

Open Access

مقاله پژوهش

اثر یک دوره تمرینات هوازی و مصرف روغن زیتون بر بیان ژن کاسپازهای ۹، ۸، ۳ در

بافت هیپوکامپ رت های نر آلزایمری القا شده

مصطفی حق شناس<sup>۱</sup>، علیرضا علمیه<sup>۲\*</sup>، محمدرضا فدایی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۳ تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۰/۲۵

## چکیده

**مقدمه:** بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین بیماری شناختی مغزی وابسته به سن است که شاخصه ی اصلی آن رسوب پلاک های آمیلوئیدی بتا در خارج سلول و تشکیل رشته های در هم تنیده در داخل نورون ها بوده و حاوی فرم فسفریله ی پروتئین میکروتوبولی تاو می باشد. عوامل نورو تروفیک به طور گسترده ای در مغز بیان می شود، اما به میزان قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد. مطالعات متعددی در خصوص پیشگیری و درمان آلزایمر صورت گرفته است که نقش ورزش و تغذیه در این بین از اهمیت بالایی برخوردار است و همچنان به عنوان مبحث پژوهشی مورد توجه دانشمندان قرار می گیرد. لذا در ادامه این مطالعات، پژوهش حاضر به منظور بررسی اثر تمرین هوازی به همراه روغن زیتون بر بیان ژن های کاسپاز ۳، ۸ و ۹ در رت های نر آلزایمری القا شده، اجرا گردید. **روش کار:** در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ رت نر ۹ الی ۱۰ ماهه به صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل - آلزایمر - آلزایمر و تمرینات هوازی، آلزایمر به همراه تمرینات هوازی و مصرف روغن زیتون، آلزایمر و روغن زیتون تقسیم شدند. مدل آلزایمر با تزریق آمیلوئید بتا ۱-۴۲ در هیپوکامپ ایجاد شد. تمرینات هوازی شامل ۳ جلسه تمرین در هفته بود که به مدت ۸ هفته انجام شد. برای تعیین میزان بیان ژن های مورد نظر از روش Real Time PCR استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی تام هن به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد. **یافته ها:** نتایج این پژوهش مشخص نمود ۸ هفته تمرین هوازی به طور معنی داری باعث کاهش بیان ژن های کاسپاز ۹، ۸ و ۳ در گروه های مداخله نسبت به گروه آلزایمر شد ( $P < 0.05$ ). همچنین بیان ژن های فوق در گروه آلزایمر + ورزش هوازی و گروه آلزایمر + ورزش هوازی و روغن زیتون نسبت به گروه آلزایمر و روغن زیتون کاهش معنی دار داشتند ( $P < 0.05$ ). **نتیجه گیری:** به نظر می رسد تمرین هوازی و مصرف روغن زیتون احتمالا می تواند موجب بهبود در فاکتورهای دخیل در آپوپتوز در رت های نر آلزایمری می گردد.

**واژگان کلیدی:** تمرینات هوازی، روغن زیتون، کاسپاز ها، آلزایمر

۱. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران. ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران. ۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

\* نویسنده مسئول: [Elmieh@iaurasht.ac.ir](mailto:Elmieh@iaurasht.ac.ir)

## مقدمه

هستند. از علایم بیماری آلزایمر به از دست دادن حافظه، تغییرات شخصیتی، افسردگی، اضطراب و سایر اختلالات ذهنی می توان اشاره نمود(۵). آپوپتوز یا مرگ سلولی فرآیندهای بیوشیمیایی پیچیده ای هستند که در داخل سلول رخ می دهد که از مهم ترین آن ها فعال شدن آنزیم های سیتوزولی با عنوان کاسپازها می باشد. کاسپازها، پروتئاز های وابسته به سیستئین می باشند که باعث شکستن مولکول هدف از محل کربوکسیل آسپاراتات می شوند. کاسپازها در سیتوپلاسم به صورت فرم غیر فعال پروکاسپاز<sup>۵</sup> وجود دارند که تحت فرآیند پروتئولیز زیموژن به فرم فعال تبدیل می گردند(۶). یکی از مهم ترین روش های بررسی آپوپتوز، بررسی تغییرات کاسپاز ۳ و پروکاسپاز می باشد. کاسپازها را می توان به دو گروه عمده تقسیم کرد(۷). کاسپازهای گروه ۱ که در تولید سایتو کاین ها در طی فرآیندهای التهابی نقش دارند. مانند کاسپازهای ۱، ۴، ۵، ۱۳، ۱۴ و کاسپازهای گروه ۲ که در فرآیند آپوپتوز نقش اصلی دارند مانند کاسپازهای ۲، ۳، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰ که این گروه را می توان به گروه زیر تقسیم کرد: الف، کاسپازهای آغازگر مانند، ۲، ۸، ۹، ۱۰ که در شروع آپوپتوز نقش دارند.

