Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 6
Pages: 610-617
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.610
Original Article

Effect of eight weeks of aerobic training and garlic supplementation on gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha and mitochondrial transcription factor A in brain tissue of elderly rats with Parkinson's disease

Morteza Hosseinzadeh [1], **Asieh Abbassi Daloii** [1*], **Seyed Ali Hoseini** [2], **Ahmad Abdi** [1]

[1] Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
[2] Department of Sport Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

[*]**Corresponding author:** Asieh Abbasi Daloii, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
Email: abbasi.daloii@gmail.com

Received: 9 September 2023 **Revised:** 24 December 2023 **Accepted:** 24 December 2023

Abstract

Background and Aim: Mitochondrial dysfunction in brain tissue plays a significant role in the development of Parkinson's disease. This study aimed to assess the effects of 8 weeks of aerobic training and garlic supplementation on the gene expression of Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC1-a) and mitochondrial transcription factor A (TFAM) in the brain tissue of elderly rats with Parkinson's disease.

Methods: In this experimental study, 40 male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to five groups: 1) healthy control (HC), 2) Parkinson's control (Res), 3) Parkinson's-aerobic exercise (AT), 4) Parkinson-garlic supplement (G), and 5) Parkinson-aerobic exercise-garlic supplement (AT+G). Parkinson's disease was induced by injecting 2 mg/kg of reserpine. Aerobic training was conducted five times a week, with each session lasting 15-48 minutes at speeds ranging from 10 to 24 meters per minute over 8 weeks. The supplement groups received a daily dose of 500 mg/kg of garlic via gavage. The gene expression of PGC1-a and TFAM in brain tissue was assessed using real-time PCR.

Results: The expression of the PGC1-a gene in the G, AT, and AT+G groups was significantly higher than that in the Res group, with the AT+G group showing significantly higher expression than the G group (P=0.001). TFAM gene expression in the AT (P=0.005) and AT+G (P=0.001) groups was significantly higher than in the Res group, with the AT+G group exhibiting higher expression compared to the G and AT groups (P=0.001).

Conclusion: The results suggest that the combination of exercise and garlic supplementation may have additive or synergistic effects on mitochondrial health and function in Parkinson's disease.

Keywords: Exercise, Garlic, Mitochondrial biogenesis, Parkinson

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۴۰۲
صفحات: ۶۱۸-۶۱۰
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.610
اصیل پژوهشی

تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان ژن فعال‌کننده گیرنده تکثیرکننده پراکسیزوم و فاکتور رونویسی A میتوکندری در بافت مغز موش های صحرایی سالمند مبتلا به پارکینسون

مرتضی حسین زاده [۱]، آسیه عباسی دلویی [*۱]، سید علی حسینی [۲]، احمد عبدی [۱]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مروردشت، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۱۸ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۲/۱۰/۰۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۱۰/۰۳

چکیده

زمینه و هدف: اختلال میتوکندری بافت مغز در پاتوژنز بیماری پارکینسون موثر است. هدف از این تحقیق، ارزیابی تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان ژن فعال کننده گیرنده تکثیرکننده پراکسیزوم و فاکتور رونویسی A میتوکندری در بافت مغز موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به پارکینسون بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو-داولی به‌طور تصادفی در ۵ گروه ۱) کنترل سالم (HC)، ۲) کنترل پارکینسون (Res)، ۳) پارکینسون-تمرین هوازی (AT)، ۴) پارکینسون-مکمل سیر (G) و ۵) پارکینسون-تمرین هوازی-مکمل سیر (AT+G) تخصیص یافتند. موش‌ها با استفاده از تزریق mg/kg ۲ رزرپین مبتلا به پارکینسون شدند. تمرین هوازی ۵ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۵-۴۸ دقیقه با سرعت ۱۰-۲۴ متر بر دقیقه به‌مدت ۸ هفته اجرا شد. گروه‌های مکمل، روزانه mg/kg ۵۰۰ سیر به‌صورت گاواژ دریافت کردند. بیان ژن‌های PGC1-a و TFAM در بافت مغز با روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بیان ژن PGC1-a در گروه‌های G، AT و AT+G نسبت به گروه Res و گروه AT+G نسبت به گروه G به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). بیان ژن TFAM در گروه‌های AT (P=۰/۰۰۵) و AT+G (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه Res و گروه AT+G نسبت به گروه G و AT به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاضر، همراهی انجام تمرین و مصرف مکمل سیر ممکن است اثرات افزایشی یا هم افزایی بر سلامت و عملکرد میتوکندری در بیماری پارکینسون داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرین، سیر، بیوژنز میتوکندری، پارکینسون

*نویسنده مسئول: **آسیه عباسی دلویی.** پست الکترونیک: abbasi.daloii@gmail.com
آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو است که شیوع و بروز آن در افراد مسن بیشتر است [۱]. این بیماری رایج ترین اختلال حرکتی و دومین بیماری شایع با منشا تخریب نورونی می‌باشد. اختلالات حرکتی، شناختی و میتوکندریایی در این بیماری، مساله مهمی است که کیفیت زندگی را به ویژه در دوره سالمندی کاهش می‌دهد و سرانجام منجر به مرگ می‌شود [۲]. عملکرد مغز به اختلال میتوکندری بسیار حساس است. تخریب DNA میتوکندری در پاتوژنز بیماری پارکینسون موثر است [۳].

