

پاسخ فاکتور نوروترفیک مغزی عضلات نعلی و خم‌کننده بلند شست موش‌های صحرائی به یک جلسه فعالیت مقاومتی

ریحانه زرباف^۱، دکتر رضا قراخانلو، دکتر سیدجواد مولی^۲، ریحانه محمدخانی^۳، دکتر رسول اسلامی^۴

چکیده

سابقه و هدف: اخیراً تاثیر فعالیت بدنی بر عملکرد نوروتروفینها از جمله فاکتور نوروترفیک مغزی (BDNF) و نقش آن در عضله مورد توجه قرار گرفته است. لذا در تحقیق حاضر پاسخ BDNF به یک جلسه فعالیت مقاومتی در عضلات نعلی و خم‌کننده بلند شست (FHL) موش‌های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌شناسی: تعداد ۲۴ سر موش صحرائی نر به طور تصادفی به ۲ گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. در جلسه تمرین حیوانات با وزنه‌هایی برابر با ۳۰٪ وزنشان از نردبان بالا رفتند. سپس ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از جلسه تمرین بیهوش شده و بلافاصله عضلات خارج شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مقدار پایه پروتئین BDNF در عضله خم‌کننده بلند شست بیشتر از عضله نعلی بود. همچنین مقدار این پروتئین در عضله FHL، سطوح پایین‌تری از معنی‌داری را در دو نقطه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تمرین نشان داد، در حالی که در عضله نعلی تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تفاوت در مقادیر پایه پروتئین BDNF در عضلات FHL و نعلی، کاهش معنی‌دار این پروتئین در عضله FHL و عدم تغییر این پروتئین در عضله نعلی به دنبال فعالیت مقاومتی، دلایلی بر تاثیرات ویژه پروتئین BDNF در هر یک از عضلات تند و کند انقباض است.

واژگان کلیدی: BDNF، تمرین مقاومتی، عضله اسکلتی.

مقدمه

تأثیر فعالیت بدنی بر عملکرد فاکتور نوروتروفیک مغزی^۱ (BDNF) در بافت‌های مختلف بدن از جمله مغز به عنوان اساسی‌ترین منبع تولید آن و عضله اسکلتی به عنوان در دسترس‌ترین منبع آن مشخص شده است (۴،۳،۲،۱). BDNF یک پلی پپتید ۱۳ کیلو دالتونی است که شامل ۱۱۹ اسید آمینه است (۱). این پروتئین عضو خانواده نوروتروفین‌ها^۲ است که در طول رشد و پس از آن، بقاء و تمایز اعصاب مرکزی و محیطی را تقویت می‌کنند (۲، ۳، ۴). علاوه بر بیان BDNF در سرتاسر سیستم عصبی، وجود این فاکتور در عضله اسکلتی در هر دو مرحله جنینی و پس از تولد به اثبات رسیده است (۵). به طوری که بیان این فاکتور در عضله، در طول زمان پیش از تولد تا یک هفته بعد از تولد (زمان شروع حرکت) افزایش، و سریعاً در طول ۲ هفته بعدی کاهش نشان داده است (۵). مشخص شده است که نوروتروفین‌ها می‌توانند با تأثیرات کوتاه مدت بر رهایش ناقل‌های عصبی، انتقال عصبی-عضلانی را بهبود ببخشند. همچنین، آنها از طریق فعال سازی گیرنده TrkB^۳ ممکن است تأثیرات طولانی مدتی را از طریق تنظیم نسخه‌برداری در سطح نرون حرکتی اعمال کند. این احتمال وجود دارد که انتقال رو به عقب^۴ کمپلکس "گیرنده Trk-نوروتروفین فعال شده"^۵ از پایانه‌های پیش‌سیناپسی، تنظیم نسخه برداری را در موتونورون‌ها تحت تأثیر قرار دهد (۱۲، ۱۱، ۱، ۶).

