پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی **مقاله پژوهشی**
سال نوزدهم/ شماره سی و هفت/بهار و تابستان ۱۴۰۲

دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸ ص ص: ۷۵-۶۳

اثر شش هفته شنای تناوبی شدید بر مسیر BDNF/TrkB در موش‌های مدل پارکینسون

مهدی جاویدی [۱]، مهرزاد مقدسی [۲]، محمد امین عدالت منش [۳]، مهدی نورا [۴]

چکیده

اهداف: در بیماری پارکینسون، به دلیل اختلال در مسیر BDNF/TrkB، نورون‌های دوپامینرژیک دچار آسیب و مرگ می‌شوند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر شش هفته شنای تناوبی شدید بر مسیر BDNF/TrkB در موش‌های پارکینسونی شده با رزرپین بود.

روش مطالعه: در این مطالعه تجربی ۱۴ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با تزریق درون صفاقی ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان از رزرپین، مبتلا به بیماری پارکینسون شده و به طور تصادفی در گروه‌های بیمار و تمرین قرار گرفتند. جهت بررسی اثرات القاء بیماری پارکینسون بر متغیرهای تحقیق، ۷ سر موش صحرایی سالم نیز در گروه شاهد قرار گرفتند. موش‌های صحرایی گروه تمرین طی ۶ هفته به اجرای تمرین شنای تناوبی شدید (۲۰ نوبت شنای ۳۰ ثانیه‌ای با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت و ۳ جلسه در هفته) پرداختند. پس از اتمام دوره تمرینی، بیان ژن BDNF و TrkB در بافت هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بیان ژن BDNF در گروه بیمار نسبت به گروه تمرین و گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر است (به ترتیب p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۱)، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد. در خصوص بیان ژن TrkB نیز نتایج حاکی از کمتر بودن بیان ژن این پروتئین در گروه بیمار نسبت به گروه تمرین و گروه شاهد بود (به ترتیب p=۰/۰۴ و p=۰/۰۳)، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تمرینات شنای تناوبی شدید موجب تحریک مسیر BDNF/TrkB در بیماران پارکینسونی می‌شود. بنابراین بررسی این نوع تمرینات در بیماران پارکینسونی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: شنای تناوبی شدید، بیماری پارکینسون، BDNF، TrkB

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
[۲] دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. نویسنده مسئول: mehrzad.moghadasi@gmail.com
[۳] دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
[۴] استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

مقدمه

بیماری پارکینسون حدود ۱ میلیون آمریکایی را تحت تأثیر قرار داده است و حدود ۲۵ میلیارد دلار سالانه صرف هزینه درمان آنها می‌شود (Marsili et al, 2018). شیوع این بیماری در جمعیت بالای ۵۰ سال ایرانی اگرچه کمتر از کشورهای غربی است، اما نزدیک به کشورهای در حال توسعه آسیایی می‌باشد. اخیراً شیوع این بیماری شیوع این بیماری در جمعیت بالای ۵۰ سال ایرانی ۲۶۱/۱ در صد هزار نفر گزارش شده است (Hosseinzadeh et al,2021). پارکینسون یک اختلال چند وجهی سیستم عصبی مرکزی و محیطی است که کیفیت زندگی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Buhmann et al, 2017). علائمی همچون لرزش، سفتی، برادی‌کنزی[1] و بی‌ثباتی وضعیتی برای اولین بار توسط جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ در تشخیص این بیماری ارائه شد (Nussbaum et al 2003). عدم درمان قطعی به واسطه داروها تاحدی به دلیل عدم شناسایی کافی مکانیسم‌های بروز این بیماری است (Miller et al, 2021). یکی از شناخته‌ترین مکانیسم‌ها در بروز پارکینسون، تخریب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه[2] و تشکیل توده‌های پروتئینی به نام اجسام لویی[3] در مغز است (Yang et al, 2021). قسمت اعظم اجسام لویی را پروتئینی به نام آلفا سینوکلئین[4] (α-Syn) تشکیل می‌دهد و تجمع α-Syn مشخصه اصلی در بیماری پارکینسون به شمار می‌رود (Miller et al, 2021). مشخص شده است که α-Syn با کاهش فاکتورهای نوروتروفین، موجب مرگ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (Yang et al, 2021). فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) عضوی از خانواده نوروتروفین‌ها است که در عملکرد طبیعی سیستم عصبی مرکزی (CNS) نقش دارند. نوروتروفین ها عمدتاً در CNS وجود دارند اما در سلول‌های محیطی غیرعصبی مانند لنفوسیت‌های T و B، مونوسیت‌ها، اندوتلیال عروقی و سلول‌های عضلات صاف و عضلات اسکلتی نیز تولید می‌شوند (Er et al, 2023). BDNF با تأثیرگذاری بر تمایزسلولی، رشد عصبی، رشد و بقاء نورون، نوروژنز، سیناپتوژنز و انعطاف‌پذیری سیناپسی، نقش مهمی در توسعه سیستم عصبی ایفا می‌کند (Yarrow et al, 2010). کاهش بیان ژن و غلظت خونی BDNF در بیماران مبتلا به پارکینسون گزارش شده است (Lu, 2014). کاهش غلظت BDNF در سرم و مغز بیماران پارکینسونی با افزایش دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک همراه است که اختلالات حرکتی، نقص شناختی و اختلالات روانی را به دنبال دارد (Scalzo et al, 2010). اثرات محافظتی BDNF از طریق فعالسازی مسیر TrkB/MAPK/ERK1/2/IP3K/Akt رخ می‌دهد که با فعال شدن این مسیر، آپوپتوز، استرس اکسایشی و در نهایت مرگ سلولی کاهش پیدا می‌کند (Palasz et al,2020). BDNF اثرات خود را از طریق گیرنده خود یعنی گیرنده تیروزین کیناز B (TrkB) اعمال می‌کند و کمپلکس BDNF/TrkBT، رشد دندریت و ثبات آن (Orefice et al, 2013)، شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به فرآیند یادگیری و حافظه (Kay et al, 2013) ، کاهش آپوپتوز و بقاء نورون‌ها به خصوص نورون‌های دوپامینرژیک را به دنبال دارد (Wu et al, 2019). همانطور که عنوان شد به دلیل تجمع برخی پروتئین‌ها در بیماری پارکینسون از جمله α-Syn، سطح BDNF کاهش پیدا کرده و به تبع آن تشکیل مسیر

