

RADÁK ZSOLT

Semmelweis Egyetem, Testnevelési és Sporttudományi Kar, Budapest

TESTEDZÉS ÉS AGYMŰKÖDÉS PHYSICAL TRAINING AND BRAIN FUNCTION

Összefoglaló

A szabadgyökök folyamatosan termelődnek az aerob metabolizmus során. A szabadgyökök bizonyos szintje, mely függ a sejtek típusától, életkorától, vagy éppen az oxidatív stresszben eltöltött időtől, képes a sejtek élettani funkcióit serkenteni, és számos fehérje expresszióját stimulálni. Az is jól ismert, hogy a szabadgyökök szerepet játszanak az öregedésben, és számos az idegrendszert is érintő kórélettani folyamatban. Valójában a központi idegrendszerben található sejtípusok nagyon érzékenyek a redox folyamatokra, ezért ebben a szervrendszerben a normális redox egyensúly különösen fontos.

Az utóbbi évtizedben világossá vált, hogy a rendszeres testedzés nagyon kedvezően befolyásolja az agy működését, és nagyon fontos prevenciós és terápiás eszköz lehet az agyvérzés, Alzheimer és Parkinson betegségek esetében is. A testedzés hatásai rendkívül bonyolultak és magába foglalják az új sejtek képződését, javuló agyi kapillarizációt, alacsonyabb nagyságú oxidatív sérülést és magasabb szintű enzimikus hatását a neprilizinnek (beta Amyloid bontásért felelős enzim) és proteasomnak.

Az eredmények a saját és mások laboratóriumából azt bizonyítják, hogy a kedvező folyamatok a neurotrophic faktorokon, és a CREB nevű transzkripciós faktoron keresztül valósulnak meg. Bizonyosra vehető, hogy a redox folyamatok precíz szabályozása és fontos eleme a rendszeres testedzés által kiváltott nagyon kedvező, az idegrendszert is érintő alkalmazkodási folyamatnak.

Kulcsszavak: *szabadgyökök, agyműködés, rendszeres testedzés, redox folyamatok.*

Abstract

Reactive oxygen species (ROS) are continuously generated during aerobic metabolism. Certain levels of ROS, which could be dependent on the type of cell, cell age, history of ROS exposure, etc., could facilitate specific cell functions. Indeed, ROS stimulate a number of stress responses and activate gene expression for a wide range of proteins. It is well known that increased levels of

ROS are involved in the aging process and the pathogenesis of a number of neurodegenerative diseases. Because of the enhanced sensitivity of CNS to ROS, it is especially important to maintain the normal redox state in different types of neuro cells.

In the last decade it became clear that regular exercise beneficially affects brain function as well, and can play an important preventive and therapeutic role in stroke, Alzheimer, and Parkinson diseases. The effects of exercise appear to be very complex and could include neurogenesis *via* neurotrophic factors, increased capillarization, decreased oxidative damage, and increased proteolytic degradation by proteasome and neprilysin. Data from our and other laboratories indicate that exercise-induced modulation of ROS levels plays a role in the protein content and expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tyrosine receptor kinase B (TrkB), and CREB, resulting in better function and increased neurogenesis.

The enhanced activities of proteasome and neprilysin result in decreased accumulation of carbonyls and amyloid beta-proteins, as well as improved memory. It appears that exercise-induced modulation of the redox state is an important means by which exercise benefits brain function, increases the resistance against oxidative stress, and facilitates recovery from oxidative stress.

Keywords: *reactive oxygen species (ROS), brain function, regularly training, processes of redox.*

Bevezetés

A civilizált életmód egyik nagy hátulütője a fizikai inaktivitás. Becslésem szerint, a testedzésre szánt idő az utóbbi néhány évtizedben exponenciálisan csökkent s a fizikai munka előfordulása is jelentősen csökken a fejlett társadalmakban. Az ember genetikája azonban, nem erre készült, abban még kódolva van a vadászat, gyűjtögetés, a helyváltoztatás szükségessége, a menekülés vagy éppen a testtel vívott harc a hierarchiai pozíciókért. A génjeinkben, talán kódolva van az energiatakarékos üzemmód is, hiszen ez a természet egyik legalapvetőbb eleme. Ez az energiaminimumra kódolt program nagyon fontos volt az evolúciós fejlődésünkben, ám a megváltozott életmód miatt, elsősorban azok a tevékenységek estek ki, melyek igényelik a vázizomzat rendszeres munkáját. A vázizomzat nyugalmi energia felhasználása meglehetősen csekély, ám szükség esetén, ami a modern világban már csak nagyon ritkán adódik, az energia felhasználás százszorosa is lehet a nyugalminak.

