Aerobic Exercise Modulates Neurotrophic Gene Expression in the Cerebellum of Obese Female Rats

Mehrdad Shariati Sharifi[1], Mohammad Ali Azarbayjani*[1],Shahin Riahi Malayeri[2], Maghsoud peeri[1], Parvin Farzanegi[3]

1- Department of Exercise Physiology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2- Department of Physical Education and Sport Sciences, ET.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3- Department of Physical Education and Sport Sciences, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran.

Received: 29 May 2025; Accepted: 15 July 2025, Published 21 December 2025

Abstract

A high-fat diet (HFD) has been shown to reduce neurotrophic gene expression through mechanisms involving inflammation, oxidative stress, and pathological apoptosis. This reduction may lead to impairments in cognitive and motor functions related to the cerebellum and increase the risk of developing neurodegenerative diseases. Aerobic exercise is suggested to counteract these detrimental effects. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of aerobic exercise on the expression of neurotrophic genes (BDNF/TrkB) in the cerebellar tissue of obese female rats.In this experimental study, 18 adult female rats (12 weeks old) were randomly divided into three groups: (1) control group with normal diet, (2) HFD control group, and (3) HFD + aerobic exercise group. The high-fat diet was formulated by adding 1.5% cholesterol, 20% palm oil, and 0.25% cholic acid to the standard rat chow. The aerobic training program lasted for four weeks and included five sessions per week of moderate-intensity treadmill running.Forty-eight hours after the last exercise session and following 8–10 hours of fasting, the rats were anesthetized using a combination of ketamine and xylazine. Cerebellar tissues were extracted for gene expression analysis of BDNF and TrkB using real-time PCR.Results showed that BDNF gene expression in the cerebellum was significantly lower in the HFD control group compared to the normal diet control group (P = 0.001). However, BDNF expression was significantly higher in the HFD + exercise group compared to the HFD control group (P = 0.002). Similarly, TrkB expression was significantly reduced in the HFD control group compared to the normal diet group (P = 0.001), but significantly increased following aerobic exercise (P = 0.002). In conclusion, a high-fat diet decreases cerebellar BDNF and TrkB gene expression, while aerobic exercise upregulates these genes. These findings suggest that aerobic training may exert neuroprotective effects under HFD conditions, potentially improving neural—particularly motor—functions.

Keywords: Aerobic exercise, BDNF, TrKB, HFD

[1] . **Corresponding author**
Mohamad Ali Azarbayjani
Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
Tel: 09123172908
Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

اثر تمرین هوازی بربیان ژن های نروتروفیک بافت مخچه در رتهای چاق ماده

مهرداد شریعتی شریفی[۱]، محمد علی آذربایجانی*[۱]، شاهین ریاحی ملایری[۲]، مقصود پیری[۱]، پروین فرزانگی[۳]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۳/۰۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۴، تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۹/۳۰

چکیده

تغذیه با غذای پرچرب(HFD) به واسطه التهاب، فشار اکسایشی و آپوپتوز پاتولوژیک موجب کاهش ژن های نوروتروفیک شده و منجر به اختلال در عملکرد شناختی و حرکتی مرتبط با مخچه و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو می شود. به نظر می رسد تمرین هوازی بتواند این اثرات منفی را کاهش دهد. لذا هدف مطالعه حاضر تعیین اثر تمرین هوازی بربیان ژن های نروتروفیک (BDNF/TrKB)بافت مخچه در رتهای چاق بود. در این مطالعه تجربی ۱۸ رت ماده بالغ با سن ۱۲ هفته به عنوان آزمودنی انتخاب و به طور تصادفی در سه گروه ۱- گروه کنترل -تغذیه نرمال، ۲- گروه کنترل-تغذیه غذای پرچرب، ۳- گروه غذای پرچرب-تمرین هوازی قرار گرفتند. غذای پرچرب با افزودن ۱/۵ درصد کلسترول، ۲۰ درصد روغن پالم و ۰/۲۵ درصد اسید کولیک به جیره غذای نرمال ویژه رت ها ایجاد شد. برنامه تمرینی شامل ۴ هفته و هفته ای پنج جلسه دویدن با شدت متوسط روی نوار گردان بود . چهل هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین هوازی و ۸تا۱۰ ساعت ناشتایی رتها با ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش شده و بافت مخچه برای تعیین بیان ژن های BDNF/TrKB به روش real Time PCR استخراج شد. بیان ژن BDNF بافت مخچه در گروه کنترل- تغذیه غذای پرچرب به طور معناداری کمتر از گروه کنترل -تغذیه نرمال بود(P=0/001). بیان این ژن در گروه غذای پرچرب- تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب بود(P=0/002). بیان ژن TrkB در گروه کنترل - تغذیه غذای پرچرب به طور معناداری کمتر ازگروه کنترل -تغذیه نرمال بود(P=0/001). بیان ژن در گروه غذای پرچرب- تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب بود(P=0/002). نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف غذای پرچرب باعث کاهش بیان ژن‌های BDNF و TrkB در بافت مخچه می‌شود. از آنجاییکه تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن های BDNF وTrKB شد، نتیجه گیری می شود احتمالا تمرین هوازی در شرایط HFD دارای اثرات نوروپروتکتیو بوده و موجب بهبود عملکرد عصبی به ویژه حرکتی می گردد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، گیرنده تیروزین کینازی نوع B، رژیم غذایی پرچرب

[۱] . **نویسنده مسوول**
محمد علی آذربایجانی
نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
تلفن: ۰۹۱۲۳۱۷۲۹۰۸
ایمیل:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

