون گردد [۸].

فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) یکی از مهم‌ترین اعضای خانواده نروتروفین‌ها است که موجب بقاء نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد [۹]. BDNF اثرات خود را به واسطه پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP (CREB) و متیل CpG متصل به پروتئین ۲ (MeCP2) اعمال می‌کند [۱۰]. CREB به‌عنوان فعال‌کننده و MeCP2 به‌عنوان رپرسور BDNF عمل می‌کنند [۱۱]. اگرچه همه مکانیسم‌هایی که به واسطه آن α-Syn موجب تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در بیماران پارکینسون می‌شوند به درستی مشخص نیست، اما یکی از این مکانیسم‌ها آن است که افزایش بیان ژن α-Syn موجب کاهش بیان ژن BDNF می‌شود [۱۲]. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که افزایش α-Syn در مغز بیماران پارکینسونی، موجب افزایش فعالیت MeCP2 و کاهش فعالیت CREB شده و از این طریق BDNF مهار می‌گردد [۱۱]. مهار BDNF نیز تخریب و مرگ نورون‌های دوپامینرژیک را به دنبال دارد.

مشاهدات علمی حاکی از آن است که فعالیت ورزشی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های مرتبط با افزایش سن همچون آلزایمر و پارکینسون مؤثر است [۱۳]. چند مطالعه محدود به بررسی اثر فعالیت ورزشی بر تغییرات α-Syn در نمونه‌های پارکینسونی پرداخته‌اند. Zhou و همکاران شاهد کاهش پروتئین α-Syn در نورون‌های عصبی موش‌های تراریخته مبتلا به پارکینسون پس از ۳ ماه دویدن روی چرخ گردان بودند [۱۴]. کاهش α-Syn در موش‌های مبتلا به پارکینسون پس از اعمال اجرای تمرینات شنا [۱۵] و کاهش این پروتئین پس از ۲ ماه دویدن استقامتی در موش‌های پیر A53T گزارش شد [۱۶]. اگرچه اثر فعالیت ورزشی بر تغییرات α-Syn در نمونه‌های پارکینسونی تا حدی بررسی شده است، اما جستجوی ما در خصوص تغییرات CREB در پاسخ به فعالیت ورزشی در بیماران پارکینسونی به جایی نرسید. بر اساس جستجوی انجام شده، افزایش CREB در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری پس از ۴ هفته تمرین هوازی در سه مطالعه مختلف [۱۷-۱۹]، افزایش بیان ژن CREB در هیپوکامپ موش‌های مسن پس از ۸ هفته تمرین شنا با شدت متوسط [۲۰] و افزایش بیان ژن هیپوکامپی CREB پس از ۸ هفته تمرین تناوبی در موش‌های مبتلا به سرطان کولورکتال [۲۱] گزارش شده است. با این حال کریمی و همکاران تغییر معنی‌داری را در میزان پروتئین CREB موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو پس از ۸ هفته تمرین تناوبی شدید مشاهده نکردند [۲۲].

یکی از روش‌های تمرینی جدید که اخیراً توسط برخی پژوهشگران توصیه شده، تمرینات تناوبی شدید (HIIT) است. این نوع تمرینات، ترکیبی از وهله‌های شدید هوازی همراه با دوره‌های استراحتی با شدت پایین تا متوسط یا غیرفعال است [۲۳]. کارآیی این نوع تمرینات نسبت به تمرینات استقامتی، از لحاظ زمانی دارای مزیت است و به‌دلیل افزایش تناوب‌های وهله‌های شدید و اجرای آن به صورت متناوب با استراحت بین وهله‌های فعالیت، سهم بازسازی انرژی از سیستم بی‌هوازی به سمت سیستم هوازی تغییر کرده و همزمان، این دو سیستم در بازسازی انرژی درگیر می‌شوند. سازگاری‌های که این شیوه تمرینی ایجاد می‌کند، حاصل تعامل سازگاری‌های محیطی، عصبی و قلبی- عروقی است [۲۴]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که اجرای تمرینات در آب بر خلاف تمرینات در خشکی، به‌دلیل خواص هیدرودینامیکی و ایجاد شرایط بی‌وزنی، موجب کاهش صدمات ناشی از تمرین می‌شود [۲۵].

