

Original Article

The metabolically effects of the short term endurance training among rat model of 6-hydroxydopamine Parkinson's disease

Zeinab Rezaee¹, Sayed Mohammad Marandi^{2*}, Hojjatallah Alaei³, Fahimeh Esfarjani²

¹PhD student in Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

²Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

³Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author; E-mail: S.m.marandi@spr.ui.ac.ir

Received: 10 October 2018 Accepted: 22 December 2018 First Published online: 18 July 2020
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August - September; 42(3):273-280

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is known to affects the Body weight. These changes are due to multifactorial different mechanisms and training can affect on these disorders. In this study, is assessed the effect of short term endurance training on weight changes and mRNA expression of Sirtuin 1 (SIRT-1) and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) in rats model of 6-OHDA.

Methods: In this empirical study, Parkinson's rats were made using stereotaxic device and by 8 μ g injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the Medial Forebrain Bundle (MFB). Thirty two male Wistar rats are assessed in experimental groups including: 1. Saline (Sham), 2. Saline+training, 3. 6-OHDA and 4. 6-OHDA+training (n=8). Training groups 2 weeks after the surgery started 14 consecutive days treadmill running. One month after the surgery, the rat's weight were analyzed and using of Real Time-PCR method mRNA expression levels of the metabolically and mitochondrial factors of SIRT-1 and PGC-1 α , in the striatum of rats, were measured through one way ANOVA.

Results: The 6-OHDA resulted in weight loss, significant decrease in expression of PGC-1 α mRNA and a compensatory increase in SIRT-1 mRNA. However, endurance training in 6-OHDA+training group reduces these disorders, and increases mRNAs up to normal level in the Sham group ($p \leq 0/05$).

Conclusion: The endurance training can reduce disorder in body weight and metabolic factors in Parkinson's disease.

Keyword: Parkinson Disease, Endurance Training, Mitochondria, Body Weight, 6-Hydroxydopamine

How to cite this article: Rezaee Z, Marandi S M, Alaei H, Esfarjani F. [The metabolically effects of the short term endurance training among rat model of 6-hydroxydopamine Parkinson's disease]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August-September; 42(3):273-280. Persian.

مقاله پژوهشی

تأثیرات متابولیکی تمرین استقامتی کوتاه مدت در رت‌های پارکینسونی مدل ۶-هیدروکسی دوپامین

زینب رضایی^۱، سید محمد مرندی^{۲*}، حجت‌اله علایی^۳، فهیمه اسفرجانی^۴

^۱دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
^۲گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
^۳گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۴نویسنده مسوول؛ ایمیل: S.m.marandi@spr.ui.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۱ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۴/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۲۷۳-۲۸۰

چکیده

زمینه: تغییرات وزن در بیماری پارکینسون شناخته شده است. این تغییرات ناشی از مکانیسم‌های مختلف چندگانه می‌باشد و تمرین می‌تواند بر این اختلالات مؤثر باشد. در این مطالعه، اثر تمرین استقامتی کوتاه مدت بر تغییرات وزن و بیان mRNA برای سیروتونین (SIRT-1) و کوکتیوتور آلفای گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسی زوم گاما (PGC-1 α) در رت‌های پارکینسونی مدل ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA-۶) بررسی می‌گردد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، رت‌های پارکینسونی با استفاده از دستگاه استریوتاکس و از طریق تزریق OHDA-۶ به میزان ۸ μ g در دسته میانی مغز قدامی (MFB) ایجاد شدند. تعداد ۳۲ رت نر نژاد ویستار در چهار گروه آزمایشی شامل سالیین (شم)، سالیین+تمرین، پارکینسون و پارکینسون+تمرین بررسی شدند (هر گروه=۸ رت). گروه‌های تمرین ۲ هفته پس از جراحی، ۱۴ روز متوالی دویدن روی نوارگردان را آغاز کردند. یک ماه پس از جراحی، وزن رت‌ها اندازه‌گیری شد و از طریق روش Real Time-PCR بیان mRNA برای فاکتورهای متابولیکی و میتوکندریایی SIRT-1 و PGC-1 α ، در استریاتوم رت‌ها، با استفاده از آنوای یک طرفه بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق OHDA-۶ سبب کاهش وزن، کاهش معنادار در بیان mRNA PGC-1 α و افزایش جبرانی در بیان SIRT-1 mRNA می‌شود. با اینحال، تمرین استقامتی در گروه OHDA-۶+تمرین، این اختلالات را کاهش داده و بیان mRNAها به سطح نرمال در گروه شم می‌رسد ($P \geq 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی می‌تواند اختلال در وزن بدن و فاکتورهای متابولیکی را در بیماران پارکینسونی کاهش دهد.

