

تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر سطوح پروتئینی نوروتروفین مشتق مغزی و گیرنده تیروزین کیناز B در هیپوکامپ رت‌های نر بالغ

شیمیا مجتهدی*، فاطمه شب خیز، علی اکبرنژاد، امید صالحیان

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۲۳

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۶/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: ورزش منجر به ارتقای شکل‌پذیری سیناپسی و اثرات محافظت‌کننده نورونی در مغز بالغ می‌شود. با این حال هنوز چگونگی تغییر مولکول‌های وابسته به شکل‌پذیری در پی انواع مختلف تمرین ناشناخته مانده است. هدف این مطالعه تعیین تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر نوروتروفین مشتق مغزی (BDNF)، و گیرنده تیروزین کیناز B (TrkB) در هیپوکامپ رت نر بالغ بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۱۲ سر رت نر بالغ ۸ هفته با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۵ گرم به صورت تصادفی به ۲ گروه مساوی کنترل و تمرین تقسیم شدند. تمرین شامل بالابردن وزنه روی نردبان بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات کشته شدند و هیپوکامپ آن‌ها جهت انجام آزمایش‌های بعدی برداشته شد. تغییرات سطوح پروتئینی با روش الیزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون آماری تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در سطوح پروتئینی متغیرها در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.05$) و تمرین مقاومتی پروتئین‌های BDNF و TrkB را در هیپوکامپ رت‌ها افزایش داد.

نتیجه‌گیری: تمرین مقاومتی برای اشاعه شکل‌پذیری هیپوکامپی وابسته به سیگنالینگ BDNF و فواید شناختی و عملکردی در پی آن مفید است.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، نوروتروفین مشتق مغزی، تیروزین کیناز B، الیزا، رت بالغ، هیپوکامپ

*نویسنده مسئول: شیمیا مجتهدی، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت‌بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی

Email: shmojtahedi@ut.ac.ir

مقدمه

با TrkB بسیاری از مولکول‌های وابسته به مسیر سیگنالینگش از جمله؛ پروتیین کیناز A (PKA) (۸)، پروتیین کیناز C (PKC)، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و یک تنظیم کننده رونویسی به نام پروتیین پیوندی به عنصر پاسخی cAMP (CREB) را فعال می‌کند (۹-۱۱). شواهد نشان می‌دهند که تغییرات در سیگنالینگ BDNF برای اثرگذاری ورزش بر شکل‌پذیری هیپوکامپی ضروری است و می‌تواند شکل‌پذیری و انتقال سیناپسی را تعدیل کند، چرا که بلوک کردن این مسیر سیگنالینگ حافظه و یادگیری ناشی از ورزش را در جوندگان مهار می‌کند (۱۲) در حالی که بلوک کردن سیگنالینگ فاکتور رشد شبیه انسولین ۱ (IGF-1) چنین کاری انجام نمی‌دهد (۱۳). بنابراین چنین یافته‌هایی به طور منطقی می‌گویند که سیگنالینگ BDNF ارجح بر سایر مولکول‌ها می‌تواند به عنوان یک تنظیم کننده مهم در ارتقای شکل‌پذیری سیناپسی متأثر از ورزش و فواید متعاقب آن ایفای نقش کند.

تاکنون تقریباً تمامی مطالعات انجام شده در زمینه اثر تمرین ورزشی بر BDNF و TrkB شامل تمرینات هوازی و استقامتی می‌شوند و در آن‌ها از چرخ‌گردان به عنوان یک تمرین اختیاری و یا دویدن‌های ملایم روی نوارگردان استفاده شده است (۱۵ و ۱۴، ۱).

