پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی سال پانزدهم/شماره بیست و نهم/بهار و تابستان ۱۳۹۸

دریافت: ۹۶/۱۲/۲۲ پذیرش: ۹۷/۴/۱ ص ص: ۲۶-۱۵

تأثیر تمرین استقامتی کوتاه مدت روی مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF در رت‌های پارکینسونی 6-OHDA

زینب رضایی[۱]، سید محمد مرندی[۲]، حجت اله علایی[۳]، فهیمه اسفرجانی[۴]

چکیده:

زمینه و هدف: بیماری پارکینسون یک اختلال تخریب نورونی است که به وسیله نقص رفتاری، شناختی و بیوشیمیایی مشخص می شود. این مطالعه اثر تمرین استقامتی قبل از تزریق 6-OHDA را بر بیان PGC-1α، FNDC5 و BDNF بررسی می‌کند.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، رت های پارکینسونی از طریق تزریق 6-OHDA به میزان ۸μg در دسته میانی مغز قدامی با استفاده از دستگاه استریوتاکس ایجاد شدند. گروه های آزمایشی شامل ۱. سالین، ۲. 6-OHDA، ۳. سالین + تمرین و ۴. 6-OHDA + تمرین بودند (هر گروه= ۸ رت). گروه های تمرین ۲ هفته پس از جراحی، ۱۴ روز متوالی دویدن روی نوارگردان را آغاز کردند. ۴ هفته پس از تحریک با 6-OHDA/سالین بیان mRNA برای PGC-1α، FNDC5 و BDNF در استریاتوم رت ها بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از آنوای یک طرفه نشان داد که تزریق 6-OHDA (گروه پارکینسون)، سبب افزایش چرخش های نامتقارن ناشی از آپومورفین و کاهش معنادار در بیان mRNAهای مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF می شود. با اینحال، تمرین استقامتی در گروه پارکینسون+تمرین، این اختلالات را به طور معناداری کاهش می‌دهد($p\leq0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می رسد که تمرین استقامتی می تواند اختلالات رفتاری و فیزیولوژیکی را در رتهای پارکینسونی کاهش دهد.

واژگان کلیدی: آپومورفین، بیماری پارکینسون، تمرین و PGC-1α .

۱ دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان

۲ استاد گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان. نویسنده مسئول smmarandi2001@yahoo.com

۳ استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان

مقدمه

بیماری پارکینسون رایج ترین اختلال حرکتی و دومین بیماری شایع با منشا تخریب نورونی می باشد. اختلالات حرکتی، شناختی و میتوکندریایی در این بیماری، مساله مهمی می باشد که کیفیت زندگی را به ویژه در دوره سالمندی کاهش می‌دهد و سرانجام منجر به مرگ می شود (۱).

PGC-1α[1]، عاملی است که به وسیله تمرین تحریک می شود و نقش مهمی در بیوژنز میتوکندریایی دارد. این عامل بیان آنزیم های پاک کننده گونه‌های اکسیژن فعال[2] (ROS) را افزایش و استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد، با اینحال بیان بیش از حد PGC-1α اثر معکوس دارد و سبب فعالیت زیاد میتوکندریایی و افزایش تولید ROS می شود. به هرحال، مطالعات در این زمینه نتایج متناقضی دارند (۳). از آنجا که نقص در بیان PGC-1α در مدل های حیوانی، سبب افزایش شدت ابتلا به پارکینسون می شود، بنابراین، افزایش بیان این فاکتور می‌تواند اثرات مقاومتی در برابر بیماری ایجاد کند (۱۳). پاتکی و همکاران (۲۰۱۱)، گزارش کردند که به دنبال ایجاد پارکینسون در مدل‌های حیوانی، بیان PGC-1α و BDNF به صورت جبرانی افزایش می‌یابد (۱). در حالی که، مطالعات دیگر کاهش بیان فاکتورهای مؤثر در عملکرد میتوکندریایی را، در اثر ایجاد پارکینسون گزارش کرده‌اند (۲, ۳). اخیرا، یک مایوکاین وابسته به PGC-1α به نام FNDC5[3]کشف شده است، که طی تمرین علاوه بر عضله در سیستم عصبی مرکزی نیز ترشح می شود و با تحریک بعضی از فواید اصلی متابولیک تمرین، نقش توسعه ای در نورون ها دارد (۱۴). FNDC5[4] یک پروتئین غشایی گلیکوزیله شده نوع ۱ می‌باشد. ترشح FNDC5 شامل ۱۱۲ آمینو اسید است که ایریزین[5] نامیده می‌شود. ایریزین، ترجیحا روی بافت چربی زیرپوستی اثر می‌گذارد و از طریق افزایش بیان UCP-1 و سایر ژن‌های مؤثر در ترموژنز، سبب قهوه‌ای شدن چربی سفید و در نتیجه کاهش چاقی و هموستاز گلوکز می‌شود (۴). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مشابه با عضله، همبستگی قوی بین بیان ژن PGC-1α و FNDC5 در مغز وجود دارد، که منجر به تنظیم بیان BDNF می‌شود (۵). با توجه به نقش مهم نوروتوفین‌ها، به ویژه BDNF، روی محافظت نورونی، تحقیقات اخیر در این زمینه روی بررسی تأثیرات درمانی آن‌ها، در جلوگیری و یا کاهش آسیب و آتروفی نورونی متمرکز شده‌اند (۲۶). BDNF[6]، یکی از فاکتورهای بسیار مهم در خانواده نوروتروفین هاست، که به وسیله تمرین در نواحی مختلف مغز تحریک می شود (۱۷). در حافظه و یادگیری درگیر است و می تواند بقا، تمایز، انعطاف نورونی و سیناپتوژنز را افزایش دهد. همچنین، بیان BDNF یکی از مکانیسم‌های مهم محافظتی دیگر در برابر عوامل ایجاد تخریب نورونی است (۵, ۱۴). استرس اکسیداتیو از عواملی است که به ویژه با افزایش سن سبب بروز اختلالات نورونی مانند پارکینسون می شود. در مقابل، فعالیت بدنی و عملکرد آنتی اکسیدانی آن، به عنوان روش پیشگیری و درمانی، مطرح می شود (۲, ۱۸). برای اولین بار ران[7] و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که بعد از ۳۰ روز تمرین اختیاری روی چرخ گردان، بیان FNDC5 در مغز افزایش می‌یابد و به طور جالب PGC-1α و FNDC5 بیان BDNF را تنظیم می‌کنند (۱۴). به تازگی مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF به عنوان یک محور سیگنالینگ مهم که تأثیرات محافظتی روی نورون ها دارد در بعضی قسمت های مغز شناخته شده است، که تحت تاثیر تمرین، عملکرد و بیان آن بهبود می یابد (۵, ۶). ناشی از برنامه

1Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
2 Reactive Oxygen Species
3 Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5
4 Fibronectin domain-containing protein 5
5 Irisin
6 Brain Derived Neurotrophic Factor
7 Wrann

های تمرینی مختلف، تاون[1] و همکاران (۲۰۱۵)، بیان فاکتورهای میتوکندریایی را در استریاتوم و هیپوکمپ گزارش کردند، در مقابل، به گزارش استینر[2] و همکاران (۲۰۱۱)، بیان آن ها فقط در مخچه و ساقه مغز وجود دارد (۷, ۸). پیشنهاد شده است که این مسیر سیگنالینگ در سایر نواحی مغز و در بیماری‌های مختلف به ویژه با منشا تخریب نورونی تحت بررسی قرار گیرد (۱۳). با توجه به نقش این فاکتورها در محافظت نورونی و عملکرد میتوکندریایی، هر روشی که منجر به افزایش بیان آن‌ها شود به ویژه در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند پارکینسون، می تواند اثرات درمانی داشته باشد و مورد توجه قرار گیرد (۲). بر اساس مطالعات، فعالیت بدنی منظم می تواند دسترسی به دوپامین در استریاتوم و ریکاوری عملکردی را پس از تخریب استریاتال افزایش دهد و نقص های رفتاری و نوروشیمیایی ناشی از 6-OHDA، که یکی از رایج ترین نوروتوکسین هاست و برای ایجاد پارکینسون در مدل های حیوانی کاربرد دارد، را کاهش می دهد (۶). مطالعات اپیدمیولوژی روی نمونه‌های انسانی و حیوانی نشان می‌دهد انجام تمرین منظم در سال‌های جوانی می‌تواند نقش محافظت نورونی داشته باشد و با کاهش بروز بیماری‌های نورودژنراتیو در سالمندی (۹, ۱۰)، نتایج خوبی روی اختلالات حرکتی و محافظت نورونی ایجاد کند (۱۱, ۱۲). مطالعات حیوانی در این زمینه بیشتر روی دویدن اختیاری بر چرخ گردان تمرکز کرده اند (۲۱–۱۹) در حالی که تمرین اجباری روی نوارگردان بیشتر با فعالیت بدنی انسان مرتبط است (۲۲). بنابراین، با توجه به نتایج متناقض و به ویژه کمبود مطالعات روی بافت مغز، در مطالعه حاضر اثر ۱۴ روز متوالی دویدن روی نوارگردان، در مدل حیوانی مبتلا به پارکینسون بررسی شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

۳۲ سر رت نر نژاد ویستار (g ۲۰ ± ۴۰۰، ۷ ماهه)، برای انجام این تحقیق انتخاب شدند. حیوانات تحت چرخه روشنایی– تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی) با رطوبت هوا ۲±۵۰ درصد و درجه حرارت ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد، در لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگه‌داری شدند. رت هایی که توانستند قسمت جلوی نوارگردان را با سرعت ۱۰m/min برای ۵min حفظ کنند انتخاب شدند تا مشخص شود قبل از آغاز جراحی رت ها از لحاظ توان حرکتی یکسان بودند (۹). رت ها، پس از آشنایی با نوارگردان به مدت ۱ هفته (۵ m/min و ۱۰min) (۱۰)، بصورت تصادفی به ۲ گروه ۱۶ تایی شامل ۱) پارکینسون و ۲) کنترل تقسیم شدند.