مقدمه

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[1](BDNF) عضوی از خانواده فاکتورهای رشد نوروتروفیک بوده که در سال ۱۹۸۲ کشف شد(۱). BDNF یک عامل نوروتروفیک است که بقای عصبی، تمایز و بلوغ، انعطاف پذیری سیناپسی و حافظه بلند مدت را تنظیم می نماید (۲).BDNF اثر خود را به واسطه قرار گیری بر گیرنده کیناز B مربوط به تروپومیوزین[2] (TrkB) اعمال می نماید (۳) .BDNF در نواحی مختلف مغز توزیع می شود، اما مخچه و هیپوکامپ بالاترین سطح بیان را دارند، در نتیجه هرگونه اختلال در بیان آن می تواند روند نوروژنز را در این دو ناحیه دچار اختلال نموده بنابراین عملکرد شناختی و حرکتی را تضعیف نماید (۴). مطالعات اخیر نشان می دهند تغذیه با رژیم پرچرب و چاقی ناشی از آن به واسطه توسعه التهاب سیستمیک منجر به اختلال در عملکرد شناختی و نوروژنز می شود. التهاب سیستمیک موجب توسعه التهاب مغزی و اختلال در تنظیم فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغزBDNF (به عنوان اصلی ترین عامل نوروژنز)می گردد(۵).از طرف دیگر افزایش مقاومت به انسولین(۶)و استرس اکسیداتیو (۷)ناشی از تغذیه با غذای پرچرب موجب کاهش بیان BDNF وTrkB و در نهایت کاهش نوروژنز و پلاستیسیته در هیپوکامپ و مخچه شده که می تواند منجر به کاهش عملکردهای شناختی وحرکتی شود. بنابراین، تنظیم بیان BDNF و گیرنده آن می تواند عامل مهمی برای جلوگیری از زوال شناختی و حرکتی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب باشد. در همین راستا گزارش شده رژیم غذایی یکی از عوامل اصلی برای تغییرات عصبی رفتاری می باشد که مکانیسم مولکولی آن را می توان بر اساس اختلال در مسیر سیگنالینگ TrkB/ BDNFدر نواحی مختلف مغز توجیه نمود(۸). تحقیقات در مورد رژیم های غذایی پرچرب (HFD) و سیگنال دهی BDNF-TrkB، تعاملات پیچیده ای را نشان می دهد. رژیم غذایی پرچرب می تواند منجر به کاهش بیان BDNF و TrkB در هیپوکامپ موش گردد(۹) رژیم غذایی پرچرب در مدل حیوانی به واسطه کاهش ژن‌های مسیر BDNF-TrkB در مخچه موجب ناهنجاری‌های سلول پورکینژ شده که با نقص حرکتی همراه است (۸). بر این اساس مشخص می شود یکی از مکانیسم هایی که رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش ساختار و عملکرد سیستم عصبی مرکزی می شود از طریق اختلال در مسیر سیگنالینگ BDNF-TrkB می باشد. در واقع وجود اسید های چرب اشباع شده در رژیم های غذایی پرچرب است که می تواند با مهار بیان ژن های BDNF-TrkB محتوای پروتئین آن ها را در سلول های مغزی کاهش داده و موجب کاهش عملکرد های شناختی و حرکتی می گردد(۱۰). فعالیت های بدنی منظم به ویژه تمرین هوازی به عنوان یک تعدیل کننده قوی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و گیرنده آن تروپومیوزین گیرنده کیناز (TrkB) B، واسطه های حیاتی انعطاف پذیری عصبی، عملکرد سیناپسی و تنظیم متابولیک می باشد. در مخچه (ناحیه ای از مغز که برای هماهنگی حرکتی و پردازش شناختی حیاتی می باشد) سیگنال دهی BDNF-TrkB از بقای نورون ها، توسعه انشعابات دندریتی و کارآیی سیناپسی پشتیبانی می کند. با این حال، مصرف رژیم غذایی پرچرب این محور را مختل نموده و باعث التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم متابولیک همراه با سرکوب بیان BDNF شده و عملکرد مخچه را مختل می کند. مطالعات اخیر اثر تمرین هوازی به عنوان یک اقدام متقابل در محافظت از بافت مخچه را خاطر نشان می نماید. ازآنجاییکه تمرینات هوازی می توانند التهاب سیستمیک و بافتی را در شرایط تغذیه با غذای پرچرب کاهش دهند، توجه پژوهشگران به نقش محافظتی این تمرینات بر سیستم عصبی متمرکز شده است(۱۱). در حالی که بیشتر مطالعات بر روی هیپوکامپ تمرکز دارند، شواهد در حال ظهور در بافت مخچه مزایای موازی را نشان می دهد. به عنوان مثال، ترکیب تمرین هوازی با ملاتونین در موش های تغذیه شده با HFD به طور هم افزایی BDNF مخچه را افزایش داد و پروفایل های سیتوکین را نرمال کرد(۱۲). با

[1] -Brain-derived neurotrophic factor
[2] -Tropomyosin receptor kinase B

این حال، اثرات مجزای تمرین هوازی بر BDNF-TrkB مخچه تحت HFD هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است. بر این اساس مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرین هوازی بربیان ژن های BDNF-TrkB بافت مخچه در رتهای چاق اجرا شد.

