مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۹، مرداد ۱۳۹۹، ۴۹۸-۴۸۵

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر میزان بیان ژن‌های PRDX6 و KAT2B در هیپوکمپ موش‌های صحرایی آلزایمری شده با آمیلوئید بتا: یک مطالعه تجربی

فاطمه پناه‌زاده[۱]، رحیم میرنصوری[۲]، مسعود رحمتی[۳]

دریافت مقاله: ۹۹/۳/۱۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۹/۳/۳۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۹/۴/۱۸ پذیرش مقاله: ۹۹/۴/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر رایج‌ترین شکل زوال عقل است. KAT2B (Lysine Acetyltransferase 2B) یک پروتئین میتوکندریایی است که به عنوان ارگان کنترل‌کننده پاک‌سازی میتوکندری توسط میتوفاژی شناخته شده است. PRDX6 (Peroxiredoxin 6) تنظیم‌کننده کلیدی میتوفاژی است و نقش حیاتی در حفظ هموستاز ROS (Reactive oxygen species) میتوکندری ایفاء می‌کند. بنابراین هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرین استقامتی شنا بر میزان بیان ژن‌های PRDX6 و KAT2B در هیپوکمپ مدل موش صحرایی نر نژاد ویستار پس از القاء آلزایمر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، ۱۸ سر موش صحرایی به صورت تصادفی به ۳ گروه کنترل، آلزایمر و گروه تمرین-آلزایمر تقسیم شدند. مدل آلزایمر با تزریق آمیلوئید بتا ۴۲-۱ به منطقه CA1 هیپوکمپ ایجاد شد و موش‌های صحرایی گروه تمرینی به مدت ۳ هفته، هر روز و به مدت ۳۰ دقیقه در تمرین شنا شرکت کردند. به منظور تأیید مدل آلزایمر از رنگ‌آمیزی تیوفلاوین و برای تعیین میزان بیان ژن‌های مورد نظر از روش Real Time PCR استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: بین میزان پلاک‌های بتا آمیلوئید در دو گروه آلزایمر و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($P<۰/۰۰۱$). آلزایمر موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های PRDX6 و KAT2B در هیپوکمپ گروه آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل شد ($P<۰/۰۰۱$) و به‌دنبال اجرای تمرین استقامتی، بیان ژن PRDX6 در مقایسه با گروه آلزایمر افزایش نشان داد ($P=۰/۰۲۷$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تمرین استقامتی می‌تواند موجب حفظ تعادل اکسیداتیو و بهبود هموستاز میتوکندری در بیماری آلزایمر شود.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، تمرین استقامتی، موش صحرایی، PRDX6، KAT2B

۱- دانشجوی دکتری، گروه آموزشی علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۲- (نویسنده مسئول) استادیار تربیت بدنی، گروه آموزشی علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
تلفن: ۳۳۱۲۰۱۰۶-۰۶۶، دورنگار: ۳۳۱۲۰۱۱۷-۰۶۶، پست الکترونیکی: mirnasuri.r@lu.ac.ir
۳- دانشیار تربیت بدنی، گروه آموزشی علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده عصبی در سالمندان می‌باشد. این بیماری با زمینه‌های پاتولوژیکی رسوب برون سلولی پلاک‌های آمیلوئید، تجمع درون سلولی دستجات نوروفیبریلاری همراه می‌شود [۱]. شیوع این بیماری در سال ۲۰۱۵ در سراسر جهان ۴۴ میلیون نفر بوده و برآورد شده است که این میزان تا سال ۲۰۵۰ دو برابر شود [۲].

میتوکندری تولید ATP (Adenosine triphosphate) را توسط فسفریلاسیون اکسیداتیو تحریک می‌کند و از آن‌جایی که گونه واکنشی فعال اکسیژن (Reactive oxygen species; ROS) تولید می‌کند، در حفظ تعادل اکسیداتیو از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. فشار اکسایشی تحریک شده به واسطه میتوکندری با تغییرات در ریخت‌شناسی میتوکندری همراه شده که منجر به تغییراتی در پویایی فرآیندهای میتوفاژی می‌شود [۳]. میتوفاژی نقش مهمی در سوخت و ساز میتوکندری، حفاظت نورونی و مقاومت در برابر بیماری‌های نورودژنراتیو دارد [۴]. متابولیسم میتوکندری برای پلاستیسیتی سیناپس، یادگیری و حافظه اهمیت دارد [۵]. از دست دادن سیناپس‌ها و ارتباط سیناپسی همراه با تجمع بتا آمیلوئید در سیناپس‌ها که تصور می‌شود دلیل آسیب سیناپسی و کاهش شناخت از طریق اثر روی میتوکندری باشد، یک رویداد اولیه در پاتولوژی آلزایمر به شمار می‌رود [۶].

