

Original Article

Effect of Aerobic Training on Synaptic Integrity Proteins in Hippocampus and Prefrontal Cortex of Type II Diabetic Rats

Saeed Dabagh Nikukheslat¹, Poursan Karimi², Iraj Sadri^{1*}

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

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

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

Received: 11 June 2019 Accepted: 8 July 2019 First Published online: 19 May 2020
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):160-167

Abstract

Background: Diabetes affects cognitive function, synaptic plasticity, synaptogenesis, and neurogenesis in the brain. The exercise improves cognitive function and prevents deleterious alterations in signaling pathways associated with diabetes. The aim of the present study was to evaluate the effects of aerobic treadmill exercise training (ATET) on synaptic 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 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 the week 8.

Results: The ATET significantly increased protein expression of SNAP-25 and PSD-95 in the hippocampus and prefrontal cortex as compared to C group. However, there was no significant difference between synaptophysin levels of the hippocampus and prefrontal cortex in E and C groups.

Conclusion: The aerobic treadmill exercise program can attenuate the deleterious effects of diabetes and increased the expression of pre and post-synaptic plasticity associated proteins.

Keyword: Aerobic Treadmill Exercise, Diabetes, Hippocampus, Prefrontal Cortex, Synaptic Proteins

How to cite this article: Dabagh Nikukheslat S, Karimi P, Sadri I. [Effect of Aerobic Training on Synaptic Integrity Proteins in Hippocampus and Prefrontal Cortex of Type II Diabetic Rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):160-167. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین هوازی بر پروتئینهای یکپارچگی سیناپسی در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو

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

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

دریافت: ۱۳۹۸/۲/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۲/۳۰
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۶۰-۱۶۷

چکیده

زمینه: با توجه به مطالعات قبلی، دیابت با اختلال عملکرد شناختی، شکل‌پذیری سیناپسی، سیناپتوژنز و نوروزنز در مغز همراه است. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی باعث بهبود عملکرد شناختی و جلوگیری از تغییرات زیانبار در مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با دیابت می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی بر روی تردمیل (ATET) بر پروتئین‌های سیناپسی در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ موش‌های صحرایی دچار دیابت القا شده توسط استرپتوزوتوسین (STZ) بود.

روش کار: در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار حدوداً ۳ ماهه با وزن 25 ± 25 گرم استفاده شد. دیابت القایی به وسیله رژیم غذایی پرچرب (HFD) به مدت ۴ هفته و دوز پایین STZ (۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت تزریق درون صفاقی) ایجاد شد. سپس حیوانات دیابتی به دو گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E). 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 در دقیقه به 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 ATET بیان پروتئین SNAP-25 و PSD 95 را در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی نسبت به گروه C افزایش داد. با این حال، اختلاف معنی‌داری بین میزان سیناپتوفیزین هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی در گروه‌های E و C وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق نشان دادند تمرین هوازی بر روی تردمیل می‌تواند اثرات زیانبار دیابت را کاهش داده و بیان پروتئین‌های پیش و پس سیناپسی مرتبط با یکپارچگی سیناپسی را افزایش دهد.

کلید واژه‌ها: پروتئین‌های سیناپسی، دیابت، فعالیت ورزشی هوازی بر روی تردمیل، قشر پیش‌پیشانی، هیپوکامپ

نحوه استناد به این مقاله: دباغ نیکو خصلت س، کریمی پ، صدری ا. تاثیر تمرین هوازی بر پروتئینهای یکپارچگی سیناپسی در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش‌های دیابتی نوع دو. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۶۰-۱۶۷

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

دیابت یک مشکل سلامتی جهانی با اثرات زیانبار گسترده و عوارض مزمن است. شیوع فعلی دیابت نوع ۲ (T2DM) بیش از ۳۶ میلیون نفر است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به ۶۶ میلیون افزایش یابد (۱). این اختلال متابولیکی با افزایش هایپرگلیسمی ناشی از ترشح یا سیگنالینگ نامناسب انسولین مشخص می‌شود (۲). در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، گیرنده‌های انسولین به طور گسترده‌ای در مناطق شناخته شده مانند قشر و هیپوکامپ بیان می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که سیگنالینگ انسولین، توانایی‌های شناختی را از طریق بهبود بلوغ و شکل‌پذیری سیناپسی، سیناپتورژن، بلوغ عصبی و نورورژن، تسهیل می‌کند (۳). مدل‌های حیوانی T2DM نشان داده‌اند که اختلال سیگنالینگ انسولین در مغز باعث اختلال در نوروپلاستیسیته هیپوکامپ می‌شود که در نتیجه باعث اختلالات یادگیری و حافظه می‌شود (۴).

