مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۹، شماره ۱
فروردین ۱۴۰۵، صفحه ۱۳۲-۱۲۳

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 69, No.1, P: 123-132
Mar 2026

مقاله اصلی

اثر تمرین استقامتی بر تغییرات ژنتیکی عوامل نروتروفیک مغزی و P3NP در بافت مغزی رت‌های چاق

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۱۶- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۴

عطیه مرکزی[۱]
صادق عباسیان[۲*]
محمدعلی سردار[۳]
حمید مقومی[۴]

[۱] *کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران*
[۲] *گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران*
[۳] *دانشیار، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[۴] *دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران*

Email: sadeghabasian@ut.ac.ir

خلاصه

مقدمه: این پژوهش با هدف بررسی اثر تمرین استقامتی بر تغییرات ژنتیکی عوامل نروتروفیک مغزی و P3NP در بافت مغزی رت های چاق انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و وزن ۱۰/۲۳±۱۳۹/۴۱، با استفاده از رژیم غذایی پرچرب حاوی ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات به مدت ۱۲ هفته تغذیه شدند. معیار تشخیص چاقی بر اساس شاخص لی تعریف گردید و همه حیوانات مطابق این شاخص با رژیم غذایی پرچرب چاق شدند. سپس، رت‌ها به دو گروه تمرین استقامتی و شاهد تقسیم و برای مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته تحت برنامه تمرین استقامتی شامل سه مرحله گرم‌کردن، تمرین اصلی و سردکردن با شدتی که بر اساس حداکثر سرعت دویدن رت‌ها تعیین شد و به‌تدریج از ۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت افزایش یافت، قرار گرفتند. بیان ژن‌های نروگلین ۱ و P3NP به‌وسیله روش Real-time PCR ارزیابی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلک، لون و تی مستقل در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین استقامتی موجب بیشتر بودن معنی‌دار بیان ژن نروگلین ۱ و P3NP در بافت مغزی رت‌ها نسبت به گروه شاهد شد (P=۰/۰۰۱، d=۲/۱۸، P<۰/۰۰۱، d=۴/۴۷).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تمرینات استقامتی موجب تغییر بیان ژن‌های مرتبط با مسیرهای نوروتروفیک و بازسازی ماتریکس خارج سلولی در مغز رت‌های چاق می‌شود، هرچند تأیید این اثرات نیازمند سنجش سطح پروتئین و مطالعات عملکردی بیشتر است.

کلمات کلیدی: پروپپتید N انتهایی پیش‌کلاژن نوع III، چاقی، تمرین استقامتی، سلامت عصبی، نروگلین ۱

