مقاله اصیل پژوهشی

تأثیر تمرین اختیاری بر سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از آستروسیت ساقه مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

ضیاء فلاح‌محمدی[1]، مرجان احمدی-کردآسیابی[2]، محمد آقاسی[3]

چکیده

زمینه و هدف: فاکتور نروتروفیک مشتق از آستروسیت، یکی از اعضای خانواده نروتروفین‌هاست که موجب[3] افزایش احتمال زنده‌ماندن و فعالیت سلول‌های دوپامینرژیک می‌شود. هدف از این تحقیق، بررسی اثر تمرین اختیاری بر سطح فاکتور نروتروفیکی مشتق از آستروسیت ساقه مغز پس از تخریب سلول‌های دوپامینرژیک ماده سیاه ساقه مغز برای ایجاد پارکینسون با استفاده از 6-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی بود.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، 25 سر موش صحرایی نر در سه گروه: کنترل (9 سر)، پارکینسونی (9 سر) و گروه تمرین (7 سر) قرار گرفتند. گروه تمرین شامل موش‌های پارکینسونی بوده که به‌مدّت دوازده هفته فعالیت داشتند. با تزریق داخل بطنی ترکیب 6-هیدروکسی‌دوپامین با غلظت 250 میکروگرم در 5 میکرولیتر، پارکینسون ایجاد شد. سطح فاکتور نروتروفیکی مشتق از آستروسیت ساقه مغز، با روش الایزا اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میانگین فعالیت روزانه گروه تمرین 764/16±5384 متر بود. سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از آستروسیت ساقه مغز گروه تمرین در مقایسه با گروه پارکینسونی، افزایش معنی‌داری داشت (P=0/001). سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از آستروسیت در گروه تمرین، هم‌سطح با گروه کنترل باقی ماند (P=0/615).

نتیجه‌گیری: تمرینات اختیاری، سبب افزایش مقاومت و محافظت نورون‌های ساقه مغز موش‌های صحرایی در برابر تخریب اکسیداتیو ناشی از تزریق سم عصبی می‌شود و نقش حفاظتی در برابر پارکینسون دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین اختیاری؛ 6-هیدروکسی دوپامین؛ فاکتور نروتروفیک؛ آستروسیت؛ پارکینسون

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1393؛ 21 (2): 179-187.

دریافت: 1392/05/07 پذیرش: 1393/01/20

[1] نویسنده مسؤول؛ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران- بابلسر، پردیس دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.
تلفن: 09111127633 نمابر: 01135302202 پست الکترونیکی: ziafalm@yahoo.com

[2] کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات (مازندران)، مازندران، ایران.

[3] کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران- بابلسر، پردیس دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

