

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر برخی عوامل درگیر در متابولیسم کلسترول در هیپوکمپ و نقش آن در بهبود عملکرد شناختی رت‌های نر ویستار زهرا سرلک^۱، مهتاب معظمی^۲، سیدرضا عطارزاده حسینی^۳، رضا قراخانلو^۴

۱. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد (نویسنده مسئول)

۳. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد

۴. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۴

چکیده

در مطالعات به‌طور گسترده به متابولیسم لیپیدهای گردش خون توجه شده است، اما در سال‌های اخیر به متابولیسم لیپید در مغز به‌دلیل ارتباط با برخی اختلال‌های عصبی توجه بیشتری شده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی عوامل خطرزای شروع زودرس آلزایمر با متابولیسم کلسترول در ارتباط هستند؛ بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر، تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر برخی عوامل درگیر در متابولیسم کلسترول در هیپوکمپ و نقش آن در بهبود عملکرد شناختی رت‌های نر ویستار بود. آزمودنی‌های پژوهش حاضر ۲۶ سر رت نر بالغ نژاد ویستار هشت‌هفته‌ای با میانگین وزنی 195 ± 20 گرم بودند که در ابتدا با روش تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند: گروه تمرین (تمرین روی تردمیل، پنج روز در هفته به‌مدت هشت هفته) (۱۳ رت) و گروه استراحت (۱۳ رت). پس از هشت هفته رت‌های هر گروه با روش تصادفی ساده به دو زیرگروه دیگر تقسیم شدند که از یک گروه آزمون رفتاری (هفت رت) گرفته شد و گروه دیگر (شش رت) برای بررسی متغیرهای مطالعه‌شده در پژوهش تشریح شدند. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه ماز آبی موریس بهبود معناداری را در یادگیری ($P < 0.05$) و حافظه ($P < 0.05$) رت‌های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل نشان داد. همچنین، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه افزایش معناداری را در بیان ژن‌های APOE ($P < 0.05$) و ABCA1 ($P < 0.05$) و نبود تفاوت معنادار در سطح $\beta 1-42$ محلول ($P > 0.05$) در هیپوکمپ رت‌های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل نشان داد؛ بنابراین، تمرین هوازی با افزایش معناداری در بیان ژن‌های APOE و ABCA1 که از عوامل اصلی متابولیسم کلسترول در مغز هستند و در پاتولوژی بیماری آلزایمر نیز درگیرند، می‌تواند هم‌راستا با بهبود عملکرد شناختی شیوه‌ای مؤثر در پیشگیری از بیماری آلزایمر باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، عملکرد شناختی، ABCA1، APOE، $\beta 1-42$ محلول.

1. Email: zahrarsarlak59@yahoo.com

2. Email: Moazami@um.ac.ir

3. Email: attarzadeh@um.ac.ir

4. Email: ghara_re@modares.ac.ir

مقدمه

مغز انسان ارگانی غنی از کلسترول است و تقریباً شامل دو درصد از توده بدن می‌شود؛ درحالی‌که ۲۵ درصد از کلسترول کل بدن را در بردارد (۱). کلسترول بخش اصلی غشای سلول است و نقشی حیاتی در ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی دارد. وجود کلسترول در سیستم عصبی مرکزی کاملاً به سنتز آندوژن وابسته است و کلسترول گردش خون نمی‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند. به دلیل وجود سد خونی مغزی و لیپوپروتئین‌های متفاوت، متابولیسم کلسترول در مغز به‌طور گسترده از متابولیسم محیطی آن مجزاست (۲). در مطالعات به‌طور وسیعی به متابولیسم لیپیدهای گردش خون توجه شده است، اما در سال‌های اخیر به متابولیسم لیپید در مغز به دلیل ارتباط با برخی اختلال‌های عصبی توجه بیشتری شده است (۳). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اختلال در تنظیم متابولیسم کلسترول در مغز و افزایش کلسترول درون سلولی یا غشایی می‌تواند در پاتوژنز بیماری آلزایمر (AD)^۱ دخیل باشد (۴، ۵). بیماری آلزایمر از طریق نقص پیش‌رونده در عملکرد شناختی و حافظه شناخته می‌شود (۱) و تجمع پپتید آمیلوئید بتا (A β)^۲ در مغز در نتیجه بیان بیش از حد یا کاهش پاک‌سازی آن از مغز در ایجاد و توسعه این بیماری نقش دارد (۶).

مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات در توزیع و سطح کلسترول، سیالیت غشاء و اندازه و توزیع بخش‌های لیپیدی را تنظیم می‌کند و بر سنتز، رسوب و پاک‌سازی A β تأثیر می‌گذارد (۷-۱۰). از آنجایی که پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا (APP)^۳ و آنزیم‌های پردازش‌کننده آن، یعنی α -سکرتاز و β -سکرتاز در بخش‌های لیپیدی غشاء قرار دارند، تولید A β بسیار حساس به محیط لیپیدی غشای سلول است (۱۱-۱۳)؛ به طوری که افزایش کلسترول به تولید بیشتر A β (۱۴) منجر می‌شود و کاهش کلسترول سلول سطوح A β را کاهش می‌دهد (۱۶، ۱۵). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که کاهش سطح کلسترول غشای پلاسمایی سبب کاهش سمیت A β می‌شود؛ درحالی‌که افزایش سطح کلسترول غشای پلاسمایی موجب افزایش سمیت A β در سلول‌های کشت شده (۱۷) و نرون‌ها و استروسیت‌ها (۱۸) می‌شود.

برخی پژوهش‌ها نیز نشان‌دهنده نقش اصلی کلسترول در پاک‌سازی پپتید A β از طریق فعال‌سازی یا تنظیم سطح آنزیم‌های تجزیه‌کننده آن هستند. آنزیم‌های تجزیه‌کننده A β درون سلول ساخته می‌شوند و به غشای سلول منتقل می‌شوند تا به خارج از سلول ترشح شوند. ممکن است تغییرات در توزیع و سطح کلسترول سلولی بر انتقال و رهایی این پروتئین‌ها تأثیر بگذارد و در نتیجه، بر فعالیت تجزیه‌ای این آنزیم‌ها اثر داشته باشد (۱۹)؛ بنابراین، با توجه به اهمیت متابولیسم کلسترول و لیپیدها در مغز عواملی همچون

1. Alzheimer Disease
2. Beta Amyloid
3. Amyloid Precursor Protein

آپولیپوپروتئین E و $ABCA_1$ وجود دارند که در پژوهش‌های اخیر به نقش این عوامل در پاتولوژی AD از طریق تأثیر بر تولید و پاکسازی $A\beta$ توجه شده است.

