

·基础研究·

游泳训练对大鼠空间学习记忆能力及海马、纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 表达的影响

张春美¹ 徐波² 杨毅飞³

摘要 目的:探讨8周游泳运动训练对大鼠空间学习记忆能力的影响及其与脑内学习记忆相关基因 c-fos、c-jun mRNA 的关系,同时探讨其中的机制。**方法:**以大鼠为实验对象,采用 Morris 水迷宫法,研究8周游泳训练对大鼠空间学习记忆能力的作用;采用 RT-PCR 的方法研究8周游泳训练对大鼠海马、纹状体内学习记忆相关基因 c-fos、c-jun mRNA 的影响。**结果:**①Morris 水迷宫的测试中,综合定位航行实验和空间搜索实验数据可以表明,8周的游泳训练之后,运动组大鼠的迷宫总成绩显著好于安静组;②与安静组相比,8周游泳训练可使大鼠海马 c-fos、c-jun mRNA 显著增加(分别上调 17%、28%),但纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 的增加并不显著。**结论:**适宜的运动训练可以促进海马内 c-fos、c-jun mRNA 的表达,从而促进学习记忆,这从一个侧面揭示了运动促进学习记忆的分子学机制。

关键词 运动训练;学习记忆;c-fos mRNA;c-jun mRNA

中图分类号:G804.7,R49 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2008)-08-0724-05

Effects of swimming training on spatial learning-memory of rats and on expressions of c-fos and c-jun mRNA in rat's hippocampi and striatum/ZHANG Chunmei,XU bo,YANG Yifei//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(8):724-728

Abstract Objective: To explore effects of 8-week swimming training on spatial learning-memory of rats and on expressions of c-fos, c-jun mRNA in rat's hippocampi and striatum, and to study the molecular mechanism of this process. **Method:** Thirty-two rats were used as subjects in the experiment. The effects of 8-week swimming training on the capacity of rats' learning-memory were detected by Morris maze and the influence on c-fos and c-jun mRNA in rats' hippocampi and striatum were detected by RT-PCR. **Result:** ①Comparing with control group, according to the data of location-navigation and spatial probe test in Morris maze, after 8-week swimming training the capacity of rats' spatial learning-memory improved significantly. ②Comparing with control group, after 8-week swimming training up regulates in hippocampi the expressions of c-fos mRNA up-regulated 17%,and c-jun mRNA up-regulated 28%. There was no significant effect on the expressions of c-fos mRNA and c-jun mRNA in striatum. **Conclusion:**Optimal exercises training can up-regulate the expressions of c-fos mRNA and c-jun mRNA in hippocampis thereby improve the capacity of learning-memory. It shows the molecular mechanism of this process partially.

Author's address Department of Physical Education, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071

Key words exercises training; learning-memory; c-fos mRNA; c-jun mRNA

临床研究显示,运动不仅可以促进身体健康还可以促进心理健康,适当的体育运动能降低认知功能损伤、阿尔默海茨病和痴呆发病风险^[1]。体育运动能促进人的认知功能和个性发展,特别是学习记忆这种脑功能的高级形式^[2]。大量动物实验也表明^[3-4],运动有助于动物海马等与学习记忆密切相关脑区神经元的增殖、存活和分化,促进长时程增强的诱导,提高实验动物的空间记忆和被动逃避记忆能力。运动对学习记忆能力促进作用的机制是非常复杂的,随着分子生物学研究的深入,人们发现即刻早期基因 c-fos、c-jun 在脑中参与神经元的信号传导与凋亡过程,与认知功能和学习记忆有关,c-fos、c-jun 基因的表达对长期记忆的保持是必须的^[5],因此,

人们也逐渐将其作为学习记忆功能的客观指标^[6]。那么,适宜的运动训练是否能够促进 c-fos、c-jun 的表达呢?本研究旨在探讨8周游泳训练对大鼠学习记忆能力的影响,并分析这一变化与大鼠海马、纹状体内 c-fos、c-jun 基因表达的关系,初步探索运动促进学习记忆的分子机制。