مقدمه

پارکینسون، بعد از آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین بیماری مخرّب عصبی مطرح است (1) و تقریباً یک‌درصد از افراد بالای 50 سال را در حال حاضر مبتلا کرده است (2). فاکتورهای نروتروفیک (NTF_s)[1]، پروتئین‌های کوچکی هستند که اعمال گوناگونی را در سلول‌های عصبی بر عهده دارند. این فاکتورها، با اتصال به گیرنده‌های سطحی موجود در سلول‌ها عمل کرده و موجب بقای نورونی می‌شوند. فاکتورهای نروتروفیک، پروتئین‌های ترشحی هستند که بقای سلول‌های عصبی، تشکیل و نگهداری اتصال‌های عصبی و تنظیم خاصیت انعطاف‌پذیری سیناپسی را افزایش می‌دهند؛ از طرفی دیگر این امکان وجود دارد که فاکتورهای نروتروفیکی، درمان برخی از بیماری‌های نورولوژیکی مثل: آلزایمر، پارکینسون، صرع و نروپاتی را بهبود ببخشند. فاکتورهای نروتروفیک، می‌توانند در ژن‌درمانی برای جلوگیری از مرگ نورونی در حوادثی مانند: آسیب‌های نورونی، آسیب مغزی و قرارگرفتن در معرض سم، مورد توجه قرار گیرند. فاکتورهای نروتروفیک به چهار دسته: نروتروفین‌ها، سایتوکین‌ها، خانواده لیگاندهای فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF)[2] و فاکتور نوروتروفیک مشتق از آستروسیت (MNAF)[3] تقسیم می‌شوند. خانواده فاکتور نوروتروفیک مشتق از آستروسیت شامل: MANF و فاکتور نوروتروفیک مشتق از قشر (CDNF)[4] می‌باشد (3). MANF، دارای وزن مولکولی 18 کیلودالتون و دارای 185 اسیدآمینه است که ابتدا در مغز میانی موش‌ها کشف شد. در شرایط آزمایشگاهی، MANF، بقای سلول‌های عصبی دوپامینرژیکی مغز میانی جنینی را حمایت می‌کند. حضور mRNA پروتئین MANF در مغز میانی موش‌های جنینی، نشان داده است که امکان دارد نقشی در تکامل سلول‌های دوپامینرژیکی جنینی داشته باشد (4). در آزمایشات شیمیایی بافت، نشان داده شده است که MANF، به‌صورت گسترده‌ای، از بافت‌های عصبی و غیرعصبی موش‌های بزرگسال بیان می‌شود. در مغز، سطوح بالای MANF، به‌صورت نسبی در کورتکس مغز، هیپوکامپ و سلول‌های پورکینژ مغزی آشکار شده است (5).MANF، در محیط آزمایشگاهی باعث افزایش زنده‌ماندن و فعالیت بیشتر نورون‌های دوپامینرژیک در مغز میانی می‌شود. با درک این موضوع اساسی در محیط آزمایشگاهی، می‌توان انتظار داشت که در بافت زنده نیز این پروتئین به‌عنوان محافظ نورون‌های دوپامینرژیک، دارای نقش باشد (6). تزریق MANF به مغز موش‌ها قبل از تزریق 6-هیدروکسی‌دوپامین به داخل جسم مخطط، به‌طور معنی‌داری باعث کاهش چرخش موش‌ها در تست چرخشی رفتاری شد؛ همچنین از کاهش آنزیم تیروزین‌هیدروکسیلاز ممانعت کرد (7). MANF، حساسیّت بالایی نسبت به بازیابی نورونی بعد از ایجاد ضایعه‌های نورونی دارد که از نقش‌های مهم این فاکتور نروتروفیک جدید محسوب می‌شود (8، 9). نتایج مطالعات کالبدشناسی ساقه مغز نشان داد، تجمع پروتئین نوکلئین[5] در ساقه مغز، مقدّم بر تخریب نورون‌های دوپامینرژیک است و باعث تحلیل نورونی در جسم سیاه بیماران پارکینسونی می‌شود؛ اما مکانیسم‌های سلولی و مولکولی‌ای که باعث این رویداد می‌شوند، ناشناخته‌اند (10). فاکتورهای نروتروفیک مانند: BDNF[6] و GDNF[7]، نقشی مخالف این پروتئین ایفا می‌کنند و دارای نقش سودمند در مقابل تجمع پروتئین آلفا و متعاقب آن تخریب نورونی هستند (11). تمرین اختیاری چرخ دوّار، آثار قابل توجهی روی مغز و رفتار جوندگان برجای می‌گذارد. فعالیت چرخ دوّار، شکلی از ورزش اختیاری است که در تحقیقات روی جوندگان آزمایشگاهی به‌کار می‌رود و ابزار مفیدی برای مطالعه و بررسی شکل‌گیری عصبی- رفتاری در جوندگان می‌باشد. تمرینات اختیاری برخلاف تمرینات اجباری

[1] *Neurotrophic factors*
[2] *he glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands (GFLs)*
[3] *Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor*
[4] *Cerebral dopamine neurotrophic factor*
[5] *Synuclein*
[6] *Brain derived neurotrophic factor*
[7] *Glial cell-line derived neurotrophic factor*

دویدن روی نوار گردان، آثار زیانبار روی توانایی‌های شناختی که ناشی از استرس مزمن همراه با ورزش اجباری می‌باشد، اعمال نمی‌کند. تاکنون اثر پیش‌درمان تمرین اختیاری چرخ دوّار روی سطح MANF ساقه مغز آزمودنی‌های پارکینسونی مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ بنابراین هدف از تحقیق حاضر، تعیین تأثیر ورزش اختیاری چرخ دوّار بر سطح MANF ساقه مغز موش‌های پارکینسونی بود.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، 25 سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای)، از مرکز انستیتوپاستور آمل تهیه شد. موش‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته اول)، برای تطابق با محیط جدید، در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای 20 تا 24 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 45 تا 55 درصد و در شرایط 12ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش، حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند؛ همچنین آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس آنها قرار داده شد.