فعال‌کننده گیرنده تکثیرکننده پراکسیزوم (PGC-1a) فاکتوری است که به وسیله تمرین تحریک می‌شود و نقش مهمی در بیوژنز میتوکندریایی دارد. این عامل بیان آنزیم‌های پاک کننده گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را افزایش و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد [۴]. از آنجا که نقص در بیان PGC-1a در مدل‌های حیوانی، سبب افزایش شدت ابتلا به پارکینسون می‌شود، بنابراین، افزایش بیان این فاکتور می‌تواند اثرات مقاومتی در برابر بیماری ایجاد کند [۵]. یکی دیگر از فاکتورهای نسخه‌بردار میتوکندریایی که در ارتباط با PGC-1a عمل می‌کند، فاکتور رونویسی A میتوکندری (TFAM) است. نشان داده شده که شروع فرایند نسخه‌برداری از پیشرانه‌های زنجیره سبک و سنگین میتوکندریایی جهت انجام عمل بیوژنز میتوکندری، منحصراً به TFAM RNA پلیمراز میتوکندریایی وابسته است [۶].

داروهای در دسترس برای درمان بیماری پارکینسون، تنها به صورت موقتی سبب بهبود علائم بیماری می‌شوند و روش‌های درمانی که پیشرفت بیماری را متوقف کنند، هنوز ضعیف هستند [۷]. تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مداخله موثر برای بیماری پارکینسون گزارش شده است [۸]. نتایج برخی مطالعات بیانگر افزایش معنادار PGC-1a، مصرف اکسیژن میتوکندریایی و تعداد میتوکندری مغزی متعاقب تمرین ورزشی است [۹،۱۰]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که بیان TFAM متعاقب تمرین ورزشی افزایش می‌یابد از این رو افزایش در بیان TFAM طی تمرینات ورزشی اساسا به بیوژنز میتوکندریایی نسبت داده می‌شود [۱۱]. تأثیر تمرین در بازیابی میتوکندریایی ناشی از بیماری پارکینسون به عوامل زیادی از جمله نوع، شدت و مدت برنامه تمرین بستگی دارد [۱۲].

از طرفی، سیر به عنوان یک گیاه دارویی، مدت‌هاست که به دلیل فواید بالقوه آن برای سلامتی، شناخته شده است. مطالعات اخیر اثرات بالقوه آن را در کاهش عوارض بیماری‌های عصب شناختی بررسی کرده‌اند [۱۳،۱۴]. سیر، گیاهی یک ساله با نام علمی Allium sativum از خانواده پیازها است که حاوی چندین ترکیب فعال زیستی از جمله آلیسین است که خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی دارد. این خواص ممکن است در کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، که عوامل کلیدی در پیشرفت بیماری پارکینسون هستند، مفید باشد [۱۵]. سیر ممکن است اثرات محافظت‌کننده عصبی در بیماری پارکینسون داشته باشد. در یک مطالعه حیوانی نشان داده شده که عصاره سیر می‌تواند در از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک، یکی از ویژگی‌های بارز بیماری پارکینسون محافظت کند [۱۳].

همان‌طور که ذکر شد، سطوح PGC-1a و TFAM در مغز افراد مبتلا به بیماری پارکینسون کاهش می‌یابد. این کاهش با اختلال در عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است. بنابراین بازیابی عملکرد میتوکندری ممکن است پتانسیل درمانی در بیماری پارکینسون داشته باشد [۱۶]. اصلاح شیوه زندگی شامل فعالیت ورزشی و مصرف مکمل‌های گیاهی بخش مهمی در سلامت، پیشگیری و درمان بیماری پارکینسون است و با کاهش عوارض عصب شناختی ناشی از بیماری همراه است [۱۷،۱۸]. با توجه به نقش مهم ورزش و فعالیت بدنی و مصرف مکمل‌های گیاهی در سلامت و پیشگیری و کاهش عوارض بیماری پارکینسون، به‌نظر می‌رسد بررسی اثرات همزمان تمرین هوازی و مصرف مکمل‌های گیاهی بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندری در بافت مغز از اهمیت بالایی برخوردار باشد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل سیر بر بیان ژن فعال‌کننده گیرنده تکثیرکننده پراکسیزوم و فاکتور رونویسی A میتوکندری در بافت مغز موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به پارکینسون انجام شد.

روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی، از نوع بنیادی و با طرح پس آزمون همراه با گروه کنترل بود. تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو–داولی با وزن ۲۰±۲۵۰ گرم و سن ۲±۱۸ ماه از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شد. موش‌های صحرایی برای مدت یک هفته برای سازگاری در محیط در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی نگهداری شدند. این نکته قابل ذکر است که در تمام دوره تحقیق رتها در شرایط استاندارد از نظر دما (۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت (۵۵ تا ۶۰ درصد)، چرخه روشنایی و تاریکی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) که توسط دایمر تنظیم می‌شد در قفس‌های شفاف با قابلیت شست و شو نگهداری می‌شدند. رتها از یک نوع غذای مشابه استفاده می‌کردند. رت‌های خریداری شده به مدت یک هفته قرنطینه و پس از آن به صورت تصادفی ساده به ۵ گروه شامل ۱) کنترل سالم (HC)، ۲) کنترل پارکینسون (Res)، ۳) پارکینسون–تمرین هوازی (AT)، ۴) پارکینسون–مکمل سیر (G) و ۵) پارکینسون–تمرین هوازی–مکمل سیر (AT+G) (هر گروه ۸ سر رت) تقسیم شدند. گروه های تمرین هوازی ۸ هفته (۵ روز در هفته) تمرین هوازی را اجرا کردند.

گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله، مکمل سیر را روزانه به صورت گاواژ دریافت کردند و گروه‌های کنترل به مدت ۸ هفته در قفس نگهداری شده و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند.

القا بیماری پارکینسون

برای القای بیماری پارکینسون، ۳۲ سر موش صحرایی در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی تحت تزریق ۲ میلی گرم بر کیلوگرم رزرپین تهیه شده از شرکت سیگما آلدریچ آمریکا قرار گرفتند. برای اطمینان از ابتلا به بیماری پارکینسون، موش‌های صحرایی در طول ۱۴ روز پس از تزریق مورد بررسی قرار گرفتند و با مشاهده علائم بالینی مانند اضطراب، پرخاشگری، خونریزی اطراف چشم، پیچ و تاب‌های دمی، عدم تعادل در راه رفتن از ابتلا به بیماری اطمینان حاصل شد [۱۹]. در ادامه موش‌های صحرایی بیمار بر اساس توان حرکتی و آزمون تعادل (برای همگن نمودن گروه ها) به گروه‌های ۱) کنترل پارکینسون، ۲) پارکینسون- تمرین هوازی، ۳) پارکینسون- مکمل سیر و ۴) پارکینسون - تمرین هوازی- مکمل سیر تقسیم شدند. همچنین تعداد ۸ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم قرار داده شدند.

تمرین هوازی

تمرین هوازی در این تحقیق به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته انجام شد. برای این منظور ابتدا موش‌های صحرایی برای ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه گرم کردند. در ادامه در هفته اول موش‌های صحرایی برای مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. از هفته دوم تمرینات، سرعت نوار گردان ۲ متر بر دقیقه (برای هر هفته) و زمان ۴/۱ دقیقه برای هر هفته اضافه شد تا در هفته هشتم سرعت به ۲۴ متر بر دقیقه و زمان به ۴۸ دقیقه تمرین رسید [۱۹].

مصرف مکمل سیر

برای تهیه عصاره سیر، حبه‌های سیر تازه به دقت پوست گرفته و شسته شد، سپس با استفاده از اسکالپل به قطعات ریزتر تقسیم شد. در ادامه ۱۰۰ گرم سیر تازه با ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط و در دستگاه مخلوط کن قرار گرفت، تا مخلوطی یکنواخت و شیری رنگ به دست آید. سپس مخلوط به مدت ۴۸ ساعت در محیط آزمایشگاه نگهداری شد و از کاغذ صافی گذشته و آب سیر حاصل در ظروف شیشه‌ای آزمایشگاهی پهن و تمیز ریخته و در انکوباتور با دمای ۳۸ درجه سانتی گراد قرار گرفت تا آب همراه آن تبخیر گردد و ماده جامد در کف ظرف، سفید رنگ باقی بماند. رتها، طی دوره مداخله مقدار مکمل سیر را روزانه ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت گاواژ دریافت کردند [۲۰].

تشریح و نمونه برداری

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (به منظور حذف اثر حاد تمرین و مکمل سیر) و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی ابتدا رتها با استفاده از کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلوزین (۲۰ mg/kg) تهیه شده از شرکت آلفاسان هلند بی‌هوش شدند. بافت مغز پس از جداسازی، وزن‌کشی و شست‌وشو با سالین، در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شد و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری، نگهداری شد. بیان ژن‌های PGC1-a و TFAM در بافت مغز با استفاده از دستگاه real- time PCR مدل Stepe One ساخت کشور ایتالیا اندازه‌گیری شد. برای بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت مغز با استفاده از تیازول، انجام گرفت، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص نمونه RNA به صورت کمی بدست آمد.