روش شناسی

در یک مطالعه تجربی ۱۸ سر رت ماده بالغ با سن ۱۲ هفته و دامنه وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از بین رتهای حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. تمامی حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی در قفس هایی از جنس پلیکربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو در دمای(۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی (۵۵ درصد) و دسترسی آزاد به آب و غذای کافی (محصول شرکت بهپرور، ایران) با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی /روشنایی نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگاری آزمودنی ها با محیط آزمایشگاه ،به طور تصادفی به سه گروه (شش رت در هرگروه) شامل ۱- گروه کنترل -تغذیه نرمال، ۲- گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب، ۳- گروه غذای پرچرب تمرین هوازی تقسیم شدند. آزمودنی‌ها مطابق با دستورالعمل‌های مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جمهوری اسلامی ایران درباره نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی، نگهداری شدند.

رژیم غذایی پرچرب

جیره نرمال به صورت پلت از شرکت بهپرور کرج، ایران، تهیه شده و مخصوص حیوانات آزمایشگاهی بود. این جیره شامل ۰/۶۵ تا ۰/۷ درصد نمک، ۰/۵ تا ۰/۵۵ درصد لیزین، ۱/۱۵ درصد متیونین، ۰/۳۳ درصد ترئونین، ۰/۷۲ درصد تریپتوفان و ۰/۲۵ درصد انرژی معادل ۱۶ تا ۱۷ مگاژول بر کیلوگرم بود. غذای پرچرب نیز با افزودن با افزودن ۱/۵ درصد کلسترول، ۲۰ درصد روغن پالم و ۰/۲۵ درصد اسید کولیک به این جیره استاندارد، جهت القای چاقی تهیه گردید (۱۳).

پروتکل تمرین هوازی:

برنامه تمرینی به‌کار رفته در این مطالعه شامل دویدن روی نوار گردان بود که به مدت ۴ هفته و با شدت متوسط انجام شد. طبق مطالعات پیشین، شدت تمرین در هفته اول معادل ۵۰٪ از VO2maxو در هفته آخر به ۶۵٪ از VO2max افزایش یافت. برای آماده‌سازی رت‌ها، پیش از شروع برنامه اصلی، یک هفته تمرین سازگاری با سرعت ۹ متر بر دقیقه و مدت زمان ۲۰ دقیقه انجام شد. مدت زمان هر جلسه تمرین بر اساس تحقیقات قبلی ثابت و برابر با ۲۰ دقیقه بود، در حالی که شدت تمرین از سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در روز اول به ۲۶ متر بر دقیقه در روز آخر افزایش یافت. همچنین، برای شروع تمرین، ۵ دقیقه با سرعت ۷ متر بر دقیقه گرم‌کردن و پس از پایان تمرین اصلی، ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه سرد کردن انجام شد(۱۴).

استخراج بافت مخچه

جهت مهار اثر حاد تمرین هوازی، ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله تمامی رت ها به مدت ۸ تا ۱۰ ساعت ناشتایی با ترکیبی از کتامین ۹۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg بیهوش شدند. پس از بیهوشی، سر به آرامی و با دقت باز شده و بخش پشتی جمجمه برش داده شد. پس از نمایان شدن مغز، مخچه با استفاده از میکروانبرک جدا شد. بافت جدا شده با بافر فسفات سالین شستشو شد و درمیکروتویوب ۲ml کد گذاری شده قرار گرفت.میکروتیوب به داخل تانک ازت انتقال پیدا داده شد و تا زمان آنالیزهای سلولی داخل فریزر ۸۰- نگه داری شد.

سنجش بیان ژن هایBDNF و TrkB

به منظور سنجش بیان ژن‌های BDNF و TrkB از تکنیک Real-Time PCR استفاده شد. استخراج RNA با استفاده از کیت مخصوص AccuZol (Bioneer) انجام گرفت. برای ساختcDNA ، یک میکرولیتر الیگو دی‌تی ۱۸ و ۱۰ میکرولیتر RNA در

تیوب‌های اتوکلاوشده با هم مخلوط شدند. سپس نمونه‌ها در دستگاه PCR به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از آن، تیوب‌ها روی یخ گذاشته شده و کیت AccuPower RT PreMix (Bioneer) به آن‌ها اضافه شد. همچنین ۱۲ میکرولیتر آب بدون RNAase به مخلوط افزوده شد. تیوب‌های جدید در دستگاه PCR معمولی به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند تا فرایند سنتز cDNA انجام شود. سپس دما به مدت ۵ دقیقه به ۹۵ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت تا آنزیم ریورس ترنسکریپتاز غیر فعال شود cDNA .حاصل در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا برای واکنش‌های Real-Time PCR استفاده شود. واکنش Real-Time PCR با استفاده از دستگاه Qiagen Rotor-Gene Q انجام گرفت. برای هر ژن، ۷.۵ میکرولیتر مستر سایبرگرین کیت Qiagen (Cat. No. 204052) با ۵ میکرولیتر آب بدون RNAaseمخلوط شد و سپس ۱ میکرولیتر پرایمر جلو، ۱ میکرولیتر پرایمر عقب و ۰.۵ میکرولیتر cDNA به آن اضافه گردید. تیوب‌ها در دستگاه Real-Time PCR با برنامه زیر قرار گرفتند: ابتدا ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، سپس ۳۰ تا ۴۵ چرخه شامل ۵ ثانیه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد و ۱۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد.تعیین کمیت در Real-Time PCR بر اساس افزایش تشعشع فلورسنس ناشی از اتصال رنگ سایبرگرین به DNA دو رشته‌ای در انتهای هر چرخه تکثیر انجام شد. در پایانPCR ، عمل گسستن رشته‌های DNA و ایجاد منحنی ذوب با حرارت آهسته نمونه‌ها از ۷۲ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد و ثبت کاهش مستمر فلورسنس ناشی از افتراق دو رشته DNA صورت گرفت. چرخه آستانه(CT) ، که در آن افزایش فلورسنس برای اولین بار از خط پایه قابل تشخیص است، برای هر نمونه تعیین شد.مقدار mRNA ژن‌های BDNF و TrkB بر اساس بازدهی PCR و اختلاف CT نمونه‌های ناشناخته نسبت به کنترل با روش ۸۲(-ΔCt) محاسبه شد. ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده گردید. توالی پرایمرهای به کار رفته در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تعیین بیان ژن‌های BDNF وTrkB

