Archive of SID

المپیک

سال هشتم ـ ضمیمهٔ شماره ۱۵ (پیاپی ۱۶) ۱۳۷۹

اثر یک برنامه تمرین استقامتی بر مقدار CGRP در عصب سیاتیک و انتقال آکسونی آن در موش سفید

دکتر رضا قراخانلو

گروه تربیت بدنی دانشگاه تربیت مدرس

فهرست :

چکیده ۳۵
مقدمه ۳۶
روش شناسی تحقیق ۳۷
یافته های تحقیق ۳۸
بحث و نتیجه گیری ۳۹
منابع و مآخذ ۴۲

چکیده: *Calctionin Gene- Related Peptide (CGRP) نروپپتایدی است که در بسیاری از موتونرون ها وجود دارد و با سرعتی معادل یک میلی متر در ساعت به سمت محیط منتقل می شود و در پایانه های عصبی آزاد می گردد. این نروپپتاید در ساخت و عملکرد گیرنده های استیل کولینی اثر می گذارد و به طور کلی عملکرد عصبی ـ عضلانی را نیز متأثر می سازد. شواهدی وجود دارند مبنی بر این که مقدار CGRP در موتونرون ها با سطح فعالیت عصبی ـ عضلانی ارتباط دارد. از سویی، تمرینات استقامتی مقدار و سرعت پروتئین های مختلفی را در آکسون ها دستخوش تغییر ساخته است.*

هدف تحقیق حاضر، تعیین اثر افزایش طولانی مدت فعالیت عصبی ـ عضلانی بر مقدار نسبی CGRP در عصب سیاتیک و انتقال آکسونی آن بود.

بدین منظور دوازده موش سفید ماده به دو گروه کنترل و ورزیده تقسیم شدند. گروه ورزیده در معرض یک برنامه استقامتی (دویدن بر روی تردمیل) ۱۶ هفته ای قرار گرفته و عصب سیاتیک آنها برای مدت ۴ ساعت با لیگاتور مسدود شد. در مرحله بعد، عصب سیاتیک هر دو گروه خارج گردید و با استفاده از روش RIA، مقدار CGRP در عصب سیاتیک هر دو گروه مورد مطالعه قرار گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج حاکی از آن بود که مقدار نروپپتاید مورد مطالعه در عصب سیاتیک گروه ورزیده به طور معنی‌داری ($P<0/05$، ۳۷٪) بالاتر از گروه ساکن بود. علی‌رغم افزایش در مقدار CGRP، سرعت تجمع آن در سیاتیک حیوانات ورزیده تفاوت معنی‌داری با گروه ساکن نشان نداد. با توجه به نتایج تحقیق حاضر که برای اولین‌بار تغییر مقدار CGRP در آکسون موتونرون‌های ناحیه کمری پس از تمرین را نشان می‌دهد و با عنایت به فرضیات موجود مبنی بر نقش این نروپپتاید در سازگاری محل اتصال عصب و عضله، بحث و نتیجه‌گیری به عمل خواهد آمد.

مقدمه

Calcitonin Gene- related Peptide (CGRP)، نروپپتایدی است که در بسیاری از موتونرون‌ها وجود دارد (۴ و ۲۲) و با سرعتی معادل یک mm/h(۲۰) به سمت محیط منتقل شده و در پایانه‌های عصبی آزاد می‌گردد (۳۳، ۳۴ و ۳۸). نقش‌های این نروپپتاید در محل اتصال عصب- عضله عبارتند از:

در کوتاه مدت، از طریق مکانیزم فسفریلاسیون موجب desensitization گیرنده‌های استیل کولینی (ACHR) (۲۴ و ۲۶) و در بلند مدت از طریق مکانیزم‌های وابسته به AMP حلقوی باعث افزایش ساخت ACHR می‌گردد (۲۵ و ۲۸). در پی برخی از حالات مختلف مقدار CGRP در موتونرون‌ها دستخوش تغییراتی می‌شود که در این ارتباط، موارد زیر قابل توجه هستند:

سابقه فعالیت واحد حرکتی در بلند مدت، وضعیت یا فعالیت اعصاب‌آوران نسبت به موتونرون‌ها، تعداد تارهای عضلانی که توسط موتونرون عصب‌رسانی می‌شوند، کامل بودن یا نحوهٔ تجدید ساختار و تغییر عملکرد محل اتصال عصب و عضله و وضعیت متابولیکی بافت هدف که موضوع وجود فاکتورهای تغذیه‌ای مشتق شده از بافت هدف[1] را نیز شامل می‌شود.

