

Original Article

Effect of aerobic training on heat shock protein 27 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampus and prefrontal cortex of type II diabetic rats

Saeed Dabagh Nikukheslat¹, Poursan Karimi¹, Iraj Sadri^{2*}

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

²Neurosciences Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: sadri@gmail.com

Received: 4 Jul 2019 Accepted: 14 Jul 2019 First Published online: 17 April 2021

Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):92-99

Abstract

Background: According to the experimental studies, the levels of heat shock protein 27 (HSP27) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are decreased in diabetes which is associated with impaired cognitive function in the brain. Therefore, the increased expression of these two proteins in some brain regions associated with learning and memory can be one of the positive effects of aerobic training on cognition improvement at diabetes. The aim of the present study was to evaluate the effects of aerobic treadmill exercise training (ATET) on HSP27 and BDNF proteins in the prefrontal cortex and hippocampus of streptozotocin (STZ)-induced diabetes in rats.

Methods: Twenty healthy adult male Wistar rats approximately 3-month old, weighing 250 ± 25 gr were used in this study. Experimental diabetes was induced by a high-fat diet (HFD) for 4 weeks and a low dose of STZ (35 mg/kg, intraperitoneally). Then diabetic animals were divided into two groups (n=10 per each group): control group (C) and aerobic training group (E). The exercise program was treadmill running at 13 m/min, 25 min/day, for 5 days/week at 0° slope for the first week, with a gradual increase to 27 m/min for 60 min/day in week 8. Un-paired t-test was used to compare two groups with the considered significant at $p < 0.05$.

Results: The results showed that ATET significantly increased protein expression of HSP27 and BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex as compared to C group.

Conclusion: Our findings showed that aerobic treadmill exercise program can increase the protein expression of HSP27 and BDNF associated with cognition and synaptic plasticity and thus counteract the neurodegenerative diseases of the nervous system.

Keywords: Aerobic treadmill exercise, BDNF, Hippocampus, HSP 27, Prefrontal cortex

How to cite this article: Dabagh Nikukheslat S, Karimi P, Sadri I. [Effect of aerobic training on heat shock protein 27 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampus and prefrontal cortex of type II diabetic rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):92-99. Persian.

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی بر پروتئین شوک حرارتی ۲۷ و فاکتور رشد عصبی مشتق شده از مغز در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های دیابتی نوع دو

سعید دباغ نیکوخصلت^۱، پوران کریمی^۱، ایرج صدری^{۲*}

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 *نویسنده مسئول؛ ایمیل: sadri@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۴/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۴۰۰/۱/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۹۹-۹۲:(۱)۴۳:۱۴۰

چکیده

زمینه: مطالعات تجربی گزارش کرده‌اند که سطوح پروتئین شوک حرارتی ۲۷ (HSP27) و فاکتور رشد عصبی مشتق شده از مغز (BDNF) در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد که با اختلالات شناختی در مغز همراه است. بنابراین افزایش بیان این دو پروتئین در قسمت‌هایی از مغز که با یادگیری و حافظه در ارتباط هستند، می‌تواند یکی از اثرات مثبت تمرین هوازی بر بهبود شناخت در بیماران دیابتی باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی روی تردمیل (ATET) بر پروتئین‌های HSP27 و BDNF در قشر پیش پیشانی و هیپوکامپ موش‌های صحرایی با دیابت القا شده توسط استرپتوزوتوسین (STZ) بود.

روش کار: در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار حدود ۳ ماهه با وزن 25 ± 25 گرم استفاده شد. دیابت با رژیم غذایی پرچرب (HFD) به مدت ۴ هفته و دوز پایین STZ (۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت تزریق درون صفاقی) القا شد. سپس حیوانات دیابتی به دو گروه ۱۰ تاپی گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E) تقسیم شدند. برنامه تمرینی در هفته اول با سرعت ۱۳ متر در دقیقه، ۲۵ دقیقه در روز، به مدت ۵ روز در هفته و با شیب صفر درجه شروع و به تدریج در هفته هشتم به سرعت ۲۷ متر بر دقیقه و مدت ۶۰ دقیقه در روز افزایش یافت. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تی مستقل در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هشت هفته ATET بیان پروتئین‌های HSP27 و BDNF را در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی نسبت به گروه کنترل افزایش داد.

نتیجه‌گیری: ATET می‌تواند عوارض ناشی از دیابت را کاهش داده و بیان پروتئین‌های HSP27 و BDNF مرتبط با شناخت و شکل‌پذیری سیناپسی را افزایش دهد و در نتیجه با بیماری‌های نورودژنراتیو سیستم عصبی مقابله کند.

