

مقاله پژوهشی

اثر تمرین مزمن استقامتی بر میزان بیان ژن JIP3 در عضله نعلی رت‌های نر ویستار

عبدالرضا کاظمی^{۱*}، جمیله کرمانی^{۲،۳}، مسعود رحمتی^۴

- ۱- گروه تربیت‌بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی‌عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات علوم و اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان، ایران
- ۴- گروه تربیت‌بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۷/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: سازگاری‌های ایجادشده در دستگاه عصبی-عضلانی ناشی از تغییرات بیان و فعالیت پروتئین‌ها و انتقال‌دهنده‌های موجود در آن است. پروتئین JIP3 در تنظیم ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی و همچنین در استقرار سلول‌های چندهسته‌ای عضلانی نقش ایفا می‌کند. با توجه به اثرات تمرینات ورزشی بر دستگاه عصبی-عضلانی، هدف از پژوهش حاضر اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر میزان بیان ژن JIP3 در عضله نعلی رت‌های نر ویستار است.

مواد و روش‌ها: ۱۰ سر رت صحرائی بالغ نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در دو گروه ۵تایی: تمرین و کنترل قرار گرفتند. پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط به مدت ۶ هفته اجرا گردید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها تشریح و عضله نعلی آن‌ها استخراج گردید. بیان ژن JIP3 نیز به روش Real time-PCR اندازه‌گیری شد.

نتایج: تمرین استقامتی بیان ژن JIP3 را به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش داد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد یک دوره تمرین استقامتی منجر به افزایش درون عضلانی بیان ژن JIP3 می‌شود. این امر می‌تواند سازگاری و عملکرد بهتر عضلات را در پی داشته باشد.

کلمات کلیدی: بیان ژن، تمرین استقامتی، JIP3

مقدمه

نقش مهمی را ایفا می‌کند؛ که می‌توان به درگیر بودن JIP3 در تعدیل سیگنال‌های استرس، ساختار مخروط رشد نرون‌ها، جوانه زدن، نوزایش و انتقال آکسونی اشاره کرد (۵). همچنین JIP3 توسط تنظیم جنبش‌پذیری موتور پروتئین‌های کاینزین و داینین، در انتقال آکسونی نقش دارد و انتقال آکسونی و زیکولی را به پیام‌رسانی انتهایی مرتبط می‌کند (۶). مطالعات انجام‌شده بر روی بسیاری از بیماری‌های تخریب عصبی نظیر آلزایمر، هانتینگتون و پارکینسون، نقصان سلول‌های عصبی را به JIP3 نسبت داده‌اند (۷).

اگرچه مطالعات بسیاری بر نقش JIP3 در سلول‌های عصبی متمرکز شده‌اند، اما نقش‌های آن در عضله اسکلتی به‌خوبی

رشد و حفظ کارکرد صحیح دستگاه عصبی-عضلانی در مهره‌داران نیازمند فعالیت مجموعه‌هایی از پروتئین‌ها و انتقال‌دهنده‌ها است (۱، ۲). به‌عنوان مثال مشخص شده است که نوروتروفین‌ها شامل: BDNF^۱، NGF^۲، NT3^۳ و NT4^۴ بخشی از این عوامل رشدی هستند که هم در عضله اسکلتی (۳) و هم در اعصاب مرکزی و محیطی (۴) بیان‌شده و منجر به راه‌اندازی مسیرهای جوانه‌زنی و رشد سلول‌های عصبی-عضلانی می‌شوند (۲). در این میان، پروتئین JIP3 یا (C-Jun-amino-terminal mitogen-activated kinase interacting protein 3) که به‌عنوان mitogen-activated kinase 8 interacting protein 3 (Mapk8ip3) در رت شناخته شده است، در تنظیم ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی

1. Brain Derived Neurotrophic Factor
2. Nerve Growth Factor
3. Neurtrophin 3
4. Neurtrophin 4

*نویسنده مسئول: عبدالرضا کاظمی، مرکز تحقیقات علوم و اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
Email: a.kazemi@vru.ac.ir



جهت بهبود کارایی سیستم عصبی و عضلانی شناخته شده است. به علاوه، فعالیت ورزشی، به عنوان یکی از مهم ترین مداخلات درگیر در تنظیم استقرار هسته های عضلانی شناخته می شود. بر اساس اطلاعات موجود، علیرغم بررسی تغییرات JIP3 در سلول های عصبی در شرایط تخریب عصبی و همچنین نقش احتمالی این عامل در سلول های عضلانی، تاکنون هیچ مطالعه ای به بررسی تغییرات بیان JIP3 در عضله اسکلتی در پی یک دوره تمرین ورزشی نپرداخته است؛ لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات بیان JIP3 در پی یک دوره تمرین مزمن استقامتی در عضله نعلی رت های نر ویستار است.