Gene	*Forward*	*Reverse*
BDNF	GGGTTAGGAGAAGTCAAGCTG	CCAGTCAGGTAACCACTAACAC
TrKB	AGCATTGACCCAGAGAACATC	CCACAAACTTTAAGCCGGAATC
GAPDH	AACCCATCACCATCTTCCAG	CCAGTAGACTCCACGACATAC

BDNF Brain-derived neurotrophic factor, TrKB: Tropomyosin receptor kinase B, GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

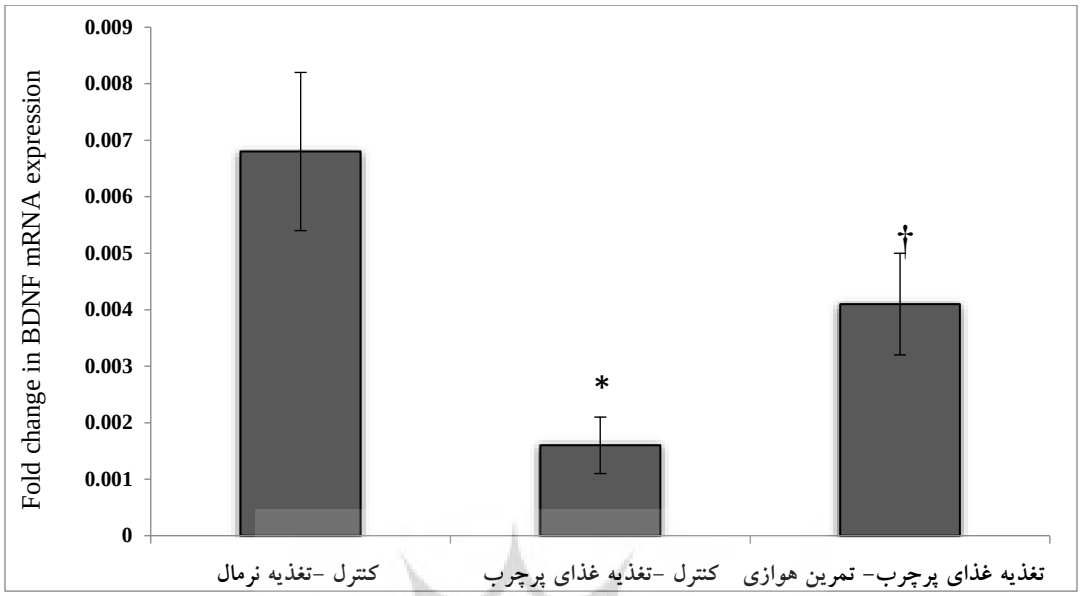
روش آماری

تمام اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده است. ابتدا پیش فرض های استفاده از آزمونهای پارامتریک شامل نرمالیتی توزیع داده ها و همگنی واریانس ها با استفاده از آزمون های شاپیرو-ویلک و لون مورد آزمون قرار گرفت. جهت تعیین اثر تغذیه با غذای پرچرب و تمرین هوازی از بر بیان ژن های BDNF وTrkB ازتحلیل یک راهه برای گروه های مستقل استفاده شد. در صورت مشاهده ی تفاوت معنی دار جهت تعیین محل تفاوت از آزمون بونفرونی استفاده شد. رابطه بین بیان BDNF و TrKb با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون آزمون شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات $P\leq 0/05$در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج آزمون شاپیرو- ویلک نشان داد که توزیع داده‌های بیان ژن BDNF وTrkB طبیعی است. همچنین، آزمون لون تأیید کرد که واریانس‌ها از تجانس برخوردار هستند.یان ژن BDNFبافت مخچه در گروه کنترل- تغذیه غذای پرچرب به طور معناداری کمتر از