1. Bradykinesia
2. Substantia nigra
3. Lewy bodies
4. Alpha-synuclein

BDNF/TrkBT دچار اختلال شده و این امر به مرگ نورون‌های دوپامینرژیک منتج می‌شود (Yang et al, 2021).

مطالعات گذشته نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله پارکینسون مؤثرند (Bonanni et al, 2022). برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در افزایش سطح نوروتروفین‌های مغز و به خصوص BDNF مؤثر است. برای نمونه مشاهده شده است با انجام یک دوره فعالیت هوازی، مسیر BDNF/TrkB در نمونه‌های حیوانی (Real et al, 2013 & Wu et al 2011) و انسانی (Fontanesi et al, 2016) تنظیم افزایشی شد. با این حال کاهش سطح BDNF در بیماران آلزایمری پس از اجرای ۸ هفته تمرین ترکیبی گزارش شده است (Abbaspoor et al, 2020).

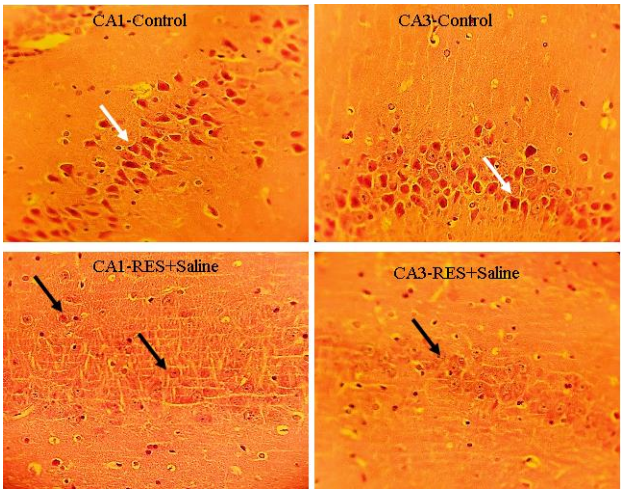
تمرینات تناوبی شدید (HIIT)، شیوه جدیدی از تمرینات ورزشی است که از وهله‌های شدید هوازی همراه با دوره‌های استراحتی با شدت پایین تا متوسط یا غیرفعال تشکیل می‌شود (Gibala et al, 2012). اگرچه عنوان شده است که سازگاری این نوع تمرینات ترکیبی از سازگاری‌های محیطی، عصبی و قلبی- عروقی است (Bayati et al, 2015)، اما اثر این نوع تمرینات بر سطح نوروتروفین‌های مغز در بیماری پارکینسون به درستی مشخص نیست. در محدود مطالعات انجام شده، افزایش بیان ژن BDNF پس از اجرای ۱۲ هفته تمرینات HIIT در بیماران مبتلا به پارکیسنون در دو مطالعه (O'Callaghan et al, 2020& Malczynska et al 2021) و افزایش غلظت سرمی BDNF در موش‌های مبتلا به پارکینسون با اجرای ۶ هفته تمرینات HIIT گزارش شده است (Sabaghi et al, 2019). با این حال اثر این نوع تمرینات بر مسیر BDNF/TrkB در نمونه‌های پارکینسونی مشخص نیست. رزرپین[1] یک عامل مسدود کننده آدرنرژیک است که مداخله آن با ذخایر مونوآمین‌ها در وزیکول‌های داخل سلولی بسته به میزان دوز، موجب تخلیه مونوآمین در پایانه‌های عصبی، کندی حرکت و سفتی عضلانی می‌شود (Colpaert et al, 1987) و از آن در مطالعات متعدد به عنوان عامل ایجاد کننده پارکینسون در نمونه‌های حیوانی استفاده شده است (Sabaghi et al, 2019). با توجه به مشخص نبودن اثر تمرینات HIIT بر تغییرات مسیر BDNF/TrkB در نمونه‌های پارکینسونی، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر مسیر BDNF/TrkB در موش‌های پارکینسونی شده با رزرپین انجام شد.