تجمع ROS به تولید ATP میتوکندری آسیب می‌زند که می‌تواند یک عامل تهدیدکننده برای نورون‌ها باشد و عملکرد شبکه‌های نورونی و متعاقباً عملکرد مغزی را تحت تأثیر قرار دهد [۷]. بنابراین سیستم آنتی‌اکسیدان قوی ممکن است برای نورون‌ها ضروری باشد تا یکپارچگی عملکردی خودشان را تحت شرایط فشار اکسیداتیو حفظ کنند [۸]. پروکسی ردوکسین (Peroxiredoxin) (PRX) یک گروه از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ویژه تیول است که از باقی‌مانده سیستئین ردوکس واکنشی برای از بین بردن پراکسیدازها استفاده می‌کند. Prxها با مرگ سلولی نورونی وابسته به استرس مرتبط هستند [۹]. تخلیه PRDX6 (Peroxiredoxin 6) منجر به افزایش تجمع PINK1 و تحریک اتوفاژی از طریق هموستاز ROS می‌شود. به طور کلی، PRDX6 تنظیم‌کننده کلیدی میتوفاژی است و نقش حیاتی در حفظ هموستاز ROS میتوکندری ایفاء می‌کند [۱۰].

GCN5L1 (KAT2B) یک پروتئین میتوکندریایی است که به عنوان ارگان کنترل‌کننده پاک‌سازی میتوکندری توسط میتوفاژی شناخته شده است [۱۱]. نشان داده شده است که (General control of amino acid synthesis 5-like 1) GCN5L1، استیلاسیون پروتئین زنجیره انتقال الکترونی میتوکندری را تعدیل می‌کند، مصرف اکسیژن میتوکندری را تغییر می‌دهد و با اثرات سرتوئین روی استیلاسیون پروتئین میتوکندری، تنفس و سطوح ATP مقابله می‌کند [۱۲]. بیش تر شواهد قانع کننده برای نقش PRDX6 در استرس اکسیداتیو در نورون‌ها به وسیله Singh SP و همکاران گزارش شده است [۱۳]. در مطالعه Arevalo و همکارش، آن‌ها تأیید کردند که عدم وجود GNC5L1 منجر به اختلال انتقالات مواد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

در دو سوی غشاء می‌شود. محققان نشان داده‌اند که GNC5L1 سبب تنظیم این نقل و انتقال می‌شود [۱۴]. بنابراین نقش این دو پروتئین در میتوکندری بسیار مهم می باشد و نقش مهمی در فرآیندهای منجر به آلزایمر و فراموشی ناشی از سالمندی ایفاء می‌کنند [۱۴].

از طرفی نشان داده شده است عدم تحرک بدنی یکی از رایج‌ترین فاکتورهای خطر برای بیماری آلزایمر محسوب می‌شود [۱۵]. تمرینات هوازی موجب حفاظت سلول‌های عصبی از استرس اکسیداتیو می‌شوند به طوری که از طریق افزایش عوامل نوروتروفیکی بر نورون‌های هیپوکمپ موجب بهبود حافظه و یادگیری فضایی می‌شود [۱۶]. به هر حال با توجه به این‌که مطالعه‌ای در مورد تأثیر تمرین استقامتی شنا بر ژن‌های مؤثر بر میتوکندری و متعاقباً بیماری آلزایمر یافت نشد، بنابراین هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرین استقامتی شنا بر میزان بیان ژن‌های PRDX6 و KAT2B در هیپوکمپ مدل موش صحرایی نر نژاد ویستار پس از القاء آلزایمر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی و بنیادی می‌باشد که در سال ۱۳۹۷ در آزمایشگاه هیستوژنوتک انجام گرفت. موش‌های صحرایی ۶ هفته‌ای نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم به عنوان نمونه تحقیق از مرکز نگه‌داری حیوانات آزمایشگاه پاستور خریداری شده و در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۲۴-۲۲ درصد با دسترسی آزاد به آب و خوراک (به صورت چهارتایی در قفس‌ها) نگه‌داری شدند. کار با حیوانات بر اساس کلیه اصول اخلاقی تأیید شده با کد اخلاق LU.ECRA.2018.17 توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان انجام پذیرفت. ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به سه گروه کنترل (C)، آلزایمر (A) و گروه تمرین-آلزایمر (AT) تقسیم شدند.

در پژوهش حاضر از بتا آمیلوئید ۴۲-۱(Aβ1-42) برای القاء آلزایمر استفاده و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی (RWD، چین) به درون هیپوکمپ حیوانات تزریق شد. بتا آمیلوئید (Sigma Aldrich) جهت رسوب به مدت ۴ روز، درون انکوباتور (BINDER، آلمان) ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت [۱۷]. حیوانات توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و مورد جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند. سپس بتا آمیلوئید توسط سرنگ همیلتون متصل به پمپ انفوزیون (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) به منطقه CA1 در هیپوکمپ پشتی ($A-4/2, L\pm3/0, V-2/0\ mm$) بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (Paxinus و Watson) تزریق شد. برای مشاهده پلاک‌های آمیلوئیدی، ۱۰ روز بعد از جراحی از مغز چند حیوان، لامپ اتولوژیک تهیه و مدل آلزایمر ارزیابی شد [۱۸].

