

تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی بر بیان ژن‌های CREB، SIRT1 و BDNF در هیپوکمپ رت‌های نر ویستار

طاهره دلیر^۱، رضا قراخانو^{۲*}، مقصود پیری^۳، حسن متین همایی^۴، داور خدادادی^۵

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

۲. استاد، گروه تربیت بدنی، دانشگاه تربیت مدرس

۳. استاد، گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

۴. دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

۵. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس

*نشانی نویسنده مسئول: تهران، جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی. تلفن: ۰۹۱۲۳۲۷۹۵۳۶

Email: Ghara_re@modares.ac.ir

وصول: ۱۳۹۸/۱۲/۳ اصلاح: ۱۳۹۹/۳/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۱۹

چکیده

مقدمه و هدف: ورزش از طریق BDNF اثرات مفید خود را بر مغز القا می‌کند. با این حال، سازوکارهای سلولی این امر به طور کامل شناخته نشده است. بنابراین، هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی بر بیان mRNA ژن‌های CREB، SIRT1 و BDNF در هیپوکمپ رت‌های نر ویستار بود.

روش‌شناسی: ۱۲ سر رت ۸ هفته‌ای آزمودنی‌های این مطالعه را تشکیل می‌دادند. رت‌ها به روش تصادفی ساده به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه ورزش و گروه کنترل. حیوانات گروه ورزشی، تمرین هوازی تناوبی را به مدت ۸ هفته (۵ جلسه در هفته با سرعت ۱۰ الی ۱۵ متر بر دقیقه) تجربه نمودند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات تشریح شدند و بافت هیپوکمپ استخراج گردید. اندازه‌گیری بیان mRNA ژن‌های SIRT1، CREB و BDNF با استفاده از روش Real time-PCR صورت پذیرفت. از آزمون t مستقل برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد و معنی‌داری بین متغیرها در سطح $P \leq 0/05$ مورد توجه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان بیان mRNA ژن‌های CREB، SIRT1 و BDNF در بافت هیپوکمپ گروه تمرین ورزشی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P \leq 0/001$).

بحث و نتیجه‌گیری: به طور کلی، به نظر می‌رسد که تمرین هوازی تناوبی قادر است از طریق مسیر پیام‌رسانی SIRT1/CREB/BDNF سطوح BDNF هیپوکمپ را به صورت مثبت تنظیم کند. از این رو، این نوع از تمرین ورزشی می‌تواند به منظور القاء اثرات مفید ورزش بر سلامت مغزیکار گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: SIRT1، CREB، BDNF، هیپوکمپ، تمرین هوازی تناوبی

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل در میان افراد مسن است که به وسیله آتروفی نواحی مشخصی از مغز، کاهش ادراک پیشرونده و از دست دادن حافظه و ناتوانی در انجام

در انسان‌ها، پیری یک عامل خطر برای بسیاری از شرایط، از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و زوال عقل بشمار می‌رود که یکپارچگی بدن و مغز را به خطر می‌اندازد (۱).

کارهای روزمره مشخص می‌شود. به طور جالب، وقوع زوال عقل به تجمع عوامل خطرزا و محافظتی در طول عمر نسبت داده شود و فعالیت بدنی می‌تواند به حفظ یک مغز پیر سالم کمک کند. در واقع، فعالیت ورزشی منظم و تغذیه سالم سنگ بناهای شناخته شده پیری سالم هستند (۱). اخیراً، استدلال‌های تحقیقات اپیدمیولوژیک و پایه تاکید کرده‌اند که عدم انجام فعالیت جسمانی، که یکی از عناصر شیوه زندگی قابل اصلاح می‌باشد، می‌تواند زوال ادراک مرتبط با سن و توسعه بیماری آلزایمر را تحت تأثیر قرار دهد (۲).