روش‌شناسی تحقیق

در این مطالعه تجربی و بنیادی، ۲۱ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین سنی ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزن ۱۰/۲ ± ۲۰۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز خریداری و به آزمایشگاه حیوانی این دانشگاه منتقل شدند. دمای آزمایشگاه بین ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت حدود ۴۵ درصد حفظ شد. چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ ساعت اعمال شد و نمونه‌ها در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات پوشیده شده با خاک اره نگهداری شدند. در طول مدت مطالعه حیوانات به آب و غذای مخصوص جوندگان دسترسی آزاد داشتند. تمام مراحل تحقیق طبی دستورالعمل‌های استاندارد پروتکل هلسینکی انجام شد و از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، کد مخصوص IR.IAU.SHIRAZ.REC.1402.054 برای این مطالعه صادر شد.

1. Reserpine

از بین ۲۱ سرموش، تعداد ۱۴ سر به طور تصادفی انتخاب و طی ۵ روز، تزریق درون صفاقی ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان از ماده رزرپین برای القاء پارکینسون صورت گرفت (Goal et al, 2020). پس از پایان دوره القاء و به منظور تأیید القاء بیماری، آزمون چرخشی گرفته شد. در این آزمون، حیوان از حدود ۲ سانتی‌متر بالاتر از محل اتصال دم به بدن گرفته و بالا آورده می‌شد به طوری که بینی حیوان ۲ سانتی‌متر بالای سطح اتکا قرار گیرد. چنانچه موش نمی‌توانست تعادلش را حفظ کند و شروع به چرخش به دو طرف می‌کرد، به عنوان نشانه القاء پارکینسون در نظر گرفته می‌شد (Hubrecht et al, 2010). در کنار آزمون‌های رفتاری، سه سر موش صحرایی نیز برای انجام عکسبرداری از بافت مغز جهت تأیید مدل انتخاب شدند. همان‌طور که در شکل ۱ مشخص است، میکروگراف حاصل از نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ نشان می‌دهد که در گروه RES+Saline (دریافت‌کننده رزرپین و نرمال سالین، گروه القاء بیماری پارکینسون) نورون‌های تحلیل‌رفته، سیتوپلاسم رنگ نشده، هسته‌های متراکم یا قطعه قطعه شده و غشاء سلولی آسیب دیده مشخص است. این علائم آسیب سلولی در هر دو ناحیه هیپوکامپ مشخص است. علاوه بر این، کاهش قابل توجه تعداد سلول‌ها در سطح مقطع مورد بررسی نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود که این امر نشان دهنده وقوع مرگ سلولی گسترده در ناحیه CA1 و CA3 در گروه RES+Saline در مقایسه با گروه کنترل سالم است.



شکل ۱. ارزیابی هیستوپاتولوژیک القاء بیماری پارکینسون

با حصول اطمینان از القاء بیماری پارکینسون، ۱۴ سرموش به طور تصادفی دو گروه تمرین شنا و کنترل بیمار تقسیم شدند. ۷ سر موش باقیمانده نیز بدون القاء بیماری، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد.

موش‌های صحرایی گروه تمرین، به مدت یک هفته مرحله آشنایی با استخر حیوانات (قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر) را پیش از شروع دوره تمرینات اصلی گذراندند. در این دوره، ابتدا نمونه‌ها با نهایت دقت و آرامش در استخر حیوانات قرار داده شده و با سرعت دلخواه به مدت پنج دقیقه شنا کردند. پس از آشنایی با استخر، در جلسات بعد موش‌ها چند بار پس از یک دقیقه شنا به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و سپس، مجدداً در آب قرار داده می‌شدند تا با شنای تناوبی آشنا گردند. پرتکل اصلی تمرین که شامل شش هفته تمرین شنای تناوبی شدید

بود، سه روز در هفته و یک روز در میان انجام شد. هر موش ۲۰ نوبت شنای ۳۰ ثانیه‌ای با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت اجرا می‌کرد و به منظور رعایت اصل اضافه بار، بار اعمال شده در هفته اول وزنه‌ای به میزان هفت درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود که به دُم آنها بسته می‌شد. هر هفته یک درصد به وزن وزنه اضافه شد به طوری که در هفته آخر، موش‌های صحرایی با وزنه‌ای معادل ۱۲ درصد بدن خود تمرین شنا را انجام می‌دادند (Abbasi et al, 2023). بر اساس منابع، تمرینات عصرها که بهترین زمان تمرین در چرخه طبیعی موش‌های صحرایی است، اجرا شد (Abbasi et al, 2023). پس از هر جلسه تمرین در آب، موش‌های صحرایی را با حوله خشک کرده و به محل نگهداری منتقل می‌شدند. طی دوران مطالعه، نمونه‌های گروه کنترل سالم هیچگونه برنامه تمرینی نداشتند.