روش جراحی

رت ها قبل از انجام جراحی از طریق دستگاه استریوتاکس و تزریق 6-OHDA به درون دسته میانی مغز قدامی[3] (MFB) (۶, ۲۳, ۲۴)، با استفاده از تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (۴۰۰ mg/kg)، بیهوش شدند (۲۵). به گروه‌های پارکینسونی، ۸μg از ماده 6-OHDA در ۲μg/μL محلول نمکی ۰/۹٪ که حاوی اسید اسکوربیک ۰/۲٪ بود، تزریق شد. این تزریق به وسیله سرنگ هامیلتون و دستگاه استریوتاکسی در ناحیه MFB سمت راست، به مختصات AP: −۱/۸ mm (قدامی–خلفی براساس فاصله از برگما)، ML: ۴/۷mm (میانی–جانبی براساس فاصله از خط وسط) و DV: −۸/۲mm (پشتی شکمی براساس فاصله از سطح جمجمه) و با سرعت ۰/۵μL/min انجام شد و بعد از انجام تزریق، برای جلوگیری از برگشت دارو، سرنگ به مدت ۵ min بی حرکت باقی ماند. گروه های سالین نیز با روشی مشابه فقط حلال دریافت نمودند (۲μg/μL سالین ۰/۹٪ محتوی اسید اسکوربیک ۰/۲٪).

1 Tuon
2 Steiner
3 Medial Forebrain Bundle

آزمون چرخش القا شده بر اثر تزریق آپومورفین

۵ روز بعد از جراحی، که زمان لازم برای ایجاد تخریب سلولی است (۲۶)، به منظور آشنایی با فضای آزمون هر رت به طور جداگانه، در یک محوطه شیشه ای به قطر ۲۸cm و ارتفاع ۲۵cm برای ۱۰ دقیقه قرار گرفت (شکل ۳-۳). سپس، آپومورفین (۰/۵mg به ازای هر کیلوگرم وزن) به صورت درون صفاقی تزریق گردید. تزریق این ماده سبب چرخش های مکرر حیوان در خلاف جهت تزریق (در این تحقیق خلاف جهت عقربه های ساعت) می گردد. به چرخش های انجام شده در خلاف جهت تزریق، عدد مثبت و در جهت تزریق عدد منفی تعلق گرفت و جمع جبری این اعداد در ۶۰ دقیقه به عنوان پاسخ حیوان به آپومورفین ثبت شد (۵, ۲۵).

برنامه تمرینی

۲ هفته پس از جراحی، حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل ۱. سالین ۲. سالین+تمرین ۳. 6-OHDA و ۴. 6-OHDA+ تمرین تقسیم شدند. گروه های تمرینی ۱۴ روز متوالی به مدت ۳۰ دقیقه (۵ m/min برای ۵ دقیقه اول، ۸ m/min برای ۵ دقیقه بعد و ۱۲ m/min برای ۲۰ دقیقه آخر) روی نوارگردان دویدند (۶, ۲۷). گروه های غیر تمرین هم برای مدت مشابه روی نوارگردان ثابت قرار گرفتند.

بافت برداری

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، (۴ هفته پس از جراحی)، رت ها با استفاده از تزریق درون صفاقی کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از جدایی سر حیوانات با استفاده از دستگاه گیوتین، استریاتوم آنها جدا شد، بلافاصله از طریق نیتروژن مایع منجمد و در دمای ۸۰- فریزر نگهداری گردید.

استخراج RNA و بررسی بیان ژن توسط Real-time PCR

بافت استریاتوم از طریق هموژنیزه کردن (۱۱۰۰۰rpm، ۴۰ دقیقه) برای استخراج RNA آماده شد و طبق دستورالعمل کیت RNA-Plus (شرکت سیناژن)، جداسازیRNA انجام شد. به منظور پاکسازی محلول RNA استخراج شده، از هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم های مخرب RNA از کیت DNaseI (شرکت فرمنتاز آلمان) استفاده گردید. از هر نمونه، به میزان ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشتهcDNA با استفاده از کیت cDNA سنتتاز شرکت فرمنتاز به کار گرفته شد. طراحی پرایمرهای مورد نیاز با استفاده از نرم افزار oligo7 انجام گرفت. جدول ۱، پرایمرهای لازم برای ژن های مدنظر و همچنین ژن خانه دار[1]را نشان می دهد. برای انجام Real-time PCR از ۲ میکرولیتر cDNA، ۳ میکرولیتر dH2O و ۰/۵ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها (Forwrd و Revers) استفاده گردید. این واکنش با استفاده از ۵ میکرولیترSYBR Green PCR Master Mix (TaKaRa, Japan) و دستگاه BioRad مدل Chromo ۴ آلمان انجام شد. واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه سپس ۴۵ سیکل شامل: ۱) واسرشت در دمای۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، ۲) اتصال پرایمرها در دمای مناسب (۶۰°c) و به مدت ۳۰ ثانیه و ۳) بسط در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. بهترین غلظت cDNA برای انجام Real-time PCR از طریق بررسی غلظت های مختلف و نهایتا غلظت مناسب برای cDNA (۲ میکرولیتر) انجام شد. پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه، سیکل آستانه (Ct) برای هرنمونه مشخص گردید و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ سطح بیان mRNA ژن های مورد ارزیابی نسبت به بیان ژن خانه دار محاسبه شد.