سیناپس‌ها پویاترین ساختارها در شبکه‌های عصبی هستند که نورون‌ها را قادر می‌سازد تا با یک سلول هدف ارتباط برقرار کنند (۵). در اتصالات سیناپسی، سیگنال‌های الکتریکی به انتشار مولکول‌های سیگنالی به نام انتقال دهنده‌های عصبی تبدیل می‌شوند. این انتقال دهنده‌های عصبی، به گیرنده‌های خاصی متصل می‌شوند که پیام را به سیگنال‌های الکتریکی در سلول پس‌سیناپسی تبدیل می‌کنند. از دست دادن سیناپس و نقص پروتئین‌های سیناپسی به شدت با نقص شناختی ارتباط دارد (۶). مطالعات متعددی نیز نشان داده است که دیابت به ساختار و عملکرد سیناپسی آسیب می‌رساند و تغییرات انتقال دهنده‌های عصبی را در مناطق مختلف مغز تغییر می‌دهد (۷). در ارتباط با تأثیر دیابت بر روی شاخص‌های یکپارچگی سیناپسی، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که سطوح پروتئین‌های پیش‌سیناپسی شامل و سیناپتوفیزین و پروتئین پس‌سیناپسی در هیپوکامپ و کورتکس، در اثر دیابت کاهش می‌یابند که پیشنهاد دهنده فقدان یکپارچگی سیناپسی است (۸ و ۹). مطالعات متعددی در مدل‌های انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی موجب افزایش سلامت و عملکرد مغز می‌شود و شکل‌پذیری سیناپسی را بهبود می‌بخشد (۱۰ و ۱۱). فعالیت ورزشی منظم ممکن است با تغییر در سطوح بیان فاکتورهای یکپارچگی سیناپسی باعث بهبود عملکرد پروتئین‌های سیناپسی در افراد مبتلا به اختلالات سیناپسی و متعاقب آن جلوگیری از بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، شیزوفرنی، اوتیسم، اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی و اختلال دو قطبی در مغز شود. اگر چه مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تمرین هوازی تأثیر مثبتی بر اختلالات شناختی ناشی از دیابت دارد (۱۲)، اما هنوز معلوم نیست که چگونه فعالیت ورزشی ممکن است بر پروتئین‌های سیناپسی دخیل در عملکرد شناختی در دیابت، تأثیر بگذارد. برای تشریح مکانیزم‌های مولکولی عملکرد شناختی فعالیت ورزشی، اثرات ۸ هفته ATET بر روی سطوح بیان پروتئین‌های یکپارچگی سیناپسی شامل PSD 95، SNAP-25 و سیناپتوفیزین

در قشر پیش پیشانی و هیپوکامپ موش‌های صحرایی دچار T2DM القا شده با STZ مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

روش تحقیق حاضر از نوع تحقیق تجربی بود. بیست موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، حدوداً ۳ ماهه با وزن 25 ± 25 گرم، از دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شد. اساس تعیین حجم نمونه، مطالعات قبلی در این زمینه بود. حیوانات به صورت جفت تحت دمای 2 ± 22 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 قرار گرفتند. به منظور ایجاد سازگاری با محیط و کاهش استرس، تمامی آزمایشات پس از گذشت دو هفته استقرار حیوانات در حیوانکده و در آغاز سیکل شبانه در آزمایشگاه حیوانات شروع شد (۱۳).