از آنجایی که اثر تمرینات HIIT بر تغییرات α-Syn و CREB در نمونه‌های پارکینسونی مشخص نیست، در این مطالعه فرض ما بر آن بود که ممکن است تمرینات HIIT بتواند در بهبود بیماری پارکینسون و افزایش بقاء نورون‌های دوپامینرژیک، از یک طرف به واسطه کاهش α-Syn و از طرف دیگر به واسطه افزایش فعالیت نوروتروفین‌ها از طریق افزایش بیان CERB در مغز مؤثر باشد. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن α-Syn و CREB در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار

۸ –۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن ۱۰/۱±۲۰۰ گرم که از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز تهیه شدند، بررسی شدند. نمونه‌ها در آزمایشگاه حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ درصد چرخه ۱۲ ساعت روشنایی–تاریکی درون قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند، و آزادانه به آب و غذای مختص جوندگان دسترسی داشتند. نمونه‌ها به مدت یک هفته در این شرایط به منظور آشنایی و سازگاری با محیط آزمایشگاه نگهداری شدند.

القاء بیماری پارکینسون و گروه‌بندی نمونه‌ها

پس از یک هفته دوره سازگاری، به ۱۴ سر موش القاء بیماری پارکینسون انجام شد. القاء بیماری از طریق تزریق درون صفاقی ماده رزرپین ساخت شرکت سیگما آلدریچ کشور هند صورت گرفت. مقدار ماده مورد نظر از رزرپین در ۰/۰۳ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شد و سپس، محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد. تزریق رزرپین به میزان یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت ۵ روز متوالی با یک برنامه منظم در شبانه روز صورت گرفت [۲۶]. برای حصول اطمینان از القاء بیماری پارکینسون، آزمون چرخشی اجرا شد. در این آزمون، حیوان از حدود ۲ سانتی‌متر از بالای محل اتصال دم به بدن گرفته و بالا آورده می‌شد تا آنجا که که بینی حیوان ۲ سانتی‌متر بالای سطح قرار گیرد. در صورتی که موش قادر به حفظ تعادل نبود و آغاز به چرخش به طرفین می‌کرد، به عنوان نشانه القاء بیماری پارکینسون در نظر گرفته می‌شد [۲۷]. این ۱۴ سر موش به طور تصادفی در دو گروه بیمار و تمرین قرار گرفتند. ۷ سر موش باقیمانده نیز نیز بدون القاء بیماری به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. حیوانات این گروه در هیچ برنامه تمرینی نیز شرکت نکردند.

برنامه تمرینی

۷ سر موش گروه تمرین، ابتدا به‌مدت یک هفته، آشنایی با استخر مخصوص حیوانات و آموزش شنا را گذراندند. روز اول، موش‌های صحرایی با نهایت دقت و آرامش در استخر مخصوص حیوانات (قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر) قرار داده شدند تا ۵ دقیقه با سرعت دلخواه شنا کنند. پس از آشنایی کافی نمونه‌ها با تمرین شنا و استخر مخصوص حیوانات، به منظور آشناسازی با تمرین تناوبی پس از یک دقیقه شنا، موش‌ها چند بار به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و سپس دوباره در آب قرار داده شدند. با اتمام دوره آشناسازی، پروتکل اصلی تمرین آغاز شد. اصول اجرای برنامه تمرینی در جدول ۱ نشان آمده است. بر اساس این برنامه، موش‌ها ۳ روز در هفته و به صورت یک روز در میان شنا کردند. بار اعمال شده در هفته اول وزنه‌ای به میزان ۷ درصد وزن بدن هر موش بود که به دم آنها بسته و هر هفته به میزان یک درصد به وزن آن اضافه گردید؛ به‌طوری‌که در هفته آخر (هفته ششم)، موش‌های صحرایی با وزنه‌ای به میزان ۱۲ درصد بدن خود شنا کردند [۲۸]. قبل از هر جلسه تمرین ۵ دقیقه به عنوان گرم کردن و در انتهای بدنه اصلی تمرین نیز ۵ دقیقه به‌عنوان سرد کردن 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