آلزایمر نوعی بیماری مغزی مزمن پیشرونده است که سبب اختلال در عملکرد مغز می شود و به تدریج حافظه و توانای های ذهنی دیگر مانند تفکر، استدلال و قضاوت فرد را تحت تأثیر قرار می هد(۱). برای اولین بار این بیماری علاج ناپذیر توسط یک روان پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی شد(۲). عمدتاً این بیماری در افراد بالای ۶۵ سال بروز می کند. در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. احتمال بروز این بیماری بعد از سن ۶۵ سالگی هر ۵ سال ۲ برابر می گردد(۳). دو علت اصلی بیماری آلزایمر، تجمع غیر طبیعی پروتئینی به نام آمیلوئید بتا<sup>۱</sup> در خارج سلول های عصبی و پروتئین تائو<sup>۲</sup> در داخل این سلول ها می باشد، که باعث ایجاد اختلال در ارتباطات شبکه نورونی و تخریب آنها می گردد. تجمع بزرگتر آمیلوئیدهای بتا را پلاک های آمیلوئیدی<sup>۳</sup> می نامند. تجمع غیر طبیعی پروتئین تائو در داخل سلول های عصبی را کلافه های نوروفیبریلاری<sup>۴</sup> می گویند(۴). پژوهشگران بر این باورند که از عوامل اثر گذار بر بیماری آلزایمر شامل افزایش سن، ژنتیک و جنسیت

<sup>4</sup> Neurofibrillary tangles<sup>5</sup> Processes<sup>1</sup> Amyloid beta<sup>2</sup> Tau protein<sup>3</sup> Amyloid plaques

با هدف بررسی اثر تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره زعفران بر بیان ژن های کاسپاز ۳، ۸، ۹ در رت های نر آلزایمری القا شده انجام شد.

### روش کار

این پژوهش از نوع تجربی با ۵ گروه به صورت پس آزمون بود. نمونه های تحقیق شامل ۴۰ سر رت نر بالغ ۹ الی ۱۰ ماهه با وزن ۳۱۰ الی ۳۲۰ گرم بودند که از که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه، در شرایط کنترل شده با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی، با دمای ۲۳ الی ۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت حدود ۵۰ درصد نگهداری شدند. همچنین در طول دوره پژوهش حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی موش های صحرایی به مدت ۸ الی ۱۰ ساعت ناشتا شده و قبل شروع بافت برداری وزن کشتی انجام شد. سپس بی هوشی به شکل استنشاقی و با ماده ی کلروفورم انجام شد. پس از بی هوشی کامل و تست درد و اطمینان از عدم هوشیاری، سر حیوان توسط دستگاه گیوتین جدا و مغز کامل خارج شد. سپس با احتیاط هیپو کامپ ار بقیه قسمت مغز جدا و در نیتروژن ۸۰- سانتی گراد منجمد و جهت ارزیابی داخل فریزر ۸۰- سیلیوس نگه داری شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار رت ها بر اساس

گرو ب: کاسپاز های مجری مانند: ۳، ۶، ۷ که در انجام آپوپتوز نقش بسیار مهمی دارند. بنا بر این به نظر می رسد که سطوح پایین کاسپاز ها و اختلال در عملکرد آن ها ممکن است منجر به افزایش آپوپتوز در بافت هیپو کامپ می گردد (۸). مطالعات نشان داده اند که عدم فعالیت بدنی از رایج ترین عوامل خطر در بیماری آلزایمر می باشد. افزایش فعالیت جسمانی به طور بالقوه از طریق آثار آن بر نشانگر زیستی آمیلوئید بتا در مغز باعث کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی می شود. تمرینات هوازی باعث حفاظت سلول های عصبی از استرس اکسیداتیو می گردند به صورتی که از طریق افزایش عوامل نوروتروفیکی بر نورون های هیپوکامپ باعث بهبود یادگیری و حافظه فضایی می شود (۸). اخیرا توجه اکثر پژوهشگران به استفاده از مکمل های گیاهی و طبیعی با خواص آنتی اکسیدانی معطوف شده است. یکی از این مکمل های طبیعی و گیاهی روغن زیتون می باشد که مواد و اجزای فعال تشکیل دهنده آن دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است (۹). با توجه به اینکه رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی، اقداماتی کم هزینه و امیدوارکننده برای حفاظت در برابر انواع بیماری ها از جمله بیماری آلزایمر می باشند و همچنین با توجه به کمبود اطلاعات در رابطه با تاثیر هم زمان روغن زیتون و تمرینات ورزشی بر حافظه و زوال عقل، پژوهش حاضر

ضوابط راهنمای مؤسسه ملی سلامت انجام شد (۱۰).