Doi: 10.22038/MJMS.2025.88774.5042

مقدمه

چاقی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در جهان، نه‌تنها پیامدهای گسترده‌ای بر سلامت متابولیک انسان دارد، بلکه با انباشت بیش از حد چربی در بافت‌های مختلف بدن همراه است که اثرات عمیقی بر عملکرد مغز دارد و موجب ایجاد اختلالات عصبی از جمله کاهش عملکرد شناختی، التهاب عصبی و تغییرات ساختاری در مغز مرتبط است (۱). این اثرات از طریق سازوکارهای ایجاد التهاب و اختلال در سیگنال‌دهی عوامل نوروتروفیک ایجاد می‌شوند. چاقی با کاهش حجم ماده خاکستری در نواحی کلیدی در عملکرد و افزایش بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط است (۲)؛ بنابراین، شناسایی مسیرهای مولکولی تحت تأثیر چاقی و بررسی مداخلات برای کاهش اثرات آن بر مغز از اهمیت بالایی برخوردار است. دو ژن کلیدی در سلامت مغز، نروگلین۱ (NRG1) و پروپپتید N انتهایی پیش‌کلاژن نوع III (P3NP) هستند که نقش‌های حیاتی در حفظ ساختار و عملکرد مغز ایفا می‌کنند. نروگلین۱ یک عامل نوروتروفیک است که برای رشد عصبی، پلاستیسیته سیناپسی و میلین‌سازی ضروری است. نروگلین۱ از طریق اتصال به گیرنده ErbB، به ویژه ErbB4 در مغز، مسیرهای سیگنال‌دهی مانند PI3K/Akt و MAPK/ERK را فعال می‌کند که تمایز و عملکرد سیناپسی را تقویت می‌کنند (۳). نروگلین ۱ در نورون‌های تحریک‌کننده، نورون‌های گاباارژیک (GABAergic) و آستروسیت‌های مغز تولید می‌شود (۴). در کنار نقش NRG1، یکی دیگر از فاکتورهایی که در عملکرد بافت عصبی مورد توجه قرار گرفته، P3NP است. P3NP به عنوان شاخصی از سنتز کلاژن نوع III شناخته می‌شود که در بافت‌های پیوندی مانند مغز وجود دارد. افزایش بیان P3NP می‌تواند نمایانگر فرایندهای ترمیم بافتی یا التهاب مزمن باشد که به عنوان فاکتوری حساس برای ارزیابی نوسازی ماتریکس خارج سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵, ۶). کلاژن نوع III در غشای پایه و اطراف رگ‌های خونی فراوان است و به حفظ یکپارچگی سد خونی – مغزی و فراهم کردن چارچوب حمایتی برای سلول‌های عصبی و گلیال کمک می‌کند (۷). مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با P3NP به طور غیرمستقیم با فعالیت فاکتورهای رشد تبدیل‌شونده بتا (TGF-β) و Smad در ارتباط هستند (۸). هرچند عمده مطالعات P3NP را در زمینه فیبروز کبد یا عضله اسکلتی بررسی کرده‌اند، شواهد جدید نشان می‌دهند که سطوح این فاکتور در مغز نیز می‌تواند تحت تأثیر شرایط پاتولوژیک یا محرک‌های فیزیولوژیک مانند فعالیت ورزشی تغییر یابد (۹). در حالی که نروگلین۱ به صورت مستقیم در سیگنال‌دهی نورونی نقش دارد، نقش P3NP ساختاری است و هردو برای حفظ عملکرد مغز ضروری هستند. ارتباط متقابل بین مسیرهای NRG1/ErbB و TGF-β/Smad ثابت شده است، به طوری‌که نروگلین۱ با القای ماتریکس متالوپروتئینازها از بروز فیبروز مزمن در بعضی نواحی مغز، پیشگیری می‌کند، در حالی که فیبروز مزمن ناشی از چاقی ممکن است پاسخ به سیگنال‌های NRG1 را مختل سازد (۱۰). همچنین مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt می‌تواند فعالیت فاکتور رونویسی Smad3 را افزایش و موجب القای بیان ژن‌های کلاژن توسط TGF-β شود (۱۱). این ارتباط می‌تواند بیانگر یک تعامل میان فرآیندهای نورونی و ساختارهای ماتریکس خارج‌سلولی باشد که در سلامت بافت عصبی اهمیت دارد به‌طوری‌که هر دو ژن در پاسخ به فعالیت ورزشی استقامتی به عنوان یک مداخله غیردارویی قدرتمند، تحت تاثیر قرار می‌گیرند و منجر به تنظیم مسیرهای سیگنالینگ می‌شوند. تمرین استقامتی بیان NRG1 را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد که با افزایش نوروژنز و پلاستیسیته سیناپسی مرتبط است (۱۲). این اثر احتمالا از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی PGC-1/FNDC5، که عوامل نوروتروفیک مانند BDNF را تنظیم می‌کند، واسطه‌گری می‌شود (۱۳). در مورد P3NP، اگرچه مطالعات مستقیم در مورد تاثیر تمرین استقامتی بر بیان آن در مغز محدود است، اما مشاهده شده است که فعالیت ورزشی باعث افزایش آنژیوژنز و بهبود یکپارچگی سد خونی – مغزی و

در نهایت موجب بازسازی اجزای ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن می‌شود (۱۴).

با توجه به نقش P3NP در ساختار سد خونی-مغزی و پایداری ماتریکس خارج سلولی، محتمل است که تمرین استقامتی بتواند بیان یا عملکرد آن را تعدیل کند و به بهبود سلامت مغز کمک کند. در این راستا، امانی و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تمرین استقامتی می تواند فیبروز عضله اسکلتی را از طریق اصلاح NRG1/ErbB در رت‌های دیابتی اصلاح کند (۱۰). همچنین جانگ و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تمرین استقامتی از طریق افزایش بیان NRG1 موجب بهبود نوروژنز و پلاستیسیته سیناپسی در هیپوکامپ می‌شود (۱۲). با وجود شواهد فراوان در زمینه تأثیر تمرین استقامتی بر بهبود عملکرد مغز و مسیرهای نوروتروفیک، هنوز روشن نیست که این نوع تمرین چگونه می‌تواند مسیرهای مولکولی مشترک بین فاکتورهای نوروتروفیک و اجزای ساختاری ماتریکس خارج‌سلولی را در شرایط چاقی تنظیم کنند. بیشتر مطالعات پیشین به بررسی اثر تمرین بر بیان نروگلین ۱ در شرایط طبیعی پرداخته‌اند و تغییرات P3NP در مغز را به‌ویژه در مدل‌های چاقی بررسی نکرده‌اند. در نتیجه، تعامل احتمالی بین مسیرهای مولکولی مشترک در پاسخ به تمرین استقامتی در بافت مغزی ناشناخته باقی مانده است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های NRG1 و P3NP در بافت مغزی رت‌های چاق است تا درک دقیق‌تری از سازوکارهای مولکولی مرتبط با اثرات محافظتی ورزش بر مغز در شرایط متابولیک مختل حاصل شود.

