Research Paper

The effect of continuous aerobic training on myelination-related parameters in the frontal cortex of rats

Elham Pouria Mehr[1], Amir Hossein Haghighi[1]*, Roya Askari [1], Majid Asadi Shekaari[2]

1. Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran
2. Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

*** Corresponding author e-mail: ah.haghighi@hsu.ac.ir**

Citation: Pouria Mehr E, Haghighi AH, Askari R, Asadi Shekaari M. The effect of continuous aerobic training on myelination-related parameters in the frontal cortex of rats. Daneshvar Medicine 2022; 30(5):27-36. doi: 10.22070/DANESHMED.2022.16342.1225

Abstract

Background and Objective: Myelin-producing oligodendrocytes play an important role in supporting neuronal function in the mammalian nervous system. The formation of myelogenous oligodendrocytes from the ancestral oligodendrocyte cells requires the activity of a group of transcriptional regulators that are essential for the synthesis of myelin components. The aim of the present study was to investigate the effect of moderate intensity continuous training (MCT) on myelin-based protein (MBP) and myelin proteolipid (PLP) indices associated with myelination in the frontal cortex of rats.

Materials and Methods: 16 male Wistar rats were randomly divided into two equal groups of control and continuous training. The exercise program consisted of 24 minutes of continuous running on a treadmill for 8 weeks (5 sessions per week). At the end of the training period, the forehead cortex of rats was extracted to evaluate changes in gene expression. Data were analyzed using statistical methods of analysis of covariance and Mann-Whitney at a significant level ($\alpha \leq 0.05$).

Results: The results showed that continuous training significantly increased the expression of MBP and PLP genes in comparison with the control group.

Conclusion: It can be said that continuous moderate intensity training can be useful in accelerating the myelination process in the cerebral cortex and can be considered as a non-invasive method in this field.

Keywords: Continuous training, Myelination, Myelin-based protein, Proteolipid protein, Frontal cortex

Received: 17 July 2022
Last revised: 04 Oct 2022
Accepted: 23 Oct 2022

مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی تداومی بر شاخص‌های مرتبط با میلین‌سازی در قشر پیشانی مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

نویسندگان: الهام پوریا مهر[1]، امیرحسین حقیقی[1*]، رویا عسکری[1]، مجید اسدی شکاری[2]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نورو فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

*نویسنده مسئول: امیرحسین حقیقی **Email: ah.haghighi@hsu.ac.ir**

چکیده

مقدمه و هدف: اولیگودندروسیتهای تولیدکننده میلین، نقش مهمی در حمایت از عملکرد نورون در سیستم عصبی پستانداران ایفا می‌کنند. ایجاد الیگودندروسیتهای میلین ساز از سلولهای اجدادی الیگودندروسیت، نیازمند فعالیت گروهی از تنظیم‌کننده‌های رونویسی است که برای ساخت اجزای میلین ضروری هستند. هدف تحقیق حاضر بررسی اثر تمرین تداومی با شدت متوسط (MCT) بر شاخص‌های پروتئین پایه میلین (MBP) و پروتئولیپیدی میلین (PLP) مرتبط با میلین سازی در قشر پیشانی مغز موش های سفید آزمایشگاهی بود.

مواد و روش ها: ۱۶ موش سفید آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و تمرین تداومی تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۲۴ دقیقه دویدن تداومی بر روی تردمیل بود که به مدت ۸ هفته (۵ جلسه در هفته) انجام شد. در پایان دوره تمرین، برای ارزیابی تغییرات بیان ژنی، بافت قشر پیشانی موش های بزرگ آزمایشگاهی استخراج شد. داده‌ها با استفاده از روش های آماری آنالیز کوواریانس و من ویتنی در سطح معناداری ($\alpha \leq ۰/۰۵$) تحلیل شدند.

نتایج: طبق نتایج به دست آمده، تمرینات تداومی باعث افزایش معنادار بیان ژن های MBP و PLP در مقایسه با گروه کنترل شد.