در بررسی پیشینهٔ موضوع به شواهدی برخورد می‌کنیم مبنی بر این که افزایش فعالیت عصبی- عضلانی می‌تواند مقدار CGRP در موتونرون‌ها را افزایش بدهد. قطع نخاع باعث کاهش مقدار این نروپپتاید در موتونرون‌ها می‌شود (۲۰ و ۲۱). علاوه بر این دیده شده که موتونرون‌های وابسته به عضلات کوچک پا، در مقایسه با موتونرون‌های مربوط به عضلات بزرگ‌تر بدن که در اطراف مفاصل تحمل‌کننده سنگینی بدن هستند، حاوی مقدار کمتری CGRP می‌باشند(۳۰). در تحقیقی نشان داده شد که اگر موش‌های سفید مبتلا به پلی‌آرتریت بشوند، میزان موتونرون‌های دارای CGRP فروکش می‌کند(۱۹). این سازگاری را شاید بتوان به کاهش فعالیت‌های حرکتی و جابجایی در موش‌های مبتلا به پلی‌آرتریت نسبت داد(۱۹). یافته‌های فوق می‌تواند این نظریه را به ذهن متبادر سازد که ممکن است میزان پتانسیل عمل‌های تولید شده در سوما نقشی را در کنترل سطح CGRP در موتونرون‌ها و بالطبع در آکسون‌ها ایفا نمایند. به‌هرحال، یافته‌های تکمیلی و فزاینده حاکی از آن است که سیگنال‌های تنظیم‌گر صادره از محیط که به دنبال تغییر در سطح فعالیت عصبی- عضلانی تولید می‌شوند، از جایگاه مهمی برخوردار هستند. به‌عنوان مثال، هنگامی که نرون‌های عصب واگ را (که به‌طور معمول فاقد CGRP هستند) به عضلهٔ زبان وصل کنیم، در نرون‌هایی که پیوندشان موفقیت‌آمیز بوده CGRP تولید می‌شود؛

1. target- derived trophic factors

www.SID.ir

Archive of SID

لذا این شرایط می‌تواند حاکی از این واقعیت باشد که یک عامل تولید شده در عضله، تولید ژن‌های مربوط به CGRP را کنترل می‌کند(۲۳). پوپر[1] و همکاران (۱۹۹۲) مشاهده کردند که فلج عضله bulbocavernosus توسط یک بی‌حس کنندهٔ موضعی و تزریق عصاره عضلهٔ bulbocavernous بدون عصب شده به موش‌های گروه کنترل، هر دو حالت موجب افزایش مقدار CGRP گردید؛ لذا این نویسندگان پیشنهاد کردند که یک عامل تولید شده به دنبال بی‌حرکتی در عضله مورد نظر وجود داشته که مقدار تولید CGRP را متأثر ساخته است. جالب این‌که در مثال اخیر کاهش فعالیت موجب افزایش سطح CGRP در موتونرون‌ها گردید.

به هر حال هدف تحقیق حاضر، تعیین اثر افزایش طولانی مدت فعالیت عصبی- عضلانی بر مقدار نسبی CGRP در عصب سیاتیک و انتقال آکسونی آن بود. تمرین، مدل جالبی را ارائه می‌دهد که به‌وسیلهٔ آن می توان این موضوع را مورد بررسی و مطالعه قرار داد؛ زیرا تمرین موجب افزایش فعالیت موتونرون‌ها، تغییر وضعیت عضلات، افزایش در کمیت پروتئین‌های انتقالی توسط آکسون‌ها و تجدید ساختار سیناپس‌ها می‌شود (۷، ۸، ۱۶ و ۱۸). به‌علاوه، تغییر حاصل شده در مقدار CGRP سیاتیک و انتقال آکسونی آن در پی تمرین می‌تواند روشنگر برخی از ابعاد ناشناخته‌ای باشد که درخصوص افزایش مقدار استیل کولین استراز G4 در عضلات تند انقباض ورزیده مشاهده می‌شود (۱۲ و ۱۴). لازم به یادآوری است که فرضیه‌ای مبنی بر تأثیر منفی CGRP رها شده از پایانه‌های عصبی بر سازگاری فوق وجود دارد (۱۲ و ۱۵).

روش‌شناسی تحقیق

مراقبت از حیوان‌ها و چگونگی تمرین آنها

موش‌های سفید ماده prague- (۱۲=n ,۲۵۰-۲۰۰g)

Dawley به‌طور تصادفی در دو گروه ساکن (C) و ورزیده (T) قرار گرفتند. موش‌های ورزیده با استفاده از یک برنامه تمرینی که بتدریج بر شدت آن افزوده می‌شد، بر روی تردمیل می‌دویدند. مشخصات تمرین موش‌ها در پایان هفته ششم عبارت بود از: سرعت ۳۰متر در دقیقه، شیب ۵درصد، به مدت دو ساعت در روز و ۵ روز در هفته. کل طول برنامه تمرین ۱۶ هفته بود. موش‌ها در قفس‌های مربع مستطیل و در محیطی دارای تسهیلات کنترلی نگهداری می‌شدند. رفتار با حیوان‌ها به‌وسیله کمیته حمایت از حقوق حیوانات دانشگاه مونترال کنترل و تأیید شد و تمام عملیات انجام شده بر روی آنان نیز طبق استانداردهای کمیته مراقبت از حیوانات کشور کانادا صورت گرفت. منطبق بر این استانداردها، سعی وافی به‌عمل آمد تا میزان درد و ناراحتی حیوان‌ها در خلال آزمایشات در حداقل ممکن باشد.

