The Neuroprotective Effect of Sodium Butyrate on Short-Term Memory and Serum Level of B-cell lymphoma 2 in a Rat Model of Cerebral Hypoxic-Ischemia

Samira Sahraeian[1, 2], Mohammad Amin Edalatmanesh[2*]

[1]Department of Biology, College of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran
[2]Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **19 Aug 2017** ***Revised:*** **4 Oct 2017** ***Accepted:*** **9 Oct 2017**

ABSTRACT

Introduction: Cerebral ischemic stroke is the third cause of death worldwide and is one of the main causes of long-term disabilities. Histone deacetylase inhibitors have effects on amelioration of brain disorders. The purpose of this study was to investigate the effects of sodium butyrate (SB) as a histone deacetylase inhibitor on short-term working memory and serum level of B-cell lymphoma 2 (Bcl2) protein in a rat cerebral hypoxic ischemia (HI) model. ***Materials and Methods:*** The animals were divided into 5 groups; control, HI+Saline, HI+SB 0.1, HI+SB 0.3, and HI+SB 0.6. Ischemia was induced by left carotid artery occlusion and then rats were placed in the hypoxic chamber containing 8% oxygen for 5 minute. SB was injected at doses of 0.1, 0.3 and 0.6 (mg/kg/day) intra-peritonealy for 14 consecutive days in three treatment groups. Short-term working memory in these groups was analyzed by Y-maze test. After performing the test, serum value of Bcl2 protein were measured by ELISA. ***Results:*** The percent of behavior alteration was higher in treatment groups than HI+Saline group in a dose dependent manner. In addition, SB administration reduced serum levels of Bcl2 in treatment groups. ***Conclusion:*** SB may cause amelioration of short-term memory and reduction of Bcl2 level, as an apoptosis marker, in cerebral hypoxic ischemia.

Key words:

1. Brain Ischemia
2. Memory, Short-Term
3. Rats

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

اثر حفاظت کنندهٔ عصبی سدیم بوتیرات بر حافظهٔ کوتاه‌مدت و بیان سرمی B-cell lymphoma 2 در مدل ایسکمی هایپوکسیک مغزی موش صحرایی

سمیرا صحرائیان[۱،۲]، محمد امین عدالت منش[۲*]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

[۲]گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۸ مرداد ۱۳۹۶ | اصلاحیه: ۱۲ مهر ۱۳۹۶ | تاریخ پذیرش: ۱۷ مهر ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: سکتهٔ مغزی ایسکمیک سومین علت مرگ و میر در سراسر جهان و یکی از علل اصلی معلولیت‌های درازمدت می‌باشد. مهارکننده‌های هیستون داستیلازی در بهبود اختلالات مغزی تأثیر دارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر سدیم بوتیرات به‌عنوان یک مهارکنندهٔ هیستون داستیلازی بر حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری و بیان سرمی پروتئین Bcl2 در مدل ایسکمی هایپوکسیک مغزی موش صحرایی بود. **مواد و روش‌ها:** حیوانات به ۵ گروه: کنترل، HI+Saline، HI+SB ۰/۱، HI+SB ۰/۳ و HI+SB ۰/۶ تقسیم شدند. ایسکمی توسط انسداد شریان کاروتید چپ القاء شد و سپس موش‌های صحرایی در محفظهٔ هایپوکسی حاوی ۸ درصد اکسیژن به مدت ۵ دقیقه قرار گرفتند. سدیم بوتیرات در دوزهای ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان در هر روز به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز متوالی در سه گروه درمان تزریق شد. حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری در ۳ گروه توسط آزمون ماز Y تجزیه و تحلیل شد. پس از انجام آزمون، سطح سرمی پروتئین Bcl2 توسط الایزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** روش وابسته به دوز، درصد تناوب حرکتی در گروه‌های درمان را نسبت به گروه HI+Saline افزایش داد. به علاوه، به کارگیری سدیم بوتیرات، سطوح سرمی Bcl2 در گروه‌های درمان را کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** سدیم بوتیرات سبب بهبود حافظهٔ کوتاه‌مدت و کاهش سطح Bcl2 به‌عنوان یک نشانگر آپوپتوز در ایسکمی هایپوکسیک مغزی می‌گردد.