برای القاء T2DM، حیوانات به مدت ۴ هفته با یک رژیم غذایی پر چرب (۶۰٪ درصد کالری از چربی، منبع آزاد) تغذیه شدند. در مرحله بعد، تزریق درون صفاقی دوز پایین STZ (35 mg/kg) محلول در ۱۰ میلی‌مول بافر سیترات اعمال گردید. وضعیت هایپرگلیسمی (سطح قند خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ۳ روز پس از تزریق با گلوکومتر تایید شد. پس از تأیید دیابت، حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E) تقسیم بندی شدند. تمام جلسات تمرینی تحت نظارت فیزیولوژیست ورزشی حرفه‌ای بود. بعد از ۳ روز آشنایی با تردمیل برای از بین بردن اثرات جدید در شروع تمرین، حیوانات در این دوره بر روی تردمیل موتوردار ۵ کاناله (مدل T510E، شرکت وسایل تشخیصی و تحقیقاتی، Taoyuan، تایوان) ۱۰ دقیقه در روز با سرعت ۸ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه دویدند (۱۴). شوک الکتریکی مدام برای اجبار حیوانات به دویدن مورد استفاده قرار گرفت (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر). پس از دوره آشناسازی، موش‌ها در کل به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ روز تمرین کردند. در ابتدای هر جلسه به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی تردمیل با شیب صفر درجه مرحله گرم کردن را انجام داده سپس طبق پروتکل زیر وارد فاز اصلی تمرین شدند:

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 بر دقیقه برای ۴۵ دقیقه در روز)، هفته ششم (۲۳ متر بر دقیقه برای ۵۰ دقیقه در روز)، هفته هفتم (۲۵ متر بر دقیقه برای ۵۵ دقیقه در روز) و هفته هشتم (۲۷ متر بر دقیقه برای ۶۰ دقیقه در روز). حیوانات در گروه کنترل هر روز ۱۰ دقیقه بدون دریافت تمرین ورزشی بر روی تردمیل قرار داده شدند. دو روز پس از آخرین تمرین، موشها با کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

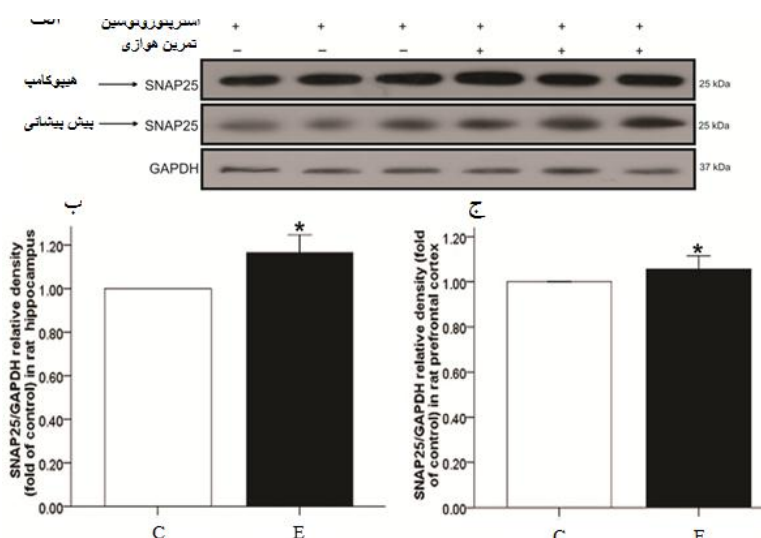
باند‌های پروتئین هدف، مورد استفاده قرار گرفت و تراکم باندها با استفاده از نرم افزار تصویر J محاسبه شد. GAPDH به عنوان یک کنترل بارگذاری داخلی مورد استفاده قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نسخه ۲۳ نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. جهت طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای مقایسه بین گروهی از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج وسترن بلات نشان داد که ۸ هفته ATET به طور معنی‌داری بیان پروتئین SNAP-25 را در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی نسبت به گروه کنترل افزایش داد (شکل ۱ و ۲). همچنین تاثیر ۸ هفته ATET بر میزان بیان پروتئین سیناپتوفیزین در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، بین میزان بیان سیناپتوفیزین گروه کنترل و گروه تمرین هوازی در هر دو بافت هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. به منظور بررسی میزان بیان پروتئین PSD 95 بعد از ۸ هفته ATET، ما روش وسترن بلات را با استفاده از آنتی بادی‌های ضد PSD 95 در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی مورد استفاده قرار دادیم. داده‌ها نشان داد که ۸ هفته ATET به طور معنی‌داری سطح پروتئین PSD 95 را در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی نسبت به گروه کنترل افزایش داد (شکل ۳).