حیوانات به‌طور تصادفی در سه گروه: کنترل (9 سر)، پارکینسونی (9 سر) و گروه تمرین (7 سر) قرار گرفتند. گروه تمرین، به‌مدت دوازده هفته در چرخ دوّار (ساخت فلاح محمدی و همکاران، دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) قبل از انجام تزریق فعالیت کردند (12). چرخ دوّار، مجهز به شمارشگر بود و میزان مسافت طی‌شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کرد. هر دور این چرخ، برابر با یک متر بود. میزان مسافت طی‌شده توسط هر آزمودنی، رأس ساعت مقرّر (11 صبح) در تمام روزهای تحقیق توسط کانتر چرخ دوار شمارش شده بود، ثبت می‌شد. در آخر دوره تمرینی میانگین، انحراف استاندارد و سایر اماره های مورد نیاز کل روزهای تمرینی تا 72 ساعت قبل از آخرین جلسه تمرینی محاسبه شد. این مقادیر در قسمت نتایج مقاله گزارش شده است. مدل پارکینسونی، با تزریق محلول 6-هیدروکسی‌دوپامین (6-OHDA)[1] به‌صورت استریوتاکسی به داخل بطن راست مغز صورت گرفت. با استفاده از اطلس واتسون و پارکسینوس، مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات قدامی-خلفی 0/5، جانبی 1 و شکمی 1/5 مشخص شد (13). غلظت تزریق، 250 میکروگرم در 5 میکرولیتر محلول برای هر موش بود (14). با عمل جراحی، کانال 27 گیج دندانپزشکی، داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت؛ سپس با استفاده از سرنگ همیلتون، محلول 6-هیدروکسی‌دوپامین با سالین به‌مدت 30 ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق شد. پس از پایان تزریق، از فنر 8 میلی‌متری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به مدت یک دقیقه ثابت نگه‌داشته شد. برای بررسی اثر تزریق (6-هیدروکسی دوپامین)، از آزمون چرخشی با فاصله 24، 48 و 72 ساعت استفاده شد. در این آزمون، موش از ناحیه دُم بالا نگه‌داشته می‌شود و در صورتی‌که نتواند تعادلش را حفظ کند، نشانه پارکینسونی‌شدن موش‌ها تلقی می‌گردد (15).

بافت‌برداری

ابتدا موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین (50mg/kg) و زایلازین (4mg/kg) بیهوش شدند؛ سپس با جداکردن سر موش با کمک قیچی مخصوص و خارج‌کردن کلّ مغز از کاسه جمجمه، ساقه مغز از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و فوراً در ازت مایع قرار گرفت. بافت، پس از منجمدشدن، در دمای منفی 80 درجه . سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد از هموژنایز با محلول بافر فسفات سالین و سانتریفیوژکردن عصاره با سرعت 3000 دور در دقیقه، غلظت MANF به‌وسیله کیت آزمایشگاهی (کازوبایو، ژاپن) به‌روش الایزا اندازه‌گیری شد؛ بدین‌منظور ابتدا رقیق‌سازی محلول استاندارد بر اساس بروشور کیت انجام شد و 100 میکرولیتر محلول استاندارد و نمونه به هر چاهک اضافه و به‌مدت 2 ساعت در

[1] *6-hydroxydopamine*

دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید؛ سپس 100 میکرولیتر آنتی‌بادی بیوتین اضافه و به‌مدت یک ساعت در دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در مرحله بعد، با 100 میکرولیتر بافر، چاهک‌ها با کمک واشر اتوماتیک به‌مدت 2 دقیقه شستشو داده شدند. 100 میکرولیتر HRP (peroxidase horseradish) به چاهک‌ها اضافه و به مدت یک ساعت در دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در مرحله بعد، چاهک‌ها پنج مرتبه به‌وسیله واشر اتوماتیک شستشو داده شدند و 90 میکرولیتر سوبسترای TMB به چاهک‌ها اضافه و به‌مدت 15 تا 30 دقیقه در دمای 37 درجه بدون حضور نور انکوبه گردید؛ سپس 50 میکرولیتر محلول استاپ اضافه شد. در مرحله آخر، متناسب با خواندن طول موج ایجادشده، غلظت MANF تعیین گردید. ضریب پراکندگی و درجه حساسیت این روش به‌ترتیب: کمتر از 8% و 0/078> نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