گروه‌های تمرین به مدت ۲۰ روز پروتکل تمرینی را انجام دادند. برنامه تمرینی به دو فاز آشناسازی (۴ روز) و اصلی (۱۶ روز) تقسیم شد. در دوره آشناسازی، در روز اول، دو دوره ۳۰ ثانیه‌ای شنا با فاصله زمانی دو ساعته بین دوره‌های شنا؛ در روز دوم، دو دوره ۲ دقیقه شنا و یک فاصله دو ساعته؛ روز

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

سوم، سه دوره ۱۰ دقیقه شنا با فاصله ۵ دقیقه؛ و روز چهارم، دو دوره ۱۵ دقیقه شنا با فاصله زمانی ۵ دقیقه اجرا شد. پس از دوره آشناسازی، موش‌ها از روز پنجم تا روز بیستم به مدت ۳۰ دقیقه شنا کردند [۱۹].

برای بررسی بیان ژن‌های KAT2B و PRDX6 در هر گروه، بررسی بافت‌ها با تکنیک Real Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا RNA کل از سلول‌های جمع‌آوری شده در هر گروه استخراج شد. سپس با استفاده از آنزیم کپی برداری معکوس به cDNA تبدیل شد. در مرحله بعد cDNA حاصل جهت حذف DNA ژنومی با آنزیم DNase I تیمار شد و در نهایت به Real Time تکثیر گردید. جهت بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های مورد بررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، آلمان) انجام گرفت. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, USA) انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا کلیه پرایمرهای طراحی شده مربوط به تمامی ژن‌ها، مورد بررسی قرار گرفت و سپس بررسی میزان بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ انجام گرفت [۲۰]. مشخصات پرایمرهای استفاده شده در جدول ۱ آمده است. ژن رفرنس در این تحقیق B-ACTIN بود.

جدول ۱- توالی پرایمرهای KAT2B، PRDX6 و ژن کنترل

کد ژنتیکی	Sequence 5-3		ژن
۰۲۲۹۳۰,۱ NM_	F	GTGTGATGGTGGGTATGGGT	B-ACTIN
	R	GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG	
۰۱۷۵۸۸۳۹۵,۱ XM_	F	AAGGAAATGGGGGATGTGGAGAA	KAT2B
	R	CAGGAGGGTGAGGTGAGAGGG	
۰۵۳۵۷۶,۲ NM_	F	CCATTCTCTACCCAGCCACCAC	PRDX6
	R	ATCACACTCTCTCCCTTCTTCCA	

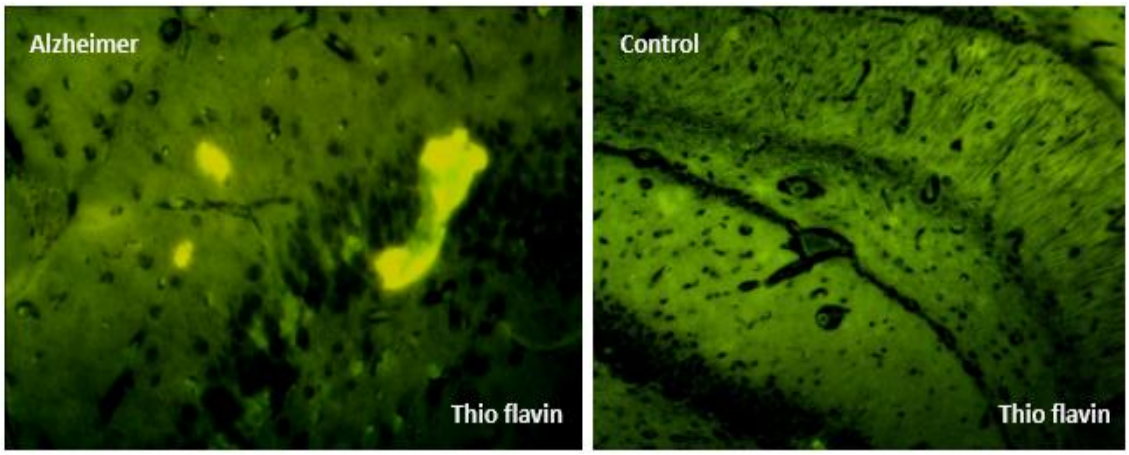
جهت تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش، از نرمافزارهای ImageJ (سنجش پلاک‌های بتا آمیلوئید) و SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد. نرمال بودن توزیع فراوانی داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk ارزیابی شد. برای توصیف داده‌ها و رسم نمودار از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه تحقیق، از تحلیل واریانس یک طرفه و درصورت معنی‌دار شدن، از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. هم چنین جهت بررسی همگنی واریانس گروه‌ها از آزمون