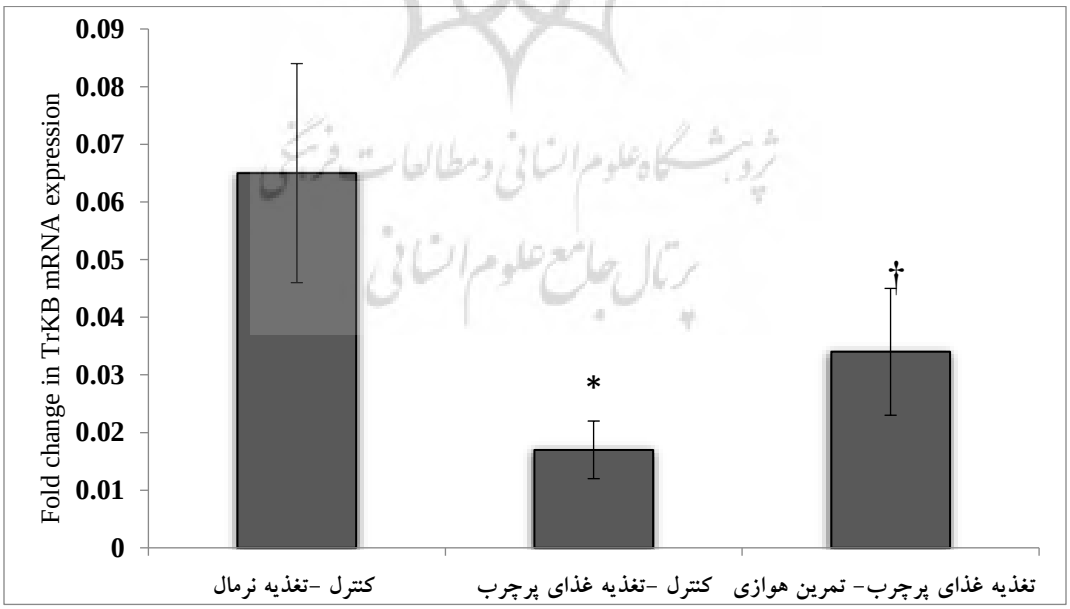
گروه کنترل -تغذیه نرمال بود(P=0.001). بیان این ژن در گروه غذای پرچرب- تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب بود(P=0.002).شکل۱



شکل۱- تغییرات بیان ژن BDNF بافت مخچه در گروه های مورد مطالعه (اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است)

. *نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل -تغذیه نرمال.† نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل- تغذیه غذای پرچرب.

در آزمون تحلیل واریانس بیان ژن TrkB در گروه کنترل - تغذیه غذای پرچرب به طور معناداری کمتر ازگروه کنترل -تغذیه نرمال بود(P=0/001). بیان ژن در گروه گروه غذای پرچرب- تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب بود(P=0/002). (شکل۲)



شکل۲- تغییرات بیان ژن TrKB بافت مخچه در گروه های مورد مطالعه اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

*نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل -تغذیه نرمال.† نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل- تغذیه غذای پرچرب.

رابطه همبستگی معنادار و قوی بین بیان BDNF و TrKB مشاهده شد(r=0/865,P=0/001)

بحث

اولین یافته مطالعه حاضر نشان داد HFD موجب کاهش بیان ژن های BDNF و TrKB بافت مخچه شد. برسی مطالعات موجود نشان می دهد HFDبا کاهش بیان ژن‌های BDNF و TrkB در نواحی گوناگون مغز از جمله مخچه می‌شود. این تغییرات به واسطه مجموعه ای از مکانیسم های بهم پیوسته انجام می شود.HFD باعث التهاب عصبی مزمن با درجه پایین می شود که با افزایش سیتوکین های التهابی مانند IL-1β، TNF-αو IL-18 در مغز، از جمله مخچه می شود. این محیط التهابی، رونویسی BDNF را با تداخل در مسیرهای سیگنالی مانند پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ cAMP[1] (CREB) که بیان آن را تنظیم می‌کنند، سرکوب شده و منجر به کاهش سطح mRNA و پروتئین BDNF می‌شود(۱۲،۱۴). از طرف دیگر چاقی ناشی از HFD باعث استرس شبکه آندوپلاسمی (ERS) در نورون ها می شود که مسیرهای سیگنالینگ کلیدی مانند MAPK p38، ERK و فسفوریلاسیون CREB را کاهش می دهد. از آنجایی که CREB یک فاکتور رونویسی اصلی برای BDNF است، کاهش آن منجر به کاهش بیان ژن BDNF می شود(۱۵). همسو با افزایش التهاب، HFD استرس اکسیداتیو را در بافت عصبی افزایش می دهد، به اجزای سلولی آسیب می رساند و پروتئین های سیناپسی را مختل می کند (به عنوان مثال، سیناپسین I، PSD-95). این اختلال عملکرد سیناپسی با کاهش بیان BDNF مرتبط است، زیرا BDNF برای نگهداری و انعطاف پذیری سیناپسی حیاتی است(16).

اختلالات متابولیک ناشی از HFD از دیگر مکانیسم های مولکولی برای توجیه کاهش بیان BDNF بافت مغزی می باشد. گزارش شده HFD منجر به مقاومت مرکزی به انسولین می شود و مسیرهای سیگنال دهی انسولین را مختل می کند که به طور معمول بیان BDNF را افزایش می دهد. اختلال در سیگنال دهی انسولین تولید BDNF را کاهش می دهد و بقای نورون ها و انعطاف پذیری را بیشتر به خطر می اندازد(17). همچنین HFD بیان گیرنده دوپامین و انتقال عصبی گلوتاماترژیک را تغییر می دهد که در تنظیم بیان BDNF نقش دارند. به عنوان مثال، کاهش سیگنال‌دهی گیرنده دوپامین D1 می‌تواند BDNF و گیرنده آن TrkB را کاهش دهد و تضعیف حمایت نوروتروفیک را تشدید کند(16,18). از طرف دیگرHFD بیان microRNA ها و RNA های طولانی غیر کد کننده را که رونویسی و پایداری ژن BDNF را تنظیم می کنند را تغییر داده و به کاهش آن در بافت های مخچه و قشر مغز کمک می کند(۱۹).