روش‌های آماری

به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ONE-WAY ANOVA) استفاده شد؛ همچنین آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری P≤0/05 برای بررسی تفاوت بین‌گروهی استفا

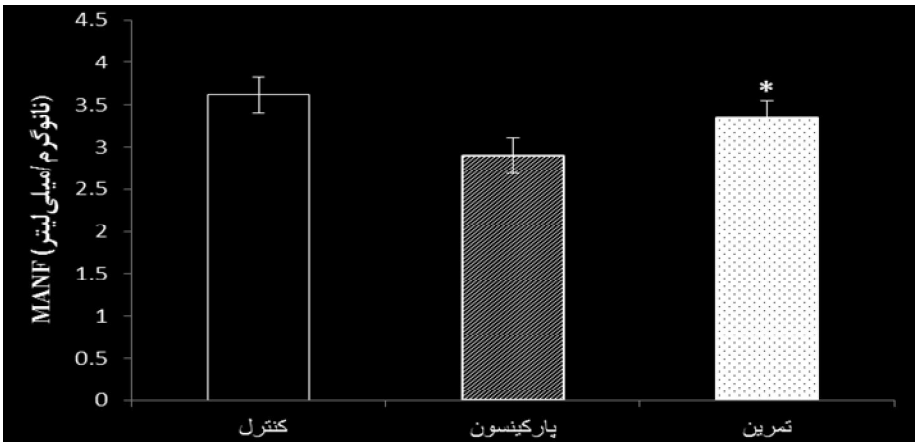
ده شد و برای مقایسه وزن قبل و بعد در هر گروه از آزمون t-test زوج‌شده استفاده گردید. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری، به‌وسیله نرم‌افزار SPSS (ویرایش 19) انجام شد.

یافته‌ها

میانگین وزن موش‌های گروه‌های مختلف، در شروع مطالعه 7±215 گرم بود. وزن گروه‌ها بعد از دوره پژوهش، نسبت به قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری داشت (P=0/001)(جدول 1). میانگین فعالیت روزانه آزمودنی‌های گروه تمرین 764/16±5384 متر بود. آزمودنی‌های گروه کنترل و پارکینسون در کل دوره پژوهش در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف قرار گرفته و فعالیت نداشتند. تزریق سمّ عصبی 6-هیدروکسی‌دوپامین، موجب کاهش سطح MANF ساقه مغز شد که نشانه تخریب سلول‌ها است. سطح MANF گروه تمرین اختیاری در مقایسه با گروه پارکینسونی افزایش معنی‌دار داشت (p=0/001)؛ به‌عبارت بهتر، با وجود تزریق 6-هیدروکسی‌دوپامین به هر دو گروه، تمرین اختیاری، از کاهش سطح MANF در موش‌های گروه تمرین پیشگیری کرد (نمودار 1)(p=0/001)، اما مقدار آن با گروه پایه تفاوت معنی‌داری نداشت (P=0/615).

جدول 1- میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	کنترل $\bar{X}_{\pm SD}$	پارکینسون $\bar{X}_{\pm SD}$	تمرین $\bar{X}_{\pm SD}$	سطح معنی‌داری آزمون ANOVA
وزن در شروع مطالعه (gr)	215/4±27/32	214/7±31/27	216/38±25/12	0/71
وزن پس از مداخله (gr)	297/73±24/79	291/55±30/71	290/82±28/94	0/52
سطح معنی‌داری آزمون t-test زوج‌شده	0/001	0/001	0/001	-



نمودار 1- میزان MANF ساقه مغز در گروه‌های مورد مطالعه. * تفاوت معنی‌دار با گروه پارکینسونی (P=0/001)

گروه	کنترل $\bar{X}$±SD	پارکینسون $\bar{X}$±SD	تمرین $\bar{X}$±SD
میزان MANF ساقه مغز	3/62±0/13	2/90±0/04	3/34±0/40