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

Leveneاستفاده شد. سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

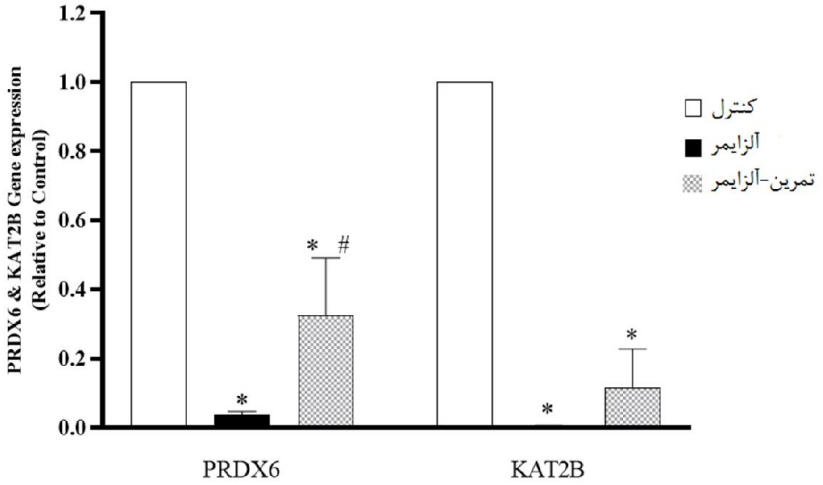
برای ارزیابی تشکیل یا عدم تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی ۱۰ روز پس از القاء $A\beta_{1-42}$، با استفاده از رنگ‌آمیزی تیوفلاوین مدل آلزایمر تأیید شد (شکل ۱)، به‌طوری که نتایج آزمون Tukey نشان داد که بین میزان پلاک‌های بتا آمیلوئید در دو گروه آلزایمر و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود دارد، میانگین میزان بیان پلاک‌های بتا آمیلوئید در گروه کنترل ۱۰/۸۱±۲۸/۸۱ درصد، در گروه آلزایمر ۹۲۹/۷±۱۳۵۶۵ درصد بود (P<۰/۰۰۱).



شکل ۱- فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی تیوفلاوین پلاک‌های بتا آمیلوئید در هیپوکمپ موش‌های صحرایی گروه کنترل و آلزایمر

نتایج این پژوهش نشان داد بین میزان بیان ژن KAT2B درگروه‌های تحت مطالعه، تفاوت معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۰۱، F=۲۹۱/۸۶۹). نتایج حاکی از آن است که آلزایمر موجب کاهش معنی‌دار در بیان ژن KAT2B در گروه آلزایمر نسبت گروه کنترل شد (P<۰/۰۰۱) و این درحالی است که بین گروه آلزایمر و تمرین-آلزایمر اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۰۸۵). علاوه بر این، نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد بین میزان بیان ژن PRDX6 در بافت هیپوکامپ گروه‌های کنترل و آلزایمر و تمرین- آلزایمر تفاوت معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۰۱، F=۶۹/۸۳)، و آلزایمر موجب کاهش معنی‌دار در بیان ژن PRDX6 در گروه آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل شد (P<۰/۰۰۱) و به‌دنبال یک دوره تمرین استقامتی، بیان این ژن در گروه تمرین- آلزایمر در مقایسه با گروه آلزایمر افزایش یافت (P=۰/۰۲۷) (نمودار ۲).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]



نمودار ۲- مقایسه اندازه‌گیری میزان بیان ژن‌های KAT2B و PRDX6 درگروه‌های کنترل (C)، آلزایمر (A) و گروه تمرین-آلزایمر (AT). استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه داده‌ها * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، # اختلاف معنی‌دار با گروه آلزایمر (P<۰/۰۵)

بحث

یافته مطالعه حاضر نشان داد که آلزایمر سبب کاهش معنی‌دار در بیان ژن PRDX6 شد، اما تمرین استقامتی شنا در گروه تمرین-آلزایمر مانع از کاهش بیش‌تر سطح بیان PRDX6 نسبت به گروه آلزایمری شده است. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که آلزایمر موجب کاهش معنی‌دار در بیان ژن KAT2B می‌شود، درحالی که تمرین بیان این ژن را نسبت به گروه آلزایمر (AT نسبت به A) افزایش داد اما این افزایش معنی‌دار نبود. با توجه به مطالعات محققین، اطلاعات اندکی در مورد تأثیر تمرین استقامتی بر روی PRDX6 و KAT2B در هیپوکمپ وجود دارد، در نتیجه محققین بیش‌تر بر روی تأثیر این مداخله بر متغیرهای مورد نظر در بافت‌های دیگر پرداخته‌اند. Swerdlow و همکاران پیشنهاد دادند که فرضیه آبشار میتوکندری می‌تواند توضیحی برای شروع آلزایمر باشد. این فرضیه بیان می‌کند که اختلال میتوکندری فرآیند اصلی در ذخیره بتا آمیلوئید، تخریب سیناپس و تشکیل NFT (Neurofibrillary tangles) دارد. شواهد زیادی نشان دادند که ناهنجاری میتوکندریایی علت معمول در ایجاد بیماری آلزایمر می‌باشد [۲۱].