همانند BDNF، HFD بیان ژن TrKB را کاهش می دهد. HFD باعث التهاب مزمن با درجه پایین و اختلالات متابولیک در مغز، از جمله مخچه می شود. این محیط التهابی منجر به تغییر الگوهای بیان ژن، از جمله کاهش گیرنده های نوروتروفیک مانند TrkB می شود. سیتوکین های التهابی و استرس اکسیداتیو تنظیم رونویسی ژن گیرنده نوروتروفیک تیروزین کیناز ۲ (Ntrk2) (کد کننده TrkB) را مختل کرده ودرنتیجه بیان آن را کاهش می دهد(۲۰،۲۱).BDNF و TrkB یک محور سیگنالینگ نوروتروفیک حیاتی را تشکیل می دهند که بقای نورون ها و شکل پذیری سیناپسی را تنظیم می کند. HFD سطوح BDNF را در نواحی مغز از جمله مخچه کاهش می دهد که به نوبه خود فعال شدن و بیان گیرنده TrkB را به دلیل کاهش در دسترس بودن لیگاند و سیگنال دهی پایین دست کاهش می دهد، در نتیجه یک چرخه معیوب ایجاد می شود که در آن کاهش BDNF منجر به کاهش بیان TrkB می شود و حمایت نوروتروفیک را بیشتر مختل می کند (۲۲،۲۳). از طرف دیگر سیگنال دهی TrkB در نورون‌های گیرنده دوپامین نوع D1برای تنظیم رفتار تغذیه و وزن بدن مهم است. HFD مسیرهای سیگنال دهی دوپامین را تغییر می دهد، که به طور غیرمستقیم بر بیان TrkB در جمعیت های عصبی مربوطه، از جمله در مخچه تأثیر گذاشته که به اختلال در تنظیم متابولیک و کاهش بیان ژن

[1] -cAMP Response Element-Binding Protein

TrkB کمک می کند (۲۴). از طرف دیگر مطالعات نشان می دهد که HFD بیان BDNF و TrkB را نه تنها در مرکز، بلکه در بافت های محیطی مانند بافت چربی، که در آن بیان TrkB کاهش می یابد، تغییر می دهد. این تغییر سیستمیک ممکن است بازخوردی بر بیان ژن سیستم عصبی مرکزی، از جمله TrkB مخچه ای داشته باشد (۲۰،۲۵). بر این اساس مشخص می شود تغذیه با غذای پرچرب با اثر گذاری بر مولکول های حیاتی در تنظیم بیان ژن هایBDNF و TrKB موجب کاهش آنها هم در سطح بیان ژن و هم در سطح بیان پروتئین شده و بدینوسیله روند نوروژنز را در نواحی گوناگون مغز دچار اختلال می نماید.

یافته دیگر مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی بیان ژن های BDNF و TrkB را نسبت به گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب افزایش داد. به خوبی مشخص شده تمرین هوازی بیان ژن TrkB را در بافت مخچه حیوانات با رژیم غذایی پرچرب (HFD) از طریق چندین مکانیسم مولکولی به هم پیوسته افزایش می دهد. شواهد نشان می دهد تمرین هوازی سطح BDNF هیپوکامپ و مخچه را از طریق β-هیدروکسی بوتیرات (BHB) که یک کتون بادی تولید شده در طول تمرین هوازی می باشد رافزایش می دهد. BHB با مهار هیستون داستیلازها (HDACs)، استیلاسیون هیستون و فعال سازی رونویسی ژن BDNFرا افزایش می دهد. در این شرایط افزایش بیان BDNF موجب افزایش بیان TrkB می گردد. افزایش BHB موجب ریلکسیشن کروماتین در جایگاه ژن Ntrk2 (TrkB) شده که این امر فعال سازی رونویسی TrkB را در نورون های مخچه و آستروسیت ها تسهیل می کند (۲۶،۲۷). همچنین از طرف دیگر گزارش شده یک وهله فعالیت بدنی به ویژه فعالیت هوازی می تواند بیان (MCT2) و ا تا ۱۰ ساعت پس از پایان فعالیت افزایش دهد. افزایشMCT2 ناشی از فعالیت با افزایش سطح BDNF و TrkB همراه می گردد(۲۸). از طرف دیگر افزایش BDNF به گیرنده‌های TrkB متصل می‌شود و یک حلقه بازخورد را آغاز می‌کند که بیان TrkB را تنظیم مثبت می‌کند تا سیگنال‌های نوروتروفیک را تقویت کند. این برای انعطاف پذیری سیناپسی و بقای عصبی در مخچه بسیار مهم است(۲۹). در مطالعه حاضر رابطه مثبت بین بیان BDNF و TrKB مشاهده شد که تایید کننده اثر افزایش بیان BDNF بر بیان TrKB می باشد. مکانیسم دیگری که برای افزایش بیان TrKB به دنبال تمرین هوازی مطرح شده ، فعال شدن MAPK/ERK and PI3K Pathway می باشد. تمرین هوازی مسیرهای وابسته به TrkB (MAPK/ERK، (PI3K را فعال می‌کند که CREB (پروتئین اتصال به عنصر پاسخ cAMP) را فسفریله می‌کند. CREB فسفریله شده به سایت‌های CRE (عنصر پاسخ cAMP) در پروموتر Ntrk2 متصل شده و مستقیماً رونویسی TrkB را افزایش می‌دهد (۲۹،۳۰). همانطور که اشاره شد HFD استرس اکسیداتیو و سیتوکین های پیش التهابی مانند TNF-α که بیان TrkB را سرکوب می کند ،را افزایش می دهد. تمرینات هوازی پ به واسطه افزایش بیان ژن های SOD و CAT ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی در بافت عصبی را افزایش داده و همزمان میزان واسطه های التهابی را کاهش می دهد. در نتیجه کاهش واسطه های التهابی و فشار اکسایشی ، یک محیط مناسب برای تنظیم مثبت TrkB فراهم نموده و موجب افزایش بیان TrkB می گردد(31). از آنجاییکه تمرین هوازی مورفولوژی آستروسیت مخچه را تغییر می دهد، تراکم گیرنده TrkB را افزایش داده و برآمدگی های آستروسیتی را به سمت نورون ها جهت می دهد. این تغییرات مورفولوژیک سیگنالینگ BDNF/TrkB را افزایش می دهد و از بقای نورون ها پشتیبانی می کند(۲۷). از دیگر عواملی که درHFD بیان TrKB را کاهش می دهد توسعه آپوپتوز پاتولوژیک می باشد. تمرین هوازی مسیرهای آپوپتوز با واسطه Fas/FasL و میتوکندری را در حیوانات HFD با تنظیم مثبت پروتئین های ضد آپوپتوز (Bcl2، BclxL) و کاهش فاکتورهای آپوپتوتیک مانند BAX,caspase-3 و Caspase-9 را مهار نموده و موجب افزایش بیان TrkB شده و انعطاف‌پذیری عصبی را ارتقا می‌دهد(۲۹). بیان ژن BDNF بافت مخچه در مطالعه حاضر در گروه غذای پرچرب- تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل تغذیه غذای پرچرب بود. یکی از مکانیسم های مطرح شده برای افزایش بیان BDNF به دنبال تمرین هوازی همانند TrKB ، افزایش