کلید واژه‌ها:

۱. ایسکمی مغزی
۲. حافظهٔ کوتاه‌مدت
۳. موش‌های صحرایی

* **نویسنده مسئول:** محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

مقدمه

سکتهٔ مغزی سومین عامل مرگ و میر و عدم توانایی در کشورهای توسعه یافته است. حدود ۸۰ درصد علت سکته‌های مغزی، ایسکمی می‌باشد که در اثر ترومبوز، آمبولی و کاهش خون‌رسانی سیستمیک به وجود می‌آید، ایسکمی گلوبال در اثر کاهش شدید یا قطع کامل جریان خون به کل مغز به وجود می‌آید (۱). کاهش یا توقف جریان خون ناحیهٔ ایسکمی، سبب دپلاریزاسیون غیر قابل کنترل نورونی شده و باعث آزادسازی اسیدهای آمینه تحریکی مانند گلوتامات، افزایش سایتوکین‌ها و عوامل التهابی، تولید رادیکال‌های آزاد، ایجاد اسیدوز و افزایش کلسیم داخل سلولی در نواحی ایسکمی شده می‌شود (۲). افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در حین ایسکمی مغز و به‌ویژه در زمان خون‌رسانی مجدد، نقش مهمی در آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی دارد. از طرفی ترکیب این رادیکال‌ها با رادیکال‌های نیتریک اکساید، باعث ایجاد ترکیب بسیار خطرناکی در ناحیهٔ ایسکمی به نام پراکسی نیتریت می‌شود که نقش مهمی در آسیب به بافت عصبی، از جمله تشکیل نکروز بافتی و تحریک مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی بر عهده دارد (۳). انتقال پروتئین‌های پیش آپوپتوزی به وسیلهٔ خانوادهٔ پروتئین‌های Bcl-2[1] کنترل می‌گردد. بنابراین، عنصر کلیدی آپوپتوز که در مغز بیان و تنظیم می‌گردد، ژن‌های Bax[2] و Bcl-2 هستند و در ایسکمی مغزی افزایش می‌یابند (۴). در مطالعات بیان شده که برخی از نواحی و نورون‌های مغزی مانند سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ و اجسام مخطط به ایسکمی حساس‌ترند. در این نواحی آسیب اختصاصی به سلول‌های گلیال نیز مشاهده می‌گردد که منجر به تشدید آسیب می‌گردد. همچنین، مرگ تأخیری سلول عصبی بعد از ایسکمی در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ ثابت شده است (۵، ۶).