آپولیپوپروتئین E (APOE)^۲ مهم‌ترین آپولیپوپروتئین در مغز است که عمدتاً توسط آستروسیت‌ها و به میزان کمتر توسط میکروگلیاها سنتز می‌شود (۴). APOE به‌عنوان چاپرون برای $A\beta$ است و بر پاکسازی و توانایی رسوب آن تأثیر می‌گذارد (۲۱، ۲۰). چسبندگی APOE به $A\beta$ زمانی افزایش می‌یابد که توسط $ABCA_1$ لیپیدی می‌شود و در نتیجه، تجزیه پروتئولیتیک $A\beta$ را توسط NEP^۳ و IDE^۴ افزایش می‌دهد و از رسوب آن جلوگیری می‌کند (۴). $ABCA_1$ نیز پروتئینی غشایی است که انتقال‌دهنده اصلی کلسترول است و عملکرد اصلی آن خروج کلسترول از سلول و انتقال به آپولیپوپروتئین‌های کم لیپید یا عاری از لیپید است. با توجه به اثرهای آن بر کاهش کلسترول سلول و نقش آن در لیپیدی شدن و پایداری APOE در پاتولوژی AD درگیر است (۲۲). $ABCA_1$ از یک طرف از طریق انتقال معکوس کلسترول به APOE می‌تواند با کاهش کلسترول سلول تولید $A\beta$ را کاهش دهد (۲۴، ۲۳) و از طرف دیگر، با افزایش در سطوح APOE لیپیدی پاکسازی $A\beta$ را افزایش دهد (۲، ۴، ۲۵).

افزون‌براین، مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت جسمانی و ورزش می‌تواند با نقش شناخته‌شده خود در بهبود حافظه، یادگیری و بهبود عملکرد شناختی مؤثر باشد (۲۶-۲۹) و احتمالاً خطر زوال عقل را کاهش دهد (۳۰)؛ با وجود این، مطالعه‌ای ورزشی در زمینه متابولیسم لیپیدها در مغز و عواملی همچون $ABCA_1$ و APOE و نقش آن‌ها در عملکرد شناختی و پیشگیری از بروز آلزایمر انجام نشده است. مطالعات انجام‌شده در این زمینه با استفاده از دستکاری‌های ژنتیکی و یا دارویی صورت گرفته‌اند که نشان می‌دهند حذف ژن $ABCA_1$ به کاهش APOE در مغز، مایع مغزی نخاعی و پلاسما منجر می‌شود و بار $A\beta$ مغز را افزایش می‌دهد (۳۱-۳۴)؛ در حالی که افزایش در بیان $ABCA_1$ و APOE، افزایش در پاکسازی $A\beta$ محلول را از طریق لیپیدی شدن APOE توسط $ABCA_1$ و بهبود عملکرد شناختی به‌همراه دارد (۳۵-۳۸)؛ بنابراین، با توجه به وجود ارتباط قوی بین عوامل اصلی در متابولیسم لیپید در مغز همچون APOE و $ABCA_1$ و نقش این عوامل در تولید و پاکسازی $A\beta$ در هیپوکامپ (۴۰، ۳۹، ۲۲)، این سؤال مطرح می‌شود که آیا فعالیت جسمانی و ورزش با تأثیر بر متابولیسم کلسترول در هیپوکامپ می‌تواند در بهبود عملکرد شناختی مؤثر باشد؟ بر این اساس، هدف از انجام‌دادن این پژوهش، تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن‌های

-
1. Atp-Binding Cassette Transporter
 2. Apolipoprotein E
 3. Neprilysin
 4. Insulin Degrading Enzyme

ABCA₁ و APOE و سطح Aβ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ رت‌های نر ویستار و نقش این عوامل در بهبود عملکرد شناختی رت‌ها بوده است.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام شده است. آزمودنی‌ها ۲۶ سر رت نر بالغ نژاد ویستار هشت‌هفته‌ای با میانگین وزنی 195 ± 20 گرم بودند که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. رت‌ها در دمای محیطی 22 ± 3 سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه روشنایی/ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و در دسترسی به آب و غذای استاندارد محدودیت نداشتند. پس از یک هفته آشناسدن با محیط نگهداری، تمامی رت‌ها برای آشناسدن با نوارگردان به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و پنج روز در هفته) در معرض آن قرار گرفتند. سپس، رت‌ها با روش تصادفی ساده در ابتدا به دو گروه تقسیم شدند: گروه تمرین و گروه استراحت. گروه تمرین هشت هفته تمرین هوازی را اجرا کردند و گروه استراحت هم‌زمان با گروه تمرین و با مدت مشابه با آن‌ها در معرض نوارگردان خاموش قرار گرفتند تا شرایط محیطی برای همه رت‌ها یکسان باشد. سپس، رت‌های هر گروه با روش تصادفی ساده به دو زیرگروه تقسیم شدند که از یک گروه آزمون رفتاری (هفت رت) گرفته شد و گروه دیگر (شش رت) برای بررسی متغیرهای مطالعه‌شده در پژوهش تشریح شدند. شایان ذکر است که تمامی مراحل پژوهش براساس آیین‌نامه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه فردوسی مشهد و انستیتو پاستور ایران انجام شد (کد اخلاق دریافت‌شده از دانشگاه فردوسی: IR.MUM.FUM.REC.1396.06).

در پژوهش‌های گوناگون تأثیر تمرین بر عملکرد شناختی بررسی شده است که عمدتاً در این پژوهش‌ها از تمرین هوازی روی تردمیل استفاده شده است. نتایج پژوهش‌ها نشان‌دهنده بهبود عملکرد شناختی در نتیجه تمرین‌های هوازی روی تردمیل براساس مکانیسم‌های متفاوت عروقی و عصبی است (۲۶-۲۹). پروتکل استفاده‌شده در این پژوهش نیز تمرین هوازی با شدت متوسط روی تردمیل است که با پروتکل‌های پژوهشی‌ای مشابه است که بهبود عملکرد شناختی را براساس مکانیسم‌های متفاوت بررسی کرده‌اند (۴۱، ۴۲). پروتکل تمرینی بدین صورت بود که رت‌ها روی نوارگردان با شیب صفر درجه، پنج روز در هفته به مدت هشت هفته تمرین کردند. سرعت نوارگردان در دو هفته اول تمرین، ۱۰ متر در دقیقه بود که در دو نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با پنج دقیقه استراحت غیرفعال بین نوبت‌ها اجرا شد. در دو هفته دوم تمرین، سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود و در دو نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با پنج دقیقه استراحت بین نوبت‌ها اجرا شد. در دو هفته سوم، سرعت به ۱۵ متر در دقیقه افزایش یافت که در سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با دو استراحت پنج دقیقه‌ای بین نوبت‌ها انجام شد. در دو هفته چهارم نیز رت‌ها با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در

چهار نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با سه استراحت پنج دقیقه‌ای بین نوبت‌ها به فعالیت پرداختند (جدول شماره ۱ یک) (۴۱، ۴۲).