روش کار

این مطالعه تجربی بر روی ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار که با سن هشت هفته و وزن ۱۰/۲۳±۱۳۹/۴۱ از مرکز سرم‌سازی رازی شهر مشهد تهیه شدند، انجام گرفت. رت‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو و شرایط محیطی شامل دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ تا ۶۵ درصد و سیستم نوردهی متغیر ۱۲ ساعته، نگهداری شدند. حیوانات در طول مدت مداخله به آب و غذا به صورت آزادانه دسترسی داشتند. جهت ایجاد چاقی، رت‌ها به صورت روزانه و به مدت ۱۲ هفته یک رژیم غذایی پرچرب حاوی ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات (از شرکت جوانه خراسان) از میزان کیلوکالری کل هر وعده درنظر گرفته شد. برای ارزیابی چاقی رت‌ها از شاخص لی و با استفاده از وزن نهایی بدن و اندازه‌گیری طول بینی-مقعدی استفاده شد ($\sqrt[3]{}$(وزن بدن بر حسب گرم)/طول بدن بر حسب سانتی‌متر). در این شاخص، عدد بالاتر از ۰/۳، مبنای چاقی در نظر گرفته شد که با توجه به این شاخص، تمامی حیوانات با رژیم غذایی پرچرب چاق شدند. پس از القای چاقی، رت‌ها به دو گروه تمرین استقامتی و شاهد (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم و تا پایان تحقیق رژیم غذایی پرچرب ادامه یافت. همچنین گروه شاهد تا انتهای دوره تحقیق هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند.

کد کمیته اخلاق برای مطالعه حاضر IR.MUMS.MEDICAL.REC.1397.063 می‌باشد.

شاخص لی

گروه تمرین استقامتی	وزن قبل	وزن بعد	جذر به توان ۳	شاخص لی	شاخص لی - تاییدی
	۱۳۹/۳۷	۳۷۲/۵۷	۷/۱۹۵۶	۰/۳۴۷۴	تأیید چاقی
	۱۱۹/۲۲	۳۷۲/۲۸	۷/۱۹۳۷	۰/۳۵۹۴	تأیید چاقی
	۱۵۲/۹۵	۳۷۲/۲۹	۷/۱۹۳۸	۰/۳۲۷۳	تأیید چاقی
	۱۲۹/۸۳	۳۷۴/۰۵	۷/۲۰۵۱	۰/۳۷۴۱	تأیید چاقی
	۱۵۰/۵۷	۳۳۹/۱۶	۶/۹۷۳۸	۰/۳۳۶۸	تأیید چاقی
	۱۳۹/۸۵	۳۳۲/۵۴	۶/۹۲۸۱	۰/۳۲۷۹	تأیید چاقی
	۱۵۷/۱۷	۳۱۴/۴۳	۶/۸	۰/۳۱۳۵	تأیید چاقی

۱۲۹/۹۷	۲۷۳/۷۵	۶/۴۹۳۱	۰/۳۲۹۸	تأیید چاقی
۱۳۴/۲۹	۳۸۴/۵۱	۷/۲۷۱۷	۰/۳۳۳۶	تأیید چاقی
۱۴۲/۳۵	۴۳۴/۴۲	۷/۵۷۳۶	۰/۳۶۴۷	تأیید چاقی
شاهد				
۱۲۵/۸۸	۳۶۴/۰۵	۷/۱۴۰۴	۰/۳۷۱۲	تأیید چاقی
۱۳۳/۶	۲۹۳/۰۱	۶/۶۴۱۹	۰/۳۰۶۶	تأیید چاقی
۱۵۴/۱۴	۳۸۹/۱۱	۷/۳۰۰۶	۰/۳۲۸۴	تأیید چاقی
۱۴۰/۵۷	۳۳۲/۴۷	۶/۹۲۷۶	۰/۳۱۶۳	تأیید چاقی
۱۴۹/۵۸	۳۱۴	۶/۷۹۶۹	۰/۳۱۴۶	تأیید چاقی
۱۴۵/۳۲	۳۱۵/۲۴	۶/۸۰۵۸	۰/۳۲۵۹	تأیید چاقی
۱۳۰/۲۶	۳۳۵/۸۶	۶/۹۵۱۱	۰/۳۱۵۶	تأیید چاقی
۱۴۴/۸۸	۳۲۴/۰۳	۶/۸۶۸۵	۰/۳۱۴۲	تأیید چاقی
۱۳۴/۲۳	۴۱۹/۸۲	۷/۴۸۷۸	۰/۳۵۱۳	تأیید چاقی
۱۳۴/۱۶	۳۱۲/۴۱	۶/۷۸۵۴	۰/۳۲۳۱	تأیید چاقی