1Housekeeping Gene

جدول ۱. آغازگرهای اختصاصی برای بررسی بیان ژن

ژن بانک	طول قطعه	توالی پرایمر	
NM_031347.1	169 bp	5'- ACAACCGCAGTCGCAACA-3'	PGC-1α –Fw
		5'-AGGAGTCGTGGGAGGAGTTAG-3'	PGC-1α -Rv
NM_001270981.1	204 bp	5'-ACGAAGGAGGCTGAACTACGA-3'	FNDC5-Fw
		5'-CAGTCTTGGTGCTTGCTCTCTC-3'	FNDC5-Rv
NM_001270638.1	83 bp	5'-ACTCGCAATGCCGAACTACC-3'	BDNF-Fw
		5'-CCTTATGAACCGCCAGCCAAT-3'	BDNF-Rv
NM_017008.4	78 bp	5'-CTAGAGACAGCCGCATCTTCTTG-3'	GAPDH-Fw
		5'-AATCCGTTCACACCGACCTTC-3'	GAPDH-Rv

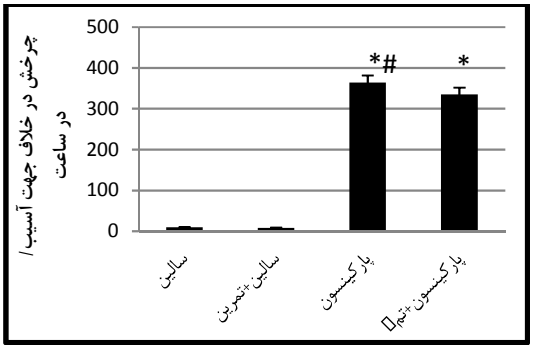
تحلیل داده ها

داده ها با استفاده از SPSS نرم افزار نسخه ۲۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و به صورت میانگین ± خطای معیار بیان گردید. برای بررسی بیان mRNA از تحلیل واریانس آنوا استفاده شد و از طریق آزمون تعقیبی توکی معنی داری اختلاف ها در سطح ۰/۰۵ بررسی گردید.

یافته ها

تست چرخشی آپومورفین

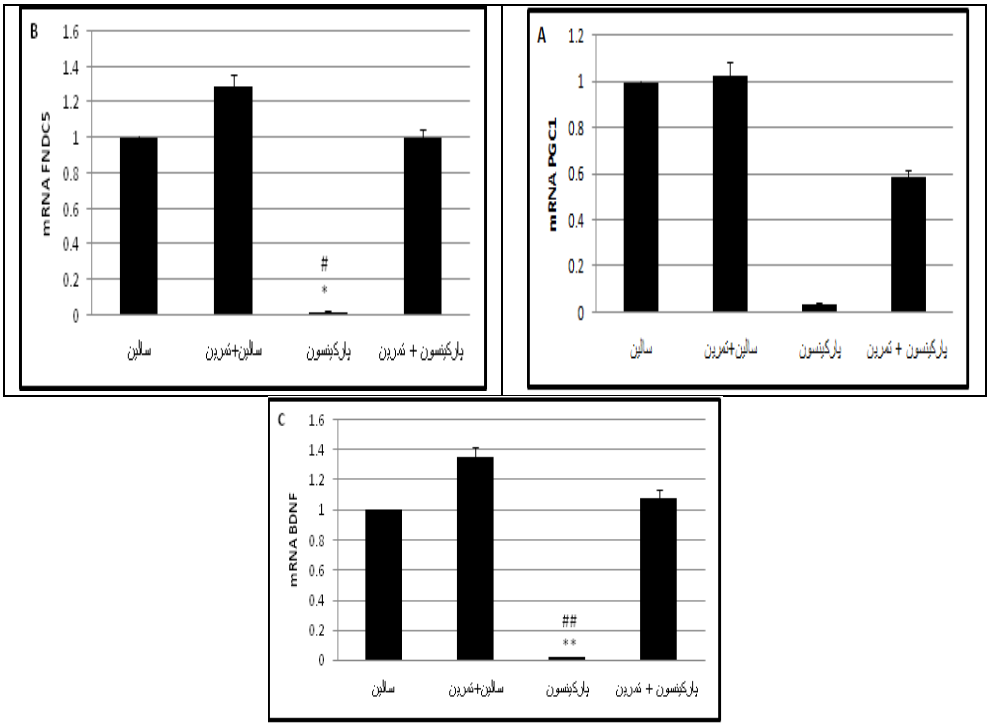
۵ روز بعداز جراحی، بررسی تغییرات ناشی از آپومورفین در رفتار چرخشی رت‌ها نشان داد که تعداد چرخش‌ها در خلاف جهت تزریق (خلاف چرخش عقربه های ساعت)، در گروه 6-OHDA (۳۶۳/۶ ۷±/۸ turns/h) به طور معنادرای نسبت به گروه سالین (۹/۰±۶/۶ turns/h) بیشتر است. تمرین در گروه پارکینسون سبب می‌شود، تعداد چرخش‌ها به طور معنادرای (۷/۸ درصد) نسبت به گروه پارکینسون بدون تمرین کاهش یابد ($p\leq0/001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. چرخش‌های ناشی از آپومورفین، در گروه‌های مختلف، بر اساس میانگین± انحراف استاندارد.
($p\leq0/001$ =*در مقایسه با گروه سالین و $p\leq0/001$ =# در مقایسه با گروه پارکینسون+تمرین).