کلید واژه‌ها: BDNF، HSP27، تمرین هوازی روی تردمیل، قشر پیش پیشانی، هیپوکامپ

نحوه استناد به این مقاله: دباغ نیکوخصلت س، کریمی پ، صدری ا. تأثیر تمرین هوازی بر پروتئین شوک حرارتی ۲۷ و فاکتور رشد عصبی مشتق شده از مغز در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های دیابتی نوع دو. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۹۹-۹۲:(۱)۴۳:۱۴۰

حق تالیف برای مولف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر گردیده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

تمرین هوازی باعث افزایش سطوح ژن BDNF در هیپوکامپ می‌شود. بیان بالای ژن BDNF در هیپوکامپ و قشر مخ، نقش حیاتی این پروتئین در عملکرد صحیح مغز را نشان می‌دهد و کاهش بیان آن در هیپوکامپ ممکن است موجب بیماری‌های شایعی مانند آلزایمر و افسردگی شود (۷). طبق نتایج آزمایش‌هایی که در مورد تاثیر تمرین هوازی بر حافظه انجام شده، افزایش میزان تولید BDNF می‌تواند بر یادگیری و حافظه تاثیر مثبت داشته باشد. بنابراین با انجام تمرینات هوازی، میزان جریان خون در مغز، تعداد سلول‌های مغز در ناحیه هیپوکامپ و ترشح مولکول‌های حفاظتی مانند BDNF افزایش می‌یابد (۸). مجموعه این فرآیندها می‌تواند موجب بهبود حافظه و تعویق بیماری آلزایمر شود. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که سطوح پروتئین BDNF در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد که با اختلالات شناختی همراه است (۹، ۱۰). بنابراین افزایش بیان BDNF در ساختارهای مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه، یکی از مکانیسم‌های تاثیر مثبت تمرین هوازی بر بهبود شناخت در بیماران دیابتی است و شدت و مدت برنامه تمرینی در این بین نقش زیادی دارد. برای بررسی مکانیسم‌های مولکولی عملکرد شناختی تمرینات هوازی، اثرات هشت هفته ATET روی HSP27 و BDNF در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ مطالعه شد.

روش کار

حیوانات و طرح پژوهش

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی بود. بیست موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، حدود ۳ ماهه با وزن 25 ± 250 گرم، از دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شد. حیوانات به صورت جفت تحت دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰٪، با یک چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته (۷ قبل از ظهر الی ۷ بعد از ظهر) با دسترسی آزاد به غذا و آب در محل حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب (NSRC) دانشگاه علوم پزشکی تبریز نگهداری شدند. برای سازگاری با محیط و کاهش استرس، تمامی آزمایش‌ها پس از دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه و در آغاز چرخه شبانه در آزمایشگاه حیوانات شروع شد (۱۱).

الفا دیابت

برای الفا T₂DM، حیوانات به مدت ۴ هفته با یک رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ کالری از چربی، منبع آزاد) تغذیه شدند.

دیابت یک اختلال متابولیکی است که با افزایش قندخون ناشی از ترشح و یا پیامدهی نامناسب انسولین مشخص می‌شود. شیوع فعلی دیابت نوع ۲ (T₂DM) بیش از ۳۶ میلیون نفر است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به ۶۶ میلیون افزایش یابد (۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که دیابت به ساختار و عملکرد سیناپسی آسیب می‌رساند و باعث اختلال در نوروپلاستیستی هیپوکامپ شده و اختلالات یادگیری و حافظه ایجاد می‌شود (۲). دیابت نوع ۲ یک وضعیت التهابی است که باعث الفا پاسخ پروتئین‌های شوک حرارتی می‌شود. پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) مجموع پروتئین‌هایی هستند که در شرایط استرسی در سلول بیان شده و در حفاظت از بافت‌ها بعد از استرس و جراحی نقش مهمی داشته و نبود یا کمبود آن‌ها منجر به افزایش مرگ‌ومیر سلولی می‌شود. بیان فزاینده HSP27 به طور مثبت بر رشد سلول‌های جوان در نورون‌های عقده ریشه پشتی تاثیر گذاشته و طول و شاخه‌های آن را افزایش می‌دهد، در حالی که کاهش HSP27 این فرآیند را تضعیف می‌کند (۳). همچنین HSP27 در مقابل آسیب حاد عصبی نقشی پیشگیرانه دارد، به طوری که نورون‌های حرکتی جوان را از مرگ سلول حفظ می‌کند و علاوه بر آن القا و فسفوریلاسیون HSP27 در نورون‌های بالغ در مقابل مرگ ناشی از آسیب دیدگی عصبی نقش حفاظتی دارد (۴). اثر تمرین هوازی روی افزایش پروتئین‌های شوک حرارتی کوچک (sHSP) و پروتئین‌های پیش و پس سیناپسی در هیپوکامپ موش‌ها نشان می‌دهد که افزایش sHSP در اثر تمرین هوازی، با افزایش قوی در پروتئین پیش سیناپسی SNAP-25 و پروتئین‌های پس سیناپسی NR2b و PSD 95 هم‌زمان است (۵). باینکه در چندین پژوهش تاثیر دوره‌های مختلف فعالیت مقاومتی، هوازی و بی‌هوازی به صورت یک وهله‌ای و با شدت‌های مختلف بر HSP27 بررسی شده است، اما مطالعه‌ای که تاثیر تمرین هوازی بر بیان HSP27 در مدل دیابتی را بررسی کند یافت نشد. لذا آگاهی از تاثیر برنامه تمرین هوازی با مدت و شدت‌های مختلف روی ساختار و عملکرد پروتئین‌های شوک حرارتی در دیابتی‌ها اهمیت دارد. نوروتروفین ماده‌ای است که زنده ماندن و بازسازی سلول‌های عصبی را تقویت کرده و باعث تقویت و تحریک و رشد نورون‌ها شده و برای حافظه ضروری است. BDNF از خانواده نوروتروفین‌هاست که سبب گسترش شبکه عصبی شده و یکی از تیروزین کینازهای خاصی است که سبب راه‌اندازی آبشارهای درون‌سلولی و در نهایت تولید و تمایز نورون‌های جدید می‌شود. این ماده یک میانجی برای اثرات سیناپسی، اتصالات عصبی و پلاستیستی در مغز است (۶).