نمونه‌برداری و اندازه‌گیری‌های بیان ژن

با رعایت اصول اخلاقی، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. بلافاصله پس از آن با دقت توسط فرد متخصص، مغز حیوانات استخراج، شستشو و درون فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار گرفت. ۴۸ ساعت بعد مغز برش داده شد و بافت هیپوکامپ استخراج و داخل پارافین مذاب غوطه‌ور شد. بافت هیپوکامپ در قطعه‌های ۵ میکرونی جدا و توسط هاون پودر شدند. برای جداسازی mRNA از پارافین از کیت مخصوص FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit ساخت کشور هنگ کنگ استفاده گردید. پس از استخراج mRNA، مرحله سنتز cDNA با استفاده از ۱۰۰۰ نانوگرم mRNA استخراج شده و پرایمر راندوم، توسط کیت Thermoscientific-Fischer انجام شد. با توجه پرایمرهایی که مشخصات آنها در جدول–۲ آمده است، دو ژن هدف و ژن کنترل تهیه و با استفاده از دستگاه Real-Time PCR نمونه cDNA آماده و پرایمرها درون دستگاه قرار گرفت. نمودارهای تکثیر Real-Time PCR و CT دو ژن هدف و ژن کنترل توسط دستگاه ترسیم شد. در نهایت، مقادیر بیان ژن با استفاده از CT به‌دست آمده برای هر نمونه و فرمول کمی‌سازی $۲^{-\Delta\Delta CT}$، به صورت نسبی محاسبه شد.

جدول ۲. لیست پرایمرهای استفاده شده

Gene	Primer sequence
α-Syn	F:5´ACCAGATGGGCAAGGGTGAA3´
	R:5´GGACAGTGGGTACAACGACATT3´
CREB	F:5´GACGGAGGAGCTTGTACCAC3´
	R:5´TGGCATGGATACCTGGGCTA3´
TBP	F:5´GCGGGGTCATGAAATCCAGT3´
	R:5´AGTGATGTGGGGACAAAACGA3´

محاسبات آماری

برای حصول اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون

شاپیرو- ویلک استفاده شد. تغییرات بیان ژن‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD در نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲ بررسی شد. ارتباط بین دو متغیر توسط ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد. حداقل سطح معنی داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

مراحل نگهداری، کار با حیوان، بیهوشی و مرگ حیوانات مطابق معاهده هلسینکی بود. کد اخلاق IR.IAU.SHIRAZ.REC.1402.054 از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز اخذ شد.

نتایج

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص تغییرات بیان ژن α-Syn و CREB در جدول ۳ و نمودارهای ۱ و ۲ آمده است. نتایج این آزمون حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در بیان ژن α-Syn بین گروه‌های مختلف بود (P=۰/۰۰۱ و F=۱۷/۸). نتایج آزمون تعقیبی مشخص کرد بیان ژن α-Syn در گروه بیمار نسبت به هم گروه شاهد (P=۰/۰۰۱ و M=۱/۳) و هم گروه تمرین (P=۰/۰۰۲ و M=۰/۰۱) به طور معنی‌داری پایین‌تر است؛ در حالی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (P=۰/۲ و M= ۰/۳).

در خصوص نتایج بیان ژن CREB نیز آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود دارد (P=۰/۰۰۶ و F=۹/۷). آزمون تعقیبی نشان داد بیان ژن CREB در گروه بیمار نسبت به هم گروه شاهد (P=۰/۰۰۶ و M=۰/۷۹) و هم گروه تمرین (P=۰/۰۰۳ و M=۰/۹) به طور معنی‌داری بالاتر بود؛ اما اختلاف معنی‌داری بین بین دو گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (P=۰/۶ و M=۰/۱). در نهایت نتایج ضریب همبستگی پیرسون حاکی از ارتباط معکوس و معنی‌دار بین بیان ژن α-Syn و CREB بود (P=۰/۰۰۲ و r=-۰/۷۸).