نتیجه‌گیری: می‌توان گفت احتمالاً انجام تمرینات تداومی با شدت متوسط می تواند در تسریع فرآیند میلین سازی در قشر پیشانی مغز مفید باشد و به عنوان یک روش غیرتهاجمی در این زمینه مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: تمرین تداومی، میلین سازی، پروتئین اصلی میلین، پروتئین پروتئولیپیدی، قشر پیشانی

دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۸/۲۸
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۵

مقدمه

وظیفه ی تنظیم، کنترل و هماهنگی بین ساختارها و فعالیت‌های قسمت‌های مختلف بدن بر عهدهٔ دستگاه عصبی می‌باشد. قشر مغز، بخش بیرونی نیمکره‌های مغزی را تشکیل می‌دهد که به عنوان جایگاه تفکر و هوش شناخته شده است. این بخش، تفکر، آگاهی از محرک‌های حسی و کنترل ارادی حرکات را امکان‌پذیر می‌سازد (۱). تارهای عصبی مرکزی همانند رشته‌های دستگاه عصبی محیطی، از نظر قطر، سرعت هدایت عصبی و وجود میلین (یا عدم وجود آن) متفاوت هستند. سرعت انتقال پیام عصبی در یک نورون به قطر آکسون و وجود غلاف میلین بستگی دارد. هرچه اندازه و قطر یک نورون بیشتر باشد سرعت انتقال پیام نیز افزایش می‌یابد. غلاف میلین توسط سلول‌های پشتیبان، از چربی و پروتئین ساخته شده و به دور آکسون می‌پیچد. میلین به صورت قطعاتی همراه با فرورفتگی (گره رانویه) است که جریان الکتروشیمیایی از این گره‌ها به قطعه بعدی جهش می‌کند و بنابراین سرعت انتقال پیام عصبی را افزایش می‌دهد. میلین توسط سلول‌های الیگودندروسیت در سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های شوان در سیستم عصبی محیطی به دور تارهای عصبی ساخته می‌شود. این سلول‌ها لایه‌های پیچ‌درپیچی از میلین را پیرامون تارهای عصبی می‌سازند (۲). ۷۰-۶۰ درصد میلین از چربی و در حدود ۲۰-۲۵ درصد آن از پروتئین تشکیل شده است. فراوان‌ترین پروتئین‌های میلین به ترتیب، پروتئین پایه میلین[1] (MBP) و پروتئین پروتئولیپیدی میلین[2] (PLP) می‌باشند که در حدود ۸۰-۶۰ درصد از ترکیب پروتئین میلین سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] کل گونه‌ها را تشکیل می‌دهند (۳). هر الیگودندروسیت می‌تواند برای چندین قسمت از یک آکسون و یا حتی قسمت‌های مختلف از آکسون‌های متفاوت میلین بسازد (٤). عوامل مختلفی مانند مکانیسم‌های مولکولی، در میلین‌سازی سیستم عصبی مرکزی (CNS) مؤثر هستند و الیگودندروسیتها را هدف قرار می‌دهند تا پوشش میلین آکسون‌ها ساخته شود. همچنین، تأثیر پروتئین‌ها و فاکتورهای موجود در ماتریکس خارج سلولی[4](ECM) و گیرنده‌های آنها به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیرونی در این روند دخیل هستند (۵). علاوه بر مولکول‌های ECM که ساختاری سوبسترایی برای سلول‌های در حال تکامل فراهم می‌کنند، تنوعی از فاکتورهای قابل انتشار مؤثر بر میلین‌سازی CNS شامل فاکتور رشد شبه انسولینی -۱[5](IGF-1) و فاکتور رشد فیبروبلاستی[6](FGF) نیز وجود دارند. سایر عوامل محلول مؤثر بر تنظیم میلین‌سازی CNS شامل فاکتور نوروتروفیک مژگانی[7](CNTF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[8](BDNF) و نوروتروفین -۳[9] (NT3) می‌باشند. با این حال، به نظر می‌رسد این فاکتورها بر تمایز الیگودندروسیت‌ها بیشتر از میلین‌سازی تأثیرگذار باشند (٦).