در دقیقه سانتریفوژ شد. روش برادفورد (بیو-راد، هرکیولس، کالیفرنیا، آمریکا) برای محاسبه مقدار پروتئین در هر نمونه استفاده شد. مقادیر برابر پروتئین کل روی ژل ۱۰٪ سدیم-دودسیل سولفات-پلی آکریل آمید (SDS-polyacrylamide) برای الکتروفورز بارگذاری شد. پروتئین‌ها به غشا پلی وینیلیدین فلوراید (PVDF) منتقل شدند (جی ای هلسکیر بیوساینس، آرلینگتون هایمز، ایلینویز، آمریکا) و با محلول بلوک‌کننده در فسفات بافر شور حاوی ۱٪ Tween (PBST) برای انسداد پیوندهای غیراختصاصی به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. سپس بلوک‌ها در معرض آنتی‌بادی‌های اولیه پلی کلونال متفاوت خرگوش (سانتاکروز تکنولوژی، سانتاکروز، کالیفرنیا، آمریکا) از HSP27 (sc-1048) و BDNF (sc-546) و بتا‌کتین به مدت یک شب در ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. پس از سه بار شستشوی غشا با PBS، بلوک‌ها با آنتی‌بادی هورس رادیش پراکسیداز (HRP) مزدوج شده با آنتی‌بادی ضدخرگوشی ثانویه، به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند.

کیت Enhanced Chemiluminescence, ECL (بیو-راد) برای تشخیص توسعه باندهای پروتئین هدف، استفاده و تراکم باندها با نرم‌افزار تصویر J محاسبه شد. بتا‌کتین به عنوان کنترل بارگذاری داخلی استفاده شد.

روش‌های آماری برای تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق

جهت طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) و برای مقایسه بین گروهی از آزمون تی مستقل استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تاثیر ATET بر بیان پروتئین HSP 27

نتایج وسترن بلات نشان داد که هشت هفته ATET به طور معنی‌داری بیان پروتئین HSP27 را در هیپوکامپ ($P < 0.001$) و قشر پیش‌پیشانی ($P < 0.01$) نسبت به گروه کنترل افزایش داد (تصویر ۱، ب).

تاثیر ATET بر بیان پروتئین BDNF

نتایج وسترن بلات نشان داد که هشت هفته ATET به طور معنی‌داری بیان پروتئین BDNF را در هیپوکامپ ($P < 0.001$) و قشر پیش‌پیشانی ($P < 0.01$) نسبت به گروه کنترل افزایش داد (تصویر ۲، ب).

سپس، دوز پایین STZ (۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) محلول در ۱۰ میلی‌مول بافر سترات درون صفاقی تزریق شد. وضعیت هایپرگلیسمیک (قند خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ۳ روز پس از تزریق با گلوکومتر تایید شد. سپس، حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (C) و تمرین هوازی (E) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین هوازی