اعتقاد بر این است که تمرینات اختیاری در

شکل‌پذیری سیناپسی به عنوان توانایی تغییر مغز در پاسخ به تحریکات محیطی، تجربه و یا آسیب تعریف می‌شود. نشان داده شده است که ورزش به عنوان یک تحریک مثبت منجر به ارتقای شکل‌پذیری سیناپسی در مغز می‌شود (۱). امروزه ثابت شده است که این اثرات محافظت کننده عصبی می‌توانند متعاقب ورزش هوازی مشاهده شوند. چندین سیستم سلولی و مولکولی برای حفظ شکل‌پذیری و عملکرد نورونی مهم هستند، از جمله نوروتروفین‌ها که می‌توانند به عنوان ابزاری جهت اعمال اثرات مفید ورزش بر مغز قلمداد شوند. از این میان عامل تغذیه‌ای مشتق مغزی^(۱) (BDNF) به دلیل نقش مهمی که در شکل‌پذیری سیناپسی، حافظه و نرون زایی ایفا می‌کند بسیار مورد توجه است و به عنوان مهم‌ترین عاملی که در این رخدادها در اثر ورزش تنظیم مثبت می‌شود شناخته شده است (۲-۵).

هیپوکامپ یکی از دو ناحیه نوروتنیک مغز است که بسیار از ورزش تأثیر می‌پذیرد. توزیع BDNF در مناطق مختلف مغزی و در سطح بالایی در هیپوکامپ که قطب اصلی تشکیلات حافظه و یادگیری است، گزارش شده است (۶). از میان تمام نوروتروفین‌های مغزی باند شدن BDNF با گیرنده اختصاصی خود؛ تیروزین کیناز^(۲) (TrkB) که میل پیوندی بالایی برای باند شدن با BDNF دارد، تنها سیستم سیگنالینگ برای نشان دادن مسیرهای سیگنالینگ شایع در نواحی مختلف هیپوکامپ است (۷). BDNF به وسیله باند شدن

1-Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF)
2- Tyrosin Kinase Receptor (TRKB)

برابر اجباری استرس کمتری به حیوان وارد می‌کنند. از این جهت حتی اگر از تمرین اجباری (نوارگردان) استفاده شود شدت تمرین پایین در نظر گرفته می‌شود تا شرایط به تمرین اختیاری نزدیک‌تر شود. بنابراین همان‌طور که مشهود است اثر تمرین مقاومتی بر تغییرات این عوامل هنوز نامشخص است. در سال ۲۰۰۷ توصیه‌ای به روز شده از کالج آمریکایی پزشکی ورزشی و همچنین انجمن قلب آمریکا اهمیت تأثیر تمرین مقاومتی را بر سلامت جسمانی شرح داد (۱۶). چندین مطالعه نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی بر برخی پیامدهای سلامت ذهنی نظیر اضطراب، افسردگی و عملکرد شناختی تأثیر مثبت دارند (۱۷ و ۱۸). با توجه به کمبود موارد مطالعه‌ای در زمینه اثر تمرین مقاومتی در این زمینه به صورت آزمایش‌های حیوانی هنوز مکانیسم دقیق این اثرات مثبت به خوبی شناخته نشده‌اند. تا کنون تنها ۳ مطالعه به بررسی اثر تمرین مقاومتی در حیوان پرداختند که در ۲ مورد از این مطالعه‌ها همچنان بر جنبه اختیاری بودن تمرین تأکید شده است. با این حال نباید از این اصل غافل شد که اگر بخواهیم به ورزش از دیدگاه تمرینات منظم و اجباری که بخشی جدایی‌ناپذیر از تمرینات ورزشکاران می‌باشد نگاه کنیم، و از آنجا که هدف از تحقیقات حیوانی استفاده درست و صحیح از نتایج آن‌ها در موارد انسانی است، لذا در مطالعه حاضر ما بر جنبه اجباری بودن تمرین تأکید شده است و اثر یک دوره تمرینات منظم مقاومتی با هدف بررسی بخشی از مکانیسم‌های

درگیر در اثرات مفید تمرین مقاومتی بر مغز، با استفاده از فاکتورهای مهم BDNF و TrkB بررسی شدند.