اندازه‌گیری مقدار پایه و انتقال آکسونی CGRP در عصب سیاتیک

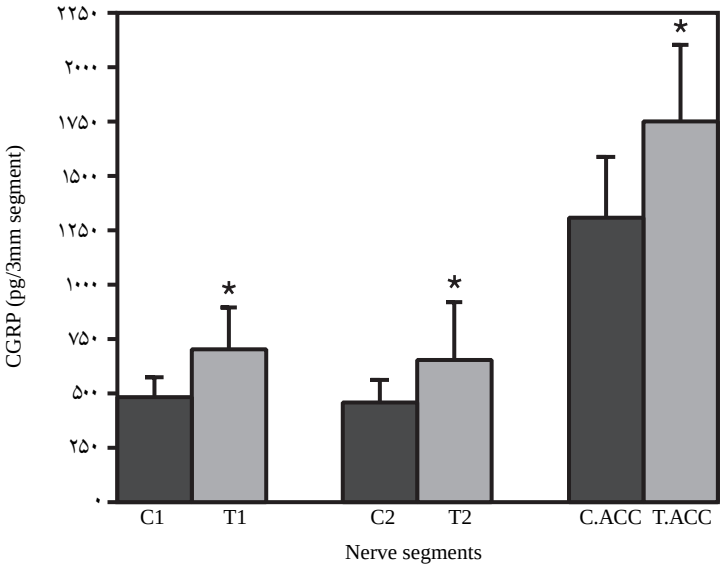
موش‌های مورد مطالعه که شش عدد آنها گروه کنترل و شش عدد نیز گروه تمرین کرده را تشکیل می‌دادند، به‌صورت انفرادی بیهوش شدند (۴۰mg/kg سدیم پنتوباربیتال، i.p) و عصب سیاتیک آنها در سطح mid- thigh مورد جراحی قرار گرفت. در این ناحیه، عصب سیاتیک به‌وسیله نخ ابریشمی ظریفی به سختی بسته شد (۱۰mm دورتر از ناحیه Sciatic notch). گره‌ها در دو نقطه با فاصله ۳ میلی‌متر از یکدیگر زده شدند.

پوست به‌وسیلهٔ کلیپس سوسماری بسته شد و حیوان به‌مدت ۴ ساعت تحت بیهوشی باقی ماند که در خلال این زمان حرارت بدن حیوان کنترل و با استفاده از

1. Popper

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱: مقدار CGRP در سه قطعهٔ ۳ میلی‌متری مجاور هم از عصب سیاتیک که در پی بکارگیری یک لیگاتور به‌مدت ۴ ساعت اندازه‌گیری شده است. C.ACC و T.ACC به ترتیب نشان‌دهندهٔ قطعه‌های ۳ میلی‌متری متوالی در گروه ساکن و ورزیده می‌باشند که نسبت به لیگاتور پروگزیمال بودند. C1, T2, C2 و T1 هم قطعه‌های سه میلی‌متری هستند که دنبالهٔ قطعه‌های ACC محسوب می‌شوند. مقادیر به‌صورت انحراف ± میانگین استاندارد ارایه شده‌اند. ستاره‌ها به‌وجود اختلاف معنی‌دار ناشی از تمرین بین گروه ساکن و ورزیده ($P< ۰/۰۵$) اشاره دارند. البته بین قطعه‌ها نیز اختلاف معنی‌داری ($P<۰/۰۱$) وجود داشت؛ ولی تعاملی بین قطعه‌ها و گروه‌ها مشاهده نشد ($P=۰/۳۷$).

گرمای لامپ در محدودهٔ ۳۸ـ۳۶ درجه C حفظ شد. در صورت نیاز، حجم‌های اندکی از پنتوباربیتال رقیق شده به حیوان تزریق می‌شد تا بیهوشی عمیق حفظ شود. پس از مرحلهٔ ۴ ساعتی، عصب سیاتیک بسرعت خارج شد. عصب از نقطه‌ای حداقل در ۱۵ میلی‌متری از لیگاتور پروگزیمال برداشته و در نیتروژن مایع منجمد شد. سپس قطعات منجمد شدهٔ ۳ میلی‌متری، با شروع از سمت لیگاتور بریده شدند؛ وزن آنها معلوم شده و توسط glass homogenizer با PBS خنک (pHv) هموژنایز (۲۰۰ w/mg) و سپس برای مدت ۳۰ دقیقه در ۱۵۰۰۰g سانتریفیوژ شدند. در مرحله بعد، مایع رویی حاصل شده به‌صورت دوبل با استفاده از کیت رادیو ایمونواسی[1] برای محاسبه CGRP تجزیه و تحلیل گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تعیین اثر تمرین بر مقدار پایه و تجمع CGRP (pg در هر قطعه ۳ میلی‌متری) از ANOVA دوطرفه استفاده شد. مقادیر به شکل انحراف ± میانگین انحراف استاندارد ارایه شده‌اند.