تمام جلسات تمرینی با نظارت فیزیولوژیست ورزشی بود. بعد از ۳ روز آشنایی با تردمیل برای حذف اثرات جدید در شروع تمرین، حیوانات روی تردمیل موتوردار ۵ کاناله (مدل T510E، شرکت وسایل تشخیصی و تحقیقاتی توپ‌آن، تایوان) ۱۰ دقیقه در روز با سرعت ۸ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه دویدند (۱۲). شوک الکتریکی مداوم برای اجبار حیوانات به دویدن استفاده شد (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر). پس از دوره آشناسازی، موش‌ها در کل به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ روز تمرین کردند. در ابتدا هر جلسه به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه روی تردمیل با شیب صفر درجه گرم کردن انجام شده و سپس بصورت هفته اول (۱۳ متر بر دقیقه برای ۲۵ دقیقه در روز)، هفته دوم (۱۵ متر بر دقیقه برای ۳۰ دقیقه در روز)، هفته سوم (۱۷ متر بر دقیقه برای ۳۵ دقیقه در روز)، هفته چهارم (۱۹ متر بر دقیقه برای ۴۰ دقیقه در روز)، هفته پنجم (۲۱ متر در دقیقه برای ۴۵ دقیقه در روز)، هفته ششم (۲۳ متر در دقیقه برای ۵۰ دقیقه در روز)، هفته هفتم (۲۵ متر در دقیقه برای ۵۵ دقیقه در روز) و هفته هشتم (۲۷ متر در دقیقه برای ۶۰ دقیقه در روز) وارد فاز اصلی تمرین شدند. حیوانات گروه کنترل هر روز ۱۰ دقیقه بدون تمرین هوازی روی تردمیل قرار داده شدند.

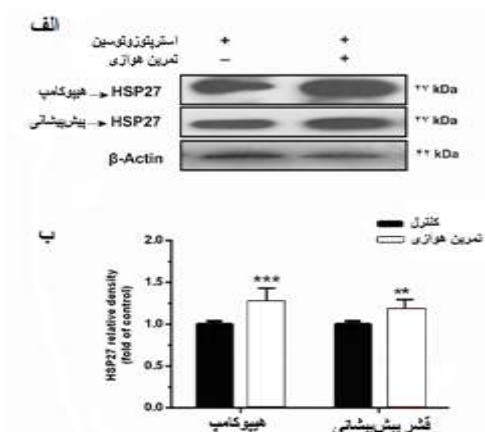
آماده سازی نمونه‌ها

دو روز پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و پس از کشتن حیوانات با گیوتن، بافت هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی آن‌ها بلافاصله استخراج و در نیتروژن -80°C برای تجزیه و تحلیل بیشتر ذخیره شد. متغیرها با روش وسترن بلات سنجیده شدند.

مراحل بلا تیگ

نمونه‌های منجمد با بافر لیز کوکتیل (۲۰۰ میکرولیتر) حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و فسفاتاز با یک هموژنیزور پلترون PRO250 (پروساینتیفیک، آکسفورد، CT) هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با ۱۲۰۰۰ دور