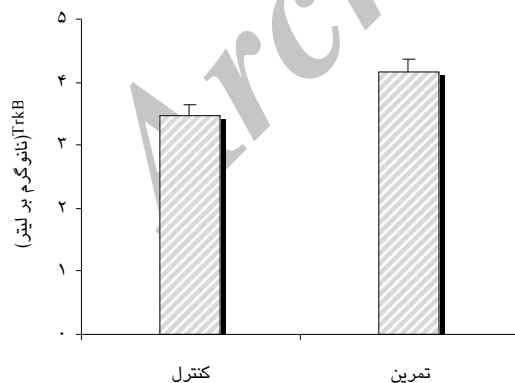
روش بررسی

در این مطالعه تجربی تعداد ۱۲ سررت نر نژاد ویستار ۸ هفته در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم به عنوان آزمودنی استفاده شدند. رت‌ها در شرایط دمایی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و بدون هیچ‌گونه محدودیتی در غذا و آب در قفس‌های پلی اتیلن قرار گرفتند. حیوانات به طور تصادفی به دو گروه مساوی تمرین و کنترل تقسیم شدند. در این تحقیق از هیچ‌گونه تحریک الکتریکی به دلیل وارد کردن استرس منفی به حیوانات استفاده نشد. در گروه تمرین رت‌ها به مدت ۸ هفته تمرین کردند. بدین منظور وزنه به دم آن‌ها متصل شده بود که باید این وزنه را از نردبانی با ۲۶ پله بالا می‌بردند. در هر بار بالا رفتن این حیوانات ۱۳ بار با دست و پای چپ و ۱۳ بار با دست و پای راست وزنه الحاقی را لیفت می‌کردند (۱۵). گروه تمرین ۸ هفته‌ای ۵ روز آشناسازی داشتند. وزنه تمرینی این گروه با ۵۰ درصد وزن بدنشان شروع شد و به تدریج در طی ۸ هفته به ۲۰۰ درصد وزن بدن افزایش یافت. افزایش این وزنه‌ها از هفته اول تا چهارم، هر هفته ۳۰ درصد وزن بدن و در چهار هفته پایانی تمرین هر هفته ۱۵ درصد وزن بدن بود. در پایان هفته هشتم و پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه

۳۰ دقیقه در دستگاه انکوباتور انکوبه شدند. جذب در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد. منحنی استاندارد در دامنه‌ای بین ۵ تا ۱۰۰ نانوگرم بر لیتر برای BDNF و ۱ تا ۴۵ نانوگرم بر لیتر برای TrkB رسم شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین مقاومتی، منجر به افزایش معنی‌دار سطوح پروتئینی BDNF به میزان ۱۲/۲۴ نانوگرم بر لیتر در مقایسه با گروه کنترل به میزان ۱۱/۱۳ نانوگرم بر لیتر شد ($p=0/001$) (نمودار ۱). همچنین مقادیر TrkB به میزان ۴/۱۷ نانوگرم بر لیتر در مقایسه با گروه کنترل به میزان ۳/۴۸ نانوگرم بر لیتر مشاهده شد ($p=0/001$) (نمودار ۲).

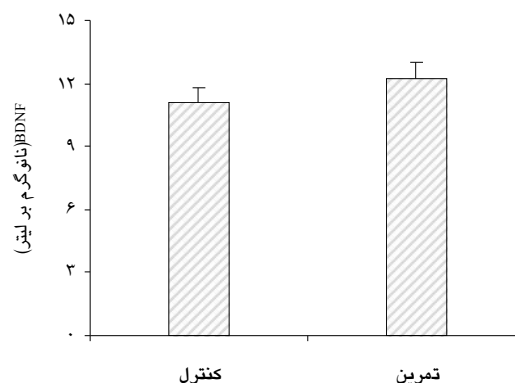


نمودار ۲: مقایسه تغییرات میزان پروتئین TrkB بین گروه تمرین و کنترل متعاقب ۸ هفته تمرین مقاومتی * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p=0/001$)

تمرین (جهت رفع اثر آخرین جلسه تمرین) حیوانات به وسیله گاز دی اکسید کربن به بیهوشی عمیق رفته و سپس با جدا کردن سر، قربانی شدند. مغز هر رت جراحی و هیپوکامپ از هر دو نیمکره چپ و راست جدا شده و سریعاً داخل میکروتیوب و سپس تانک ازت جهت آزمایش‌های بعدی قرار گرفت.