1 对象与方法

1 青岛大学体育教学部,266071

2 华东师范大学体育与健康学院

3 青岛市体育运动学校

作者简介:张春美,女,硕士,副教授

收稿日期:2008-01-18

1.1 实验动物的喂养

健康纯系雄性 SD 大鼠 (2 月龄) 32 只, 体重 $284.0 \pm 12.8 \text{g}$, 由上海市药品检验所提供, 常规分笼饲养 (每笼 4 只)。国家标准啮齿类动物干燥饲料喂养, 自由饮食饮水。动物饲养环境: 室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 85%, 自然光照。

1.2 实验动物分组及训练模型

随机将大鼠分为 2 组: 安静对照组 (C 组, $n=16$); 运动训练组 (T 组, $n=16$)。T 组大鼠在第 1 周进行 3 次适应性游泳训练, 每次 30min。随后, 开始 8 周正式游泳训练, 每周 6 次, 60min/次。水温 $30 \pm 1^\circ\text{C}$, 游泳训练池为 $180\text{cm} \times 60\text{cm} \times 80\text{cm}$ 。第 8 周最后一次训练结束后, 将 T 组大鼠随机分为 Ta 组, 即运动迷宫组 ($n=8$) 和 Tb 组, 即运动生化组 ($n=8$)。同时, C 组也随机分为 Ca 组, 即安静迷宫组 ($n=8$) 和 Cb 组, 即安静生化组 ($n=8$)。Ta 及 Ca 组专门进行迷宫的行为学测试, 同时 Tb 及 Cb 组专门进行基因指标检测, 从而避免迷宫学习过程对基因指标的影响, 见表 1。另外, 根据啮齿类动物的生活习性, 所有运动训练在晚上 6 时之后进行。

表 1 实验动物分组情况

	鼠数	第 8 周训练结束后 随机分组	鼠数	第 9 周
运动训练组 (T 组)	16	Ta (运动迷宫组)	8	迷宫测试
		Tb (运动生化组)	8	基因测试
安静对照组 (C 组)	16	Ca (安静迷宫组)	8	迷宫测试
		Cb (安静生化组)	8	基因测试

1.3 行为学指标测定

采用 Morris 水迷宫法检测大鼠空间学习记忆能力。实验所用 DigBehv 动物行为分析系统、Morris 水迷宫视频分析系统均由上海吉量软件科技有限公司提供。

实验前一天将 Ta、Ca 组大鼠放入水中自由游泳 2min, 使其熟悉迷宫环境。正式实验采用经典 Morris 水迷宫行为学测试方法^[7]。测试程序主要包括定位航行实验和空间搜索实验两个部分。平台设置在第一象限。

定位航行实验用于训练和测量大鼠对水迷宫学习和记忆的能力。实验历时 5d, 每天分上、下午各 1 个训练程序, 每只大鼠在 1 个程序内训练 3 次。每次从 1 个固定位置将大鼠面向池壁放入水中, 计算机监测并记录大鼠从入水开始寻找至找到并爬上平台的总路程、平均速度、所需时间 (潜伏期)、各象限的活动路程及时间、初始角等。如果大鼠 2min 内未找到平台, 需将其牵引到平台, 并停留 30—60s, 这时潜伏期记为 2min。共训练 10 个程序。

空间搜索实验用于检测训练 10 个程序后的大

鼠对平台空间位置的记忆保持能力。即在上述训练结束后拆除平台, 然后从原位置将大鼠面向池壁放入水中, 记录: ① 2min 内大鼠在各象限区域内游泳的路程和时间及所占总路程和总时间的百分比 $m\%$ 、 $ms\%$ 。② 大鼠穿越原有平台的次数; ③ 大鼠搜索平台时的轨迹。

1.4 基因指标的检测

采用 RT-PCR 法检测大鼠海马及纹状体内 *c-fos*、*c-jun* mRNA 的表达

1.4.1 样本采集: 第 8 周最后 1 次运动结束之后即刻, 将 Tb 组与 Cb 组一起迅速断头处死。按文献的方法^[8]迅速取其纹状体、海马, 所有操作均在冰上操作, 将取出的纹状体、海马放入冻存管中, 迅速置入液氮中保存, 待测。