بیان mRNA برای PGC-1α، FNDC5 و BDNF

براساس یافته ها، بیان mRNA برای فاکتورهای PGC-1α، FNDC5 و BDNF در استریاتوم رت ها نشان می دهد، تزریق 6-OHDA در گروه پارکینسون، سبب کاهش بیان فاکتورهای مورد نظر نسبت به گروه سالین می‌شود که در مورد ژن های FNDC5 و BDNF این کاهش معنادار است (p≤0/05) (نمودار C و ۲B). همچنین، براساس یافته ها، ۱۴ روز متوالی دویدن روی نوارگردان در گروه پارکینسون+تمرین، بیان هرسه ژن نسبت به گروه پارکینسون را افزایش می‌دهد، که در مورد FNDC5 و BDNF این افزایش معنادار می‌باشد (p≤0/01)(نمودار C و ۲A، B).



نمودار ۲. نتایج بیان mRNA برای PGC-1α (A)، FNDC5 (B) و BDNF (C) از طریق real time PCR در استریاتوم، بر اساس میانگین± انحراف استاندارد. (p≤0/05 =*، =**p≤0/01 در مقایسه با گروه سالین و = #p≤0/05، =##p≤0/01 در مقایسه با گروه پارکینسون+تمرین).

بحث

در مطالعه حاضر، برای ایجاد مدل پارکینسون از تزریق یک طرفه 6-OHDA به درون MFB رت های نر نژاد ویستار استفاده شد. نتایج آزمون رفتاری آپومورفین ۵ روز پس از جراحی نشان داد ایجاد پارکینسون سبب افزایش معنادار تعداد چرخش های نامتقارن ناشی از آپومورفین و کاهش بیان فاکتورهای فیزیولوژیکی مؤثر در بیماری

می‌شود. از طرف دیگر، تمرین درمانی پس از ابتلا به بیماری از شدت اختلالات ایجاد شده می کاهد. بر اساس مطالعات قبلی، افزایش تعداد چرخش های ناشی از آپومورفین، پس از ایجاد بیماری پارکینسون می تواند ناشی از کاهش نورون های دوپامین استریاتوم و تخریب در عملکرد حرکتی باشد، که ابتلا به پارکینسون و اختلال نورودژنراتیو را در رت‌ها نشان می‌دهد (۲۷). چرخش های نامتقارن تحریک شده به وسیله آپومورفین در رت ها، به عنوان یک نشانه برای تخلیه بیش از ۹۰٪ از نورون های دوپامین استریاتوم استفاده می شود (۲۴). از طرفی، کاهش تعداد چرخش ها در رت های گروه پارکینسون+تمرین نشاندهنده اثر محافظتی فعالیت روی نورون‌های دوپامینرژیک و تولید دوپامین در استریاتوم رت ها می باشد. (۸). یون[1] و همکاران (۲۰۰۷)، و تاجیری[2] و همکاران (۲۰۱۰)، نیز در مطالعات خود نتایج مشابهی را گزارش کردند (۶, ۲۸). هر چند مکانیسم زیربنایی دقیقا مشخص نیست، اما، به نظر می‌رسد فعالیت بدنی بتواند سبب افزایش دسترسی سیناپسی و حضور جبرانی سیستم دوپامینرژیک شود و در نتیجه، سرعت محو شدن دوپامین کندتر گردد (۲۹). با اینحال، لندرز[3] و همکاران (۲۰۱۳)، گزارش کردند یک ماه تمرین استقامتی روی نوارگردان سبب افزایش استرس اکسیداتیو در رت‌های پارکینسونی و در نتیجه افزایش تعداد چرخش‌های ناشی از آپومورفین نسبت به گروه بدون تمرین می‌شود (۱۰). این نتایج متناقض می‌تواند ناشی از شدت‌های مختلف تمرین تحت بررسی و اختلاف در سن رت‌ها باشد، که نیازمند تحقیقات بیشتری است.