مقادیر پروتئینی با استفاده از کیت الایزای

BDNF (Persongen BG-E30666) و TrkB (Persongen BG-E30615) بررسی شد. بر اساس دستورالعمل کیت هر دو هیپوکامپ از هر نیمکره در بافری حاوی ۱۳۷ میلی‌مول NaCl، ۲۰ میلی‌مول تریس هیدروکلرید (Tris-HCl) ۱ درصد، گلیسرول ۱۰ درصد، ۱ میلی‌مول واندانت و ۱ Igepal درصد کاملاً هموژن شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. پس از رقیق کردن سوپرنانت با بافر نمونه، چاهک‌ها به مدت



نمودار ۱: مقایسه تغییرات میزان پروتئین BDNF بین گروه تمرین و کنترل متعاقب ۸ هفته تمرین مقاومتی * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p=0/001$)

بحث

مغز، اندامی با سازش‌پذیری بالا در پاسخ مورفولوژیکی، متابولیسمی و عملکردی به ورزش است. مطالعات متعدد نشان داده اند که ورزش کوتاه و درازمدت باعث افزایش طول عمر، کاهش مرگ و میر و عدم از کار افتادگی فیزیکی در سنین بالا می‌گردد (۵-۲). هدف این مطالعه بررسی اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر تغییرات سطوح پروتئینی BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت نر بالغ بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی BDNF و TrkB در گروه تمرین نسبت به کنترل در هیپوکمپ رت شده. این یافته‌ها از این فرض که تمرین مقاومتی برای اشاعه شکل‌پذیری هیپوکامپی وابسته به سیگنالینگ BDNF مفید است حمایت می‌کنند، چرا که باند شدن BDNF با گیرنده‌ی اختصاصی آن TrkB اصلی‌ترین مسیر سیگنالینگ فرآیند شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ می‌باشد. در واقع ۳ مسیر سیگنالینگ اصلی وجود دارد که به دنبال باند شدن BDNF با TrkB فعال می‌شود؛ مسیر MAP کیناز، مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) و مسیر فسفولیپاز C گاما (PLC- γ). هر سه این مسیرها پس از باند شدن لیگاند با گیرنده فعال شده و در نهایت منجر به تکثیر، تمایز و بقای نورونی می‌شوند. در این بین نقش مسیر سوم به دلیل درگیری دو عامل PKC و کلسیم از آن جهت که ورزش نقش مهمی را بر هموستاز کلسیم ایفا می‌کند، می‌تواند دارای اهمیت بیشتری باشد. فعال‌سازی PLC- γ منجر به راه

اندازی سیگنال‌های وابسته به IP3 و دی آسیل گلیسرول (DAG) می‌شود. IP3 منجر به رهاسازی سریع کلسیم از ذخایر درون سلولی می‌شود و DAG، PKC را فعال کرده که منجر به ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهایش کلسیم و در پی آن رخدادهای درون سلولی نظیر؛ تکثیر و مهاجرت در عضلات می‌شود، اما آنچه که در سلول‌های نورونی اهمیت دارد، همان مسیر IP3 می‌باشد که علاوه بر تکثیر، تمایز و بقای سلول‌های نورونی به ویژه در هیپوکمپ، منجر به تقویت حافظه دراز مدت و هم‌چنین افزایش نقل و انتقالات سیناپسی نیز می‌شود (۲۰ و ۱۹). از میان نوروترنسمیترهای تحریکی که بسیار هم از ورزش تأثیر می‌پذیرند گلوتامات به جهت ارتباطات ویژه‌ای که با BDNF دارد و اثرات آن را در نورون‌زایی و ارتباطات سیناپسی تقویت می‌کند بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که ورزش منجر به تنظیم مثبت گلوتامات در هیپوکمپ رت می‌شود، اما تا کنون اثر تمرین مقاومتی بر این نوروترنسمیتر بررسی نشده است (۲۱). تمرین مقاومتی نوعی از فعالیت بدنی است که توده عضلانی و قدرت را به وسیله تمرینات تکراری و منظم با وزنه و یا دستگاه‌های بدن‌سازی افزایش می‌دهد. این نوع از تمرین یکی از بیشترین توصیه‌های تمرینی است که به عنوان مداخله اولیه در سارکوپنی، بهبود عملکرد فیزیکی و پیشگیری از محدودیت‌های عملکردی و ضعف‌های عضلانی در افراد مسن در نظر گرفته می‌شود (۲۲). مطالعات پیشین ثابت کردند که تمرین هوازی می‌تواند سطوح BDNF و TrkB را افزایش