1.4.2 试剂: Trizol 为 Invitrogen 公司产品, DEPC 水、TBE、Loading buffer 为上海捷兰生物技术有限公司产品, dNTP 为上海博亚生物技术有限公司产品, Taq 酶、随机引物为宝生物工程 (大连) 有限公司产品, RNA 酶抑制剂、DTT 为华美生物工程有限公司产品, M-MLV 为 Promega (USA) 产品。

1.4.3 仪器: 台式高速离心机, TGL-16 紫外分光光度计 Unico UV-2000, DY-501B 型电泳仪, H6-1 微型电泳槽, 凝胶成像系统 GIS-2008, 基因扩增仪 TC-96/T/H(a), 电动玻璃匀浆机。

1.4.4 引物设计: 根据 Genbank 的序列, 用 Goldkey 软件设计 *c-fos*、*c-jun* 引物, 经检验引物内无发夹结构, 引物之间无二聚体形成, 引物与基因库之间无非特异性同源区域。*c-fos*: 扩增产物 370bp, 上游引物: 5'- gcc ttt cct act acc att cc -3', 下游引物: 5' - atc tta ttc ctt tcc ctt cg -3'; *c-jun*: 扩增产物 328bp, 上游引物: 5'- tac gct gcc cag tgt cac ct-3', 下游引物: 5'-cgt ctg egg etc ttc ctt ca -3'。

1.4.5 RT-PCR: Trizol 试剂提取总 RNA, 用分光光度计于 260/280nm 下测定 RNA 含量, 计算: $C (\text{浓度}) = A_{260} \times 40$, 从 RNA 反转录 cDNA 和聚合酶链反应 (PCR)。电泳检测用 1.5% 琼脂糖, 0.6×TBE 电极缓冲液, 溴化乙啶 1.25 $\mu\text{l/ml}$ 胶, 上样缓冲液: 样品 DNA=1:5, 电压 100V, 恒压电泳 50min。凝胶电泳结束后用凝胶成像系统拍照并进行电泳条带净面积分析。标本靶基因条带净面积参数与内参基因 (GAPDH) 条带的净面积参数之比值作为该标本 mRNA 的表达水平参数。

1.5 统计学分析

应用 SPSS11.0 统计软件进行统计学分析。 $P < 0.05$ 有显著性差异。所有数据用均数 \pm 标准差的形式

表示, t 检验。

2 结果

2.1 8周游泳训练对大鼠 Morris 水迷宫测试的影响

2.1.1 定位航行实验数据分析: 在每个程序内分别监测并记录 Ca、Ta 组大鼠从入水开始寻找至找到并爬上平台的总路程、平均速度、所需时间(潜伏期)、各象限的活动路程及时间、初始角等。在定位航行实验中, 两组大鼠潜伏期的变化差异显著: 自身纵向的比较表明 Ta 组大鼠第 2 天的迷宫成绩就有了明显的进步, 而 Ca 组大鼠前 4 天的成绩都没有明显提高, 直到第 5 天才有显著性变化, 这提示 Ta 组大鼠学习的速度明显快于 Ca 组; 横向对照结果表明, 第

1 天 Ta 组大鼠的测试成绩并不如 Ca 组, 但从第 2 天开始就要好于 Ca 组, 且从第 3 天开始两组之间就有了显著性差异, 提示 Ta 组大鼠记忆力提高的速度及程度均明显高于 Ca 组。总路程的数据结果显示, 在第 1、2、5 天 Ta 组大鼠游泳路程显著低于 Ca 组, 说明 Ta 组经历更短的搜索轨迹就能找到平台。Ta 组在迷宫所在象限(第一象限)游泳的路程及时间百分比都比 Ca 组高, 虽然横向对比不具有显著性, 但每天的数据都高于 Ca 组, 可以看出 Ta 组在迷宫中的搜索更具有目的性, 也反映出其记忆力要好于 Ca 组。两组大鼠在初始角的比较上差异不显著, 纵向比较发现各组随着学习组次的增加, 初始角变化的波动比较大, 无一定的规律性, 见表 2。

表 2 8周游泳训练对大鼠 Morris 迷宫定位航行实验各指标的影响 ($\bar{x} \pm s$) (n=8)