همچنین، پس از ۱۴روز متوالی دویدن بر روی نوارگردان (هفته چهارم پس از جراحی)، نتایج نمونه برداری از استریاتوم نشان داد که پارکینسون سبب کاهش بیان mRNA در مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF می شود و تمرین در رت‌های مبتلا سبب افزایش بیان این فاکتورها شد، به گونه‌ای که بین گروه پارکینسون+تمرین و گروه سالین اختلاف معناداری مشاهده نشد (شکلC و A، B ۲). تحقیقات دیگری نیز نتایج مطالعه حاضر را تأیید می کند (۳۰, ۳۱). همچنین، اگرچه تمرین سبب افزایش بیان فاکتورها در گروه سالین+تمرین نسبت به گروه‌های سالین و پارکینسون+تمرین می‌شود اما این اختلاف معنادار نیست (شکلC و A، B ۲). موری[4] و همکاران (۲۰۱۴)، نیز گزارش کردند فعالیت بدنی منجر به افزایش معنادار در بیان برخی عوامل شناختی و میتوکندریایی در حیواناتی می‌شود که تحت تخریب ماده نوروتوکسین قرار گرفته باشند و در رت‌هایی که تخریب ناشی از ماده سمی ایجاد نمی‌گردد، مانند گروه سالین، انجام فعالیت سبب تغییر چشمگیری در بیان این فاکتورها نمی‌شود. به گزارش آنها، افزایش غیر طبیعی این متغیرها در رت‌های سالم، حتی می‌تواند سبب بروز آسیب شود (۳۲). همچنین، براساس مطالعات انجام شده در این زمینه، اثر بخشی تمرین در مسیرهای مولکولی نمونه‌های سالم، مستلزم دوره‌های تمرینی طولانی‌تر می‌باشد (۳۳, ۳۴).

مطالعات نشان می‌دهد کاهش تخریب حافظه و عملکرد میتوکندریایی ناشی از تمرین در حیوانات پارکینسونی می تواند به دلیل نقش آنتی اکسیدانی و ضد التهابی تمرین باشد (۳۱). در واقع، به دنبال فعالیت منظم با افزایش بیان فاکتورهای متابولیکی مانند PGC-1α و کاهش فاکتورهای التهابی مانند TNF-α، سطح تخریب نورون های دوپامین کاهش و عملکرد میتوکندریایی بهبود می یابد (۳۵).PGC-1α، با تأثیر بر بیان فاکتورهای ضد استرس اکسیداتیو، از سلول های نورونی محافظت می کند و با کاهش مرگ سلولی می تواند در حفظ نورون های دوپامین و عملکرد حافظه مؤثر باشد (۳). با اینحال، پاتکی[5] و همکاران (۲۰۱۱)، گزارش کردند ۱۸ هفته پس از ایجاد پارکینسون در رت ها، برای جبران نقص میتوکندریایی و بهبود اختلالات، سطح بیان PGC-1α افزایش می یابد،

1 Yoon
2Tajiri
3Landers
4 Murray
5 Patki

اما به دلیل افزایش بیان فاکتورهای موثر در ایجاد آپوپتوز مانند p53 در این گروه، آسیب میتوکندریایی و نقص در یادگیری و عملکرد شناختی همچنان وجود دارد (۳۶). به نظر می رسد تمرین با کاهش عوامل آپوپتوتیک سبب بهبود اختلالات ناشی از تزریق 6-OHDA در بیماران پارکینسونی شود، که این مساله نیازمند بررسی بیشتری می‌باشد. همچنین، پس از بروز علائم پارکینسون، زمان های بافت برداری متفاوت می تواند از دلایل اختلاف در نتایج تحقیقات مشابه باشد.

