

تأثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن و محتوای پروتئین‌های KIF5B و Dynein در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر ویستار

هادی کندی^۱ - رحیم میرنصوری^{۲*} - مسعود رحمتی^۳ - عبدالرضا کاظمی^۴

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران ۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران ۳. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران ۴. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشکده ادبیات و علوم انسانی دانشگاه

ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۰۴، تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۰۴/۱۴

چکیده

انتقال سیتوپلاسمی فرایندی حیاتی در دستگاه عصبی است که موجب بهبود بقای عصبی می‌شود. پروتئین‌های KIF5B و Dynein موتورهای حرکتی درگیر در انتقال سیتوپلاسمی هستند که نقش مهمی در انتقال رو به جلو و عقب محموله‌های مختلف دارند، اما تأثیر تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان این پروتئین‌ها کمتر بررسی شده است. از این رو در این پژوهش، تأثیر HIIT بر بیان ژن و میزان پروتئین‌های KIF5B و Dynein در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر ویستار بررسی شد. آزمودنی‌های پژوهش شامل ۱۴ سر موش بود که به دو گروه تمرین (۷) و کنترل (۷) تقسیم شدند. برنامه تمرینی به مدت شش هفته و هر هفته پنج جلسه بر روی نوار گردان انجام گرفت. برای بررسی میزان پروتئین KIF5B و Dynein از روش ایمنووهیستوشیمی و برای اندازه‌گیری بیان mRNA متغیرهای پژوهش از روش Real-Time PCR استفاده شد. یافته‌های پژوهش نشان داد که شش هفته HIIT به کاهش معناداری در بیان ژن KIF5B و Dynein (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$ و درصد تغییرات $=0/072$) منجر شد. همچنین در پی انجام شش هفته تمرین، کاهش معناداری در محتوای KIF5B ($P=0/001$) و Dynein ($P=0/004$) مشاهده شد. این یافته‌ها بیانگر این مطلب است که HIIT با تنظیم کاهش بیان ژن و محتوای پروتئینی KIF5B و Dynein در بافت هیپوکمپ مرتبط است، هر چند سازوکارهای پایه ناشناخته باقی مانده‌اند. این تغییرات نشان می‌دهد که HIIT ممکن است بر انتقال سیتوپلاسمی رو به جلو و رو به عقب تأثیر منفی داشته باشد، چراکه انتقال سیتوپلاسمی به وسیله KIF5B و Dynein میانجی‌گری می‌شود.

واژه‌های کلیدی

KIF5B, HIIT, Dynein, انتقال سیتوپلاسمی، هیپوکمپ.

مقدمه

اندامک‌ها، پروتئین‌ها و RNA ها را به سمت مرکز سلول انتقال می‌دهد (۱۴، ۱۵) و در سازماندهی میکروتوبول‌های درون مخروط رشدی در هیپوکمپ شرکت می‌کند (۱۶). Dynein همچنین آبنشانه‌های پیام‌رسانی را ایجاد می‌کند که برای بقای عصبی ضروری است (۱۷) و حرکات درون سلولی وزیکول‌ها و پروتئین‌ها را برای پویایی هسته وساطت می‌کند (۱۸). از دیگر نقش‌های فیزیولوژیک پیشنهادشده برای Dynein، می‌توان به از بین بردن فیلامنت‌های آسیب‌دیده (۱۹)، پاکسازی مواد از اطراف سلول برای تخریب و بازیافت نام برد (۲۰، ۲۱). این یافته‌ها اهمیت عملکرد انتقال سیتوپلاسمی در سیستم عصبی را تأیید می‌کند و این انتقال می‌تواند برای شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرین بسیار مهم باشد.

هیپوکمپ از مهم‌ترین مناطق مغز است که نقش مهمی در یادگیری، عملکرد حافظه (۲۳، ۲۲) و سلامت روانی دارد (۲۴)؛ مانند دیگر بخش‌های دستگاه عصبی، هیپوکمپ قادر است ساختار و عملکرد خود را به محرک‌های مختلفی مانند رشد (۲۵)، یادگیری مهارت‌های جدید (۲۶)، فشار مزمن (۲۷) و تمرین ورزشی تطبیق دهد (۲۸). این فرایند، شکل‌پذیری عصبی نامیده می‌شود (۲۹). شکل‌پذیری عصبی دارای طیف وسیعی از مزایای ساختاری و فیزیولوژیک برای سیستم عصبی است که می‌تواند سیناپتوژنز^۹ و عصب‌زایی^{۱۰} را تقویت کرده و بافت‌های عصبی آسیب‌دیده را ترمیم کند (۳۰). به‌طور ویژه نشان داده شده است که تمرین ورزشی با شدت کم تا متوسط، جنبه‌های فیزیولوژیک مختلفی مانند طول عمر عصبی (۳۱)، تولید عوامل نوروتروفیک (۳۲)، عصب‌زایی (۳۳)، یادگیری (۳۴) و افزایش سیستم ضد اکسایشی را در هیپوکمپ بهبود می‌بخشد (۳۵). فرایند شکل‌پذیری همچنین با جلوگیری از واکنش‌های

انتقال سیتوپلاسمی^۱ فرایند حیاتی در سیستم عصبی مرکزی است که در عملکردهای متنوعی مانند سوخت‌وساز سلول‌های عصبی و حمایت آنها به‌وسیله پروتئین‌ها، چربی‌ها و میتوکندری‌ها درگیر است (۲، ۱). این فرایند از طریق پاکسازی پروتئین‌های بازیافت‌شده یا ناسازگار موجب بهبود بقای عصبی شده (۴، ۳) و سبب می‌شود که سلول‌های عصبی قادر به مقابله با شرایط متعددی مانند فشار اکسایشی باشند (۵). KIF5B^۲ از اعضای خانواده کاینزین‌هاست که در انتقال آکسونی روبه‌جلوی^۳ سریع درگیر است و از طریق تعامل با سینتاکسین-۱^۴ و سینتابولین^۵، انتقال آکسونی پیش-سازهای منطقه فعال را میانجی‌گری می‌کند (۶). در طی رشد سیستم عصبی، KIF5B به شکل‌پذیری پیش-سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکمپ کمک می‌کند (۷). این پروتئین، رفت‌وآمد RNA^۶ و مورفوژنز دندریت‌ها را در هیپوکمپ تنظیم می‌کند (۸). KIF5B در سلول‌های عصبی، پیش‌سازهای وزیکولی سیناپسی و اندامک‌های غشایی را حمل می‌کند که حاوی اجزای پروتئین‌های وابسته به شکل‌پذیری سیناپسی مانند پروتئین مرتبط با سیناپتوزومال^۷ ۲۵ و سینتاکسین-۱ هستند (۹، ۱۰). علاوه بر این نشان داده شده که سطوح بیان KIF5B با عملکرد حافظه (۱۱) و بیوژنز میتوکندریایی مرتبط است (۱۲).