کلید واژه‌ها: بیماری پارکینسون، تمرین استقامتی، میتوکندری، وزن بدن، ۶-هیدروکسی دوپامین

نحوه استناد به این مقاله: رضایی ز، مرندی س م، علایی ح ا، اسفرجانی ف. تأثیرات متابولیکی تمرین استقامتی کوتاه مدت در رت‌های پارکینسونی مدل ۶-هیدروکسی دوپامین. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۲۷۳-۲۸۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده 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

کرده‌اند متفاوت است. اما، تعدادی از مطالعات تأثیر مثبت ناشی از فعالیت استقامتی روی اختلالات رفتاری و حرکتی، میتوکندریایی و متابولیکی را گزارش نموده‌اند (۱۰ و ۱۱). Bayod و همکاران، فعال شدن مسیر سیگنالینگ SIRT1/PGC1 α به دنبال فعالیت استقامتی را در رت‌های پارکینسونی نشان دادند (۵). Yoon و همکاران، گزارش کردند تمرین استقامتی کوتاه مدت سبب محافظت از نورون‌های دوپامین و کاهش اختلالات متابولیکی می‌شود (۱۱). با این حال، Landers و همکاران، ناشی از نوع تمرین بدنی و میزان دوز تریقی ماده نوروتوکسین، اثرات منفی ناشی از فعالیت در رت‌های پارکینسونی را گزارش کردند (۱۲).

به طور کلی، با وجود اهمیت اختلالات متابولیکی و تغییرات وزن در کاهش کیفیت زندگی و طول عمر بیماران پارکینسونی (۴)، مطالعات انجام شده تا کنون کمتر به این موضوع پرداخته و نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. ضمن اینکه، علیرغم احتمال پاسخ‌های متفاوت در نیمکره تحریک شده نسبت به نیمکره سالم، اکثر مطالعات مشابه بدون مشخص کردن اینکه بررسی‌ها در کدام سمت انجام شده، صورت گرفته است (۱۰، ۱۳). در تحقیق حاضر، با در نظر گرفتن این مهم و برای بررسی‌های دقیق‌تر، تمام اندازه‌گیری‌ها در استریاتوم نیمکره آسیب دیده انجام گردید. بی‌شک در مطالعات آینده، مقایسه یافته‌های حاضر با استریاتوم سمت دیگر نتایج جالبی خواهد داشت. بنابراین، در این مطالعه، نظر به اهمیت SIRT-1 و PGC-1 α در حفاظت نورونی و کاهش اختلالات میتوکندریایی و متابولیکی، تأثیر یک دوره تمرین استقامتی کوتاه مدت بر بیان این فاکتورها در استریاتوم و ارتباط آن‌ها با اختلالات وزن در رت‌های پارکینسونی مدل ۶-OHDA بررسی می‌گردد و نتایج حاصل از آن می‌تواند مسیری جدید را در بررسی‌های آینده آغاز کند.

روش کار

۳۲ سر رت نر نژاد ویستار ($g \pm 20, 400 \pm 7$ ماهه)، برای انجام این تحقیق که از نوع تجربی است، انتخاب شدند. حیوانات تحت چرخه روشنایی- تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی) با رطوبت هوا 25 ± 2 درصد و درجه حرارت 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد، در لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگهداری شدند. رت‌ها، پس از آشنایی با نوارگردان به مدت ۱ هفته (با سرعت ۵ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه) (۱۴)، بصورت تصادفی به چهار گروه ۸ تایی شامل: سالیین (شم)، سالیین+ تمرین، پارکینسون و پارکینسون+تمرین تقسیم شدند. همه آزمایش‌ها به تأیید کمیته اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه اصفهان رسید. ابتدا رت‌ها از طریق تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (300 mg/kg)، بیهوش شدند (۱۵)، سپس به وسیله دستگاه

بیماری پارکینسون یک بیماری با منشأ اختلالات نورونی می‌باشد که علائم اولیه آن بعد از تخریب ۶۰٪ نورون‌های دوپامین و ایجاد نقص حرکتی مشخص می‌گردد. به طور طبیعی با گذشت زمان، شرایط بیماری بدتر می‌شود و بیشتر جنبه‌های زندگی افراد مبتلا تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱). نقص میتوکندریایی ممکن است با بیماری‌های نورودژنراتیو از طریق مسیرهای مختلف مانند تولید رادیکال‌های آزاد، نقص در آنزیم‌ها و نفوذپذیری کمپلکس‌های میتوکندریایی مرتبط باشد و با ایجاد مرگ آپوپتیک یا نکروتیک، سبب بروز بیماری‌های نورودژنراتیو مانند پارکینسون شود (۲). از آنجا که اختلالات سیستم دوپامینرژیک سال‌ها قبل از بروز علائم بالینی، اتفاق می‌افتد، مشکلات تغذیه‌ای و اختلال در شاخص توده بدنی (BMI) و تعادل وزن، می‌تواند نشانه نقص در سیستم دوپامینرژیک و علامت زود هنگام قبل از ابتلا به بیماری باشد (۳). در بیماری پارکینسون، سختی و سفتی عضلات، کندی حرکت، اختلال خواب و افزایش حرکات غیر طبیعی، همچنین، اختلال در بلعیدن، گوارش و رفتار غذا خوردن، منجر به عدم تنظیم متابولیکی هیپوتالاموس، تغییر در مصرف انرژی و دریافت مواد غذایی و سرانجام اختلال در هموستاز وزن می‌شوند (۳ و ۴).