PGC-1α از طریق ERRα[1]- تنظیم کننده مؤثر متابولیسم مرکزی و یک واکنش دهنده خیلی مهم با PGC-1α- بیان FNDC5 را تحریک و ازاین طریق بیان BDNF را تنظیم می کند (۱۴). نکته مهم دیگر اینکه مسیر سیگنالینگ تحت بررسی، با افزایش BDNF فیدبک مثبتی روی فعالیت‌های پروتئین باندشونده به جزء پاسخ دهنده به cAMP[2] (CREB) دارد و سرانجام سبب افزایش بیان PGC-1α در نورون ها می شود (۱۳). همچنین، برای BDNF ویژگی محافظت نورونی و آنتی آپوپتوتیک در اختلالات با منشا تخریب نورونی گزارش شده است، که این عمل را با افزایش بیان پروتیین ضد آپوپتوز Bcl2 و کاهش بیان پروتئین آپوپتوتیک Bax- که هر دو در میتوکندری ها عمل می کنند- انجام می دهد (۱۳). اگرچه اطلاعات کمی درباره تأثیر این محور در مغز وجود دارد، با اینحال بهبود آنژیوژنز، عملکرد میتوکندریایی و متابولیسم اکسیداتیو ناشی از افزایش در بیان فاکتورهای مذکور گزارش شده است (۱۴, ۱۸). مغز بسیار مستعد برای اکسیداسیون و مصرف اکسیژن می باشد. بنابراین، اختلال در عملکرد میتوکندریایی و متابولیسم اکسیداتیو می تواند آسیب جدی در مغز ایجاد کند. همچنین، سطوح پایین آنتی اکسیدان ها، عدم تعادل در تولید و برداشت رادیکال های آزاد و بی ثباتی در موقعیت ردوکس سلول، سبب ایجاد استرس اکسیداتیو شده و بیان BDNF را کاهش می دهد (۵). به نظر می رسد تمرین از طریق ظرفیت آنتی اکسیدانی، پتانسیل محافظت نورونی و کاهش تولید ROS سبب افزایش در بیان محور سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF در استریاتوم رت ها شود (۱۴). افزایش بیان BDNF پس از تمرین، در بیماران پارکینسونی، می تواند اختلالات شناختی، حافظه و یادگیری که از مشکلات اصلی این بیماران است و سبب کاهش کیفیت زندگی آنها می شود را تقلیل دهد و با افزایش شکل پذیری نورونی ناشی از افزایش نوروتروفین ها، مرگ سلولی و اختلالات حرکتی در این بیماران کاهش یابد (۲۹). مطالعات انجام شده تا کنون، اهمیت فاکتورهای تحت بررسی را در محافظت نورونی گزارش کرده اند (۳۷). افزایش نوروتروفین‌ها و عوامل مؤثر بر عملکرد میتوکندریایی می‌تواند سبب کاهش بیماری‌های با منشأ تخریب نورونی به ویژه در دوره سالمندی شود. بنابراین، هر روشی موجب افزایش بیان این عوامل گردد، می‌تواند به عنوان روش درمانی مورد توجه قرار بگیرد. در این مطالعه، به دنبال تمرین استقامتی، تغییرات نوروشیمیایی مثبت در برخی فاکتورهای مؤثر در بیماری پارکینسون مشاهده شد. با اینحال، با توجه به اختصاصی بودن تغییرات ناشی از نوع تمرین و کمبود تحقیقات در نواحی مختلف مغز، اطلاعات در این زمینه محدود بوده و مطالعات گسترده تر به ویژه در ارتباط با بیماری پارکینسون مورد نیاز است.

1Estrogen-Related Receptor-A

2cAMP Response Element Binding Protein

منابع:

1. Subramaniam SR, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. Progress in neurobiology. 2013;106:17-32.
2. Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol K. Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2012.
3. Corona J, Duchen M. PPARγ and PGC-1α as Therapeutic Targets in Parkinson's. Neurochem Res. 2016:1-9.
4. Petzinger G, Holschneider D, Fisher B, McEwen S, Kintz N, Halliday M, et al. The effects of exercise on dopamine neurotransmission in Parkinson's disease: targeting neuroplasticity to modulate basal ganglia circuitry. Brain plasticity. 2015;1(1):29-39.
5. Tuon T, Valvassori SS, Dal Pont GC, Paganini CS, Pozzi BG, Luciano TF, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain Research Bulletin. 2014;108:106-12.
6. YoonM-C, Shin M-S, Kim T-S, Kim B-K, Ko I-G, Sung Y-H, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. Neuroscience Letters. 2007;423(1):12-7.
7. Muñoz A, Corrêa CL, Villar-Cheda B ,Costa-Besada MA, Labandeira-Garcia JL. Aging-related increase in Rho kinase activity in the nigral region is counteracted by physical exercise. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2015;71(10):1254-7.
8. Tuon T, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Luciano T, Trom CB, Silva LA, et al. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2012;227:305-12.
9. Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Molecular Brain Research. 2005;135(1):181-93.
10. Landers MR, Kinney JW, Allen DN, van Breukelen F. A comparison of voluntary and forced exercise in protecting against behavioral asymmetry in a juvenile hemiparkinsonian rat model. Behavioural Brain Research. 2013;248(0):121-8.
11. Cohen AD. Role of Exercise and GDNF in an Animal Model of Parkinson's Disease: Implications for Neuroprotection: University of Pittsburgh; 2006.
12. Faherty CJ ,Raviie Shepherd K, Herasimtschuk A, Smeyne RJ. Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. Molecular Brain Research. 2005;134(1):170-9.
13. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? Neuromolecular medicine. 2016;18(1):1-15.