پویایی شناسی بیان نوروتروفین‌ها به دنبال تمرین ورزشی به مقدار زیادی در سرتاسر سیستم عصبی مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است (۱۸-۱۵، ۲، ۷، ۱). اما، به رغم بیان نوروتروفین در عضله اسکلتی در دوران بزرگسالی (۱۹، ۱۱)، به اهمیت عملکردی نوروتروفین‌های مشتق از عضله^۶ در سیستم عصبی عضلانی بالغ توجه اندکی شده است (۲۰). فرض شده است که دوتا از پروتئین‌های نوروتروفین، BDNF و NT-4/5، در سازگاری هماهنگ سیستم عصبی عضلانی به افزایش فعالیت درگیر هستند (۲۲، ۲۱). همچنین، چندین مطالعه رهایش، سنتز و ترجمه وابسته به فعالیت BDNF و NT-4/5 در جمعیت‌های سلولی مختلف را گزارش کرده‌اند (۲۵-۱۹، ۲۳).

اگرچه این مطالعات به طور ویژه‌ای گزارش نکرده‌اند که آیا بیان BDNF در پاسخ به شرایط فیزیولوژیک مختلف به نوع واحد حرکتی وابسته است یا نه، این احتمال وجود دارد که بیان آن در انواع تار عضلانی به طور متفاوتی تنظیم شود (۲۶). همچنین علی‌رغم اهمیت تمرین مقاومتی در سیستم عصبی عضلانی (۳۱، ۳۲)، تأثیر آن بر نقش BDNF در عضله اسکلتی مورد بررسی قرار نگرفته است. از این رو، ما از تمرین مقاومتی به عنوان مدلی از افزایش فعالیت بدنی برای مطالعه بیان درونی BDNF در عضله اسکلتی استفاده کردیم تا از این طریق رفتار آن را نسبت به این نوع از تحریک بررسی کنیم. از طرفی، مشخص شده است که بیان نوروتروفین‌ها در بعضی از بیماری‌ها دچار تغییر می‌شود؛ برای مثال، در بیماری دیابت با منشاء عصبی کاهش حمایت تروفیکی مشاهده شده است (۲۷). همچنین، نقش حمایتی نوروتروفین‌ها در بیماران آمیوتروفیک لترال اسکلروسیس^۷

1. Brain Driven Neurotrophic Factor
2. Neurotrophins
3. tyrosine protein kinase type B
4. retrograde transport
5. Activated neurotrophin-receptor complex
6. Muscle derived Neurotrophins
7. Amyotrophic lateral sclerosis

(ALS) (۲۸) و آلزایمری (۶،۷۸) به خوبی ثابت شده است. از این‌رو، با توجه به رویکرد درمانی نوروتروفین‌ها، مطالعه آنها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

بنابراین با توجه به نقش اساسی پروتئین BDNF در حفظ و رشد سیستم عصبی-عضلانی و اهمیت فعالیت بدنی به عنوان مدل مناسب برای مطالعه تاثیرات آن بر بافت عصبی-عضلانی، هدف از مطالعه حاضر بررسی پاسخ فاکتور نوروترنک فیک مغزی (BDNF) به یک جلسه فعالیت مقاومتی در عضلات نعلی و خم‌کننده بلند شست موش‌های صحرایی بود.

روش شناسی پژوهش

۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۱۰ هفته سن) با میانگین وزنی 20 ± 230 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری، و به مدت ۶ هفته به منظور رسیدن به بلوغ و سن مطلوب مطالعه در شرایط دمایی 22 ± 4 درجه سانتی‌گراد و تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی نگهداری و با آب و غذای مخصوص موش صحرایی تغذیه شدند. سپس حیوانات به سه گروه کنترل ($n=8$)، ۲۴ ساعت بعد از تمرین ($n=8$) و ۴۸ ساعت بعد از تمرین ($n=8$) تقسیم و براساس وزن همسان سازی شدند و بعد از یک هفته آشنایی با تمرین در هفته سیزدهم تمرین اصلی اجرا شد.

