

XV Jornadas de Investigación y Cuarto Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2008.

Cambios de la nos/nadph-dafarosa en la corteza cerebral y cuerpo estriado de Rats Wistar sometidas a entrenamiento aeróbico.

Pietrelli, Adriana y Goñi, Ricardo.

Cita:

Pietrelli, Adriana y Goñi, Ricardo (2008). *Cambios de la nos/nadph-dafarosa en la corteza cerebral y cuerpo estriado de Rats Wistar sometidas a entrenamiento aeróbico. XV Jornadas de Investigación y Cuarto Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-032/130>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/efue/DSC>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

CAMBIOS DE LA NOS/NADPH-DAFORASA EN LA CORTEZA CEREBRAL Y CUERPO ESTRIADO DE RATS WISTAR SOMETIDAS A ENTRENAMIENTO AERÓBICO

Pietrelli, Adriana; Goñi, Ricardo
Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales - Asociación de Fomento para la Investigación Científica. Argentina

RESUMEN

Investigar parámetros cognitivos y la presencia de NOS/NADPH-diaforasa (NADPH-d) que indica la actividad del NOS en la corteza cerebral y cuerpo estriado de ratas Wistar de 18 meses de edad sometidas o no a entrenamiento aeróbico. Ratas Wistar macho (n=24) fueron asignadas a: entrenamiento aeróbico (EA) o control sedentario (CS). Entrenamiento: correr en un treadmill desde el destete hasta los 18 meses de edad siguiendo una rutina de características aeróbicas. Previo a la finalización del período de entrenamiento se estudiaron parámetros cognitivos (memoria espacial y de trabajo) en el laberinto radial de ocho brazos. Resultados: Se detectaron diferencias altamente significativas en el peso corporal. En las ratas entrenadas, las neuronas corticales NADPH-d reactivas presentaron mayor tamaño y dendritas más largas y ramificadas. Las neuronas estriales mostraron diferencias altamente significativas. Se detectó un menor número de errores en la memoria espacial, un mayor número de éxitos y menor tiempo total empleado en EA que en CS. Se observó un incremento del sistema de NO en corteza cerebral y cuerpo estriado de los animales EA que podría participar en el efecto protector sobre la declinación cognitiva dependiente de la edad y de la función y sobrevivencia.

Palabras clave

Entrenamiento aeróbico NOS/NADPH-d neuroplasticidad

ABSTRACT

CHANGES OF THE NOS/NADPH-DIAFORASA IN THE CEREBRAL CORTEX AND STRATIUM OF WISTAR RATS SUBMITTED AEROBIC TRAINING

ABSTRACT: the main of this study was to investigate cognitive parameters and the presence of NOS/NADPH-diaforasa (NADPH-d) which indicates the NOS activity in the cerebral cortex and stratum of 18 months aged Wistar rats put or not under aerobic training. Male Wistar rats (n= 24) were assigned to: aerobic training (AT) or sedentary control (SC). Training: running in a treadmill from weaning to 18 months old following an aerobic routine. Before the end of the training term cognitive parameters were studied (spatial and working memory) in the 8 arm radial maze. RESULTS: differences highly significant in the corporal weight were detected. In trained rats cortical neurons NADPH-d reactivas displayed larger and more grafted dendrites. The stratum neurons showed highly significant differences. A less number of errors in the spatial memory were detected, a major number of successes and less total time used in AT than in ST. An increment of the NO system in cerebral cortex and stratum were detected in AT animals which could which could participate in the protective effect of the cognitive declination dependent on the age and the function and the overlife.

Key words

Aerobic training NOS/NADPH -d Neuroplasticity

PRESENTACIÓN

El óxido nítrico (NO) favorece la liberación de neurotransmisores y tiene un rol destacado en los procesos de neuroplasticidad durante el desarrollo y el envejecimiento. También se ha informado una asociación positiva entre el ejercicio aeróbico y la actividad de NO sintasa (NOS). Trabajos recientes realizados en roedores han reportado cambios en la NOS dependientes de la edad en corteza prefrontal, hipocampo y parahipocampo que se correlacionan con el desempeño en distintas pruebas cognitivas. También se ha mostrado una asociación positiva entre la habilidad motora y la actividad de NOS. En humanos, se ha referido que la biodisponibilidad del NO disminuye con el envejecimiento, y que su aumento está significativamente asociado con el ejercicio aeróbico intenso en atletas ancianos.

OBJETIVOS

Investigar parámetros cognitivos y la presencia de NOS/NADPH-diaforasa (NADPH-d) que indica la actividad de la NOS en la corteza cerebral y cuerpo estriado de ratas Wistar de 18 meses de edad sometidas o no a entrenamiento aeróbico.