بحث

MANF، پروتئینی است که نقش دفاعی در برابر سلول‌های باکتری دارد و نیز توانایی تجزیه و ازهم‌گسیختن اعضای سلول باکتری‌ها را دارد. تاکنون اثر پیش‌درمان تمرین اختیاری چرخ دوّار روی سطح MANF ساقه مغز آزمودنی‌های پارکینسونی، مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ بنابراین هدف از این مطالعه، تعیین اثر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطح MANF ساقه مغز موش‌های پارکینسونی در اثر تزریق درون‌بطنی 6-هیدروکسی دوپامین بود. یافته اصلی این پژوهش، افزایش معنی‌دار سطح MANF گروه تمرین اختیاری در مقایسه با گروه کنترل پارکینسونی بود؛ به‌عبارت دیگر تمرینات اختیاری، اثر پیش‌درمان در برابر آثار تخریبی و کاهشی ناشی از تزریق 6-هیدروکسی‌دوپامین بر سطح MANF ساقه مغز داشت. تمرین اختیاری، با جلوگیری از کاهش پروتئین MANF، اثر حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون ایجاد می‌کند. گفته شده است، عامل‌های ژن‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و نوروتروفین‌ها، در آثار مفید ورزش بر کارکردهای مغز مشارکت دارند. نوروتروفین‌ها شامل: عامل رشد عصب[1]، عامل رشد بنیادی فیبروبلاست[2]، عامل رشد شبه انسولین 1[3]، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و نروترفین 3[4] تا نروترفین 7، نقش کلیدی در حیات نورونی ایفا می‌کنند (16، 17). تمرین بدنی، فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا در مغز را افزایش می‌دهد و باعث تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوتامات که در سمّیت تحریکی نقش دارند، می‌گردد؛ همچنین تمرین در آزمودنی‌های انسانی، باعث زنده‌ماندن نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه می‌شود (18). Smith و همکاران (2011)، اثر تمرین روی نوار گردان بر موش‌های 8-10 هفته‌ای پارکینسونی‌شده با القایMPTP را بررسی کردند. آنها گزارش کردند که تمرین روی نوار گردان، عملکرد راه‌رفتن را بهبود می‌بخشد؛ همچنین دوپامین و تیروزین‌هیدروکسیلاز در جسم مخطط افزایش می‌یابد (12). Tajiri و همکاران (2010)، اثر پیشگیری چهارهفته‌ای تمرین روی نوارگردان در مقابل تخریب ایجادشده به‌وسیله تزریق 6-هیدروکسی دوپامین در سمت راست جسم مخطط

[1] *Nerve growth factor*
[2] *Basic fibroblast growth factor*
[3] *Insulin-like growth factor 1*
[4] *Neurotrophin-3*

را مورد مطالعه قرار دادند. در این پژوهش، فاکتورهای مشتق از مغز، در گروه تمرین‌کرده افزایش داشت و گروه‌های تمرینی، بازگشت سریع‌تری بعد از آزمون استوانه (Cylinder test) داشتند (13). به‌طور معمول، نورون‌ها دارای فعالیت سلولی بسیار زیادی هستند که مستلزم فراهم‌بودن همیشگی انرژی به‌منظور انجام عملکردهای بسیارتخصصی شامل: تنظیم فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی، گیرنده‌ها، کانال‌های یونی و سیناپس‌ها است؛ بنابراین میتوکندری، نقشی حیاتی برای حفظ هموستاز و یکپارچگی عصبی دارد. با سالمندی و فرآیند تخریب نورونی، نقص عملکرد در میتوکندری ایجاد می‌شود (19). چندین فاکتور نروتروفیک در مغز به‌ویژه BDNF و GDNF شناسایی شده‌اند که در زنده‌ماندن نورون‌ها مؤثّرند (20). یکی از اثرات عمیق تمرینات استقامتی، افزایش تعداد میتوکندری است که بعد از چند هفته تمرین ایجاد می‌شود (21). این افزایش تعداد میتوکندری، باعث تسهیل فراهمی انرژی، تولید کمتر گونه‌های فعال اکسیژن و فرآیندهای سودمند دیگری می‌شود (22). بعد از 4 هفته تمرین اختیاری روی نوار گردان در موش‌های نر و ماده، افزایش تراکم و عملکرد میتوکندری‌ها مشاهده شد (23). Chen و همکاران (2003)، اثر فعالیت بدنی در بهبود حالت‌های غیرطبیعی رفتاری و زیستی سیستم عصبی ایجادشده در اثر مدل 6-OHDA را ناشی از افزایش بیان GDNF در مغز گزارش کردند (24). Zigmond و همکاران (2009) نشان دادند که GDNF، از کاهش سطح دوپامین جلوگیری می‌کند. آنها سودمندی ورزش را به افزایش آنژیوژنز، افزایش آنتی‌اکسیدان درونی و کاهش میزان مخرب‌بودن استرس اکسایشی نسبت دادند (25). یافته‌ها نشان می‌دهند که احتمالاً ورزش، با سنتز میتوکندری، در پیشگیری از بیماری‌هایی که با نقص میتوکندری همراه است مانند: پیری و بیماری‌های تخریب نورونی مؤثر است (26). مشخص شده است که ورزش چرخ دوّار، موجب افزایش BDNF هیپوکمپ موش‌ها می‌شود. مطالعات حیوانی نشان دادند که ورزش روزانه، باعث رهاشدن انتقال دهنده های مختلف در مغز مانند: دوپامین، نوراپی‌نفرین و به‌ویژه BDNF می‌شود. میزان رهایی فاکتور نوروتروپین، با افزایش سرعت یادگیری و حفظ بهتر آن پس از یک دوره یک‌هفته‌ای تمرین مرتبط است (27).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که 12 هفته تمرین اختیاری، می‌تواند از کاهش سطح MANF ساقه مغز در موش‌های مدل بیماری پارکینسون جلوگیری کند؛ در نتیجه می‌توان گفت که تمرین اختیاری احتمالاً می‌تواند با افزایش یا جلوگیری از کاهش سطح پروتئین حفاظتی MANF، به‌عنوان عامل مؤثّر در پیشگیری از بیماری پارکینسون عمل کند.