در جلسه تمرین حیوانات با نوازش و تحریک دُم توسط دست ازمون کننده، ۳ دور و در هر دور ۵ مرتبه از یک نردبان عمودی (ارتفاع ۱ متر، ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین) در حالی که وزنه‌هایی برابر با ۳۰٪ وزن آنها به دم متصل شده بود، بالا رفتند. بین تکرارها ۱ دقیقه و بین هر دور ۲ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد (۳۳).

۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تمرین حیوانات با ترکیبی از کتامین ($30-50 \text{ mg/kg w}$) و زایلازین ($3-5 \text{ mg/kg w}$) بی‌هوش شده (۳۵) و عضلات نعلی و FHL آنها تحت شرایط استریل جدا شد (۳۳). بافت مورد نظر سپس در نیتروژن مایع (دمای -196 درجه سانتی‌گراد) منجمد و تا زمان اجرای اندازه‌گیری‌های بعدی در دمای -70 نگهداری شد.

در مطالعه حاضر سطوح پروتئین BDNF با روش ELISA^۱ مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. ابتدا بافت در حضور یخ و در دمای مناسب با نسبت ۱:۵ از بافر هوموژن گردیدند. و در ویال‌هایی مشخص و در دمای یخچال نگهداری شدند. سپس در دستگاه سانتریفیوژ با ۲۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفتند و در ادامه با استفاده از روش الایزا و برابر با دستور کیت مورد نظر (کازابیوی چین، حساسیت $7/8 \text{ pg/ml}$ ، محدوده تشخیص $31/2-2000 \text{ pg/ml}$ و بدون هیچ گونه واکنش متقابل با NT-3، NT-4 و NGF).

با توجه به این که نتایج آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف حاکی از نرمال بودن توزیع داده‌ها بود از آزمون‌های پارامتریک جهت مقایسه میانگین گروه‌ها استفاده شد. برای مقایسه میانگین پروتئین BDNF عضله نعلی و عضله FHL در گروه کنترل از آزمون t مستقل استفاده گردید. به منظور مقایسه میانگین پروتئین BDNF گروه‌های مختلف از روش تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. همچنین برای تشخیص تفاوت‌های معنی‌دار به صورت دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون تعقیبی LSD استفاده گردید. مقادیر به صورت میانگین $\pm$

انحراف معیار، نشان داده شده است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ استفاده شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

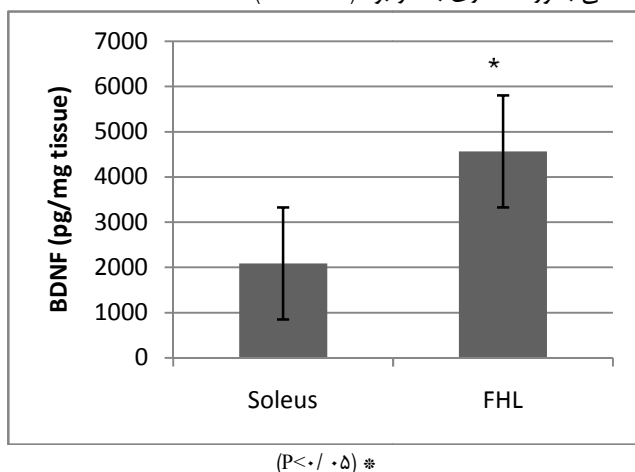
در جدول ۱ مقادیر میانگین پروتئین BDNF عضله به تفکیک گروه‌ها ارائه شده‌است. داده‌های جدول ۱ نشان می‌دهد که بعد از تمرین مقاومتی مقادیر پروتئین BDNF عضله FHL در ۲۴ ساعت بعد از تمرین و ۴۸ ساعت بعد از تمرین، در سطوح پایین‌تری نسبت به گروه کنترل قرار دارد (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/004$). این در حالی است که اختلاف سطوح مقدار این پروتئین در عضله نعلی معنادار نبوده است ($P>0/05$).