组别	潜伏期(s)	游泳总路程(mm)	第一象限路程百分比	第一象限时间百分比	初始角(弧度)
第 1 天					
Ca 组	39.33±11.41	10001.21±2430.62	0.26±0.06	0.74±0.07	0.95±0.26
Ta 组	47.51±10.23	7987.11±1279.51 ^③	0.30±0.06	0.70±0.06	1.04±0.21
第 2 天					
Ca 组	32.87±24.31	6709.44±2778.71 ^①	0.40±0.15 ^①	0.80±0.18	0.92±0.28
Ta 组	22.36±8.71 ^②	4141.47±1131.76 ^{②③}	0.46±0.11 ^②	0.87±0.06 ^②	0.81±0.23 ^①
第 3 天					
Ca 组	35.34±11.67	259.32±1479.68 ^②	0.54±0.18 ^②	0.88±0.09 ^②	0.98±0.33 ^①
Ta 组	11.93±6.31 ^{②④}	3080.32±1237.59 ^②	0.63±0.12 ^②	0.94±0.05 ^②	0.95±0.19
第 4 天					
Ca 组	32.13±19.64	3855.83±2355.21 ^②	0.60±0.22 ^②	0.89±0.15 ^①	0.70±0.27
Ta 组	10.84±11.72 ^{②④}	3017.55±1368.85 ^②	0.67±0.14 ^②	0.95±0.06 ^②	0.86±0.28
第 5 天					
Ca 组	13.35±9.30 ^①	3592.93±1014.19 ^②	0.60±0.17 ^②	0.92±0.07 ^②	0.80±0.29
Ta 组	7.02±4.36 ^{②③}	2538.21±732.08 ^{②③}	0.72±0.10 ^②	0.97±0.03 ^②	0.94±0.24

与与第一天相比:① $P<0.05$,② $P<0.01$;与安静对照组(Ca)相比:③ $P<0.05$,④ $P<0.01$

2.1.2 8周游泳训练对大鼠空间搜索实验的影响: 第 6 天进行空间搜索实验, 记录 2min 内大鼠在各象限区域内游泳的路程和时间及所占总路程和总时间的百分比 $m\%$ 、 $ms\%$, 穿越原有平台的次数及搜索平台时的轨迹。通过 5d 10 个程序的 Morris 迷宫训练, 所有的大鼠在第 6 天的空间探索实验中, 均表现出对原有平台的记忆, 一进入水中就表现出对原有平台的搜索。2min 内, Ta 组大鼠游泳的总路程和平均速度都小于 Ca 组, 但差异并不显著; 对比两组大鼠

在第一象限游泳路程及时间百分比发现, Ta 组均大于 Ca 组, 尤其表现在第一象限游泳路程百分比上有显著性差异($P<0.05$); 大鼠穿越原站台位置的次数 Ca 组多于 Ta 组, 但差异不明显, 并且 Ta 组表现出个体差异较 Ca 组大; 初始角 Ta 组大于 Ca 组但差异不显著。通过对实验过程中两组大鼠的搜索策略进行观察后发现, Ta 组大鼠对池壁的标志物非常敏感, 会依照标志物的位置来寻找平台, 搜索的策略、方法较 Ca 组好, 见表 3。

表 3 8周游泳训练对大鼠空间搜索实验的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总路程(mm)	平均速度(mm/s)	第一象限路程百分比	第一象限时间百分比	站台穿越次数	初始角(弧度)
Ca 组	8	22473.10±6919.11	187.28±57.66	0.37±0.08	0.44±0.06	6.70±1.95	0.76±0.48
Ta 组	8	17877.90±2205.09	148.98±18.38	0.43±0.05 ^①	0.45±0.05	6.10±2.64	0.78±0.47

Ta 组与 Ca 组比较:① $P<0.05$

2.2 8周游泳训练对大鼠海马 c-fos、c-jun mRNA 表达的影响

2.2.1 海马内 c-fos、c-jun mRNA 表达: 与 Cb 组相比较, 8 周游泳运动训练之后, Tb 组大鼠海马内 c-fos、c-jun mRNA 均有显著增加($P<0.05$)见表 4。结果提示, 8 周游泳运动训练可以显著上调大鼠海马

c-fos(上调 17%, $P<0.05$)、c-jun(上调 28%, $P<0.05$)的表达。

2.2.2 纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 表达: 与 Cb 组相比较, 8 周游泳运动训练之后, Tb 组大鼠纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 比 Cb 组多, 但差异没有显著性意义($P>0.05$), 见表 5。