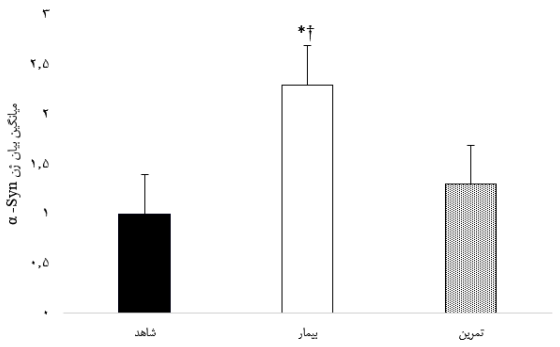
جدول-۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص تغییرات بیان ژن α-Syn و CREB

متغیرها	شاخص/ منابع	میانگین مربعات	درجه آزادی	F	P
α-Syn	بین گروهی	۲/۰	۲	۱۷/۸	۰/۰۰۱*
	درون گروهی	۰/۱	۹		
CREB	بین گروهی	۰/۹۷	۲	۹/۷	۰/۰۰۶*
	درون گروهی	۰/۰۹	۹		

* اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها (P<۰/۰۵)

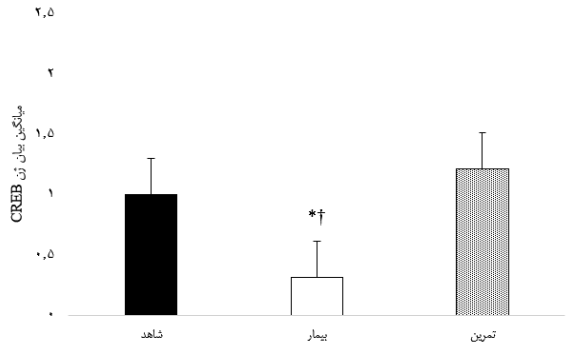
جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی LSD برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها

بیان ژن α-Syn	**شاهد**	**تمرین**
بیمار	P=۰/۰۰۱ و M=۱/۳	P=۰/۰۰۳ و M=۰/۹
شاهد		P=۰/۲ و M=۰/۳
بیان ژن CREB	**شاهد**	**تمرین**
بیمار	P=۰/۰۰۶ و M=۰/۷۹	P=۰/۰۰۲ و M=۰/۰۱
شاهد		P=۰/۶ و M=۰/۱



نمودار ۱. مقدار بیان ژن α-Syn در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل P<۰/۰۵ † تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین P<۰/۰۵



نمودار ۲. مقدار بیان ژن CREB در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل P<۰/۰۵ † تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین P<۰/۰۵

بحث

پارکینسون یک بیماری مزمن سیستم عصبی است که در آن به دلیل تجمع برخی پروتئین‌ها از جمله α-Syn و کاهش عملکرد نروتروفین‌ها، نورون‌های دوپامینرژیک تخریب می‌شوند [۱۲]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد با القاء بیماری پارکینسون، بیان ژن α-Syn نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری افزایش و بیان ژن CREB نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت. مطالعه حاضر همسو با مطالعات بالینی است که افزایش ژن α-Syn و کاهش بیان ژن CREB را در مغز بیماران پارکینسونی تأیید می‌کند [۱۱،۲۹،۳۰]. α-Syn عمدتاً در مناطق پیش سیناپسی حضور دارد و بر آزادسازی یا عدم آزادسازی میانجی‌های شیمیایی به فضای سیناپسی اثرگذار است [۳۱]. این نقش α-Syn به خصوص در عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک مؤثر بوده و به‌عنوان عامل اصلی در اختلال‌های ایجاد شده در بیماری پارکینسون به شمار می‌رود [۳۲]. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که افزایش α-Syn در مغز موجب آزادسازی بیش از حد یون کلسیم درون سلولی می‌شود [۳۲]. با بروز اختلال در سطح کلسیم درون سلولی، نیاز به ATP برای حفظ شیب غلظتی الکتروشیمیایی از طریق غشاء افزایش پیدا می‌کند و این امر آزادسازی بیش از حد میانجی‌های شیمیایی را به دنبال دارد [۳۳]. نوسانات یون کلسیم در فضای سیناپسی نورون‌های دوپامینرژیک، موجب نوسان در پتانسیل غشاء می‌گردد [۳۴]. این نوسانات، ورود یون کلسیم به داخل میتوکندری را به دنبال دارد که فسفریلاسیون اکسایشی و تولید ATP را موجب می‌شود [۳۵]. افزایش سطح کلسیم درون میتوکندری و فسفریلاسیون اکسایشی بیشتر، تجمع بیشتر α-Syn را به‌همراه دارد [۳۶]. بنابراین، نوسانات یون کلسیم در نورون‌های دوپامینرژیک و تجمع α-Syn، یکسری واکنش‌های مسمومیت‌زا که منجر به تخریب نورون می‌شود را ایجاد می‌کند [۲۹].