مواد و روش ها

در پژوهش حاضر از ۱۰ سر رت صحرایی بالغ نر ۱۰ هفته ای از نژاد ویستار با محدوده وزنی $250/3 \pm 15/4$ گرم استفاده شد. کلیه رت ها در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای 22 ± 3 درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش در دانشگاه علوم پزشکی کرمان نگهداری گردیدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه لرستان مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. پس از دو هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط جدید، رت ها به طور تصادفی در دو گروه ۵ تایی قرار گرفتند که شامل گروه تمرین و گروه کنترل بود. پروتکل تمرین استقامتی به مدت ۶ هفته انجام شد (۱۸).

پروتکل تمرین

در پژوهش حاضر از شدت تمرینی متوسط (۵۵-۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) و درعین حال کارآمد از لحاظ فیزیولوژیک (۱۹)، استفاده گردید؛ بدین صورت که گروه ورزشی در معرض تمرین نوار گردان (مخصوص جوندگان ساخت شرکت پویان پژوهش) با شدت متوسط برای ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفت. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵-۱۴ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری های

مطالعه نشده است. پژوهش های انجام شده بر روی برخی پستانداران حاکی از نقش بالقوه JIP3 در مکان یابی هسته سلول عضلانی در یک فرآیند وابسته به میکروتوبول و وابسته به موتور پروتئین های کاینزین و داینئین است (۸). این در حالی است که عضله اسکلتی، بافتی متشکل از سلول های چند هسته ای است و استقرار نادرست هسته های عضلانی، به عنوان اصلی ترین عامل تشخیص بیماری های عضلانی معرفی شده است (۹). پویایی شناسی بیان عوامل اثرگذار بر رشد و عملکرد دستگاه عصبی-عضلانی نظیر نوروتروفین ها در پی فعالیت ورزشی مورد پژوهش قرار گرفته است (۱، ۳). فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین ورزشی منظم می تواند شکل پذیری مغز (۱۰)، سیستم ضد اکسایشی (۱۱) و تنظیم افزایشی نوروتروفین ها را ارتقا بخشد.

چندین مطالعه رهایش، سنتز و ترجمه وابسته به فعالیت ورزشی عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) و نوروتروفین NT3 و NT4 در جمعیت سلول های مختلف را گزارش کرده اند (۱۲). در مطالعه رحمتی و همکاران و وودجت و همکاران به ترتیب کاهش و افزایش بیان ژن $CDK5^1$ و $GSK3B^2$ به عنوان عوامل تعیین کننده رشد عصبی (۱۳) و عضلانی (۱۴) در عضله نعلی رت های دارای درد نوروپاتی در پی یک دوره تمرین استقامتی نشان داده شده است، همچنین رحمتی و همکاران (۲۰۱۵) تعدیل بیان $KFIB^3$ به عنوان یک موتور پروتئین و عامل رشد نورونی در رت های مبتلا به نوروپاتی دیابت را در پی یک دوره تمرین استقامتی گزارش کردند (۱۵). اسپچالمن و همکاران (۲۰۱۴) از SYD/JIP3 به عنوان یک تنظیم کننده جدید میوژنز در پستانداران نام بردند که به منظور سازمان دهی درون سلولی و عملکرد بافتی مورد نیاز است (۸). دسای و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند بیش بیانی JIP3 منجر به افزایش فسفریلاسیون و فعالیت کیناز JNK می شود، همچنین نشان دادند استرس مکانیکی پس از آسیب منجر به نقص در برخی مسیرهای سیگنالینگ نظیر JIP3، FAK و JNK می شود (۱۶). چن و همکاران (۲۰۱۵) انتقال دهنده های عصبی افزایش یافته در نتیجه بالا رفتن سطوح BDNF را در نتیجه تنظیم افزایشی JNK3 دانستند (۱۷).