Dynein، موتور پروتئین حرکتی رو به عقب^۸ است که برای انتقال آکسونی در هیپوکمپ بسیار ضروری است (۱۳). این پروتئین، محموله‌های مختلف مانند وزیکول‌ها،

1. Cytoplasmic transport
2. Kinesin family member 5B
3. Anterograde
4. Syntaxin 1
5. Syntabulin
6. Ribonucleic acid
7. Synaptosomal-associated protein 25
8. Retrograde

داده شده است که برش‌های هیپوکمپ موش پس از انجام HIIT دچار آسیب زیادی می‌شود، اما تمرین با شدت زیر بیشینه موجب کمتر شدن آسیب ناشی از ایسکمی می‌شود (۴۸). به هر حال، تضاد موجود در یافته‌های به‌دست‌آمده در پیشینه پژوهشی روشن نیست و بررسی‌های بیشتری در این زمینه لازم است. در بررسی پیشین، نشان دادیم که تمرین ورزشی با شدت متوسط می‌تواند بیان و محتوای پروتئینی KIF5B را در اعصاب حسی، حرکتی و سیاتیک موش‌ها بالا ببرد (۴۹). با وجود این، در مورد اثرات HIIT بر پروتئین‌های حرکتی انتقال سیتوپلاسمی اطلاعات اندکی وجود دارد. با توجه به تغییرات پروتئین‌های حرکتی به‌عنوان سازوکارهای احتمالی درگیر در شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرین ورزشی، هدف از پژوهش پیش رو بررسی تأثیر تمرین ورزشی به شکل HIIT بر بیان ژن و محتوای پروتئینی KIF5B و Dynein در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرائی بود.

روش بررسی

این بررسی مطابق با دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی تصویب‌شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام گرفت. ۱۴ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار از مرکز حیوانی مؤسسه رازی کرج تهیه و در شرایط استاندارد (دمای اتاق $2 \pm$ و 22 درجه سانتی‌گراد و 12 ساعت چرخه نورا/ تاریکی) و دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. موش‌های موردنظر به‌طور تصادفی به دو گروه هفت‌تایی تمرین و کنترل تقسیم شدند. به‌منظور آشناسازی، موش‌های گروه تمرین به مدت پنج روز بر روی نوار گردان مخصوص جوندگان (Model T510E, Diagnostic and Research, Taoyuan, Taiwan) با شیب صفر درصد و سرعت 10 متر بر دقیقه به مدت 10 دقیقه دویدند (۴۹).

اکسایشی و مراقبت از سلول‌های شوان و غلاف میلین، اعصاب محیطی را از تغییرات پاتولوژیک محافظت می‌کند (۳۶). با توجه به اهمیت هیپوکمپ در دستگاه عصبی، مطالعات کمی در زمینه بررسی اثرات HIIT^۱ بر شکل‌پذیری عصبی در بافت هیپوکمپ انجام گرفته است. علاوه بر این، در مورد سازوکارهای احتمالی اثرات شکل‌پذیری عصبی ناشی از HIIT، اطلاعات کمی وجود دارد (۳۷). بیان شده است که HIIT می‌تواند سازگاری‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی مفیدی را در سایر بافت‌ها مانند قلب (۳۸) و عضلات اسکلتی (۳۹) ایجاد کند و تأثیرات چشمگیری بر آمادگی جسمانی و وضعیت سلامتی داشته باشد (۴۰). این روش تمرینی، شامل وهله‌های تمرینی با شدت بالاست که می‌تواند پتانسیل بالایی برای شکل‌پذیری عصبی داشته باشد (۴۱). برخی نویسندگان اعلام کرده‌اند که HIIT احتمالاً تأثیر مثبتی بر تغییرات شکل‌پذیری عصبی در هیپوکمپ دارد (۴۲). برای مثال، نشان داده شده است که بعد از یک جلسه HIIT، میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF)^۲ و کتکولامین‌ها^۳ در سطح بالایی قرار داشتند و این افزایش‌ها با بهبود یادگیری همراه بود (۴۳). علاوه بر این گزارش شده است که سطوح هیپوکمپی BDNF پس از یک جلسه تمرین شدید بر روی نوار گردان با شیب منفی دچار افزایش می‌شود (۴۴). همچنین نشان داده شده است که عملکرد هیپوکمپ پس از اجرای HIIT نسبت به تمرین با شدت متوسط، در وضعیت بهتری قرار دارد (۴۵). از سوی دیگر، بیان شده است که دویدن با شدت بالا در سراسیابی ممکن است با اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش میزان BDNF در مغز موش مرتبط باشد (۴۶، ۴۷). همچنین در شرایط آزمایشگاهی نشان

1. High-intensity interval training
2. Brain-derived neurotrophic factor
3. catecholamine

برنامه HIIT شامل ۱۰ تکرار چهاردقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود که پس از هر تکرار دو دقیقه استراحت فعال انجام می‌گرفت. سرعت نوار گردان در طول برنامه تمرینی از ۱۶ تا ۲۶ متر در دقیقه (برابر با ۹۰-۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) متغیر بود که به صورت تدریجی افزایش می‌یافت. مدت برنامه تمرینی، شش هفته و هر هفته پنج جلسه بود (۵۰).