$$C\ (\mu g/\mu l) = A260\times \varepsilon\times d/1000$$

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از تمامی نمونه‌ها، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده برای انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. سنتز cDNA طبق دستورالعمل موجود در کیت فرمنتاز (K1621) تهیه گردید. واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم RevertAid™M-MuLV Reverse transcriptase انجام شد. هنگام تهیه cDNA از نمونه تخلیص شده پس از قرائت جذب، حجمی شامل ۱۰۰۰ نانوگرم RNA برداشته سپس Hexamers 0.5µL Random، 0.5µL پرایمر oligodT (الیگودئوکسی ریبونوکلئوتید به عنوان یک پرایمر برای شروع سنتز cDNA استفاده شد) به آن افزوده و تا حجم ۱۲ میکرولیتر، آب DEPC اضافه گردید و در دمای ۶۵ درجه به مدت ۵ دقیقه قرار گرفت. سپس به مدت ۲ دقیقه روی یخ قرار گرفت تا ساختارهای ثانویه RNA از هم باز شوند. در مرحله بعد 4µL 5X Reaction Buffer و 2µL dNTP و 1µL RiboLock RNase Inhibitor و 1µL RevertAid RT اضافه گردید. پرایمرهای طراحی شده (جدول ۱)، مربوط به ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام شد. برای کنترل داخلی از mRNA TBP استفاده شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۱۰ ثانیه، و به دنبال آن ۴۵ سیکل ۱۰° ثانیه‌ای در حرارت ۶۰° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

محاسبات آماری

برای بررسی نحوه توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه استفاده گردید و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها و مقایسه زوجی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار Graph Pad PRISM 9.0.0 استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. لیست پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه

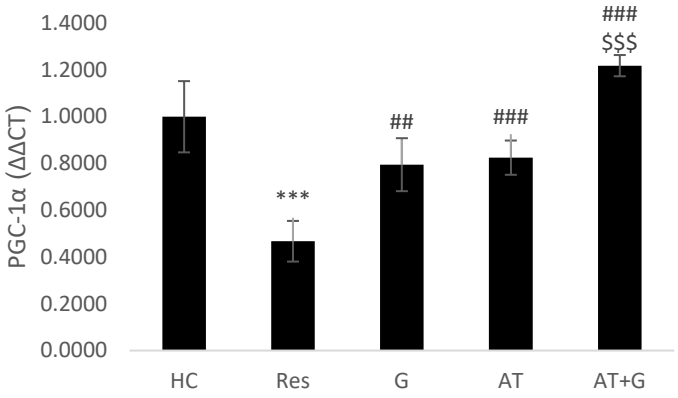
Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
PGC1a	Forward: 5'- CAGAAGCAGAAAGCAATTGAAGA -3'	230
	Reverse: 5'- GTTTCATTCGACCTGCGTAAAG -3'	
TFAM	Forward: 5'- GAGTCACCTCAAGGGAAATTG -3'	83
	Reverse: 5'- AGCTGAATATATGCCTGCTTT -3'	
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT -3'	
	Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'	

ملاحظات اخلاقی

تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق بر اساس معاهده هلسینکی رعایت شد.

نتایج

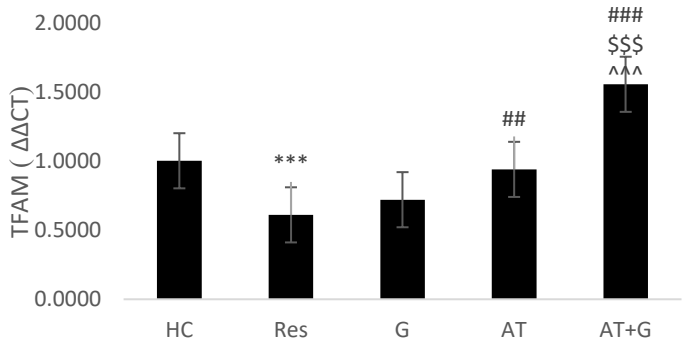
آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر بیان ژن PGC1-a (P=۰/۰۰۱ و F=۳۰/۱۴) در گروه‌های مختلف وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر بیان ژن PGC1-a در گروه Res به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود (P=۰/۰۰۱). مقادیر بیان ژن PGC1-a در گروه‌های G (P=۰/۰۰۳)، AT (P=۰/۰۰۱) و AT+G (P=۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Res بود. همچنین مقادیر بیان ژن PGC1-a در گروه AT+G به طور معنی‌داری بیشتر از گروه G بود (P=۰/۰۰۱) (شکل ۱).



شکل ۱. مقادیر بیان ژن PGC-1α در بافت مغز موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

***(P=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) و ## (P=۰/۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه Res $$$ (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه G

آزمون آنالیز واریانس یک راهه، تفاوت معنی‌داری در مقادیر TFAM (P=۰/۰۰۱ و F=۴۵/۴۵) در گروه‌های مختلف نشان داد. مقادیر بیان ژن TFAM در گروه Res به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود (P=۰/۰۰۱). مقادیر بیان ژن TFAM در گروه‌های AT (P=۰/۰۰۵) و AT+G (P=۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Res بود. همچنین مقادیر بیان ژن TFAM در گروه AT+G به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های G (P=۰/۰۰۱) و AT (P=۰/۰۰۱) بود.