نحوه القاء آلزایمر و گروه‌های حیوانی

در این پژوهش برای القاء آلزایمر ابتدا رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و مورد جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند و سپس آمیلوئید بتا ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما - آلدریج آمریکا (Sigma-Aldrich, USA) که در آب مقطر دو بار استریل حل شده و به مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده بود توسط سرنگ همپلتون متصل به پمپ انفوزیون (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) به

منطقه CA1 در هیپوکمپ با مختصات قدامی- خلفی ۳/۸، طرفی ۲/۴ و پشتی ۲/۷ میلی متر بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (Paxinus & Watson) تزریق شد (۱۱). در ادامه رت‌ها به ۵ گروه کنترل، آلزایمر، آلزایمر و تمرینات هوازی، آلزایمر به همراه تمرینات هوازی و مصرف روغن زیتون، آلزایمر و روغن زیتون تقسیم شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد

اسلامی واحد رشت با کد

IR.IAU.RASHT.REC.1402.044

به تصویب رسیده است.

برنامه تمرین هوازی

تمرینات هوازی شامل ۸ هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوار گردان بدون شیب (شیب صفر درجه) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته بود. برای گرم کردن حیوانات در جلسات، به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه، شرایط دویدن بر روی تردمیل برای آنها فراهم گردید و متعاقب آن برنامه تمرینی اجرا شد. پس از اتمام برنامه تمرینی، به منظور اجرای برنامه سرد کردن، سرعت دستگاه به طور معکوس کاهش داده شد تا سرعت دستگاه به صفر برسد. این برنامه حدود ۵ تا ۷ دقیقه ادامه داشت (۶).

نحوه مصرف روغن زیتون

استخراج روغن زیتون پس از برداشت و برگ ریز شدن با آسیاب دستی له و پرس شدند. سپس روغن تولید شده ۱۵۰ الی ۲۰۰ میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم زیتون را به بطری های تیره انتقال و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. روش مصرف بصورت گاواژ و حدود ۲۰ میلی لیتر به ازای هر روز به مدت ۸ هفته در ساعت ۹ الی ۱۱ صبح برای گروه های مدنظر انجام گردید (۱۲).

بافت برداری



نسبت بیان ژن های مورد بررسی در این مطالعه، ارزیابی شدند (۱۳).

#### روش های آماری

تجزیه و تحلیل داده ها و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت. برای توصیف آماری داده ها از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همچنین از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه جهت مقایسه گروهی استفاده و سطح معنی داری ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد، در صورت معنی دار شدن از آزمون تعقیبی تامهن استفاده شد.

#### یافته ها

به منظور مشاهده وزن آزمودنی ها، وزن کشی در زمان ورود آزمودنی ها به تحقیق، انجام شد. میانگین و انحراف معیار تغییرات وزن گروه ها در طول هشت هفته در جدول ۱ نشان داده شده است. در ابتدا جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد و با توجه به توزیع طبیعی تمامی متغیرها از آزمون آنالیز واریانس برای بررسی فرضیه ها با پیش فرض کاربرد آزمون آنالیز واریانس ۲ راهه به شرط برابری خطای واریانس ها در این راستا و در جهت بررسی برابری واریانس از آزمون لون استفاده گردید و نتایج آن بیانگر نابرابری واریانس ها بود و از آزمون ولج جهت بررسی داده ها استفاده شد.

۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی رت-ها به مدت ۱۰-۸ ساعت در شرایط ناشتا قرار گرفتند و قبل از شروع بافت برداری وزن کشی آنها انجام شد. سپس بی هوشی به شکل استنشاقی و با ماده ی کلروفورم انجام گرفت، پس از بی هوشی کامل و تست درد و اطمینان از عدم هوشیاری، سر حیوان توسط دستگاه گیوتین جدا و مغز کامل خارج شد. سپس با احتیاط هیپو کمپ از بقیه قسمت مغز جدا و در نیتروژن  $-80^{\circ}\text{C}$  سانتی گراد منجمد و جهت ارزیابی داخل فریزر  $-80^{\circ}\text{C}$  سلسیوس قرار گرفت (۵).

#### بیان ژن ها به روش Real Time PCR

جهت بررسی بیان ژن، استخراج RNA در تمامی گروه ها، مطابق با پروتکل شرکت سازنده (کیژن، آلمان) انجام شد. مراحل سنتز cDNA پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه ها انجام گرفت، سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. از روش کمی Real Time-PCR برای اندازه گیری سطوح بیان ژن ها استفاده شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن های فوق در بانک ژنی NCBI انجام شد. از ژن گلیسرآلدهید-۳ فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. با استفاده از روش مقایسه ای چرخه آستانه (CT: Cycle Threshold)،