دهد (۱۵ و ۱۴، ۱). مطالعات متعدد انسانی رابطه بین تمرین مقاومتی و مولکول‌های وابسته به شکل‌پذیری را در جریان خون محیطی بررسی کرده‌اند (۲۵-۲۳). با این حال مطالعه‌های بسیار کمی به بررسی این مولکول‌ها در بافت هیپوکامپ که محل اصلی سنتز BDNF است پرداختند. از میان معدود موارد مطالعه‌ای سوئسو و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر ۱۴ روز تمرینات اختیاری دویدن هوازی و مقاومتی روی چرخ‌گردان بر فاکتورهای وابسته به شکل‌پذیری؛ BDNF و CREB در هیپوکامپ موش‌ها پرداختند. این محققان همچنین با استفاده از آزمون ماز آبی بهبود عملکرد حافظه و یادگیری را در حیوانات نشان دادند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که ۱۴ روز دویدن هوازی و مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری را در مقادیر پروتیین و ژن این فاکتورها نشان دادند. این افزایش در گروه تمرین هوازی نسبت به مقاومتی بیشتر بود. یافته جالب توجه این مطالعه این بود که محققان همبستگی مثبت معنی‌داری را بین مقادیر BDNF هیپوکامپی و حجم کار در گروه دویدن هوازی مشاهده کردند. این در حالی بود که هیچ همبستگی بین BDNF و تمرین مقاومتی فزاینده مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که افزایش BDNF هیپوکامپی در هر دو مدل تمرینی احتمالاً مکانیزم‌های متفاوتی را در بر می‌گیرند. به عبارت دیگر فعال‌سازی BDNF به دنبال تمرینات مقاومتی احتمالاً به هزینه انرژی وابسته نیست (۲۶). لی و همکاران (۲۰۱۲) نیز به بررسی اثر هر دو مدل تمرینی اشاره شده در مطالعه پیشین، اما به مدت ۴ هفته بر مقادیر BDNF،

CREB و TrkB در هیپوکامپ رت‌های نر ویستار پرداختند. هر دوی این مدل‌های تمرینی عملکرد شناختی را بهبود داد. نتایج مطالعات آن‌ها در تناقض با گزارش سوئسو و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که تمرین مقاومتی مقادیر این ۳ عامل را در مقایسه با تمرین هوازی بیشتر افزایش می‌دهد. این محققان اذعان داشتند که مقادیر بیشتر این فاکتورها به دلیل سطوح کمتر کورتیکوسترون در گروه مقاومتی در برابر هوازی (۲۳/۱) در برابر ۳۸/۵ نانوگرم بر لیتر) در پلاسمای خون حیوانات بود. چرا که ثابت شده است که کورتیزول می‌تواند بیان BDNF را سرکوب کند (۲۷). رواسی و همکاران، همسو با نتایج مطالعه حاضر و لی و همکاران در مطالعه خود اثر ۸ هفته تمرین اجباری مقاومتی و تمرین استقامتی را بر میزان تغییرات BDNF و کورتیزول در پلاسمای خون رت‌ها بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند که مقادیر BDNF در پی تمرین مقاومتی در پایان هفته‌های چهارم و هشتم نسبت به تمرین استقامتی افزایش بیشتری داشت. همچنین سطوح کورتیزول در تمرین مقاومتی پایین تر بود (۲۸). البته از آنجا که اندازه‌گیری‌ها در این تحقیق در پلازما انجام شده بود و ثابت شده است که BDNF می‌تواند از بافت‌هایی به جز مغز مانند عضله اسکلتی نیز رها شود، لذا نمی‌توان افزایش BDNF را در پی تمرین مقاومتی صرفاً به مغز و ناحیه هیپوکامپ نسبت داد. چرا که به دلیل ماهیت تمرینات مقاومتی که بسیار بر بافت عضله اسکلتی تأثیر گذارند این امکان وجود دارد که این تأثیر تمرین بر عضله بوده که منجر به افزایش سطوح BDNF

خون شده است نه اثرگذاری آن بر مغز می باشد.