جدول ۱- داده‌های مربوط به مقادیر پروتئین BDNF (پیکو گرم/ میلی گرم از بافت) عضله در گروه‌های پژوهش

عضله	گروه کنترل	۲۴ ساعت پس از تمرین	۴۸ ساعت پس از تمرین
SOL	$2087/36 \pm 1471/36$	$2149/24 \pm 891/41$	$2045/84 \pm 510/84$
FHL	$4562/85 \pm 1746/71$	$2359/26 \pm 1060/51$	$2411/19 \pm 824/74$

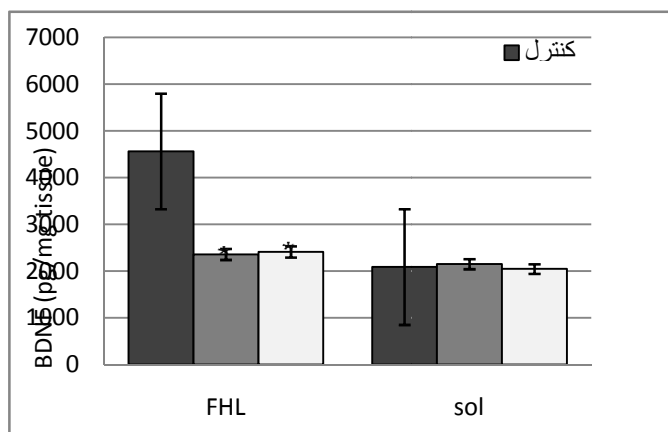
اعداد به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده‌است. * : ($P<0/05$) مقایسه بین گروه کنترل با گروه‌های تمرین کرده

در شکل ۱ تاثیر نوع عضله بر پروتئین BDNF نشان داده شده است. سطوح پایه پروتئین BDNF در عضله FHL نسبت به عضله نعلی بطور معناداری بالاتر بود ($P=0/024$).



شکل ۱. مقایسه میانگین پروتئین BDNF عضله نعلی و عضله FHL در گروه کنترل

تغییرات پروتئین BDNF عضلات اسکلتی در شکل ۲ نشان داده شده است. یافته‌های پژوهش حاکی از آن است که تمرین مقاومتی یک جلسه‌ای موجب تغییر در مقدار پروتئین BDNF در عضله FHL شد. همان‌طور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود ۲۴ ساعت بعد از تمرین مقاومتی سطوح پایین پروتئین BDNF در عضله FHL (۴۸/۳ درصد) تا ۴۸ ساعت بعد از تمرین نسبت به گروه کنترل حفظ شده است ($P < 0.01$). این در حالی است که تغییرات سطوح پروتئین BDNF در این عضله در گروه ۴۸ ساعت بعد از تمرین نسبت به گروه ۲۴ ساعت بعد از تمرین معنادار نبود. علاوه بر این تفاوت معناداری در سطوح پروتئین BDNF عضله نعلی در هیچ‌کدام از گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل و همچنین بین گروه‌های تمرینی (۲۴ ساعت بعد از تمرین با ۴۸ ساعت بعد از تمرین) مشاهده نشده است.



*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح ۰/۰۱

شکل ۲. مقایسه میانگین مقادیر پروتئین BDNF گروه‌های مختلف به تفکیک عضله نعلی و عضله FHL مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شده است.

بحث و نتیجه گیری:

هدف از پژوهش حاضر بررسی پاسخ فاکتور نوروترنژیک مغزی (BDNF) به یک جلسه فعالیت مقاومتی در عضلات نعلی و خم‌کننده بلند شست موش‌های صحرایی بود که برای اولین بار مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌های حاصل از این مطالعه نشان داد مقدار پایه پروتئین BDNF در عضله FHL بیشتر از عضله نعلی است. مطالعات اخیر در مورد توزیع BDNF در عضلات تند و کند با هم اختلاف دارند (۴۰، ۲۹، ۵). موسوی و همکاران بیان BDNF را متناسب با محتوای سلول ماهواره‌ای دانسته و با توجه به تجمع بیشتر این سلول‌ها در عضله نعلی، بیان بیشتر این فاکتور را در این عضله توجیه کردند (۴۰). علاوه بر این اگبرن^۱ و همکاران نشان دادند که در حال استراحت mRNA BDNF در عضله نعلی نسبت به دوقلوی میانی به طور معنی‌داری بالاتر بود (۲۹). البته توجیه موسوی و همکارانش با داده‌های جنینی رد شد، چرا که این یافته‌ها تفاوتی در بیان BDNF، بین عضلاتی با عملکرد انقباضی یا آناتومیک (فلکشن یا اکستنشن) متفاوت که در محتوای سلول ماهواره‌ای متفاوتند، نشان نداد. اگرچه