فعالیت‌بدنی تأثیرات مفیدی بر سلامت CNS دارد و برای سیستم عصبی از اهمیت بالایی جهت مقاومت در برابر بیماری‌ها و آسیب‌ها برخوردار است (۷). مطالعات پیشین بر تغییرات فاکتورهای مختلف رشد عصبی پس از ورزش و تأثیرات ورزش بر نوروژنز متمرکز بوده است (۱۱-۸). گزارش شده است که دویدن می‌تواند باعث ایجاد نوروژنز در هیپوکامپ شده و تا حدی کاهش مرتبط با پیری در سیناپس‌ها و نوروژنز را معکوس کند (۱۲). تمرینات ورزشی همچنین انتقال سیناپسی، قابلیت انعطاف‌پذیری و فعالیت سلولی را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد (۱۳). فعالیت‌های بدنی ممکن است با بهبود فعالیت عصبی و آزادسازی عوامل نوروتروفیک، مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و فاکتور رشد شبه انسولین- یک (IGF-1)، نسبت رشد و میلین‌سازی الیگودندروسیتها را تقویت کنند (۱٤،۱۵). فعالیت ورزشی از طریق افزایش

[1] Myelin Basic Protein
[2] Myelin Proteolipid Protein
[3] Central Nervous System
[4] Extracellular Matrix
[5] Insulin-Like Growth Factor-1
[6] Fibroblast Growth Factor
[7] Ciliary Neurotrophic Factor
[8] Brain-Derived Neurotrophic Factor
[9] Neurotrophin-3

فعالیت عصبی و همچنین حضور چربی مناسب (کلسترول) می‌تواند بر ارتقای تولید میلین و افزایش میلینوژنز اثر مثبت داشته باشد (۱۶،۱۷). مطالعات گذشته همبستگی نیرومندی را بین PGC-1α[1] و سلامت میلین ارائه داده‌اند که این ارتباط می‌تواند با ورزش تقویت شود (۱۸،۱۹). به علاوه، فعالیت ورزشی از طریق افزایش میزان IGF-1 و به دنبال آن افزایش سطوح PGC-1α، در نهایت بیان ژنی MBP را تحت تاثیر قرار می دهد. در همین رابطه، برناردز[2] و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که ٦ هفته تمرین شنا در موش های بزرگ آزمایشگاهی منجر به کاهش علائم بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)، از مرحله شروع تا اوج بیماری می‌شود (۲۰). نقیب زاده و همکاران (۲۰۱۹) نیز در پژوهشی برروی موش های سفید مبتلا به MS بیان کردند که پیش آماده‌سازی تمرین تناوبی شدید باعث افزایش سطوح فاکتور رشد عصب[3] (NGF)، MBP، PLP و سلول‌های الیگودندروسیت در گروه تمرینی می گردد (۲۱). با توجه به همکاری متابولیکی بین آکسون‌ها و الیگودندروسیت‌ها، میلین نقشی اساسی را در تأمین نیازهای افزایش یافته به آکسون‌های بسیار فعال دارا می‌باشد و به نوبه خود عملکرد عصبی را تعدیل و بهبود می‌بخشد. مکنزی و همکاران (۲۰۱٤) عنوان کردند که تشکیل میلین جدید در مغز موش‌ها برای یادگیری دویدن روی یک چرخ پیچیده لازم است (۱٦). این موضوع نشان می‌دهد که قشر مغز و منطقه پیشانی که در یادگیری و طراحی الگوهای حرکتی نقش مهمی دارند، می تواند تحت تأثیر انواع تمرینات ورزشی قرار گیرند. با توجه به اینکه، مطالعات معدودی در ارتباط با تاثیر تمرینات ورزشی بر پروتئین‌های پایه میلین (MBP،PLP) در قشر پیشانی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی انجام شده است و این تحقیقات بر روی نمونه های بیمار و مبتلا به اختلالات عصبی صورت گرفته که در آن مسیرهای میلین سازی در سیستم عصبی محطیی مورد بررسی قرار گرفته است، در تجقیق حاضر سعی شده است که تاثیر تمرینات ورزشی بر روی بیان ژنی شاخص های مرتبط با میلین سازی در موش های سفید بالغ سالم بررسی شود. زیرا در تحقیقات قبلی این موضوع بررسی نشده و مشخص نیست که آیا فعالیت بدنی می‌تواند اثرات مفیدی بر روی میلیناسیون CNSدر موش های سالم ایجاد کند یا خیر. بنابراین، هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر تمرینات ورزشی تداومی با شدت متوسط[4] (MICT) بر شاخص‌های درگیر در میلین-سازی در قشر پیشانی مغز موش‌های سفید آزمایشگاهی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

۱٦ سر موش سفید آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی۲۰±۲۰۰ گرم از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمان خریداری شدند و تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ٤۰ تا ٦۰ درصد و درجه حرارت ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل و تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) تقسیم شدند. حیوانات در گروه‌های خود و در قفس‌های ساخته‌شده از جنس پلی اتیلن شفاف، کاملاً مجزا که نشانه‌گذاری شده بودند، قرار گرفتند و در طول انجام پژوهش، دسترسی به آب و غذا برای حیوان آزاد بود. طرح تحقیق در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه حکیم سبزواری به شماره IR.HSU.REC.1400.011 ثبت شد و تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی کرمان اجرا شد.