منابع:

1- Sterm MB. Parkinson disease. Early Diagnosis and management Journal Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2005; 36(4): 439-46.

2- Mehdizadeh M, Joghtaei MT Nobakht M, AryanpourR.The beneficial effect of the flavonoid quercetion on behavioral changes in hemi-parkinsonian rats, Iran Journal Neuroscience. 2009;6(24): 11-58.

3- Hellman M1, Per?nen J, Saarma M, Permi P. 1H, 13C and 15N resonance assignments of the human mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor. Biomol NMR Assign. 2010; 4(2): 215-7.

4- Sun ZP, Gong L, Huang SH, Geng Z, Cheng L, Chen ZY. Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. J Neurochem. 2011; 117(1): 121-32.

5- Rossmann M, Schultz-Heienbrok R, Behlke J, Remmel N, Alings C, Sandhoff K, et al. Crystal structures of human saposins C and D: Implications for lipid recognition and membrane interactions. Structure. 2008; 16(5): 809-17.

6- Fontan A, Rojo A, Sanchez Pernaute R, Hern?ndez I, L?pez I, Castilla C, et al. Effects of fibroblast growth factor and glial-derived neurotrophic factor on akinesia, F-DOPA uptake and dopamine cells in parkinsonian primates. Parkinsonism Relat Disord. 2002; 8(5): 311-23.

7- Petrova P, Raibekas A, Pevsner J, Vigo N, Anafi M, Moore MK, et al. MANF: a new mesencephalic, astrocyte-derived neurotrophic factor with selectivity for dopaminergic neurons. J Mol Neurosci. 2003; 20(2): 173-88.

8- Hoffer BJ, Hoffman A, Bowenkamp K, Huettl P, Hudson J, Martin D, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses toxin-induced injury to midbrain dopaminergic neurons in vivo. Neurosci Lett. 1994; 182(1): 107-11.

9- Hudson J, Granholm AC, Gerhardt GA, Henry MA, Hoffman A, Biddle P, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor augments midbrain dopaminergic circuits in vivo. Brain Res Bull. 1995; 36(5): 425-32.

10- Buob A, Winter H, Kindermann M, Becker G, M?ller JC, Oertel WH, et al. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. Clin Res Cardiol. 2010; 99(11): 701-6.

11- Griffioen KJ1, Wan R, Brown TR, Okun E, Camandola S, Mughal MR, et al. Aberrant heart rate and brainstem brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling in a mouse model of Huntington's disease. Neurobiol Aging. 2012; 33(7): 1481. e1-5.

12- Smith BA, Goldberg NR, Meshul CKE. Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. Brain Res. 2011; 1386: 70-80.

13- Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's diseases model of rats. Brain Res. 2010; 1310: 200-7.