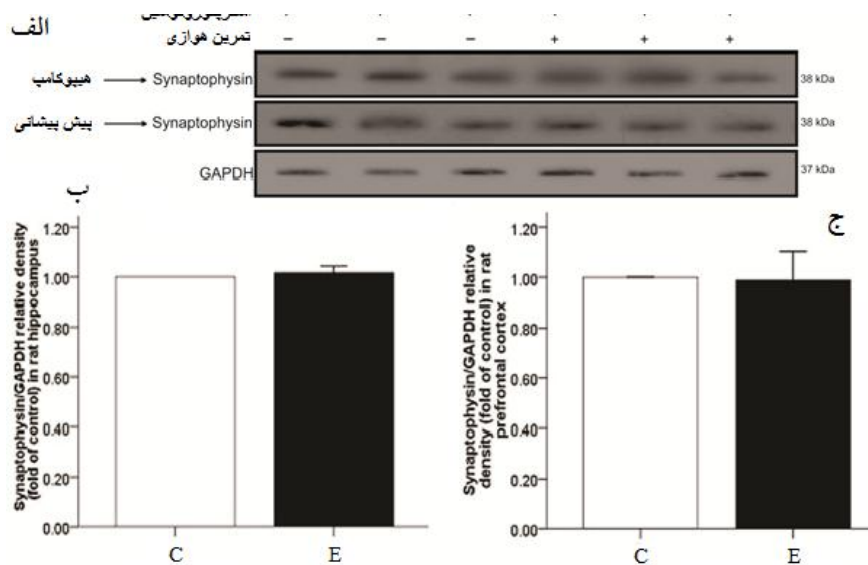
بیهوش و پس از کشتار حیوانات توسط گیوتن، بافت‌های هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی آن‌ها بلافاصله استخراج و در نیتروژن -80°C برای تجزیه و تحلیل بیشتر ذخیره شد. سنجش متغیرها از طریق روش وسترن بلات صورت گرفت.

مراحل بلاتینگ نمونه‌های منجمد با استفاده از بافر لیز کوکتیل (۲۰۰ میکرولیتر) حاوی مهار کننده‌های پروتئاز و فسفاتاز با استفاده از یک هموژنیزور پلیترونی PRO250 (PRO Scientific, Oxford, CT) هموژنیزه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. روش برادفورد (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) برای محاسبه مقدار پروتئین در هر نمونه مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر برابر پروتئین کل بر روی ژل ۱۰٪ سدیم-دودسیل سولفات-پلی آکریل آمید (SDS-polyacrylamide) برای الکتروفورز بارگذاری شد. سپس پروتئین‌ها به غشاء پلی‌وینیلیدین فلوراید (PVDF) منتقل شدند (GE Healthcare Bioscience, Arlington Heights, IL, USA) و سپس با محلول بلوک کننده در فسفات بافر شور حاوی ۰/۱٪ (PBST)/Tween برای انسداد پیوندهای غیر اختصاصی به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. سپس، بلوک‌ها در معرض آنتی‌بادی‌های اولیه پلی‌کلونال متفاوت خرگوش (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) از SNAP-25 (SP12):sc-20038، سیناپتوفیزین (D-4):sc-17750، PSD-95 (7E3):sc-32290 و GAPDH یک شب در دمای 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 ضد خرگوشی ثانویه، به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. کیت ECL (Bio-Rad) برای تشخیص توسعه