محتوای آنتی‌اکسیدانی کم و مصرف اکسیژن بالا در مغز، این اندام را مستعد به فشار اکسیداتیو کرده است. بیماری آلزایمر سبب کاهش پتانسیل غشاء، افزایش نفوذپذیری غشاء، تولید گونه‌های اکسیژن فعال، تخریب پروتئین‌ها، لیپید و اسید نوکلئویک می‌شود که در پاتوژنز تخریب نورون نقش دارند [۲۲]. در مطالعه حاضر هم، محققین مشاهده کردند که القاء آلزایمر در مدل‌های حیوانی سبب تخریب این دو پروتئین در هیپوکمپ شده بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

سوخت و ساز کم مغزی شاهدی بر تغییر ساختار میتوکندری در نواحی مغزی می باشد. با فرض این‌که زنجیره تنفسی میتوکندری منبع اصلی تولید ROS می‌باشد، تجمع اجسام جهش یافته در ژنوم میتوکندری سبب ایجاد اختلالات تخریبی نورونی می‌شود. به هر حال، بررسی و شناسایی تعداد مولکول‌هایی مرتبط در میتوکندری که در اختلال و بیماری‌های عصبی و نورونی مرتبط می‌باشند، افزایش یافته است. در ارتباط با بیماری آلزایمر، محققان فرض کرده‌اند که انتقال پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند از میتوکندری در برابر استرس اکسیداتیو حفاظت کند [۲۱]. نشان داده شده است KAT2B به عنوان یک مؤلفه ضروری از دستگاه استیل ترنسفراز لیزین میتوکندری، تنفس میتوکندری را از طریق استیلاسیون زنجیره انتقال الکترون تعدیل می‌کند. هم‌چنین KAT2B با اثرات دی‌استیلاسیون سرتوئین ۳ میتوکندری مقابله می‌کند و موجب اختلال در مصرف اکسیژن میتوکندری و سطوح ATP سلولی می‌شود [۲۳]. در این پژوهش مشاهده شد ورزش به عنوان یک فاکتور مثبت و تأثیرگذار موجب افزایش معنی‌دار KAT2B در گروه تمرین-آلزایمر (نسبت به گروه آلزایمر) شد. اگرچه محقق پژوهشی که در آن تأثیر ورزش بر سطح KAT2B هیپوکمپ را سنجیده باشد مشاهده نکرد، اما میزان این گیرنده در اتصالات عصبی-عضلانی و عضلات تند و کند متعاقب ورزش، توسط سایر پژوهش‌گران مورد بررسی قرار گرفته است، در حالی‌که Miyazaki و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین بر روی تردمیل بر توزیع و میزان گیرنده استیل‌های اتصالات عصبی-عضلانی اثر ندارد. اثبات شده است که تمرینات استقامتی منجر به افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود [۲۴].

انواع Prx نقش مهمی در حفظ انواع سلول‌ها مانند نورون‌ها ایفاء می‌کنند [۱۷]. Prdx6 تنها پروکسی ردوکس می‌باشد که سبب کاهش هیدروپراکسیدهای فسفولیپید از طریق فعالیت GPX (Glutathione peroxidase) می‌شود، به علاوه کاهش هیدروپراکسیدهای زنجیره کوتاه را می‌تواند کاهش دهد. Prdx6 دارای چندین کاربرد آنزیمی می‌باشد که در پیام‌رسانی سلولی به وسیله چندین مسیر پیام‌رسانی مانند پراکسیدها، aiPLA2 و LPCAT شرکت می‌کند [۱۸]. در شرایط هایپراکسیداسیون Prdx6 برگشت ناپذیر می‌باشد و سبب غیر فعال شدن عملکرد GPx می‌شود. نقش دوگانه Prdx6 به نظر می‌رسد با بیان متفاوت پراکسیدازهای Prdx6 و فعالیت aiPLA2 (Ca^{2+}-independent intracellular phospholipase A_2) مرتبط باشد [۱۴]. Arevalo و همکاران در بررسی نقش prdx6 در حفظ ساختار میتوکندری در بیماری کبد چرب مشاهده کردند که prdx6 در شرایط استرس اکسیداتیو ساختار میتوکندری را حفظ می‌کند [۱۴].