پروتکل تمرین استقامتی

در این پژوهش، برنامه تمرین استقامتی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته شامل ۳ مرحله گرم‌کردن، تمرین استقامتی و سردکردن در هر جلسه طراحی گردید. پس از آشناسازی رت‌ها با دویدن بر روی نوارگردان، حداکثر سرعت دویدن آن‌ها در هفته اول تعیین شد. این آزمون توسط لینداردو و همکاران (۲۰۰۷) در ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای و با شیب صفر درجه طراحی شد به‌طوری‌که در مرحله اول سرعت نوارگردان پنج متر بر دقیقه و در مراحل بعدی پنج متر بر دقیقه اضافه شد. این آزمون تا زمانی که رت‌ها برای مدت ۱۰ تا ۱۵ ثانیه قادر به دویدن نبودند، ادامه داشت و حداکثر سرعت دویدن آن‌ها ثبت شد. برای جلوگیری از سازگاری رت‌ها با تمرینات، این آزمون در هفته پنجم گرفته شد و برای تعیین شدت تمرینات بعدی از آن استفاده شد. در مرحله گرم‌کردن، رت‌ها بر روی نوارگردان به مدت ۱۰ دقیقه با ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت و برای فعالیت اصلی، به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ و ۶۵ درصد حداکثر سرعت برای دو هفته اول و دوم و برای هفته پنجم به بعد با ۷۰ درصد حداکثر سرعت، دویدن را انجام دادند. در انتهای هر جلسه تمرین، مرحله سردکردن رت‌ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد حداکثر سرعت به مدت پنج دقیقه انجام می‌شد (۱۵).

سنجش بیان ژن

جهت جلوگیری از اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در سریع‌ترین زمان ممکن انجام و پس از بیهوشی کامل، عمل تشریح انجام شد. سپس، سر حیوان جدا شد و در کوتاه‌ترین زمان ممکن بافت مغز جدا و با محلول سالین شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. پس از آن، بافت مغز در محلول رینگر لاکتات غوطه‌ور شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید. تمامی مراحل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای خدمات بهداشت عمومی انجام شد.

مطابق دستورالعمل کیت شرکت پارس توس با استفاده از ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم بافت مغزی، استخراج RNA انجام شد. برای تولید cDNA، از مجموعه ابزار Easy™ cDNA Synthesis Kit با شماره کاتالوگ A101161، تولیدشده توسط شرکت پارس توس، استفاده گردید. در این فرآیند، RNA جدا شده با بهره‌گیری از پرایمرهای تصادفی شش‌تایی به cDNA تبدیل شد. تمامی مواد و معرف‌های لازم برای این واکنش بر اساس دستورالعمل‌های ارائه‌شده توسط سازنده کیت آماده شدند. روند تولید cDNA به این ترتیب بود که ابتدا هر نمونه تحت اختلاط

شدید (Vortex) و سپس سانتریفیوژ قرار گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگه داشته شد. پس از آن، نمونه‌ها در یک دستگاه ترموسایکلر قرار داده شدند و در دمای ۴۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه و سپس در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد به مدت پنج دقیقه پردازش شدند. پس از تکمیل فرآیند ساخت cDNA، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی در زمان واقعی (Real-time PCR) با استفاده از روش شناسایی سایبرگرین انجام شد. برای اطمینان از دقت نتایج، واکنش مربوط به ژن هدف به‌صورت سه‌تایی (triplicate) اجرا گردید. مخلوط واکنش برای Real-time PCR به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر برای هر نمونه تهیه شد و نمونه‌ها در دستگاه ترموسایکلر MICPCR RealTime PCR System، ساخت کشور استرالیا، قرار گرفتند تا فرآیند تکثیر و شناسایی انجام شود. جهت استانداردسازی و بررسی سطح بیان ژن مورد نظر، از ژن گلیسرآلدهید-۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به‌عنوان ژن مرجع داخلی استفاده شد. مقادیر آستانه چرخه (CT) از واکنش‌های Real-time PCR با استفاده از نرم‌افزار دستگاه استخراج و ثبت شدند و برای تحلیل کمی بیان ژن، از روش مقایسه‌ای ΔΔCT بهره گرفته شد. اطلاعات مربوط به توالی پرایمرهای استفاده‌شده برای تکثیر ژن هدف و ژن مرجع در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- پرایمرهای ژن مورد مطالعه

نام پرایمر	توالی پرایمر
P3NP	Forward: 5′GGTCACTTTCACTGGTTGACGA3′ Reverse: 5′TTGAATATCAAACACGCAAGGC3′
نروگلین ۱	Forward: CAGGAACTCAGCCACAAACA Reverse: CGTGGATGTCGATGT GGA
GAPDH	Forward: GTTGTGGATCTGACATGCCG Reverse: CCTCAGTGTAGCCCAGGATG