表4 8周游泳训练对大鼠海马 c-fos、c-jun mRNA 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	c-fos/GAPDH(目的/内参)	c-jun/GAPDH(目的/内参)
Cb组	8	1.23±0.15	0.72±0.05
Tb组	8	1.44±0.18 ^①	0.92±0.21 ^①

Tb组与Cb组比较:①P<0.05

表5 8周游泳训练对大鼠纹状体内 c-fos、c-jun 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	c-fos/GAPDH(目的/内参)	c-jun/GAPDH(目的/内参)
Cb组	8	0.84±0.15	0.83±0.20
Tb组	8	1.00±0.17	0.98±0.24

3 讨论

3.1 8周游泳训练对大鼠空间学习记忆能力的影响

Morris 水迷宫是英国心理学家 Morris 于 20 世纪 80 年代初设计并应用于学习记忆脑机制研究的。此后,该迷宫系统被广泛运用在神经生物学领域的基础和应用研究中,是较理想的测定动物空间学习记忆能力的行为实验模型^[7]。本实验采用的运动模型是一种强度适宜的有氧运动^[8],用 Morris 水迷宫检测在此模型下大鼠的学习记忆能力,综合定位航行实验及空间搜索实验的所有数据,可以说明适宜的运动训练可以使学习记忆能力得到提高。这与近些年来国内外的一些研究结果相一致:国外报道指出,适宜的运动可提高大鼠包括记忆能力在内的认知能力,可促进大鼠与海马有关的空间学习任务的获得,有选择性的增强大鼠海马齿状回 LTP,提高学习能力^[9]等。并且长期适量的运动应激可引起激素和神经递质变化进而影响学习记忆过程,如 Paul 的研究发现,长期运动可以使大鼠海马内的脑源性神经营养因子 mRNA 表达增加,从而提高学习记忆能力^[4];徐波等人的研究发现,长期有氧运动使大鼠脑内纹状体、海马、前额叶皮质和伏隔核中多巴胺的代谢增强,提高了大鼠的学习和记忆能力^[9]。

3.2 8周游泳训练对大鼠海马、纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 的影响及其机制的推测

海马是内侧颞叶系统中与学习记忆最密切相关的结构;脑纹状体则是基底神经核的主要组成部分之一,参与学习记忆神经环路的组成。本实验结果提示,适宜的运动训练可以明显促进海马内 c-fos、c-jun 基因的表达,这两个基因的表达产物 Fos 和 Jun 样蛋白在核内通过形成二聚体与靶基因上 AP-1 位点相结合进而影响其转录水平,将外界信号与基因型的改变偶联起来,从而促进了学习记忆能力。而在该实验中,Tb 组纹状体内 c-fos、c-jun mRNA 的表达比起 Cb 组并不具有显著性差异,这与海马部位该基因表达的程度不相一致,推测 c-fos、c-jun 基因的表达可能存在部位上的差异。运动刺激之后,海

马内可以检测到 c-fos、c-jun 较高的表达,而在纹状体内表达则较低,提示不同的 IEGs 可能具有不同的调节方式和不同的作用脑区。目前有关运动训练促使脑内 c-fos、c-jun 基因表达的报道并不多见,相关的研究有:Taeck-Hyum Lee 等^[10]发现,大鼠经过跑台运动的训练之后,在海马的大部分区域,Fos 蛋白的表达量增加,并呈现一种时间、强度的依赖性。Dayas CV^[11]和 Oladehin A^[12]分别发现跑台运动及游泳运动可以增加大鼠海马中 c-fos、c-jun 基因的表达。这些研究均与本实验研究结果一致。