شکل ۲. مقادیر بیان ژن TFAM در بافت مغز موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

***(P=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه HC، ### (P=۰/۰۰۱) و ## (P=۰/۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه Res

$$$ (P=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه G، ^^^ (P=۰/۰۰۱) افزایش‌معنی دار نسبت به گروه AT

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی موجب افزایش مقادیر PGC-1a و TFAM در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند هنگامی که PGC-1α بیان می‌شود بیوژنز میتوکندری افزایش می‌یابد [۲۱،۲۲]. PGC-1α به دنبال تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد و اختلال در پاسخ PGC-1α مانع سازگاری میتوکندری می‌گردد [۲۳]. نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های رضایی و همکاران که افزایش معنی‌دار PGC1α پس از تمرین استقامتی در موش‌های پارکینسونی را نشان دادند، همخوان است [۱۲]. Morrison و همکاران و Little و همکاران نیز گزارش کردند تمرین ورزشی می‌تواند مقادیر پروتئین TFAM را افزایش دهد [۲۴،۲۵]. با این حال، مخالف با یافته‌های تحقیق حاضر، عدم تغییر معنی‌دار PGC1α در بافت قلب [۲۶] و عضله اسکلتی موش‌های نر دیابتی نوع دو [۲۷] گزارش شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که محتوی پروتئین TFAM پس از شدت‌های مختلف ورزشی تغییری نمی‌کند [۲۸،۲۹]. تناقض در این نتایج با مطالعه حاضر، احتمالاً به دلیل شرایط بیماری نمونه‌ها، نوع تمرین و بافت مورد بررسی باشد. مطالعات متعددی تلاش کرده‌اند که مکانیسم‌های موثر در افزایش بیان PGC-1α را دریابند؛ فعالیت ورزشی می‌تواند محتوا، شکل و عملکرد میتوکندری را تغییر دهد. بیان PGC-1α به عنوان سازگاری بافت با نیازهای متابولیکی به تمرین پاسخ می‌دهد و منجر به بیوژنز میتوکندری می‌شود [۳۰]. به نظر می‌رسد مسیرهای پیام دهی متعددی، بیان و عملکرد PGC-1α را در پاسخ به سیگنال‌های استرسی درون و برون سلولی تعدیل می‌کنند، تمرین یکی از عواملی است که باعث راه‌اندازی این مسیرهای پیام‌دهی می‌شود؛ به عبارت دیگر بیوژنز میتوکندری در سلول به وسیله محرک‌های محیطی مانند تمرین القا می‌شود [۳۱]. چندین مولکول سیگنال‌دهی درون سلولی که توسط میتوکندری تولید یا تنظیم می‌شوند در پیشبرد بیوژنز میتوکندری از طریق مسیر PGC-1α-NRF-1/2- TFAM شامل نسبت NAD+/NADH(از طریق SIRT1) و سطوح +Ca2 (توسط CaMK) نقش دارند [۳۲]. علاوه بر این، چند مسیر سیگنالینگ پیشنهاد شده که خانواده PGC-1 را تنظیم می‌کنند. این مسیرهای سیگنالینگ شامل تنظیم مسیر کلسیم، کالسینورین و CaMK، AMPK و p38 و همچنین فعال شدن b2 گیرنده‌های آدرنرژیک است [۳۳]. آدنوزین مونوفسفات فعال شده با تیروزین کیناز (AMPK) یک پروتئین سرین/ترئونین کیناز است که از یک زیرواحد α کاتالیزوری و دو زیرواحد β و γ تنظیمی تشکیل شده است. افزایش نسبتAMP/ATP باعث فعال‌سازی AMPK می‌شود که به طور مستقیم فسفریله می‌شود و در نتیجه PGC-1α را فعال می‌کند [۳۴]. PGC-1α به نوبه خود بیان چندین ژن میتوکندری و همچنین ژن خود را کنترل می‌کند. علاوه بر فعال کردن AMPK، AMP همچنین می‌تواند توسط آدنیل سیکلاز به AMP حلقوی (cAMP) تبدیل شود و متعاقباً فعالیت PKA را تحریک نماید [۳۵]. PKA به نوبه خود پروتئین متصل شونده به عامل واکنش دهنده به cAMP (CREB) در هسته را فسفریله می‌کند. CREB یک فاکتور رونویسی است که به پروموتر PGC-1α متصل می‌شود و در نتیجه بیوژنز میتوکندری را افزایش می‌دهد [۳۶]. به غیر از AMPK، SIRT1 (Sirtuin 1) حسگر انرژی دیگری است که نقش مهمی را در بیوژنز میتوکندری ایفا می‌کند. SIRT1 یک دی استیلاز است که در پاسخ به افزایش نسبت NAD + / NADH فعال می‌شود. پس از فعال شدن، SIRT1 دی استیله منجر به فعال شدن PGC-1α می‌گردد. افزایش سطوح +NAD داخل سلولی منجر به فعال‌سازی SIRT1، دی استیله شدن PGC-1α و بیوژنز میتوکندری می‌شود [۳۷]. در نهایت، Ca^{2+} نیز نقش مهمی در تنظیم بیوژنز میتوکندری از طریق مسیر PGC-1α-NRF-1/2-TFAM دارد. از نظر مکانیکی، Ca^{2+} فعالیت CaMK (پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین) را تقویت می‌کند که p38 MAPK (پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن p38) را فسفریله می‌نماید، در نتیجه منجر به فعالسازی PGC-1α می‌شود [۳۸]. CaMK همچنین می‌تواند PGC-1α را از طریق فعال‌سازی CREB تحریک کند در نتیجه، CREB ممکن است در هر دو روش بیوژنز میتوکندری وابسته به AMP و Ca2 دخیل باشد [۳۵]. درک اثرات PGC-1α می‌تواند به روشن شدن سازگاری‌های میتوکندری در بیماری پارکینسون طی تمرین کمک نماید. پاسخ PGC-1α به فعالیت ورزشی می‌تواند تحت تاثیر عوامل گوناگونی از جمله شدت و مدت فعالیت یا فعالیت‌های تکراری تغییر کند. به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی در تحقیق حاضر، می‌تواند راهکار مناسبی برای افزایش بیان PGC-1α و TFAM میتوکندریایی بافت مغز در بیماری پارکینسون باشد.