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی روی نوارگردان

دوره تمرین	سرعت (متر در دقیقه)	زمان (دقیقه)	تعداد جلسه‌ها در هفته
مرحله آشناسدن	۱۰	۱۰ × ۱	۵
دو هفته اول	۱۰	۱۵ × ۲	۵
دو هفته دوم	۱۰	۱۵ × ۲	۵
دو هفته سوم	۱۵	۱۵ × ۳	۵
دو هفته چهارم	۱۵	۱۵ × ۴	۵

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌های گروه تشریح توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر گیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر گیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس، سر حیوان با دستگاه گیوتین جدا شد و مغز از داخل استخوان جمجمه خارج شد. پس از آن بافت هیپوکمپ از بقیه بافت مغز جدا شد و توسط نیتروژن مایع منجمد شد و در دمای ۸۰- نگهداری شد. سپس، اندازه‌گیری بیان mRNA های ABCA₁ و APOE با روش^۱ Real time-PCR انجام شد. همچنین، سطوح Aβ₁₋₄₂ محلول به‌وسیله کیت الایزا (CSB-E10786r; Cusabio Biotech, China) و براساس پروتکل شرکت سازنده آن اندازه‌گیری شد.

برای استخراج RNA و سنتز cDNA، حدود ۵۰ میلی‌گرم هیپوکمپ با روش هاون کوبی پودر شد و برای استخراج RNA تام^۲ در یک میلی‌لیتر معرف Isol RNA-Lysis یکنواخت شد. برای برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در چهار درجه سانتی‌گراد، به‌مدت ۱۰ دقیقه ۱۲۰۰۰ g سانتریفیوژ شد. سپس، محلول رویی^۳ برداشته شد و به‌مدت پنج دقیقه در دمای اتاق (۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. سپس، با نسبت یک به ۰/۵ کلروفرم با Isol اولیه مخلوط شد و به‌مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول به‌مدت دو تا سه دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد. سپس، میکروتیوب در دمای چهار درجه سانتی‌گراد، به‌مدت ۱۵ دقیقه ۱۲۰۰۰ g سانتریفیوژ شد و بخش‌های معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته شد و با نسبت یک به ۰/۵ با ایزوپروپانول^۴ مخلوط شد و به‌مدت ۱۰ دقیقه در

1. Real-Time Polymerase Chain Reaction

2. Total Rna

3. Supernatant

4. Isopropanol

دمای اتاق رها شد. سپس، در چهار درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه ۱۲۰۰۰ g سانتریفیوژ شد. توده^۱ حاوی RNA در اتانول شست‌وشو شد و در ۳۰ میکرولیتر آب فاقد آنزیم مخرب^۲ حل شد. تمام مراحل استخراج زیر هود و با مواد و وسایل کاملاً استریل انجام شد. غلظت RNA با استفاده از دستگاه نانودراپ سنجیده شد و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۲-۱/۸ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. برای اطمینان بیشتر از درستی تخلیص RNA، تعدادی از RNA های تخلیص شده به‌طور تصادفی روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد و مشاهده باندهای RNA های ریبوزومی S18 و S28 به‌طور منفک درستی تخلیص را تأیید کرد. سنتز cDNA مطابق با دستورالعمل کیت high-capacity cDNA reverse transcription (Applied Biosystems) انجام شد. تمام مراحل انجام کار روی یخ، زیر هود و با استفاده از وسایل RNase free صورت گرفت.

Real time-PCR: اندازه‌گیری بیان ژن با روش کمی Real time-PCR با به‌کارگیری RealQ Plus 2x Master Mix Green شرکت AMPLIQON و با استفاده از غلظت ۲۵۰ نانوگرم از cDNA و به‌صورت دوتایی^۳ انجام شد. پرایمرها براساس اطلاعات ژن‌های ABCA1، APOE و GAPDH^۴ در بانک ژنی NBCI و توسط شرکت (پیشگام در ایران) طراحی شدند. در جدول شماره یک توالی پرایمرهای استفاده‌شده گزارش شده است. برنامه دمایی Real time-PCR شامل واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، واسرشت در هر سیکل PCR در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه (۴۰ سیکل) در نظر گرفته شد. در جدول شماره دو توالی پرایمرهای استفاده‌شده گزارش شده است. از GAPDH نیز به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد. کمی‌کردن داده‌ها (نسبت بیان ژن مدنظر به ژن مرجع) با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ انجام شد.

جدول ۲- توالی پرایمرهای الیگونوکلوئوتید

gene	Forward and reverse primer sequences (5' → 3')	TM C°	Genebank
ABCA1	F: TCATGTACCCAGCGTCCTTT R: CCACACTACCATTGATGCCG	۸۲/۷۴	XM_008763710.2
APOE	F: ATCTGTCACTCCTGCTCT R: CTTTTCCTTCCGCTGACTGG	۷۹/۴۶	NM_001270682.1
GAPDH	F: AAG TTC AAC GGC ACA GTC AAG G R: CAT ACT CAG CAC CAGCAT CAC C	۸۲/۷۵	XM_017593963.1

1. Pellet
2. Rnase-Free
3. Duplicate
4. Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase

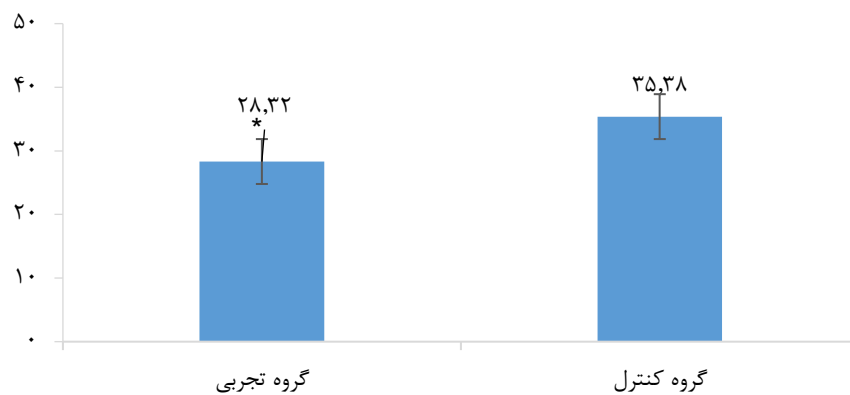
برای بررسی یادگیری و آزمون حافظه فضایی از آزمون ماز آبی موریس استفاده شد. دستگاه رفتاری شامل یک مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (به قطر ۱/۵ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) بود که تا ارتفاع ۳۰ سانتی-متری آن از آب 2 ± 21 درجه سانتی‌گراد پر شده بود. سکوی مدور به قطر ۱۰ و ارتفاع ۲۸ سانتی‌متر، حدود دو سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع دایره‌های ازپیش تعیین شده قرار داده شد. آزمایش-کننده، رایانه و شکل‌های راهنمای خارج از ماز در سراسر آزمایش ثابت بودند. حرکت و رفتار حیوان به وسیله نرم‌افزار Etho Vision 7 و یک دوربین که در بالای مخزن قرار گرفته بود، ردیابی و ثبت شد. بدین ترتیب، مسیر شنای موش در هر بار آموزش ثبت شد و مدت زمان و مسافتی که طول می‌کشید حیوان سکوی پلکسی گلاس (سکوی پنهان) را پیدا کند و نیز مدت زمان طی شده در ربع دایره هدف اندازه‌گیری شدند. در مرحله یادگیری، رت‌های هر دو گروه از ساعت ۹ تا ۱۲ صبح به مدت چهار روز متوالی و هر روز در چهار کارآزمایی جداگانه برای یافتن سکوی پنهان که در وسط ربع سوم (جنوب شرقی) قرار داشت، آموزش دیدند. اگر در مدت ۹۰ ثانیه رت نمی‌توانست سکوی را پیدا کند، آزمایش‌کننده حیوان را به آرامی به سوی سکوی هدایت می‌کرد تا رت سکوی را پیدا کند و برای ۲۰ ثانیه روی آن قرار گیرد. در هر بار آموزش، مدت زمان پیدا کردن سکوی (تأخیر در رسیدن به سکوی) و مسافت طی شده تا یافتن سکوی اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. یک روز بعد از آخرین روز آموزش، حافظه فضایی حیوانات در آزمون پروب^۱ (انتقال) ارزیابی شد. در این مرحله، رت‌ها در آزمونی ۶۰ ثانیه‌ای که طی آن سکوی از داخل آب برداشته می‌شد، ارزیابی شدند و مدت زمان صرف شده در ربع دایره هدف که قبلاً سکوی در آن قرار داشت، اندازه‌گیری شد (۴۳).