از دیگر مشکلات بیماران سکتهٔ مغزی می‌توان به اختلالات شناختی مانند اختلال در حافظه اشاره کرد که در ۴۳ تا ۷۸ درصد از بیماران سکتهٔ مغزی اتفاق می‌افتد. شناخت، یک مفهوم کلی است که تمامی اشکال آگاهی را در بر می‌گیرد و شامل ادراک، تفکر، تصور، استدلال، قضاوت و غیره می‌شود. بعد از سکته، افراد با توجه کمتری مواجه می‌شوند و ممکن است حافظهٔ آن‌ها دچار اختلال شود (۷). سدیم بوتیرات یک مهارگر هیستون داستیلازی[3] می‌باشد که با فعالسازی مسیر MAPK[4]، مهار فعالسازی ERK[5] و افزایش استیلاسیون H3 و H4 می‌شود. همچنین، سدیم بوتیرات باعث کاهش سایتوکین‌های التهابی می‌شود و از فعالیت میلوپراکسیدازها[6] جلوگیری می‌کند. سدیم بوتیرات با بیان ژن‌های خاصی می‌تواند آنزیم سیتوکروم P_{450} را رمزگذاری و پشتیبانی کند (۸، ۹). هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی اثر تجویز سدیم بوتیرات بر حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری و بیان پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl2 در مدل ایسکمی هایپوکسیک یکطرفهٔ مغزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۵۰ سر موش صحرایی ماده، نژاد اسپراگ داولی، با محدودهٔ وزنی ۲۵±۱۸۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. حیوانات در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد زندگی و چرخهٔ روشنایی و تاریکی (۱۲ ساعته) نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در دسترس حیوانات قرار داده شد. تمام مراحل کار طبق اصول اخلاقی، قوانین بین‌المللی و ضوابط کمیتهٔ اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز انجام شده است (کد کمیتهٔ اخلاق:۹۵۰۲۱۸/۳۲۶). حیوانات به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت هیچ‌گونه تیماری قرار نگرفتند و از آن‌ها به‌منظور بررسی و مقایسه با سایر گروه‌ها استفاده شد. ۲- گروه HI+Saline (هایپوکسی ایسکمیک + نرمال سالین): این حیوانات تحت عمل جراحی ایسکمی هایپوکسیک یکطرفهٔ مغزی قرار گرفتند و سپس نرمال سالین را به مدت ۱۴روز دریافت کردند. ۳- گروه ۱/ HI+SB۰ (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۱): موش‌های صحرایی این گروه پس از قرار گرفتن تحت عمل جراحی برای القاء مدل، سدیم بوتیرات (Sigma) را با دوز ۰/۱میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ۴- گروه HI+SB ۰/۳ (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۳): این حیوانات پس از قرار گرفتن تحت عمل جراحی القاء مدل، سدیم بوتیرات با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه HI+SB۰/۶ (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۶): حیوانات این گروه پس از جراحی القاء مدل، سدیم بوتیرات را با دوز ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند.

القاء مدل ایسکمی هایپوکسیک یکطرفه

به‌منظور القاء ایسکمی شریان کاروتید چپ بسته شد. برای این کار ابتدا حیوانات با تزریق درون صفاقی مخلوطی از دو داروی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. در حین جراحی باید توجه کرد که عصب واگ دچار آسیب نشود. شریان کاروتید چپ با ابریشم جراحی ۰-۴ به طور دائم مسدود شد. سپس حیوانات در محفظهٔ

[1] B-cell lymphoma 2
[2] Bcl 2 associated X protein
[3] Histone deacetylase inhibitor
[4] Mitogen activated protein kinase
[5] Extracellular signal regulated kinase
[6] Myeloperoxidase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

القاء هایپوکسی، حاوی ۸ درصد اکسیژن به مدت ۵ دقیقه قرار داده شدند (۱۰). سپس حیوانات به قفس ریکاوری منتقل شدند. ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و پس از ارزیابی‌های نورولوژیک اولیه تجویز سدیم بوتیرات آغاز شد.

آزمون ماز Y شکل (ارزیابی حافظهٔ کاری)

ماز Y شکل جهت ارزیابی عملکرد حافظهٔ کاری توسط ثبت رفتارهای تناوبی و خود به خودی طی هر مرحله در حیوان، استفاده می‌شود. هر موش صحرایی که با محیط ماز نا آشنا می‌باشد، در انتهای یک بازو قرار داده می‌شود و اجازه دارد آزادانه در مدت زمان ۵ دقیقه، طی هر مرحله، در ماز حرکت کند. سری بازوهای وارد شده ثبت می‌شود و تناوبی موفق محسوب می‌شود که ورود به سه بازو هیچ هم‌پوشانی در تناوب‌های سه‌تایی مشاهده نشود. درصد تناوب از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در صد محاسبه می‌گردد (۱۱).

سنجش سطح سرمی فاکتور Bcl2

به دنبال بیهوشی خفیف با کمک اتر خونگیری به طور مستقیم از قلب صورت گرفت و پس از تهیهٔ سرم، نمونه‌های سرم جهت آنالیز پروتئین Bcl2 استفاده شدند. سنجش مقدار سرمی Bcl2 به روش الایزا و به کمک کیت الایزا ساخت کمپانی بوستر چین (NO.22341) انجام گردید.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز تحلیل واریانس یک راهه (One Way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