سیر ممکن است اثرات محافظت‌کننده عصبی در بیماری پارکینسون داشته باشد. در مطالعه حاضر، مصرف روزانه سیر به میزان ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن موش‌های صحرایی، موجب افزایش مقادیر PGC-1a و TFAM در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون گردید. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که عصاره سیر می‌تواند از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک، یکی از ویژگی‌های بارز بیماری پارکینسون، محافظت کند [۱۳]. سیر، با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود، ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، اثرات محافظت کننده عصبی تمرینات ورزشی را افزایش دهد [۳۹]. علاوه بر این، سیر ممکن است مستقیماً بر بیان PGC-1a و TFAM تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده که عصاره سیر می‌تواند سطوح PGC-1a و TFAM را افزایش دهد [۴۰]. عصاره گیاه سیر دارای ترکیبات سولفوردار، آنزیم‌های آلیناز، پراکسیداز و میراسیناز، کربوهیدرات، مواد معدنی، ویتامین‌ها اسیدهای آمینه از قبیل

گلوتامین، ایزولوسین و متیونین می‌باشد. خواص آنتی اکسیدانی و وجود ترکیبات گوگردی و سیستئین‌دار در سیر، باعث حذف ترکیبات فعال اکسیژن دار و نیتروژن دار می‌شود. در نتیجه منجر به حفاظت سلولی در مقابل رادیکال‌های آزاد می‌گردد [۴۱]. مکمل سیر با خنثی سازی رادیکال‌های آزاد، مهار عوامل التهابی منجر به کاهش التهاب می‌شود و به افزایش بیان PGC-1a و TFAM منجر می‌گردد [۴۰]. همچنین، ترکیبات سولفوردار موجود در سیر عامل اصلی بوی سیر و بسیاری از خواص درمانی سیر به حساب می‌آیند. بنابراین احتمالاً اثرات بیوژنز میتوکندری سیر ناشی از ترکیبات سولفوردار موجود در سیر باشد. علاوه بر این، یافته دیگر پژوهش حاضر نشان داد که تعامل تمرین هوازی و مکمل سیر می‌تواند مزایای بیشتری نسبت به اعمال هر یک از آنها به تنهایی به همراه داشته باشد، به طوری که تعامل تمرین هوازی و مکمل سیر با افزایش بیشتر PGC-1a و TFAM بافت مغز در موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به پارکینسون همراه بود. به نظر می‌رسد مسیرهای مشابهی در این زمینه وجود دارند که این دو مداخله در آن مشارکت می‌نمایند. بنابراین اثر همزمان مطلوب تمرین و مکمل سیر بر افزایش PGC-1a و TFAM می‌تواند تقویت مسیرهای مشابه ذکر شده باشد. احتمالاً تمرین هوازی به همراه مکمل سیر می‌تواند یک روش مناسب اقدام پیشگیرانه و همچنین مهم درمانی برای کاهش اختلالات میتوکندری در بافت مغز در بیماری پارکینسون به شمار آید. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم بررسی ساختار بافت مغز اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی، مصرف عصاره سیر و همراهی تمرین هوازی و مصرف عصاره سیر موجب افزایش شاخص‌های بیوژنز میتوکندری در بافت مغز موش‌های مبتلا به پارکینسون گردید. همچنین همراهی تمرین و مصرف مکمل سیر اثرات افزایشی یا هم افزایی بر سلامت و عملکرد میتوکندری در بیماری پارکینسون داشت.

