

مطالعه اثر القاء چاقی همراه با مکمل عصاره سیر و فعالیت هوازی بر میزان بیان ژن‌های سمافورین ۳a، ۳e و گیرنده های پلکسین a1، a2 و نوروپلین ۱ در بافت هیپوتالاموس موش های صحرایی نژاد ویستار

پرستو روشندل^۱، رضا رضائی شیرازی^۲، سید جواد ضیاءالحق^۳، ندا آقائی^۲

۱- دانشجوی دکتری گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.

۲- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.

۳- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران. نویسنده مسئول: javadzia@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۳

چکیده

زمینه و هدف: بیان ژن‌های سمافورین ۳a، ۳e و گیرنده‌های پلکسین a1، a2 و نوروپلین ۱ نقش مهمی در تنظیم رشد و توسعه سلول‌های چربی دارند و ممکن است در فرآیندهای مرتبط با چاقی و متابولیسم نقش داشته باشند. پژوهش حاضر درصدد بررسی تاثیر القاء چاقی بر بیان ژن‌های سمافورین ۳a، ۳e و گیرنده های پلکسین a1، a2 و نوروپلین ۱ به همراه مکمل یاری عصاره سیر و فعالیت هوازی در موش های صحرایی نژاد ویستار است

مواد و روش ها: در این پژوهش ۳۵ سر رت نر ویستار جهت القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته با رژیم غذایی پرچرب مورد آزمایش قرار گرفتند. به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، چاق، چاق+سیر، چاق+تمرین هوازی و گروه چاق+ سیر+تمرین هوازی تقسیم شدند. تمرینات هوازی شامل ۳۰ دقیقه دویدن در روز، ۸ متر بر دقیقه و ۵ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته و عصاره سیر به آب مصرفی روزانه اضافه شد. تغییرات بیان نسبی ژن‌ها به روش real-time PCR صورت گرفت. آزمون کروسکال والیس و یو من ویتنی به منظور آنالیز نتایج انجام شد

نتایج: رژیم پرچرب وزن را افزایش داد. بیان ژن سمافورین ۳a در اثر رژیم پرچرب افزایش معنی‌داری داشت، اما تمرین هوازی و ترکیبی کاهش بیان ایجاد کرد. عصاره و تمرین باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن 3e شدند. بیان ژن پلکسین a1 در اثر رژیم پرچرب افزایش معنی‌داری داشت. در گروه‌های عصاره‌ای و ترکیبی کاهش معنی‌دار مشاهده شد. این ژن در گروه عصاره‌ای نسبت به گروه هوازی نیز کاهش معنی‌داری نشان داد. بیان ژن نوروپلین ۱ الگوی مشابه پلکسین a2 داشت.

نتیجه گیری: بیان ژن سمافورین ۳a با رژیم پرچرب افزایش یافته و با تمرین و عصاره سیر کاهش می‌یابد. بیان ژن سمافورین ۳e با رژیم پرچرب کاهش یافته اما با مداخلات افزایش می‌یابد. بیان ژن پلکسین a1 با رژیم پرچرب افزایش یافته و با مداخلات کاهش می‌یابد.