یافته‌های تحقیق

تجمع CGRP در عصب سیاتیک در پی قرار دادن لیگاتور

ANOVA دوطرفه، تأثیر تمرین و قطعات را نشان داد ($P<۰/۰۵$)؛ ولی تعاملی بین این دو عامل وجود نداشت. میانگین مقدار CGRP در تمام قطعات عصب

1. (Laboratories Belmont, CA, USA Peninsula)

www.SID.ir

Archive of SID

سیاتیک گروه ورزیده در مقایسه با گروه ساکن به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P<۰/۰۵، ۳۷٪). این مقادیر در حیوانات گروه ساکن و ورزیده، به‌ترتیب عبارت بودند از: ۱۰۳±۷۴۷ و ۱۳۸±۱۰۲۲ pg/3mm (شکل ۱).

چهار ساعت پس از گذاردن لیگاتور بر روی عصب سیاتیک، CGRP موجود در عصب به سمت محیط حرکت کرد و در هر دو گروه ساکن و ورزیده در اولین قطعه سه میلی‌متری نسبت به لیگاتور تجمع یافت. مقدار CGRP جمع شده در این قطعه در مقایسه با مقدار پایه CGRP در عصب سیاتیک، افزایشی بین ۲/۵ تا ۷/۲ برابر را نشان داد (شکل ۱). علی‌رغم افزایش در مقدار CGRP، سرعت تجمع آن در سیاتیک حیوانات ورزیده تفاوت معنی‌داری با گروه ساکن نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر برای اولین‌بار نشان می‌دهد که مقدار CGRP در آکسون موتونرون‌های ناحیه کمری در پی اجرای یک برنامهٔ تمرینی استقامتی افزایش می‌یابد.

مقدار CGRP در انواع موتونرون‌ها

نتایج تحقیقات اخیر حاکی از آن هستند که اغلب موتونرون‌ها دارای مقادیر متفاوتی از CGRP بوده و تنها نسبت اندکی از موتونرون‌ها فاقد این نروپپتاید می‌باشند (۱، ۲ و ۴). یافته‌های تحقیقات قبلی درخصوص این‌که آیا بین موتونرون‌های دارای اندازه‌های مختلف، از لحاظ میزان CGRP یک تفاوت سیستمیک وجود دارد یا خیر و آیا موتونرون‌های وابسته به عضلات مختلف با یکدیگر متفاوتند یا نه، ابهام‌آمیز می‌باشد. پیل[1] و همکاران وی (۱۹۹۱) چنین گزارش نمودند که موتونرون‌های کوچک آلفا و موتونرون‌های گاما دارای میزان CGRP کمتری نسبت به موتونرون‌های بزرگ آلفا می‌باشند. حال آن‌که، مارلیر[2] و همکاران او (۱۹۹۰) وجود CGRP را حتی در موتونرون‌های کوچک نخاعی نیز مشاهده کردند. پیل و همکاران وی (۱۹۹۳) به نکته دیگری نیز دست یافتند؛ درتحقیق آنها به‌طور کلی میزان CGRP در موترنرون‌های وابسته به عضلات نعلی، درشت نی قدامی و گاستروکنمیوس جانبی مشابه بود؛ به‌گونه‌ای که ۱ تا ۱۰ درصد از موتونرون‌ها فاقد CGRP و بیش از ۴۵٪ آنها دارای میزان متوسط یا زیاد این نروپپتاید بودند. اخیراً بلانکو[3] و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که میزان CGRP mRNA در موتونرون‌های وابسته به عضلات نعلی، بازکننده طویل انگشتان و کشندهٔ پهن‌نیام با یکدیگر قابل مقایسه بوده و حدوداً در یک سطح قرار دارد. چنانچه از زاویه تفاوت در نوع تارهای این عضلات به موضوع توجه شود(۶)، نتایج ارایه شده حاکی از آن است که نروپپتاید مورد مطالعه (CGRP)ـ اگر نگوییم که در تمام موتونرون‌هاـ در اغلب موتونرون‌ها وجود دارد. این نکته حداقل در مورد موتونرون‌های عضلات اندام تحتانی صادق است.

تغییرات مقدار CGRP در موتونرون‌ها، عملکرد عضله هدف و سازگاری محل اتصال عصب و عضله

نکته جالب توجه این است که در شرایط رشد مجدد عصب و ساخت سیناپس‌های جدید، مقدار CGRP افزایش پیدا می‌کند. چند مثال از این شرایط عبارتند از: رشد مجدد پایانه‌های عصبی متأثر از وجود Botulinum Toxin(۳۴)، فلج عضله متأثر از Tetrodotoxin(۳۴) و افزایش سن و پیری(۱۷). براساس همین یافته‌ها، تاربارال[4] و همکاران وی(۳۶) فرضیه‌ای را ارایه دادند