از طرف دیگر، با افزایش بیان ژن α-Syn، فعالیت CREB به عنوان فعال کننده، BDNF را کاهش و فعالیت MeCP2 به عنوان مهارکننده، BDNF را افزایش می‌دهد [۱۱]. بنابراین افزایش بیان ژن α-Syn، موجب کاهش بیان ژن BDNF می‌شود [۱۲]. مهار BDNF نیز تخریب و مرگ نورون‌های دوپامینرژیک را به دنبال دارد.

نتایج مطالعه حاضر همراستا با دیگر مطالعات [۱۴–۱۶]، نشان داد با انجام تمرین شنای تناوبی شدید، بیان ژن α-Syn کاهش معنی‌داری پیدا کرده است. کاهش α-Syn در نورون‌های عصبی موش‌های تراریخته مبتلا به پارکینسون پس از ۳ ماه دویدن روی چرخ‌گردان [۱۴]، کاهش α-Syn در موش‌های مبتلا به پارکینسون پس از اعمال اجرای تمرینات شنا [۱۵] و کاهش α-Syn پس از ۲ ماه فعالیت استقامتی در موش‌های پیر مدل A53T گزارش شده است [۱۶]. در مطالعه Zhou و همکاران، علت کاهش α-Syn در بافت مغز نمونه‌های پارکینسونی پس از اجرای تمرینات ورزشی، افزایش DJ-1 عنوان شد [۱۴]. پروتئین DJ-1، یک پروتئین چندعملکردی است که می‌تواند مسیرهای رونویسی و سیگنالی انتقالی را تنظیم کند، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) را حذف نموده و به‌عنوان یک چپرون مولکولی و آنزیم عمل نماید [۳۷]. همچنین DJ-1 با تعدیل فعالیت برخی از سلول‌های سیستم ایمنی بدن انسان شامل سلول‌های بیگانه‌خوار (ماکروفاژها)، ماست سل‌ها و سلول‌های T از طریق مکانیسم‌های وابسته به ROS و مکانیسم‌های مستقل از ROS، عملکرد تنظیم سیستم ایمنی در بدن انسان را اعمال می‌کند [۳۸]. تمام این عملکردها، جزء واکنش‌های ضد استرس اکسایشی این پروتئین محسوب می‌شوند که می‌تواند در نهایت منجر به حفاظت از نورون‌های دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون شود [۳۹]. علاوه بر DJ-1، فعال شدن گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم آلفا (PPARα) بر اثر فعالیت ورزشی نیز به عنوان عامل کاهش دهنده α-Syn معرفی شده است [۱۶]. PPARα به دلیل داشتن خاصیت ضد استرس اکسایشی، موجب بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش عوامل التهابی در نورون‌های دوپامینرژیک شده و اثرات مخرب α-Syn را در این نورون‌ها تعدیل می‌کند [۴۰]. اگرچه در مطالعه حاضر DJ-1 و PPARα اندازه‌گیری نشدند، اما ممکن است علت کاهش α-Syn پس از اجرای تمرینات شنای تناوبی شدید، افزیش این دو پروتئین باشد. این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

اگرچه پیشینه‌ای با هدف بررسی اثر تمرینات ورزشی بر تغییرات CREB در نمونه‌های پارکینسونی به دست نیامد، اما نتایج مطالعه حاضر همراستا با دیگر مطالعات که روی نمونه‌های آلزایمری [۱۷–۱۹]، موش‌های مسن [۲۰] و موش‌های مبتلا به سرطان کولورکتال [۲۱] انجام شده بودند، نشان داد بیان ژن CREB در گروه تمرین، افزایش معنی‌داری پیدا کرده است. یکی از مکانیسم‌های افزایش CREB بر اثر تمرینات ورزشی، افزایش سیرتوئین ۱ (Sirt-1) معرفی شده است [۱۷،۲۰]. عنوان شده که افزایش Sirt-1 با مهار mir-134 موجب افزایش CREB و به دنبال آن افزایش BDNF و اعمال اثرات مثبت این نروتروفین می‌شود [۴۱]. در مطالعه حاضر ارتباط معکوس و معنی‌داری بین بیان ژن α-Syn و CREB مشاهده شد. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که α-Syn موجب کاهش CREB می‌شود [۱۱]، لذا یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی افزایش CREB بر اثر فعالیت ورزشی در مطالعه حاضر، ممکن است کاهش بیان ژن α-Syn باشد.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی از جمله عدم اندازه‌گیری پروتئین‌هایی همچون DJ-1، PPARα و Sirt-1 همراه بود. لذا اندزاه‌گیری این ژن‌ها در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