۴۸ ساعت پس 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 و توسط فرد متخصص مغز حیوانات استخراج، شستشو و درون فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار گرفت. در این روش، ابتدا با استفاده از کیت ستونی استخراج RNA طبق دستورالعمل کیت کل محتویات RNA سلول (total RNA) استخراج گردید. لازم به ذکر است، در این پژوهش از کیت استخراج ستونی (FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit) ساخت کشور هنگ کنگ استفاده شد. پس از استخراج mRNA، مرحله سنتز cDNA با استفاده از ۱۰۰۰ نانوگرم mRNA استخراج شده و پرایمر راندوم، توسط کیت Thermoscientific-Fischer انجام گردید. جهت بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real-time PCR، تمام پرایمرها توسط نرم‌افزارAllele IDv7.8 طراحی و از ژن TATA-Binding Protein (TBP) به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. تمام پرایمرها به صورت اتصال اگزون- اگزون طراحی شد. جهت اطمینان از عدم تکثیر DNA ژنومی از ۲۵ نانوگرم cDNA و ۲۵ نانوگرم RNA در تیوب‌های جداگانه از واکنش PCR و استفاده از ژل آگاروز ۱/۵ درصد استفاده گردید. تکثیر cDNA و مشاهده باند مورد انتظار توسط پرایمر اختصاصی و عدم تکثیر RNA پس از واکنش PCR نمایانگر عدم تکثیر DNA ژنومی می‌باشد. با توجه پرایمرهایی که مشخصات آنها در جدول ۲ نشان داده شده 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. در نهایت، مقادیر بیان ژن با استفاده از CT به دست آمده برای هر نمونه و فرمول کمی‌سازی $۲^{-\Delta\Delta CT}$، به صورت نسبی محاسبه شد.

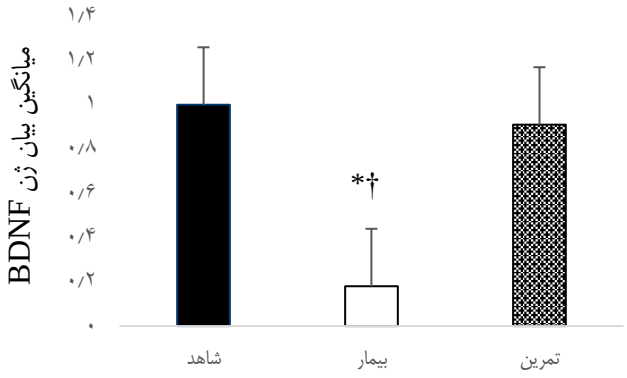
جدول ۱. لیست پرایمرهای استفاده شده

Gene	Primer sequence
BDNF	F:5′ GAACGGGAGGGGTAGATTTC 3′
	R:5′ CAACCAGAATGGAGAGTGAAGA ′
TrkB	F:5′ CACACACAGGGCTCCTTA 3′
	R:5′ AGTGGTGGTCTGAGGTTGG 3′
TBP	F:5′GCGGGGTCATGAAATCCAGT3′
	R:5′AGTGATGTGGGGACAAAACGA3′

جهت تجزیه و تحلیل یافته‌ها در ابتدا برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. پس از آن از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD در نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. حداقل سطح معنی‌داری ۰/۰۵ >p در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیرو–ویلک نشان داد توزیع یافته‌های تحقیق طبیعی است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص تغییرات بیان ژن‌های BDNF و TrkB حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در بیان ژن‌های BDNF و TrkB بین گروه‌های مختلف بود (به ترتیب p=۰/۰۰۱ و F=۳۰/۸ و p=۰/۰۴ و F=۵/۳). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی نشان داد بیان ژن BDNF در گروه بیمار نسبت به گروه تمرین (p=۰/۰۰۱ و M=−۰/۷۳) و گروه شاهد (p=۰/۰۰۱ و M=−۰/۸۲) به طور معنی‌داری پایین‌تر است، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (p=۰/۴ و M=۰/۰۸) (شکل ۲).