روش‌های آماری

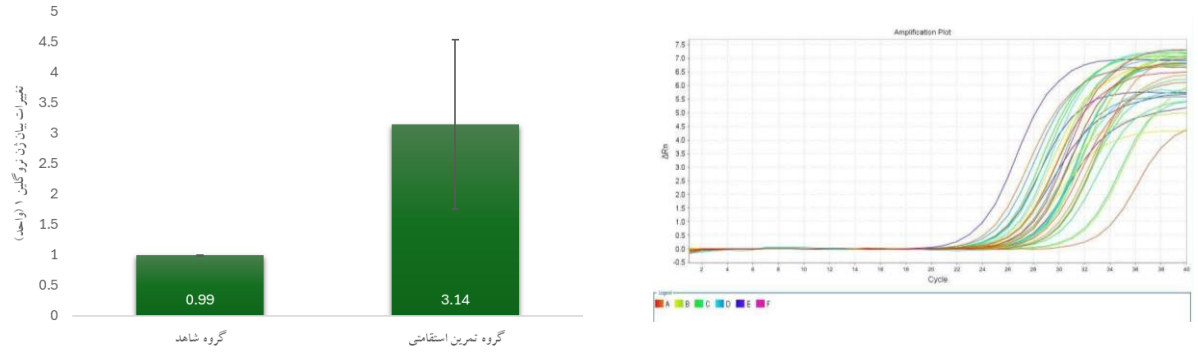
پس از گردآوری اطلاعات مورد نیاز و ثبت آن‌ها در نرم‌افزار SPSSنسخه ۲۶، بررسی‌های اولیه بر روی داده‌های خام انجام شد. برای ارزیابی ویژگی‌های آماری نظیر معیارهای مرکزی و میزان پراکندگی و همچنین تهیه نمودارهای مرتبط با متغیرها، از رویکردهای آمار توصیفی بهره گرفته شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک بررسی و تأیید شد و یکنواختی واریانس‌ها از طریق آزمون لون مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس، به منظور تحلیل تفاوت‌های موجود میان گروه‌ها، آزمون تی مستقل به کار برده شد. در پایان، فرضیه‌های پژوهش در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ مورد آزمون قرار گرفتند.

نتایج

آمار توصیفی متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج پژوهش حاضر حاکی از نرمال بودن توزیع داده‌ها و یکسانی واریانس‌ها در متغیر وزن بود. همچنین نتایج آزمون تی مستقل در متغیر وزن پس از مداخله تمرین نشان داد که بین گروه کنترل و تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۵۸۱). نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی موجب بیشتر بودن بیان ژن نروگلین-۱ در بافت مغزی رت‌های ویستار چاق به‌صورت معنی‌دار شد (P=۰/۰۰۱). همچنین، الگوی منحنی تکثیر ژن نروگلین ۱ نشان می‌دهد که بیان ژن در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است، زیرا مقادیر Ct پایین‌تر و شیب منحنی‌ها تندتر است (نمودار ۱). نتایج آزمون تی مستقل در خصوص تغییرات بیان ژن P3NP نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی موجب افزایش معنی‌دار در بافت مغزی رت‌های ویستار چاق شد (P<۰/۰۰۱). همچنین، الگوی منحنی تکثیر ژن P3NP نشان می‌دهد که بیان ژن در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است، زیرا مقادیر Ct پایین‌تر و شیب منحنی‌ها تندتر است (نمودار ۲).

جدول ۲ . آمار توصیفی متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	گروه شاهد (انحراف معیار±میانگین)	گروه تمرین استقامتی (انحراف معیار±میانگین)
وزن رت‌ها پیش از مداخله تمرین استقامتی (گرم)	۳۴۰/۰۰ ± ۳۹/۳۷	۳۵۷/۰۰ ± ۴۳/۹۸
وزن رت‌ها پس از مداخله تمرین استقامتی (گرم)	۳۶۰/۱۲ ± ۳۷/۱۱	۳۷۳/۸۰ ± ۵۹/۹۶
بیان‌ژن نروگلین ۱ (واحد)	۰/۹۹ ± ۰/۰۰۵	۳/۱۴ ± ۱/۳۹
بیان‌ژن P3NP (واحد)	۰/۸۷ ± ۰/۲۲	۳/۱۹ ± ۰/۶۹

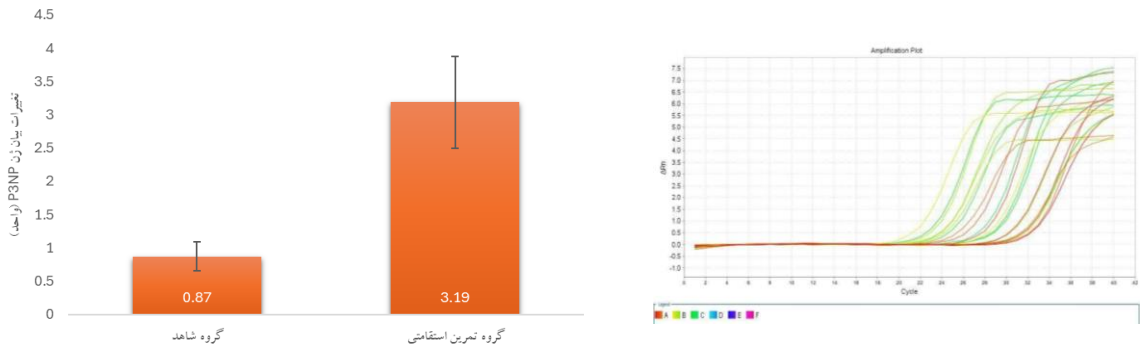


نمودار ۱. الف) تغییرات بیان ژن نروگلین ۱ بافت مغزی

* بیانگر تغییرات معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد

ب) الگوی منحنی تکثیر ژن نروگلین ۱ نشان می‌دهد که بیان ژن در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است، زیرا مقادیر Ct پایین‌تر و شیب منحنی‌ها تندتر است.