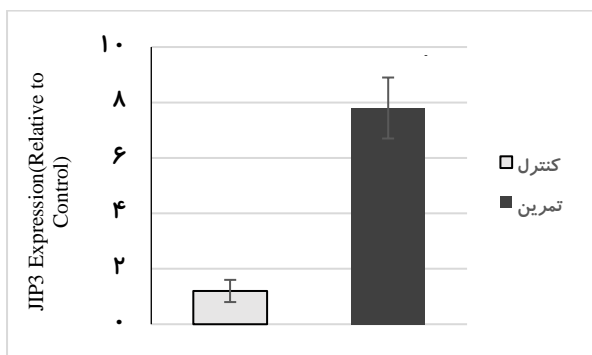
به نظر می رسد، تمرین استقامتی به عنوان یک مدل مؤثر

1. Cyclin dependent kinase
2. Glycogen synthase kinase
3. Kinesin 1

معنی‌دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون T مستقل استفاده گردید کلیه مراحل جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS-20 انجام شد.

نتایج

تمام رت‌ها در گروه تمرینی توانستند ۶ هفته تمرین استقامتی را به‌طور مداوم انجام دادند. نتایج آزمون آماری T مستقل نشان داد، در پایان ۶ هفته بیان ژن JIP3 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری افزایش یافت ($P=0/001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱- بیان ژن JIP3 در عضله نعلی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p<0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین استقامتی منجر به افزایش معنادار بیان ژن JIP3 در عضله نعلی رت‌های نر و بیستار شد. تاکنون پژوهشی به بررسی اثر تمرین ورزشی بر بیان JIP3 نپرداخته است، از این رو پژوهش حاضر اولین مطالعه انجام گرفته در این زمینه به شمار می‌رود. هرچند که مطالعاتی مختلفی به بررسی JIP3 و وابسته‌های آن در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی پرداخته‌اند. Perrin و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که فعال‌سازی JNK در بیماری هانتینگتون (HD) درگیر بوده و مسدود کردن این مسیر بهبود بسیاری از اختلالات عصبی را در این بیماری به همراه داشته است (Stokin, ۲۰). همکاران (۲۰۰۶) نیز ثابت کردند فعال‌سازی Syd/JIP3 ممکن است در

به‌دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه‌داشته شدند (۱۸).

استخراج نمونه

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی-هوش و عضله نعلی در سمت چپ استخراج شد و بلافاصله در نیترژن ۸۰- منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شدند. از لوازم و وسایل استریل به‌منظور تشریح استفاده شد و تمامی مراحل به‌صورت کنترل شده انجام گردید.

استخراج RNA و سنتز cDNA

جهت استخراج total RNA از QIAzol Lysis Reagent و کلروفورم استفاده گردید. همچنین، غلظت RNA موردسنجش واقع شد (Eppendorff, Germany) و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. به‌علاوه، سنتز cDNA با استفاده از ۱ μg از RNA و با استفاده از Random hexamer primer و آنزیم Mmuv Reverse transcriptase انجام گرفت.

Real time – PCR

جهت اندازه‌گیری سطوح بیان mRNA JIP3 از روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber green II انجام شد (Applied Biosystems, USA). واکنش‌ها به‌صورت duplicate صورت پذیرفت و پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های JIP3 و GAPDH در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکرو ژن (Macrogen Inc. Seoul, Korea) طراحی شد (جدول ۱). برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه- ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از Shapiro-wilk و تعیین

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

Genes	Primer sequence	GenBank code
JIP3	For: 5'- CCAGCTACCAGTGTCCAAACGAT -3' Rev: 5'- CTTTGTGACACTGCCATAGTCCC -3'	NM_001100673
GAPDH	For: 5'- GACATGCCGCTGGAGAAAC -3' Rev: 5'- AGCCCAGGATGCCCTTTAGT -3'	NM_017008

بررسی تنظیم‌کننده‌های این موتور پروتئین‌ها پرداختند و نتایج آن‌ها نشان داد که سازشگر انتقال آکسونی JIP3 در بافت عضلانی بیان می‌شود و اختلال در آن منجر به استقرار نادرست هسته عضلانی می‌گردد. به‌طور کلی، نتیجه‌گیری کردند اختلالات JIP3 در بافت عضلانی منجر به ناتوانی داینین در انتقال درست محموله آن، به‌ویژه هسته عضلانی می‌گردد (۸).