سطوح در گردشBHB می باشد. BHB یک مهارکننده های درون زا هیستون داستیلازها (HDACs) بوده که با مسدود کردن فعالیت HDAC (به ویژه HDAC2 و HDAC3) ، BHB استیلاسیون هیستون را در نواحی پروموتر BDNF افزایش می دهد و کروماتین را برای رونویسی در دسترس تر می کند. این مکانیسم در مقابله با سرکوب اپی ژنتیکی ناشی از HFD از BDNF در مخچه حیاتی است(۲۶،۳۲). فعال شدن مسیرهایی MAPK/ERK و PI3K/Akt که منجر به فسفوریلاسیون فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ cAMP (CREB) می‌شود یکی از مکانیسم های مولکولی برای توجه افزایش بیان BDNF به دنبال تمرین هوازی می باشد. . CREB فسفریله شده به cAMP response elements (CREs) در پروموتر BDNF متصل می شود و مستقیماً رونویسی آن را هدایت می کند. HFD فعالیت CREB را از طریق استرس اکسیداتیو سرکوب می کند، اما تمرین هوازی این مسیر را بازیابی می کند(۳۲). همچنین تمرین هوازی باعث تحریک گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم، کواکتیواتور گاما ۱-آلفا (PGC-1α)، به عنوان تنظیم کننده اصلی بیوژنز میتوکندری می شود. PGC-1α بیان FNDC5 را تحریک می کند، پروتئینی که برای آزاد کردن ایریزین شکافته شده است، که از سد خونی مغزی عبور نموده و سنتز BDNF را در نورون های مخچه افزایش می دهد (۳۲). HFD گونه های فعال اکسیژن (ROS) و سیتوکین های پیش التهابی (مانند TNF-α، IL-6) را افزایش می دهد که BDNF را سرکوب می کنند. تمرین هوازی آنزیم های آنتی اکسیدانی (مانند SOD، کاتالاز) را افزایش می دهد و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می دهد و محیطی مطلوب برای بیان BDNF ایجاد می کند(۲۶).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف غذای پرچرب باعث کاهش بیان ژن‌های BDNF و TrkB در بافت مخچه می‌شود. این کاهش بیان نوروتروفین‌ها می‌تواند به اختلال در عملکرد نورونی، کاهش پلاستیسیتی سیناپسی و در نهایت مشکلات شناختی و حرکتی منجر شود. که نشان می دهد HFD به طور مستقیم بر سلامت مغز و بیان ژن‌های کلیدی نوروتروفیکی تأثیر منفی دارد. در مقابل تمرین هوازی موجب افزایش معنادار بیان ژن های BDNFو TrkB بافت مخچه شد. این افزایش موجب کاهش عوارض نورولوژیک بافت مخچه شده و عوارض منفی ناشی از HFD را کاشه می دهد. بر این اساس نتیجه گیری می شود احتمالا تمرین هوازی در شرایط HFD دارای اثرات نوروپروتکتیو بوده و موجب بهبود عملکرد عصبی به ویژه حرکتی می گردد.

تشکر و قدردانی

با توجه به اینکه مقاله حاضر مستخرج از رساله مقطع دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی است، بدین‌وسیله از حمایت‌های معنوی معاونت پژوهش و فناوری این واحد دانشگاهی تشکر و قدر دانی می گردد.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از سوی سازمان‌ها، نهادهای دولتی یا خصوصی دریافت نکرده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی در انجام این پژوهش وجود ندارد.