MÉTODOS

Se usaron ratas Wistar macho (n=24) que fueron asignadas a: entrenamiento aeróbico (**EA**) o control sedentario (**CS**). Entrenamiento: correr en un treadmill desde el destete hasta los 18 meses de edad siguiendo una rutina de características aeróbicas. Previo a la finalización del período de entrenamiento se estudiaron parámetros cognitivos (memoria espacial y de trabajo) en el laberinto radial de ocho brazos. Durante el sacrificio, los cerebros se fijaron por perfusión con paraformaldehído al 4% en buffer fosfato 0.1M y luego postfijados 2 horas en el mismo fijador. Se cortaron en vibrátomo (espesor: 50 μ m) y las secciones fueron teñidas con la técnica de NADPH-d. Se determinaron: el área somática (AS) (mm^2), diámetro somático máximo (DSM) (mm) la densidad óptica (OD) y el IOD (área.OD) de las neuronas reactivas por análisis de imágenes. El análisis estadístico de los datos fue realizado con el test t-Student, de la mediana y de Wilcoxon en función de la distribución de la variable de estudio.

RESULTADOS

Se detectaron diferencias altamente significativas ($p < 0.01$) en el peso corporal medio (g) a partir del 2do. mes de iniciado el EA alcanzando un máximo en el mes 9 en ratas de 10 meses de edad (EA: 468 ± 8 y CS: 518 ± 9.2).

En las ratas entrenadas, las neuronas corticales NADPH-d reactivas presentaron mayor tamaño y dendritas más largas y ramificadas. El **AS** (μm^2) fue de 82 ± 4.1 en CS y de 157 ± 5.9 en EA ($p < 0.01$). El **DSM** (μm) fue de 13 ± 0.4 en CS y de 24 ± 0.9 en EA ($p < 0.01$); la **OD** de 0.65 ± 0.01 en CS y de 0.86 ± 0.03 en EA ($p < 0.01$) y el **IOD** fue de 19 ± 2 en CS y de 42 ± 3 en EA ($p < 0.01$). Las neuronas estriales mostraron diferencias altamente significativas en las **OD** ($p < 0.01$) con 0.72 ± 0.028 y 0.88 ± 0.0246 de CS vs. EA y en los respectivos **IOD** con 28.08 ± 3.71 y 46.7 ± 4.09 de CS vs. EA. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en las **AS** y en los **DSM**.

Las **funciones cognitivas** se evaluaron en laberinto radial de ocho brazos obteniendo un menor **número de errores** en la memoria espacial (7 ± 0.25 vs 5 ± 0.17 , $p < 0.01$), un mayor **número de éxitos** (35 ± 1.6 vs 26 ± 1.4 , $p < 0.01$) y menor **tiempo total** empleado (233 ± 4.5 vs. 324 ± 7 , $p < 0.01$) en EA que en CS.

CONCLUSIONES

Se observó un incremento del sistema de NO en corteza cerebral y cuerpo estriado de los animales EA que podría participar en el efecto protector sobre la declinación cognitiva dependiente de la edad y de la función y sobrevivencia de neuronas motoras corticales y estriales sugiriendo que el ejercicio aeróbico de moderada intensidad a lo largo de la vida tendría un efecto neuroprotector.