این ارتباط، ممکن است به این علت که در انتقال به زندگی بعد از تولد تغییرات زیادی در بیان نوروتروفین رخ می‌دهد، در حیوان‌های بالغ وجود نداشته باشد (۵). همچنین نکته مورد توجه دیگر ارتباط بیان BDNF با تارچه-هایی است که ^۱MHC نوع IIB را بیان می‌کنند (۴۰). البته اطلاعات قطعی در رابطه با تفاوت بین عضلات از نظر بیان نوروتروفین‌ها به خصوص BDNF وجود ندارد. چرا که چگونگی تحت تأثیر قرار گرفتن نوروتروفین‌ها بوسیله تغییرات درونی عضلات مختلف، جهت برآورده ساختن نیازهای فیزیولوژیکی، تا به این لحظه ناشناخته باقی‌مانده است.

در پژوهش حاضر در پی یک جلسه تمرین مقاومتی پروتئین BDNF عضله FHL در ۲۴ ساعت بعد از تمرین حاد به سطوحی پایین‌تر از سطح پایه رسید و این افت تا ۴۸ ساعت پس از تمرین نیز حفظ شد در حالی که در عضله نعلی سطوح پروتئین BDNF در نقطه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تمرین تغییر معناداری را نشان نداد. تحقیقات قبلی در رابطه با اثرات انواع تمرین بر بیان BDNF در عضله نعلی تمرکز کرده‌اند (۳۰، ۱۱، ۲۷) که این اثرات در عضله دوقلوی میانی (۲۹) و پهن میانی نیز مورد توجه قرار گرفته است (۲۸). در تعدادی از مطالعات افزایش بیان این فاکتور، در سراسر سیستم عصبی متناسب با مسافت طی شده توسط حیوانات در پی تمرین دویدن ارادی (۲۲، ۳، ۲۵، ۱۱)، همچنین در پی تمرین تردمیل که نسبت به تمرین ارادی موجب تغییرات بیشتری در سازگاری به تمرین، مقاومت در برابر خستگی و محتوای MHC می‌شود (۲۷، ۳۰)، مشخص شده است. البته مشاهده شده است که BDNF متناسب با افزایش تعداد روزهای دویدن روی نوارگردان به طور معنی‌داری افزایش پیدا نکرده است (۲۹).

افزایش فعالیت واحد حرکتی موجب افزایش تولید فاکتورهای تغذیه‌ای در عضله اسکلتی، و در نهایت تأثیر بر عملکرد و ساختار اعصاب حرکتی و حتی عضله اسکلتی می‌شود (۱۷). اثرات تحریک مزمن بر روی انتقال رو به عقب نوروتروفین مشتق شده از عضله هنوز به طور کامل تخمین زده نشده است، این در حالی است که پروتکل تحقیق حاضر به اندازه تحریکات مزمن مورد توجه قرار نگرفته است. تغییرات در ساختار NMJ^۲ در نتیجه تغییرات در صفحه انتهایی عصب حرکتی و سلول شوان پیش‌سیناپسی، و تار عضلانی پس‌سیناپسی رخ می‌دهد. حضور BDNF و TrkB در سلولهای شوان، اعصاب حرکتی و تارعضلانی، و اثرات تقویتی آن بر رهایی ناقل‌های عصبی و انتقال تکانه الکتریکی مشخص شده است (۳۷، ۲۶، ۵). بدین ترتیب به نظر می‌رسد با توجه به حضور این نوروتروفین و گیرنده آن در NMJ، نیاز NMJ به خوشه شدن و تجمع گیرنده‌های استیل کولین (AChR) برای تشکیل و بازسازی، و حضور بیشتر خوشه‌های AChR در تارهای عضلانی تند انقباض، شرایط برای مصرف آن مهیا باشد و احتمالاً به دلیل درگیری بیشتر عضله FHL در پروتکل تمرینی مورد استفاده در پژوهش حاضر نسبت به عضله نعلی، این پروتئین در محل اتصال عصب به عضله جهت تقویت انتقال تکانه الکتریکی بین عصب و عضله به مصرف رسیده باشد. اگرچه مقدار پروتئین BDNF در طناب نخاعی توسط محقق مورد بررسی قرار نگرفته است ولی به علت وجود دلایلی چون بالا بودن مقادیر کنترل پروتئین BDNF در FHL، کاهش معنی‌دار آن ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تمرین، درگیر بودن عضله FHL در این نوع فعالیت، تأکید مطالعات گذشته بر توانایی BDNF در انجام عملکرد خود از طریق مسیرهای رو به عقب در جسم سلولی و آکسون، حضور این نوروتروفین و گیرنده آن در NMJ، و در نهایت ویژگی‌های فیزیولوژیکی FHL شامل سرعت بالا در هدایت