*P=۰/۰۰۱



ب الف

نمودار ۲. الف) تغییرات بیان ژن P3NP بافت مغزی.

* بیانگر تغییرات معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد

ب) الگوی منحنی تکثیر ژن P3NP نشان می‌دهد که بیان ژن در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است، زیرا مقادیر Ct پایین‌تر و شیب منحنی‌ها تندتر است.

*P=۰/۰۰۱

بحث

چاقی به‌عنوان یک اپیدمی جهانی سلامت، با عوارض متعددی از جمله اختلالات متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی و کاهش عملکرد شناختی همراه است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که چاقی می‌تواند تغییرات ساختاری و عملکردی در مغز ایجاد کند که ممکن است به کاهش توانایی‌های شناختی و افزایش خطر بیماری‌های نوروژنراتیو منجر شود. این اثرات بر اهمیت مداخلات ورزشی برای بهبود سلامت مغز تأکید دارند. هدف این مطالعه بررسی اثر تمرین استقامتی بر تغییرات ژنتیکی عوامل نوتروفیک مغزی و P3NP در بافت مغزی رت های چاق بود. در ارتباط با بیان ژن نروگلین ۱، نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری بیان نروگلین ۱ را در بافت مغزی رت‌های ویستار چاق افزایش داد. نروگلین ۱ یکی از عوامل کلیدی در محافظت عصبی و بازسازی سلولی به شمار می‌رود و افزایش بیان آن می‌تواند نشانه‌ای از بهبود عملکرد عصبی ناشی از فعالیت ورزشی باشد (۱۶). افزایش بیان نروگلین ۱ متعاقب تمرینات استقامتی را می‌توان به فعال‌شدن مسیرهای پیام‌رسانی PI3K/Akt و MAPK نسبت داد که با تحریک این مسیرها، فرآیند بازسازی عصبی و سنتز عامل نوروتروفیک نروگلین ۱ تسهیل می‌شود (۱۷). همچنین، جریان خون افزایش‌یافته حین تمرین از طریق افزایش سیگنال‌های پاروالبومین و بتا-هیدروکسی بوتیرات، می‌تواند مسیر NRG1/ErbB4 در هیپوکامپ فعال کند (۱۸). اگرچه مطالعات مستقیم درباره تأثیر ورزش بر نروگلین ۱ در مغز محدود است، در تحقیقی گزارش شده است که ورزش می‌تواند فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF را از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی و متابولیکی افزایش دهد، که ممکن است سازوکار مشابهی برای نروگلین ۱ داشته باشد (۱۹). افزایش بیان نروگلین ۱ احتمالاً به بهبود عملکرد نورون‌ها و محافظت در برابر آسیب‌های عصبی مرتبط با چاقی کمک می‌کند. در این راستا نتایج پژوهش وران[1] و همکاران (۲۰۱۳) با نتایج پژوهش حاضر همسو است به‌طوری‌که تمرین استقامتی منجر به افزایش سطوح فاکتورهای محافظت کننده عصبی مانند BDNF در مغز می‌شود (۲۰). در ارتباط با بیان ژن P3NP، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنی‌دار در بافت مغزی رت‌های ویستار چاق شد. P3NP در واقع به کلاژن نوع III و بازسازی ماتریکس خارج سلولی مرتبط است و افزایش بیان آن نشانگر تحریک بازسازی و ترمیم بافتی است (۲۱). در توجیه این نتیجه، تمرین استقامتی با تحریک فاکتورهای رشد، بازسازی ماتریکس خارج سلولی و افزایش سنتز کلاژن نوع III در عضله و احتمالا در مغز تسهیل می‌کند (۲۲, ۲۳). افزون بر این، بازیابی بیان کلاژن در ناحیه هیپوکامپ پس از مداخله‌های تحریکی نشان می‌دهد که در تنظیم پایداری عروقی و سیناپسی هیپوکامپ نقش دارد (۲۴). افزایش نسبت کلاژن نوع III با اختلالات میکروواسکولار و خون‌ریزی مغزی مرتبط است، لذا بالا رفتن هماهنگ کلاژن نوع III می‌تواند نقش حفاظتی ایفا کند (۲۵). در این راستا، نتایج پژوهش حاضر با پژوهش فراگالا و همکاران (۲۰۱۴) همسو می‌باشد، اگرچه در پژوهش حاضر تمرین استقامتی بررسی شده است اما در پژوهش مذکور تمرین مقاومتی مورد استفاده قرار گرفته است. بااین‌حال، هر دو مطالعه افزایش P3NP را پس از انجام فعالیت ورزشی نشان داده‌اند و منعکس‌کننده اثر مثبت فعالیت‌های ورزشی بر این فاکتور است(۲۶). در مقابل، بیگدلی و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که مداخلات کوتاه مدت همراه با انسداد جریان خون، کاهش معنی‌داری در سطوح P3NP گزارش کردند (۲۷). این اختلاف نتایج می‌تواند ناشی از نوع عضلات درگیر، شدت فشار مکانیکی و روش اندازه‌گیری خون در مقابل بافت مغز باشد، زیرا تطابق ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های مختلف سازگاری زمانی متفاوتی دارد. از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به استفاده از مدل چاقی، کنترل دقیق شدت تمرین و اندازه‌گیری مستقیم بیان ژن در بافت هدف اشاره کرد؛ رویکردی که در مطالعات قبلی کمتر به آن پرداخته شده است. همچنین، سنجش هم‌زمان دو نشانگر ژنیِ ساختمانی و نوروتروفیک در یک مدل چاقی کنترل‌شده تصویری جامع از پاسخ مغز به تمرین ارائه می‌دهد. اما از سوی دیگر، مطالعه