کلمات کلیدی: چاقی، سمافورین گروه ۳، پلکسین، نوروپلین، عصاره سیر، فعالیت هوازی

مقدمه

چاقی مشکلی است که انسان ها را از سنین مختلف تحت تاثیر قرار می دهد. چاقی مشکلات زیادی را به بار می آورد که شاید تبعات آن، نه در کوتاه مدت بلکه در بزرگسالی و به تبع آن کهنسالی خود را کم کم نشان می دهد. مشکلاتی مانند دیابت، فشار خون و کلسترول بالا که از کودکی شروع شده و تا بزرگسالی ادامه می یابند تنها تعدادی از شناخته شده ترین عوارض چاقی است. چاقی با محاسبه شاخص توده بدنی تشخیص داده می شود. به توده بدنی با $BMI > ۲۵$ براساس سن و جنس چاقی اطلاق می شود. علت چاقی مولتی فاکتوریال بوده، عوامل ژنتیک، هورمونی و محیطی را در آن دخیل می دانند. در رویکرد به چاقی ابتدا باید موارد سندرمیک و هورمونال را از چاقی های محیطی افتراق داد (۱). در منابع بسیاری بیان شده است بی نظمی در سیستم عصبی مرکزی می تواند منجر به چاقی شود. هسته هیپوتالاموس مصرف غذا و مصرف انرژی را کنترل می کند. وضعیت تغذیه ای شامل سوء تغذیه، تغذیه بیش از حد و تغذیه پرچرب، وضعیت گلوکز و انسولین مدارهای هیپوتالاموسی و چاقی ناشی از رژیم غذایی را تعدیل میکنند. اخیرا پروتئین های جدیدی با نام سمافورین در سلول های قوس هیپوتالاموس و البته بافت های دیگر در کنترل چاقی شناخته شده اند. اختلال در سیگنال دهی سمافورین ۳ باعث اختلال در متابولیسم انرژی و ترکیب بدن با توجه به اثرگذاری بر این مدارها می شود. در میان سمافورین های گروه ۳، سمافورین A۳ و E۳ و همچنین گیرنده های آنها نقش اساسی در سیگنالینگ این مدارها ایفا میکند (۲). سمافورین ها در بیماری های متابولیک از جمله چاقی، التهاب چربی و عوارض دیابتی، از جمله رتینوپاتی دیابتی، نفروپاتی دیابتی، دیابتی، بهبود زخم دیابتی و پوکی استخوان دیابتی نقش دارند. به علاوه شواهد نشان می دهد سمافورین ها در نارسائی های متابولیک نظیر نقص تنظیم چربی زایی، مدار

ملانوکورتین هیپوتالاموس، پاسخ های ایمنی و رگ زایی بسیار اثرگذار هستند. همچنین گیرنده های سمافورین ها شامل پلکسین ها، نوروپیلین ها و سایر مولکول ها، مانند اینتگرین ها، پروتئوگلیکان ها و گیرنده تیروزین کیناز هستند. در میان پنج کلاس سمافورین در مهره داران، زیر خانواده سمافورین کلاس ۳، بیشترین مطالعه سمافورین ها در اختلالات متابولیک از چاقی تا عوارض دیابتی را دارا است (۳). اکثر سمافورین های کلاس ۳، به جز سمافورین ۳a، از نوروپیلین ۱ یا نوروپیلین ۲ یا هر دو به عنوان اتصال اصلی آنها استفاده می کنند. سمافورین ها همچنین عملکرد بافت چربی قهوه ای را تنظیم کرده و بسیار در تنظیم اشتها و ترکیب بدن نقش دارند. گزارش شده است که دو عضو سمافورین چربی زایی را تنظیم می کنند. حذف هفت عضو سمافورین کلاس ۳ در گورخرماهی به چاقی منجر شده است (۴).

مطالعات متعددی در مورد تأثیر سیر (در انواع مختلف مکمل یاری) و مشتقات آن بر مدل های مختلف چاقی حیوانی انجام شده است. ترکیبات مشتق شده از سیر با فعال کردن AMPK (AMP-activated protein kinase)، مهار استیل CoA کربوکسیلاز -1 (ACC-1) و تنظیم کارنتین پالمیتویل ترانسفراز (CPT-1) یا فعال سازی ERK، رشد چربی را در شرایط آزمایشگاهی کاهش می دهد. آلیسین همچنین به منظور جلوگیری از چاقی و بیماری های متابولیک مرتبط با افزایش بیان ژن های مخصوص چربی قهوه ای مانند UCP-1 از طریق آبخار سیگنال KLF15 شناسایی شده است (۵). همانطور که عنوان شد فعالیت های بدنی می تواند تاثیر زیادی بر بیان ژن ها و تغییرات در هورمون های تولید شده توسط بدن داشته باشد به طوری که فعالیت بدنی طولانی مدت و پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی موجب سازگاری های بسیاری در سیستم عصبی مرکزی می شود. و این سازگاری از منظر فیزیولوژی می تواند