از جمله فاکتورهای مهمی که در بیماری پارکینسون تحت تأثیر قرار می‌گیرد، سیرتوئین‌ها هستند، که به موقعیت ردوکس و سطح انرژی سلول حساس می‌باشند و نقش سنسورهای متابولیکی را دارند. فعالسازی SIRT-1، به عنوان عضو مهمی از این خانواده، دلالت بر بیورژن میتوکندریایی نیز دارد (۵). در واقع، بیورژن میتوکندریایی، می‌تواند از طریق SIRT-1 و PGC-1 α تقویت شود. SIRT-1 از طریق دی‌استیلاز و فعال کردن PGC-1 α ، که تنظیم کننده اصلی بیورژن میتوکندریایی است، بیان گیرنده‌های هسته‌ای تنظیم کننده پروتئین‌های میتوکندریایی را کنترل می‌کند (۶). PGC-1 α با فعالسازی آنتی اکسیدان‌ها و کاهش استرس اکسیداتیو، سبب حفاظت از سلول‌های نورونی و کاهش مرگ سلولی می‌گردد (۴، ۷). به طوریکه، حتی اختلال ضعیف در فعالیت PGC-1 α منجر به تأثیرات شدید در هموستاز انرژی کل بدن و پاتوژن سندروم متابولیکی می‌شود (۸).

با توجه به نقش SIRT-1 و PGC-1 α به عنوان آنتی اکسیدان و تأثیر آن‌ها در طول عمر و کیفیت زندگی، پی بردن به مکانیسم دفاعی ناشی از آن‌ها در مقابل استرس اکسیداتیو مزمن، تعامل با سیگنال‌های آپوپتوتیک و مکانیسم‌هایی که در اثر فعالسازی آن‌ها منجر به کاهش اختلال در بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود، اهمیت ویژه‌ای دارد (۹). بنابراین، هر روشی که بتواند منجر به کاهش اختلالات متابولیکی و میتوکندریایی در بیماری پارکینسون شود، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مطرح شود. در این میان، اگر چه نتایج تحقیقاتی که تأثیر فعالیت بدنی را روی بیماری پارکینسون بررسی

سنتاز شرکت فرمتاز به کار گرفته شد. پس از طراحی پرایمرها با استفاده از نرم افزار oligo7 (Molecular Biology Insights, Inc. USA)، بهترین غلظت cDNA برای انجام Real-time PCR از طریق بررسی غلظت‌های مختلف صورت گرفت و نهایتاً غلظت مناسب برای cDNA (۲ میکرولیتر) انتخاب شد. پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه، سیکل آستانه (Ct) برای هر نمونه مشخص گردید و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ سطح بیان mRNA ژن‌های مورد ارزیابی نسبت به بیان ژن خانه‌دار محاسبه شد.

در بخش آمار توصیفی برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های گرایش مرکزی و انحراف استاندارد استفاده شد. برای بررسی اثر تمرین بر متغیرهای وابسته از آنالیز واریانس یک راهه به همراه آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و در سطح معناداری $P \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده از وزن‌کشی رت‌ها، یک ماه پس از جراحی نشان می‌دهد که اختلاف معنادار در میانگین وزن گروه‌ها وجود دارد ($F_{3,28} = 55/3$ و $P \geq 0.001$) و وزن گروه شم ($341/1 \pm 0/4$) نسبت به گروه‌های پارکینسونی ($313/2 \pm 1/1 -6$ OHDA و $320/7 \pm 1/1$ OHDA+OHDA-6+تمرین)، به طور معنادار بالاتر است ($P \geq 0.001$). همچنین، تمرین در گروه OHDA-6+تمرین سبب افزایش معنادار وزن نسبت به گروه پارکینسونی بدون تمرین می‌شود ($P \geq 0.05$) (نمودار ۱).

بر اساس یافته‌ها، بیان mRNA برای فاکتورهای PGC-1 α و SIRT-1 در استریاتوم رت‌ها نشان می‌دهد، تزریق OHDA-6 در گروه پارکینسون، سبب افزایش معنادار بیان SIRT-1 ($P \geq 0.001$) و کاهش معنادار بیان PGC-1 α ($P \geq 0.05$) نسبت به گروه شم می‌شود ($P \geq 0.05$) (نمودار ۲). همچنین، ۱۴ روز متوالی دویدن روی نوارگردان سبب می‌شود اختلاف معناداری در بیان هر دو ژن بین گروه پارکینسون+تمرین و شم وجود نداشته باشد (نمودار ۲، A و B).