در بیماری پارکینسون به دلیل افزایش α-Syn و کاهش

CREB در بافت مغز، نورون‌های دوپامینرژیک دچار آسیب می‌شوند. نتایج نشان داد با اجرای تمرین شنای تناوبی شدید، بیان ژن α-Syn کاهش معنی‌دار و بیان ژن CERB در مغز افزایش معنی‌داری پیدا کرد. از این رو می‌توان عنوان کرد تمرینات تناوبی شدید می‌تواند به‌واسطه تحریک مکانیسم‌های حفظ و بقاء نورون‌های دوپامینرژیک، در بهبود بیماری پارکینسون مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی: از عزیزانی که در پیشبرد تحقیق حاضر همکاری داشتند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

نقش نویسندگان: مقاله حاضر مستخرج از رساله دکتری دانشجو بوده و نفرات دیگر استاد راهنما و اساتید مشاور دانشجو هستند.

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

منابع

1. Kang SS, Zhang Z, Liu X, Manfredsson FP, He L, Iuvone PM, et al. α-Synuclein binds and sequesters PIKE-L into Lewy bodies, triggering dopaminergic cell death via AMPK hyperactivation. Proc Natl Acad Sci. 2017; 114: 1183-8. doi:10.1073/pnas.1618627114 PMid:28096359 PMCid:PMC5293033

2. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. Front Public Health, 2021 doi:10.3389/fpubh.2021.776847 PMid:34950630 PMCid:PMC8688697

3. Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost AK. Estimation of Parkinson's disease prevalence and its geographical variation in Iran. J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (200): 113-124

4. Yang J, Luo S, Zhang J, Yu T, Fu Z, Zheng Y, et al. Exosome-mediated delivery of antisense oligonucleotides targeting alpha-synuclein ameliorates the pathology in a mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2021; 148: 105218. doi:10.1016/j.nbd.2020.105218 PMid:33296726

5. Miller KM, Mercado NM, Sortwell CE. Synucleinopathy-associated pathogenesis in Parkinson's disease and the potential for brain-derived neurotrophic factor. npj Parkinson's Disease. 2021; 7: 35. doi:10.1038/s41531-021-00179-6 PMid:33846345 PMCid:PMC8041900

6. Chandra S, Chen X, Rizo J, Jahn R, Sudhof TC. A broken alpha-helix in folded alpha-Synuclein. J Biol Chem. 2003; 278: 15313-8. doi:10.1074/jbc.M213128200 PMid:12586824

7. Hofmeister M. Kratom Consumption can be Addictive and have Adverse Health Effects. Novel Clin Med 2022; 1(4): 168-172. doi: 10.22034/ncm.2022.350622.1050

8. Hofer A, Berg D, Asmus F, Niwar M, Ransmayr G, Riemenschneider M, et al. The role of alpha-synuclein gene multiplications in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Neural Transm. 2005; 112: 1249-54. doi:10.1007/s00702-004-0263-3PMid:15622440

9.Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. Front Cell Neurosci. 2014 doi:10.3389/fncel.2014.00254 PMid:25221473 PMCid:PMC4147651

10. Bambah-Mukku D, Travaglia A, Chen DY, Pollonini G, Alberini CM. A positive autoregulatory BDNF feedback loop via C/EBPβ mediates hippocampal memory consolidation. J Neurosci. 2014; 34(2014): 12547-12559. doi:10.1523/JNEUROSCI.0324-14.2014 PMid:25209292 PMCid:PMC4160783

11. Cao Q, Luo S, Yao W, Qu Y, Wang N, Hong J, et al. Suppression of abnormal α-synuclein expression by activation of BDNF transcription ameliorates Parkinson's disease-like pathology. Mol Ther Nucleic Acids. 2022; 29: 1-15. doi:10.1016/j.omtn.2022.05.037 PMid:35784012 PMCid:PMC9207554