那么,8周游泳运动训练为什么能够促进 c-fos、c-jun 基因的表达呢?其机制很可能与其能激活脑内信息传递的第二信使有关。几项研究已经直接检测到至少有 3 种明确的第二信使能够激活 c-fos、c-jun 基因,即甘油二酯依赖的蛋白激酶(protein kinase C, PKC)、cAMP 及 Ca²⁺/钙调素。通过研究 c-fos 的基因调控序列发现,这类启动子除具有常见的 TATA 区之外,一般还含有 TGACGTCA 回文元件(CRE)和血清应答序列(SRE)等许多保守区,这表明细胞外信号因子可能通过类似于 cAMP 的 PKC 信号传递途径,通过反式调控因子 SRE 和 CREB 作用于 c-fos 基因,使它迅速表达。PKC 进行铭记学习的雏鸡,其前脑 IMHV96.5%Fos 阳性神经元也显示 PKC 反应阳性,提示在与学习记忆有关的 IMKV 区神经元,PKC 依赖的磷酸化可能是 IEGs 激活的必要条件。在 cAMP 的信号途径中,当胞外信号配基作用于膜受体后,引起 G 蛋白系统的激活,在环化酶的作用下,cAMP 的浓度增加,cAMP 再激活 PKA 蛋白激酶,使 PKA 的催化亚基释放并进入核内,将底物核蛋白磷酸化。磷酸化的残基通常是 Ser,该序列在许多胞质和核蛋白中都是保守的。c-fos 基因含有 cAMP 调节基因顺序,其顺序为 GACGT。它能与 cAMP 结合蛋白相结合,这可能是 c-fos 基因能对 cAMP 水平的改变做出应答的机理。实验表明,能引起细胞内 cAMP 变化的因素均可诱导 c-fos 基因表达。在 Ca²⁺引起的信号传递通路中,外界信号通常是血清生长因子、神经生长因子和佛波酯等,它们激活了 PKC,然后将信号传入核内,导致转录因子的磷酸化。这些磷酸化的蛋白作用于 SRE,从而调控 c-fos 和 c-jun 基因的表达^[13]。

适宜的运动训练可以引起脑内突触前膜多巴胺、5-HT 等神经递质浓度增加^[9],这些递质作为细胞间传递信息的第一信使,作用于突触后膜的相关受体上,引起 cAMP 的产生。例如在海兔缩腮反射的敏感化实验中,5-HT 与突触后膜的 5-HT 受体结

合,该受体是 G 蛋白耦联的促代谢型受体,激活受体后 ATP 在腺苷酸环化酶的作用下可产生胞内第二信使 cAMP。业已证明,许多激素、神经递质和神经调节剂是通过激活或抑制核苷酸环化酶而起作用的,其中多巴胺能受体,5-羟胺能受体都是与核苷酸环化酶耦联的受体,并对 cAMP 有上调作用^[14]。cAMP 能激活蛋白激酶 A(PKA,即 cAMP 依赖性蛋白激酶),该酶为催化蛋白质磷酸化的酶,已知转录因子 CREB(cAMP 反应元件结合蛋白)是 PKA 的底物,蛋白激酶可以促使 CREBSer133 磷酸化。CREB 在细胞内有两种存在形式,即单体和二聚体,二聚体又有非磷酸化和磷酸化的形式,只有磷酸化的 CREB 二聚体,对 DNA 的亲合力和转录活性都比较高。CREB 是含亮氨酸拉链转录因子家族成员的原型,它能与 5'-TGACGTCA 序列元件(即 cAMP 反应序列 CRE)结合,CRE 处于许多基因上游的启动子区,当 PKA 激活以后促使 CREB 磷酸化,使得 CREB 对 DNA 的亲合力和转录活性增加,从而结合于 CRE 上促进有关基因转录。众多与学习记忆有关的基因中,即刻早期基因 c-fos 就含有 cAMP 反应序列 CRE。另外,运动还有可能使得脑细胞内钙离子浓度升高,c-fos 基因上端调控序列含有钙反应元素(CaRE)转录调控元素,可调节 c-fos 基因表达。高浓度 Ca²⁺与钙调蛋白(CaM)结合形成复合物,也可对 CREB 进行磷酸化修饰,这些磷酸化的蛋白作用于 SRE,从而调控 c-fos 基因的表达,可引起细胞内钙离子增高的因素均可诱导 c-fos 基因的表达^[15]。也就是说,运动可以引起脑内 c-fos 基因表达的增加,其机制很可能与能激活 c-fos 基因表达的第二信使有关。因此 c-fos 可作为第三信使来调节核内其他靶基因的表达,从而调整神经元对外界刺激的长时程应答。c-fos 转录并翻译出蛋白质作为转录因子,这其中 c-fos、c-jun 的基因表达产物 FOS 和 JUN 结合的复合物作为转录因子 AP1(activator protein 1)的主要成分,结合到靶基因的调节区,控制下游靶基因的转录,从而合成新的蛋白质,较长时间地改变神经元的结构和功能。例如,神经元 K⁺通道,5-HT₂受体,M4 胆碱受体,环素依赖性激酶 5 胶原酶、神经生长因子和珠蛋白,促肾上腺皮质激素释放因子启动子中的启动子上均发现了 AP-1 结合位点,因此记忆的形成与 IEGs 启动了细胞级联反应最后引起突触重塑有关。