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ استفاده شد و آزمون لوین^۳ برای بررسی همسان بودن واریانس‌ها به کار رفت. برای تحلیل داده‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه در سطح معناداری ($\alpha = 0.05$) استفاده شد.

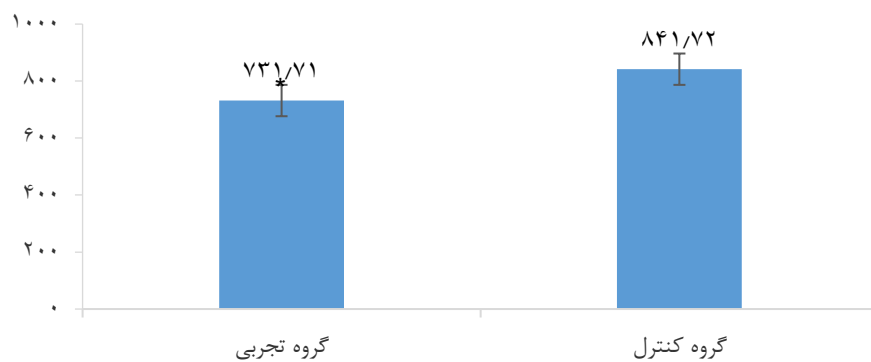
نتایج

در آزمون رفتاری ۱۴ رأس رت نر ویستار شرکت کردند و عملکرد شناختی این رت‌ها سنجیده شد. پژوهشگر قصد داشت با این آزمون این فرضیه را بیازماید که آیا تمرین‌های اجرا شده توانسته‌اند به تغییرات شناختی در رت‌های گروه آزمایش منجر شوند یا خیر؟

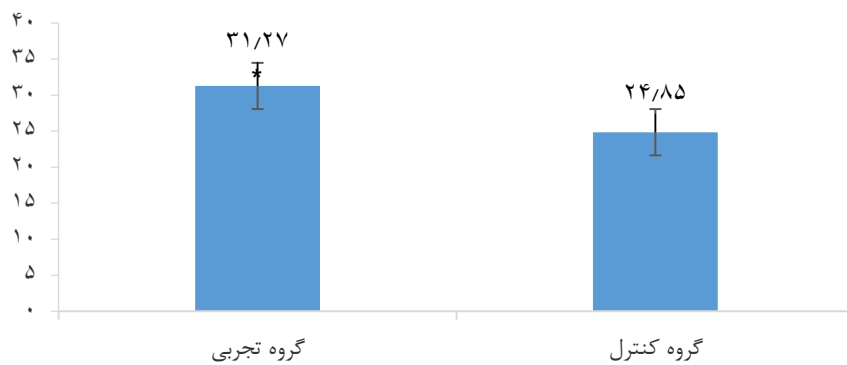
-
1. Probe Test
 2. Shapiro-Wilk
 3. Levin



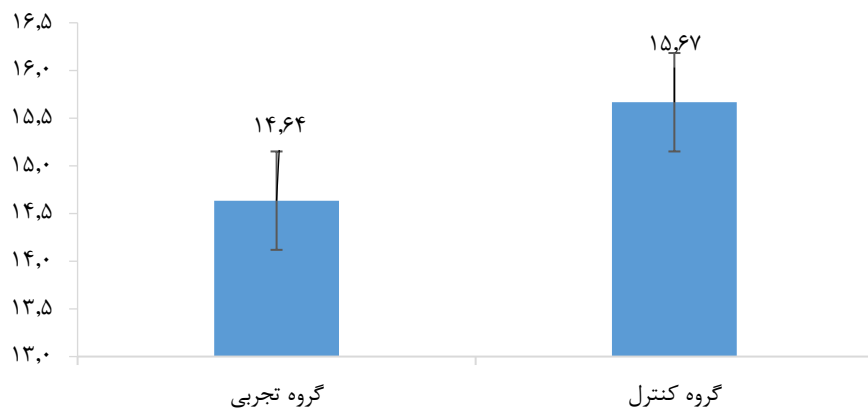
شکل ۱- زمان سپری شده تا یافتن سکو (بر حسب ثانیه)



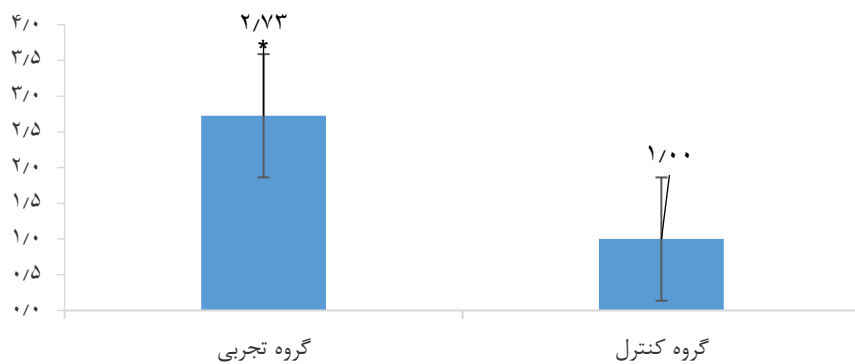
شکل ۲- مسافت طی شده تا یافتن سکو (بر حسب سانتی متر)