1. Piehl
2. Marlier
3. Blanco
4. Tarbaral

www.SID.ir

Archive of SID

مبنی بر این که به هنگام «نابالغ بودن» یا «ناپایدار بودن» وضعیت پایانه‌های عصب حرکتی، مقدار CGRP در موتونرون‌ها افزایش می‌یابد. مکانیزم‌های درگیر در این تغییرات ناشناخته هستند؛ ولی شاید بتوان این امر را به تغییراتی نسبت داد که در مقدار یک ماده مشتق شده از عضله ایجاد می‌شود؛ ماده‌ای که از طریق اندوسیتوز در پایانه‌های ناپایدار برداشت می‌شود (کاهش برداشت یک ماده کاهنده یا افزایش برداشت یک ماده فزاینده). وقتی جریان انتقال آکسونی را با استفاده از Vinblastin مسدود کنیم، تولید CGRP در جسم موتونرون‌ها افزایش می‌یابد(۲۱).

این امر اشاره دارد به درگیر بودن یک ماده مشتق شده از بافت هدف که مقدار آن کاهش می‌یابد. از آنجایی که نشان داده شده تمرینات استقامتی موجب تغییر در چند عنصر پیش و پس سیناپسی در محل اتصال عصب و عضله می‌شود (۷، ۹ و ۱۸)، شاید بتوان گفت که در افزایش مقدار CGRP در عصب سیاتیک موش‌های ورزیده نیز مکانیزم‌های مشابهی با آنچه که در سایر حالات «بی‌ثباتی پایانه‌های عصبی» درگیر هستند، فعال می‌شوند. قبلاً نشان داده شده که تعداد لوسین‌های نشان‌دار (برای ترکیب با پروتئین‌های مرکب تزریق می‌شود و در مسیر عصب سیاتیک با مکانیزم انتقال سریع منتقل می‌گردد) در موش‌های تمرین کرده افزایش می‌یابد(۱۶). این افزایش در انتقال شامل پروتئین‌های زیادی با وزن مولکولی متفاوت است(۱۸) و لذا می‌تواند نروپپتایدCGRP را هم شامل بشود (نروپپتایدی که انتقال سریع آن از جسم نرون به سمت محیط قبلاً نشان داده شده است) (۲ و ۱۱). با فرض این که تمام CGRP موجود در آکسون منتقل می‌شود(۱۱)، می‌توان چنین تفسیر نمود که ۳۷٪ از افزایش مقدار CGRP پایه و CGRP تجمع یافته در قطعه نزدیک به لیگاتور ناشی از افزایش مقدار CGRPدر حال انتقال به سمت پایانه‌های عصبی است. درحقیقت، این افزایش همخوانی بالایی با افزایش ۴۰ـ۳۵ درصدی در مقدار پروتئین‌های عصب سیاتیک موش‌هایی که تمرین استقامتی کرده بودند، دارد. این پروتئین‌ها از طریق تزریق قبلی پیش ساختمان‌های نشان‌دار شده به شاخ قدامی در ناحیه موتونرون‌های مربوط به اندام تحتانی اندازه‌گیری شدند (۱۶ و ۱۸). موضوع عدم افزایش خالص CGRP در قطعه نزدیک به لیگاتور در سیاتیک موش‌های ورزیده (که به مفهوم عدم افزایش در سرعت انتقال است) را شاید بتوان به شکل زیر توضیح داد. اول این‌که، شاید زمان مسدود نمودن مسیر انتقال (۴ ساعت) برای نشان دادن اختلافات معنی‌دار، کافی نبوده است. باید توجه داشت که بر اساس تحقیقات قبلی(۲۰) نشان داده شده که مقدار تجمع CGRP انتقالی در آکسون‌ها به‌طرف محیط، به‌نسبت طولانی شدن زمان انسداد عصب افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، این احتمال وجود دارد که تمرین، به موازات افزایش مقدار CGRP پایه، موجب کاهش سرعت انتقال آن در آکسون عصب حرکتی شده باشد. قبلاً نشان داده شد که صدمه به عصب سیاتیک و قطع آن موجب افزایش مقدار CGRP در موتونرون‌ها می‌شود (۱۰ و ۳۵)؛ درحالی‌که انتقال این نروپپتاید کاهش می‌یابد(۳۲). بنابراین ممکن است تمرین که موجب افزایش مقدار CGRP در آکسون شده است، باعث کاهش نسبی مقدار انتقال این نروپپتاید هم شده باشد که در صورت قبول این فرض باید اذعان نمود که مکانیزم‌های درگیر در این امر، مشابه همان مکانیزم‌های فعال در هنگام صدمه به سیاتیک و قطع آن است. یک آزمایش که زمان‌بندی تجمع CGRP را مورد توجه قرار بدهد، می‌تواند در حل این مسأله مؤثر واقع شود که البته این آزمایش به‌دلیل نیاز به تعداد زیادی موش ورزیده، در این تحقیق انجام نگرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