استریوتاکس (Stoelting, USA)، مورد جراحی قرار گرفتند. به این ترتیب، به گروه‌های پارکینسونی $8 \mu\text{g}$ از ماده OHDA-6 در $2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ محلول نمکی 0.9% حاوی اسید اسکوربیک 0.2% ، تزریق شد و گروه‌های سالیین نیز با روشی مشابه فقط حلال دریافت نمودند ($2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ سالیین 0.9% محتوی اسید اسکوربیک 0.2%) (۱۶). این تزریق با سرعت $0.5 \mu\text{L}/\text{min}$ (۱۷)، و به وسیله سرنگ هامیلتون (Hamilton Company, Switzerland)، در ناحیه MFB سمت راست به مختصات $AP-4/4 \text{ mm}$ ، $ML 1/3 \text{ mm}$ و DV $-8/2$ انجام شد (۱۸).

دو هفته پس از جراحی، گروه‌های تمرینی ۱۴ روز متوالی به مدت ۳۰ دقیقه (با سرعت ۵ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه اول، ۸ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه بعد و ۱۲ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه آخر) روی نوار گردان دویدند (۱۱، ۱۹). گروه‌های غیر تمرین هم برای مدت مشابه روی نوارگردان ثابت قرار گرفتند.

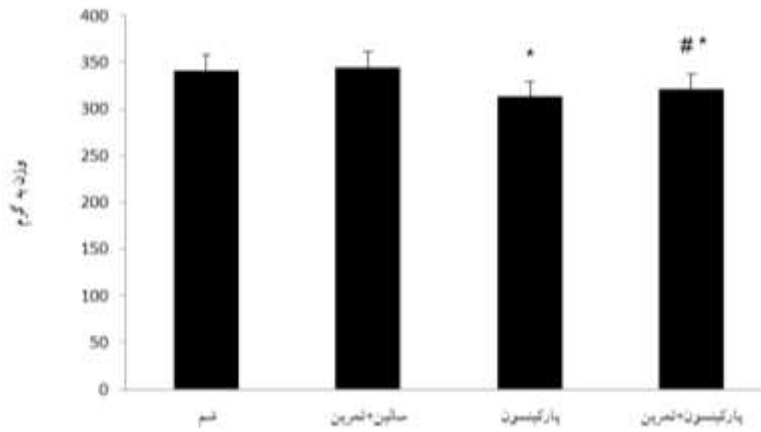
یک ماه پس از جراحی (پایان جلسات تمرینی)، برای بررسی اثر درمانی تمرین پس از ایجاد بیماری پارکینسون، وزن‌کشی از تمام رت‌ها با استفاده از ترازوی وزن‌کشی مخصوص (Bionic mobin, Iran) صورت گرفت.

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (۶)، چهار هفته پس از جراحی، رت‌ها با استفاده از تزریق درون صفاقی کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند (۱۴). سر حیوانات با گیوتین قطع و مغز بی‌درنگ از جمجمه خارج شد. پس از جدا کردن سر حیوانات، و ایجاد برشی برای جدا سازی دو نیمکره، استریاتوم سمت راست با استفاده از مختصات مغز رت خارج گردید و بلافاصله از طریق نیتروژن مایع منجمد و در دمای -80°C فریزر نگهداری گردید (۲۰).