فعالیت ورزشی اثرات مفیدی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی دارد و اثرات مخرب پیری و برخی بیماری‌های عصبی از جمله بیماری آلزایمر، پارکینسون و افسردگی را کاهش می‌دهد (۳). آثار مثبت فعالیت ورزشی بر مغز بیشتر در نواحی هیپوکمپ و شکنج دندان‌های مشاهده می‌شود و شامل افزایش جریان خون و اندازه هیپوکمپ در انسان‌ها، تغییرات مورفولوژیکی در دندریت و برآمدگی‌های دندریتی، افزایش پلاستیسیته سیناپسی و نوروزن در حیوانات با شیوه‌های مختلف فعالیت ورزشی می‌باشد (۴). از عوامل مهمی که اثرات مفید فعالیت ورزشی را بر مغز القاء می‌کنند، عوامل نوروتروفیکی و به‌طور ویژه عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) را می‌توان نام برد. BDNF یکی از اعضای خانواده نوروتروفین‌ها است که در سال ۱۹۸۲ از مغز خوک به عنوان عامل ارتقاء نجات سلولی برای اعصاب حسی استخراج شد. BDNF یک عامل تروفیکی بسیار قوی با عملکردهای مختلف است که می‌تواند به عنوان یک محافظت‌کننده علیه بسیاری از آسیب‌های سلولی ناشی از سمیت نورونی عمل کند (۵). BDNF در بخش‌های مختلف مغز پستانداران از قبیل هیپوکمپ، قشر مغز و مخچه بیان می‌شود. که نقش مهمی در نجات نورونی، پلاستیسیته سیناپسی، تمایز نورونی، نورون‌زایی و توانمندسازی طولانی مدت در تمام طول زندگی دارد (۶).

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان mRNA ژن BDNF در قسمت‌های مختلف مغز، به ویژه در هیپوکمپ می‌شود (۷). با این حال، سازوکارهای سلولی این امر به طور کامل شناخته نشده است. در همین زمینه، وران و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که تمرین ورزشی اختیاری روی نوارگردان در رت‌های ۶ هفته‌ای منجر به افزایش سطوح

BDNF از طریق مسیر پیام‌رسانی گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم گاما هم فعال‌ساز ۱-آلفا (PGC-1 α), فیبرونکتین نوع-۳ حاوی پروتئین-۵ (FNDC5) در هیپوکمپ می‌شود (۸). مسیر مهم دیگر برای ایجاد تغییر در سطوح BDNF مغز، مسیر پیام‌رسانی سیرتوین ۱ (SIRT1) است که از طریق فعال کردن عامل رونویسی پروتئین متصل به عنصر پاسخ cAMP (CREB) این امر رخ می‌دهد (۹). با این حال، تاکنون تأثیر تمرین ورزشی بر مسیر پیام‌رسانی SIRT1/CREB/BDNF گزارش نشده است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی بر بیان ژن‌های SIRT1, CREB و BDNF در هیپوکمپ رت‌های نر و بیستار انجام می‌شود. نتایج این مطالعه می‌تواند به درک بهتر سازوکارهای سلولی و مولکولی درگیر بر بیان BDNF ناشی از تمرین هوازی تناوبی در بافت هیپوکمپ کمک نماید.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به روش آزمایشگاهی اجرا شد. آزمودنی‌های تحقیق حاضر تعداد ۱۲ سر رت نر بالغ نژاد بیستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی 195 ± 20 گرم بودند که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. رت‌ها در دمای محیطی 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه روشنایی/ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند، به طوری که در دسترسی به آب و غذای استاندارد، محدودیتی نداشته باشند. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت‌ها به منظور آشناسازی با نوارگردان به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) در معرض آن قرار گرفتند. سپس، رت‌ها به روش تصادفی ساده به ۲ گروه ورزش (تعداد ۶ سر) و کنترل (تعداد ۶ سر) تقسیم شدند. همه مراحل مربوط به حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی با شماره IR.IAU.TMU.REC.1399.128 انجام شد.