عبارتی تمرینات هوازی و تمرین به همراه مصرف روغن زیتون باعث کاهش بیان ژن کاسپاز ۸ می شود. البته لازم بذکر است که این کاهش بیان ژن در گروه رت هایی که فقط روغن زیتون مصرف کرده بودند وجود دارد ولی اختلاف با گروه رت های آلزایمری که هیچ گونه فعالیتی نداشتند معنی دار نمی باشد. همچنین باید اشاره کرد کاهش بیان ژن کاسپاز ۸ در گروه رت هایی که تمرینات هوازی به همراه روغن زیتون مصرف کرده بودند کمتر از گروه رت هایی بود که فقط تمرین کرده بودند که این اختلاف معنی دار نمی باشد ولی با گروه رت هایی که فقط روغن زیتون مصرف کرده اند اختلاف معنی دار می باشد. با توجه به یافته های بدست آمده از نتایج مطالعه حاضر در بیان ژن کاسپاز ۳ در گروه های مورد بررسی اختلاف معنی داری در بین گروه رت های آلزایمری که هیچ گونه فعالیتی نداشتند با گروه رت های آلزایمری که تمرینات هوازی و گروه رت هایی که تمرینات هوازی به همراه مصرف روغن زیتون داشتند وجود دارد و با گروه رت های آلزایمری که فقط روغن زیتون مصرف کرده بودند اختلاف معنی دار نمی باشد. یعنی عبارتی تمرینات هوازی و تمرین به همراه مصرف روغن زیتون باعث کاهش بیان ژن کاسپاز ۳ می شود البته لازم بذکر است که این کاهش بیان ژن در گروه رت هایی که

نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ( آزمون ولج در حالت نابرابر واریانس ها ) نشان داد که بین گروه های پژوهش تفاوت معنی داری وجود داشت و لذا برای تعیین تفاوت بین گروه ها از آزمون تام هن در حالت نابرابری واریانس ها استفاده گردید.

با توجه به یافته های بدست آمده از نتایج مطالعه حاضر مشخص گردید در بیان ژن کاسپاز ۹ در گروه های مورد بررسی اختلاف معنی داری در بین گروه رت های آلزایمری که هیچ گونه فعالیتی نداشتند با گروه رت های آلزایمری که تمرینات هوازی، گروه رت هایی که تمرینات هوازی به همراه مصرف روغن زیتون و گروه رت هایی که فقط روغن زیتون مصرف کرده اند وجود دارد. یعنی به عبارتی تمرینات هوازی و تمرینات هوازی به همراه مصرف روغن زیتون باعث کاهش بیان ژن کاسپاز ۹ می شوند.

با توجه به یافته های بدست آمده از نتایج مطالعه حاضر در بیان ژن کاسپاز ۸ در گروه های مورد بررسی اختلاف معنی داری در بین گروه رت های آلزایمری که هیچ گونه فعالیتی نداشتند با گروه رت های آلزایمری که تمرینات هوازی و گروه رت هایی که تمرینات هوازی به همراه مصرف عصاره روغن زیتون داشتند وجود دارد. اختلاف معنی داری در گروه رت های آلزایمری که فقط مکمل مصرف کرده بودند مشاهده نگردید. یعنی به

آسپارتیک می‌شکند. آنزیم های کاسپاز در مرگ برنامه‌ریزی شده، آپوپتوز، پاپوپتوز، التهاب و تمایز سلولی نقش مهمی دارند. این آنزیم‌ها علاوه بر نقش اولیه خود در سلول، اهمیت بالینی فراوانی هم دارند. فقدان کاسپازها یا نقصان عملکردی‌شان، می‌تواند منجر به توسعه بیماری (آلزایمر) شود (۱۴، ۱۵). کاسپازها را در بروز برخی بیماری‌های خودایمنی دخیل هستند، بیش‌فعالی کاسپازها در بروز برخی بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله بیماری آلزایمر نقش دارد. فرآیند آپوپتوز توسط پروتئین های خاصی به اصطلاح پروتئازها یا کاسپازهای خاص وابسته به سیستمین، تنظیم می‌شود. کاسپازها در القای آپوپتوز و همچنین در مرحله اجرای آپوپتوز نقش دارند. آپوپتوز وابسته به کاسپاز می‌تواند توسط مسیر بیرونی (مسیر میتوکندریایی) یا مسیر درونی (مسیر گیرنده مرگ) ایجاد می‌شود (۱۴، ۱۵). دو مسیر وابسته به کاسپازها برای تنظیم آپوپتوز مشخص شده است که شامل مسیر داخلی (مسیر میتوکندریایی) و مسیر خارجی (مسیر گیرنده مرگ) است. میتوکندری با بازکردن منافذ انتقال نفوذ پذیری میتوکندریایی و رهایی پروتئین آپوپتوزنیک (بطور عمده سیتو کروم C) در فرآیند آپوپتوز شرکت دارد، آزاد سازی سیتوکروم C فعال شدن کاسپاز ۹ را تسهیل می‌کند (۱۶).

فقط روغن زیتون مصرف کرده بودند وجود دارد ولی اختلاف با گروه رت های آلزایمری که هیچ گونه فعالیت نداشتند معنی دار نمی‌باشد. همچنین باید اشاره کرد کاهش بیان ژن کاسپاز ۳ در گروه رت هایی که تمرینات هوازی که روغن زیتون مصرف کرده بودند کمتر از گروه رت هایی بود که فقط تمرین کرده بودند ولی این اختلاف معنی دار نمی‌باشد ولی با گروه رت هایی که فقط روغن زیتون مصرف کرده اند اختلاف معنی دار می‌باشد.

### بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی به عنوان یک راهکار افزایش دهنده دفاع آنتی اکسیدانی داخلی (۱۴) و مصرف روغن زیتون به عنوان یک آنتی اکسیدان خارجی که بر روی بیان ژن پروتئین ها آپوپتوزی بسیار مورد توجه بوده می‌باشد (۱۲). اثر اصلی تمرینات هوازی و روغن زیتون بر بیان ژن های کاسپاز ۹، ۸، ۳ بعد از القای آلزایمر به رت های مورد مطالعه موجب کاهش بیان ژن ها گردید. کاسپاز یا کاسپارا گروهی از آنزیم‌ها هستند که به خانواده پروتئازها تعلق دارند و این آنزیم‌ها، نوعی فعالیت سیستمین پروتئازی ویژه دارند (۱۵)، بدین نحو که یک سیستمین در جایگاه فعال شان به‌صورت نوکلئوفیل به پروتئین هدف حمله‌ور شده و آنرا در محل باقیمانده اسید

## جدول ۱. تغییرات وزن رت ها

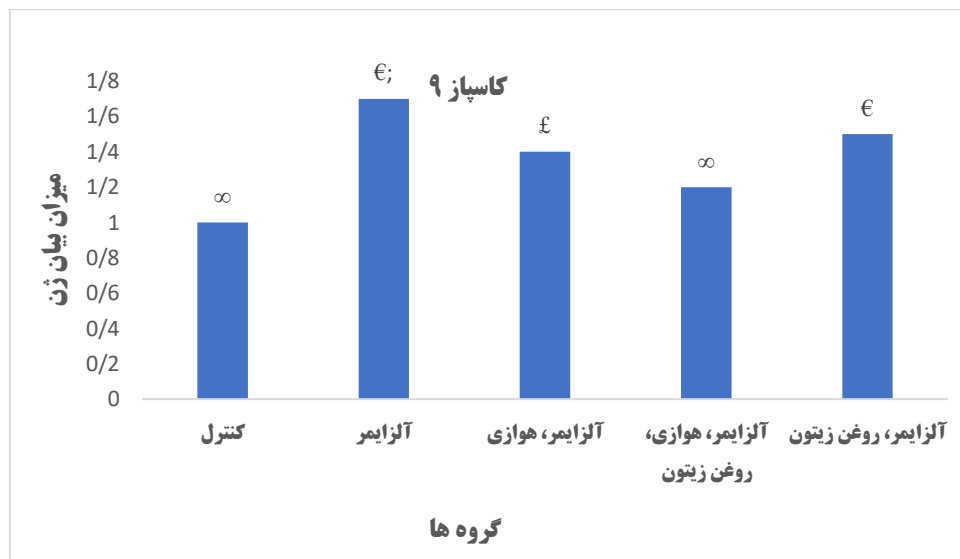
متغیر	کنترل	روغن زیتون	تمرین	روغن زیتون و تمرین
وزن هفته اول تمرین (گرم)	۳۱۰/۵±۱۲/۳	۳۱۱/۳±۹/۷	۳۱۰/۳±۹/۷	۳۱۲/۲±۷/۸
وزن هفته هشتم تمرین (گرم)	۳۱۲/۷±۱۵/۵	۳۱۷/۴±۹/۹	۳۰۵/۴±۹/۹	۳۰۹/۰±۵/۴

## جدول ۲ نتایج آزمون آنالیز واریانس

ANOVA نتایج آزمون ولج	آماره آزمون	درجه آزادی ۱	درجه آزادی ۲	معنی داری آزمون
Caspase-۹	۹/۲۹	۷	۱۴/۴۴	۰/۰۰۱*
Caspase-۸	۳۴/۸۰	۷	۱۴/۱۳	۰/۰۰۲*
Caspase-۳	۶۱/۷۶	۷	۱۴/۳۰	۰/۰۰۰*