14. Wrann Christiane D, White James P, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. ExerciseInduces Hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 Pathway. Cell Metabolism. 2013(0.(
15. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-8.
16. Huh JY, Mantzoros CS. Irisin physiology, oxidative stress, and thyroid dysfunction: What next? Metabolism. 2015;64(7):765-7.
17. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Haidar EA, Stringer T, et al. Exercise promotesthe expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate. Elife. 2016;5:e15092.
18. Psilander N. The effect of different exercise regimens on mitochondrial biogenesis and performance. 2014.
19. Berchtold N, Chinn G, Chou M, Kesslak J, Cotman C. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. Neuroscience. 2005;133(3):853-61.
20. Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng X-X, Tong K-Y. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model. PLoS One. 2011;6(2):e16643.
21. Rafie F, Shahbazi M, Naghdi N, Sheibani V, Shikh M. The Effects of Voluntary Exercise on Learning and Memory Deficit in Parkinson's Disease Model of Rats. 2016.
22. Ang E-T, Dawe GS, Wong PTH, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Research. 2006;1113(1):186-93.
23. Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pêgo JM, Rodrigues C, Lima R, et al. Behavioral characterization of the 6-hydroxidopamine model of Parkinson’s disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. Molecular neurodegeneration. 2013;8(1):14.
24. Mabandla M, Kellaway L, Gibson ASC, Russell VA. Voluntary running provides neuroprotection in rats after 6-hydroxydopamine injection into the medial forebrain bundle. Metabolic brain disease. 2004;19(1-2):43-50.
25. Aguiar Jr AS, Duzzioni M, Remor AP, Tristão FSM, Matheus FC, Raisman-Vozari R, et al. Moderate-Intensity Physical Exercise Protects Against Experimental 6-Hydroxydopamine-Induced Hemiparkinsonism Through Nrf2-Antioxidant Response Element Pathway. Neurochem Res. 2016;41:1-9.
26. Choe M, Koo B-S, An GJ, Jeon S. Effects of treadmill exercise on the recovery of dopaminergic neuron loss and muscle atrophy in the 6-ohda lesioned parkinson's disease rat model. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2012;16(5):305-12.
27. Cho H-S, Shin M-S, Song W, Jun T-W, Lim B-V, Kim Y-P, et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson’s rats. Journal of exercise rehabilitation. 2013;9(3):354.

28. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. Brain Research. 2010;1310(Supplement C):200-7.

29. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, Hogg E, Abernathy A, Arevalo P, et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. The Journal of neuroscience. 2007;27(20):5291-300.

30. Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, Hogg E, Bremmer S, Meshul CK, et al. Exercise□induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1- methyl- 4- phenyl- 1, 2, 3, 6□tetrahydropyridine□lesioned mouse basal ganglia. Journal of neuroscience research. 2004;77(3):378-90.

31. Goes A, Souza L, Del Fabbro L, De Gomes M, Boeira S, Jesse C. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Neuroscience. 2014;256:61-71.

32. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. Translational neurodegeneration. 2014;3(1):5.

33. Cassilhas R, Lee K, Venâncio D, Oliveira M, Tufik S, Mello M. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2012;45(12):1215-20.

34. RojasVega S, Str¼der HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain Research. 2006;1121(1):59-65.

35. Oliveira NR, MarquesSO, Luciano TF, Pauli JR, Moura LP, Caperuto E, et al. Treadmill Training Increases SIRT-1 and PGC-1α Protein Levels and AMPK Phosphorylation in Quadriceps of Middle-Aged Rats in an Intensity-Dependent Manner. Mediators of inflammation. 2014;2014.

36. Patki G, Lau Y-S. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. Neuroscience letters. 2011;505(3):268-72.

37. Xia D-Y, Huang X, Bi C-F, Mao L-L, Peng L-J, QianH-R. PGC-1α or FNDC5 Is Involved in Modulating the Effects of Aβ1− 42 Oligomers on Suppressing the Expression of BDNF, a Beneficial Factor for Inhibiting Neuronal Apoptosis, Aβ Deposition and Cognitive Decline of APP/PS1 Tg Mice. Frontiers in aging neuroscience. 2017;9.

The Effect of Short Endurance Training on PGC-1α/FNDC5/BDNF Signalling Pathway In 6-OHDA-Induced Parkinson's Rats

Zeinab Rezaee[1], Sayed Mohammad Marandi[1], Hojjatallah Alaei[2], Fahimeh Esfarjani[1]

Abstract

Background&Purpose: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that is characterized by impairment on behavioral, cognitive and biochemical. This study investigated the effect of endurance training after the 6-OHDA induction, on PGC-1α, FNDC5 and BDNF expression.

Methodology: In this study, Parkinson's rats were made by 8μg injection of 6-OHDA into the Medial Forebrain Bundle using stereotaxic. Experimental groups were: 1. Saline, 2. 6-OHDA, 3. Saline+training and 4. 6-OHDA+training (n=8). Training groups 2 weeks after surgery started 14 consecutive days treadmill running. 4 weeks after the induction with 6-OHDA/Saline, mRNA expression levels for PGC-1α, FNDC5 and BDNF were measured through one way ANOVA in the striatum of rats.

Results: It was found that exposure to the 6-OHDA (6-OHDA group), resulted in increasing in the apomorphine-induced rotational asymmetry and significant decrease in mRNAs expression of PGC-1α/FNDC5/BDNF signalling pathway. However, endurance exercise in 6-OHDA+training group reduces these disorders, significantly ($p \leq 0/05$).

Conclusion: It seems that the endurance training can reduce behavioral and physiological disorders in Parkinson's disease.

Keywords: Apomorphine, Parkinson 's disease, Training, PGC-1α

[1] Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

[2] Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.