گروه ورزش، تمرین هوازی تناوبی را به مدت ۴ هفته تجربه نمودند. پروتکل تمرین هوازی به این صورت بود که رت‌ها روی نوارگردان با شیب صفر درجه، ۵ روز در هفته به مدت ۴ هفته به تمرین می‌پرداختند. سرعت نوارگردان در هفته‌های اول و دوم تمرین، ۱۰ متر بر دقیقه بود که در دو نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای بین آن (به منظور

جلوگیری از خستگی عضلانی در رت‌ها) اجرا شد. در هفته سوم، سرعت به ۱۵ متر بر دقیقه افزایش یافت که در سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با ۲ وقفه ۵ دقیقه‌ای بین آنها انجام شد. در هفته چهارم، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در چهار نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با ۳ وقفه ۵ دقیقه‌ای بین آنها به فعالیت پرداختند (۱۰). حیوانات گروه کنترل نیز همزمان با گروه تمرینی و با مدت مشابه با آنها در معرض نورگردان خاموش قرار گرفتند تا شرایط محیطی برای همه رت‌ها یکسان باشد.

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با تزریق مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس، سر حیوان توسط دستگاه گیوتین جدا و مغز آن به صورت سالم بیرون آورده شد. پس از آن، بافت هیپوکمپ با دقت روی یخ استخراج شد و در نیتروژن مایع منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. حدود ۵۰ میلی‌گرم از بافت هیپوکمپ جهت استخراج Total RNA در ۱ میلی‌لیتر reagent (Sigma-Aldrich) TRIzol-Lysis هموزن گردید. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی، محصول حاصل در ۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتری فیوژ شد. سوپرناتانت برداشته و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق (۱۵-۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. سپس با نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول به مدت ۳-۲ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد. سپس میکروتیوب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۵ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتری فیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق نگه داشته شد. سپس، در ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتری فیوژ شد. پلیت حاوی RNA در اتانول شست و شو و در ۲۰ میکرولیتر آب RNase-Free حل گردید. تمام مراحل استخراج زیر هود و با مواد و وسایل کاملاً استریل انجام گرفت. غلظت RNA با استفاده از دستگاه نانو دراپ سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۲/۱-۱/۸ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. جهت اطمینان بیشتر از صحت تخلیص RNA،

تعدادی از RNAs تخلیص شده به طور تصادفی روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد. سنتز cDNA به وسیله (Applied high-capacity cDNA reverse transcription kit (Biosystems و مطابق با دستورالعمل آن انجام شد. تمام مراحل انجام کار روی یخ، زیر هود و با استفاده از وسایل RNase free انجام شد.

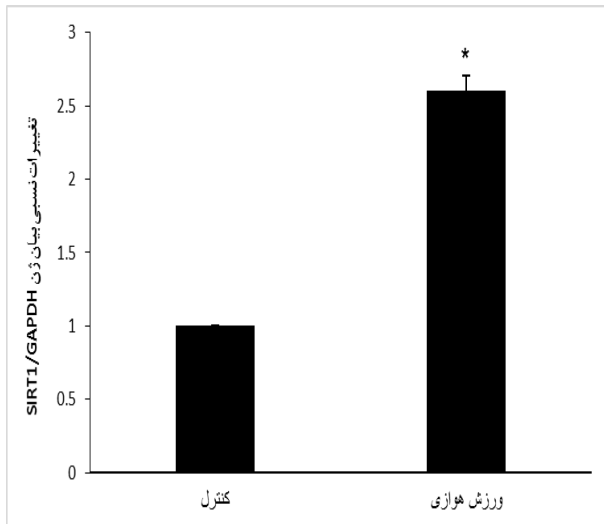
واکنش زنجیره پلیمرز زمان واقعی (Real time-PCR):
برای اندازه‌گیری بیان ژن با استفاده از روش کمی Real time-PCR در ابتدای کار میزان غلظت بهینه cDNA و همچنین پرایمرهای مربوط به هر ژن با استفاده از آزمایش سریال غلظت برای هر کدام به طور جداگانه مشخص گردید، به طوری که کمترین میزان دایمر و بهترین C_t مشاهده شود. Real time-PCR با استفاده از RealQ Plus 2x Master Mix Green شرکت AMPLIQON و با استفاده از غلظت ۲۵۰ نانوگرم از cDNA به صورت duplicate انجام گرفت. توالی پرایمرهای مربوط به متغیرهای مورد مطالعه بر اساس اطلاعات این ژن‌ها در بانک ژنی NCBI توسط شرکت پیشگام، ایران طراحی شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ گزارش شده است. برنامه Real time-PCR شامل: واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۰ دقیقه، واسرشت در هر سیکل PCR در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و با توجه به دمای انلینگ پرایمرها هر سیکل به مدت ۳۰ ثانیه (۴۰ سیکل) در نظر گرفته شد. از ژن گلیسرآلدهید-۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان ژن کنترل استفاده شد و میزان بیان ژن مورد نظر با فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد (۱۱).