به منظور ارزیابی بیان سطوح KIF5B و Dynein در بافت هیپوکمپ از روش ایمونوهیستوشیمی^۱ استفاده شد. برای این منظور، ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، همه موش‌ها به وسیله استنشاق هوا (۲۰ درصد اکسیژن و ۸۰ درصد دی‌اکسید کربن) بی‌هوش شدند (۵۱) و پس از تشریح، بافت هیپوکمپ آنها جدا شد. سپس ناحیه CA1^۲ برای تجزیه و تحلیل جدا شد. پس از برش نمونه‌های ۱۰ میکرومتری و آب‌زدایی آنها با استفاده از اتانول، نمونه‌ها در پارافین قرار داده شدند. پس از آن، نمونه‌ها به وسیله هماتوکسیلین و ائوزین و ماسونس تریکروم^۳ رنگ‌آمیزی شدند. برای تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی، نمونه‌ها پارافین‌زدایی شده و برای بازیابی آنتی‌ژن به مدت ۱۰ دقیقه با استفاده از بافر سیترات در فر قرار گرفتند. به منظور نفوذپذیری، نمونه‌ها با استفاده از محلول نمک فسفات بافر (PBS)^۴ به اضافه ۰/۳ درصد تریتون X-100 القا شده و به مدت یک ساعت با سرم بز طبیعی ۱۰ درصد انکوبه شدند. در مرحله بعدی، برش‌ها با Anti-Dynein (ab75214) و KIF5B (ab42492) در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شب انکوبه شدند. پس از ۲۴ ساعت، برش‌ها در چهار وهله و هر وهله به مدت پنج دقیقه با PBS شست‌وشو داده شدند و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت با goat

anti-mouse (IgG) antibody (ab150113) انکوبه و سپس با PBS شسته شدند. در نهایت، نمونه‌ها با استفاده از 4', 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) رنگ‌آمیزی شده و با میکروسکوپ فلورسنت (Olympus Japan Tokyo Co. Ltd.) از آنها عکس‌برداری شد. از نرم‌افزار ImageJ (1.47V) برای کمی‌سازی تصاویر استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل وضوح تصاویر از روش آستانه استفاده شد و مقدار بیان به عنوان PIXEL/ μM^2 گزارش شد.

برای استخراج RNA، از QIAzol[®] Lysis Reagent (Qiagen, Germany) و کلروفورم (Qiagen, Germany) به صورت دستی و مطابق دستورالعمل‌های تولیدکننده استفاده شد. به منظور استخراج RNA کل (نسبت ۱ به ۱۰)، ۵۰ میلی‌گرم از بافت ناحیه CA1 به طور جداگانه از هر یک از گروه‌ها همگن شد. برای برداشتن اجزای پروتئینی، محصول نهایی به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد (۱۲۰۰۰×g در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد). سپس این محصول با نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفورم مخلوط شده و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. برای جدا کردن مواد معدنی و بخش‌های آبی محصول مورد نظر، به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (۱۲۰۰۰×g در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) انجام گرفت. در مرحله بعد، بخش حاوی RNA جدا شده و با استفاده از ایزوپروپانول^۵ به نسبت ۱ به ۰/۵ مخلوط شد و در دمای اتاق به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه (۱۲۰۰۰×g در ۴ درجه سانتی‌گراد) سانتریفیوژ شد. برای شستن پلت‌های حاوی RNA از اتانول استفاده شد. پس از آن غلظت RNA اندازه‌گیری شد و در ۲۰ میکرولیتر آب بدون RNase^۶ (Eppendorf Germany) معلق شد. نسبت ۲۶۰ تا ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان

1. Immunohistochemistry

2. Cornu Ammonis 1

3. Hematoxylin & Eosin (H&E) and Masson's trichrome

4. Phosphate-buffered saline

5. Isopropanol

6. RNase free water

برنامه‌ی درجه‌ی حرارت Real-Time-PCR شامل ۱۰ دقیقه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، یک دقیقه در ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد بود (تکرار ۴۰ چرخه). برای تأیید داده‌ها از منحنی‌های ذوب استفاده شد و منحنی‌های استاندارد برای بهینه‌سازی شرایط آزمایش طراحی و تجزیه و تحلیل شدند. نسبت بیان ژن‌های KIF5B و Dynein به ژن مرجع برای محاسبه‌ی بیان داده‌ها استفاده شد. فرمول $R=2^{-ct\Delta\Delta}$ برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های هدف به کار رفت (۵۲).

به منظور تجزیه و تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و به منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون آماری شاپیرو ویلک و به منظور همگن بودن واریانس‌های داده‌ها از آزمون لوین استفاده شد. آزمون آماری T مستقل برای مقایسه‌ی تفاوت‌های بین گروهی به کار رفت. تمام اطلاعات مربوط به تصاویر و نمودارها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین ارائه شده است. سطح معناداری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، تمام موش‌های گروه تمرین با موفقیت برنامه‌ی تمرینی شش هفته‌ای HIIT را اجرا کردند. روش‌های ایمونوهیستوشیمی و Real-Time PCR به منظور ارزیابی سطوح بیان ژن و پروتئین KIF5B و Dynein برای بررسی اثرات احتمالی تمرین ورزشی به شکل HIIT بر این پروتئین‌های حرکتی در ناحیه CA1 بافت هیپوکمپ، استفاده شد. پس از بررسی تغییرات رونویسی و پس‌رونویسی پروتئین‌های حرکتی، برای مقایسه‌ی مقادیر mRNA پروتئین‌های حرکتی KIF5B و Dynein بین گروه‌های تمرین و کنترل از آزمون T مستقل استفاده شد. یافته‌های پژوهش نشان داد موش‌هایی که شش هفته در معرض HIIT قرار گرفتند،

خالص‌سازی بهینه در نظر گرفته شد. تولید DNA^۱ با استفاده از Quantitect Reverse Transcription kit (Qiagen, Germany) و براساس دستورالعمل‌های تولیدکننده انجام گرفت.