برنامه (دستور کار) تمرینات

یک هفته قبل از شروع برنامه تمرینی، آزمون سرعت بیشینه از حیوانات گرفته شد. نحوه کار به این صورت بود که در ابتدا ۵ دقیقه گرم کردن به صورت خیلی آهسته صورت گرفت که تقریباً معادل با ۸ متر در دقیقه بر روی تردمیل بود، بعد از گرم کردن، آزمون فزاینده انجام شد که با سرعت ده متر در دقیقه شروع شد و به ازای هر سه دقیقه، سه متر بر سرعت آن افزوده شد تا حیوانات، دیگر قادر به دویدن نباشند (۲۲). سپس میانگین سرعت بیشینه موش‌های صحرایی در گروه تمرین تداومی برای طراحی برنامه تمرینی محاسبه شد. همچنین در تمام طول دوره

[1] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Γ Coactivator 1α
[2] Bernardes
[3] Nerve Growth Factor
[4] Moderate Intensity Continuous Training

تمرین، به دلیل انتقال استرس منفی به حیوان، از دستگاه شوک الکتریکی برای شرطی‌سازی حیوانات استفاده نشد. تمرینات تداومی با شدت متوسط بمدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان در ساعت مشخصی در طول روز انجام شد. تمرینات (٦٠٪ سرعت بیشینه) با شیب صفر انجام شد. این تمرینات در هر جلسه ٣٦ دقیقه بود که شامل ٦ دقیقه گرم‌کردن با شدت ٢٠٪ سرعت بیشینه ، ٦ دقیقه سردکردن با شدت ٢٠٪ سرعت بیشینه و برنامه اصلی دویدن با شدت ٦٠-٦٥٪ سرعت بیشینه به مدت ٢٤ دقیقه بود. گروه کنترل در مدت زمان تمرین نیز برای از بین بردن استرس تردمیل در این گروه، استاندارد پیاده‌روی بر روی تردمیل را به مدت ١٥ دقیقه تجربه کردند (٢٣).

تهیه نمونه بافت قشر پیشانی

٢٤ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با گاز co_2 بیهوش شدند. نمونه بافت قشر پیشانی موش های سفید آزمایشگاهی جدا شد و بلافاصله به فریزر ٨٠- درجه سانتیگراد برای انجام آزمایش های استخراج RNA و بیان ژن های مورد نظر منتقل شد.

سنجش بیان ژن

٥٠ میلی‌گرم بافت قشر پیشانی برای استخراج RNA با استفاده از محلول ترایزول (یکتا تجهیز آزما) لیز شد و با دستگاه همگن‌کننده بافت کاملاً هموژن شد و براساس دستورالعمل کیت برای جداسازی RNA از کلروفرم و ایزوپروپانول و شستشوی آن، از اتانول ٧٥ درصد استفاده گردید. کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ (picodroplimited, Hinxton, UnitedKingdom) جهت اندازه‌گیری غلظت RNA با طول موج‌های ٢٦٠/٢٨٠ و ٢٣٠/٢٨٠ مورد سنجش قرار گرفتند. سنتز cDNA با استفاده از کیت cDNA Synthesis شرکت یکتا تجهیز، به شماره (Cat No: YT4523) و بر اساس پروتکل سنتز cDNA موجود در کیت انجام شد. با اضافه‌کردن RNase inhibitor جهت از بین بردن آلودگی، سنتز cDNA در دستگاه PCR ساخت شرکت Analitik Jena انجام شد. به منظور اندازه‌گیری سطح بیان ژن‌های مربوطه از روش Real Time-PCR (qRT-PCR) با کمک آنزیم Real Q Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت Ampliqon SYBR green Master Mix High (ROX ساخت کشور دانمارک و با استفاده از دستگاه Real time PCR مدل Rotor Gene Q ساخت کمپانی QIAGEN استفاده شد. پروتکل دمایی به صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ٩٥ درجه سانتی‌گراد به مدت ١٥ دقیقه، به دنبال آن ٤٠ چرخه متوالی به صورت دناتوراسیون در دمای ٩٥ درجه سانتی‌گراد به مدت ١٠ ثانیه، ٦٠ درجه سانتی‌گراد به مدت ٢٠ ثانیه و ٧٢ درجه سانتی‌گراد به مدت ٢٠ ثانیه انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم افزار آنلاین Primer-BLAST(NCBI) طراحی گردید و همچنین از ژن (Gapdh) به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد (جدول ١). تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه[1] (CT) انجام گرفت. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع Gapdh مربوطه نرمالیزه شد. اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $^{-\Delta\Delta CT}$٢ نسبت ژن هدف به ژن مرجع محاسبه شد.