پلکسین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های گیرنده هستند که نقش مهمی در هدایت و توسعه سلول‌های عصبی (نورون‌ها) و دیگر فرآیندهای سلولی ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها با همکاری سمافورین‌ها، مولکول‌های سیگنال‌دهی وابسته به فسفوپروتئین‌ها، سیگنال‌های خارجی را دریافت و به داخل سلول انتقال می‌دهند (۱۲). پلکسین‌ها علاوه بر نقش حیاتی خود در توسعه و هدایت سیستم عصبی، در تنظیم فرآیندهای مختلف سلولی مانند چسبندگی سلولی، مهاجرت سلولی و رشد سلول‌ها نیز موثر هستند. این گیرنده‌ها به صورت مخصوص در محورهای رشد عصبی (growth cones) بیان می‌شوند و به نورون‌ها کمک می‌کنند تا به مقصد نهایی خود هدایت شوند (۱۳).

از طرفی، نوروپلین‌ها گروهی از پروتئین‌های گیرنده هستند که نقش کلیدی در توسعه سیستم عصبی، عروق خونی و فرآیندهای ایمنی دارند (۱۴). این گیرنده‌ها به ویژه در انتقال سیگنال‌های سمافورین و فاکتورهای رشد عروقی (VEGF) موثر هستند. نوروپلین‌ها با همکاری پلکسین‌ها و دیگر گیرنده‌ها، سیگنال‌های خارج سلولی را به درون سلول منتقل کرده و در تنظیم فرآیندهای مختلف سلولی مانند رشد، بقا و مهاجرت سلولی نقش ایفا می‌کنند. در زمینه چاقی و متابولیسم، نوروپلین‌ها می‌توانند در تنظیم رشد سلول‌های چربی و تعادل انرژی نقش داشته باشند (۱۵).

مواد و روش‌ها

این پژوهش تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود و کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1403.002 در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این دانشگاه به انجام رسید. بعد از پایان ۳ هفته‌گی (پایان شیرخوارگی)، ۳۵ سر موش صحرایی نر ویستار در چرخه روشنایی و تاریکی در قفس پلی کربنات نگهداری شدند. گروه کنترل از جیره موش معمولی و در گروه‌های القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب (۱۶) استفاده

سبب افزایش ضخامت و یکپارچگی تیغه پایه و سد خونی - مغزی (۶)، کاهش مارکرهای استرس اکسایشی تولید شده از میتوکندری نورون‌ها و لکوسیت‌های فعال شده و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسایشی، افزایش بیان اینترگرین‌ها که در اتصال سلول‌های اندوتلیال به آستروسیت‌ها نقش بسزائی دارند (۷)، کاهش آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ که توسط سلول‌های اندوتلیال، میکروگلیا و آستروسیت‌ها تولید شده و نقش اصلی آن تجزیه پروتئین‌های ماتریکس برون سلولی و پروتئین‌های تیغه پایه می‌باشد (۸) و بسیاری سازگاری‌های متابولیکی و فیزیولوژیک دیگر می‌شوند (۹).

همچنین تمرینات ورزشی یک ابزار موثر برای پیشگیری و بهبود بیماری‌های متابولیک است. با توجه به این که آدیپوکلین‌ها در چاقی تنظیم نمی‌شوند و تمرینات ورزشی تأثیرات مثبتی بر اختلال در سیستم چربی سلولی و هموستاز متابولیک سیستمیک دارد، اثرات مفید ورزش تا حدی از طریق تغییرات در برخی از چربی‌ها ایجاد می‌شود. در واقع، به خوبی مشخص شده است که تمرینات ورزشی باعث تحریک حساسیت به انسولین شده و باعث تغییر در متابولیسم گلوکز / لیپید در عضلات اسکلتی، کبد و چربی و به نفع اکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۵، ۱). اگرچه ۵۰٪ از اثرات مفید فعالیت بدنی همچنان غیرقابل توضیح هستند (۱۰)، اما ورزش برای فعال کردن مسیر پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) شناخته شده است و منجر به افزایش تراکم میتوکندری و اکسیداسیون لیپید می‌شود (۱۱). بیان شده است فعالیت بدنی با اثرگذاری بر این مسیر می‌تواند بر بیان ژن‌ها موثر در سوخت و ساز چربی از جمله سمافورین‌های ۳ موثر باشند. اثرات مثبت فعالیت‌های هوازی ممکن است تا حدی با افزایش واکنش پذیری نورون‌های هیپوتالاموس به سیگنال‌های غدد درون ریز که مصرف غذا و انرژی را کنترل می‌کنند، ایجاد شود.