BIBLIOGRAFÍA

- ALESSIO HM, HAGERMANAE, NAGY S, PHILIP B, BYRNES RN, WOODWARD JL, CALLAHAN P, WILEY RL. Exercise improves biomarkers of health and stress in animals fed ad libitum. *Physiol Behav.* 2005 Jan 31;84(1):65-72.
- American Physiological Society. Resource Book for the design of animal exercise protocols. Feb., 2006
- ANDERSON BJ, RAPP DN, BAEK DH, MCCLOSKEY DP, COBURN-LITVAK PS, ROBINSON JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav.* 2000 Sep 15;70(5):425-9.
- BALDERAS I, RAMÍREZ-AMAYA V, BERMÚDEZ-RATTONI F. Cambios Morfológicos asociados a la Memoria. *Rev. Neurol.* 2004; 38 (10):944-948.
- BOVERIS A, NAVARRO A. Brain Mitochondrial Dysfunction in Aging. *Life*, 00(00): 000-000, an 2008
- BOVERIS A, NAVARRO A. Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents. *Free Radic Biol Med.* 2008 Jan 15;44(2):224-9.
- BROWN DA, JOHNSON MS, ARMSTRONG CJ, LYNCH JM, CARUSO NM, EHLERS LB, FLESHNER M, SPENCER RL, MOORE RL Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it?. *J Appl Physiol.* 2007 Dec; 103(6): 1979-85.
- BURELLE Y, WAMBOLT RB, GRIST M, PARSONS HL, CHOW JC, ANTLER C, BONEN A, KELLER A, DUNAWAY GA, POPOV KM, Hochachka PW, Allard MF. Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Sep;287(3):H1055-63.
- CAMPISI J, LEEM TH, GREENWOOD BN, HANSEN MK, MORASKA A, HIGGINS K, SMITH TP, FLESHNER M. Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003 Feb;284(2):R520-30.
- COLAS D, GHARIB A, BEZIN L, MORALES A, GUIDON G, CESPUGLIO R, SARDA N. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neurosci.* 2006 Dec 21;7:81.
- COTMAN C, ENGESSER-CESAR C. Exercise enhances and protects brain function. 2002.
- COTMAN CW, BERCHTOLD NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002 Jun;25(6):295-301
- DIK M, DEEG DJ, VISSER M, JONKER C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003 Aug;25(5):643-653
- DROSTE SK, CHANDRAMOHAN Y, HILL LE, LINTHORST ACE, REUL JMHM: Voluntary Exercise Impacts on the Rat Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Mainly at the Adrenal Level. *Neuroendocrinology* 2007;86:26-37 .
- DUDCHENKO PA. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28(2004) 699:709.
- EHNINGER D, KEMPERMANN G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res.* 2008 Jan;331(1):243-50.
- FABEL K, KEMPERMANN G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Med.* 2008 Feb 20 [Epub ahead of print].
- FILIPOVIC D, GAVRILOVIC L, DRONJAK S, RADOJIC MB. The effect of repeated physical exercise on hippocampus and brain cortex in stressed rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jan;1096:207-19.
- GOTO S, RADÁK Z, NYAKAS C, CHUNG HY, NAITO H, TAKAHASHI R, NAKAMOTO H, ABEA R.. Regular Exercise: An Effective Means to Reduce Oxidative Stress in Old Rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1019:471-4
- HASKELL WL, LEE IM, PATE RR, POWELL KE, BLAIR SN, FRANKLIN BA, MACERA CA, HEATH GW, THOMPSON PD, BAUMAN A. Physical Activity and Public Health. Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association Physical Activity and Public Health. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Aug;39(8):1423-34.
- HAYES K, SPRAGUE S, GUO M, DAVIS W, FRIEDMAN A, KUMARA, JIMENEZ D, DING Y. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. *Acta Neuropathol.* 2008 Mar;115(3):289-96.
- HENDERSON KK, WAGNER H, FAVRET F, BRITTON SL, KOCH LG, WAGNER PD, GONZALEZ NC. Determinants of maximal O(2) uptake in rats selectively bred for endurance running capacity. *J Appl Physiol.* 2002 Oct;93(4):1265-74.
- Institute for Laboratory Animal Research (U.S). Committee on Guidelines for the use of animals in Neurosciences and Behavioral Research II. National Academic Press, 2003.
- KIM YP, KIM H, SHIN MS, CHANG HK, JANG MH, SHIN MC, LEE SJ, LEE HH, YOON JH, JEONG IG, KIM CJ. Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett.* 2004 Jan 23;355(1-2):152-154
- KLEMPIN F, KEMPERMANN G. Adult hippocampal neurogenesis and aging. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Aug;257(5):271-80
- LAWA, O'DONELL J, GAUTHIER S, QU R. Neuronal and inducible Nitric Oxide Synthase expressions And activities in the hippocampi and cortices of young adult, aged cognitively unimpaired ad impaired Long Evans rats. *Neuroscience* Vol. 112, No. 2, pp. 267:275, 2002.
- LEGGIO MG, MANDOLESI L, FEDERICO F, SPIRITO F, RICCI B, GELFO F, PETROSINI L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behavioral Brain Research* 163 (2005), 78:90.
- LIU J, YEO HC, OVERVIK-DOUKI E, HAGEN T, DONIGER SJ, CHYU DW, BROOKS GA, AMES BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers

of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol.* 2000 Jul; 89(1): 21-8.

LIU P, SMITH PF, APPLETON I, DARLINGTON CL, BILKEY DK. Age-related changes in nitric oxide synthase and arginase in the rat prefrontal cortex. *Neurobiol Aging.* 2004 Apr;25(4):547-52.

LIU P, SMITH PF, APPLETON I, DARLINGTON CL, BILKEY DK. Hippocampal nitric oxide synthase and arginase and age-associated behavioral deficits. *Hippocampus.* 2005;15(5):642-55.

LIU P, SMITH PF, APPLETON I, DARLINGTON CL, BILKEY DK. Nitric oxide synthase and arginase in the rat hippocampus and the entorhinal, perirhinal, postrhinal, and temporal cortices: regional variations and age-related changes. *Hippocampus.* 2003;13(7):859-67

LIU P, SMITH PF, APPLETON I, DARLINGTON CL, BILKEY DK. Potential involvement of NOS and arginase in age-related behavioural impairments. *Exp Gerontol.* 2004 Aug;39(8):1207-22.