تشکر و قدردانی: این مقاله برگرفته از رساله دکتری با کد اخلاق IR.IAU.AMOL.REC.1402.069 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی می‌باشد. بدین وسیله از افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2016; 46(4): 292-300. doi: 10.1159/000445751. PMID: 27105081

2. Wolff A, Schumacher NU, Pürner D, Machetanz G, Demleitner AF, Feneberg E, et al. Parkinson's disease therapy: what lies ahead? J Neural Transm (Vienna). 2023; 130(6): 793-820. doi: 10.1007/s00702-023-02641-6. PMID: 37147404; PMCID: PMC10199869

3. Dölle C, Flønes I, Nido GS, Miletic H, Osuagwu N, Kristoffersen S, et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. Nat Commun. 2016; 7: 13548. doi: 10.1038/ncomms13548. PMID: 27874000; PMCID: PMC5121427.

4. Jamwal S, Blackburn JK, Elsworth JD. PPARγ/PGC1α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders. Pharmacol Ther. 2021; 219:107705. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107705 PMID:33039420 PMCID: PMC7887032

5. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, et al. Does PGC1α/FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? Neuromolecular Med. 2016; 18(1):1-15. doi: 10.1007/s12017-015-8370-x PMID: 26611102

6. Onyango IG, Lu J, Rodova M, Lezi E, Crafter AB, Swerdlow RH. Regulation of neuron mitochondrial biogenesis and relevance to brain health. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(1): 228-34. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.07.014 PMID: 19682571

7. Carta AR, Pisanu A, Carboni E. Do PPAR-Gamma Agonists Have a Future in Parkinson's Disease Therapy? Parkinsons Dis. 2011; 2011: 689181. doi: 10.4061/2011/689181 PMID: 21603186; PMCID: PMC3096077

8. Wang D, Cui WJ, Hou ZH, Gao Y. Effectiveness of different exercises in improving postural balance among Parkinson's disease patients: a systematic review and network meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2023; 15: 1215495. doi: 10.3389/fnagi.2023.1215495 PMID: 37529009; PMCID: PMC10388555

9. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. J Appl Physiol (1985). 2011; 111(4): 1066-71. doi: 10.1152/japplphysiol.00343.2011. PMID: 21817111

10. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. J Neurosci. 2008; 28(42): 10766-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008. PMID: 18923051; PMCID: PMC3865437

11. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. Endocr Rev. 2006; 27(7): 728-35. doi: 10.1210/er.2006-0037 PMID: 17018837

12. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F, Feyzollahzadeh S. Effects of Preventive Treadmill Exercise on the Recovery of Metabolic and Mitochondrial Factors in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. Neurotox Res. 2019; 35(4): 908-917. doi: 10.1007/s12640-019-0004-x. PMID: 30820889

13. Bigham M, Mohammadipour A, Hosseini M, Malvandi AM, Ebrahimzadeh-Bideskan A. Neuroprotective effects of garlic extract on dopaminergic neurons of substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: motor and non-motor outcomes. Metab Brain Dis. 2021; 36(5): 927-37. doi: 10.1007/s11011-021-00705-8. PMID: 33656625.

14. Hosseini S, Ghasemi H, Moradi Y, Ranjbar A. The comparison of Persian shallot and garlic hydroalcoholic extracts on albumin glycation. Novel Clin Med 2022; 1(4):