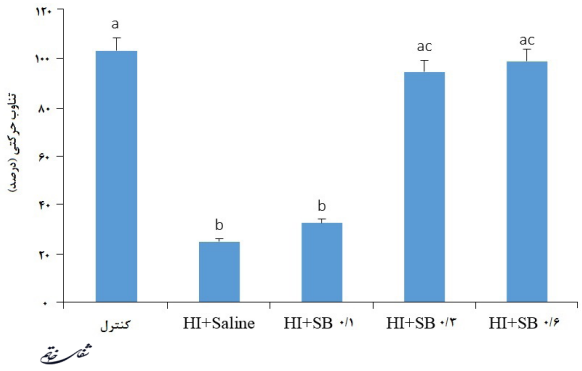
یافته‌ها

آزمون ارزیابی حافظهٔ کاری

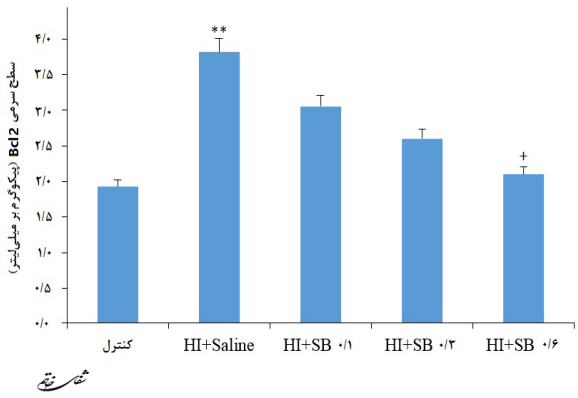
نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان داد که میزان رفتارهای تکراری (انتخاب بازوی تکراری در بین سه بازو) در موش‌های صحرایی به دنبال القاء آسیب ناشی از انسداد شریان کاروتید (HI) به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است ($F_{۳/۳۶}$=۶۸/۸۱۵). به گونه‌ای که بین گروه HI+Saline (۹۳/۸±۲۵/۳ درصد) و گروه کنترل (۱۰۳/۱۲±۴/۶۵ درصد) اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P<۰/۰۰۰۱$). همچنین، بین حیوانات گروه کنترل با گروه HI+SB۰/۱ (۳۳/۴±۰/۲ درصد) نیز در سطح ($P<۰/۰۰۰۱$) اختلاف معنی‌دار دیده شد. بین گروه HI+Saline با گروه‌های دریافت کنندهٔ دوز ۰/۳ (۹۴/۸±۸۳/۷ درصد) و ۰/۶ (۹۹/۹±۰۴/۱ درصد) سدیم بوتیرات (HI+SB۰/۳ و HI+SB۰/۶) اختلاف معنی‌دار دیده شد ($P<۰/۰۰۰۱$). از طرف دیگر، بین گروه‌های HI+SB۰/۳ و HI+SB۰/۶ با گروه HI+SB۰/۱ نیز اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($P<۰/۰۰۰۱$). نتایج حاضر نشان داد که با افزایش دوز سدیم بوتیرات بهبود حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری به طور پیش رونده‌ای افزایش می‌یابد، به گونه‌ای که دوز ۰/۶ سدیم بوتیرات کم‌ترین اختلاف را با گروه کنترل نشان داد (نمودار ۱).

سنجش سطح سرمی پروتئین Bcl_2

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی نشان داد که بین حیوانات گروه کنترل (۱/۹۲±۰/۰۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه HI+Saline (۸۲/۸±۳/۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری در سطح بیان سرمی پروتئین Bcl2 وجود دارد ($F_{۳/۳۶}$=۴۳/۸۷۳،$P<۰/۰۱$). سطح سرمی پروتئین Bcl_2 در گروه HI+SB۰/۶ (۲/۱±۰/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) با گروه HI+Saline اختلاف معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) است. بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار۱- مقایسهٔ درصد تناوب حرکتی در ماز Y در گروه‌های مختلف. نمودار نشان می‌دهد بین گروه‌های HI+Saline، HI+SB۰/۱ و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۰۱$). همچنین، بین گروه HI+Saline و گروه‌های HI+SB۰/۳ و HI+SB۰/۶ اختلاف معنی‌داری در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ دیده می‌شود. در بین گروه HI+SB۰/۱ با گروه‌های HI+SB۰/۳ و HI+SB۰/۶ اختلاف معنی‌دار است ($P<۰/۰۰۰۱$). ستون‌های با حرف مشترک اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند.