[1] Wrann

حاضر برخی محدودیت‌ها شامل سنجش سطح mRNA بدون ارزیابی پروتئین و نبود آزمون‌های رفتاری برای ارتباط ساختار – عملکرد را نیز به همراه دارد. در عین حال، نبود ارزیابی‌های عملکرد عصبی، قابلیت تعمیم نتایج را محدود می‌کند. به طور کلی، هشت هفته تمرین استقامتی در رت‌های وی‌ستار چاق، بیان نروگلین ۱ و P3NP در بافت مغزی، دو مسیر متفاوت نوروتروفیک و بازسازی ماتریکس خارج سلولی را به‌طور همزمان فعال کرد و شواهد تازه‌ای برای نقش فعالیت ورزشی در بهبود هموستاز سلولی – ماتریکسی مغز فراهم ساخت. پژوهش‌های آتی با حجم نمونه بزرگ‌تر، سنجش سطوح پروتئینی و آزمون‌های عملکردی می‌توانند ابعاد کاربردی این نتایج را در پیشگیری و درمان اختلالات عصبی – متابولیکی روشن‌تر کنند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرینات استقامتی هشت هفته‌ای می‌توانند به‌طور قابل توجهی بیان ژن‌های نروگلین ۱ و P3NP را در بافت مغزی رت‌های ویستار چاق افزایش دهند. نروگلین ۱ به‌عنوان یک عامل کلیدی در محافظت عصبی و بازسازی سلولی شناخته می‌شود و افزایش بیان آن می‌تواند نشانه‌ای از بهبود عملکرد عصبی و محافظت در برابر آسیب‌های مغزی ناشی از چاقی باشد. همچنین، افزایش P3NP نشانگر تحریک بازسازی و ترمیم بافتی است که می‌تواند به بهبود سلامت مغز و کاهش آسیب‌های عصبی مرتبط با چاقی کمک کند. این نتایج شواهد جدیدی برای تأثیر مثبت تمرینات استقامتی بر بهبود عملکرد مغز و تحریک مسیرهای نوروتروفیک و بازسازی ماتریکس خارج سلولی فراهم می‌آورد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی افرادی که به هر شکل ممکن در انجام تحقیق حاضر به آنان کمک کرده‌اند، قدردانی می‌نمایند. این مقاله برگرفته از پایان نامه مصوب می‌باشد.

References

1. Sui SX, Pasco JAJM. Obesity and brain function: The brain–body crosstalk. 2020;56(10):499.
2. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra JJJoo. Structural brain changes associated with overweight and obesity. 2021;2021(1):6613385.
3. Mei L, Nave K-AJN. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. 2014;83(1):27-49.
4. Flames N, Long JE, Garratt AN, Fischer TM, Gassmann M, Birchmeier C, et al. Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. Neuron. 2004;44(2):251-61.
5. Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, Gona P, McLean RR, Cupples LA, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. 2013;2(3):129.
6. Morine KJ, Paruchuri V, Qiao X, Mohammad NN, McGraw A, Yunis A, et al. Circulating Multimarker Profile of Patients with Symptomatic Heart Failure Demonstrates Enhanced Fibrotic Degradation and Reduced Extracellular Matrix Remodeling. 2014;130(suppl_2):A16873-A.
7. Bonneh-Barkay D, Wiley CAJBp. Brain extracellular matrix in neurodegeneration. 2009;19(4):573-85.
8. Verrecchia F, Mauviel AJWjogW. Transforming growth factor-β and fibrosis. 2007;13(22):3056.
9. Iozzo RV, Schaefer LJMb. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. 2015;42:11-55.
10. Amani M, Rahmati M, Fathi M, Ahmadvand H. Reduce Muscle Fibrosis through Exercise via NRG1/ErbB2 Modification in Diabetic Rats. Journal of diabetes research. 2020;2020:6053161.
11. Runyan CE, Schnaper HW, Poncelet AC. The phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway enhances Smad3-stimulated mesangial cell collagen I expression in response to transforming growth factor-beta1. The Journal of biological chemistry. 2004;279(4):2632-9.
12. Jang YJN. Endurance exercise-induced expression of autophagy-related protein coincides with anabolic expression and neurogenesis in the hippocampus of the mouse brain. 2020;31(6):442-9.
13. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. 2012;481(7382):463-8.
14. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. 2017;8(1):15557.