Szerencsétlenségünkre, az energia megőrzésre kódolt génjeink meglehetősen jól működnek, s az alacsony energiafogyasztás miatt (amit elsősorban a vázizomzat munkanélkülisége okoz) testünk jelentős gyarapodáson megy keresztül. Hízunk. A nadrág méret megnövekedése mellett azonban sajnos egyéb változásokkal is szembe kell néznünk.

Jó néhány olyan betegség van, amit olyan jelzővel illethetünk, hogy életmód-függő betegségek. Ezen betegségek, mint pl., a nem inzulin dependens cukorbetegség, a szív és keringési betegségek, agyvérzés és bizonyos típusú rákos megbetegedések, előfordulását döntő mértékben csökkenti, ha életünkben rendszeressé tesszük a testedzést.

Mindenki tudja, ha végtagunkra, amit mostanában már nem is használunk annyira, mint régen, pl., gipszkötést teszünk, nagyon komoly izom atrófiát figyelhetünk meg hetek múlva. Szerencsére, a vázizom nagyon jól alkalmazkodik, így ha foglalkoztatjuk, gyorsan visszanyerhetjük az izomtömegét. A testedzés, fizikai munka, hatása a vázizomra nagyon jól ismert, már Leonardo da Vinci is megfigyelte s lejegyezte.

Testedzés és agyműködés

Az utóbbi évtizedben azonban, nagyon komoly vizsgálatok indultak meg annak felderítésére, hogy vajon miként hat a testedzés, a fizikai aktivitás az agyra, annak működésére. A vizsgálatok egy jelentős részét állatokon végezték, hiszen így lehetőség volt arra is, hogy különböző biokémiai méréseket is el tudjanak végezni. Ha sarkosan fogalmazunk, akkor a laboratóriumi állatok életmódja abban nagyon hasonlít a modern ember életéhez, hogy kevés a mozgás és nagy az energia-felvétel. Amikor ilyen állatokat és egy olyan csoportot, amelynek lehetősége volt a rendszeres mozgásra hasonlítottak össze bizonyos agyi funkciókban, pl., mennyi hibát ejtenek a labirintusban, milyen az emlékezetük vagy a tanulás hatékonysága, akkor egyértelműen kiderült, hogy azok az állatok teljesítettek jobban, melyek rendszeresen mozogtak (*van Praag et al. 1999, Dastman et al. 1990*).

A TF egyik kutató csoportja írta le talán először, hogy az életkor növekedésével kapcsolatos agyi funkciók hanyatlását az állatokon meg lehet előzni rendszeres edzéssel (*Radák et al. 2001*). Azt is sikerült kimutatni, hogy az életkorral kapcsolatos agyi funkció hanyatlásáért a szabadgyökök által okozott fehérje sérülés nagy részben felelős (*Carney et al. 1990*), s a mi csoportunk azt mutatta ki, hogy a fehérje sérülést az agyban lehet csökkenteni a rendszeres edzéssel, s ez a proteasom enzim rendszer fokozott működésének köszönhető (*Radák et al. 2001*).

A múlt év egyik tudományos szenzációja volt, hogy kimutatták: a proteasom mellett a neprilysin nevű enzim aktivitása is növekszik edzés hatására (*Lazarov et al. 2005*). Ez az enzim a felelős a béta-amyloid lebontásáért, amely az Alzheimer kór okozója. *Lazarov és munkatársai* azt találták, hogy a béta-amyloid szintje óriási mértékben csökkent azoknak a transzgenetikus egereknek az agyában, melyek edzettek. Kutató csoportunk tesztelte azt, hogy vajon a mozgás kedvező hatásai csak öregedéssel kapcsolatos oxidatív stresszre korlátozódnak-e, vagy általánosságban is igaz. Mikor immobilizálás hatására az agyban

szignifikánsan nőtt a zsír- (membrán), fehérje- és DNS sérülés nagysága, akkor számunkra is, meglepő módon az egyszeri úszásnak is nagyon kedvező hatásai voltak az agyi funkcióra, és az oxidatív sérülésre (Radák et al. 2001). A kutatócsoportunk vizsgálatai elsősorban az oxidatív sérüléssel kapcsolatos területekre terjedtek ki, melyet Carney és munkatársai (1991) munkájából indult ki, s mi ötvöztük a testedzéssel. Van azonban egy másik irány is, melyet az egyik legjelentősebb tudományos lapban írtak le, hogy a mozgás elősegíti a neurogenézist (van Praag et al.). Ez azt jelenti, hogy újfent át kellett értékelnünk eddigi tudásunkat, hiszen azt hittük, hogy mivel az idegsejtek nem osztódó sejtek, így a sérülés utáni vagy éppen a fiziológiás sejtszám gyarapodás nem lehetséges.