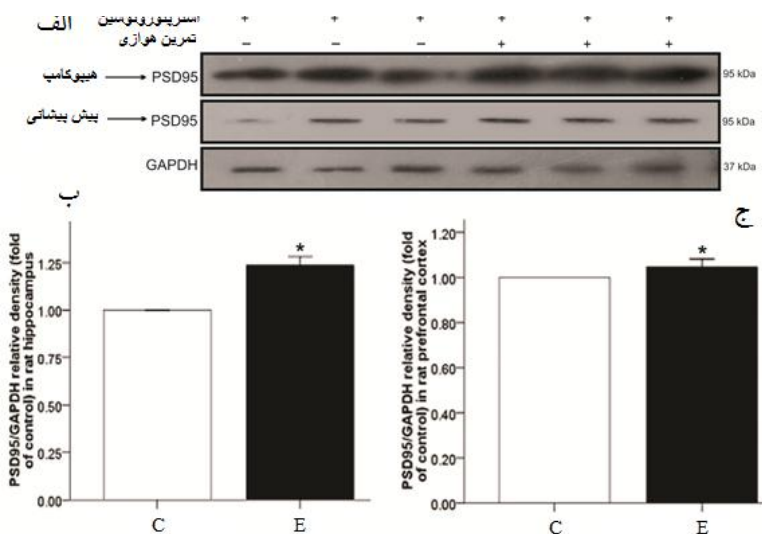
شکل ۱: تاثیر ATET بر روی پروتئین SNAP-25 در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های دیابتی.

الف: تصویر ایمونوبلاتینگ SNAP-25 و GAPDH گروه‌های مختلف. بیان پروتئین SNAP-25 در هیپوکامپ (ب) و قشر پیش پیشانی (ج) در گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E). داده‌های نشان داده شده به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد و * نشانگر سطح معنی‌داری $P > 0.05$ می‌باشد.



شکل ۲: تأثیر ATET بر بیان پروتئین سیناپتوفیزین در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های دیابتی.

الف: تصویر ایمونوبلاتینگ سیناپتوفیزین و GAPDH گروه‌های مختلف. بیان پروتئین سیناپتوفیزین در هیپوکامپ (ب) و قشر پیش پیشانی (ج) در گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E). داده‌های نشان داده شده به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد می‌باشد.



شکل ۳: تأثیر ATET بر روی پروتئین PSD 95 در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های دیابتی.

الف: تصویر ایمونوبلاتینگ PSD 95 و GAPDH گروه‌های مختلف. بیان پروتئین PSD 95 در هیپوکامپ (ب) و قشر پیش پیشانی (ج) در گروه کنترل (C) و گروه تمرین هوازی (E). داده‌های نشان داده شده به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد و * نشانگر سطح معنی داری $P < 0.05$ می‌باشد.

بحث

عملکرد مغز درگیر هستند (۱۵). اتصالات سیناپسی برای هماهنگ سازی موثر تمام عملکرد مغز مانند شناخت ضروری هستند. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش پروتئین‌های سیناپسی با کاهش شناختی در بیماری‌های عصبی همراه است (۱۶). از طرف دیگر، شواهد نشان می‌دهند که عملکرد شناختی و شکل پذیری سیناپسی توسط دیابت دچار اختلال می‌شوند (۱۷). با

امروزه مزایای بالقوه ورزش بر سلامت و عملکرد کلی مغز تا حدودی شناخته شده است. فعالیت ورزشی، حافظه و یادگیری فضایی را با افزایش نورونز و کارایی سیناپسی افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های پیشنهادی که توسط عملکردهای سیناپسی و شناختی از طریق ورزشهای پیشرفته در مدل‌های سندرم متابولیک، شکل پذیری عصبی و پروتئین‌های سیناپسی وجود دارند، در تنظیم

غیر متحرک، افزایش داد. مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که دیابت موجب کاهش سطوح PSD 95 و سیناپتوفیزین در هیپوکامپ می‌شوند (۱۷). با این حال، Grillo و همکاران گزارش داده‌اند که القاء دیابت توسط تزریق STZ بیان PSD 95 و سیناپتوفیزین در هیپوکامپ را افزایش می‌دهد (۲۵). نشان داده شده است که BDNF سطوح PSD 95 را تنظیم می‌کند و انسداد آن باعث کاهش بیان PSD 95 هیپوکامپ و کاهش رشد دندرتی می‌شود (۲۶). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی بیان BDNF و عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد (۱۳). بنابراین احتمال دارد فعالیت‌های ورزشی سطوح PSD 95 را از طریق تنظیم مثبت BDNF، افزایش دهد.