197-203. doi: 10.22034/ncm.2022.352218.1053
15. Rakshit D, Nayak S, Kundu S, Angelopoulou E, Pyrgelis ES, Piperi C, et al. The Pharmacological Activity of Garlic (Allium sativum) in Parkinson's Disease: From Molecular Mechanisms to the Therapeutic Potential. ACS Chem Neurosci. 2023; 14(6):1033-44.
16. Gureev AP, Popov VN. Nrf2/ARE Pathway as a Therapeutic Target for the Treatment of Parkinson Diseases. Neurochem Res. 2019; 44(10): 2273-9. doi: 10.1007/s11064-018-02711-2. PMID: 30617864.
17. Mischley LK, Farahnik J, Mantay L, Punzi J, Szampruch K, Ferguson T, et al. Parkinson Symptom Severity and Use of Nutraceuticals. Nutrients. 2023; 15(4): 802. doi: 10.3390/nu15040802 PMID: 36839160; PMCID: PMC9966010
18. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. Neurology. 2005; 64(4):664-9. doi: 10.1212/01.WNL.0000151960.28687.93. PMID: 15728289
19. Moradi S, Habibi A, Tabande MR, Shakerian S. Comparing the effect of 6 weeks of continuous and interval aerobic training on vascular endothelial growth factor and superoxide dismutase enzyme in hippocampus of male rats of Parkinson's model. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2019; 27(3): 1302-12.
20. Eidi A, Eidi M, Oryan S, Esmaeili A. Effect of garlic (Allium sativum) extract on levels of urea and uric acid in normal and streptozotocin-diabetic rats. Iran J Pharm Res. 2010; 13(9-10): 624-9.
21. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. Cell. 1999; 98(1): 115-24. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80611-X. PMID: 10412986
22. Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. Antioxidants (Basel). 2023; 12(5): 1075. doi: 10.3390/antiox12051075. PMID: 37237941; PMCID: PMC10215733
23. Leick L, Wojtaszewski JF, Johansen ST, Kiilerich K, Comes G, Hellsten Y, et al. PGC-1alpha is not mandatory for exercise- and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 294(2): E463-74. doi: 10.1152/ajpendo.00666.2007. PMID: 18073319.
24. Morrison D, Hughes J, Della Gatta PA, Mason S, Lamon S, Russell AP, et al. Vitamin C and E supplementation prevents some of the cellular adaptations to endurance-training in humans. Free Radic Biol Med. 2015; 89: 852-62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.412. PMID: 26482865.
25. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. J Physiol. 2010; 588(Pt 6): 1011-22. doi: 10.1113/jphysiol.2009.181743. PMID: 20100740; PMCID: PMC2849965
26. Lashgari AA, Azarbayjani MA, Peeri M, Nasehi M. The effect of short endurance training on the expression level of PINK-1, Parkin and PGC-1α in the heart of nicotine-sensitized rats. Med Sci 2022; 32(3): 281-92.
27. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1α in type2 diabetic male rats. Ijdld 2019; 18(4) :179-88.
28. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Training intensity modulates changes in PGC-1α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. FASEB J. 2016; 30(2): 959-70. doi: 10.1096/fj.15-276907. PMID: 26572168.
29. Perry CG, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. J Physiol. 2010; 588(Pt 23): 4795-810. doi: 10.1113/jphysiol. 2010.199448. PMID: 20921196; PMCID: PMC3010147
30. Erlich AT, Tryon LD, Crilly MJ, Memme JM, Moosavi ZSM, Oliveira AN, et al. Function of specialized regulatory proteins and signaling pathways in exercise-induced muscle mitochondrial biogenesis. Integr Med Res. 2016; 5(3): 187-97. doi: 10.1016/j.imr.2016.05.003. PMID: 28462117; PMCID: PMC5390460
31. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. Sci Rep. 2017; 7(1): 204. doi: 10.1038/s41598-017-00276-8. PMID: 28303003; PMCID: PMC5427962
32. Cardanho-Ramos C, Morais VA. Mitochondrial Biogenesis in Neurons: How and Where. Int J Mol Sci. 2021; 22(23): 13059. doi: 10.3390/ijms222313059. PMID: 34884861; PMCID: PMC8657637
33. Chinsomboon J, Ruas J, Gupta RK, Thom R, Shoag J, Rowe GC, et al. The transcriptional coactivator PGC-1alpha mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(50): 21401-6. doi: 10.1073/pnas.0909131106. PMID: 19966219; PMCID: PMC2795492
34. Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(29): 12017-22. doi: 10.1073/pnas.0705070104. PMID: 17609368; PMCID: PMC1924552
35. Handschin C, Rhee J, Lin J, Tarr PT, Spiegelman BM. An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha expression in muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(12): 7111-6. doi: 10.1073/pnas.1232352100. PMID: 12764228; PMCID: PMC165838
36. Delghandi MP, Johannessen M, Moens U. The cAMP signalling pathway activates CREB through PKA, p38 and MSK1 in NIH 3T3 cells. Cell Signal. 2005; 17(11): 1343-51. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.02.003. PMID: 16125054
37. Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Mataki C, Coste A, Lagouge M, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. Cell Metab. 2010; 11(3): 213-9. doi: 10.1016/j.cmet.2010.02.006. PMID: 20197054; PMCID: PMC3616265
38. Hamedchaman N, Riahy S, Delpisheh A, Najafzadeh Y. Exercise during coronavirus pandemic: two sides of the same coin-intensity-specific effect of physical training on innate and acquired immune system of human. Novel Clin Med 2023; 2(2): 102-108. doi: 10.22034/ncm.2023.381369.1066
39. Moosavian SP, Arab A, Paknahad Z, Moradi S. The effects of garlic supplementation on oxidative stress markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Med. 2020; 50: 102385. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102385. PMID: 32444050.
40. Zhang C, He X, Sheng Y, Xu J, Yang C, Zheng S, et al. Allicin Regulates Energy Homeostasis through Brown Adipose Tissue. iScience. 2020; 23(5):101113. doi: 10.1016/j.isci.2020.101113. PMID: 32413611; PMCID: PMC7226876.
41. Zahedi H, Piri Maqsood H, Rajaiyan A, Nasiri M. The effect of resveratrol supplementation and aerobic activity on SIRT1 and PGC-1α protein levels in skeletal muscle and UCP-1 in subcutaneous fat tissue of male rats. Sport physiology. 2018; 21; 10(37):167-84.

How to Cite this Article:
Hossienzadeh M, Abbassi Daloii A, Hoseini S A, Abdi A. Effect of eight weeks of aerobic training and garlic supplementation on gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha and mitochondrial transcription factor A in brain tissue of elderly rats with Parkinson's disease. Feyz Med Sci J. 2023; 27 (6) :610-618. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.610