Ma már nagyon jelentős mennyiségű bizonyíték támasztja alá azt, hogy az agyban is megtalálható őssejtek idegsejtté alakulnak, s ebben a folyamatban a neurotrofinok, elsősorban a brain-derived neurotrofik faktor (BDNF) jelentős szerepet játszik (Matson 2000, Guo and Matson 2000). Nagy fontosságú az a tény, hogy ma az egyetlen természetes inger erre az átalakulásra a testedzés! Az utóbbi években több száz oldalnyi anyagban találunk bizonyítékot arra, hogy a testedzés növeli a BDNF és egyéb neurotrofinok mennyiségét, mely okozati összefüggésben van, a javuló agyi funkcióval (Cottman et al., Ogonovszky et al. 1995, Toldy et al. 1995). A BDNF és funkcionális társai, javítják a szinapszisok hatékonyságát, neurogenézist, az idegsejtek ellenállását a különböző stresszorok ellen, beleértve a szabadgyököket. Ezért adódott az ötlet, hogy megvizsgáljuk, vajon a testedzés a szabadgyök szint modulálásával fejti ki hatását a neurotrofinokra. Jelenleg ezen a területen is dolgozunk, s kiderítettük, hogy a training és detraining befolyásolja az agyban a szabadgyök, BDNF szintet valamint az agyi funkciót, de az egyértelmű bizonyíték még várat magára (Radák et al. 2006). Úgy tűnik, hogy a BDNF mRNS szintje és a BDNF receptorának, a TrkB-nek mRNS szintje is változik edzés hatására, de még további tényezőket, transzkripciósi faktorokat is szeretnénk vizsgálni a pontosabb eredmények érdekében.

Az a tény, hogy a rendszeres testedzés rendkívül kedvezően hat az agyi funkcióra, több oldalról bizonyított. Érdekes vizsgálat eredménye látott napvilágot, terhes patkányokat úsztattak, s a megszületett a kis patkányok agyi funkciókat mérő teszteken sokkal jobb eredményt értek el, mint kontroll társaik, és a biokémiai paraméterekbe is jelentős különbség adódott az úszók javára.

Az állat vizsgálatok eredményeit azonban számos vizsgálati területen nem lehet automatikusan adaptálni emberekre. A jelen esetben azonban az epidemiológiai vizsgálatok eredményei egyértelműen alátámasztják a rendszeres testedzés kedvező hatását az agyi funkcióra, így elképzelhető, hogy az állatokon mért biokémiai, élettani szabályzó folyamatok igazak az embereken is. A non invazív mérési módszerek óriási mértékben fejlődtek az utóbbi néhány évtizedben, s ma már lehetővé teszik az agyi működés vizsgálatát is mágneses rezonanciás módon. Amikor különböző edzettségű idős emberek agy aktivitását vizsgálták azo-

nos feladatra, akkor azt találták, hogy a magasabb edzettséghez nagyobb aktivitás tartozott az agyban, s jobb volt a probléma megoldás hatékonysága is. Az első vizsgálat után az edzetlen csoportot fél évig edzették, hogy megvizsgálják, valóban az edzettség az okozója a nagyobb agyi aktivitásnak. S valóban kiderült, hogy fél év edzés hatásaként nőtt az agyi aktivitás és problémamegoldó készség.

Azt is sikerült a fenti módszerhez hasonlóval feltérképezni, hogy az öregeddel együtt járó agylágyulás megakadályozható, vagy legalábbis csökkenthető rendszeres edzéssel.