[1] Cycle of Threshold

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

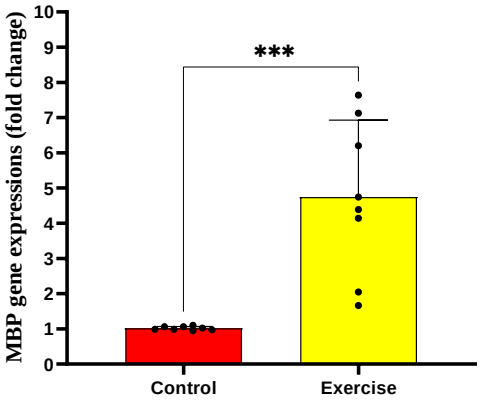
Target	Forward Primer	Reverse Primer	TM(c)
MBP	5'-TGTCTGAGATACTGGCCCTGA-3'	5'-AGTGACACCCAATCGCAGTC-3'	59.50
PLP	5'-GGCTAGGACATCCCGACAAG-3'	5'-GCAATAGACTGGCAGGTGGT-3'	58.30
Gapdh	5'-CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3'	5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3'	60.05

تجزیه و تحلیل آماری

کلیه نتایج به صورت میانگین±انحراف استاندارد ارائه شده‌اند. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف و برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری یومن ویتنی در سطح معنی داری ($\alpha \leq ۰/۰۵$) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم افزار آماری SPSS-22 انجام شد.

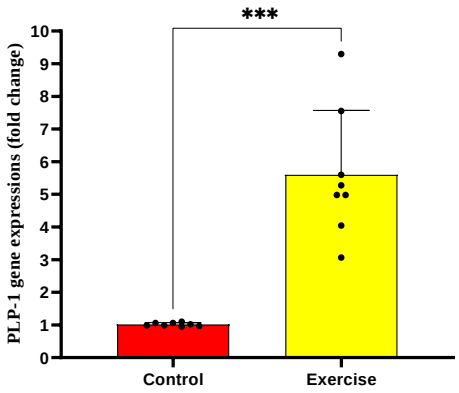
نتایج

بیان ژنی شاخص‌های MBP و PLP-1 با توجه به نرمال نبودن نتایج از طریق آزمون آماری یو من ویتنی مورد بررسی قرار گرفتند. افزایش بیان ژن شاخص MBP در گروه MICT در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود (P=0.002) (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین نمرات بیان ژن MBP در قشر پیشانی موش های سفید آزمایشگاهی
از روش Real Time-PCR برای بیان ژنی استفاده شد و آزمون به کار رفته آزمون یو من ویتنی بود.

افزایش بیان ژن شاخص PLP-1 در گروه MICT در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود (P=0.001) (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین نمرات بیان ژن PLP-1 در قشر پیشانی موش های سفید آزمایشگاهی
از روش Real Time-PCR برای بیان ژنی استفاده شد و آزمون آماری یو من ویتنی بود.