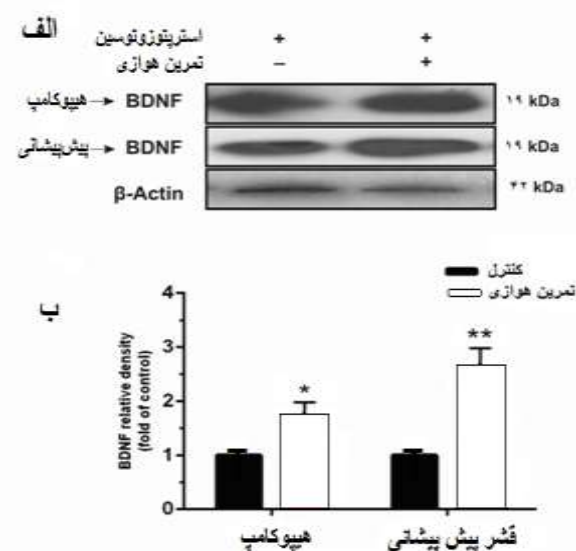
مخچه افزایش می‌یابد (۱۳). همچنین سطوح بافتی HSP در بیماری دیابت نوع یک و دو کاهش می‌یابد که با عوارض ثانویه مانند تاخیر بهبود زخم همراه است. همچنین HSP27 در حفاظت عملکرد اعصاب شرکت می‌کند طوری که کاهش آن در بیماران دیابتی موجب تسریع نوروپاتی دیابتی می‌شود (۱۴). بنابراین مداخلات درمانی با هدف افزایش بیان پروتئین HSP27 ممکن است بر عوارض ثانویه دیابت موثر باشد. توث و همکاران نشان دادند که افزایش بیان HSP27 منجر به بهبود اختلالات یادگیری و حافظه در مدل آژایمر موش کوچک آزمایشگاهی می‌شود (۱۵). در مطالعه حاضر تمرین هوازی روی نوارگردان در موش‌های صحرایی دیابتی به‌طور معنی‌داری منجر به افزایش بیان پروتئین HSP27 در هیپوکامپ و قشر پیشانی در مقایسه با گروه کنترل شد. در همین راستا، هونگ و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی منجر به افزایش بیان HSP27 در بافت قلب و هسته منزوی در موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک می‌شود (۱۶). همچنین هو و همکاران گزارش کردند که تمرین ارادی به مدت ۷ روز منجر به افزایش بیان پروتئین HSP27 در هیپوکامپ موش صحرایی می‌شود (۵). همچنین جی-هایون و همکاران در تحقیقی که به تازگی روی زنان سالمند انجام دادند، گزارش کردند که هر دو تمرین هوازی داخل آب و سالن ژیمنازیوم سرپوشیده، باعث افزایش HSP27 در نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها می‌شود (۱۷). با اینکه مکانیسم دقیق افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی توسط تمرین هوازی به‌طور کامل هنوز مشخص نیست، ولی دويدن روی نوارگردان ممکن است به‌عنوان عامل استرس‌زا برای موش‌ها باشد. در حیواناتی که به دلیل ترس از دریافت شوک می‌دوند مقدار هورمون‌های آدرنالی افزایش می‌یابد که تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید را در هیپوکامپ مهار کرده و افزایش کورتیکواستروئیدها و استرس را نشان می‌دهند (۱۸). در نتیجه تمرین طولانی‌مدت تغییرات مولکولی بیشتری در HSP27 ایجاد می‌کند. همچنین تغییرات وزنی حیوانات که بعد از هشت هفته دوره تمرینی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد، می‌تواند دلیل افزایش HSP27 باشد اما پژوهشی که رابطه HSP27 با وزن را بررسی کند، وجود ندارد و سازوکارهای این ارتباط هنوز ناشناخته است. همچنین طبق تحقیق یوان و همکاران مکانیسم افزایش HSP27 در یک جلسه تمرین هوازی در عضلات اسکلتی، از طریق افزایش بیان AMPK α 2 و به دنبال آن افزایش MPK α است (۱۹). بنابراین انجام تمرین هوازی طولانی‌مدت، می‌تواند با افزایش دمای بدن، افزایش تجمع اسید لاکتیک، آسیب عضلانی، استرس اکسایشی، اختلال در هموستاز کلسیم و محرومیت و فقدان گلوکز به پاسخ



تصویر ۱: تاثیر ATET روی پروتئین HSP 27 در هیپوکامپ و قشر پیشانی موش‌های دیابتی.

الف: تصویر ایمونوبلاتینگ HSP 27 و بتاآکتین گروه‌های مختلف.

ب: بیان پروتئین HSP 27 در هیپوکامپ و قشر پیشانی در گروه کنترل و گروه تمرین هوازی. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد نشان داده شده است. (***) $P < 0.001$ و (***) $P < 0.001$



تصویر ۲: تاثیر ATET روی پروتئین BDNF در هیپوکامپ و قشر پیشانی موش‌های دیابتی.

الف: تصویر ایمونوبلاتینگ BDNF و بتاآکتین گروه‌های مختلف.

ب: بیان پروتئین BDNF در هیپوکامپ و قشر پیشانی در گروه کنترل و گروه تمرین هوازی. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد نشان داده شده است. (***) $P < 0.001$ و (***) $P < 0.001$

بحث

براساس مطالعات قبلی، به دنبال گرمای زیاد (هایپرترمی، Hyperthermia) پروتئین HSP 27 در محل شکاف سیناپسی و زیاده‌های سلول‌های گلیال در اطراف شکاف سیناپسی