مسیر پیام‌رسانی تنظیم گلوکونئوژنز به خوبی شناسایی شده است. میانجی اصلی این تحریک کننده مسیر c-AMP (Cyclic adenosine 3′,5′-monophosphate) و مهارکننده مسیر PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) ژن‌های گلوکنئوژنی و گلوکونئوژنز می‌باشد [۲۵]. اگرچه ERK (Extracellular signal-regulated kinases) سبب کاهش سیگنالینگ انسولین می

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

شود، نقش اصلی آن در سنتز پروتئین شناسایی شده است. مطالعات اخیر نشان داده است که ERK سبب فسفوریلاسیون FOXO1 (Forkhead box protein O1) برای کاهش گلوکنئوژنز می‌شود [۲۵]. با کاهش سطح FOXO1 در کبد موش‌های فاقد KAT2B، محققین به این نتیجه رسیدند که تسریع فعالیت هسته کاهش یافت. این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهد که کاهش گلوکونئوژنز ناشی از حذف KAT2B مستقل از مسیر سیگنالی انسولین می‌باشد [۲۶]. این محققین هم‌چنین دریافتند که تولید ROS میتوکندریایی نقش مهمی در این سیگنالینگ دارد. هم‌چنین، سطح ROS میتوکندریایی در هنگام حذف KAT2B بالا می‌رود. یافته‌های این محققین نشان داد که داستیل شدن پروتئین‌های میتوکندری در غیاب KAT2B نقش تنظیمی مهمی در کنترل گلوکونئوژنز از طریق کنترل تولید ROS دارد [۲۶]. Thapa و همکاران نشان دادند که کاهش KAT2B سبب پیش‌گیری از استیل شدن چندین پروتئین میتوکندری در بافت‌های مختلف مانند قلب و کبد و در موش های صحرایی، سلول‌های جنینی می‌شود. به ویژه، حذف ژنی KAT2B در کبد سبب پیش‌گیری از استیلی شدن پروتئین‌های میتوکندری شده بود. این مطالعات نشان داد که KAT2B نقش مهمی استیل شدن میتوکندری دارد. به‌هرحال مکانیسم دقیق آن مشخص نمی‌باشد [۲۷].

Petriz و همکاران تأثیر تمرین ورزشی کم شدت را بر سطوح PRDX6 لیزوزومی در موش‌های صحرایی با فشارخون مورد بررسی قرار دادند. پس از پروتکل تمرینی آشناسازی، موش‌های صحرایی ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته تمرین و با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه دویدند. نتایج پژوهش نشان داد تمرین ورزشی موجب تنظیم مثبت PRDX6 می‌شود [۲۸]. نقش prdx6 در بیماری‌های تخریب کننده نورون هنوز قابل بحث می‌باشد [۱۳]؛ PRDX6 سبب کاهش فشار اکسیداتیو و تولید ROS می‌شود، پیشنهاد شده است که PRDX6 دارای نقش حمایتی نورون‌زایی در بیماران آلزایمری دارد [۲۹]. هم چنین، Yeo IJ و همکاران در مطالعه خود مشاهده کردند که PRDX6 دارای تأثیر مهاری بر نورون‌زایی می‌باشد [۳۰]. GCN5L1 استیلاسیون اهداف زنجیره تنفسی SIRT3 را ارتقاء می‌بخشد و اثرات کلی SIRT3 را بر استیلاسیون پروتئین میتوکندری وارونه می‌کند [۲۳]. هم‌چنین سطح استیلاسیون پروتئین میتوکندری که توسط GCN5L1 و SIRT3 کنترل می‌شود بر فرآیندهای میتوفاژی مؤثر است [۱۱]. به طور خلاصه، ترکیب تمرین ورزشی منجر به کاهش پروتئین استرسی و افزایش پروتیئن‌های حفاظتی میتوکندریایی که یکی از عوامل درگیر در ایجاد آلزایمر می‌باشند، می‌شود. میتوکندری نقش مهمی در ایجاد آلزایمر تحت عنوان فرضیه میتوکندری دارد. بنابراین، استفاده از این دو مداخله می‌تواند در کارآزمایی‌های بالینی انسان استفاده شود.

مطالعه ما دارای چندین محدودیت بود که در تحقیقات آینده باید از اندازه نمونه بزرگ با داشتن گروه‌های متنوع برای بررسی اثر تمرین بر موش‌های مبتلا به آلزایمر استفاده شود. هم‌چنین، نیاز به انجام مطالعات بیش‌تر بر روی اثر تمرین ورزشی بر پروتئین‌های درگیر در فرآیند اتوفاژی میتوکندری،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

سیستم ایمنی درگیر در بیماری آلزایمر و مسیرهای پیام‌دهی درگیر در فرایند آلزایمر مانند استرس اکسیداتیو می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین استقامتی سبب بهبود وضعیت بیان ژن‌های KAT2B و PRDX6 در هیپوکمپ می‌شود. با توجه به مطالب بالا نتایج این مطالعه می‌تواند برای بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد. هم‌چنین این بررسی ضمن نشان دادن اهمیت مطالعات بعدی در این زمینه بر لزوم ارائه خدمات مناسب ورزشی در این بیماری تأکید می‌کند. بررسی های بعدی برای دانستن مسیرهای درگیر در تخریب نورونی در بیماری آلزایمر و نقش میتوکندری در این فرآیند لازم می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه لرستان است. از معاونت پژوهشی دانشگاه لرستان به جهت حمایت های معنوی از این طرح، سپاس‌گزاری می‌شود.