15. Leandro, C. G., Levada, A. C., Hirabara, S. M., MANHAS-DE-CASTRO, R. A. U. L., De-Castro, C. B., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2007). Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. The Journal of Strength & Conditioning Research, 21(3), 751-756.
16. Liu X, Bates R, Yin D-M, Shen C, Wang F, Su N, et al. Specific regulation of NRG1 isoform expression by neuronal activity. 2011;31(23):8491-501.
17. Mei L, Xiong W-CJNRN. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. 2008;9(6):437-52.
18. Yi Y, Zhang Y, Song Y, Lu YJC, Neurobiology M. Treadmill running regulates adult neurogenesis, spatial and non-spatial learning, parvalbumin neuron activity by ErbB4 signaling. 2024;44(1):17.
19. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate. eLife. 2016;5:e15092.
20. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. 2013;18(5):649-59.
21. Kjaer MJPr. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. 2004.
22. Csapo R, Gumpenberger M, Wessner BJFip. Skeletal muscle extracellular matrix–what do we know about its composition, regulation, and physiological roles? A narrative review. 2020;11:253.
23. Kritikaki E, Asterling R, Ward L, Padget K, Barreiro E, CM Simoes DJC. Exercise training-induced extracellular matrix protein adaptation in locomotor muscles: a systematic review. 2021;10(5):1022.
24. Keijzer N, Oberman K, Oroszi T, Nyakas C, Van der Zee EA, Schoemaker RGJb. Hippocampal collagen as a potential target for post-surgical treatment; effects of whole-body vibration and exercise. 2022:2022.11. 02.513937.
25. Shabani Z, Schuerger J, Zhu X, Tang C, Ma L, Yadav A, et al. Increased Collagen I/Collagen III Ratio Is Associated with Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformations in Human and Mouse. 2024;13(1):92.
26. Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, Townsend JR, Emerson NS, Scanlon TC, et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2014;5(2):139-48.
27. Bigdeli S, Dehghaniyan MH, Amani-Shalamzari S, Rajabi H, Gahreman DEJAoG, Geriatrics. Functional training with blood occlusion influences muscle quality indices in older adults. 2020;90:104110.

Original Article

The Effect of Endurance Exercise on The Genetic Changes of Brain Neurotrophic Factors and P3NP in The Brain Tissue of Obese Rats

Received: 06/06/2025 - Accepted: 06/10/2025

Alyie Markazi [1]
Sadegh Abbasian [2*]
Mohammad Ali Sardar [3]
Hamid Moghavemi[4]

[1]Department of Sport Sciences, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran
[2]Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran
[3] Associate professor, Department of General Courses, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]PhD student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Email: sadeghabasian@ut.ac.ir

Abstract

Introduction: This study aimed to determine the effect of endurance exercise on the genetic changes of brain neurotrophic factors and P3NP in the brain tissue of obese rats.

Methods: In this experimental study, twenty male Wistar rats (eight weeks old, weighing 139.41 ± 10.23 g) were fed a high-fat diet containing 60% fat, 20% protein, and 20% carbohydrates for 12 weeks. Obesity was confirmed based on the Lee index, and all animals became obese following the high-fat diet. Afterward, rats were randomly assigned to endurance training and control groups. The endurance training program lasted eight weeks, five sessions per week, and included three stages: warm-up, main training, and cool-down. Exercise intensity was determined according to each rat's maximal running speed and gradually increased from 40% to 70% of the maximum. The expression of Neuregulin-1 (NRG1) and Procollagen type III N-terminal propeptide (P3NP) genes was evaluated using the Real-time PCR method. Data were analyzed using SPSS software with Shapiro–Wilk, Levene, and independent t-tests at a significance level of $P < 0.05$.

Results: The findings indicated that eight weeks of endurance training significantly increased the expression of NRG1 and P3NP genes in the brain tissue of rats compared to the control group ($P = 0.001$, $d = 2.18$; $P < 0.001$, $d = 4.47$).

Conclusion: Endurance training altered the expression of genes related to neurotrophic signaling pathways and extracellular matrix remodeling in the brain of obese rats. However, confirmation of these effects requires further studies assessing protein levels and functional outcomes.

Keywords: Procollagen type III N-terminal propeptide (P3NP), obesity, endurance training, neural health, neuregulin-1.