شکل ۲. مقدار بیان ژن BDNF در گروه‌های مختلف

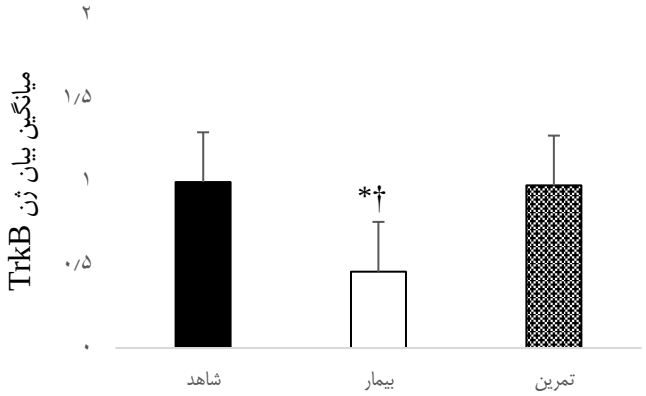
*** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل p<۰/۰۵، † تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین p<۰/۰۵**

در خصوص بیان ژن TrkB نیز نتایج زمون تعقیبی حاکی از پایین‌تر بودن بیان ژن این پروتئین در گروه بیمار نسبت به گروه تمرین (p=۰/۰۴ و M=−۰/۵۱) و گروه شاهد (p=۰/۰۳ و M=−۰/۵۳) بود، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و شاهد مشاهده نشد (p=۰/۹ و M=۰/۰۱) (شکل ۳).

بحث و بررسی:

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر مسیر BDNF/TrkB در موش‌های پارکینسونی شده با رزرپین انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن هیپوکامپی BDNF و گیرنده آن یعنی TrkB در گروه بیمار نسبت به گره شاهد به طور معنی‌داری پایین‌تر است. این یافته‌ها با گزارش‌های برخی مطالعات گذشته همراستا است (Lu et al, 2014& Scalzo et al, 2010). بیماری پارکینسون با تحلیل آهسته نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه و تشکیل اجسام لویی محتوی α-Syn همراه است (Miller et al, 2021 & Yang et al, 2021). BDNF به عنوان یکی از مهم‌ترین اعضاء خانواده نوروتروفین‌ها، در

سیستم عصبی مرکزی و محیطی وجود دارد و این پروتئین همراه با مسیرهای پایین دست، نقش مهمی در تمایزسلولی، رشد عصب و رشد و بقاء نورون ایفا می‌کند (Yarrow et al, 2010).



شکل ۳. مقدار بیان ژن TrkB در گروه‌های مختلف

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

مطالعات روبه افزایشی وجود دارند مبنی بر آن که BDNF نقش اساسی در بروز، پیشرفت و درمان بیماری‌های عصبی داشته و یکی از نوروتروفین‌های مهم در مطالعات مربوط به بیماری‌های نورودژنراتیو است (Lima Giacobbo et al, 2019). چندین مطالعه به بررسی نقش BDNF در بیماری‌های سیستم عصبی و به خصوص پارکینسون پرداخته‌اند. برای نمونه وانگ و همکاران نشان داده‌اند که BDNF با فسفریلاسیون Akt موجب مهار اندوپپتیداز آسپارژین در بیماری‌های تحلیل عصبی می‌شود (Wang et al, 2018). علاوه بر این، پالاز و همکاران عنوان کرده‌اند که BDNF بقاء نورون‌های دوپامینرژیک و میانجی‌های شیمیایی دوپامینرژیکی را در مدل‌های حیوانی مبتلا به پارکینسون افزایش می‌دهد و ممکن است این موضوع یک عامل امیدوار کننده در درمان پارکینسون باشد (Palasz et al 2020). اتوفاژی به عنوان یکی از مسیرهای تخریب غالب در سلول‌ها، نقش مهمی در حفظ بازسازی کارآمد پروتئین‌ها و اندامک‌های سلول ایفا می‌کند (Jimenez-Moreno et al, 2020). یکی از مهم‌ترین اتفاقاتی که باید در درمان پارکینسون رخ دهد، اتوفاژی پروتئین‌های نامتعارف از جمله α-syn است (Geng et al, 2023). در بیماری پارکینسون سیستم اتوفاژی دچار اختلال شده و تنظیم افزایشی α-syn اختلال در سیستم اتوفاژی را بیشتر می‌کند؛ لذا امروزه تقویت سیستم اتوفاژی به عنوان یک رویکرد درمانی بیماری پارکینسون در نظر گرفته می‌شود چرا که افزایش α-syn موجب آپوپتوز عصبی می‌شود و اتوفاژی α-syn می‌تواند به بهبود پارکینسون کمک کند. مشخص شده است که افزایش بیان ژن BDNF موجب افزایش فسفریلاسیون TrkB و به دنبال آن افزایش سطح اتوفاژی می‌گردد. با این روند α-syn مهار شده و پارکینسون بهبود می‌یابد (Geng et al, 2023).