بحث

تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات تداومی با شدت متوسط در قشر پیشانی موش سفید آزمایشگاهی می‌تواند اثرات متعددی داشته باشد، به طوری که میزان بیان ژن‌های اصلی و تاثیرگذار در میلین‌سازی دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند بواسطه تمرینات ورزشی افزایش پیدا کنند. کیم[1] و همکاران (۲۰۱۷)، بیان‌ژنی شاخص MBP را برای تعیین ضخامت و چگالی میلین در جسم پینه‌ای مغز اندازه‌گیری کردند. آنها نشان دادند که ورزش منظم باعث افزایش سطح MBP شده و این موضوع می‌تواند برای حفظ ثبات ساختاری (ضخامت و چگالی) میلین مهم باشد. آنها همچنین عنوان کردند که تمرین ورزشی ممکن است باعث بهبود عملکرد از طریق ارتقاء بلوغ اجزای سازنده میلین مغز شود. ممکن است در تحقیق حاضر نیز این تغییرات بواسطه انجام تمرینات تداومی با شدت متوسط در قشر پیشانی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی اتفاق افتاده باشد (۲٤). آلوارز[2] و همکاران (۲۰۱٦) در تحقیقی بر روی موش‌های مدل آتاکسی نشان دادند که با تمرین بر روی چرخ دوار، میلیناسیون و تعداد سلول‌های الیگودندروسیت در مغز پسین افزایش می‌یابد. آنها بیان کردند که در ضایعات عصبی در مدل‌های حیوانی و انسانی، بازسازی مجدد میلین بواسطه تمرین منظم در سیستم عصبی مرکزی انجام می‌شود (۲۵). آن[3] و همکاران (۲۰۱٦) نشان دادند که چهار هفته تمرین بر روی تردمیل، سلول‌های الیگودندروسیت در هیپوکامپ را بعد از سکته مغزی افزایش می‌دهد. این موضوع بیان کننده اثر مفید ورزش در کمک به بهبود پلاستیسیته مغزی است (۲٦). برناردز[4] و همکاران (۲۰۱٦) در مطالعه‌ای نشان دادند که ٦ هفته تمرین شنا در موش سفید آزمایشگاهی، قبل از القاء بیماری MS، منجر به کاهش علائم بیماری از مرحله شروع تا اوج بیماری می‌شود. آنها کاهش فاکتور نکروزی تومور آلفا (TNF-α[5])، افزایش در BDNF و افزایش در PLP و MBP را به عنوان پروتئین‌های درگیر در میلین‌سازی گزارش کردند و بر اثرات مفید تمرین ورزشی شنا بر الیگودندروسیت‌ها و جلوگیری از کاهش غلاف میلین در بیماری MS تاکید کردند (۲۰). نقیب زاده و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی برروی موش سفید آزمایشگاهی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) که توسط کوپریزون القاء شده بود؛ با پیش آماده‌سازی تمرینات تناوبی شدید، فاکتورهای رشدی و پروتئین‌های میلین را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد ٤ هفته پیش آماده‌سازی باعث افزایش سطوح فاکتور رشد عصب[6] (NGF)، MBP، PLP و سلول‌های الیگودندروسیت در گروه تمرین تناوبی شدید+کوپریزون نسبت به گروه کوپریزون شد. آنها نتیجه‌گیری کردند پیش آماده‌سازی با تمرین تناوبی، فرآیند میلین‌سازی در هیپوکامپ را تقویت کرده و با بهبود بیشتر بیان ژنNGF ، تاثیر نوروپروتکتیو خود را در برابر مولتیپل اسکلروزیس اعمال می‌کند (۲۱). با توجه به این که بافت‌های هدف و نمونه‌های مطالعات ذکر شده با پژوهش حاضر متفاوت است اما تغییرات حاصل از تمرینات ورزشی نشان می‌دهد که میزان میلین‌سازی دستگاه عصبی مرکزی با بلوغ الیگودندروسیتها بیشتر شده و به احتمال زیاد میزان میلین‌سازی همراه با افزایش بیان-ژنی پروتئین‌های پایه آن اتفاق می‌افتد. البته مکانیسم‌های اساسی اثر فعالیت‌ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است؛ از جمله مکانیسم‌های احتمالی درگیر می‌تواند افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان و کاهش تشکیل رادیکال‌های آزاد باشد. استرس اکسیداتیو در آپوپتوز سلول‌های الیگودندروسیت، تخریب میلین و در نهایت آسیب عصبی نقش مهمی دارد (۲۷). تمرین تداومی منجر به بهبود فعالیت‌های آنزیمی، تقویت ظرفیت آنتی اکسیدانی و بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۲۸). از این رو تمرین ورزشی به مدت طولانی می‌تواند با اثر محافظتی بر میتوکندری، به واسطه کاهش آسیب‌های استرس اکسیداتیو در سلول‌های عصبی باعث حفظ الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های مغزی شود. فعالیت‌های بدنی ممکن است با بهبود فعالیت عصبی و آزادسازی عوامل نوروتروفیک، مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و