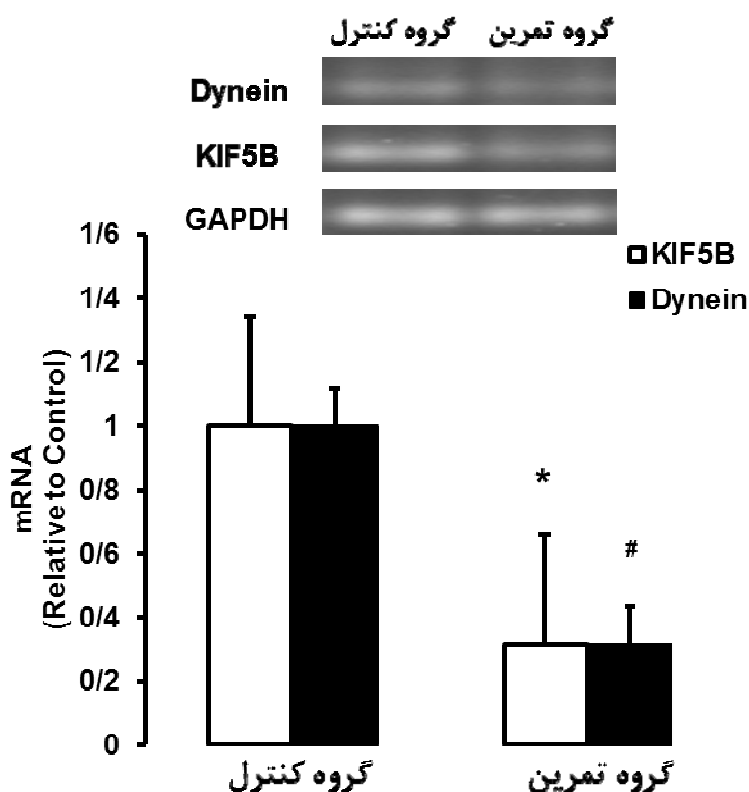
به منظور اندازه‌گیری بیان KIF5B mRNA و Dynein mRNA، از روش Real-Time PCR بر روی بافت‌های گروه آزمایشی و کنترل به وسیله‌ی Primix Syber GreenII (Applied Bio systems Step One, USA) استفاده شد. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر (یک میکرولیتر cDNA^۲، یک میکرولیتر پیش‌بر رو به جلو، یک میکرو لیتر پیش‌بر روبه عقب، هفت میکرو لیتر آب دی اتیل پیروکربنات و ۱۰ میکرو لیتر SG^۳) در نظر گرفته شد و هر واکنش دو بار انجام پذیرفت. طراحی پیش‌برها توسط شرکت Qiagen آلمان براساس ژن‌های KIF5B، Dynein و GAPDH^۴ در مرکز ملی پایگاه اطلاعات بیوتکنولوژی^۵ انجام گرفت. همچنین از GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده شد. توالی پیش‌برهای استفاده شده در پژوهش حاضر عبارت است از:

KIF5B [GATGTAAGCAACCGGAGGGG (forward) and TGTTGGGAGATACGAAGCTGG (reverse)], Dynein [CTGGGCTCTTTGAAGGGGAC (forward) and GTTAAAAGGGCTGGTGACG (reverse)], and GAPDH [AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG (forward) and CATACTCAGCACCAGCATCACC (reverse)]

1. Deoxyribonucleic acid
2. Complementary DNA
3. Sybr Green
4. Glyceraldehyde 3-phosphatedehydrogenase
5. National Center for Biotechnology Information database

و Dynein در ناحیه CA1 هیپوکمپ نسبت به گروه کنترل منجر شده است (به ترتیب $P=0/001$ ، $P=0/004$ و درجه آزادی=۱۲) (شکل ۲، الف و ب). این داده‌ها نشان می‌دهد که HIIT به‌عنوان تمرین ورزشی با شدت بالا دارای اثرات بسیاری در جهت کاهش بیان ژن و محتوای پروتئینی پروتئین‌های حرکتی سیتوپلاسمی، به‌ویژه KIF5B و Dynein است.

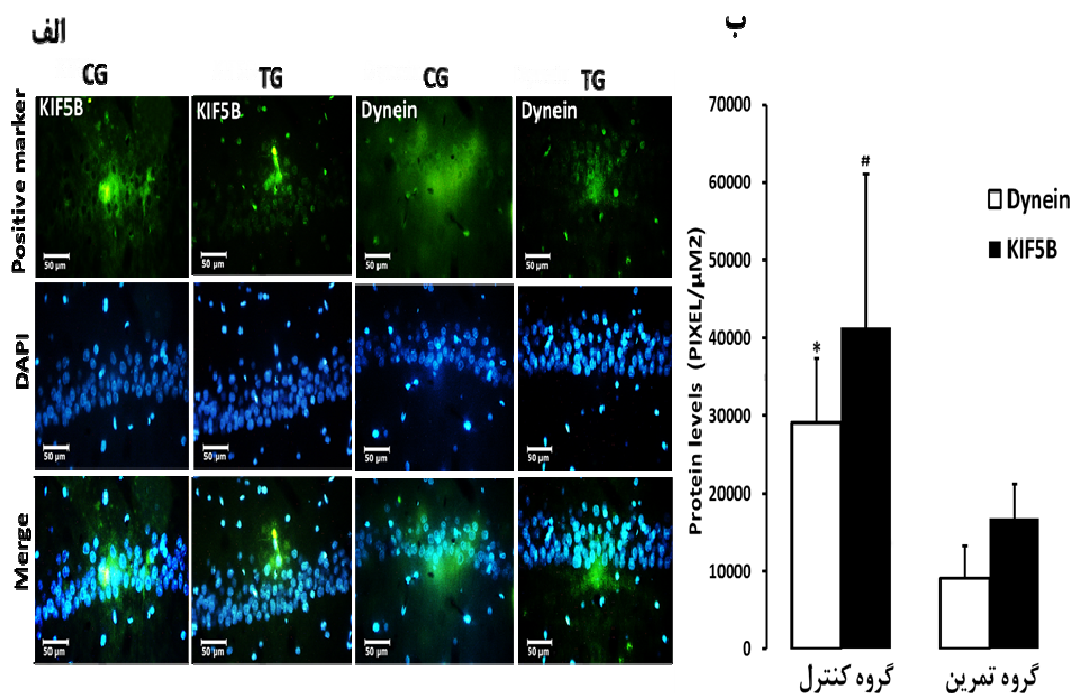
در مقایسه با موش‌های گروه کنترل، از بیان ژن KIF5B و Dynein پایین‌تری برخوردارند (به ترتیب $P=0/001$ ، $P=0/001$ درجه آزادی=۱۲ و درصد تغییرات = -۰/۷۲) (شکل ۱). همچنین یافته‌های بررسی پیش رو نشان داد که سطوح پروتئین‌های KIF5B و Dynein یک الگوی کاهش مشابه دارد که این یافته نشان می‌دهد HIIT به‌طور چشمگیری به کاهش سطوح پروتئین‌های KIF5B