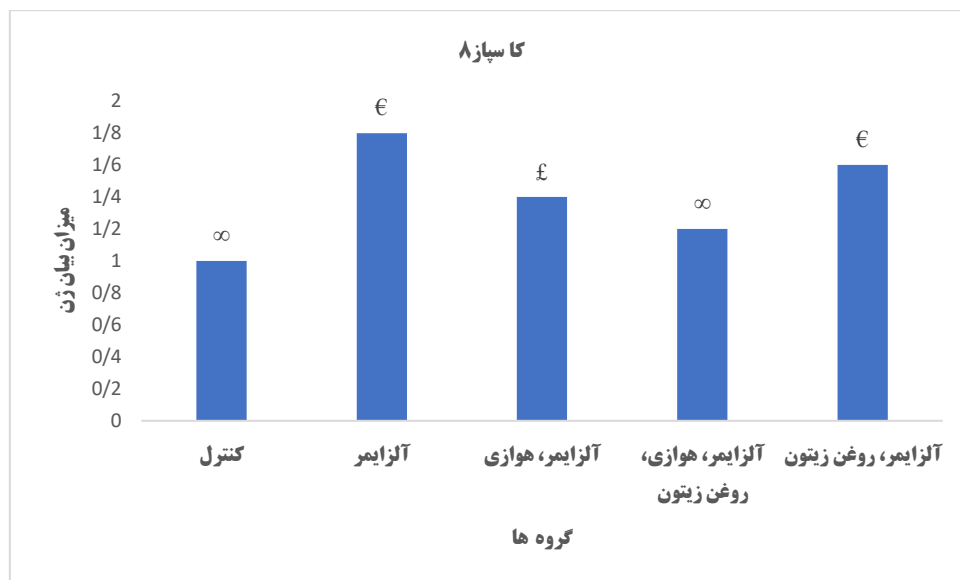
## جدول ۳ نتایج آزمون تام هن

گروه ها	Caspase-۹		Caspase-۸		Caspase-۳	
	اختلاف میانگین	معنی داری	اختلاف میانگین	معنی داری	اختلاف میانگین	معنی داری
آزایمر	۰/۱۴۵	۰/۰۰۴*	-۰/۳۱۵	۰/۰۰۰*	-۰/۵۳۲	۰/۰۱۰*
	۰/۱۲۴	۰/۰۴۱*	۰/۰۷۹	۰/۰۲۱*	۰/۶۰۳	۰/۰۰۸*
	۰/۲۰۶	۰/۰۰۱*	۰/۰۸۲	۱/۰۰۰	۰/۲۹۰	۰/۹۶۵
آزایمر تمرینات هوازی	۰/۲۳۷	۰/۰۵۵	-۰/۱۰۳	۰/۳۸۵	۰/۰۷۱	۰/۹۹۹
	-۰/۰۵۱	۰/۰۰۰*	۰/۰۴۳	۰/۰۰۴*	۰/۲۴۲	۰/۰۲۹*
آزایمر تمرینات روغن زیتون	-۰/۳۲۳	۰/۰۰۵*	۰/۳۳۷	۰/۰۰۰*	۰/۰۶۳	۰/۰۰۳*