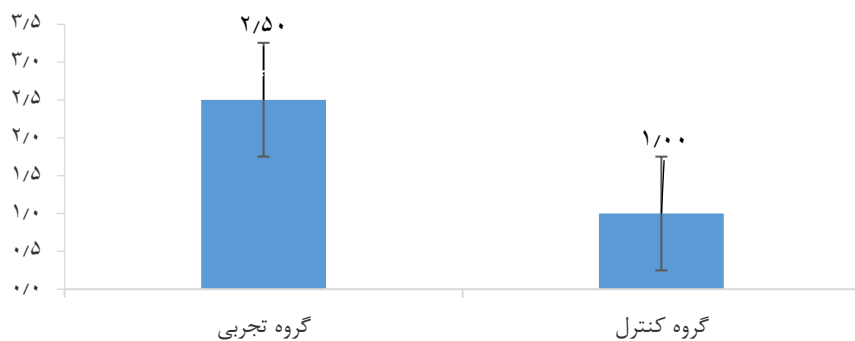
شکل ۳- مدت زمان طی شده در ربع دایره هدف (آزمون پروب)



شکل ۴- سطح آمیلوئید بتای محلول در هیپوکمپ (بر حسب میکروگرم بر میلی‌گرم)



شکل ۵- بیان ژن ABCA1 نسبت به GAPDH در رت‌های دو گروه پژوهش



شکل ۶- بیان ژن APOE نسبت به GAPDH در رت‌های دو گروه پژوهش

شکل‌های شماره یک و شماره دو نتایج آزمون رفتاری مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده برای یافتن سکو را در رت‌های گروه‌های تجربی و کنترل نشان می‌دهد. براساس اطلاعات ارائه شده در این شکل‌ها مشخص است که رت‌های گروه تجربی توانسته‌اند در مدت زمان کوتاه‌تر و با طی کردن مسافت کمتری سکوی مدنظر در آزمایش رفتاری را پیدا کنند. شکل شماره سه نیز نتایج آزمون پروب یا حافظه را در رت‌های گروه‌های تجربی و کنترل نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل مشخص است، رت‌های گروه تجربی توانسته‌اند مدت زمان بیشتری را در ربع دایره هدف سپری کنند.

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه نمره‌های زمان سپری شده و مسافت طی شده تا یافتن سکو و آزمون پروب در رت‌های گروه‌های تجربی و کنترل

متغیرها	جمع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	ضریب F	معناداری	ضریب تا	توان آماری
زمان	۱۴۰/۹۳۹	۱	۱۴۰/۹۳۹	۸/۹۳۶	۰/۰۱۴	۰/۴۷۲	۰/۷۶۹
مسافت	۲۱۶۱۴/۲۶۸	۱	۲۱۶۱۴/۲۶۸	۵/۱۷۳	۰/۰۴۶	۰/۳۴۱	۰/۵۳۸
زمان طی شده در ربع دایره هدف	۲۵۳/۹۲۰	۱	۲۵۳/۹۲۰	۱۸/۲۶۱	۰/۰۰۲	۰/۶۴۶	۰/۹۷۰

براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس اجرا شده در این متغیر، برنامه تمرینی ارائه شده توانسته است کاهش معناداری را در زمان طی شده ($P < 0.05$) و مسافت طی شده ($P < 0.05$) تا یافتن سکو و افزایش معناداری را در مدت زمان طی شده در ربع دایره هدف ($P < 0.01$) در رت‌های گروه تجربی ایجاد کند. این یافته‌ها نشان‌دهنده اثرگذاری برنامه تمرینی ارائه شده در رت‌های گروه تجربی بر عملکرد شناختی آن‌ها بود (جدول شماره سه).

در ادامه پژوهش، ۱۲ رأس رت نر ویستار تشریح شدند و بیان ژن‌های APOE، ABCA₁ و سطح Aβ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ در گروه‌های تجربی و کنترل اندازه‌گیری شد. نتایج آزمون رفتاری نشان داد که برنامه تمرینی ارائه شده در این پژوهش توانایی ایجاد تأثیرات شناختی دارد؛ بنابراین، این سؤال مطرح می‌شود که آیا این برنامه تمرینی هم‌راستا با تغییرات شناختی می‌تواند تغییر معناداری را در بیان ژن‌های APOE، ABCA₁ و سطح Aβ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ گروه تمرین نسبت به گروه کنترل ایجاد کند؟ شکل‌های شماره چهار، شماره پنج و شماره شش نشان‌دهنده تغییرات سطح Aβ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ و بیان ژن‌های APOE و ABCA₁ در گروه‌های تجربی و کنترل هستند. اطلاعات ارائه شده در شکل شماره چهار نشان می‌دهد که سطح Aβ₁₋₄₂ محلول در گروه کنترل از گروه تجربی بیشتر است و

شکل‌های شماره پنج و شماره شش نشان می‌دهند که بیان ژن‌های APOE و ABCA₁ در گروه تجربی به شکل بارزی از گروه کنترل بیشتر است.

جدول ۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه بیان ژن‌های APOE، ABCA₁ و سطح A β ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ در رت‌های گروه‌های تجربی و کنترل

متغیرها	جمع مجدورات	درجه آزادی	میانگین مجدورات	ضریب F	معناداری	ضریب اتا	توان آماری
APOE	۰/۰۱۳	۱	۰/۰۱۳	۵/۹۶۵	۰/۰۳۵	۰/۳۷۴	۰/۵۹۷
ABCA ₁	۰/۰۰۷	۱	۰/۰۰۷	۵/۲۵۹	۰/۰۴۵	۰/۳۴۵	۰/۵۴۴
AB ₁₋₄₂	۳/۱۹۳	۱	۳/۱۹۳	۱/۸۸۷	۰/۲۰۰	۰/۱۵۹	۰/۲۳۸

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که برنامه تمرینی ارائه شده توانسته است افزایش معناداری را در بیان ژن‌های APOE ($P < 0.05$) و ABCA₁ ($P < 0.05$) در هیپوکمپ رت‌های گروه تجربی ایجاد کند که نشان‌دهنده اثرگذاری برنامه تمرینی ارائه شده در گروه تجربی بر بیان ژن‌های رت‌های گروه تجربی است، اما برنامه تمرینی با وجود افزایش در سطح A β ₁₋₄₂ محلول در هیپوکمپ در رت‌های گروه تجربی تفاوت معناداری را بین گروه‌های کنترل و تجربی نشان نداد ($P > 0.05$) (جدول شماره چهار).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی روی تریدمیل می‌تواند با افزایش در بیان ژن ABCA₁ و APOE در هیپوکمپ همراه باشد. بیان APOE و ABCA₁ توسط گیرنده‌های هسته‌ای LXR¹ و PPARs² تنظیم می‌شود (۲۲، ۴۴). در مغز، LXR به همراه PPAR- γ در مسیری متابولیکی منجر به بیان APOE و ABCA₁ خواهد شد (۴۵-۴۹)؛ بنابراین، افزایش بیان ژن APOE و ABCA₁ از طریق آگونیست‌های LXR و PPAR- γ به سنتز ذرات HDL حاوی APOE منجر می‌شود و در نهایت، لیپیدی شدن APOE از طریق تسهیل پروتئولیز درون سلولی و برون سلولی A β توسط NEP و IDE، پاک‌سازی A β را افزایش می‌دهد (۱۶).