شکل ۱. مقادیر بیان ژن: این شکل نشان‌دهنده بیان ژن سطوح موتور پروتئین‌ها در گروه‌های تمرین و کنترل است

$P=0/001$ ، $P=0/001$ درجه آزادی=۱۲ و درصد تغییرات = -۰/۷۲).

همان‌طور که مشاهده می‌شود، شش هفته HIIT به کاهش سطح mRNA KIF5B و mRNA Dynein در ناحیه CA1 هیپوکمپ منجر شده است (به ترتیب



شکل ۲. الف) نتایج به‌دست‌آمده از تجزیه و تحلیل ایمنوهایستوشیمی KIF5B و Dynein ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های تمرین و کنترل. در ردیف اول، KIF5B و Dynein با فیلتر phycoerythrin/fluorescein isothiocyanate شناسایی شد، در ردیف دوم DAPI و ردیف سوم تصویر ادغام‌شده به ترتیب نشان داده شده است. ب) سطوح پروتئینی KIF5B و Dynein در گروه‌های تمرین و کنترل. # و * نشان می‌دهد که سطوح پروتئینی KIF5B و Dynein به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (به ترتیب $P=0/001$ ، $P=0/004$ و درجه آزادی=۱۲).

ساختاری و عملکردی دستگاه عصبی دارد (۵۴، ۵۵). برای مثال گزارش شده است که تمرین ورزشی با شدت متوسط منجر به افزایش عوامل رشد عصبی مانند BDNF (۵۶، ۳۲)، کاهش استرس اکسایشی (۵۷)، کاهش التهاب (۵۸) و افزایش جریان خون در دستگاه عصبی می‌شود (۵۹). این سازگاری‌ها در نهایت، به بهبود عملکرد مغز منجر می‌شود (۶۰). اگرچه مزایای شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرینات ورزشی با شدت کم تا متوسط به‌طور کلی پذیرفته شده‌اند، ولی هر نوع شدت تمرین ممکن است به سازگاری مشابه منجر نشود و در واقع برخی تمرینات ورزشی با شدت بالا ممکن است تأثیرات زیانباری مانند مرگ عصبی در دستگاه عصبی مرکزی داشته باشند (۴۲). در این زمینه لو^۱ و همکاران (۲۰۰۸)

بحث

در این پژوهش، تأثیر تمرین ورزشی به شکل HIIT بر بیان ژن و محتوای پروتئین‌های حرکتی درگیر در انتقال سیتوپلاسمی بررسی و مشاهده شد که شش هفته HIIT موجب کاهش سطوح رونویسی و پس‌رونویسی پروتئین‌های KIF5B و Dynein در هیپوکامپ موش‌های صحرایی می‌شود. اگرچه در سال‌های اخیر علاقه‌مندی رو به رشدی در اندازه‌گیری اثرات مدل‌های تمرین ورزشی مختلف بر شکل‌پذیری عصبی وجود داشته است (۵۳)، ولی هیچ توافقی در مورد بهترین شدت تمرین برای به‌دست آوردن تغییرات سودمند و بهینه در سیستم عصبی به‌ویژه در هیپوکامپ وجود ندارد. با این حال، یافته‌های پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت زیر بیشینه، تأثیرات مفیدی بر جنبه‌های

این یافته‌ها، پژوهش حاضر نشان داد که HIIT می‌تواند به اختلال در انتقال آکسونی مانند کاهش بیان ژن و محتوای پروتئینی KIF5B و Dynein منجر شود. از سوی دیگر، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که HIIT به ناسازگاری در سیستم عصبی منجر نمی‌شود. برای مثال، افضل‌پور و همکاران (۲۰۱۵) اثرات HIIT و تمرین مداوم را بر BDNF، GDNF، H₂O₂ و TNF- α در مغز موش‌های صحرایی بررسی کردند. یافته‌های آنها نشان داد که HIIT نسبت به تمرین مداوم، با تولید بیشتر H₂O₂ و TNF- α به افزایش بیشتری در سطوح BDNF و GDNF منجر می‌شود. بر این اساس می‌توان گفت که تمرینات ورزشی شدید دارای پتانسیل بالایی برای ایجاد تغییرات شکل‌پذیر در دستگاه عصبی مرکزی است (۴۱). علاوه بر این، اوگونووسکی^۹ و همکاران (۲۰۰۵) تأثیر تمرین ورزشی با شدت متوسط و شدت بالا را بر عملکرد حافظه، فشار اکسایشی و سطح BDNF در مغز موش بررسی کردند. یافته‌های آنها نشان داد که اگرچه HIIT سبب ایجاد بیش‌تمرینی و استرس اکسایشی می‌شود، می‌تواند با افزایش محتوای BDNF به بهبود عملکرد حافظه منجر شود (۶۵). اگرچه روشن نیست که چرا ادبیات پژوهشی، یافته‌های متضادی را نشان داده‌اند، می‌توان به برنامه‌های تمرینی مورد استفاده و متغیرهای اندازه‌گیری شده در پژوهش‌ها اشاره کرد.