Természetesen számos oka lehet a testedzés jól mérhető, bizonyítottan kedvező hatásainak az agyi funkcióra. Bár az agy oxigén ellátása rendkívül stabil, úgy tűnik, hogy a rendszeres testedzés javítja az agy vér és így oxigén ellátását, sőt növeli a kapillárisok számát is az agyban, a vázizomhoz hasonlóan nagyobb vaszkuláris endotheliál növekedési faktor (VEGF) mennyiséget mértek edzés után (*Fabele et al. 2003*). A neurotrofinok szinte minden agyi funkcióban szerepet kapnak, s mint már korábban említettük javítják a sejtek túlélési esélyeit, ellenállásukat, szinaptikus hatékonyságukat s döntő szerepet játszanak a memóriában. A CREB nevű transzkripciós faktor, mely a memóriáért felelős fehérjék szintéziséért is felelős, jelentősen indukálható testedzéssel, sőt vizsgálataink szerint a táplálék bevitel nagysága is befolyásolja aktivitását. A kutatócsoportunk vizsgálatai is azt támasztják alá, hogy az agyban lévő nitrogén oxid szintáz (NOS) izoformja is megváltoztatja aktivitását edzés hatására, s ennek az enzimnek is regulációs hatásai vannak. Továbbra is úgy gondoljuk, hogy az idegsejtekben a redox folyamatok reguláló jellegűek s ezt a testedzés kedvezően befolyásolja.

A fehérje bontás hatékonyságát a testedzés növeli az idegsejtekben, ami gyorsabb fehérje turn-over eredményez, s csökkenti a sejtekben felhalmozódó sejt-hulladék mennyiségét, mely aláássa az élettani funkciót. A testedzés nemcsak kondicionál, jobb működést tesz lehetővé, hanem pre-kondicionál is. Pre-kondicionál az oxidatív stresszel kapcsolatos sérülések, betegségek ellen, s így nem csak funkciójavító, hanem akár életmentő szerepe is lehet.

Összegzés

Összefoglalva, a testedzés rendkívül hatékony stimuláló az agy funkció számára is. Ha nem lenne ilyen pozitív a világnézetünk, azt is mondhatnánk, hogy az inaktivitás óriási mértékben csökkenti az agy funkcióját, kapacitását és növeli sérülékenységét, mert nem erre az inaktív életre van kitalálva! Ezért a testedzés minden korosztályban, de elsősorban a gyerekeknél, a felnőtteknél és az idősek-nél kötelező, az agyunk miatt is!

Irodalom

- Carney, J. M., Starke-Reed, P. E., Oliver, C. N., Landum, R. W., Cheng, M. S., Wu, J. F., Floyd, R. A. (1991): Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proceedings the National Academy of Sciences USA* 88, 3633–3636.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C. (2002): Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neuroscience* 25, 295–301.
- Dustman, R. E., Emmerson, R. Y., Ruhling, R. O., Shearer, D. E., Steinhaus, L. A., Johnson, S. C., Bonekat, H. W., Shigeoka, J. W. (1990): Age and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity, and cognition. *Neurobiology of Aging* 11, 193–200.
- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C. J., Palmer, T. D., (2003): VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience* 18, 2803–2812.
- Guo, Z. H., Mattson, M. P. (2000): Neurotrophic factors protect cortical synaptic terminals against amyloid and oxidative stress-induced impairment of glucose transport, glutamate transport and mitochondrial function. *Cerebral Cortex* 10, 50–57.
- Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM, Hersh LB, Sapolsky RM, Mirnic K, Sisodia SS. (2005): Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*. Mar 11;120(5):701–13.
- Mattson, M. P. (2000): Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Research* 886, 47–53.
- Ogonovszky, H., Berkes, I., Kumagai, S., Kaneko, T., Tahara, S., Goto, S., Radak, Z. (2005): The effects of moderate-, strenuous-and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochemistry International* 46:635–640.
- Pysh, J. J., Weiss, G. M. (1979): Exercise during development induces an increase in Purkinje cell dendritic tree size. *Science* 206, 230–232.
- Radak Z., Chung H.Y., Goto S. (2005): Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 6, 71–75.
- Radák Z., Chung, H. Y., Naito, H., Takahashi, R., Jung, K. J., Kim, H. J., Goto. S. (2004): Age-associated increase in oxidative stress and nuclear factor kappaB activation are attenuated in rat liver by regular exercise. *FASEB Journal* 18, 749–750.
- Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvari, M., Nyakas, C., Goto, S. (2001): Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry International* 38, 17–23.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., Gage, F.H., 1999 Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings the National Academy of Sciences USA* 96, 13427–13431.