نتیجه گیری

بنابراین با توجه به گزارش های پیشین و نتایج مطالعه حاضر می توان این گونه بیان داشت که یکی از مکانیسم های درگیر در بهبود شکل پذیری هیپوکامپی در پی تمرینات مقاومتی ممکن است تغییرات مثبت BDNF و TrkB باشد. چرا که فعال سازی مسیر سیگنالینگ BDNF عملکردهای سلولی از جمله: رشد، تکثیر، تمایز و بقا را تعدیل می کند (۲۹ و ۱۴، ۱۲). هیپوکامپ فعال ترین ناحیه مغز در راستای ترمیم و بازسازی مغز می باشد و تحت تأثیر مستقیم و قابل توجه ورزش قرار می گیرد. در حال حاضر بیماری های تحلیل برنده اعصاب مانند: آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و ضایعات نخاعی بخش عمده ای از بیماری هایی هستند که جوامع پیشرفته و در حال رشد با آن درگیر می باشند. این قبیل بیماری ها، هزینه های درمانی زیادی برای کشورها دارند و در عین حال بیماران زیادی از آن رنج می برند (۳۰) و با وجود تمام پیشرفت های حاصله، هنوز هم درمان قابل توجهی برای اغلب آنها وجود ندارد (۳۱). در بسیاری از این بیماری ها اغلب سعی بر این است تا از طریق تحریک سیستم بازسازی ذخیره سلول های بنیادی در بافت آسیب دیده با محرک های محیطی از قبیل ورزش و دارو بتوان زمینه رشد و بازسازی بافت بیمار و آسیب دیده را فراهم آورد. ورزش باعث بهبود قوای شناختی، یادگیری، ترشح عوامل نروتروفیکی، تکثیر سلول های بنیادی در مراکز دینامیک مغزی، تغییرات ساختاری مغز

و نهایتاً رشد و بازسازی نواحی از مغز می شود (۳۲). برآیند و نتیجه نهایی تمام این تغییرات می تواند با عوامل رشدی مورد نیاز در فرایند بازسازی، شکل درمانی به خود بگیرد. در هر حال هنوز سوالاتی بی پاسخ در این زمینه باقی مانده است که محققان پیشنهاد می دهند در مطالعه های آینده بررسی شود. به عنوان مثال در این مطالعه نشان داده شد که تمرین مقاومتی سطوح BDNF و TrkB را در هیپوکامپ افزایش می دهد، اما هنوز مکانیزم بیولوژیکی خود این افزایش کاملاً مشخص نیست. شاید یک پاسخ IGF-1 باشد، چرا که این فاکتور رشدی نیز در پی تمرین مقاومتی افزایش یافته و می تواند با عبور از سد خون - مغز BDNF هیپوکامپی را تنظیم مثبت کند. همچنین پیشنهاد می شود شدت مختلف تمرین در گروه های تجربی مختلف بررسی شود، چرا که شدت متفاوت در مراحل مختلف دارای اثرات سازگاری و ساختاری متفاوت بر عملکرد مغز می باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه تهران بود که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده تربیت بدنی این دانشگاه انجام شد.