هرچند تأثیرات منفی احتمالی HIIT بر شکل‌پذیری عصبی به‌خوبی درک نشده است، یکی از سازوکارهای بالقوه‌ای که ممکن است این اثرات را تحت تأثیر قرار دهد، تولید لاکتات است که با کاهش میزان جذب گلوکز در مغز (۶۶) و افزایش سطح کورتیکواسترون^{۱۰} در پلازما همراه است (۶۷). این شرایط احتمالاً سبب استرس مزمن

بیان کردند که تغییرات وابسته به شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرین ورزشی به شدت تمرین بستگی دارد. تمرین با شدت کم به بیان افزایش‌یافته ژن BDNF و گیرنده شماره یک NMDA^۱ در هیپوکمپ موش صحرایی منجر می‌شود که این سازگاری‌ها با عصب‌زایی در ارتباط است. در مقابل، تمرین ورزشی به شکل HIIT اثرات کمتری بر این سازگاری‌ها دارد. این داده‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت کم در مقایسه با HIIT، سودمندترین نوع فعالیت بدنی برای شکل‌پذیری عصبی در هیپوکمپ است (۶۱). آلمیدا^۲ و همکاران (۲۰۱۳) مشاهده کردند که طی رشد مغز پس از تولد، تمرین ورزشی شدید می‌تواند تأثیرات مثبت و منفی بر میزان تکثیر سلولی در موش‌های صحرایی، سایتوکین‌های التهابی و سطوح BDNF در هیپوکمپ داشته باشد، به‌طوری‌که HIIT نسبت به تمرین با شدت پایین می‌تواند با افزایش BDNF، TNF- α ^۳ و سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰^۴ در هیپوکمپ مرتبط باشد (۴۲). همچنین نشان داده شده است که هنگام انجام HIIT، اختلال بیشتری در عملکردهای شناختی دیده می‌شود (۶۳، ۶۲). علاوه بر این، پژوهش مکاری^۵ و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که تمرین با شدت کم تا متوسط (۶۰-۴۰ درصد اوج توان خروجی) عملکرد اجرایی را تغییر نمی‌دهد، ولی HIIT (۸۵ درصد اوج توان خروجی) موجب کاهش عملکردهای شناختی (اجرایی و غیر اجرایی) می‌شود (۶۴). همچنین نشان داده شده است که HIIT به اختلال در عملکرد میتوکندریایی مغز (۴۷) و آسیب در جسم مخطط^۶ منجر می‌شود که با اختلال حافظه ضمني در موش‌ها مرتبط است (۳۷). همراستا با

1. N-methyl-d-aspartate
2. Almeida
3. Tumor necrosis factor alpha
4. Interleukin 10
5. Mekari
6. Striatum

7. Glial cell-derived neurotrophic factor
8. Hydrogen peroxide
9. Ogonovszky
10. Corticosterone

سایتوکین پیش‌التهابی اینترلوکین-۱ می‌تواند پاسخ التهابی ایجاد کند (۵۷).

صرف‌نظر از سازوکارهای احتمالی ایجاد ناسازگاری در شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرین ورزشی با شدت بالا، پژوهش پیش رو نشان داد که اجرای شش هفته HIIT بیان ژن و سطح پروتئین‌های KIF5B و Dynein را در هیپوکمپ موش کاهش می‌دهد، اگرچه بررسی قبلی ما نشان داد که تمرین استقامتی با شدت زیر بیشینه به‌عنوان یک استراتژی محافظ عصبی می‌تواند به بیان افزایش‌یافته‌ای از KIF5B در اعصاب حرکتی، حسی و سیاتیک موش‌ها منجر شود (۴۹). با توجه به محدودیت‌های پژوهشی در اندازه‌گیری عوامل التهابی، عوامل رشد عصبی، آنتی‌اکسیدان‌ها و آزمون‌های عملکردی، روشن نیست که این کاهش‌های ایجادشده در بیان ژن و سطح پروتئین‌های KIF5B و Dynein با اختلال و تخریب عصبی مرتبط است یا خیر. بنابراین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی بر اثرات تمرین ورزشی با مدل‌ها و شدت‌های مختلف بر شکل‌پذیری عصبی در هیپوکمپ تمرکز شود و نیز در پی اجرای پروتکل‌های HIIT، شکل‌پذیری عصبی در زمان‌های مختلف بی‌تمرینی در هیپوکمپ بررسی شود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که HIIT با تنظیم کاهشی مقادیر ژن و پروتئین KIF5B و Dynein در ناحیه CA1 هیپوکمپ موش‌های صحرایی همراه است، اگرچه سازوکارهای این کاهش‌ها نامشخص باقی مانده‌اند. این مشاهدات نشان می‌دهد از آنجا که انتقال سیتوپلاسمی به‌وسیله KIF5B و Dynein میانجی‌گری می‌شود، تمرین ورزشی شدید می‌تواند تأثیرات منفی بر

در سیستم عصبی می‌شود (۶۸) که در نهایت می‌تواند عصب‌زایی را در هیپوکمپ مهار کند (۶۹). علاوه بر این، یکی دیگر از آثار زیان‌آور ناشی از HIIT، هایپرکورتیکواسترونیسم^۱ است که بیان BDNF را کاهش می‌دهد (۷۱، ۷۰). این امر می‌تواند به‌طور منفی در شکل‌پذیری سیناپسی مانند کاهش سطح CREB^۲، فاکتور رشدی شبه‌انسولین-۱^۳ و بیان سیناپسین-I^۴ مؤثر باشد (۷۲). اکسیژن‌دار شدن خون در مغز از دیگر سازوکارهایی است که ممکن است با انجام تمرین ورزشی شدید دچار اختلال شود؛ بنابراین، هنگامی که شدت تمرین به بیشینه یا نزدیک بیشینه می‌رسد، کاهش فشار سهمی دی‌اکسید کربن دیده می‌شود. این امر به گرفتگی و تنگی رگ‌های مغزی منجر شده و در نهایت کاهش میزان اکسیژن خون مغزی را در پی دارد (۷۳). هرچند ممکن است کاهش میزان اکسیژن سرخرگی در اثر HIIT به القای بیان HIF-1^۵ و رگ‌زایی در سیستم عصبی منجر شود. با این حال براساس دانش ما این تأثیر در شکل‌پذیری عصبی بررسی نشده است. علاوه بر این، گزارش شده است که بیان CAV1^۶ از طریق آبشارهای پیام‌رسان میانجی‌گری‌شده به‌وسیله NMDA، BDNF و انسولین که یک واسطه در شکل‌پذیری سیناپسی و توسعه عصبی است (۷۴، ۷۵)، پس از HIIT سرکوب می‌شود (۶۸).