مطالعات متعددی در زمینه نقش ABCA₁ و APOE در پاک‌سازی A β انجام شده‌اند و عمدتاً در این مطالعات تأثیرات مداخله‌های دارویی (آگونیست‌های LXR و PPAR- γ) و دستکاری‌های ژنتیکی

1. Liver X Receptor

2. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

(فرانتظیمی یا حذف ژن $ABCA_1$) بررسی شده‌اند. نتایج مداخله‌هایی دارویی نشان داد که اعمال آگونیست RXR^1 و LXR سبب افزایش در بیان $ABCA_1$ و $APOE$ در موش‌ها و افزایش در پاک‌سازی $A\beta$ محلول از طریق لیپیدی‌شدن $APOE$ توسط $ABCA_1$ و بهبود عملکرد شناختی خواهد شد (۳۶-۳۸). فرانتظیمی ژنتیکی $ABCA_1$ نیز با کاهش $A\beta$ محلول (۳۵) و حذف ژن $ABCA_1$ به افزایش سطوح $A\beta$ محلول و غیرمحلول منجر می‌شود (۳۳)؛ بنابراین، در این پژوهش ورزش هوازی احتمالاً به‌عنوان آگونیست‌های LXR و $PPAR-\gamma$ به افزایش بیان ژن‌های $ABCA_1$ و $APOE$ منجر شده است و می‌تواند به‌عنوان شیوه‌ای مؤثر جایگزین مداخله‌های دارویی و دستکاری ژنتیکی شود.

نتایج این پژوهش همراه با افزایش بیان ژن‌های $ABCA_1$ و $APOE$ کاهش در سطح $A\beta_{1-42}$ محلول را در هیپوکامپ رت‌های گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل نشان داد، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نبود. مطالعات انجام‌شده در این زمینه عمدتاً در مدل موش‌های تراریخته انجام شده‌اند و برخی پژوهش‌ها نیز از دوره‌های طولانی‌تر تمرینی استفاده کرده‌اند؛ بنابراین، با توجه به روند کاهش سطح $A\beta_{1-42}$ محلول در این پژوهش در پی هشت هفته تمرین، احتمالاً برای اثربخشی بیشتر، تمرین‌ها با مدت طولانی‌تر باید انجام شوند.

از سوی دیگر، شواهد زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند عوامل التهابی به‌عنوان آنتاگونیست و عوامل ضدالتهابی به‌عنوان آگونیست $PPAR-\gamma$ و LXR ، بیان ژن $ABCA_1$ (۵۱، ۵۰) و $APOE$ (۵۲) را تحت تأثیر قرار خواهند داد؛ بنابراین، عوامل التهابی با کاهش در بیان ژن $ABCA_1$ و $APOE$ می‌توانند در افزایش تولید و کاهش پاک‌سازی $A\beta$ نقش داشته باشند. نتایج پژوهش‌ها اثرهای ضدالتهابی فعالیت بدنی را در بهبود عملکرد شناختی در نمونه‌های انسانی و حیوانی نشان می‌دهد (۵۳). براساس نتایج پژوهش‌ها، ورزش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ را در موش‌ها کاهش می‌دهد که کاهش در سطوح سایتوکاین پیش‌التهابی با بهبود در توانایی انجام آزمون رفتاری همبستگی دارد (۵۴)؛ بنابراین، براساس پژوهش‌ها، یکی از مکانیسم‌های احتمالی افزایش بیان ژن $ABCA_1$ و $APOE$ در نتیجه ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند تأثیرات غیرمستقیم ورزش از طریق افزایش عوامل ضدالتهابی و کاهش عوامل التهابی در پی ورزش کردن باشد.

نتایج این پژوهش با پژوهش‌هایی هم‌راستا است که تأثیر ورزش بر $ABCA_1$ را به‌عنوان انتقال‌دهنده اصلی کلسترول به $APOA_1$ و تشکیل ذرات HDL در سایر بافت‌های بدن همچون قلب، کبد و لنفوسیت‌ها نشان می‌دهند. این پژوهش‌ها همگی بر افزایش بیان ژن $ABCA_1$ و $APOA_1$ تأکید دارند و از آنجایی که کلسترول

یکی از عوامل خطرزای آترواسکلروز است، افزایش این فاکتورها با کاهش خطر بیماری قلبی و عروقی همراه است. این پژوهش‌ها ورزش را راهی برای پیشگیری از آترواسکلروز می‌دانند (۵۵-۵۹)؛ بنابراین، با توجه به نتایج این پژوهش، ورزش و فعالیت بدنی با مکانیسمی مشابه با سایر بافت‌ها می‌توانند با تأثیر بر متابولیسم لیپید در هیپوکمپ، با افزایش سطوح APOE و ABCA₁ که از عوامل اصلی در پاتولوژی بیماری آلزایمر هستند، شیوه‌ای مؤثر برای پیشگیری از بیماری آلزایمر محسوب شوند.

براساس نتایج مطالعات، با افزایش فعالیت بدنی عملکرد شناختی افراد بهبود می‌یابد؛ به طوری که در سطوح مولکولی، سلولی، سیستمی و رفتاری، فعالیت بدنی موجب بهبود یادگیری و حافظه می‌شود (۲۶، ۲۷). مطالعات نشان‌دهنده تأثیر فعالیت بدنی بر بروز سازگاری‌های CNS به‌ویژه در هیپوکامپ هستند؛ به طوری که فعالیت بدنی به نروژنز و تغییر پلاستیسیته سیناپسی در شکنج دنداندار از تشکیلات هیپوکامپ موش‌ها، منجر می‌شود که این امر موجب بهبود عملکرد در آزمایش‌های رفتاری به‌ویژه در یادگیری و حافظه می‌شود (۶۰، ۲۹، ۲۸). نتایج این پژوهش همسو با پژوهش‌های دیگر نشان داد که رت‌های گروه تجربی توانسته‌اند در مدت زمان کوتاه‌تر و با طی کردن مسافتی کمتر سکوی مدنظر در آزمایش رفتاری را پیدا کنند. این مطلب نشان می‌دهد که برنامه تمرینی ارائه شده در این پژوهش تأثیر معناداری بر عملکرد شناختی رت‌های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل داشته است؛ بنابراین، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که برنامه تمرینی ارائه شده در این مطالعه علاوه بر تأثیر بر متابولیسم چربی در مغز و افزایش بیان ژن‌های ABCA₁ و APOE توانسته است سبب بهبود عملکرد شناختی در رت‌های تمرین کرده شود.