.

References

[1] Dorszewska J, Kozubski W. Alzheimer's Disease: The 21st Century Challenge: *BoD–Books on Demand* 2018; page 1.

[2] Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine* 2016; 18 (5): 421-30.

[3] Cai Q, Tammineni P. Alterations in mitochondrial quality control in Alzheimer’s

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

disease. *Frontiers in cellular Neuroscience* 2016;10.

[4] Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, Mattson MP, Cader MZ, Bohr VA, et al. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. *Trends in Neurosciences* 2017.

[5] Li Z, Okamoto K-I, Hayashi Y, Sheng M. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell* 2004; 119 (6): 873-87.

[6] Bayer TA, Wirths O. Intracellular accumulation of amyloid-beta–a predictor for synaptic dysfunction and neuron loss in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2010; 2.

[7] Pereira C, Santos MS, Oliveira C. Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by Aβ peptides on PC12 cells: protection by antioxidants. *Neurobiology of disease* 1999; 6 (3): 209-19.

[8] Botia B, Seyer D, Ravni A, Bénard M, Falluel-Morel A, Cosette P, et al. Peroxiredoxin 2 is involved in the neuroprotective effects of PACAP in cultured cerebellar granule neurons. *Journal of Molecular Neuroscience* 2008; 36 (1-3): 61.

[9] Qu D, Rashidian J, Mount MP, Aleyasin H, Parsanejad M, Lira A, et al. Role of Cdk5-mediated phosphorylation of Prx2 in MPTP toxicity and Parkinson's disease. *Neuron* 2007; 55 (1): 37-52.

[10] Ma S, Zhang X, Zheng L, Li Z, Zhao X, Lai W, et al. Peroxiredoxin 6 is a crucial factor in the initial step of mitochondrial clearance and is upstream of the PINK1-Parkin pathway. *Antioxidants & Redox Signaling* 2016; 24 (9): 486-501.

[11] Webster BR, Scott I, Han K, Li JH, Lu Z, Stevens MV, et al. Restricted mitochondrial protein acetylation initiates mitochondrial autophagy. *J Cell Sci* 2013; 126 (21): 4843-9.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

[12] Scott I, Webster BR, Chan CK, Okonkwo JU, Han K, Sack MN. GCN5-like protein 1 (GCN5L1) controls mitochondrial content through coordinated regulation of mitochondrial biogenesis and mitophagy. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (5): 2864-72.

[13] Singh SP, Chhunchha B, Fatma N, Kubo E, Singh SP, Singh DP. Delivery of a protein transduction domain-mediated Prdx6 protein ameliorates oxidative stress-induced injury in human and mouse neuronal cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2015; 310 (1): C1-C16.

[14] Arevalo J, Vázquez-Medina J. The Role of Peroxiredoxin 6 in Cell Signaling. Antioxidants. 2018; 7 (12): 172.

[15] Reinsberger C. Of running mice and exercising humans-the quest for mechanisms and biomarkers of exercise induced neurogenesis and plasticity. *German Journal of Sports Medicine/Deutsche Zeitschrift fur Sportmedizin* 2015; 66 (2).

[16] Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radical Biology and Medicine* 2016; 98: 187-96.

[17] Zhu H, Santo A, Li Y. The antioxidant enzyme peroxiredoxin and its protective role in neurological disorders. *Experimental Biology and Medicine* 2012; 237 (2): 143-9.

[18] Huang CF, Sun ZJ, Zhao YF, Chen XM, Jia J, Zhang WF. Increased expression of peroxiredoxin 6 and cyclophilin A in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Diseases* 2011; 17 (3): 328-34.

[19] Cardoso GH, Petry DM, Probst JJ, de Souza LF, Ganguilhet G, Bobinski F, et al. High-Intensity Exercise Prevents Disturbances in Lung Inflammatory Cytokines and Antioxidant

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

Defenses Induced by Lipopolysaccharide. *Inflammation* 2018: 1-8.

[20] Rashidi Molaei R, Kazemi A, Rahmati M. The Effect of a 6-week Endurance Training on BDNF and TrKB Gene Expression in the Soleus of Rats with Diabetic Neuropathy. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2016; 23 (6): 741-53.

[21] Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 20 (s2): S265-S79.

[22] Uthra C, Shrivastava S, Jaswal A, Sinha N, Reshi MS, Shukla S. Therapeutic potential of quercetin against acrylamide induced toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 86: 705-14.