14- Shachar DB, Kahana N, Kampel V, Warshawsky A, Youdim MB. Neuroprotection by novel brain permeable iron chelator, VK-28 against 6-hydroxydopamine lesion in rats. Neuropharmacology 2004; 46(2): 254-63.

15- Hubrecht R, Kirkwood J. UFAW Handbook on the care and management of laboratory and other research animals :8th Ed. Wiley-Blackwell publishing Ltd; 2010.

16- Babri S, Reisi P, Alaei H, Sharifi M, Mohades G. Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats. The Journal of Physiology and Pharmacology. 2008; 12(1): 39-45. [Persian]

17- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci. 2001; 24: 677-736.

18- Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. Neuromolecular Med. 2008; 10(2): 128-40.

19- Betarbet R, Sherer TB, Di Monte DA, Greenamyre JT. Mechanistic approaches to Parkinson's disease pathogenesis. Brain Pathol. 2002; 12(4): 499-510.

20- Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. Biochem Soc Trans. 2007; 35(Pt 2): 424-7.

21- Hood DA. Invited Review: Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. J Appl Physiol (1985). 2001; 90(3): 1137-57.

22- Koopman WJ, Nijtmans LG, Dieteren CE, Roestenberg P, Valsecchi F, Smeitink JA, et al. Mammalian mitochondrial complex I: biogenesis, regulation, and reactive oxygen species generation. Antioxid Redox Signal. 2010; 12(12): 1431-70.

23- Skulachev VP. Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants. Q Rev Biophys. 1996; 29(2): 169-202.

24- Chen H, Zhang SM, Hern?n MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. Arch Neurol. 2003; 60(8): 1059-64.

25- Michael J, Zigmond L, Judy L, Cameron K, Rehana K, Mirnics LK, Smith AD. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. Parkinsonism and Related Disorders. 2009; (1553): 542-545.

26- Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Eur J Neurosci. 2011; 33(7): 1264-74.

27- Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of freeradicals. Appl Physiol Nutr Metab. 2007; 32(5): 942-6.

Abstract *Original Article*

The effect of voluntary exercise on MANF level in the brainstem of Parkinsonian rats induced by 6-Hydroxydopamine

Zia Fallah-mohammadi[1], Marjan Ahmadi-kordasiabi[2], Mohammad Aghasi[3]

Background and Aim: Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) is one of neurotrophines' family which improves the dopaminergic cells survival and activity. The purpose of the current study was to investigate the protective effects of 12 weeks of voluntary exercise on MANF level in the brainstem of parkinsonian rats against the destruction of substansia nigra's dopaminergic cells using 6-hydroxydopamine.

Materials and Methods: In this experimental study, twenty-five male rats were divided into three groups: Base (healthy control, n=9), control-Parkinson (n=9), and voluntary exercise-parkinsonian (n=7). The voluntary exercise control group/ healthy group (n=9) were housed in individual cages geared with running wheels and had activity for 12 weeks. To induce parkinson in the second group (n=9), 250 microgram in 5 microliter 6-OHDA (dissolved in saline) was administered intracerebroventricularly (ICV) using a stereotaxic apparatus.The third healthy exercise group only had voluntary exercise for the same period. Finally, MANF levels in the brainstems were measured by means of ELISA. The obtained data was analyzed using one-way variance analysis (ANOVA) and Tukey post hoc**.**

Results: Mean running distance of the subjects was 5384±764/16 meter per day. In this study MANF levels between exercise group and Parkinson control had significant differences (P=.001). In other words, decrease in MANF levels was prevented in the exercise group (P=.001). MANF levels in the exercise group remained almost at the same level as the Base group (healthy control), P=0.615)

Conclusion: voluntary exercises cause the amplification of MANF against oxidative damage induced by 6-OHDA toxicity and have a protective role against parkinson.

Key Words: Voluntary exercise; 6-hydroxydopamine; Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor; Parkinson; Rat; Protective effect .

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 21 (2): 179-187.

Received: July 29, 2013 Accepted: April 9, 2014

[1] *Corresponding author, associate professor, department of Exercise Physiology, faculty of Physical Education and Sports Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran E.mail:ziafalm@yahoo.com*

[2] *M.Sc, Science and Research section , Mazandaran Islamic Azad University, Mazandaran, Iran*

[3] *M.Sc, department of Exercise Physiology, faculty of Physical Education and Sports Science, University of Mazandaran , Babolsar, Iran.*