از دیگر نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، افزایش بیان ژن هیپوکامپی BDNF و TrkB در گروه تمرین نسبت به گروه بیمار بود. همراستا با نتایج این مطالعه، افزایش بیان ژن و سطح خونی BDNF پس از اجرای تمرینات ورزشی تداومی (Real et al, 2013 & Wu et al 2011, Fontanesi et al, 2016) و

HIIT (O'Callaghan et al, 2020& Malczynska et al 2021, Sabaghi et al, 2019) در نمونه‌های پارکینسونی گزارش شده است. با این حال تغییرات مسیر BDNF/TrkB بر اثر تمرینات HIIT در نمونه‌های پارکینسونی مشخص نیست. مطالعات عنوان کرده‌اند از آنجا که BDNF از بافت‌های مختلفی آزاد می‌شود و تمام بیان ژن BDNF منجر به افزایش غلظت خونی این پروتئین نمی‌شود، لذا افزایش غلظت خونی BDNF به شدت فعالیت بستگی دارد (Er et al, 2023). عنوان شده است که مهم‌ترین بافت ترشح کننده BDNF به گردش خون بر اثر فعالیت ورزشی، سیستم عصبی مرکزی و مناطقی از جمله هیپوکامپ، قشر مغز، پل مغزی و نخاع است (Palasz et al, 2019). مسیر اصلی محافظت عصبی مرتبط با نوروتروفین‌ها، مسیر IP3/Akt کیناز است (Er et al, 2023). همچنین اطلاعاتی ارائه شده است که نشان می‌دهد ممکن است فعالیت ورزشی با فعال کردن مسیر PGC-1α/FNDC5/BDNF/ERK1/2 موجب محافظت و بقاء عصبی و به خصوص نورون‌های دوپامینرژیک باشد (Jodeiri et al, 2016). فعالیت ورزشی با فعال کردن همزمان PGC-1α[1] – پروتئینی که در بایوژنز میتوکندری نقش دارد– و گیرنده مرتبط با استروژن، می‌تواند میوکین FNDC5[2] را در مغز تولید کند (Wrann et al, 2013). با فعال شدن این مسیرها در مغز به واسطه فعالیت ورزشی، بیان ژن BDNF افزایش پیدا می‌کند (Er et al, 2023). BDNF با اتصال به گیرنده سطحی TrkB، موجب فعال شدن یکسری آبشارهای سیگنالی درون سلولی می‌شود که عمدتاً از طریق MAPK/ERK1/2 و پروتئین کیناز II وابسته به کلسیم/کالمودولین منتقل می‌شوند (Rangasamy et al, 2019). این سیگنال‌ها مسئول فسفریلاسیون پروتئین متصل شونده به عامل واکنش‌دهنده به cAMP (CREB)[3] هستند. CREB به توالی مناسب در پروموتر ژن تیروزین هیدروکسیلاز (TH) متصل می‌شود و در نتیجه رونویسی TH را افزایش می‌دهد. رونویسی TH نقش مهمی در انعطاف‌پذیری عصبی بیماران پارکینسونی دارد (Rangasamy et al, 2019).

برخی محققین نیز نشان داده‌اند که اثرات نورون‌زایی و بقاء نورون‌ها بر اثر افزایش بیان ژن BDNF ناشی از فعالیت ورزشی، ممکن است فعالسازی مونوآمینرژیک، که مستلزم افزایش انتقال عصبی آدرنرژیک (نورآدرنالین) یا سروتونرژیک (سروتونین) است، باشد (McMorris, 2016). نشان داده شده است که فعالیت طولانی مدت با افزایش فعالسازی نورآدرنالین و سروتونین موجب محافظت از عصب و انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود (McMorris, 2016). در کنار تمام این مکانیسم‌ها، عنوان شده است که BDNF اثرات مثبت خود بر تنظیم متابولیسم عصب و هماهنگی در عملکرد عصب را به واسطه عامل رشد مرتبط با انسولین-۱ (IGF-1) اعمال می‌نماید (Maass et al 2016). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با افزایش ترشح IGF-1 و فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) در کنار افزایش BDNF، می‌تواند حافظه را با تعدیل شکل‌پذیری سیناپسی، و انتقال عصبی در نورون‌های بالغ بهبود بخشد (Maass et al 2016). مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بود. در این مطالعه بیان ژن پروتئین‌هایی از جمله α-syn یا PGC-1α اندازه‌گیری نشدند. با اندازه‌گیری بیان این ژنها، تغییرات BDNF و TrkB با دقت بیشتری قابل تفسیر بود.