بنابراین، با توجه به اهمیت ABCA₁ و APOE در تولید و پاک‌سازی A β و براساس یافته‌های این پژوهش، فعالیت ورزشی هوازی احتمالاً می‌تواند به‌عنوان شیوه‌ای مؤثر و کارآمد، جایگزین مداخله‌های دارویی و ژنتیکی شود. فعالیت ورزشی با افزایش سطح ABCA₁، از یک طرف سبب افزایش خروج کلسترول اضافی سلول و غشای سلول می‌شود و به کاهش تولید A β منجر می‌شود و از طرف دیگر، به‌عنوان عامل اصلی در لیپیدی کردن APOE سبب تسهیل تجزیه A β می‌شود و از رسوب آن جلوگیری می‌کند و همچنین، اثرهایی مطلوب در پیشگیری از بیماری آلزایمر و کاهش اثرهای این بیماری خواهد داشت؛ بنابراین، با روشن شدن نقش حمایتی فعالیت بدنی می‌توان با تکیه بیشتر به فعالیت بدنی در جهت پیشگیری از این بیماری و درمان آن گام برداشت.

پیام مقاله: تمرین هوازی با تأثیر بر عوامل اصلی متابولیسم کلسترول در مغز می‌تواند هم‌راستا با بهبود عملکرد شناختی شیوه‌ای مؤثر در پیشگیری از بیماری آلزایمر باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از رسالهٔ مقطع دکتری با کد ۴۳۲۲۰ برگرفته شده است که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد و با همکاری اساتید دانشگاه فردوسی مشهد، دانشگاه تربیت مدرس و انستیتو پاستور ایران انجام شده است. بدین وسیله از همهٔ اساتید و همکارانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(2):105-12.
2. Kim J, Yoon H, Horie T, Burchett JM, Restivo JL, Rotllan N, et al. MicroRNA-33 regulates ApoE lipidation and Amyloid- β metabolism in the brain. *J Neurosci*. 2015;35(44):14717-26.
3. Hottman DA, Chernick D, Cheng S, Wang Z, Li L. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*. 2014; 72 Pt A: 22.
4. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63:287-303.
5. Maulik M, Westaway D, Jhamandas JH, Kar S. Role of cholesterol in APP metabolism and its significance in Alzheimer's disease pathogenesis. *Mol Neurobiol*. 2013;47: 37-63.
6. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330:1774-83.
7. Reitz C. Dyslipidemia and dementia: Current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations. *J Alzheimers Dis*. 2012;2127-45.
8. Gamba P, Testa G, Sottero B, Gargiulo S, Poli G, Leonarduzzi G. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1259:54-64.
9. Di Paolo G, Kim T W. Linking lipids to Alzheimer's disease: Cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(5):284-96.
10. Akram A, Schmeidler J, Katsel P, Hof PR, Haroutunian V. Increased expression of cholesterol transporter ABCA1 is highly correlated with severity of dementia in AD hippocampus. *Brain Res*. 2010;1318:167-77.
11. Kim J, Yoon H, Ramirez CM, Lee SM, Hoe HS, Fernandez-Hernando C. MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases Abeta levels by repressing ABCA1 expression. *Exp Neurol*. 2012;235:476-83.
12. Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, Shen J, Tsai LH. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*. 2010;30:14946-54.
13. Qosa H, Abuznait AH, Hill RA, Kaddoumi A. Enhanced brain Amyloid-beta clearance by Rifampicin and Caffeine as a possible protective mechanism against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;30:1-15.

14. Tai LM, Loughlin AJ, Male DK, Romero IA. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein restrict apical-tobasolateral permeability of human brain endothelium to amyloid-beta. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:1079–83.
15. Kim WS, Rahmanto AS, Kamili A, Rye KA, Guillemin GJ, Gelissen IC, et al. Role of ABCG1 and ABCA1 in regulation of neuronal cholesterol efflux to apolipoprotein E discs and suppression of amyloid-beta peptide generation. *J Biol Chem.* 2007;282:2851–61.
16. Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron.* 2008;58:681–93.
17. Lin MS, Chen LY, Wang SS, Chang Y, Chen WY. Examining the levels of ganglioside and cholesterol in cell membrane on attenuation the cytotoxicity of beta-amyloid peptide. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008;65(2):172–7.
18. Abramov AY, Ionov M, Pavlov E, Duchen MR. Membrane cholesterol content plays a key role in the neurotoxicity of beta-amyloid: Implications for Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2011;10(4):595–603.
19. Dahlgren KN, Manelli AM, Stine WB Jr, Baker LK, Krafft GA, LaDu MJ. Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. *J Biol Chem.* 2002;277(35):32046–53.
20. Fan J, Donkin J, Wellington C. Greasing the wheels of Abeta clearance in Alzheimer's disease: the role of lipids and apolipoprotein E. *Biofactors.* 2009;35:239–48.
21. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2012;2:a006312. doi: 10.1101/cshperspect.a006312
22. Koldamova R, Fitz NF, Lefterov I. ATP-binding cassette transporter A1: From metabolism to neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2014;72:13–21.
23. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:185–204.
24. Maulik M, Westaway D, Jhamandas JH, Kar S. Role of cholesterol in APP metabolism and its significance in Alzheimer's disease pathogenesis. *Mol Neurobiol.* 2013;47:37–63.
25. Bien-Ly N, Gillespie AK, Walker D, Yoon SY, Huang Y. Reducing human apolipoprotein Levels attenuates age-dependent A beta accumulation in mutant human amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci.* 2012;32:4803–11.
26. Lin TW. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol Learn Mem.* 2012;97(1):140-7.
27. Thomas A. The effects of physical activity on brain structure. *Front Psychol.* 2012;3: 86-97.
28. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295-301.
29. Garcia PC. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. *Brain Res.* 2012;1456(0):36-48.
30. Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement.* 2007;3:38-44.