استرسی و در نتیجه افزایش بیان پروتئین‌های شوک گرمایی در بافت مغز (هیپوکامپ) منجر شود (۲۰) که فواید محافظتی بسیاری در سلول‌های عصبی همراه دارد و ممکن است از تجمع پروتئین‌های متراکم شده و غیرطبیعی در سیستم عصبی جلوگیری کند و یک پاسخ جبرانی جهت کاهش اختلال عملکرد سیناپسی بوده و در نتیجه با بیماری‌های نورودژنراتیو مقابله کند. مطالعات بالینی و تجربی زیادی گزارش کرده‌اند که مهار یا کاهش بیان BDNF منجر به اختلالات یادگیری و شناختی می‌شود (۲۱). از طرف دیگر اثرات مفید تمرین هوازی بر عملکرد شناخت در جوانان و انسان تایید شده است (۲۲). در واقع تمرین هوازی منجر به بهبود عملکرد عصبی از طریق افزایش آزادسازی فاکتورهای رشد عصبی مانند BDNF می‌شود. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تمرین هوازی باعث افزایش تولید نوروپپتیدها و نوروتروفین‌ها مانند نوروتنسنین و BDNF در هیپوکامپ می‌شود. این عوامل در بقا سلول‌های عصبی، تمایز، اتصال و شکل‌پذیری سیناپسی دخیل هستند (۲۳). همچنین چند هفته فعالیت ورزشی مداوم بیان ژن‌های BDNF و فاکتور رشد عصبی (NGF) را افزایش می‌دهد (۲۴). فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به افزایش بیان BDNF در قشر مغز و هیپوکامپ شود که با تقویت عملکرد شناختی، از طریق بهبود پلاستیسیته سیناپسی در هیپوکامپ، همراه است (۱۱). در این راستا، مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که تمرین هوازی بیان BDNF را در دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهد (۲۵). بنابراین افزایش بیان BDNF در ساختارهای مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه، یکی از مکانیسم‌های دخیل در عملکرد مثبت تمرین هوازی بر بهبود شناخت در بیماران دیابتی است. مکانیسم اصلی افزایش پروتئین BDNF توسط تمرین هوازی هنوز به‌طور دقیق معلوم نیست ولی اخیراً چندین مکانیسم توسط برخی محققین مطرح شده است. ماریوسی و همکاران و سما و همکاران در تحقیقی مشابه، افزایش بیان BDNF بر اثر تمرین هوازی را در ارتباط با کتون تری‌هیدروکسی‌بوتیرات (3hydroxybutyrate, OHB) یا همان بتا هیدروکسی‌بوتیرات (β -hydroxybutyrate) گزارش کردند. آنها دریافتند که تمرین هوازی اختیاری سطوح پلاسمایی 3OHB را افزایش می‌دهد و همبستگی مثبت معنی‌داری بین تجمع 3OHB در خون و سطوح پروتئین BDNF هیپوکامپ وجود دارد و 3OHB برای تحریک BDNF مستقیم بر نورون‌ها عمل می‌کند که این مکانیسم می‌تواند در تأثیر سودمند فعالیت ورزشی شدید روی شناخت، مشارکت داشته باشد (۲۶، ۲۷). همچنین کریستیان و همکاران گزارش کردند که تمرین هوازی از طریق مسیر PGC-1 α /FNDC5 باعث افزایش BDNF می‌شود. تمرین هوازی منجر به افزایش

استرسی و در نتیجه افزایش بیان پروتئین‌های شوک گرمایی در بافت مغز (هیپوکامپ) منجر شود (۲۰) که فواید محافظتی بسیاری در سلول‌های عصبی همراه دارد و ممکن است از تجمع پروتئین‌های متراکم شده و غیرطبیعی در سیستم عصبی جلوگیری کند و یک پاسخ جبرانی جهت کاهش اختلال عملکرد سیناپسی بوده و در نتیجه با بیماری‌های نورودژنراتیو مقابله کند. مطالعات بالینی و تجربی زیادی گزارش کرده‌اند که مهار یا کاهش بیان BDNF منجر به اختلالات یادگیری و شناختی می‌شود (۲۱). از طرف دیگر اثرات مفید تمرین هوازی بر عملکرد شناخت در جوانان و انسان تایید شده است (۲۲). در واقع تمرین هوازی منجر به بهبود عملکرد عصبی از طریق افزایش آزادسازی فاکتورهای رشد عصبی مانند BDNF می‌شود. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تمرین هوازی باعث افزایش تولید نوروپپتیدها و نوروتروفین‌ها مانند نوروتنسنین و BDNF در هیپوکامپ می‌شود. این عوامل در بقا سلول‌های عصبی، تمایز، اتصال و شکل‌پذیری سیناپسی دخیل هستند (۲۳). همچنین چند هفته فعالیت ورزشی مداوم بیان ژن‌های BDNF و فاکتور رشد عصبی (NGF) را افزایش می‌دهد (۲۴). فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به افزایش بیان BDNF در قشر مغز و هیپوکامپ شود که با تقویت عملکرد شناختی، از طریق بهبود پلاستیسیته سیناپسی در هیپوکامپ، همراه است (۱۱). در این راستا، مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که تمرین هوازی بیان BDNF را در دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهد (۲۵). بنابراین افزایش بیان BDNF در ساختارهای مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه، یکی از مکانیسم‌های دخیل در عملکرد مثبت تمرین هوازی بر بهبود شناخت در بیماران دیابتی است. مکانیسم اصلی افزایش پروتئین BDNF توسط تمرین هوازی هنوز به‌طور دقیق معلوم نیست ولی اخیراً چندین مکانیسم توسط برخی محققین مطرح شده است. ماریوسی و همکاران و سما و همکاران در تحقیقی مشابه، افزایش بیان BDNF بر اثر تمرین هوازی را در ارتباط با کتون تری‌هیدروکسی‌بوتیرات (3hydroxybutyrate, OHB) یا همان بتا هیدروکسی‌بوتیرات (β -hydroxybutyrate) گزارش کردند. آنها دریافتند که تمرین هوازی اختیاری سطوح پلاسمایی 3OHB را افزایش می‌دهد و همبستگی مثبت معنی‌داری بین تجمع 3OHB در خون و سطوح پروتئین BDNF هیپوکامپ وجود دارد و 3OHB برای تحریک BDNF مستقیم بر نورون‌ها عمل می‌کند که این مکانیسم می‌تواند در تأثیر سودمند فعالیت ورزشی شدید روی شناخت، مشارکت داشته باشد (۲۶، ۲۷). همچنین کریستیان و همکاران گزارش کردند که تمرین هوازی از طریق مسیر PGC-1 α /FNDC5 باعث افزایش BDNF می‌شود. تمرین هوازی منجر به افزایش