1. Myosin heavy chain
2. Neuromuscular junction

پتانسیل عمل، ابعاد بزرگ جسم سلولی و سطح مقطع آکسون عصب حرکتی^۱، سرعت بالا در رهایش و جذب کلسیم و عوامل دیگر (۳۸)، محتمل است این فاکتور در نقاط زمانی کمتر از ۲۴ ساعت به حداکثر مقدار خود رسیده و یا بدون هیچ گونه افزایشی در محل اتصال عصب به عضله جهت انجام اعمال مذکور به مصرف رسیده باشد، یا به علت انتقال سریعتر در مسیر رو به عقب، در جسم سلولی و NMJ مصرف شده باشد. لذا نیاز به بررسی نقاط زمانی بیشتر وجود دارد. همچنین سریع‌تر شدن مسیر ترشحی BDNF و در نتیجه نبود امکان تجمع پروتئین‌ها در داخل سلول برای مدت بیشتر، همراستا با دلیل مطرح شده برای یافته‌های کوپینی^۲ و گمز-پنیلا^۳ نیز از دلایل قابل ذکر است. از طرفی طبق یافته‌ی برخی مقالات، BDNF عامل بازدارنده هاپیروتروپی بوده و موجب مهار میوزنیکی می‌شود و در زمان هاپیروتروپی و تمایز کاهش پیدا می‌کند (۴۰). لذا باتوجه به ماهیت تمرین مقاومتی و تاثیر آن بر عضله FHL که باعث هاپیروتروپی این عضله می‌شود، احتمال کاهش پروتئین BDNF در این عضله وجود دارد.

با توجه به مطالعه دشن^۳ مبنی بر تأثیرات معنی‌دار تمرین مقاومتی بر بازسازی ساختاری NMJ و اجزاء آن و در نتیجه افزایش انتقال عصبی مستقل از تغییر در خصوصیات تار عضلانی (۳۶)؛ نقش BDNF در رهایش پیش سیناپسی استیل‌کولین (۹) و در NMJ (۳۹؛ ۳۷؛ ۲۶)، و در نهایت زمانهای مشخص شده جهت بیان BDNF بعد از فعالیت‌های بدنی متفاوت (۱۷، ۲۹، ۳۰) در SOL، افزایش معنی‌دار این پروتئین ۲۴ ساعت بعد از تمرین انتظار می‌رفت؛ ولی به نظر می‌رسد با وجود تفاوت‌های بین دو نوع عضله کند انقباض SOL و تند انقباض FHL، و فعالیت کمتر و احتمالاً ناکافی عضله SOL در مقایسه با سایر مطالعات، عدم معنی‌داری افزایش پروتئین BDNF، ۲۴ ساعت بعد از تمرین در این عضله محتمل باشد. همچنین احتمالاً عدم معنی‌داری کاهش این پروتئین، ۴۸ ساعت بعد از تمرین نیز به علت مذکور رخ داده باشد. به این معنی که به دلیل تمایل به افزایش این پروتئین در نقطه زمانی ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت بعد از تمرین تمایل به کاهش و مصرف شدن داشته است ولی احتمالاً به دلیل درگیری کمتر نیاز زیادی به مصرف آن وجود نداشته است؛ و یا حتی احتمال دارد نقاط زمانی متفاوتی جهت مشاهده افزایش و کاهش معنی‌دار این پروتئین وجود داشته باشد. لذا احتمال دارد با بررسی نقاط زمانی بیشتری بین ۲۴ و ۴۸ ساعت، افزایش معنی‌دار این پروتئین و با بررسی نقاط زمانی بیشتر از ۴۸ ساعت، کاهش این پروتئین را مشاهده کرد، و با استفاده از بار تمرینی بیشتر از ۳۰٪ به طوری که موجب درگیری بیشتر این عضله شود، به نتایج مشخص‌تری دست یافت.