[1] Kim
[2] Alvarez
[3] Ahn
[4] Bernardes
[5] Tumor Necrosis Factor
[6] Nerve Growth Factor

فاکتور رشد شبه انسولین- یک (IGF-1)، نسبت رشد و میلین‌سازی الیگودندروسیتها را تقویت کنند (۱٤،۱۵). فعالیت ورزشی از طریق افزایش فعالیت عصبی و همچنین حضور چربی مناسب (کلسترول) می‌تواند بر ارتقای تولید میلین و افزایش میلینوژنز اثر مثبت داشته باشد و این موضوع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱٦،۱۷). مطالعات گذشته همبستگی نیرومندی را بین PGC-1α[1] و سلامت میلین ارائه داده‌اند که این ارتباط می‌تواند با ورزش تقویت شود (۱۸،۱۹). ممکن است فعالیت ورزشی از طریق افزایش میزان IGF-1 و به دنبال آن افزایش سطوح PGC-1α، توانسته باشد در نهایت بیان ژنی MBP را افزایش داده باشد. مجموع این یافته‌ها از این موضوع حمایت می‌کنند که تمرین ورزشی تداومی با فعال کردن مسیر پیام‌رسانی بیوژنزمیتوکندریایی، PGC-1α را فعال می‌کند و این عامل بر افزایش پروتئین MBP اثر افزایشی دارد و در نهایت ظرفیت ارتقای میلینوژنز را بهبود می‌بخشد. از طرف دیگر، سیرتوئین یک (SIRT1)[2]، یک هیستون/پروتئین داستیلاز است که فعالیت انواع فاکتورهای رونویسی و تنظیم کننده‌های کمکی از جمله PGC-1α را برای افزایش عملکرد میتوکندری، متابولیسم انرژی و گلوکونئوژنز تنظیم می‌کند (۲۹). احتمالا افزایش PLP و MBP در سیستم عصبی مرکزی ناشی از تمرین تداومی می‌تواند در اثر افزایش احتمالی SIRT1 باشد که نشان دهنده ارتباط احتمالی بین مسیرهای پیام‌رسانی بوده و نیاز به تحقیقات بیشتر را اجتناب ناپذیر می‌کند. در همین رابطه، یون و همکاران (۲۰۱٦) نشان دادند که ورزش و رژیم غذایی، تنظیم‌کننده‌های کلیدی هموستاز انرژی از جمله SIRT1 وPGC-1α در میتوکندری‌ها هستند و تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهند (۳۰). بنظر می‌رسد که افزایش SIRT1 تحت شرایط رژیم غذایی پرچرب همراه با محرک ورزشی منجر به افزایش PGC-1α و سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌شود و برای محافظت از سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت (OPC[3]) و الیگودندروسیت‌های بالغ در برابر اثرات مخرب ROS مفید باشند (۳۰). با توجه به محدودیت‌های موجود و عدم اندازه‌گیری این شاخص‌ها در تحقیق حاضر، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات آینده با اندازه گیری این شاخص ها به صورت جامع‌تر و دقیق‌تر این مکانیسم‌ها را مورد بررسی قرار دهند.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط در موشهای سفید آزمایشگاهی، میزان شاخص‌های میلین‌ساز را در بافت قشر پیشانی افزایش می‌دهد. بنابراین، احتمالا بتوان این تمرینات را برای بهبود روند میلین‌سازی در آزمودنی‌های انسانی پیشنهاد داد.

تشکر و قدردانی

محققین از مسئولین مرکز تحقیقات علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان و تمامی کسانی که ما را در اجرای تحقیق حاضر همراهی نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌دارند.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

[1] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Γ Coactivator 1α
[2] Sirtuin 1
[3] Oligodendrocyte Progenitor Cell