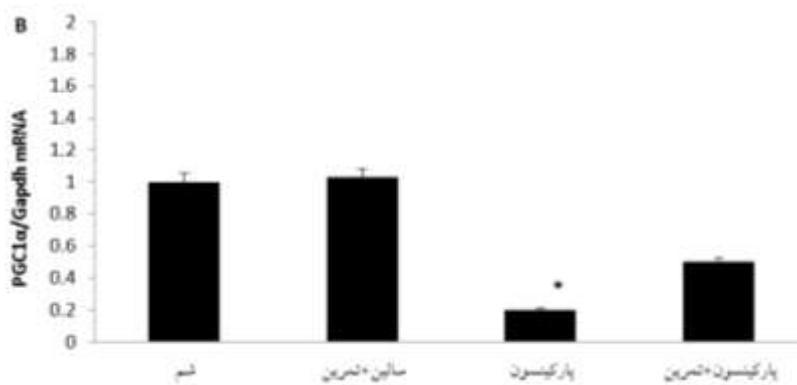
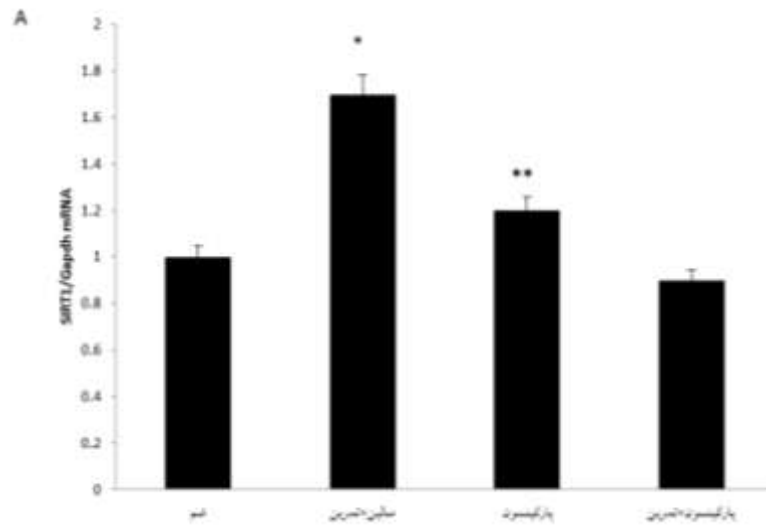
بافت استریاتوم از طریق هموژنیزه کردن ($11,000 \text{ rpm}$ ، ۴۰ دقیقه) برای استخراج RNA آماده شد و طبق دستورالعمل کیت RNA-Plus (شرکت سیناژن)، جداسازی RNA انجام شد. به منظور پاکسازی محلول RNA استخراج شده، از هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های مخرب RNA از کیت DNaseI (شرکت فرمتاز آلمان) استفاده گردید. از هر نمونه، به میزان ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA با استفاده از کیت cDNA

جدول ۱: آغازگرهای اختصاصی برای بررسی بیان ژن

توالی پرایمر	طول قطعه
TGACGCCTTATCCTCTAGTTCCT TCAGCATCATCTTCCAAGCCATT	SIRTI-Fw SIRTI-Rv bp ۱۳۲
ACAACCGCAGTCGCAACA AGGAGTCGTGGGAGGAGTTAG	PGC-1 α -Fw PGC-1 α -Rv bp ۱۶۹
CTAGAGACAGCCGCATCTTCTTG AATCCGTTACACCGACCTTC	GAPDH-Fw GAPDH-Rv bp ۱۸۱



نمودار ۱: تغییرات وزن بین گروه‌ها. ($P \geq *0/001$ در مقایسه با گروه شم و $P \geq #0/05$ در مقایسه با گروه پارکینسون).



نمودار ۲: نتایج بیان mRNA برای SIRT-1 (A) و PGC-1α (B) از طریق Real Time PCR در استریاتوم، بر اساس میانگین \pm انحراف استاندارد. اختلاف معنادار با شم: $P \geq *0/05$ و $P \geq **0/001$.

بحث

پاتوزن بیماری پارکینسون مشخص نیست اما آسیب نورون‌های دوپامین ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد یکی از مکانیسم‌های مهم شناخته شده می‌باشد (۱۹). بیان ژن‌های مؤثر در تنظیم بیوزن میتوکندریایی، عملکرد متابولیکی و حافظه و یادگیری در این بیماری دچار اختلال می‌شود و مسیرهای سیگنالینگ متفاوتی را به ویژه در سالمندان تهدید می‌کند. از طرفی، فعالیت بدنی منظم یک روش امید بخش برای بیماران با نقص میتوکندریایی محسوب می‌شود (۲۱). مطالعات زیادی تأثیر فعالیت بدنی روی عوامل متابولیکی و میتوکندریایی را در نمونه‌های سالم بررسی کرده‌اند. بر این اساس، اخیراً بررسی اثر تمرین‌های گوناگون در بیماری‌های متفاوت به ویژه اختلالات با منشأ نورونی جایگاه ویژه‌ای یافته است (۱۰).

در این مطالعه، اندازه‌گیری‌های وزن یک ماه پس از جراحی (پایان برنامه تمرینی)، نشان دهنده آنست که کاهش وزن در گروه پارکینسونی بدون تمرین (گروه ۶-OHDA)، نسبت به شم، از همه گروه‌ها بیشتر است و انجام تمرین در رت‌های پارکینسونی، تأثیرات مثبتی روی بازیابی وزن دارد، اگرچه هنوز به سطوح نرمال نرسیده است (نمودار ۱).