[23] Scott I, Webster BR, Li JH, Sack MN. Identification of a molecular component of the mitochondrial acetyltransferase programme: a novel role for GCN5L1. *Biochemical Journal* 2012; 443 (3): 655-61.

[24] Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, et al. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *European Journal of Applied Physiology* 2001; 84 (1-2): 1-6.

[25] Chhunchha B, Fatma N, Kubo E, Singh DP. Aberrant sumoylation signaling evoked by reactive oxygen species impairs protective function of Prdx6 by destabilization and repression of its transcription. *The FEBS Journal* 2014; 281(15): 3357-81.

[26] Wang L, Scott I, Zhu L, Wu K, Han K, Chen Y, et al. GCN5L1 modulates cross-talk between mitochondria and cell signaling to regulate FoxO1 stability and gluconeogenesis. *Nature Communications* 2017; 8 (1): 523.

[27] Thapa D, Wu K, Stoner MW, Xie B, Zhang M, Manning JR, et al. The protein acetylase

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

GCN5L1 modulates hepatic fatty acid oxidation activity via acetylation of the mitochondrial β-oxidation enzyme HADHA. *Journal of Biological Chemistry* 2018; 293 (46): 17676-84.

[28] Petriz BA, Almeida JA, Gomes CP, Pereira RW, Murad AM, Franco OL. NanoUPLC/MSE proteomic analysis reveals modulation on left ventricle proteome from hypertensive rats after exercise training. *Journal of Proteomics* 2015; 113: 351-65.

[29] Poli G, Gamba P, Testa G, Gargiulo S, Guglielmotto M, Tamagno E, et al. Cholesterol oxidation products induce spots of beta-amyloid aggregation on neuronal cells and may potentiate the peptide neurotoxic effects: A molecular link between hypercholesterolemia and Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: *The Journal of the Alzheimer's Association* 2012; 8 (4): P477.

[30] Yeo IJ, Park MH, Son DJ, Kim JY, Nam KT, Hyun BK, et al. PRDX6 Inhibits Neurogenesis through Downregulation of WDFY1-Mediated TLR4 Signal. *Molecular Neurobiology* 2019; 56 (5): 3132-44.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]
[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]

The Effect of Endurance Training on the Expression of PRDX6 and KAT2B Genes in Hippocampus of Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease: An Experimental Study

F. Panahzadeh[1], R. Mirnasuri[2], M. Rahmati[3]

Received: 08/06/2020 Sent for Revision: 20/06/2020 Received Revised Manuscript: 08/07/2020 Accepted: 13/07/2020

Background and Objectives: Alzheimer's disease is the most common form of dementia. KAT2B (Lysine Acetyltransferase 2B) is a mitochondrial protein known as mitochondria clearing control organ by mitophagy. PRDX6 (Peroxiredoxin 6) is a key regulator of mitophagy and plays a critical role in maintaining mitochondrial ROS (Reactive oxygen species) homeostasis. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of swimming endurance training on expression of PRDX6 and KAT2B genes in male hippocampus model of Wistar rat after induction of Alzheimer's.

Materials and Methods: In this experimental study, 18 rats were randomly divided into 3 groups including control, Alzheimer's and exercise-Alzheimer's groups. The Alzheimer's model was created by injecting beta 42-1 amyloid into the CA1 hippocampus region, and the training group rats participated in the swimming 30 min/day for a period of 3 weeks. In order to confirm the Alzheimer's model, thioflavin staining was used, and Real Time PCR method was used to determine the expression of the desired genes. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test was used for data analysis.

Results: There was a significant difference between the amount of beta-amyloid plaques in the two groups of Alzheimer's and control ($p<0.001$). Alzheimer's disease significantly reduced the expression of PRDX6 and KAT2B genes in the Alzheimer's rats hippocampus ($p<0.001$), and also following the endurance exercise, the PRDX6 gene expression increased compared with the Alzheimer's group ($p=0.027$)**.**

Conclusion: Endurance training can possibly maintain oxidative balance and improve mitochondrial hemostasis in Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer, Endurance training, Rat, PRDX6, KAT2B

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of the Faculty of Veterinary Medicine, Lorestan University, approved the study (LU.ECRA.2018.17).

How to cite this article: Panahzadeh F, Mirnasuri R, Rahmati M. The Effect of Endurance Training on the Expression of PRDX6 and KAT2B Genes in Hippocampus of Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (5): 485-98. [Farsi]

1- PhD Candidate, Dept. of Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran, ORCID:0000-0001-9135-7598

2- Assistant Prof. of Physical Education, Dept. of Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran, ORCID: 0000-0002-9557-2081

(Corresponding Author) Tel: (066) 33120106, Fax: (066) 33120117, E-mail:mirnasuri.r@lu.ac.ir

3- Associate Prof. of Physical Education, Dept. of Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran, ORCID:0000-0003-4792-027x

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-06-10]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.5.8.9]

[DOI: 10.29252/jrums.19.5.485]