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (KS) استفاده شد. به منظور تحلیل داده‌های بدست آمده از آزمون t مستقل استفاده شد. همچنین، از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی بین متغیرها استفاده شد. معنی‌داری بین متغیرها در سطح $P \leq 0/05$ مورد توجه قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS 16 و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excel ۲۰۱۶ استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد مطالعه در تحقیق حاضر

Gene	Forward/Reverse	Primer (5' → 3')
<i>SIRT1</i>	F	GCTGCTTGCTGTCCATACCT
	R	TGGTTTACAACGTCTGTGCCT
<i>CREB</i>	F	CAGTTGTTATGGCGTCCT
	R	CTTGCTGCTCCCTGTTC
<i>BDNF</i>	F	TGCAGGGGATAGACAAAAGG
	R	CTTATGAATCGCCAGCCAATTCTC
<i>GAPDH</i>	F	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG
	R	CATACTCAGCACCAGCATCACC

یافته‌ها



نمودار ۱. میزان بیان mRNA ژن SIRT1 در بافت هیپوکمپ.

* $P \leq 0.001$

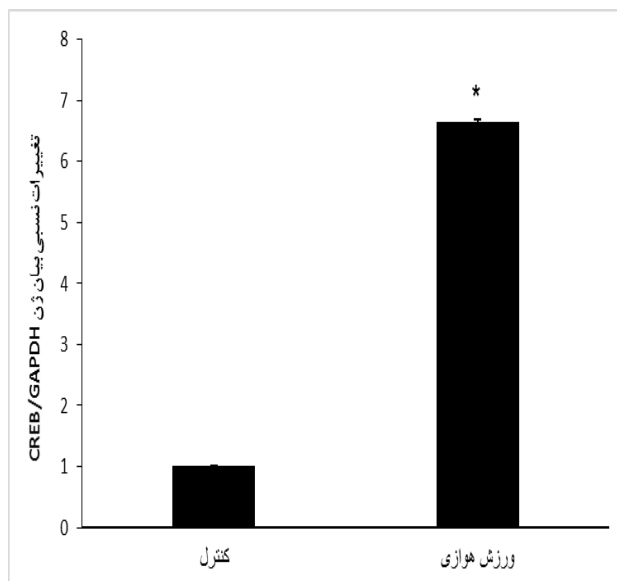
نتایج نشان داد که بین مقادیر mRNA ژن‌های *SIRT1*، *CREB* و *BDNF* بافت هیپوکمپ در گروه‌های تمرین ورزشی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. به طوری که، میزان بیان mRNA ژن‌های *SIRT1*، *CREB* و *BDNF* در بافت هیپوکمپ گروه تمرین ورزشی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P \leq 0.001$) (نمودارهای ۱، ۲ و ۳). همچنین، نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که همبستگی معنی‌داری بین میزان بیان mRNA ژن *SIRT1* با *CREB* ($r = 0.05$, $P \leq 0.05$) و *BDNF* ($r = 0.69$, $P \leq 0.05$) و بین میزان بیان mRNA ژن *CREB* با *BDNF* ($r = 0.83$, $P \leq 0.01$) وجود دارد.