نمودار۲- مقایسهٔ سطح سرمی پروتئین Bcl_2 در گروه‌های مورد مطالعه. بین گروه HI+Saline با گروه کنترل در سطح $^{**}P<۰/۰۱$ و با گروه HI+SB۰/۶ در سطح $^{+}P<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار مشاهده شد.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه بعد از بستن شریان کاروتید چپ موش‌های صحرایی و قرار دادن آن‌ها در محفظهٔ هیپوکسی که حاوی ۸ درصد اکسیژن می‌باشد ایسکمی القاء شد و آثار آن بر حافظهٔ حیوان بررسی گردید. همچنین اثرات درمانی مهارکنندهٔ هسیتون داستیلازی سدیم بوتیرات به‌منظور بهبود حافظه مورد سنجش قرار گرفت. به‌منظور بررسی اثرات ناشی از ایسکمی بر حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری و خاصیت درمانی سدیم بوتیرات از آزمون ماز وای استفاده گردید و همچنین سطح سرمی پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl_2 مورد سنجش قرار گرفت.

ارزیابی‌های عملکرد رفتارهای تناوبی طی آزمون ماز Y نشان می‌دهد که ایسکمی مغزی موجب اختلال در حافظهٔ کوتاه‌مدت موش‌های صحرایی می‌شود (۱۲). مهارکننده‌های هیستون داستیلازی، یادگیری را در دوران بزرگسالی بهبود می‌بخشد، اما محافظت بلندمدت اعمال نمی‌کند، چندین بررسی از جمله بررسی حاضر، اثرات حفاظت کنندهٔ عصبی کوتاه‌مدتی را برای مهارکننده‌های هیستون داستیلازی پس از کم خونی موضعی مغزی یافته‌اند (۱۳). پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که درمان با مهارکنندهٔ هیستون داستیلاز بعد از کم خونی موضعی یا ایسکمی به طور قابل توجهی سطح بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را افزایش می‌دهد (۱۴). بعد از انسداد شریان مغزی، سدیم بوتیرات و تریکوستاتین A از طریق مهار هیستون داستیلاز در مناطق ایسکمیک مغز در موش‌های صحرایی سبب ترمیم بافت عصبی می‌شود (۱۶، ۱۵). اثربخشی تریکوستاتین A بر ترمیم نورون‌ها یا یاخته‌های عصبی موش صحرایی سبب رشد بافت عصبی و کاهش مرگ نورونی بعد از ایسکمی می‌باشد (۱۶).

با مسدود کردن شریان کاروتید چپ مرگ عصبی گسترده‌ای در ناحیهٔ هیپوکامپ اتفاق می‌افتد که به طور انتخابی نورون‌های ناحیهٔ هیپوکامپ به‌ویژه CA1 از بین می‌روند. همچنین، سطح Bcl_2 و همولوگ آن Bclxl که در آپوپتوز دخیل هستند افزایش می‌یابد (۱۷). مهارکننده‌های هیستون داستیلازی نقش کلیدی در هموستاز پروتئین استیله در هیستون‌ها و پروتئین‌های دیگر که در تنظیم فعالیت‌های اساسی سلولی مانند رونویسی درگیرند، بازی می‌کنند (۱۸). طیف گسترده‌ای از اختلالات مغزی با عدم تعادل در سطح پروتئین استیله و اختلالات رونویسی همراه هستند. درمان با مهار کننده‌های هیستون استیلازی می‌تواند این کمبودها را اصلاح کند و به‌عنوان یک راهبرد جدید امیدوارکننده برای درمان بیماری‌های عصبی باشد (۱۹). با توجه به اینکه مهارکننده‌های هیستون داستیلازی دارای خواص حفاظتی، نوروتروفیک، ضدالتهاب و در بهبود عملکرد حافظه و یادگیری مؤثرند، برای درمان برخی از اختلالات عصبی نیز مؤثر واقع می‌شوند (۲۰). در مطالعات مشخص شده که هیستون داستیلازها درمان مناسبی برای بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[7] مرتبط با اختلال یادگیری و حافظه می‌باشد و بازیابی حافظهٔ بلندمدت در بیماران مبتلا به زوال عقل را افزایش می‌دهد (۲۱). در بیماری آلزایمر که یک بیماری تحلیل برندهٔ عصبی است، علایمی مانند اختلالات شناختی، زوال عقل و کاهش حافظه که در نهایت منجر به مرگ می‌شود، مشاهده می‌شود (۲۲). هیستون داستیلازهایی مانند سدیم بوتیرات و والپرات سدیم بر درمان موش‌های صحرایی که دچار این بیماری بودند، آزمایش شد و مشخص شد که تزریق مزمن مهارگر هیستون داستیلازی باعث بازسازی حافظه می‌گردد (۲۳). در مطالعات قبلی مشخص گردیده است که سدیم بوتیرات به‌عنوان یک مهارکنندهٔ هیستون داستیلازی می‌تواند در بهبود اختلالات حافظه در پیری مؤثر باشد (۸).