در مطالعه حاضر در پی یک دوره تمرین مزمن استقامتی افزایش بیان JIP3 مشاهده شد که به نظر می‌رسد با توجه به نقش مهم این پروتئین در تنظیم آبشار سیگنالینگ JNK به‌عنوان تنظیم‌گر عملکرد و رشد عصبی عضلانی، موقعیت‌یابی هسته‌های سلول‌های عضلانی (۸) و برخی بیماری‌های تخریب عصبی وابسته به انتقال آکسونی (۷)، افزایش بیان آن منجر به افزایش موقعیت‌یابی هسته‌های عضلانی به‌واسطه عملکرد بهتر موتور پروتئین‌های درون سلولی و همچنین عملکرد بهتر آبشار سیگنالینگ JNK به‌عنوان مسیر مهم رشد و عملکرد سلولی گردد. به‌طور کلی پژوهش حاضر نشان داد، یک دوره تمرین مزمن استقامتی منجر به افزایش بیان JIP3 در عضله نعلی شد که احتمالاً از طریق مکانیسم‌های درگیر باعث موقعیت‌یابی بهتر هسته‌های عضلانی شده و در نتیجه رشد و عملکرد بهتر عضلات را در پی خواهد داشت. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده بر روی ارتباط هم‌زمان دیگر مسیرهای مهم رشد و عملکرد سلولی با بیان JIP3 متمرکز گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان است. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، مرکز علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان و آزمایشگاه علوم تشریح دانشگاه تربیت مدرس و سرکار خانم دکتر زهره مظاهری، استادیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس جهت فراهم کردن امکانات آزمایشگاهی ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

تنظیم انتقال و فسفریلاسیون پروتئین پیشرو آمیلوئید (APP) در بیماری آلزایمر نقش داشته باشد (۲۱). Xia XG و همکاران (۲۰۱) نشان دادند در بیماری عصبی-عضلانی پارکینسون عدم فعالیت صحیح آبشار سیگنالینگ JNK به چشم می‌خورد و از آن به‌عنوان عامل محدودکننده بیماری نام بردند (۲۲).

آبشار سیگنالینگ JNK یکی از آبشارهای سه‌گانه MAPK است (۲۳، ۲۴)، که هر یک از آن‌ها در پاسخ به محرک خاص بر عملکردهای مختلف سلولی اثر می‌گذارد. وظیفه MAPK و JNK در رشد و تمایز سلولی و نقص آن در بیماری‌های تخریب عصبی و روند آپوپتوز کاملاً شناخته‌شده است (۲۵). در این بخش JIP3 پروتئین سازشگری است که با اتصال به اجزای پروتئین کینازی آبشار JNK عملکرد آن را تسهیل می‌کند (۲۶)، عملکرد و نظم سیگنالینگ JNK و پروتئین سازشگر آن JIP3 نه‌تنها برای سازمان‌دهی درون سلولی بلکه برای عملکرد عضلانی حیاتی به شمار می‌رود (۸) در حالی که JIP3 در مغز و سایر بافت‌ها بیان می‌شود (۲۶).

موقعیت‌یابی سلول‌های چندهسته‌ای درون عضلانی اخیراً به‌عنوان عامل اثرگذار بر بیماری‌های عضلانی شناخته‌شده است (۲۷، ۲۸). همچنین JIP3 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده بر موتور پروتئین‌های انتقال‌دهنده محموله‌های درون آکسونی یعنی کاینزین و داینین شناخته‌شده است (۲۹). در پاسخ به فعال‌سازی آبشار سیگنالینگ JNK، JIP3 به‌منظور موقعیت‌یابی هسته‌های سلول‌های عضلانی با ارتقاء ویژه موتور پروتئین‌ها به سمت پایانه‌های عضلانی ایفای نقش می‌کند (۸).

تغییرات سازشی مشاهده‌شده در سلول‌های عصبی، بازتابی از سطح فعالیت بدنی متحمل شده است؛ به‌گونه‌ای که افزایش کاهش فعالیت جسمانی به ترتیب موجب تنظیم افزایشی و کاهش بیان پروتئین‌های عصبی می‌گردد (۳۰). همچنین تغییرات متابولیکی درون عضله اسکلتی در پی انواع فعالیت ورزشی منجر به سازگاری‌های وابسته به تمرین در عضلات می‌گردد (۳۱).

تنها مطالعه انجام‌شده در ارتباط با نقش JIP3 در بافت عضلانی بر روی *Drosophila melanogaster*، حاکی از این است که استقرار هسته سلول عضلانی، به‌عنوان یک فرآیند وابسته به میکروتوبول، به موتور پروتئین‌های کاینزین و داینین متکی بوده است. در این مطالعه به‌منظور شناسایی چگونگی مستقر ساختن هسته‌های عضلانی توسط موتور پروتئین‌های انتقال آکسونی، به

References

1. Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*. 1989; 2(6):1525-34.
2. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends in neurosciences*. 1991; 14(5):165-70.
3. Griesbeck O, Parsadanian AS, Sendtner M, Thoenen H. Expression of neurotrophins in skeletal muscle: quantitative comparison and significance for motoneuron survival and maintenance of function. *Journal of neuroscience research*. 1995; 42(1):21-33.
4. Sakuma K, Watanabe K, Sano M, Uramoto I, Nakano H, Li Y-J, et al. A possible role for BDNF, NT-4 and TrkB in the spinal cord and muscle of rat subjected to mechanical overload, bupivacaine injection and axotomy. *Brain research*. 2001; 907(1):1-19.
5. Koushika SP. "JIP" ing along the axon: the complex roles of JIPs in axonal transport. *Bioessays*. 2008; 30(1):10-4.
6. Anguelova E, Boularand S, Nowicki JP, Benavides J, Smirnova T. Up-regulation of genes involved in cellular stress and apoptosis in a rat model of hippocampal degeneration. *Journal of neuroscience research*. 2000; 59(2):209-217.
7. Junyent Herena F, Verdager Cardona E, Folch López J, Beas Zárate C, I Lliberia P, Auladell I Costa MC, et al. Role of JNK in neurodegenerative diseases. *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II*. 2012;661(2)
8. Schulman VK, Folker ES, Rosen JN, Baylies MK. Syd/JIP3 and JNK signaling are required for myonuclear positioning and muscle function. *PLoS genetics*. 2014; 10(12):e1004880.
9. Folker ES, Baylies MK. Nuclear positioning in muscle development and disease. *Frontiers in physiology*. 2013; 4.
10. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*. 2002; 25(6):295-301.
11. Radák Z, Sasvári M, Nyakas C, Taylor AW, Ohno H, Nakamoto H, et al. Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000; 383(1):114-8.
12. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001; 2(1):24-32.
13. Dürnberger G, Camurdanoglu BZ, Tomschik M, Schutzbier M, Roitinger E, Hudecz O, et al. Global analysis of muscle-specific kinase signaling by quantitative phosphoproteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2014; 13(8):1993-2003.
14. Woodgett JR. Judging a protein by more than its name: GSK-3. *Science Signaling*. 2001; 2001(100):re12.
15. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, et al. Treadmill Training Modifies KIF5B Motor Protein in the STZ-induced Diabetic Rat Spinal Cord and Sciatic Nerve. *Archives of Iranian medicine*. 2015; 18(2):94-101.
16. Desai LP, White SR, Waters CM. Mechanical stretch decreases FAK phosphorylation and reduces cell migration through loss of JIP3-induced JNK phosphorylation in airway epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009; 297(3):L520-L9.
17. Chen B, Ma XL, Geng Z, Huang SH, Zhai LK, Guo YY, et al. Up-regulation of c-Jun NH2-terminal kinase-interacting protein 3 (JIP3) contributes to BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Journal of neurochemistry*. 2015.
18. Chae C, Jung S, An S, Park B, Wang S, Cho I, et al. RETRACTED: Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. *Neuroscience*. 2009; 164(4):1665-73.
19. Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain*. 1996; 68(2):293-9.
20. Perrin V, Dufour N, Raoul C, Hassig R, Brouillet E, Aebischer P, et al. Implication of the JNK pathway in a rat model of Huntington's disease. *Experimental neurology*. 2009; 215(1):191-200.
21. Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, Rockenstein E, Mount SL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science*. 2005; 307(5713):1282-8.
22. Xia XG, Harding T, Weller M, Bieneman A, Uney JB, Schulz JB. Gene transfer of the JNK interacting protein-1 protects dopaminergic neurons in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(18):10433-8.
23. Ríos-Barrera LD, Riesgo-Escovar JR. Regulating cell morphogenesis: The drosophila jun N-terminal kinase pathway. *genesis*. 2013; 51(3):147-62.
24. Gómez AR, López-Varea A, Molnar C, de la Calle-Mustienes E, Ruiz-Gómez M, Gómez-Skarmeta JL, et al. Conserved cross-interactions in *Drosophila* and *Xenopus* between Ras/MAPK signaling and the dual-specificity phosphatase MKP3. *Developmental dynamics*. 2005; 232(3):695-708.
25. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 2001; 410(6824):37-40.
26. Kelkar N, Gupta S, Dickens M, Davis RJ. Interaction of a mitogen-activated protein kinase signaling module with the neuronal protein JIP3. *Molecular and cellular biology*. 2000; 20(3):43-1030.
27. Romero NB. Centronuclear myopathies: a widening concept. *Neuromuscular Disorders*. 2010; 20(4):223-8.
28. Jeannet PY, Bassez G, Eymard B, Laforet P, Urtizberea J, Rouche A, et al. Clinical and histologic



findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology*. 2004; 62(9):1484-90.

29. Fu MM, Holzbaur EL. JIP1 regulates the directionality of APP axonal transport by coordinating kinesin and dynein motors. *The Journal of cell biology*. 2013; 202(3):495-508.

30. Gardiner P, Beaumont E, Cormery B. Motoneurons "learn" and "forget" physical activity. *Canadian journal of applied physiology*. 2005; 30(3):352-70.

31. Fitts RH, Widrick JJ. Muscle mechanics: adaptations with exercise-training. *Exercise and sport sciences reviews*. 1995; 24:427-73.25. Vondracek J, Stika J, Soucek K, Minksova K, Blaha L, Hofmanova J, et al. Inhibitors of arachidonic acid metabolism potential tumor

necrosis factor-a-induced apoptosis in HL-60 cells. *European Journal of Pharmacology*. 2001;424(8):1-11.

26. Duenas GA, Candelaria M, Perez PC, PezaCE, CruzHE, HerreraL. Valproic acid as epigenetic cancer drug: perclinical, clinical and transcriptional effect on solid tumors. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3): 206-222.

27. Li XN, Shu Q, Su JMF, Perlaky L, Blaney SM, Lau CC. Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulation expression of p21Cip1, CDK4, and CMYC. *American Association for Cancer*. 2005: 4(12). 1912-1922.



Original Article

The Chronic Effect of Endurance Training On JIP3 Gene Expression in Soleus Muscle of Male Wistar Rats

Kazemi A^{1,2*}, kermani J^{2,3}, rahmati M⁴

1. Department of Physical Education, Faculty of Literature & Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsenjam, Iran

2. Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Department of Physical Education, Faculty of Literature & Humanities, Islamic Azad University, Kerman, Iran

4. Department of Physical Education, Faculty of Literature & Humanities, Lorestan University, Khoramabad, Iran

Received: 14 Oct 2015

Accepted: 15 Jul 2016

Abstract

Background & Objective: Adaptations in neuromuscular system are due to changes in the expression and activity of proteins and its transmitters. JIP 3 protein plays a role in the regulation of structure and function of neurons as well as the establishment of multi-nuclear muscle cells. Considering the effects of exercise on neuromuscular system, the present study aimed to investigate the effects of 6 weeks of endurance training on JIP3 gene expression in soleus muscle of male Wistar rats.

Material & Methods: Ten Wistar male rats were randomly assigned in two groups: trained and control. Endurance training protocol was performed for 6 weeks. Forty eight hours after final training session, the rats were dissected, and soleus muscle was removed. JIP3 gene expression was performed through Real Time PCR method.

Results: Endurance training increased JIP3 gene expression significantly compared to the control group.

Conclusion: It appears that a period of endurance training increases intramuscular gene expression of JIP3 through this can lead to a better consistency and functionality in the muscles.

Keywords: Gene Expression, Endurance Training, JIP3

*Corresponding author: **Abdolreza Kazemi**, Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
Email: a.kazemi@vru.ac.ir

Journal of Fasa University of Medical Sciences (2016) 6: 373-379