هر چند تفاوت‌های فردی، جنس، سن، مرحله و شدت بیماری می‌تواند تأثیر اختلالات متابولیکی روی وزن بیماران را متفاوت کند، با اینحال، نتایج مطالعات روی پارکینسون نشان می‌دهد که در اکثر بیماران پارکینسونی وزن بدن و شاخص توده بدنی، نسبت به گروه کنترل کمتر است (۲۲). دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای درگیر در غذا خوردن می‌باشد و مطالعات زیادی نقش آن را در افزایش انگیزش برای دسترسی به غذا تأیید کرده‌اند در واقع، کنترل مصرف مواد غذایی تحت تأثیر هیپوتالاموس، به وسیله سیستم دوپامینرژیک تنظیم می‌شود که این عمل بسیار پیچیده است و مکانیسم‌های آن کاملاً مشخص نمی‌باشد. با اینحال، سیستم دوپامینی مزولیمبیک در تحریک فرایندهای انگیزشی مانند رفتار غذا خوردن مؤثر است و در صورتیکه بازسازی دوپامین در استریاتوم انجام نشود، اختلال در وضعیت غذا خوردن منجر به اختلالات رفتاری مانند افسردگی، کاهش کیفیت زندگی، کاهش انگیزش برای مصرف غذا و تأمین انرژی می‌شود و حتی مرگ حیوانات پارکینسونی را به دنبال دارد (۲۳، ۲۴). با توجه به نقش SIRT1 در کنترل انرژی، تحقیقات نشان می‌دهد که کاهش این فاکتور در اثر پارکینسون، سبب کاهش وزن بدن می‌شود و افزایش بیان آن در اثر تمرین، در کنترل وزن بدن مؤثر است (۲۵). همچنین، PGC-1 α دارای خواص محافظت نورونی می‌باشد و افزایش بیان آن می‌تواند بیان فاکتورهای مؤثر در آپوپتوز مانند Bax و کاسپاز ۳ را کاهش دهد. با کاهش تخریب تارهای عضلانی در اثر کنترل فرایند آپوپتوز، آتروفی عضلانی

محدود و کاهش وزن کنترل می‌گردد (۲۶). به گزارش Kim و همکاران (۲۰۱۷)، انجام فعالیت در سنین جوانی و افزایش بیان PGC-1 α سبب افزایش حجم عضلانی می‌شود و پتانسیل درمانی برای جلوگیری از حمله سارکوپنیا و کاهش وزن بدن در اثر سالمندی و بیماری‌های مرتبط با آن دارد (۴). در مطالعه حاضر نیز نتایج مربوط به بیان ژن یافته‌های حاصل از تغییرات وزن را تأیید می‌کند. براساس یافته‌ها در این مطالعه، ایجاد پارکینسون سبب کاهش معنادار بیان PGC-1 α نسبت به گروه شم می‌شود. به علاوه، برخلاف انتظارات، بیان SIRT-1 در رت‌های پارکینسونی گروه ۶-OHDA نسبت به گروه شم افزایش معنادار نشان می‌دهد. از طرفی، به دنبال تمرین در رت‌های پارکینسونی اختلاف معناداری در بیان هر دو ژن نسبت به گروه کنترل قابل مشاهده نیست (نمودار ۲). Patki و همکاران نیز، افزایش جبرانی PGC-1 α و فاکتور نسخه برداری میتوکندریایی A (TFAM) را در حیوانات پارکینسونی بدون فعالیت گزارش کردند (۲۷). Garcia و همکاران (۲۰۱۷) نیز، پاسخ‌های جبرانی در بیان تیروزین هیدروکسیلاز (TH) و محافظت از نورون‌های دوپامین را ۳ ماه پس از جراحی و القای پارکینسون گزارش کردند (۱۳). با اینحال، Chong و همکاران در سال ۲۰۱۲، با توجه به نقش SIRT-1 و PGC-1 α در حفظ عملکرد میتوکندریایی و حافظه و شناخت، کاهش بیان این فاکتورها به دنبال ایجاد پارکینسون را گزارش کردند (۲۸). اختلاف در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در ماده سمی، دوز مصرفی و زمان اندازه‌گیری باشد. ضمن اینکه، مساله پاسخ‌های جبرانی به دنبال ایجاد بیماری پارکینسون و تأثیر این بیماری بر بیان فاکتورهای مؤثر بحث مهمی است که نتایج متناقضی را در برداشته و مکانیسم‌های زیربنایی ناشی از آن به طور واضح مشخص نیست. براساس مطالعات، افزایش جبرانی در بیان برخی فاکتورهای میتوکندریایی پس از القای پارکینسون می‌تواند نشان دهنده پاسخ جبرانی نورون‌های استریاتال باشد (۲۹). با اینحال، نکته حائز اهمیت، بررسی این نکته می‌باشد که آیا این افزایش جبرانی روی محافظت نورونی و اختلالات متابولیکی مؤثر است؟ براساس نتایج مطالعه حاضر علیرغم افزایش جبرانی در بیان SIRT-1 در گروه ۶-OHDA نسبت به گروه شم، همچنان کاهش وزن در این گروه نسبت به سایر گروه‌ها چشمگیر است، در حالیکه در گروه تمرین کرده چنین نیست و این نشان می‌دهد تمرین احتمالاً سبب راه اندازی مکانیسم‌هایی می‌شود که با تأثیر روی سیستم عصبی، سبب بهبود شرایط کلی بیماران می‌گردد. اما، مکانیسم‌های ناشی از افزایش جبرانی این ویژگی را ندارد. تحقیقات مشابه در این زمینه نیز گزارش کردند که افزایش جبرانی در بیان برخی فاکتورها به دنبال تزریق ماده نوروتوکسین، سبب بهبود علائم حرکتی و یا کاهش اختلالات ناشی از کمبود دوپامین

قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکترا می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان مقاله مراتب سپاس خود را از کلیه افرادی که در انجام مراحل آزمایشگاهی یاری رساندند، اعلام می‌دارند.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه اصفهان به شماره مرجع IR.UI.REC.1396,008 به تایید رسیده است.

منابع مالی

حمایت مالی این طرح از طرف خود محققین صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلفین اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

ز، س م و همکاران طراحی، نظارت بر اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را انجام دادند. ز ر همچنین، اجرای مراحل مختلف آزمایشگاهی مقاله را به عهده داشته است که پس از تالیف مقاله، نسخه نهایی آن به تأیید نویسندگان مسئول رسیده است.

نمی‌شود (۲۷، ۳۰). ضمن اینکه هر چه برنامه تمرینی در فاصله کمتری پس از تخریب شروع شود (۲۴ ساعت تا ۵ روز پس از تخریب)، به دلیل اینکه روند تخریب نورونی کامل نشده است، برنامه تمرینی اثرات بیشتری خواهد داشت، با اینحال، باید توجه نمود در این شرایط به دلیل عدم آغاز و تکمیل فرایند آپوپتوز ناشی از ماده سمی، موقعیت ایجاد شده برای نمونه‌ها با شرایط طبیعی بیماری پارکینسون متفاوت می‌شود و این از اعتبار نتایج می‌کاهد (۱۰، ۲۱).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه، اهمیت تمرین در کاهش آسیب نورونی و اختلالات متابولیکی در رت‌ها را به دنبال تزریق ۶-OHDA نشان می‌دهد، به طوری که، یک ماه پس از القای پارکینسون، تأثیر ناشی از تخریب روی فاکتورهای متابولیکی تحت بررسی قابل مشاهده است، اما، تمرین استقامتی کوتاه مدت با شدت سبک می‌تواند، اختلالات ناشی از تزریق را کاهش دهد. آنچه حائز اهمیت است توجه به این نکته می‌باشد که افزایش جبرانی SIRT-1 در رت‌های پارکینسونی بدون تمرین، از کاهش وزن جلوگیری نمی‌کند، اما، در گروه پارکینسونی تمرین کرده، افزایش فاکتورهای تحت بررسی منجر به کاهش اختلال در وزن بدن می‌شود. هر چند فاکتورهای مختلفی در این زمینه مؤثر هستند، که نیازمند بررسی‌های بیشتری است، اما می‌توان نتیجه گرفت که به دنبال تمرین، سیگنال‌های محافظتی برای حفظ هموستاز وزن بدن راه‌اندازی می‌شود، که این می‌تواند در ارتقاء کیفیت زندگی بیماران مؤثر باشد.

References

- Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An Evidence-Based Exercise Regimen for Patients with Mild to Moderate Parkinson's disease. *Brain Sci* 2013; **3**(1): 87-100. doi: 10.3390/brainsci3010087
- Lin T-K, Liou C-W, Chen S-D, Chuang Y-C, Tiao M-M, Wang P-W, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Chang Gung Med J* 2009; **32**(6): 589-599.
- Kistner A, Lhommée E, Krack P. Mechanisms of Body Weight Fluctuations in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2014; **5**:84.
- Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of Aging and Exercise on Mitochondrial Quality Control in Skeletal Muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2017; **2017**. doi: 10.1155/2017/3165396.
- Bayod S, Del Valle J, Lalanza J, Sanchez-Roige S, de Luxan-Delgado B, Coto-Montes A, et al. Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Exp Gerontol* 2012; **47**(12): 925-935. doi: 10.1016/j.exger.2012.08.0044.
- Steiner J L, Murphy E A, McClellan J L, Carmichael M D, Davis J M. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* 2011; **111**(4): 1066-1071.
- Corona J, Duchon M. PPAR γ and PGC-1 α as Therapeutic Targets in Parkinson's. *Neurochem Res* 2015; **40**(2): 308. doi: 10.1007/s11064-014-1377-0
- Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol* 2009; **20**(2): 98. doi: 10.1097/mol.0b013e328328d0a4
- Tulino R, Benjamin A C, Jolinon N, Smith D L, Chini E N, Carnemolla A, et al. SIRT1 activity is linked to its brain region-specific phosphorylation and is impaired in Huntington's disease mice. *PLoS one* 2016; **11**(1): e0145425. doi: 10.1371/journal.pone.0145425.
- Real C C, Garcia P C, Britto L R G. Treadmill Exercise Prevents Increase of Neuroinflammation Markers Involved in the Dopaminergic Damage of the 6-OHDA Parkinson's Disease Model. *J Mol Neurosci* 2017; **63**(1): 36-49. doi: 10.1007/s12031-017-0955-4