12. Yuan Y, Sun J, Zhao M, Hu J, Wang X, Du G, et al. Overexpression of alpha-synuclein down-regulates BDNF expression. Cell Mol Neurobiol. 2010; 30: 939-946. doi:10.1007/s10571-010-9523-y PMid:20405200

13. Hamedchaman N, Riahy S, Delpisheh A, Najafzadeh Y. Exercise during coronavirus pandemic: two sides of the same coin-intensity-specific effect of physical training on innate and acquired immune system of human. Novel Clin Med 2023; 2(2): 102-108. doi: 10.22034/ncm.2023.381369.1066

14. Zhou W, Barkow JC, Freed CR. Running wheel exercise reduces α-synuclein aggregation and improves motor and cognitive function in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. PLoS One. 2017; 12(12): e0190160. doi:10.1371/journal.pone.0190160 PMid:29272304 PMCid:PMC5741244

15. Askar MH, Hussein AM, Al-Basiony SF, Meseha RK, Metias EF, Salama MM, et al. Effects of exercise and ferulic acid on alpha synuclein and neuroprotective heat shock protein 70 in an experimental model of Parkinsonism disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(2):156-69. doi:10.2174/1871527317666180816095707 PMid:30113007

16. Dutta D, Paidi RK, Raha S, Roy A, Chandra S, Pahan K. Treadmill exercise reduces α-synuclein spreading via PPARα. Cell Rep. 2022; 40(2): 111058. doi:10.1016/j.celrep.2022.111058 PMid:35830804 PMCid:PMC9308946

17. Dalir T, Gharakhanlou R, Peeri M, Matin Homaee H. The effect of four weeks of aerobic training on the expression of Sirt1, CREB and BDNF genes in hippocampus of male Wistar rats with Alzheimer's disease. J Ardabil Univers Med Sci. 2021; 20(4): 562-74. doi:10.52547/jarums.20.4.562

18. Mohseni I, Peeri M, Azarbayjan MA. Dietary supplementation with Salvia officinalis L. and aerobic training attenuates memory deficits via the CREB-BDNF pathway in amyloid beta- injected rats. J Med Plants. 2020; 19(73): 119-32. doi:10.29252/jmp.1.73.119

19. Saboury M, Kordi MR, Shabkhiz F. Effect of aerobic training before and after induction of Alzheimer on interleukin-1ß and CREB gene expression in the hippocampus of Wistar male rats. J Practical Stud Bioscience Sport. 2021; 9(20): 68-83. doi:10.22077/jpsbs.2018.1008.1316

20. Tunca U, Saygin M, Ozmen O, Aslankoc R, Yalcin A. The impact of moderate-intensity swimming exercise on learning and memory in aged rats: The role of Sirtuin-1. Iran J Basic Med Sci. 2021; 24: 1413-1420. doi:10.22038/IJBMS.2021.58145.12920

21. Karbalaee Sadeghi T, Taheri M, Irandoust K. The effect of intermittent exercise and quercetin supplementation on cognitive factors affecting BDNF and CREB in the brain hippocampus of Rats with Colon cancer. J Sport Motor Develop Lear. 2022; 14 (2): 34-53. doi: 10.22059/JMLM.2022.335786.1635