(۱۲، ۱۳). برای مثال، اخیراً زیبا و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده‌اند که تزریق بتا‌آمیلوئید (ماده‌ای که برای القای بیماری آلزایمر بکار برده می‌شود) در شرایط آزمایشگاهی سبب سرکوب مسیر سیگنالینگ PGC-1 α /FNDC5/BDNF در سلول‌های نوروبلاستما می‌شود (۱۴).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی از مسیرهای مختلفی از جمله افزایش اکسیژن مصرفی مغز، افزایش انتقال-دهنده‌های عصبی مغز و همچنین تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها در مغز، اثرات مفید خود را القاء می‌کند (۱۵). یکی از این نواحی مغزی هیپوکمپ است که نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه و یادگیری دارد و نشان داده شده است که فعالیت ورزشی از طریق افزایش BDNF سبب بهبود عملکرد و ساختار هیپوکمپ می‌شود (۱۶). فعالیت ورزشی از طریق مسیر پیام‌رسانی وابسته به PGC-1 α منجر به افزایش بیان FNDC5 و در نتیجه افزایش بیان BDNF در نورون‌های هیپوکمپ می‌شود (۱۷، ۱۸). مطابق با این یافته‌ها، نتایج مطالعه ما نیز برای اولین بار نشان داد که افزایش بیان SIRT1 ناشی از تمرین هوازی موجب افزایش بیان BDNF و CREB در بافت هیپوکمپ رت‌های سالم می‌شود.

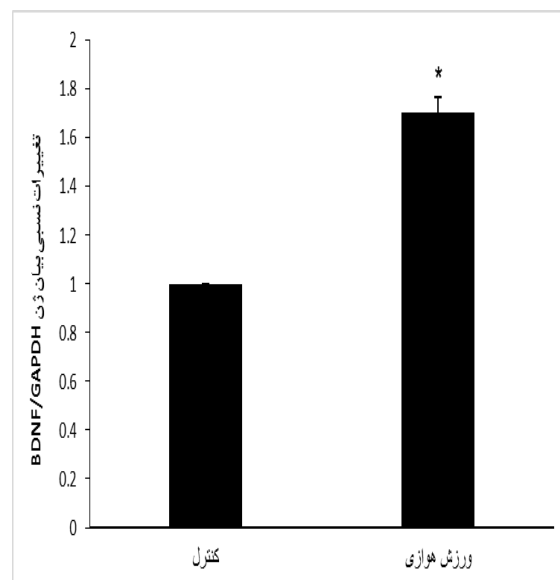
در مغز بالغ، SIRT1 که در اکثر نواحی مغزی بیان می‌شود، در نورون‌های هیپوکمپ و هیپوتالاموس غالب تر است (۱۹). سطوح SIRT1 مغزی در نورون‌های پیر کاهش می‌یابد (۸) و به وسیله رژیم غذایی با چربی بالا (۲۰) و حالات مختلف بیماری‌زایی عصبی به صورت منفی تنظیم می‌شود (۲۱). در مطالعه حاضر، سطوح SIRT1 در بافت هیپوکمپ به دنبال ۸ هفته تمرین ورزشی افزایش یافت که با گزارشات رویلا و همکاران (۲۰۱۴) همسو است (۲۲).

SIRT1 نقش‌های وسیع شناخته‌شده‌ای در محافظت عصبی دارد و آنتاگونیستی بر علیه گسترش فرایندهای انحطاط عصبی بشمار می‌رود. نقش SIRT1 در شکل‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی اغلب با شرایط پاتولوژیکی عصبی که یادگیری و حافظه را تخریب می‌کند، در حال ستیز است. موش‌هایی که Sirt1 آنها تخریب شده بود، به طور عمده آناتومی مغزی طبیعی داشتند، اما در شکل‌پذیری سیناپسی نقص داشتند؛ آزمایشات رفتاری نشان داد که حافظه کوتاه مدت، حافظه بلند مدت و همچنین یادگیری فضایی این موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل معیوب می‌شود. بعلاوه،



نمودار ۲. میزان بیان mRNA CREB در بافت هیپوکمپ.