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که تمرین هوازی روی تردمیل با افزایش بیان پروتئین‌های HSP27 و BDNF ممکن است از تجمع پروتئین‌های متراکم شده و غیرطبیعی در سیستم عصبی جلوگیری کند و یک پاسخ جبرانی جهت کاهش اختلال عملکرد سیناپسی بوده و در نتیجه با بیماری‌های نورودژنراتیو سیستم عصبی مقابله کند. تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌های اساسی در توانایی تمرین هوازی برای پیشگیری از نقص شناختی ناشی از دیابت در پروتئین‌های سیناپسی لازم است. نوآوری تحقیق حاضر بررسی بیان پروتئین‌های یاد شده در حیوانات دیابتی بود که از نقاط قوت این تحقیق است ولی از طرف دیگر محدودیت‌هایی از جمله نژاد، جنس و سن موش‌ها و انجام تست‌های شناختی نیز وجود داشت که برای تحقیقات آینده پیشنهاد می‌شود.

قدردانی

از تمامی دست‌اندرکاران دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در انجام این پایان‌نامه به شماره تصویب ۸۶ مورخه ۱۳۹۵/۱۲/۲۵ یاری کردند، تقدیر و تشکر می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع IR.TBZMED.VCR.REC.1398.092 تایید شده است.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌کند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار

این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

س، د و پ، ک و ا، ص طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را عهده داشته و مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خواننده و تایید کرده اند.

References

1. Wang J, Gong B, Zhao W, Tang C, Varghese M, Nguyen T, et al. Epigenetic mechanisms linking diabetes and synaptic impairments. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):645-54. doi: 10.2337/db13-1063. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24154559.
2. Matsunaga Y, Negishi T, Hatakeyama A, Kawagoe Y, Sawano E, Tashiro T. Impairment of synaptic development in the hippocampus of diabetic Goto-Kakizaki rats. *Int J Dev Neurosci*. 2016 Oct;53:58-67. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.07.004. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27444810.
3. Morawin B, Rynkiewicz M, Orysiak J, Rynkiewicz T, Zembroń-Lacny A. Exercise Training-Induced Changes in Inflammatory Mediators and Heat Shock Proteins in Canoeists. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*. 2014;8(4):27-34. doi: 10.14195/2182-7087_ex2 018_57
4. Zimmerman M, Rolandsson Enes S, Skärstrand H, Pourhamidi K, Gottsäter A, Wollmer P, et al. Temporal trend of autonomic nerve function and HSP27, MIF and PAI-1 in type 1 diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017 Mar 20;8:15-21. doi: 10.1016/j.jcte.2017.03.001. PMID: 29067254; PMCID: PMC5651332.
5. Hu S, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Frautschy SA. Exercise can increase small heat shock proteins (sHSP) and pre- and post-synaptic proteins in the hippocampus. *Brain Res*. 2009 Jan 16;1249:191-201. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.054. Epub 2008 Nov 5. PMID: 19014914; PMCID: PMC3307371.
6. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*. 2016 May 1;131:142-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26545456.
7. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002 Apr;30(2):75-9. doi: 10.1097/00003677-200204000-00006. PMID: 11991541.
8. Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Miladi-Gorji H, Safari M. Enhancing hippocampal neuronal numbers in morphine-dependent rats by voluntary exercise through a brain-derived neurotrophic factor-mediated mechanism. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health*. 2015 Jan 1;2(1).
9. Li B, Lang N, Cheng ZF. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity: a Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Neurobiol*. 2016 Oct;53(8):5492-9. doi: 10.1007/s12035-015-9461-2. Epub 2015 Oct 10. PMID: 26454822.
10. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 May;227(1):93-100. doi: 10.1007/s00213-012-2942-3. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23263460.
11. Ramos-Miguel A, Honer WG, Boyda HN, Sawada K, Beasley CL, Procyshyn RM, et al. Exercise prevents downregulation of hippocampal presynaptic proteins following olanzapine-elicited metabolic dysregulation in rats: Distinct roles of inhibitory and excitatory terminals. *Neuroscience*. 2015 Aug 20;301:298-311. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.022. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26086543.
12. Fernandes J, Baliego LG, Peixinho-Pena LF, de Almeida AA, Venancio DP, Scorza FA, et al. Aerobic exercise attenuates inhibitory avoidance memory deficit induced by paradoxical sleep deprivation in rats. *Brain Res*. 2013 Sep 5;1529:66-73. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.019. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23895766.
13. Bechtold DA, Brown IR. Heat shock proteins Hsp27 and Hsp32 localize to synaptic sites in the rat cerebellum following hyperthermia. *Molecular brain research*. 2000 Feb 22;75(2):309-20. doi: 10.1016/S0169-328X(99)00323-X
14. Jakhotia S, Sivaprasad M, Shalini T, Reddy PY, Viswanath K, Jakhotia K, et al. Circulating levels of Hsp27 in microvascular complications of diabetes: prospects as a biomarker of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018 Feb 1;32(2):221-5.
15. Tóth ME, Szegedi V, Varga E, Juhász G, Horváth J, Borbély E, et al. Overexpression of Hsp27 ameliorates symptoms of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice. *Cell Stress and Chaperones*. 2013 Nov 1;18(6):759-71.
16. Hung CH, Chen YW, Shao DZ, Chang CN, Tsai YY, Cheng JT. Exercise pretraining attenuates endotoxin-induced hemodynamic alteration in type I diabetic rats.