1 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
2 Fibronectin type III domain-containing protein 5
3 cAMP-response element-binding protein

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد با اجرای تمرینات شنای تناوبی شدید، بیان ژن BDNF و TrkB در موش‌های مدل پارکینسون افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیماری پیدا می‌کند. با توجه به فعال شدن مسیر BDNF/TrkB در موش‌های پارکینسونی، به نظر می‌رسد این نوع تمرینات می‌تواند در بهبود حفظ و بقاء نورون‌های دوپامینرژیک مغز در پارکینسون مؤثر باشد، از این رو بررسی این نوع تمرینات در افراد مبتلا به پارکینسون توصیه می‌شود.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

منابع

Abbasi, M., Kordi, M. & Daryanoosh, F. (2023). 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 Stud Sport Physiol. (In press) (In Persian).

Abbaspoor, E., Zolfaghari, M., Ahmadi, B. & Khodaei, K. (2020). The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. Growth Horm IGF Res, 52: 101320.

Bayati, M., Gharakhanlou, R. & Farzad, B. (2015). Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. Sport Physiol, 7:15-32. (In Persian)

Bonanni, R., Cariati, I., Tarantino, U., D'Arcangelo, G. & Tancredi, V. (2022). Physical exercise and health: A focus on its protective role in neurodegenerative diseases. J Funct Morphol Kinesiol, 7: 38.

Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., Fruendt, O., Wesemann, K., Diedrich, S., … & Bingel, U. (2017). Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. J Neurology, 264: 758–769.

Colpaert, F.C. (1987). Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. Neuropharmacology, 26(9): 1431-40.

Er, S., & Airavaara, M. (2023). Protective mechanisms by glial cell line-derived neurotrophic factor and cerebral dopamine neurotrophic factor against the α-synuclein accumulation in Parkinson's disease. Biochem Soc Trans. 27; 51(1): 245-257.

Fontanesi, C., Kvint, S., Frazzitta, G., Bera, R., Ferrazzoli, D., Di Rocco, A. … & Ghilardi M.F. (2016). Intensive rehabilitation enhances lymphocyte BDNF-TrkB signaling in patients with Parkinson's disease. Neurorehabil Neural Repair, 30: 411–8.

Geng, X., Zou, Y., Li, J., Li, S., Qi, R., Yu, H., & Zhong L. (2023). BDNF alleviates Parkinson's disease by promoting STAT3 phosphorylation and regulating neuronal autophagy. Cell Tissue Res. 393(3): 455-470.

Gibala, M.J., Little, J.P., MacDonald, M.J. & Hawley, J.A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol, 590: 1077-84.

Goal, R. & Chaudhary, R. (2020). Effect of daidzein on Parkinson disease induced by reserpine in rats. Braz J Pharm Sci, 56: e18388.

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

Hubrecht, R, & Kirkwood, J. (2010). UFAW Handbook on the care and management of laboratory and other research animals. 8th ed. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 460-520.

Jimenez-Moreno, N., & Lane, J.D. (2020). Autophagy and redox homeostasis in Parkinson's: A crucial balancing act. Oxid Med Cell Longev, 2020: 8865611.

Jodeiri Farshbaf, M., Ghaedi, K., Megraw, T.L., Curtiss, J., Shirani Faradonbeh, M., Vaziri, P., & Nasr-Esfahani, M.H. (2016). Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? Neuromol Med, 18: 1–15.

Kay, J.C., Xia, C.M., Liu, M., Shen, S., Yu, S.J., Chung, C. & Qiao, L.Y. (2013). Endogenous PI3K/Akt and NMDAR act independently in the regulation of CREB activity in lumbosacral spinal cord in cystitis. Exp Neurol, 250: 366–375.

Lima Giacobbo, B., Doorduin, J., Klein, H.C., Dierckx, R., Bromberg, E. & de Vries, E.F.J. (2019). Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. Mol Neurobiol. 56: 3295–3312.

Lu, B., Nagappan, G. & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In neurotrophic factors. Handbook of Experimental Pharmacology; Lewin, G., Carter, B., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 223–250.

Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., … & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. Neuroimage 2016, 131, 142–154.

Malczynska, P., Kaminski, B., Siemiatycka, M., Pawłowska, A., Przybylska, I., Langfort, J. … & Chalimoniuk, M. High intensity interval training elevates circulating BDNF and miRNAs level in patients with idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord, 34 (suppl 2).

Marsili, L., Rizzo, G. & Colosimo, C. (2018). Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. Front Neurol, 9: 156.

McMorris, T. (2016). Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. Physiol. Behav, 165: 291–299.

Miller, K.M., Mercado, N.M. & Sortwell, C.E. (2021). Synucleinopathy-associated pathogenesis in Parkinson's disease and the potential for brain-derived neurotrophic factor. npj Parkinson's Disease, 7: 35.

Nussbaum, R.L., & Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. New Engl Med. 348: 1356–1364.

O'Callaghan, A., Harvey, M., Houghton, D., Gray, W.K., Weston, K.L., Oates, L.L., … & Walker, R.W. (2020). Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. Aging Clin Exp Res, 32(9): 1731-1738.