بنابراین، سرکوب CAV1 در تمرین با شدت بالا، این فرایندها را مختل می‌کند و ممکن است به ناسازگاری در سیستم عصبی منجر شود. همچنین HIIT از طریق تنظیم کاهشی اینترلوکین-۱۰ و تنظیم افزایشی گیرنده

1. Hypercorticotesteronemia
2. Cyclic adenosine monophosphate response element binding
3. Insulin-like growth factor 1
4. Synapsin-I
5. hypoxia-induced factor 1
6. Caveolin-1

انتقال سیتوپلاسمی رو به جلو و رو به عقب در بافت

هیپوکمپ موش داشته باشد.

منابع و مأخذ

1. DEPARTMENTdl A. COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY-PART B: BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY. 1976.
2. Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci.* 2012;125(9):2095-104.
3. LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, Shelly SS, Ascaño J, Tokito M, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron.* 2002;34(5):715-27.
4. Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron.* 2010;68(4):610-38.
5. Guo ZH, Mattson MP. Neurotrophic factors protect cortical synaptic terminals against amyloid and oxidative stress-induced impairment of glucose transport, glutamate transport and mitochondrial function. *Cereb Cortex.* 2000;10(1):50-7.
6. Martin M, Iyadurai SJ, Gassman A, Gindhart JG, Hays TS, Saxton WM. Cytoplasmic dynein, the dynactin complex, and kinesin are interdependent and essential for fast axonal transport. *Mol Biol Cell.* 1999;10(11):3717-28.
7. Cai Q, Pan P-Y, Sheng Z-H. Syntabulin–kinesin-1 family member 5B-mediated axonal transport contributes to activity-dependent presynaptic assembly. *J Neurosci.* 2007;27(27):7284-96.
8. Chan J, Huang J, Lai K, editors. The Kinesin motor protein KIF5B regulates RNA trafficking and dendritic spine morphogenesis in hippocampal neuron. *Neuroscience Symposium & Annual Scientific Conference of the Hong Kong Society of Neurosciences;* 2016: The University of Hong Kong.
9. Nitta R, Hirokawa N. Kinesin: Fundamental properties and structure. *Encyclopedia of Biophysics:* Springer; 2013. p. 1183-91.
10. Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10(10):682-96.
11. Lin Y. Kif5b may play a role in impairing mouse memory: a behaviour and cellular study [postgraduate thesis]. The University of Hong Kong (Pokfulam, Hong Kong): The University of Hong Kong; 2013.
12. Argyropoulos G, Stütz AM, Ilnytska O, Rice T, Teran-Garcia M, Rao D, et al. KIF5B gene sequence variation and response of cardiac stroke volume to regular exercise. *physiolgenomics.* 2009;36(2):79-88.
13. Baptista FI, Pinto MJ, Elvas F, Almeida RD, Ambrósio AF. Diabetes alters KIF1A and KIF5B motor proteins in the hippocampus. *PloS one.* 2013;8(6):e65515.

14. Kapitein LC, Schlager MA, Kuijpers M, Wulf PS, van Spronsen M, MacKintosh FC, et al. Mixed microtubules steer dynein-driven cargo transport into dendrites. *Curr Biol.* 2010;20(4):290-9.
15. Ross JL, Wallace K, Shuman H, Goldman YE, Holzbaur EL. Processive bidirectional motion of dynein–dynactin complexes in vitro. *Nat Cell Biol.* 2006;8(6):562-70.
16. Grabham PW, Seale GE, Bennechib M, Goldberg DJ, Vallee RB. Cytoplasmic dynein and LIS1 are required for microtubule advance during growth cone remodeling and fast axonal outgrowth. *J Neurosci.* 2007;27(21):5823-34.
17. Heerssen HM, Pazyra MF, Segal RA. Dynein motors transport activated Trks to promote survival of target-dependent neurons. *Nat Neurosci.* 2004;7(6):596-604.
18. Terada S, Hirokawa N. Moving on to the cargo problem of microtubule-dependent motors in neurons. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(5):566-73.
19. Vallee RB, Williams JC, Varma D, Barnhart LE. Dynein: An ancient motor protein involved in multiple modes of transport. *J Neurobiol.* 2004;58(2):189-200.
20. Johnston JA, Illing ME, Kopito RR. Cytoplasmic dynein/dynactin mediates the assembly of aggresomes. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2002;53(1):26-38.
21. Maday S, Wallace KE, Holzbaur EL. Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons. *J Cell Biol.* 2012;196(4):407-17.
22. Olton DS, Walker JA, Gage FH. Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Res.* 1978;139(2):295-308.
23. Morris R, Garrud P, Rawlins J, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982;297(5868):681-3.
24. Wirth M, Madison CM, Rabinovici GD, Oh H, Landau SM, Jagust WJ. Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not β -amyloid in cognitively normal older individuals. *J Neurosci.* 2013;33(13):5553-63.
25. Bavelier D, Neville HJ. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(6):443-52.
26. Becker S, Wojtowicz JM. A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(2):70-6.
27. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;933(1):265-77.
28. Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, da Silva SG, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Cavalheiro EA. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(4):814-22.
29. Huttenlocher PR. *Neural plasticity*: Harvard University Press; 2009.
30. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51(1):S225-S39.

31. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(4):283-95.
32. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002;25(6):295-301.
33. Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):128-40.
34. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005;25(38):8680-5.
35. Radák Z, Sasvári M, Nyakas C, Taylor AW, Ohno H, Nakamoto H, et al. Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*. 2000;383(1):114-8.
36. Shokouhi G, Tubbs R, Shoja M, Roshangar L, Mesgari M, Ghorbanhaghjo A, et al. The effects of aerobic exercise training on the age-related lipid peroxidation, Schwann cell apoptosis and ultrastructural changes in the sciatic nerve of rats. *Life Sci*. 2008;82(15-16):840-6.
37. Aguiar A, Boemer G, Rial D, Cordova F, Mancini G, Walz R, et al. High-intensity physical exercise disrupts implicit memory in mice: involvement of the striatal glutathione antioxidant system and intracellular signaling. *Neuroscience*. 2010;171(4):1216-27.
38. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, Ueland T, Hallén J, Holm I, et al. High-Intensity Interval Training Improves Peak Oxygen Uptake and Muscular Exercise Capacity in Heart Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3134-42.
39. Gillen JB, Percival ME, Skelly LE, Martin BJ, Tan RB, Tarnopolsky MA, et al. Three minutes of all-out intermittent exercise per week increases skeletal muscle oxidative capacity and improves cardiometabolic health. *PLoS One*. 2014;9(11):e111489.
40. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training. *Sports Med*. 2002;32(1):53-73.
41. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav*. 2015;147:78-83.
42. de Almeida AA, da Silva SG, Fernandes J, Peixinho-Pena LF, Scorza FA, Cavalheiro EA, et al. Differential effects of exercise intensities in hippocampal BDNF, inflammatory cytokines and cell proliferation in rats during the postnatal brain development. *Neurosci Lett*. 2013;553:1-6.
43. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;87(4):597-609.
44. Aguiar AS, Speck AE, Prediger RD, Kapczinski F, Pinho RA. Downhill training upregulates mice hippocampal and striatal brain-derived neurotrophic factor levels. *J Neural Transm*. 2008;115(9):1251-5.

45. McLaughlin S. EXERCISE ENHANCES ALLOCENTRIC PROCESSING AND HIPPOCAMPAL FUNCTION IN THE ADULT BRAIN 2016.
46. Aguiar AS, Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andreazza AC, Kapczinski F, et al. Mitochondrial IV complex and brain neurotrophic derived factor responses of mice brain cortex after downhill training. *Neurosci Lett.* 2007;426(3):171-4.
47. Aguiar AS, Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andreazza AC, Kapczinski F, et al. Intense exercise induces mitochondrial dysfunction in mice brain. *Neurochem Res.* 2008;33(1):51-8.
48. Scopel D, Fochesatto C, Cimarosti H, Rabbo M, Belló-Klein A, Salbego C, et al. Exercise intensity influences cell injury in rat hippocampal slices exposed to oxygen and glucose deprivation. *Brain Res Bull.* 2006;71(1):155-9.
49. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, et al. Treadmill Training Modifies KIF5B Moter Protein in the STZ-induced Diabetic Rat Spinal Cord and Sciatic Nerve. *Archives of Iranian Medicine (AIM).* 2015;18(2).
50. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol.* 2011;111(5):1235-41.
51. Kohler I, Meier R, Busato A, Neiger-Aeschbacher G, Schatzmann U. Is carbon dioxide (CO₂) a useful short acting anaesthetic for small laboratory animals? *Lab Anim.* 1999;33(2):155-61.
52. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(9):e45-e.
53. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2002;30(2):75-9.
54. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. *Sports Med.* 2010;40(9):765-801.
55. Hill RD, Storandt M, Malley M. The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J Gerontol.* 1993;48(1):P12-P7.
56. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, et al. Neurobiology of exercise. *obesity.* 2006;14(3):345-56.
57. Camiletti-Moirón D, Aparicio V, Aranda P, Radak Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(4):e202-e12.
58. Kohman RA, Bhattacharya TK, Wojcik E, Rhodes JS. Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. *J Neuroinflammation.* 2013;10(1):114.
59. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007;30(9):464-72.
60. Hughes PE, Alexi T, Walton M, Williams CE, Dragunow M, Clark RG, et al. Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and

- apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1999;57(4):421-50.
61. Lou S-j, Liu J-y, Chang H, Chen P-j. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res.* 2008;1210:48-55.
 62. Brisswalter J, Collardeau M, René A. Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med.* 2002;32(9):555-66.
 63. Dietrich A, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(6):1305-25.
 64. Mekari S, Fraser S, Bosquet L, Bonnéry C, Labelle V, Pouliot P, et al. The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in young adults. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(10):2189-97.
 65. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous-and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochem Int.* 2005;46(8):635-40.
 66. Secher NH, Quistorff B. Brain glucose and lactate uptake during exhaustive exercise. *J Physiol.* 2005;568(1):3.
 67. Inoue K, Hanaoka Y, Nishijima T, Okamoto M, Chang H, Saito T, et al. Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *Int J Sports Med.* 2015;36(04):280-5.
 68. Inoue K, Okamoto M, Shibato J, Lee MC, Matsui T, Rakwal R, et al. Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128720.
 69. Oomen CA, Mayer JL, De Kloet ER, Joëls M, Lucassen PJ. Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *Eur J Neurosci.* 2007;26(12):3395-401.
 70. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci.* 1995;15(3):1768-77.
 71. Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res.* 1998;813(1):112-20.
 72. Kuipers S, Trentani A, Den Boer J, Ter Horst G. Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *J Neurochem.* 2003;85(5):1312-23.
 73. Bhambhani Y, Malik R, Mookerjee S. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;156(2):196-202.
 74. Head BP, Patel HH, Tsutsumi YM, Hu Y, Mejia T, Mora RC, et al. Caveolin-1 expression is essential for N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Src and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and protection of primary neurons from ischemic cell death. *FASEB J.* 2008;22(3):828-40.

75. Yamamoto M, Toya Y, Schwencke C, Lisanti MP, Myers MG, Ishikawa Y. Caveolin is an activator of insulin receptor signaling. *J Biol Chem.* 1998;273(41):26962-8.