سیناپتوفیزین شاخصی از چگالی سیناپسی است که نقش حیاتی در بایورژن ویزیکول‌های سیناپسی، رهاسازی نوروترانسمیترها و اندوسیتوز و بازیافت ویزیکول‌های سیناپسی دارد (۲۷). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی روی تردمیل به طور معناداری بیان پروتئین پیش‌سیناپسی سیناپتوفیزین در قشر پره‌فرونتال و هیپوکامپ حیوانات دیابتی را تغییر نداد. با توجه به گزارشات قبلی، کاهش بیان سیناپتوفیزین، رهاسازی نوروترانسمیترها را کاهش می‌دهد که موجب اختلال شناختی ناشی از دیابت و زوال عقل می‌شود (۲۸). نتایج تحقیق حاضر هوازی دو ماهه تغییرات سیناپتوفیزین را به طور قابل توجهی تغییر نداد (۱۴). علاوه بر این گزارش شده است که ۳، ۷، ۱۵ و ۲۰ روز فعالیت ورزشی قدرتی و داوطلبانه سطح هیپوکامپ این پروتئین را تغییر نداد (۲۹). برعکس، برخی از مطالعات افزایش بیان سیناپتوفیزین در هیپوکامپ را پس از پروتکل‌های مختلف تمرینی را گزارش کرده‌اند (۱۵). این اختلافات احتمالاً به دلیل تفاوت پروتکل تمرین و شدت و مدت تمرینات ورزشی است.

نتایج نشان داد که ATET سطوح پروتئین‌های پیش‌سیناپسی SNAP-25 و PSD 95 را در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ افزایش می‌دهد، اما تأثیری در سطوح پروتئین پیش‌سیناپسی سیناپتوفیزین ندارد، و این نشان می‌دهد فعالیت ورزشی هوازی بر روی تردمیل برای بهبود عوارض دیابت مفید می‌باشد. تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیزم‌های اساسی در توانایی فعالیت ورزشی برای پیشگیری از نقص شناختی ناشی از دیابت در پروتئین‌های سیناپسی، لازم است.

قدردانی

از تمامی دست‌اندرکاران دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که انجام این پایان‌نامه به

توجه به تحقیقات ما، تاکنون هیچ مطالعه‌ای تأثیر فعالیت ورزشی هوازی تردمیل بر پروتئین‌های سیناپسی در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش صحرایی دیابتی را مورد بررسی قرار نداده است. SNAP-25 جزء مجموعه پیچیده SNARE است که ورودی ولتاژ عصبی در کانالهای کلسیمی را به صورت منفی تعدیل می‌کند. علاوه بر این، SNAP-25 دارای نقش مهمی را در تنظیم فرآیندهای exo/ endocytic در پایانه پیش‌سیناپسی و همچنین تنظیم تردد گیرنده‌های پس‌سیناپسی دارد. گزارش‌ها همچنین نشان داده‌اند که کاهش بیان SNAP-25 ممکن است بر شکل‌پذیری سیناپسی تأثیر بگذارد و موجب بیماری‌های روانپزشکی و بیماری‌های عصبی شود (۱۸ و ۱۹).

تغییرات پروتئین‌های اساسی سیناپسی به طور مستقیم بر انتقال سیناپسی تأثیر می‌گذارد (۱۸ و ۱۹). تعدادی از مطالعات به طور پیوسته افزایش سطوح پروتئین یا SNAP-25 mRNA در هیپوکامپ پس از تمرین معمولی را گزارش داده‌اند که توسط فعال شدن سیگنالینگ BDNF-TrkB صورت می‌گیرد (۲۰). اگر چه بسیاری از جنبه‌های مکانیسم‌های مبتنی بر بهبود شناختی ناشی از فعالیت ورزشی درک شده است، اما در مورد اثرات فعالیت ورزشی هوازی بر روی پروتئین‌های سیناپسی در هیپوکامپ و قشر پره‌فرونتال ناشی از دیابت، اطلاعات کمی وجود دارد. همچنین ارتباط نزدیکی بین SNAP-25 و پروتئین شوک حرارتی کوچک β - α کریستالین وجود دارد. طبق یافته‌های Hu و همکاران، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی ممکن است از طریق افزایش پروتئین شوک حرارتی β - α کریستالین باعث افزایش SNAP-25 شود (۲۱). داده‌های ما نشان داد که ATET، بیان پروتئین‌های پیش و پس‌سیناپسی SNAP-25 و PSD 95 در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی حیوانات دیابتی را افزایش می‌دهد. در توافق با نتایج تحقیق حاضر، Hu و همکاران نشان دادند که ۷ روز تمرین داوطلبانه بیان PSD 95، NR2b، سیناپتوفیزین و SNAP-25 را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد (۲۱). بر خلاف نتایج تحقیق حاضر، Liu و همکاران گزارش دادند که فعالیت ورزشی تردمیل باعث افزایش بیان پروتئین هیپوکامپ SNAP-25 نمی‌شود (۲۲).