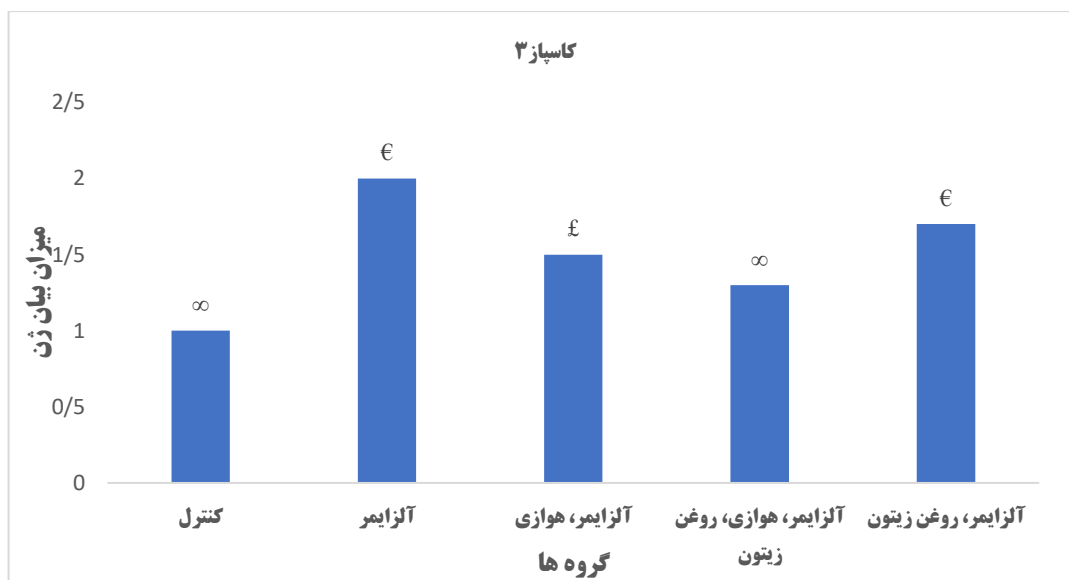




شکل ۱. تغییرات بیان ژن کاسپاز ۹ به نسبت گروه آزیمر و کنترل در گروه های تحقیق



شکل ۲. تغییرات بیان ژن کاسپاز ۸ به نسبت گروه آزیمر در گروه های تحقیق



شکل ۳. تغییرات بیان ژن کاسپاز ۳ به نسبت گروه آزیمر در گروه های تحقیق

های ورزشی با کاهش فعالیت کاسپاز آغازگر ۹ و اجرایی ۳ از دو مسیر داخلی و خارجی به کمک کاسپاز ۸ مانع آپوپتوز و قطعه قطعه شدن DNA شود (۱۷). براساس مطالعات گذشته شواهد قابل توجهی در دسترس است که تمرینات استقامتی باعث کاهش بیان ژن های پرو آپوپتیک در رت های نر آلزایمری القا شده دارد. از جمله بازیار و همکاران ۱۴۰۲، مهری و همکاران ۱۳۹۹ در پژوهشی بیان کردند، که تمرینات هوازی (استقامتی) باعث کاهش بیان ژن های پرو آپوپتیک و کاهش جریان آبشارهای کاسپازی (۹، ۸، ۳) می گردد (۱۰). علاوه بر این پژوهشگران معتقدند ورزش های هوازی و طولانی مدت همراه با مصرف آنتی اکسیدان ها و روغن های بکر چون روغن زیتون اثرات تعاملی در کاهش آسیب های اکسایشی در ناحیه پیش حرکتی مغز موش های صحرایی متعاقب یک جلسه فعالیت ورزشی وامانده ساز می گردد (۶).

نتایج حاضر نشان داد که تمرینات هوازی همراه با مصرف روغن زیتون از طریق سرکوب آپوپتوز، باعث کاهش در بیان ژن های پرو آپوپتیک و کاسپازهای آغازگر و افزایش ژن های آنتی آپوپتیک می شود. تمرینات هوازی احتمالا با

اعضای خانواده BCL که یک پروتئین آنتی آپوپتوتیک و BAX که یک پروتئین پرو آپوپتوتیک می باشند (۸)، بطور تدریجی در تنظیم منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندریایی نقش دارند. اما گیرنده مرگ (خارجی) که با اتصال لیگاندهای خارج سلولی به گیرنده های سطحی سلول خودشان آغاز می شود، که منجر به فعال سازی کاسپاز ۸ می گردد (۱۷). هر دو مسیر داخلی و خارجی با فعالسازی کاسپازهای فاکتور پایین دست از جمله کاسپاز ۳ نقش مهمی در آپوپتوز ایفا می کند. در همین راستا تمرینات ورزشی با بهبود فاکتور های متابولیک مانند لیپدهای پلازما، گلوکز خون، فشار خون، وزن بدن و افزایش خونرسانی به بافت خصوصا مغز باعث بهبود عملکرد اندام ها می گردد. اگر چه تمرینات بیش ازحد و سخت بدنی، تا حدودی قهرمانی باعث افزایش استرس اکسیداتیو می گردد. و می تواند باعث کاهش خونرسانی به بافت مغز و هیپوکامپ گردد (۱۷). پژوهشگران بیان کرده اند که فعالیت ورزشی می تواند با کاهش پروتئین های پرو آپوپتیک و افزایش پرو تئین های آنتی آپوپتیک می تواند باعث مهار سیتوکروم C و در نتیجه مهار کاسپاز ۹ گردند. در پژوهشی مشاهده شد که فعالیت

بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت است و بدین وسیله از همه عزیزان و اساتید گرانقدر که در اجرای این طرح یاری رساندند سپاسگزاری می شود

حامی مالی: ندارد.

تعارض منافع: ندارد.

تولید فاکتور رشد عصبی به رشد و ترمیم سلول های عصبی، کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو و تقویت پلاستیستی و روغن زیتون با خاصیت ضد التهابی و افزایش سطح آنتی اکسیدان ها موجب کاهش فعالیت کاسپاز ها می گردند و یک استراتژی مفید در بیماران درگیر با آلزایمر پیشنهاد می شود.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر بر گرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی مصوب گروه تربیت

### منابع

1. Prakash R, Jayaraman R, Palei NN, Jose Prakash D, Ronald D. A Comprehensive Review on the Newer Therapeutic Approaches in Treating Alzheimer's Disease. Handbook of Neurodegenerative Disorders. 2024;1-39.
2. Armstrong RA.  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) deposition in elderly non-demented patients and patients with Alzheimer's disease. Neuroscience letters. 1994;178(1):59-62.
3. Qariari Arefi R, Saghab J. M, Hedayati M, Fathi R. The effect of aerobic exercise and omega-3 intake on brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of Alzheimer's male rats. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2016;21:35-64.
4. Haghghat K. Diagnosis of Metabolomic Profiles and Early Detection of Diseases Based on Metabolomics: A Narrative Review. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2023;22(3):277-92.
5. Bazyar F, Elmieh A, Paravane Aval T. The Effects of Resistance Training With the Consumption of Saffron Extract on Spatial Memory and Tau Accumulation in the Hippocampal Tissue of Male Alzheimer's Induced Rats. Journal of Physical Activity and Hormones. 2023;5(1):36-47.
6. Bazyar Halimehjani F, Shabani R. Aerobic exercises along with the consumption of saffron extract on spatial memory and the amount of tau accumulation in the hippocampal tissue of male Alzheimer's rats. Metabolism and Exercise. 2023;13(1).
7. Banitalebi Dehkordi M, Sazgar H. Study the Effect of Eugenol on CASP8 and CASP9 Gene's Expression in Colon Cancer Cell Lines HT-29. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2019;27(5):85-96.
8. Bazyar F, Shabani R. The Effect of Resistance Training Along with the Consumption of Saffron Extract on the Expression of Bax, Bcl-2 and Caspase-3 Genes in the Hippocampal Tissue of Male Alzheimer's Induced Rats. Journal of Isfahan Medical School. 2023;41(713):206-14.