$P \leq 0.001$ *



نمودار ۳. میزان بیان mRNA BDNF در بافت هیپوکمپ.

$P \leq 0.001$ *

بحث نتیجه‌گیری

یکی از مهمترین سازوکارهای سلولی درگیر در رشد عصبی، BDNF است. BDNF در بخش‌های مختلف مغز پستان داران از قبیل هیپوکمپ، قشر مغز و مخچه بیان می‌شود و از طریق گیرنده اختصاصی تیروزین‌کینازی خود، یعنی TrkB فعالیت‌های زیستی خود را اعمال می‌کند (۵). سطوح BDNF مغز در برخی شرایط از جمله پیری و بیماری‌های عصبی نظیر بیماری آلزایمر کاهش می‌یابد که این حالت با از دست دادن سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد حافظه همراه است

پیام‌رسانی PGC-1 α /FNDC5/BDNF نیز در نظر گرفته شود (۲۵).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، به نظر می‌رسد که تمرین هوازی تناوبی قادر است از طریق مسیر پیام‌رسانی SIRT1/CREB/BDNF سطوح BDNF هیپوکمپ را به صورت مثبت تنظیم کند. از این رو، این نوع از تمرین ورزشی می‌تواند به منظور القاء اثرات مفید ورزش بر سلامت مغزبکار گرفته شود.

تشکر و قدردانی

از پرسنل و اساتید بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران به دلیل همکاری باین پژوهش کمال تشکر و قدردانی را داریم.

توانمندسازی طولانی مدت آنها دچار اختلال می‌شود (۲۳). SIRT1 شکل‌پذیری سیناپسی را از طریق تنظیم BDNF انجام می‌دهد. SIRT1 از طریق مهار بیان miR-134، بیان BDNF به واسطه محور CREB-BDNF را به صورت مثبت تنظیم می‌کند (۹). همچنین، داستیلاسیون MeCP2 به وسیله SIRT1 می‌تواند رونویسی BDNF را توسعه بخشد (۲۴). یکی دیگر از یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش بیان سطوح CREB در بافت هیپوکمپ به دنبال تمرینات هوازی بود. CREB یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در حفاظت نورونی و بهبود یادگیری و حافظه دارد. CREB علاوه بر این که به طور مستقیم بیان BDNF را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به واسطه بازخورد مثبت بیان PGC-1 α را در نئوکورتکس و استریاتوم کنترل می‌کند و می‌تواند به عنوان محرک مسیر

منابع

- Baker LD, Bayer-Carter JL, Skinner J, Montine TJ, Cholerton BA, Callaghan M, et al. High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal amyloid- β levels in normal aging and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;28(1):137-46.
- Rolland Y, van Kan GA, Vellas B. Healthy brain aging: role of exercise and physical activity. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(1):75-87.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*. 2007;30(9):464-72.
- Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2013;57:47-55.
- Rosa E, Fahnstock M. Amyloid-Beta, BDNF, and the Mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Handbook of Neurotoxicity*: Springer; 2014. p. 1597-620.
- Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases. *World journal of biological chemistry*. 2014;5(4):409.
- Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;358(4):961-7.
- Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59.
- Shen J, Xu L, Qu C, Sun H, Zhang J. Resveratrol prevents cognitive deficits induced by chronic unpredictable mild stress: Sirt1/miR-134 signalling pathway regulates CREB/BDNF expression in hippocampus in vivo and in vitro. *Behavioural brain research*. 2018;349:1-7.
- Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiology of disease*. 2012;45(3):1153-62.
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research*. 2001;29(9):e45-e.
- Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, Bilgiç B, Lohman E, Araz ÖS, et al. BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;37(1):185-95.
- Levada OA, Cherednichenko NV, Trailin AV, Troyan AS. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for the main types of mild neurocognitive disorders and treatment efficacy: a preliminary study. *Disease markers*. 2016;2016.
- Xia D-Y, Huang X, Bi C-F, Mao L-L, Peng L-J, Qian H-R. PGC-1 α or FNDC5 is involved in modulating the effects of A β 1-42 oligomers on suppressing the expression of BDNF, a beneficial factor for inhibiting neuronal apoptosis, A β deposition and cognitive decline of APP/PS1 Tg mice. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:65.
- Sheikhzadeh F, Etamad A, Khoshghadam S, Asl NA, Zare P. Hippocampal BDNF content in response to short-and long-term exercise. *Neurological Sciences*. 2015;36(7):1163-6.

16. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. 2004;20(10):2580-90.
17. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59.
18. Azimi SMA GR, Naghdi N, Khodadadi D, Zarezade Mehrizi AA. The effect of the forced treadmill running on genes expression of the PGC-1 α , FNDC5 and BDNF in hippocampus of male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2019;7(14):91-101.
19. Zakhary SM, Ayubcha D, Dileo JN, Jose R, Leheste JR, Horowitz JM, et al. Distribution analysis of deacetylase SIRT1 in rodent and human nervous systems. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2010;293(6):1024-32.
20. Heyward FD, Walton RG, Carle MS, Coleman MA, Garvey WT, Sweatt JD. Adult mice maintained on a high-fat diet exhibit object location memory deficits and reduced hippocampal SIRT1 gene expression. *Neurobiology of learning and memory*. 2012;98(1):25-32.
21. Julien C, Tremblay C, Emond V, Lebbadi M, Salem Jr N, Bennett DA, et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(1):48-58.
22. Revilla S, Suñol C, García-Mesa Y, Giménez-Llort L, Sanfeliu C, Cristòfol R. Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain. *Neuropharmacology*. 2014;81:55-63.
23. Michán S, Li Y, Chou MM-H, Parrella E, Ge H, Long JM, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(29):9695-707.
24. Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain—connections with aging-associated disorders and lifespan. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:64.
25. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1 α /FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *Neuromolecular medicine*. 2016;18(1):1-15.

Effect of 4 weeks interval aerobic training on SIRT1, CREB and BDNF genes expression in hippocampus of wistar rats

Tahereh Dalir¹, Reza Gharakhanlou^{2*}, Maghsoud Peeri³, Hassan Matin Homae⁴, Davar Khodadadi⁵

1. Ph.D Student of Exercise Physiology, Islamic Azad University Central Tehran Branch.
2. Professor, Department of Physical Education, Tarbiat Modares University.
3. Professor, Department of Physical Education, Islamic Azad University Central Tehran Branch.
4. Associate Professor, Department of Physical Education, Islamic Azad University Central Tehran Branch.
5. Ph.D Student of Exercise Physiology, Tarbiat Modares University.

Received: 2020/02/22 Revised: 2020/06/02 Accepted: 2020/09/09

*Correspondence

Email:

Ghara_re@modares.ac.ir

Abstract

Introduction: Exercise through BDNF induces its beneficial effects on the brain. However, its cellular mechanisms are not fully understood. Thus, the purpose of this study was to investigate the effect of 8 weeks interval aerobic training on mRNA expression of SIRT1, CREB and BDNF genes in the hippocampus of male Westar rats.

Methods: Twelve 8 week old rats were the subjects of this study rats were randomly divided into two groups: exercise group and control group animals in the exercise group experienced interval aerobic exercise for 8 weeks (5 sessions per week at a speed of 10 to 15 m/min). Forty-eight hours after the last training session, animals were sacrificed and hippocampal tissue was extracted. mRNA expression of SIRT1, CREB and BDNF genes was determined by the real-time PCR method. An independent t-test was used to compare groups and significant differences were considered at the $P \leq 0.05$ level.

Results : The results showed that the expression of SIRT1, CREB and BDNF mRNA levels in hippocampal tissue of the exercised group were significantly increased ($P \leq 0.001$).

Conclusion : Overall, it appears that interval aerobic exercise is able to upregulate brain BDNF levels through the SIRT1/CREB/BDNF signaling pathway hence, this type of exercise training can be used to induce the beneficial effects of exercise on brain health.

KeyWords: SIRT1, CREB, BDNF, Hippocampus, Interval aerobic training