PSD 95 فراوان‌ترین پروتئین داربست پس‌سیناپسی، در سیناپس‌های تحریک‌کننده قرار دارد و در توسعه و عملکرد سیناپس نقش کلیدی دارد (۲۳). PSD 95 همچنین یک تنظیم‌کننده قوی عملکرد کانال یونی و فعالیت سیناپسی است. علاوه بر این، مقدار PSD 95 تعادل بین تعداد سیناپس‌های مهارتی و تحریک‌کننده را کنترل می‌کند. نشان داده شده است که بیان بیش از حد PSD 95 با افزایش کارایی سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ همراه است (۲۴). در مطالعه‌ی حاضر، فعالیت ورزشی هوازی بر روی تردمیل به طور معناداری بیان PSD 95 را در هیپوکامپ و قشر پره‌فرونتال را در مقایسه با حیوانات دیابتی

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

س د، پ ک و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته و همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

شماره تصویب ۸۶ مورخه ۱۳۹۵/۱۲/۲۵ را یاری نمودند، نهایت تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

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 به تایید رسیده است.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

References

- Wang J, Gong B, Zhao W, Tang C, Varghese M, Nguyen T, et al. Epigenetic mechanisms linking diabetes and synaptic impairments. *Diabetes* 2014; **63**(2): 645-654. doi: 10.2337/db13-10633
- Biessels G J, Reagan L P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 2015; **16**(11): 660. doi: 10.1038/nrn4019
- Ramos-Rodriguez J J, Spires-Jones T, Pooler A M, Lechuga-Sancho A M, Bacskai B J, Garcia-Alloza M. Progressive neuronal pathology and synaptic loss induced by prediabetes and type 2 diabetes in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* 2017; **54**(5): 3428-3438. doi: 10.1007/s12035-016-9921-3
- Matsunaga Y, Negishi T, Hatakeyama A, Kawagoe Y, Sawano E, Tashiro T. Impairment of synaptic development in the hippocampus of diabetic Goto-Kakizaki rats. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2016; **53**: 58-67. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.07.004
- van der Zee E A. Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; **50**: 77-85. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.012
- Hooper P L, Durham H D, Török Z, Hooper P L, Crul T, Vigh L. The central role of heat shock factor 1 in synaptic fidelity and memory consolidation. *Cell Stress and Chaperones* 2016; **21**(5): 745-753. doi: 10.1007/s12192-016-0709-1
- Gaspar J, Baptista F, Galvao J, Castilho A, Cunha R, Ambrosio A. Diabetes differentially affects the content of exocytotic proteins in hippocampal and retinal nerve terminals. *Neuroscience* 2010; **169**(4): 1589-1600. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.021
- King M R, Anderson N J, Guernsey L S, Jolivalt C G. Glycogen synthase kinase-3 inhibition prevents learning deficits in diabetic mice. *Journal of neuroscience research* 2013; **91**(4): 506-514. doi: 10.1002/jnr.23192
- Carvalho C, Santos M S, Oliveira C R, Moreira P I. Alzheimer's disease and type 2 diabetes-related alterations in brain mitochondria, autophagy and synaptic markers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2015; **1852**(8): 1665-1675. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.05.0011
- Dao A T, Zagaar M A, Alkadhi K A. Moderate treadmill exercise protects synaptic plasticity of the dentate gyrus and related signaling cascade in a rat model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* 2015; **52**(3): 1067-1076. doi: /10.1007/s12035-014-8916-1
- Yi S S. Effects of exercise on brain functions in diabetic animal models. *World Journal Of Diabetes* 2015; **6**(4): 583. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.583
- Zhao R R, O'Sullivan A J, Singh M A F. Exercise or physical activity and cognitive function in adults with type 2 diabetes, insulin resistance or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act* 2018; **15**: 1. doi: 10.1186/s11556-018-0190-1
- Ramos-Miguel A, Honer W, Boyda H, Sawada K, Beasley C, Procyshyn R, 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; **301**: 298-311. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.022
- Fernandes J, Baliego L G Z, Peixinho-Pena L F, de Almeida A A, Venancio D P, Scorza FA, et al. Aerobic exercise attenuates inhibitory avoidance memory deficit induced by paradoxical sleep deprivation in rats. *Brain Research* 2013; **1529**: 66-73. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.019
- Cassilhas R, Lee K, Fernandes J, Oliveira M, Tufik S, Meeusen R, et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 2012; **202**: 309-317. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.029
- Fernandes J, Soares J C K, do Amaral Baliego L G Z, Arida R M. A single bout of resistance exercise improves memory consolidation and increases the expression of synaptic proteins in the hippocampus. *Hippocampus* 2016; **26**(8): 1096-1103. doi: 10.1002/hipo.22590
- Amin S, Younan S, Youssef M, Rashed L, Mohamady I. Effect of Diabetes Mellitus on Rat Cognitive Functions and Related Hippocampal Synaptic Plasticity Markers. *The Medical Journal of Cairo University* 2011; **79**(2).
- Fossati G, Morini R, Corradini I, Antonucci F, Trepte P, Edry E, et al. Reduced SNAP-25 increases PSD-95 mobility and impairs spine morphogenesis. *Cell Death &*