9. Mir Hoosen Mosavi, Nasim shaviyse SAK. review article, examining the nutritional and therapeutic properties of olives in the Qur'an, hadiths, traditional medicine and modern medicine. 2017.
10. Baziyar F, Shabani R, Elmiyeh A. The Effects of Endurance Training and Saffron Extract on the Expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 Genes in the Hippocampal Tissue of Alzheimer's Male Rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2023;9(4):1151-9.
11. Shen XG, Wang C, Li Y, Wang L, Zhou B, Xu B, et al. Downregulation of caspase-9 is a frequent event in patients with stage II colorectal cancer and correlates with poor clinical outcome. *Colorectal Disease*. 2010;12(12):1213-8.
12. Román GC, Jackson RE, Reis J, Román AN, Toledo JB, Toledo E. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Revue neurologique*. 2019;175(10):705-23.
13. Zwang TJ, Del Sastre E, Wolf N, Ruiz-Urbe N, Woost B, Høglund Z, et al. Neurofibrillary tangle-bearing neurons have reduced risk of cell death in mice with Alzheimer's pathology. *Cell reports*. 2024;43(8).
14. Abdullahi A, Wong TW-L, Ng SS-M. Understanding the mechanisms of disease modifying effects of aerobic exercise in people with Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2024;102202.
15. Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25(5):379-95.
16. Singh A, Tiwari S, Singh S. Pirh2 modulates the mitochondrial function and cytochrome c-mediated neuronal death during Alzheimer's disease. *Cell Death & Disease*. 2024;15(5):331.
17. Wójcik P, Jastrzębski MK, Zięba A, Matosiuk D, Kaczor AA. Caspases in Alzheimer's disease: mechanism of activation, role, and potential treatment. *Molecular Neurobiology*. 2024;61(7):4834-53.



**Metabolism and Exercise**  
A biannual journal

Vol 14, Number 2, 2024



**The effect of a period of aerobic exercises and olive oil consumption on gene expression of caspases 9, 8, 3 in the hippocampal tissue of male Alzheimer's induced rats**

Mostafa Haqshanas<sup>1</sup>, Alireza Elmiyeh<sup>2\*</sup>, Mohammadreza Fadaei<sup>3</sup>

Received: 12/11/2024

Accepted: 23/12/2024

Published: 15/03/2025

**Abstract**

**Introduction:** Alzheimer's disease is one of the most common age-related cognitive diseases of the brain, the main characteristic of which is the deposition of beta-amyloid plaques outside the cell and the formation of intertwined filaments inside the neuron, and it has the phosphorylated form of tau microtubule growth. Neurotrophic factors are widely expressed in the brain, but therefore, in continuation of these studies, the present study was carried out to investigate the effect of aerobic exercise with olive oil on the expression of caspase 3, 8, and 9 genes in induced Alzheimer's male rats. **Methods:** In this experimental study, 40 male rats aged 9-10 months were randomly divided into 5 control groups - Alzheimer's - Alzheimer's and aerobic exercise, Alzheimer's along with aerobic exercise and olive oil consumption, and Alzheimer's and olive oil. Alzheimer's model was created by injecting amyloid beta 42-1 into the hippocampus. Aerobic exercises consisted of 3 training sessions per week for 8 weeks. The real-time PCR method was used to determine the expression level of the desired genes. To analyze the data, a one-way analysis of variance and Tom Hen's post hoc test were used using SPSS version 20 software. **Findings:** The results of this research showed that 8 weeks of aerobic training significantly decreased the expression of caspase 9, 8, and 3 genes in the intervention groups compared to the Alzheimer's group ( $P < 0.5$ ). Also, the expression of the above genes in the Alzheimer group + aerobic exercise and the Alzheimer group + aerobic exercise and olive oil had a significant decrease compared to the Alzheimer group and olive oil ( $P < 0.5$ ). **Conclusion:** It seems that aerobic exercise and consumption of olive oil can probably improve the factors involved in apoptosis in Alzheimer's male rats.

**Key words:** aerobic exercises, olive oil, caspases, Alzheimer's

1. PhD student in sports physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran. 2. Associate Professor of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran. 3. Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.

\* Corresponding author: [Elmieh@iaurasht.ac.ir](mailto:Elmieh@iaurasht.ac.ir)