11. Yoon M-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. *Neurosci Lett* 2007; **423**(1): 12-17. doi: 10.1016/j.neulet.2007.06.031.
12. Landers M R, Kinney J W, Allen D N, van Breukelen F. A comparison of voluntary and forced exercise in protecting against behavioral asymmetry in a juvenile hemiparkinsonian rat model. *Behav Brain Res* 2013; **248**: 121-128. doi: 10.1016/j.bbr.2013.04.002.
13. Garcia P C, Real C C, Britto L R. The Impact of Short and Long-Term Exercise on the Expression of Arc and AMPARs During Evolution of the 6-Hydroxy-Dopamine Animal Model of Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci* 2017; **61**(4): 542-552. doi: 10.1007/s12031-017-0896-y.
14. Aguiar J r AS, Duzzioni M, Remor A P, Tristão F S M, Matheus F C, 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**(1-2): 64-72. doi: 10.1007/s11064-015-1709-8.
15. Razgado-Hernandez L F, Espadas-Alvarez A J, Reyna-Velazquez P, Sierra-Sanchez A, Anaya-Martinez V, Jimenez-Estrada I, et al. The transfection of BDNF to dopamine neurons potentiates the effect of dopamine D3 receptor agonist recovering the striatal innervation, dendritic spines and motor behavior in an aged rat model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2015; **10**(2): e0117391. doi: 10.1371/journal.pone.0117391.
16. Tuon T, Souza P S, Santos M F, Pereira F T, Pedrosa G S, Luciano T F, et al. Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015; **2015**. doi: 10.1155/2015/261809.
17. Chen W, Qiao D, Liu X, Shi K. Treadmill Exercise Improves Motor Dysfunction and Hyperactivity of the Corticostriatal Glutamatergic Pathway in Rats with 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease. *Neural Plast* 2017; **2017**. doi: 10.1155/2017/2583910.
18. Sheibani V, Raffie F, Shahbazi M, Naghdi N, Sheikh M. Comparison of voluntary and forced exercise effects on motor behavior in 6-hydroxydopamine-lesion rat model of Parkinson's disease. *Sport Sciences for Health* 2017; **13**(1): 203-211. doi: 10.1007/s11332-017-0354-9.
19. 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. *J Exerc Rehabil* 2013; **9**(3): 354. doi: 10.12965/jer.130048.
20. de Jager L, Amorim EDT, Lucchetti BFC, Lopes FNC, Crestani CC, Pinge-Filho P, et al. Nitric oxide alterations in cardiovascular system of rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and submitted to previous exercise. *Life Sci* 2018; **204**: 78-86. doi: 10.1016/j.lfs.2018.05.017.
21. Psilander N. *The effect of different exercise regimens on mitochondrial biogenesis and performance*. 2014. The Department of Physiology and Pharmacology Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
22. Aiello M, Eleopra R, Rumiati R I. Body weight and food intake in Parkinson's disease. A review of the association to non-motor symptoms. *Appetite* 2015; **84**: 204-211. doi: 10.1016/j.appet.2014.10.011.
23. Williams K W, Elmquist J K. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci* 2012; **15**: 1350. doi: 10.1038/nn.3217.
24. 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. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.042.
25. Ronnett G V, Ramamurthy S, Kleman A M, Landree L E, Aja S. AMPK in the brain: its roles in energy balance and neuroprotection. *J Neurochem* 2009; **109**(1): 17-23. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05916.x
26. Kang C, Chung E, Diffie G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1 α . *Exp Gerontol* 2013; **48**(11): 1343-1350. doi: 10.1016/j.exger.2013.08.004.
27. 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. *Neurosci Lett* 2011; **505**(3): 268-272. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.036.
28. Chong Z Z, Shang Y C, Wang S, Maiese K. SIRT1: new avenues of discovery for disorders of oxidative stress. *Expert Opin. Ther. targets* 2012; **16**(2): 167-178. doi: 10.1517/14728222.2012.648926.
29. Petzinger G M, Walsh J P, 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. *J Neurosci* 2007; **27**(20): 5291-5300. doi: 10.1523/jneurosci.1069-07.2007.
30. Zigmond M J, Cameron J L, Leak R K, Mirnics K, Russell V A, Smeyne R J, et al. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; **3**: 42-45. doi: 10.1016/s1353-8020(09)70032-x