- Appl Physiol Nutr Metab. 2008 Oct;33(5):976-83. doi: 10.1139/H08-081. PMID: 18923573.
17. Kim JH, Jung YS, Kim JW, Ha MS, Ha SM, Kim DY. Effects of aquatic and land-based exercises on amyloid beta, heat shock protein 27, and pulse wave velocity in elderly women. *Exp Gerontol*. 2018 Jul 15;108:62-68. doi: 10.1016/j.exger.2018.03.024. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29604402.
 18. Yang MY, Yoon JS, Park DR. The effect of acute exercise on expression of HSP27 related protein kinases and atypical MAPK signal pathway in mouse skeletal muscle. *The Korea Journal of Sport Science*. 2015;6(24):1047-58. http://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail?nodeId=NOD E06589408&language=en_US
 19. Yuan H, Wang T, Niu Y, Liu X, Fu L. AMP-activated protein kinase-mediated expression of heat shock protein beta 1 enhanced insulin sensitivity in the skeletal muscle. *FEBS Lett*. 2017 Jan;591(1):97-108. doi: 10.1002/1873-3468.12516. Epub 2016 Dec 28. PMID: 27928820.
 20. Akin S, Naito H, Ogura Y, Ichinoseki-Sekine N, Kurosaka M, Kakigi R, et al. Short-term treadmill exercise in a cold environment does not induce adrenal Hsp72 and Hsp25 expression. *J Physiol Sci*. 2017 May;67(3):407-413. doi: 10.1007/s12576-016-0473-0. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27470130.
 21. Wang Y, Liu H, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:66-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.023. Epub 2016 May 24. PMID: 27245919.
 22. Balsamo S, Willardson JM, Frederico Sde S, Prestes J, Balsamo DC, Dahan da CN, et al. Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Gen Med*. 2013 May 24;6:387-91. doi: 10.2147/IJGM.S35315. PMID: 23737675; PMCID: PMC3668090.
 23. Kim BK, Shin MS, Kim CJ, Baek SB, Ko YC, Kim YP. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil*. 2014 Feb 28;10(1):2-8. doi: 10.12965/jer.140086. PMID: 24678498; PMCID: PMC3952831.
 24. Ang ET, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors?. *Neuroscience*. 2003 May 8;118(2):335-45.
 25. Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, Shin KO, Kim KB, et al. The Effects of 12 Weeks Regular Aerobic Exercise on Brain-derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Factors in Juvenile Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2014 Aug;26(8):1199-204. doi: 10.1589/jpts.26.1199. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25202180; PMCID: PMC4155219.
 26. Marosi K, Kim SW, Moehl K, Scheibye-Knudsen M, Cheng A, Cutler R, et al. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *J Neurochem*. 2016 Dec;139(5):769-781. doi: 10.1111/jnc.13868. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27739595; PMCID: PMC5123937.
 27. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*. 2016 Jun 2;5:e15092. doi: 10.7554/eLife.15092. PMID: 27253067; PMCID: PMC4915811.
 28. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013 Nov 5;18(5):649-59. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24120943; PMCID: PMC3980968.
 29. Mattson MP. Evolutionary aspects of human exercise--born to run purposefully. *Ageing Res Rev*. 2012 Jul;11(3):347-52. doi: 10.1016/j.arr.2012.01.007. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22394472; PMCID: PMC3356485.