另外有实验显示,把神经生长因子加入到培养的嗜铬瘤细胞(PCI2)后,可引发一系列基因表达的变化,最后使细胞具有神经元的表型。在这一变化中最早观察到的是 c-fos 和 c-jun mRNA 的诱导^[6]。由

于 BDNF 与 NGF 的高同源性,因此我们推测 BDNF 的表达也可诱导 c-fos、c-jun 的表达。

4 结论

8 周的游泳运动训练可以使大鼠在 Morris 水迷宫中的成绩显著提高。提示,适宜的运动训练可以促进大鼠的空间学习记忆能力,从一个侧面表明了适宜的运动训练对心理健康的促进作用。

8 周的游泳运动训练能在不同程度上引起海马 c-fos、c-jun mRNA 表达显著上调。提示,适宜的运动训练可以促进脑内这些基因的表达,从而促进学习记忆,这从一个侧面揭示了运动促进学习记忆的分子机制。但运动组纹状体内 c-fos mRNA、c-jun mRNA 表达量与安静组比较无显著性差异,其原因及机制还有待于进一步探究。

参考文献

- [1] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons[J]. Arch Neurol, 2001, 58(3):498—504.
- [2] Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory [J]. Neuroscience Letters, 2005;383(3),241—245.
- [3] Radak Z, Kaneko T, Tahara S, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain [J]. Neurochemistry Int, 2001, 38(1):17—23.
- [4] Adlard PA, Perreau VM, Cesar CE, et al. The Time-course of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise[J]. Neuroscience Letters, 2004, 363(1):43—48.
- [5] 王磊. 早期即刻基因 c-fos 和 c-jun 与学习记忆[J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册, 2002, 29(3):277—278.
- [6] 刘志勇. 即刻早期基因 c-fos 和 c-jun 与学习记忆[J]. 实用临床医学, 2004, 5(1): 121—125.
- [7] Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions [J]. Nature, 1982, 297:681—683.
- [8] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 35—86.
- [9] 徐波, 季浏, 林龙年, 等. 游泳训练对大鼠学习记忆和脑内神经递质的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(3):261—265.
- [10] Lee TH, Jang MH, Shin MC, et al. Dependence of rat hippocampal c-fos expression on intensity and duration of exercise[J]. Life Science, 2003, 72:1421—1436.
- [11] Dayas CV, Buller KM, Crane JW, et al. Stress or categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups[J]. European Journal of Neuroscience, 2001, 14(7):1143—1152.
- [12] Oladehin A, Waters RS. Location and distribution of Fos protein expression in rat hippocampus following acute moderate aerobic exercise [J]. Experimental Brain Research, 2001, 137(1):26—35.
- [13] 杨毅飞, 徐波, 季浏, 等. c-fos 基因在运动训练增强学习记忆能力中的作用及其机制[J]. 体育科学, 2005, (10):75—78.
- [14] 王尧, 杜子威. 神经生物化学与分子生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 214.
- [15] 张玉秋, 梅俊. 学习记忆对脑内 c-fos 基因表达的影响[J]. 生命科学, 2000, 12(5):228—230.