پژوهش حاضر همسو با تحقیقات قبلی، از تأثیر فعالیت‌بدنی بر پروتئین BDNF در عضله اسکلتی درگیر در فعالیت حمایت می‌کند. همچنین تمرین مقاومتی یک جلسه‌ای می‌تواند موجب تغییر سطوح این پروتئین در عضله FHL شود. از این رو با توجه به تنظیم متفاوت BDNF در دو عضله نعلی و FHL میتوان به نقش ویژه و متفاوت آن در هر کدام از عضلات تند انقباض و کند انقباض به صورت مجزا اشاره کرد.

1- Riccardo Cuppini 2007

2- Fernando Gomez-Pinilla 2001

3- Deschenes 2000

تشکر و قدردانی

در نهایت از جناب آقای دکتر حسن و جناب آقای دکتر مولی دانشیار دانشگاه تربیت مدرس، جناب آقای دانشمندی، دانشجوی دکتری ایمنولوژی همان دانشگاه و تمام عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش کمک کردند صمیمانه قدردانی می‌کنیم.

References

1. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. 2010. A simple role for BDNF in learning and memory?. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 3:1-9.
2. Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. 2005. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiology Aging*. 26:511-520.
3. Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW. 2004. The timecourse of induction of BDNF factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neuroscience Letters* . 363:43-48.
4. Berchtold N. 2001. Estrogen increases physical activity behaviour, and estrogen and activity interact to regulate BDNF gene expression in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*. 14:1992-2002.
5. Funakoshi H, Belluardo N, Arenas E, Yamamoto Y, Casabona A, Persson H, Ibanez CF. 1995. Musle-derived neurotrophin-4 as an activity-dependent trophic signal for adult motor neurons. *Science*. 268: 1495-1499.
6. Sagot Y, Rosse T, Vejsada R, Perrelet D, Kato AC. 1998. Differential effects of neurotrophic factors on motoneuron retrograde labeling in a murine model of motoneuron disease. *Neuroscience*. 18:1132-1141.
7. Ramon Y, Cajal yS. 1928. Degeneration and regeneration of the nervous system. UK Oxford University, editor. Oxford University Press. 769.
8. Murer MG, Yan Q, ozari R. 2001. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 63:71-124.
9. Mantilla CB, Sieck GC. 2003. Invited Review: Mechanisms underlying motor unit plasticity in the respiratory system. *Applied Physiology*. 94:1230-1241.
10. Carrasco DI, English AW. 2003. Neurotrophin 4/5 is required for the normal development of the slow muscle fiber phenotype in the rat soleus. *Experimental Biology*. 206:2191-2200.
11. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. 2002. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *Neurophysiology*. 88: 2187-2195.
12. Lu B. 2004. Acute and long-term synaptic modulation by neurotrophins. *Progress in Brain Research*. 146:137-150.
13. Arevalo A. 2000. TrkA immunoglobulin-like ligand binding domains inhabit spontaneous activation of the receptor. *Molecular and Cellular Biology*. 20:5908-5916.
14. Ernfors P, Merlio JP, Persson H. 1992. Cells Expressing mRNA for Neurotrophins and their Receptors During Embryonic Rat Development. *European Journal of Neuroscience*. 4:1140-1158.
15. Klein R, Nanduri V, Jing S, Lamballe F, Tapley P, Bryant S, Cardo CC, Jones KR, Reichardt LF, Barbacid M. 1991. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Cell*. 66:395-403.
16. Boyd JG, Gordon T. 2001. The neurotrophin receptors, trkB and p75, differentially regulate motor axonal regulation. *Neurobiology*. 49: 314-325.
17. Ogborn DI. 2007. Effect of exercise on tropomyosin-related kinase B receptor isoforms and ligands in skeletal muscle. *Muscle and nerve*. 45:385-391
18. Yano H, Chao MV. 2000. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharmacochemistry library*. 31: 253-260.