منابع

1. Kenney WL, Wilmore J, Costill D. Physiology of sport and exercise: Human Kinetics. Champaign, IL[Google Scholar] 2015.
2. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. Physiological Reviews 2019;99(3):1381-431.
3. Quarles RH, Macklin WB, Morell P. Myelin formation, structure and biochemistry. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects 2006;7:51-71.
4. Williams A. Central nervous system regeneration—where are we? QJM: An International Journal of Medicine 2014;107(5):335-9.
5. Lau LW, Cua R, Keough MB, Haylock-Jacobs S, Yong VW. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. Nature Reviews Neuroscience 2013;14(10):722-9.
6. Ahrendsen JT, Macklin W. Signaling mechanisms regulating myelination in the central nervous system. Neuroscience Bulletin 2013;29(2):199-215.
7. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. Cell Metabolism 2012;16(6):706-22.
8. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends in Neurosciences 2007;30(9):464-72.
9. Gobeske KT, Das S, Bonaguidi MA, Weiss C, Radulovic J, Disterhoft JF, et al. BMP signaling mediates effects of exercise on hippocampal neurogenesis and cognition in mice. PloS One 2009;4(10):e7506.
10. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. Frontiers in Neuroscience 2018;12:52.
11. Trejo JL, Llorens-Martin M, Torres-Alemán I. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. Molecular and Cellular Neuroscience 2008;37(2):402-11.
12. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. Nature 2011;477(7362):90-4.
13. Fuss J, Ben Abdallah NMB, Vogt MA, Touma C, Pacifici PG, Palme R, et al. Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. Hippocampus 2010;20(3):364-76.
14. Jensen SK, Yong VW. Activity-dependent and experience-driven myelination provide new directions for the management of multiple sclerosis. Trends in Neurosciences 2016;39(6):356-65.
15. Tomlinson L, Leiton CV, Colognato H. Behavioral experiences as drivers of oligodendrocyte lineage dynamics and myelin plasticity. Neuropharmacology 2016;110:548-62.
16. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, Paes de Faria J, Emery B, Tohyama K, et al. Motor skill learning requires active central myelination. Science 2014;346(6207):318-22.
17. Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. Nature Neuroscience 2009;12(11):1370-1.
18. Kiebish MA, Young DM, Lehman JJ, Han X. Chronic caloric restriction attenuates a loss of sulfatide content in PGC-1α mouse cortex: a potential lipidomic role of PGC-1α in neurodegeneration. Journal of Lipid Research 2012;53(2):273-81.
19. Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, et al. PGC-1α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. PLoS Biology 2005;3(4):e101.

20. Bernardes D, Brambilla R, Bracchi-Ricard V, Karmally S, Dellarole A, Carvalho-Tavares J, et al. Prior regular exercise improves clinical outcome and reduces demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis. Journal of Neurochemistry 2016;136:63-73.
21. Naghibzadeh M, Ranjbar R, TABANDEH M, Habibi A. Effect of High Intensity Exercise Preconditioning on the Prevention of Myelin damage in Hippocampus of Male C57BL/6 Mice 2019.
22. Khalafi M, Shabkhiz F, Azali Alamdari K, Bakhtiyari A. irisin response to two types of exercise training in type 2 diabetic male rats. Journal of Arak University of Medical Sciences 2016;19(6):37-45.
23. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1α. Experimental Gerontology 2013;48(11):1343-50.
24. Kim T-W, Sung Y-H. Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. Neuroscience 2017;346:173-81.
25. Alvarez-Saavedra M, De Repentigny Y, Yang D, O'Meara RW, Yan K, Hashem LE, et al. Voluntary running triggers VGF-mediated oligodendrogenesis to prolong the lifespan of Snf2h-null ataxic mice. Cell Reports 2016;17(3):862-75.
26. Ahn JH, Choi JH, Park JH, Kim IH, Cho J-H, Lee J-C, et al. Long-term exercise improves memory deficits via restoration of myelin and microvessel damage, and enhancement of neurogenesis in the aged gerbil hippocampus after ischemic stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair 2016;30(9):894-905.
27. Graham LC, Grabowska WA, Chun Y, Risacher SL, Philip VM, Saykin AJ, et al. Exercise prevents obesity-induced cognitive decline and white matter damage in mice. Neurobiology of Aging 2019;80:154-72.
28. Wang L, Psilander N, Tonkonogi M, Ding S, Sahlin K. Similar expression of oxidative genes after interval and continuous exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise 2009;41(12):2136-44.
29. Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain—connections with aging-associated disorders and lifespan. Frontiers in Cellular Neuroscience 2015;9:64.
30. Yoon H, Kleven A, Paulsen A, Kleppe L, Wu J, Ying Z, et al. Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 2016;1862(4):545-55.