REFERENCES

1. Lou S, Liu J, Chang H, Chen P. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res* 2008; 1210: 48-55.
2. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006; 9: 580-6.
3. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 267-70.
4. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *Neurosci* 2005; 25(38): 8680-5.
5. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30: 464-72.
6. Yuan J, Yankner B. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-9.
7. Aoki C, Wu K, Elste A, Len G, Lin S, McAuliffe G, Black IB. Localization of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors to postsynaptic densities of adult rat cerebral cortex. *J Neurosci Res* 2000; 59(3): 454-63.
8. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise normalizes levels of MAG and Nogo-A growth inhibitors after brain trauma. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1-11.
9. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1107-16.
10. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 2003; 122: 647-57.
11. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19: 1031-47.
12. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 2580-90.
13. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulinlike growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neurosci* 2006; 140: 823-33.
14. Liu YF, Chen HI, Wu CL, Kuo YM, Yu L, Huang AM, 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. *J Physiol* 2009; 587: 3221-31.
15. Hosseini S, Mojtahedi S, Kordi MR, Shabkhiz F, Fallah Omran S. Effect of short term and light forced treadmill running on BDNF and TrkB in the hippocampus of adult wistar male rats. *RJMS* 2012; 19(101): 61-7.
16. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423-34.
17. Long BC, van Stavel R. Effects of exercise training on anxiety: a meta-analysis. *J App Sport Psych* 1995; 7: 167-89.
18. Lachman ME, Neupert SD, Bertrand R, Jette AM. The effects of strength training on memory of older adults. *J Aging Phys Act* 2006; 14: 59-73.
19. Bariohay B, Lebrun B, Moysse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5612-20.
20. Gottschalk WA, Jiang H, Tartaglia N, Feng L, Figurov A, Lu B. Signaling Mechanisms Mediating BDNF Modulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *Molecul Cell* 1999; 6: 243-56.
21. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002; 88(5): 2187-95.
22. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2010; 26: 331-46.
23. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Clinical Sci* 2008; 41(3): 250-4.
24. Correia PR, Pansani A, Machado F, Andrade M, Silva AC, Scorza FA, et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinical Sci* 2010; 65(11): 1123-6.

25. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(8): 1401-7.
26. Suijo K, Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishibashi H, et al. Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. *Int J Sports Med* 2013; 34(4): 368-75.
27. Lee MC1, Okamoto M, Liu YF, Inoue K, Matsui T, Nogami H, et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. *J Appl Physiol* 2012; 113(8):1260-6.
28. Ravasi AA, Pournemati P, KordiM R, Hedayati M. The Effects of Resistance and Endurance Training on BDNF and Cortisol Levels in Young Male Rats. *Sport Biosci* 2013; 16: 49-78.
29. Hu Y, Russek SJ. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J Neurochem* 2008; 105: 1-17.
30. Segura-Aguilar J, Kostrzewa RM. Neurotoxins and neurotoxicity mechanisms. An overview. *Neurotoxicity Res* 2006; 10 (3-4): 263-87.
31. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(12):1304-14.
32. Hou L, Hong T. Stem cells and neurodegenerative diseases. *Sci China C Life Sci* 2008; 51(4): 287-9.

Archive of SID

Effect of 8 weeks Resistance Training on BDNF and TrkB in the Hippocampus of Adult Male Rats

Mojtahedi S*, Shabkhiz F, Akbarnejad A, Salehian O

Department of Exercise Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 12 Sep 2013

Accepted: 13 Feb 2014

Abstract

Background & aim: Exercise enhances the synaptic plasticity and neuroprotective effects in the adult brain. However, it remains unknown that how plasticity molecules change following types of training. The purpose of this study was to determine the effect of eight weeks resistance training on protein levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and receptor of TrkB, in the hippocampus of adult male rats.

Methods: In this experimental study, twelve adult male rats, 8 weeks of age, with an average weight of 200 to 225 grams were randomly divided into two groups, control and exercise respectively. The exercise was to increase the weight on the ladder. 24 hours after their last training session. The animals were killed and the hippocampus was removed for further testing. ELISA determined changes in protein levels. Data were analyzed by independent t test.

Results: There was a significant difference between train and control groups in protein level of variables statically ($p \leq 0.05$). In addition, protein levels of BDNF and TrkB in the hippocampus of rats increased.

Conclusion: Resistance training is beneficial for promoting hippocampal plasticity associated with BDNF signaling and consequently functional and cognitive benefits.

Key words: Resistance training, BDNF, TrkB, ELISA, Hippocampus, Adult male rat.

*Corresponding Author: Mojtahedi S, Department of Exercise Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran

Email: shmojtahedi@ut.ac.ir