19. Nykjaer A, Willnow TE, Petersen CM. 2005. p75NTR--live or let die. *Current Opinion in Neurobiology*. 15:49-57.
20. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. 2004b. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. 20:2580-2590.
21. Pedersen BK. 2010. Muscles and their myokines. *Experimental Biology*. 214:337-346.
22. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. 1999. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neuroscience*. 34:125-132.
23. Adlard PA, Cotman CW. 2004. voluntary exercise protects against stress- induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience*. 124:985-992.
24. Tongiorgi E, Righi M, Cattaneo A. 1997. Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *Neuroscience*. 17:9492-9505.
25. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. 1995. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*. 373:109.
26. Sakuma K, Watanabe K, Yoshimoto K, Sano M, Uramoto I, Nakano H, Li YJ, Kaneda S, Sorimachi Y, Yoshimoto K, Yasuhara M, Totsuka T. 2001. A possible role for BDNFT NT-4 and TrkB in the spinal cord and muscle of rat subjected to mechanical overload, bupivacaine injection and axotomy. *Brain Research*. 907:1-19.
27. Cuppini R, Sartini S, Agostini D, Guescini M, Ambrogini P, Betti M. 2007. BDNF expression in rat skeletal muscle after acute or repeated exercise. *Archives Italiennes de Biologie*. 145:99-110.
28. Matthews VB, Åström MB, Chan MHS, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Åkerström T. 2009. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 52:1409-1418.
29. Ogborn DI, Gardiner PF. 2010. Effect of exercise and muscle type on BDNF, BDNF, and TrkB expression in skeletal muscle. *Muscle & Nerve*. 385-391.
30. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. 2001. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *European Journal of Neuroscience*. 13:1078-1084.
31. Rowell IB, Shepherd JT. 2001. Exercise: Regulation and intergration of multiple systems muscular adaptation. Gharakhanlou R, Azad A. 1. tehran. *omid*. 31-33
32. Wilmore JH, Costill DL. 2007. physiology of sport and exercise. Moeni Z, Rahmani nia F, Rajabi H, Alinejad H, Salami F. 1. Tehran. *mobtakeran*,
33. Godfrey JK. 2009. Interrupted Resistance Training and BMD in Growing Rats. *Sports Medicine*. 30:579 – 584.
34. Lee S, Farrar RP. 2003. Resistance Training Induces Muscle-Specific Changes in Muscle Mass and Function in Rat. *Exercise physiology online*. 6:80-87.
35. Ghanbari-Niak IA. 2007. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 361:841-846.
36. Deschenes MR, Judelson DA, Kraemer WJ, Meskaitis VJ. 2000. Effects of Resistance Training on Neuromuscular Junction Morphology. *Muscle Nerve*. 23:1576-1581.
37. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. 1993. Defferential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *cell Biology*. 123: 455-465.
38. Lim KCh, Lim ST, Federoff HJ. 2003. Neurotrophin secretory pathways and synaptic plasticity. *Neurobiology of Aging*. 24:1135-1145.

39. Gonzalez M, Ruggiero F, Chang Q, Shi Y, Richi M, Kraner S. 1999. Disruption of TrkB-mediated signaling induces disassembly of postsynaptic receptor cluster at neuromuscular junction. *Neuron*. 24:567-583.
40. Mousavi, K. Jasmin, BJ. 2006. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *Neuroscience*. 26:5739-5749