- Differentiation* 2015; **22**(9): 1425-1436. doi: 10.1038/cdd.2014.227
19. Antonucci F, Corradini I, Fossati G, Tomasoni R, Menna E, Matteoli M. SNAP-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic functions. *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 2016; **8**: 7. doi: 10.3389/fnsyn.2016.00007
 20. Liu Y F, Chen H i, Wu C L, Kuo Y M, Yu L, Huang A M, et al. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. *The Journal of Physiology* 2009; **587**(13): 3221-3231. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173088
 21. Hu S, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Frautschy S A. Exercise can increase small heat shock proteins (sHSP) and pre-and post-synaptic proteins in the hippocampus. *Brain research* 2009; **1249**: 191-201. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.054
 22. Liu Y-F, Chen H-i, Yu L, Kuo Y-M, Wu F-S, Chuang J-I, et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 2008; **90**(1): 81-89. doi: 10.1016/j.nlm.2008.02.005
 23. Yokoi N, Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata M. Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *Journal of Neuroscience* 2016; **36**(24): 6431-6444. doi: 10.1523/jneurosci.0419-16.2016
 24. Chen X, Nelson C D, Li X, Winters C A, Azzam R, Sousa A A, et al. PSD-95 is required to sustain the molecular organization of the postsynaptic density. *Journal of Neuroscience* 2011; **31**(17): 6329-6338. doi: 10.1523/jneurosci.5968-10.2011
 25. Grillo C, Piroli G, Wood G, Reznikov L, McEwen B, Reagan L. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; **136**(2): 477-486. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.019
 26. Charych E I, Akum BF, Goldberg JS, Jörnsten RJ, Rongo C, Zheng JQ, et al. Activity-independent regulation of dendrite patterning by postsynaptic density protein PSD-95. *Journal of Neuroscience* 2006; **26**(40): 10164-10176. doi: 10.1523/jneurosci.2379-06.2006
 27. Thiele C, Hannah M J, Fahrenholz F, Huttner W B. Cholesterol binds to synaptophysin and is required for biogenesis of synaptic vesicles. *Nature Cell Biology* 2000; **2**(1): 42. doi: 10.1038/71366
 28. Zhang X, Han S, Zhou L. The investigation of Syn and NPY expression in brain tissues of diabetic model rat induced by streptozotocin. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao* 2004; **37**(6): 449-455.
 29. Ferreira A F, Real C C, Rodrigues A C, Alves A S, Britto L R. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Research* 2011; **1425**: 111-122. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.004