22. Karimi F, Daryanoosh F, Salesi M, Nemati J. The effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) on CREB and CRTC2 proteins levels in subcutaneous adipose tissue of obese rats with type 2 diabetes. Iran J Diabete Metab. 2020; 19(6): 329-36
23. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012; 590: 1077-84. doi:10.1113/jphysiol.2011.224725 PMid:22289907 PMCid:PMC3381816
24. Bayati M, Gharakhanlou R, Farzad B. Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. Sport Physiol. 2015; 7:15-32
25. Nagle EF, Sanders ME, Franklin BA. Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: Benefits and training design. Am J Lifestyle Med. 2017; 11(1): 64-76. doi:10.1177/1559827615583640 PMid:30202315 PMCid:PMC6124844
26. Khalaj A, Ahmadi R. The effect of treadmill exercise on catalepsy from reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat. Feyz Med Sci J. 2016; 20(5): 397-404.
27. Hubrecht RC, Kirkwood J. The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals: John Wiley & Sons; 2010. doi:10.1002/9781444318777
28. Abbasi M, Kordi M, Daryanoosh F. 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. 2023. In press. doi: 10.22049/jahssp.2023.28611.1552
29. Calabresi P, Lazzaro GD, Marino G, Campanelli F, Ghiglieri V. Advances in understanding the function of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. Brain. 2023; 146: 3587-97. doi:10.1093/brain/awad150 PMid:37183455 PMCid:PMC10473562
30. Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Lazzaro GD, Ghiglieri V. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. Cell Death Disease. 2023: 14:176. doi:10.1038/s41419-023-05672-9 PMid:36859484 PMCid:PMC9977911
31. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Sudhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. Science. 2010; 329: 1663-7. doi:10.1126/science.1195227 PMid:20798282 PMCid:PMC3235365
32. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017; 18: 101-13. doi:10.1038/nrn.2016.178 PMid:28104909 PMCid:PMC5564322
33. Ronzitti G, Bucci G, Emanuele M, Leo D, Sotnikova TD, Mus LV, et al. Exogenous alpha-synuclein decreases raft partitioning of Cav2.2 channels inducing dopamine release. J Neurosci. 2014; 34: 10603-15. doi:10.1523/JNEUROSCI.0608-14.2014 PMid:25100594 PMCid:PMC6802592
34. Putzier I, Kullmann PH, Horn JP, Levitan ES. Cav1.3 channel voltage dependence, not Ca2+ selectivity, drives pacemaker activity and amplifies bursts in nigral dopamine neurons. J Neurosci. 2009; 29: 15414-9. doi:10.1523/JNEUROSCI.4742-09.2009 PMid:20007466 PMCid:PMC2796195
35. Balaban RS. The role of Ca (2+) signaling in the coordination of mitochondrial ATP production with cardiac work. Biochim Biophys Acta. 2009; 1787: 1334-41. doi:10.1016/j.bbabio.2009.05.011 PMid:19481532 PMCid:PMC3177847
36. Wong YC, Luk K, Purtell K, Burke Nanni S, Stoessl AJ, Trudeau LE, et al. Neuronal vulnerability in Parkinson disease: Should the focus be on axons and synaptic terminals. Mov Disord. 2019; 34: 1406-22. doi:10.1002/mds.27823 PMid:31483900 PMCid:PMC6879792
37. Tashiro S, Caaveiro JM, Nakakido M, Tanabe A, Nagatoishi S, Tamura Y, et al. Discovery and optimization of inhibitors of the Parkinson's disease associated protein DJ-1. ACS chemical biology. 2018; 13(9): 2783-93. doi:10.1021/acschembio.8b00701 PMid:30063823 PMCid:PMC6370461
38. Zhang L, Wang J, Wang J, Yang B, He Q, Weng Q. Role of DJ-1 in immune and inflammatory diseases. Frontier Immunol. 2020; 11: 994. doi:10.3389/fimmu.2020.00994 PMid:32612601 PMCid:PMC7308417
39. Dolgacheva LP, Berezhnov AV, Fedotova EI, Zinchenko VP, Abramov AY. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease. J Bioenergetic Biomembrane. 2019; 51: 175-88. doi:10.1007/s10863-019-09798-4 PMid:31054074 PMCid:PMC6531411
40. Pérez-Segura I, Santiago-Balmaseda A, Rodríguez-Hernández LD, Morales-Martínez A, Martínez-Becerril HA, Martínez-Gómez PA, et al. PPARs and their neuroprotective effects in Parkinson's disease: A novel therapeutic approach in α-synucleinopathy? Int J Mol Sci. 2023; 24(4): 3264. doi:10.3390/ijms24043264 PMid:36834679 PMCid:PMC9963164
41. Shen J, Xu L, Qu C, Sun H, Zhang J. Resveratrol prevents cognitive deficits induced by chronic unpredictable mild stress: Sirt1/miR-134 signalling pathway regulates CREB/BDNF expression in hippocampus in vivo and in vitro. Behav Brain Res. 2018; 349: 1-7. doi:10.1016/j.bbr.2018.04.050 PMid:29715537

How to Cite this Article:
Javidi M, Moghadasi M, Edalatmanesh M, Noora M. The effect of high-intensity interval training in swimming on alpha-synuclein (α-Syn) and cAMP-responsive element-binding protein (CREB) gene expression in rats with Parkinson's disease. Feyz Med Sci J. 2024; 28(2): 141-148. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.141