سدیم بوتیرات با فرمول مولکولی $Na(C_3H_7COO)$ نمک اسید بوتیریک می‌باشد (۲۴). بوتیریک اسید محصول متابولیسم باکتریایی بی‌هوازی در رودهٔ بزرگ و یک اسید چرب با زنجیرهٔ کوتاه است. القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی، تمایز و تکثیر سلول را به دنبال دارد (۲۴). سدیم بوتیرات اثرات مختلفی بر سلول‌های پستانداران از جمله مهار رشد، القاء تمایز و القاء و یا سرکوب بیان ژن دارد. به طور خاص درمان بوتیرات از نتایج هایپراستیلاسیون هیستون و جلوگیری از فعالیت داستیلاز انجام می‌گیرد. بوتیرات به‌عنوان یک عامل ضروری برای نقش استیله هیستون در ساختار کروماتین و عملکرد آن بوده است (۲۴). بررسی‌ها نشان داده‌اند که سدیم بوتیرات می‌تواند در طیف وسیعی از اختلالات عصبی و روانی از جمله بیماری هانتینگتون، اضطراب (۲۵)، بیماری پارکینسون، اختلالات شناختی ناشی از استرس‌های بارداری (۲۷، ۲۶) و علایم اسکیزوفرنی (۲۸) را بهبود بخشد.

در این مطالعه به بررسی اثر یک مهارکنندهٔ هیستون داستیلازی (سدیم بوتیرات) در سه دوز مختلف به صورت تزریق درون صفاقی جهت بهبود حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری به دنبال ایسکمی هایپوکسیک استفاده شد. نتایج نشان داد که این ماده می‌تواند در بهبود حافظهٔ کوتاه‌مدت نقش مؤثری ایفاء نماید. از طرف دیگر، کاهش سطح سرمی پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl2 که نشان‌دهندهٔ کاهش علایم آپوپتوز ناشی از ایسکمی مغزی به دنبال تجویز سدیم بوتیرات دیده شد. نتایج حاصل از این مطالعه به نقش مهارکننده‌های هیستون داستیلازی در بهبود آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی و اثرات آنتی آپوپتوزی آن‌ها اشاره دارد. هرچند، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

[7] Neurodegenerative

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

منابع

1. Altug EM, Melek IM. The neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester on global ischemia-reperfusion injury in rat brains. Kafkas Uni Vet Fak Derg. 2014; 20(6): 877-84.

2. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008; 55(3): 310-8.

3. Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. J Exp Biol. 2004; 207(18): 321-31.

4. Gustavsson M, Wilson MA, Mallard C, Rousset C, Johnston MV, Hagberg H. Global gene expression in the developing rat brain after hypoxic preconditioning involvement of apoptotic mechanisms. Pediatr Res. 2007; 61(4): 444-502.

5. Elzawahry H, Hernandez-Frau PE, Behrouz R, Clark MW. Reperfusion injury in stroke. eMedicine. 2011. URL: http://emedicine.medscape.com/article/1162437-overview. Accessed: August 08, 2013.