LIU P, SMITH PF, APPLETON I, DARLINGTON CL, BILKEY DK. Regional variations and age-related changes in nitric oxide synthase and arginase in the sub-regions of the hippocampus. *Neuroscience.*2003;119(3):679-87.

LORES-ARNAIZ S, BUSTAMANTE J, CZERNIZYNIIEC A, GALEANO GONZÁLEZ GERVASONI M, RODIL MARTÍNEZ A, PAGLIA N, CORES LORES-ARNAIZ MR. Exposure to enriched environments increases brain nitric oxide synthase and improves cognitive performance in prepubertal but not in young rats. *Behav Brain Res.* 2007 Dec 3;184(2):117-23.

LYTLE ME, VANDER BILT J, PANDAV RS, DODGE HH, GANGULI M. Exercise level and cognitive decline. The MOVIES Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004 Apr-Jun;18(2):57-64

MAEDAS, TANABE T, OTSUKI T, SUGAWARA J, IEMITSU M, MIYAUCHI T, KUN S, AJISAKA R, MATSUDA M. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res.* 2004 Dec;27(12):947-53.

MARKHAM J, GREENOUGH W. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol.* 2004. Nov; 1(4); 351:363

MORYS JM, KOWIANSKI P, MORYS J. Distribution of nitric oxide synthase and neuropeptide Y neurons during the development of the hippocampal formation in the rat. *Folia Morphol.*2002. Vol.61,Nº 4, 221:232.

NAVARRO A, LÓPEZ-CEPERO JM, BÁNDEZ MJ, SÁNCHEZ-PINO MJ, GÓMEZ C, CADENAS E, BOVERISA. Hippocampal mitochondrial dysfunction in rat aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Feb; 294(2): R501-9.

NELSON ME, REJESKI WJ, BLAIR SN, DUNCAN PW, JUDGE JO, KING AC, MACERA CA, CASTANEDA-SCEPPA C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Aug;39(8):1435-45.

NYBOL, SECHER HN. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Progress in Neurology* 72 (2004) 223:261.

PISTELL PJ, DAFFIN LW JR, NELSON CM, DUFFY KB, BOWKER JL, SPANGLER EL, INGRAM DK, DEVAN BD Combined administration of subthreshold doses of the nitric oxide inhibitor, nitro-L-arginine, and muscarinic receptor antagonist, scopolamine, impairs complex maze learning in rats. *Behav Pharmacol.* 2007 Dec;18:801-805.

RASSAF T, LAUER T, HEISS C, BALZER J, MANGOLD S, LEYENDECKER T, ROTTLE J, DREXHAGE C, MEYER C, KELM M. Nitric oxide synthase-derived plasma nitrite predicts exercise capacity. *Br J Sports Med.* 2007 Oct; 41(10): 669-73.

ROSSITER HB, HOWLETT RA, HOLCOMBE HH, ENTIN PL, WAGNER HE, WAGNER PD. Age is no barrier to muscle structural, biochemical and angiogenic adaptations to training up to 24 months in female rats. *J Physiol.* 2005 Jun 15; 565(Pt 3): 993-1005.

SCHWEITZER NB, ALESSIO HM, HAGERMAN AE, ROY S, SEN CK, NAGY S, BYRNES RN, PHILIP BN, WOODWARD JL, WILEY RL. Access to exercise and its relation to cardiovascular health and gene expression in laboratory animals. *Life Sci.* 2005 Sep 16;77(18):2246-61.

SEGER AC. The Basal Ganglia in human learning..*The Neuroscientist.*Vol 4, 285:290 August 2006

TORRES JB, ASSUNÇÃO J, FARIAS JA, KAHWAGE R, LINS N, PASSOS A, QUINTAIROS A, TRÉVIA N, DINIZ CW. NADPH-diaphorase histochemical changes in the hippocampus, cerebellum and striatum are correlated with different modalities of exercise and watermaze performances. *Exp Brain Res.* 2006 Nov;175(2):292-304.

TSATSOULIS A, FOUNTOULAKIS S. The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1083:196-213.

VAN PRAAG H, SHUBERT T, ZHAO C, GAGE FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci.* 2005 Sep 21;25(38): 8680-5.

VAN PRAG H. Neurogenesis and Exercise: Past and Future Directions. *Neuromol Med.*2008

WISLOFF U, HELGERUD J, KEMI OJ, ELLINGSEN O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO(2 max) and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001, Mar;280(3):H1301- H1310.

WISLOFF U, NAJJAR S, ELLINGSEN O, HARAM MAGNUS P, SWOAP S, AL-SHARE Q, FERNSTRÖM M, REZAEJ K, LEE JUN S, KOCH GERARD L, BRITTON S. Cardiovascular Risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science. Reports,* jan 2005, vol 307,page 334 .

WISLOFF U. Low-power mitochondria may raise risk of cardiovascular problems. *Science. News of the week ,* jan 2005, vol 307,page 334.