31. Hirsch-Reinshagen V, Maia LF, Burgess BL, Blain JF, Naus KE, McIsaac SA, et al. The absence of ABCA1 decreases soluble ApoE levels but does not diminish amyloid deposition in two murine models of Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2005;280: 43243–56.
32. Hirsch-Reinshagen V, Zhou S, Burgess BL, Bernier L, McIsaac SA, Chan JY, et al. Deficiency of ABCA1 impairs apolipoprotein E metabolism in brain. *J Biol Chem.* 2004;279:41197–207.
33. Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, Hartman RE, Bales KR, Paul SM, et al. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2005;280:43236–42.
34. Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, Legleiter J, Han X, Fryer JD, et al. ABCA1 is required for normal central nervous system ApoE levels and for lipidation of astrocyte-secreted apoE. *J Biol Chem.* 2004;279:40987–93.
35. Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, Kim J, Li A, Knoten A, et al. Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2008;118:671–82.
36. Corona AW, Kodoma N, Casali BT, Landreth GE. ABCA1 is necessary for bexarotene-mediated clearance of soluble amyloid beta from the hippocampus of APP/PS1 mice. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(1):61–72.
37. Terwel D, Steffensen KR, Verghese PB, Kummer MP, Gustafsson JA, Holtzman DM, et al. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor-alpha expression for microglial Abeta phagocytosis. *J Neurosci.* 2011;31:7049–59.
38. Donkin JJ, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, Namjoshi D, Wilkinson A, May S, et al. ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *J Biol Chem.* 2010;285:34144–54.
39. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002; 297:353–6.
40. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, et al. ApoE directed therapeutics rapidly clear b-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science.* 2012;335:1503–6.
41. Zagaar M, Dao A, Levine A, Alhaider I, Alkadhi K. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep.* 2013;36(5):751–61.
42. Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, Alkadhi K. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiol Dis.* 2012;45(3):1153–62.
43. Zeidabadi R, Arabameri E, Naghdi N, Boloori B. The effect of short- and long-term physical activity with very low intensity on learning and spatial memory in mice. *Motor Behavior.* 2014;15:155–72. (In Persian).
44. Sandoval-Hernández AG, Buitrago L, Moreno H, Cardona-Gómez GP, Arboleda G. role of liver X receptor in AD pathophysiology. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145467.

45. Shweta MC, Karlo JC, Landreth GE. Mechanisms underlying the rapid peroxisome proliferator-activated receptor-mediated amyloid clearance and reversal of cognitive deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2012;32(30):10117-28.
46. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*. 2001;7:161-71.
47. Seo JB, Moon HM, Kim WS, Lee YS, Jeong HW, Yoo EJ, et al. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression. *Mol Cell Biol*. 2004;24:3430-44.
48. Yue L, Mazzone T. Peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} stimulation of adipocyte ApoE gene transcription mediated by the liver receptor X pathway. *J Biol Chem*. 2009;284:10453-61.
49. Tal AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med*. 2008; 263:256-73.
50. Rubic T, Lorenz RL. Downregulated CD36 and oxLDL uptake and stimulated ABCA1/G1 and cholesterol efflux as anti-atherosclerotic mechanisms of interleukin-10. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):527-35.
51. Han X, Kitamoto S, Lian Q, Boisvert WA. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages. *J Biol Chem*. 2009;284(47):32950-8.
52. Zhuang J, Zhang H, Zhou R, Chen L, Chen J, Shen X. Regulation of prostaglandin F2 α against β amyloid clearance and its inflammation induction through LXR/RXR heterodimer antagonism in microglia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2013;106:45-52.
53. Alexis MS, Bronwen M, Stuart M. Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(1):86-92.
54. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*. 2008; 5:13-24.
55. Ghanbari-Niaki A, Khabazian BM, Hossaini-Kakhak SA, Rahbarizadeh F, Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;361(4):841-6.
56. Ghorbanian B, Ravassi A, Kordi MR, Hedayati M. The effects of rope training on lymphocyte ABCA1 expression, plasma ApoA-I and HDL-c in boy adolescents. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(2):76-81.
57. Khabazian B. M, Ghanbari-Niaki A, Safarzadeh-Golpordesari A. R, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F, Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(3):351-8.
58. Rashidlamir A, Ghanbari Niaki A, Saadat-Nia A. The effect of eight weeks of wrestling and wrestling technique-based circuit training on lymphocyte ABCA1 gene expression and plasma apolipoprotein A-I. *World J Sport Sci*. 2011;4(2):144-50.
59. Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, Zare-Kookandeh N, Gholizadeh M, Roudbari F, et al. Heart ABCA1 and PPAR- α genes expression

- responses in male rats: Effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna. *Res Cardiovasc Med.* 2013;2(4):153-9.
60. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neurosci Lett.* 2005;383(3):241-5.

ارجاع دهی

سرلک زهرا، معظمی مهتاب، عطارزاده حسینی سیدرضا، قراخانلو رضا. تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر برخی عوامل درگیر در متابولیسم کلسترول در هیپوکمپ و نقش آن در بهبود عملکرد شناختی رت‌های نر ویستار. *فیزیولوژی ورزشی*. بهار ۱۳۹۹؛ ۱۲(۴۵): ۶۱-۷۸. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2018.5319.1705

Sarлак Z, Moazzami M, Attarzadeh Hosseini S.R, Gharakhanlou R. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on Some Factors Involved in Cholesterol Metabolism in the Hippocampus and Its Role in Improving the Cognitive Function of Male Wistar Rats. *Sport Physiology.* Spring 2020; 12(45): 61-78. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2018.5319.1705

The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on Some Factors Involved in Cholesterol Metabolism in the Hippocampus and Its Role in Improving the Cognitive Function of Male Wistar Rats

**Z. Sarlak¹, M. Moazzami², S.R. Attarzadeh Hosseini³,
R. Gharakhanlou⁴**

1. Ph.D. Student in Exercise Physiology, Ferdowsi University of Mashhad
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Ferdowsi University of Mashhad (Corresponding Author)
3. Professor of Exercise Physiology, Ferdowsi University of Mashhad
4. Professor of Exercise Physiology, Tarbiat Modares University

Received: 2018/01/04

Accepted: 2018/06/02

Abstract

Although the metabolism of blood lipids has been widely considered in studies, lipid metabolism in the brain has attracted more attention in recent years due to its association with some neurological disorders. Recent studies have shown that a number of risk factors for early onset of Alzheimer's are associated with cholesterol metabolism. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on some factors involved in the metabolism of cholesterol in the hippocampus and its role in improving the cognitive function of male Wistar rats. The subjects of this study were 26 adult male Wistar 8 weeks old (weight 195 ± 20 g). At first, they were randomly divided into two groups: exercise (training on treadmill, 5 days a week for 8 weeks) (13 rats) and control (13 rats). After 8 weeks, the rats in each group were randomly assigned to two other subgroups: (7 rats: behavioral test, 5 rats were sacrificed). The results of one-way ANOVA of Morris water maze showed a significant improvement in learning ($P < 0.05$) and memory ($P < 0.05$) in the exercise group compared to the control group. Also, the results of one-way ANOVA showed a significant increase in the expression of mRNA APOE ($P < 0.05$) and ABCA1 ($P < 0.05$) and no significant difference in the level of $A\beta 1-42$ ($P > 0.05$) in the hippocampus in exercise group compared to the control group. Therefore, aerobic training by a significant increase in the expression of mRNA APOE and ABCA1, which are the main factors of lipid metabolism in the brain and which are involved in the pathology of Alzheimer's disease, can be consistent with improving cognitive function as an effective way of preventing of Alzheimer's disease.

Keywords: Aerobic Training, Cognitive Function, ABCA1, APOE, soluble $A\beta 1-42$.

1. Email: zahrasarlak59@yahoo.com

2. Email: moazami@um.ac.ir

3. Email: attarzadeh@um.ac.ir

4. Email: ghara_re@modares.ac.ir