منابع

1. Barde Y, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. 1982;1:549–553. doi:10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x
2. Riyahi Malayeri S, Rahimi H, Mousavi Sadati SK, Behdari R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variation to aerobic exercise and aloe vera intake in women with type 2 diabetes. J Exerc Organ Crosstalk. 2021;1(1):1–7. doi:10.22034/JEOCT.2021.281858.1001
3. Dieni S, Rees S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptor proteins in the fetal and postnatal hippocampus and cerebellum of the guinea pig. J Comp Neurol. 2002;454:229–240. doi:10.1002/cne.10436
4. Camuso S, La Rosa P, Fiorenza MT, Canterini S. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus. Neurobiol Dis. 2021;163:105606. doi:10.1016/j.nbd.2021.105606
5. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, et al. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. Mol Neurobiol. 2019;56(5):3295–3312. doi:10.1007/s12035-018-1283-6
6. Bima A, Eldakhakhny B, Alamoudi AA, et al. Molecular study of the protective effect of a low-carbohydrate, high-fat diet against brain insulin resistance. Brain Sci. 2023;13(10):1383. doi:10.3390/brainsci13101383
7. El-Sayed NS, Khalil NA, Saleh SR, et al. Neuroprotective effect of caffeic acid on cognitive changes in young rats fed high-fat diet. J Mol Neurosci. 2024;74(3):61. doi:10.1007/s12031-024-02237-6
8. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal BDNF and learning. Neuroscience. 2002;112(4):803–814. doi:10.1016/S0306-4522(02)00123-9
9. Yu Y, Wang Q, Huang XF. Energy-restricted pair-feeding normalizes hippocampal BDNF/TrkB mRNA expression. Neuroscience. 2009;160(2):295–306. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.02.026
10. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Oxidative stress and BDNF modulate synaptic plasticity. Eur J Neurosci. 2004;19(7):1699–1707. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03274.x
11. Woo J, Shin KO, Park SY, et al. Effects of exercise and diet change on cognition in obese rats. Lipids Health Dis. 2013;12:144. doi:10.1186/1476-511X-12-144
12. Sugiyama A, Kato H, Takakura H, et al. Effects of physical activity and melatonin on cerebellar BDNF. Neuropsychopharmacol Rep. 2020;40(3):291–296. doi:10.1002/npr2.12121
13. Od Ek P, Deenin W, Malakul W, et al. Anti-obesity effect of Carica papaya in high-fat diet-fed rats. Biomed Rep. 2020;13(4):1–.
14. Nikbin S, Tajik A, Allahyari P, et al. Aerobic exercise and eugenol supplementation ameliorated liver injury induced by chlorpyrifos. Environ Toxicol. 2020;35(7):783–793. doi:10.1002/tox.22907
15. Shimoke K, Utsumi T, Kishi S, et al. Prevention of ER stress-induced neuronal death by BDNF. Brain Res. 2004;1028(1):105–111. doi:10.1016/j.brainres.2004.09.005
16. Yoon G, Cho KA, Song J, Kim YK. Transcriptomic analysis of high fat diet fed mouse brain cortex. Front Genet. 2019;10:83. doi:10.3389/fgene.2019.00083
17. Godar R, Dai Y, Bainter H, et al. Reduction of high-fat diet-induced obesity after chronic BDNF administration. Neuroscience. 2011;194:36–52. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.07.063
18. Ruiz-Sobremazas D, Abreu AC, Prados-Pardo Á, et al. High-fat diet influences inhibitory control and brain gene expression. ACS Chem Neurosci. 2024;15(24):4369–4382. doi:10.1021/acschemneuro.4c00419
19. Spinelli M, Spallotta F, Cencioni C, et al. High fat diet affects hippocampal miRNAs. Sci Rep. 2024;14:19651. doi:10.1038/s41598-024-70351-7
20. Nakagomi A, Okada S, Yokoyama M, et al. Role of CNS and adipose tissue BDNF/TrkB axes. NPJ Aging Mech Dis. 2015;1:15009. doi:10.1038/npjamd.2015.9
21. Karnik R, Vohra A, Khatri M, et al. Diet/photoperiod mediated changes in cerebellar clock genes and BDNF-TrkB pathway. Neurosci Lett. 2024;835:137843.
22. Mason BL, Lobo MK, Parada LF, Lutter M. TrkB signaling regulates food intake and body weight. Obesity (Silver Spring). 2013;21(11):2372–2376. doi:10.1002/oby.20321

23. Cordeira JW, Frank L, Sena-Esteves M, et al. BDNF regulates hedonic feeding. J Neurosci. 2010;30(7):2533–2541. doi:10.1523/JNEUROSCI.5768-09.2010
24. Vanevski F, Xu B. Molecular bases of BDNF in body weight control. Front Neurosci. 2013;7:37. doi:10.3389/fnins.2013.00037
25. Sakata K, Fukuchi M. Accelerated BDNF expression in visceral white adipose tissue following high-fat diet feeding. Genes Cells. 2024;29(11):1077–1084.
26. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, et al. Exercise promotes BDNF expression via β-hydroxybutyrate. eLife. 2016;5:e15092. doi:10.7554/eLife.15092
27. Fahimi A, Baktir MA, Moghadam S, et al. Exercise induces structural alterations in hippocampal astrocytes via BDNF-TrkB. Brain Struct Funct. 2017;222(4):1797–1808. doi:10.1007/s00429-016-1303-9
28. Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of metabolic transporters. J Appl Physiol. 2014;116:1238–1250.
29. Cheng SM, Lee SD. Exercise training enhances BDNF/TrkB signaling in diabetic cerebral cortex. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6740. doi:10.3390/ijms23126740
30. Teymuri Kheravi M, Nayebifar S, Aletaha SM, Sarhadi S. Exercise preconditioning and TrkB expression in stroke. Biomed Res Int. 2021;2021:5595368. doi:10.1155/2021/5595368
31. Li J, Liu Y, Liu B, et al. Aerobic exercise upregulates hippocampal synaptic plasticity proteins. Neural Plast. 2019;2019:7920540. doi:10.1155/2019/7920540
32. Bi X, Fang J, Jin X, Thirupathi A. Interplay between BDNF and PGC-1α in brain health. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1433750. doi:10.3389/fendo.2024.1433750

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی