

بررسی نقش چند فاکتور اپی ژنتیک بر نقصان شناختی و پروتئین های سیناپسی در موش بزرگ آزمایشگاهی مدل آلزایمر

پروین بابایی^{۱*}، عقیل اسماعیلی^۲، رحیم نصرتی^۳ (دکتری)

۱- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پروین بابایی: p_babaei@gums.ac.ir

چکیده

هدف: اپی ژنتیک یک فرآیند بیولوژیکی است که به کدخوان هایی اشاره دارد که بیان ژن را بدون تغییر در توالی DNA کنترل می کنند. بنابراین، اختلالات در فرآیندهای اپی ژنتیکی مانند استیلایسیون هیستون، برمودومین و پروتئین های دامنه انتهایی اضافی (BET) و همچنین microRNAها (miRNA) با بیماری آلزایمر (AD) مرتبط هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات پروتئین های BET، کلاس I هیستون داستیلاز و مهارکننده های miR-34c بر سطح نقص شناختی و پروتئین های سیناپسی در مدل موش بیماری آلزایمر بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه موش های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به ۷ گروه شامل: Saline+DMSO، STZ+Scramble و STZ+Lipofectamine، STZ+miR-34c antagomir، Aβ+MS-275، Aβ+JQ1، Aβ+saline+DMSO، MS-275، JQ1، Ant-mir34c، HDACs، BET protein inhibitors و antagomir را دریافت کردند. سپس عملکرد شناختی توسط ماز آبی و شاتل باکس ارزیابی شد. سطح CREB، CREB-P، TNF-α، PSD95، mTOR، synaptophysin، c-fos و BDNF در هیپوکمپ اندازه گیری شد.

یافته ها: تیمار با JQ1 و MS275 مدت زمان رسیدن به سکوی پنهان را کاهش ولی حضور در منطقه هدف در ماز آبی را افزایش داد. همچنین افزایش معنی داری در بیان ژن و پروتئین فسفریله CREB، BDNF، PSD95، synaptophysin، mTOR ($P < 0.01$) و کاهش معنی داری در TNF-α، c-fos و miR-34c را باعث شد ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: تیمار مزمن با مهار هیستون داستیلاز ۱، BET و miR-34c موجب بهبود اکتساب و بازیابی حافظه فضایی در موش آلزایمری از طریق ویرایش بیان ژن های مرتبط با فعالیت سیناپسی و شکل گیری حافظه، و نیز کاهش التهاب عصبی می گردد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، اپی ژنتیک، حافظه، هیستون دی استیلاز، BET



Role of Several Epigenetics Factors on Cognition Deficit in Alzheimer's Disease Model of Rats

Parvin Babaei^{1,2*} (Ph.D), Aaghil Esmaeli³ (Ph.D), Rahim Nosrati¹ (Ph.D)

1- Cellular & Molecular Research Center, School of Medicine, University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2- Dept of Physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Department of Medical Biotechnology, School of Paramedical Sciences, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Parvin Babaei: p_babaei@gums.ac.ir

Introduction: Epigenetics is a biological process referring to the code readers that control gene expression without a change in the DNA sequence. Therefore, dysregulations of epigenetics processes such as histone acetylation, bromodomain and extra terminal domain (BET) proteins, and also microRNAs (miRNA) are linked to Alzheimer's disease (AD). The aim of this study was to evaluate the effects of BET proteins, class I histone deacetylase, and miR-34c inhibitors on cognition deficit and synaptic protein levels in an AD model of rats.

Methods and materials: Male Wistar rats were divided into 7 groups: Saline+DMSO, A β +saline+DMSO, A β +JQ1, A β +MS-275, STZ+miR-34c antagomir, STZ+lipofectamine, and STZ + scramble, and received the related treatments including MS-275 and JQ1 and Ant-miR34c (HDACs, BET protein inhibitors and antagomir respectively). Then cognitive function was assessed by Morris water maze (MWM), and then the hippocampal level of CREB, CREB-P, TNF- α , PSD95, mTOR, synaptophysin, c-fos, and BDNF were measured.

Results: Administration of JQ1, MS-275, and ant-miR-34c decreased escape latency and increased time spent in the target quadrant in MWM, in parallel with a significant rise in the hippocampal level of p-CREB, PSD95, BDNF, and synaptophysin, but a reduction in c-fos, and TNF- α . Ant- miR-34c significantly reduced miRNA34c and increased mTOR and PSD95.

Conclusion: Chronic treatment by inhibiting histone deacetylase 1, BET, and miR-34c improves the acquisition and recovery of spatial memory in Alzheimer's mice through editing the expression of genes related to synaptic activity and memory formation, as well as reducing neuroinflammation.

Keywords: Alzheimer, Epigenetics, Memory, Histone deacetylases, BET