اثرات CGRP رها شده از پایانه‌های عصبی

مقدار CGRP منتقل شده به طرف محیط ۹ برابر مقدار نروپپتایدی است که به سمت جسم موتونرون بازمی‌گردد و به احتمال قوی، بیشترین مقدار CGRP از پایانه‌های عصبی ترشح شده و به گیرنده‌های خاصی در موتوراند پلات متصل می‌شود (۱۱ و ۳۱). CGRP در ساخت AChR مشارکت دارد (۲۵، ۲۷ و ۲۸) و لذا می‌تواند نقش مؤثری در سازگاری موتوراندپلات موش‌های تمرین کرده ایفا نماید(۸). درواقع نشان داده شده که تعداد و میزان turnover گیرنده‌های استیل کولینی در پی تمرین استقامتی افزایش می‌یابد(۷). همچنین ممکن است که CGRP رها شده از پایانهٔ عصبی نقش مهمی را در تولید استیل کولین استراز (AChE) و به‌طور خاص نوع G4 آن ایفا نماید. به‌عنوان مثال، CGRP خارجی که به محیط اضافه می‌شود، از طریق گیرنده‌های خاص خود فعال شده و از افزایش مقدار G4 AChE در عضلات Obturator بی‌عصب شدهٔ موش جلوگیری می‌کند. مفهوم این امر آن است که CGRP رها شده از پایانه‌های عصبی موجب کاهش G4 AChE می‌گردد(۱۵). همچنین این احتمال وجود دارد که CGRP در افزایش مقدار G4 AChE به‌دنبال تمرین نیز نقش داشته باشد. نشان داده شده که در پی تزریق CGRP، افزایش مقدار G4 در عضله گراسیلیس قدامی موش سفید پس از دو روز تمرین، متوقف می‌شود و دیگر این‌که در پی دو روز تمرین، مقدار CGRP در ناحیه اندپلات پایین و مقدار G4 بالاتر از حد معمول می‌باشد(۱۲). بنابراین، شاید چنین به‌نظر برسد که افزایش مقدار CGRP در آکسون‌های عصب سیاتیک در پی تمرین با تغییرات مقدار G4 همخوانی نداشته باشد. ممکن است افزایش مقدار CGRP در آکسون‌ها، پاسخی باشد به کاهش منظم این نروپپتاید که در پایانه‌های عصبی و متعاقب تمرین اتفاق می‌افتد. پایانه‌های عصبی پیش سیناپسی مربوط به عضلاتی که سطح آنزیم‌های اکسیداتیو آنها بالاست و علی‌الظاهر فعال‌تر هم هستند، حاوی مقدار اندکی CGRP می‌باشد(۱۳). در بسیاری از تارهای عضلانی، مقدار اندک و غیرقابل شناسایی از CGRP مشاهده شده است؛ درحالی‌که تارهای عصبی وابسته به آنها دارای CGRP هستند(۵). علاوه بر این، غیرفعال کردن عضله از طریق داروهای خاص موجب افزایش CGRP در پایانه‌های عصبی می شود؛ حال آن‌که افزایش فعالیت از طریق تحریک الکتریکی حتی در مدت کوتاه یک دقیقه‌ای هم موجب تخلیه CGRP از پایانه‌ها می گردد (۵ و ۳۴). لذا آشکار است که در بین آکسون و پایانه‌های عصبی، یک شیب غلظتی برای CGRP موتونرون‌ها وجود دارد؛ زیرا حداقل درخصوص عضله نعلی، اغلب موتونرون‌ها دارای CGRP هستند؛ درحالی‌که اکثر پایانه‌های عصبی فاقد آن می‌باشند. در هر صورت، افزایش مقدار استیل کولین استراز G4 با افزایش CGRP آکسون‌ها در پی تمرین همخوانی دارد؛ زیرا دو ساعت فعالیت روزانه کافی است تا مقدار CGRP پایانه‌های عصبی را به‌حدی کاهش بدهد که اثر کاهندگی آن بر تولید G4 برای مدت طولانی و کافی متوقف شود. تحقیقاتی نیز در حال انجام هستند تا مقدار CGRP در موتونرون‌ها و تعداد گیرنده‌های آن در محل اتصال عصب و عضلهٔ موش‌های سفید ساکن و ورزیده را بررسی نمایند که این امر نکات مبهم بسیاری از این موضوع را روشن خواهد ساخت.

به‌طور خلاصه باید اذعان داشت که افزایش فعالیت عصبی- عضلانی در قالب یک برنامهٔ تمرین استقامتی منجر به افزایش مقدار CGRP در جسم نرون‌ها و آکسون‌ها می شود. این افزایش مقدار CGRP در جسم سلولی و انتقال آن به پایانه‌های عصبی ممکن است در تجدید ساختار و عملکرد محل اتصال عصب و عضله که در پی تمرینات اتفاق می‌افتد و بر همگان آشکار شده است، مؤثر باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع و مآخذ:

1. Arvidsson, U., Cullheim, S., Ulfhake, B., Hokfelt, T., and Terenius, L. (1989). Altered levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) - like immunoreactivity of cat lumbar motoneurons after chronic spinal cord transection. ***Brain Res., 489***, 387-391.