6. Bendel O, Bueters T, Von EM, Ove OS, Sandin J, Von EG. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. J Cereb Blood Flow Metab. 2005; 25: 1586-95.

7. Claesson L, Lindén T, Skoog I, Blomstrand C. Cognitive impairment after stroke– Impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. Cerebrovascular Diseases. 2005; 19(2): 102-9.

8. Fathallah H, Atweh GF. Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006; 58-62.

9. Forrest MD. The sodium-potassium pump is an information processing element in brain computation. Front Physiol. 2014; 23(5) :472.

10. Robert JF, James KK, Junghee L. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. J Neurosci. 2003; 23(28): 9418-27.

11. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. J Neurochem. 2009; 110(4): 1226-40.

12. Chand DM, Leng Y, Mariova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multipe roles of HDAC hippocampal neurodegenerative conditions. Science Direct. 2009; 11: 591-601.

13. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Lbrado AN, Cai J, et al. Prevention of oppoptosis by Bcl-2: release of cytochrome C from mitochondria blocked. Science Magazine. 1997; 275(5303): 1129-32.

14. Barichello T, Generoso JS, Simoes LR, Faller CJ, Ceretta RA, Petronilho F, et al. Sodium butyrate prevents memory impairment by re-establishing BDNF expression in experimental pneumococcal meningitis. Mol Neurobiol. 2014; 81: 623-34.

15. Kahvand Z, Edalatmanesh MA. The effect of trichostatin a on working memory and serum Bcl-2 levels in hypoxic-ischemia rat model. Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 35-40.

16. MA XH, Gao Q, Jia Z, Zhang ZW. Neuroprotective capabilities of TSA against cerebral ischemia/repefusion injury via P13K/Akt signaling pathway in rats.int. J Neurosci. 2015; 25(2): 140-6.

17. Song H, Han IY, Kim Y, Kim YH, Chio IW, Seo SK, et al. The NADPH oxidase inhibitor DPI can abolish hypoxia-induced apoptosis of human kidney proximal tubular epithelial cells through Bcl2 up-regulation via ERK activation without ROS reduction. Life Sci. 2015; 126: 69-75.

18. Robert JF, James KK, Junghee L. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. J Neurosci. 2003; 23(28): 9418-27.

19. Forrest MD. The sodium-potassium pump is an information processing element in brain computation. Front Physiol. 2014; 23(5): 472.

20. Chang GJ, Hsieh LM, Jong YJ. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. PNAS. 2001; 98(17): 9808-13.

21. Tarawneh R, Galvin JE. Potential future neuroprotective therapies for neurodegenerative disorders and stroke. Clin Geriatr Med. 2010; 26(1): 125-47.

22. Liu RR, Murphy TH. Reversible cyclosporin A-sensitive mitochondrial depolarization occurs within minutes of stroke onset in mouse somatosensory cortex in vivo a two-photon imaging study. J Biol Chem. 2009; 284(52): 36109-17.

23. Witt O, Sand K, Pekrun A. Butyrate-induced erythroid differentiation of human K562 leukemia cells involves inhibition of ERK and activation of p38 MAP

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]

kinase pathways. Blood. 2000; 95(7): 2391-6.

24. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. J Neurochem. 2009; 110(4): 1226-40.

25. Buglio D, Noor MK, Voo KS, Martinez-Valdez H, Liu YJ, Younes A. HDAC11 plays an essential role in regulating OX40 ligand expression in Hodgkin lymphoma. Blood. 2011; 124(3): 464.

26. Villagra A, Cheng F, Wang HW, Suarez I, Glozak M, Maurin M, et al. The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance. Nature Immunol. 2009; 10(2): 92-100.

27. Akrami F, Edalatmanesh MA. Effect of sodium butyrate on working memory and serum level expression of neural growth factor in an animal model of prenatal stress. Shefaye Khatam. 2016; 4(3):9-17.

28. Akbarian S. The molecular pathology of schizophrenia–focus on histone and DNA modifications. Brain Res Bull. 2010; 83: 103-7.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-02-22]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.34]