Orefice, L.L., Waterhouse, E.G., Partridge, J.G., Lalchandani, R.R., Vicini, S. & Xu, B. (2013). Distinct roles for somatically and dendritically aynthesized brain-derived neurotrophic factor in morphogenesis of dendritic spines. J Neurosci, 33: 11618–11632.

Palasz, E., Niewiadomski, W., Gasiorowska, A., Mietelska-Porowska, A., & Niewiadomska, G. (2019). Neuroplasticity and neuroprotective effect of treadmill training in the chronic mouse model of Parkinson's disease. Neural Plast, 2019: 8215017.

Palasz, E., Wysocka, A., Gasiorowska, A., Chalimoniuk, M., Niewiadomski, W. & Niewiadomska G. (2020). BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. Int J Mol Sci, 21(3): 1170.

Rangasamy, S.B., Dasarathi, S., Pahan, P., Jana, M. & Pahan, K. (2019). Low-Dose Aspirin Upregulates Tyrosine Hydroxylase and Increases Dopamine Production in Dopaminergic Neurons: Implications for Parkinson's disease. J. Neuroimmune Pharmacol, 14: 173–187.

Real, C.C., Ferreira, A.F.B., Chaves-Kirsten, G.P., Torrão, A.S., Pires, R.S. & Britto, L.R.G. (2013). BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. Neuroscience, 237: 118–129.

Sabaghi, A., Heirani, A., Mahmoodi, H. & Sabaghi, S. (2019). High-intensity interval training prevents cognitive-motor impairment and serum BDNF level reduction in Parkinson mice model. Sport Sci Health, 15: 681-687.

Scalzo, P., Kümmer, A., Bretas, T.L., Cardoso, F. & Teixeira, A.L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. J Neurol, 257: 540–545.

Wang, Z.H., Wu, W., Kang, S.S., Liu, X., Wu, Z., Peng, J., … & Ye, K. (2018). BDNF inhibits neurodegenerative disease-associated asparaginyl endopeptidase activity via phosphorylation by AKT. JCI Insight, 3(16): e99007.

Wrann, C.D., White, J.P., Salogiannnis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., … & Spiegelman, B.M. (2013). Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 Pathway. Cell Metab, 18: 649–659.

Wu, C.H., Chen, C.C., Hung, T.H., Chuang, Y.C., Chao, M., Shyue, S.K. & Chen, S.F. (2019). Activation of TrkB/Akt signaling by a TrkB receptor agonist improves long-term histological and functional outcomes in experimental intracerebral hemorrhage. J Biomed Sci, 26: 53.

Wu, S.Y., Wang, T.F., Yu, L., Jen, C.J., Chuang, J.I., Wu, F.S. … & Kuo, Y.M. (2011). Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. Brain Behav Immun, 25: 135–146.

Yang, J., Luo, S., Zhang, J., Yu, T., Fu, Z., Zheng, Y., …& Zhang, Z. (2021). Exosome-mediated delivery of antisense oligonucleotides targeting alpha-synuclein ameliorates the pathology in a mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 148: 105218.

Yarrow, J.F., White, L.J., McCoy, S.C. & Borst, S.E. (2010). Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). Neurosci Lett, 479: 161–165.

The Effect of Six Weeks High Intensity Interval Swimming Training on BDNF/Trkb Pathway in Parkinson Rat Model

Mehdi Javidi[1], Mehrzad Moghadasi[1*], Mohammad Amin Edalatmanesh[2], 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@gmail.com

Abstract

Objectives: In Parkinson's disease, due to disruption of the BDNF/TrkB pathway, dopaminergic neurons are damaged and die. The aim of present study was to examine the effect of six weeks high intensity interval swimming training on BDNF/TrkB pathway in Parkinson rat model.

Methods: In this experimental study, fourteen mature Wistar male rats were subjected to Parkinson's disease (PD) through intraperitoneally injection of 5 mg/kg reserpine and then were divided into PD group or training group randomly. Seven healthy rats were assigned to the control group. The rats in the training groups swam 20 times of 30 seconds with 30 seconds of rest between each time, 3 days a week for 6 weeks. After the 6-week intervention, BDNF and TrkB gene expressions were measured in hippocampus.

Results: Data indicated that the BDNF gene expression was lower in the PD group compare to the healthy control and training group ($p=0.001$ and $p=0.001$ respectively). No significant differences were observed between healthy control group and training group. For TrkB gene expression also data revealed that this protein gene expression was lower in the PD group compare to the healthy control and training group ($p=0.04$ and $p=0.03$ respectively), while no significant differences were observed between healthy control group and training group.

Conclusion: According to study results, it seems that high intensity interval swimming training increases brain neurotrophins content and activity in PD. Therefore, this type of exercise is recommended for future research in Parkinson's patients.

Key words: High Intensity Interval Swimming Training, Parkinson's Disease, BDNF, TrkB