2. Arvidsson, U., Piehl, F., Johnson, H., Ulfhake, B., Cullheim, S., and Hokfelt, T. (1992). The peptidergic motoneurone. ***Neuro Report, 4,*** 849-856.

3. Blanco, C., Popper, P., and Micevych, P. (1997). Alpha-CGRP mRNA levels in motoneurons innervating specific rat muscles. ***Molec. Brain Res., 44,*** 253-261.

4. Caldero, J., Casanovas, A., Sorribas, A., and Esquerda, J. E. (1992). Calcitonin gene related in rat spinal cord motoneurons: Subcellular distribution and changes induced by axotomy. ***Neuroscience, 48,*** 449-461.

5. Csillik, B., Tajti, L., Kovacs, T., Kukla, E., Rakic, P., and knyihar- Csillik, E. (1993). Distribution of calcitonin gene-related peptide in vertebrate neuromuscular junctions: Relationship to the acetylcholine receptor. ***J. Histochem. Cytochem.,*** 41, 1547-1555.

6. Delp, M., and Duan, C. (1996). Composition and size of type I, IIA, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle. ***J. Appl. Physiol., 80,*** 261-270.

7. Desaulniers, P., Lavoie, P. A., and Gardiner, P. (1995). Endurance training increases acetylcholine receptor number in endplate-rich regions of rat hindlimb and diaphragm muscle. ***Can. J. Appl. Physiol., 14 P (Suppl.),*** 1.

8. Deschenes, M. R., Covault, J., Kraemer, W. J., and Maresh, C.M. (1994). The neuromuscular junction: Muscle fibre type differences, plasticity and adaptability to increased and decreased activity. ***Sports Med., 17,*** 385-372.

9. Dorlochter, M., Irintchev, A., Brinkers, M., and Wernig, A. (1991). Effects of enhanced activity on synaptic transmission in mouse extensor digitorum longus muscle. ***J. Physiol. Lond., 436,*** 283-292.

10. Dumoulin, F., Raivich, G., Streit, W., and Kreutzberg, G. (1981). Differential regulation of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in regenerating rat facial nucleus and dorsal root ganglion. ***Eur. J. Neurosci., 3,*** 338-342.

11. Fernandez, H. L., and Hodges-Savola, C.A. (1994). Axoplasmic transport of calcitonin gene-related peptede in rat peripheral nerve as a function of age. ***Neurochem. Res., 19,*** 1369-1377.

12. Fernandez, H. L., and Hodges-Savola, C.A. (1996). Physiological regulation of G4 ache in fast-twitch muscle: Effects of exercise and CGRP. ***J. Appl. Physiol., 80,*** 357-362.

13. Forsgren, S., Bergh, A., Carlsson, E., and Thornell, L. (1993). Calcitonin gene-related peptide expression at endplates of different fibre types in muscles of rat hind limbs. ***Cell Tiss. Res., 274,*** 439-446.

14. Gisiger, V., Belisle, M. and Gardinet, P. (1995). Acetylcholinesterase adaptation to voluntary wheel running is proportional to the volume of activity in fast, but not slow, rat hindlimb muscles. ***Eur. J. Neurosci., 6,*** 673-680.

15. Hodges-Savola, C. A., and Fernandez, H. L. (1995). A role for calcitonin generelated peptide in the regulation of rat skeletal muscle G4 acetylcholinesterase. ***Neurosci. Lett., 190,*** 117-120.

16. Jasmin, B., Lavoie, P. A., and Gardiner, P. (1988). Fast axonal transport of labeled proteins in motoneurons of exercise-trained rats. ***Am. J. Physiol., 255,*** C731-C736.

17. Johnson, H., Mossberg, K., Arvidsson, U., Piehl, F., Hokfelt, T., and Ulfhake, B. (1995). Increase in α - CGRP and GAP- 43 in aged motoneurons: A study of peptides, growth factors, and ChAT mRAN in the lumbar spinal cord of senescent rats with symptoms of hindlimb incapacities. ***J. Comp. Neurol., 359,*** 69-89.

18. Kang, C.M., Lavoie, P. A., and Gardiner, P. (1995). Chronic exercise incraeses SNAP-25 abundance in fst-transported proteins of rat motoneurones. ***NeuroReport, 6,*** 549-553.

19. Kar, S., Gibson, S. J., Rees, R.G., Jura, W.G.Z.O., Brewerton, D. A., and Polak, J. M. (1991). Increased calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, and enkephalin immunoreactivities in dorsal spinal cord and loss of CGRP - immunoreactive mouoneurons in arthritic rats depend on intact peripheral nerve supply. ***J. Molec. Neurosci., 3,*** 7-18.

20. Kashihara, Y., Sakaguchi, M., and Kuno, M. (1989). Axonal transport and distribution of endogenous

www.SID.ir

Archive of SID

calcitonin gene-related peptide in rat peripheral nerve.J. ***Neurosci., 9,*** 3796-3802.
21. Katoh, K., Tohyama, M., Noguch, K., and Senba, E.(1992). Axonal flow blockade induced a-CGRP mRNA expression in rat motoneurons. ***Brain Res., 599,*** 153-157.
22. Marlier, L., Rajaofetra, N., Peretti-Renucci, R., Kachidian, P., Feuerstein, C., and Privat, A. (1990). Calcitonin gene-related peptide staining intensity is reduced in rat lumbar motoneurons after spinal cord transection : a quantitative immunocy tochemical study. ***Expl. Brain Res., 82,*** 40-47.
23. McWilliam, P.N., Maqbool, A., Batten, T. F. C., and Kaye, J. C. (1995). Influence of peripheral targets on the expression of calcitonin gene-related peptied immunoreactivity in rat cranial motoneurones. ***J. Neurobiol., 28,*** 506-514.
24. Miles, K., Greengard, P., and Huganir, R. (1989). Calcitionin gene-related peptide regulates phosphorylation of the nicotinic acetylcholine receptor in rat myotubes. ***Neuron, 2,*** 1517-1524.
25. Moss, S., Harkness, P., Masson, I., Barnard, E., and Mudge, A. (1993). Evidence that CGRP and cAMP increase transcription of AChR alpha-subunit gene, but not of other subunit genes. ***J. Molec. Neurosci., 3, 101-108.***
26. Mulle, C., Benoit, P., Pinset, C., Roa, M., and Changeux, J. P. (1988). Calcitonin generelated peptied enhances the rate of desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor in cultured mouse muscle cells. ***Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A., 85,*** 5728-5732.
27. New, H., and Mudge, A. (1986). Calcitonin gene-related peptiede regulates muscle acetylcholine receptor synthesis. ***Nature, 323,*** 809-811.
28. Osterlund, M., Fontaine, B., Devillers-Thiery, A., Geoffroy, B., and Changeux, J. P. (1989). Acetylcholine receptor expression in primary cultures of embryonic chick myotubes - I: Discoordinate regulation of α-, gamma- and δ- subunit gene expression by calcitonin gene-related peptide and by muscle electrical activity. ***Neuroscience, 32,*** 279-287.
29. Piehl, F., Arvidsson, U., Hokfelt, T., and Cullheim,S. (1993). Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in motoneuron pools innervating different hind limb muscles in the rat. ***Expl Brain Res., 96,*** 291-303.
30. Piehl, F., Arvidsson, U., Johnson, H., Cullheim,S., Villar, M., Dagerlind, A., Terenius, L., Hokfelt, T., and Ulfhake, B. (1991). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) - like immunoreactivity and CGRP mRNA in rat spinal cord motoneurons after different types of lesions. ***Eur. J. Neurosci., 3,*** 737-757.
31. Popper, P., Ulibarri, C., and Micevych, E., (1992). The role of target muscles in the expression of calcitonin gene-related peptide mRNA in the spinal nucleus bulbocavernosus. ***Molec. Brain Res., 13,*** 43-51.
32. Raivicn, G., Dumoulin, F., Streit, W., and Kreutzberg, G.(1992). Calcitonin generelated peptide (CGRP) in the regenerating rat sciatic nerve. ***Restor. Neurol. Neurosci., 4,*** 107-115.
33. Sakaguchi, M., Inaishi, Y., Kashihara, Y., and Kuno, M. (1991). Release of calcitonin gene-related peptide from nerve terminals in rat skeletal muscle. ***J. Physiol. Lond., 434,*** 257-270.
34. Sala, C., Andreose, J., Fumagalle, G., and Lomo, T. (1995). Calcitonin gene-related peptide: Possible role in formation and maintenance of neuromuscular junctions. J. ***Neurosci., 15,*** 520-528.
35. Sato, M., and Tohyama, M. (1990). α-CGRP and β-CGRP mRNA, are differentially regulated in the rat spinal cord and dorsal root ganglion. ***Molec. Brain Res.,*** 7, 299-304.
36. Tarabal, O., Caldero, J. and Esquerda, J. E. (1996). Intramuscular nerve sprouting induced by CNTF is associated with increases in CGRP content inmouse motor nerve terminals. ***Neurosci. Lett, 219,*** 60-64.
37. Tarabal, O., Caldero, J., Sorribas, A., Lopez, R., Molgo, J., and Esquerda. J.E. (1996). Regulation of motoneuronal calcitonin gene-related peptide (CGRP) during axonal growth and neuromuscular synaptic plasticity induced by botulinum toxin in rats. ***Eur. J. Neurosci., 8,*** 829-836.
38. Uchida, S., Yamamoto, H., Iio, S., Matsumoto, N., Wang, X., Yonehara, N., Imai, Y., Inoki, R., and Yoshida, H. (1990). Release of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive substance from neuromuscular junction by nerve excitation and its action on striated muscle. ***J. Neurochem., 54,*** 1000-1003.

ضمیمهٔ شماره ۱۵ ـ بهار ۱۳۸۶
ویژه‌نامهٔ دومین همایش بین‌المللی و سومین همایش ملی تربیت بدنی و علوم ورزشی

www.SID.ir