شد. رت های چاق پس از ۱۲ هفته با استفاده از شاخص لی (۱۷) شناسایی شده و سپس به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم (توده بدنی نرمال)، کنترل چاق، چاق به همراه سیر، چاق به همراه تمرین، چاق به همراه سیر و تمرین تقسیم شدند. ۸ هفته تمرینات هوازی با دویدن (۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر بر دقیقه و ۵ روز در هفته) بر روی تردمیل جوندگان در موش

هایی که رژیم غذایی پرچربی داشتند انجام شد. با توجه به ظرفیت عملکرد حرکتی موش های صحرایی چاق و همچنین احتمال آسیب به حیوانات، پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط انتخاب شد (۱۸). جدول ۱ پروتکل تمرین را نشان می دهد.

جدول ۱. جدول پروتکل هوازی در موش های صحرایی چاق

تثاوب (day/week)	شیب (%)	مدت زمان (19)	سرعت (m/min)
۵	۰	۵	۸
		۵	۱۱
		۲۰	۱۵
		۱۰	۸

جهت تهیه عصاره سیر، ابتدا سیر تازه تهیه و در شرکت دارو اسانس شهرستان گرگان به عصاره سیر فراوری شد. سیر تمیز، خرد شده و به مدت ۴۸ ساعت در ۹۶ درصد اتانول تمیز و سپس به مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۰۰ گرم سانتیفریوژ شد. پس از آن، مایع رویی قبل از تبخیر در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد فیلتر شده و عصاره در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد نگه داشته شد. هنگامی که غلظت نهایی مورد نیاز بود، عصاره های یخ زده با نرمال سالین مجدداً آماده شدند. عصاره سیر، به مقدار ۲۵۰ میلی گرم بر وزن بدن کیلوگرم، در آب مصرفی روزانه اضافه شد (۲۰).

بعد از ۲۴ ساعت از آخرین تمرین و عصاره دهی، موش ها ۱۲ ساعت ناشتا با دسترسی آزاد به آب نگهداری شده و در نهایت فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با رعایت پروتکل های کمیته اخلاق با داروی بیهوشی کتامین و زایلازین به صورت درون صفاقی بیهوش و آماده نمونه گیری شدند. بعد از خارج کردن خون از قلب، استخوان جمجمه برداشته شده و مغز رت ها بلافاصله در میکروتیوب حاوی RNAsShield

قرار گرفته و در نیتروژن مایع جهت انجام مطالعات بیان ژن به آزمایشگاه مربوطه فرستاده شد. اندازه گیری بیان ژن ها با تکنیک Real time-PCR، سنجش و پس از کمی سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تجزیه و تحلیل شد. واکنش Q-PCR، با استفاده RealQ Plus 2x Master Mix Green در دستگاه Applied Biosystem DNA Analyzer، طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت (۲۱). به منظور طراحی پرایمرها، توالی های مربوطه از سایت NCBI گرفته شده است. پرایمر ژن های مدنظر و بتا اکتین توسط نرم افزارهای Genrunner و Oligo طراحی و بررسی شد. اختصاصی بودن پرایمرها برای ژن های هدف به وسیله ی برنامه BLAST بررسی شد. در این مطالعه از ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده شده است. توالی پرایمرهای استفاده شده در جدول ۲ نشان داده شده است.

جهت تجزیه و تحلیل داده های به دست آمده به روش فولدچنج نسبی در گروه ها بعد از تعیین نرمال بودن جامعه

نسبت به گروه کنترل بالاتر باقی ماند (نمودار ۱). به علاوه نتایج بیان ژن در Real-time PCR، نشان داد مقادیر بیان ژن سmafورین ۳a، در نتیجه ۱۲ هفته رژیم پرچرب نسبت به گروه کنترل که رژیم استاندارد دریافت کرده بودند، افزایش معنی دار داشت ($P=0/005$) از طرفی در مواجهه با مداخلات ۶ هفته ای تمرینی و عصاره ای، کاهش معنی دار میان گروه کنترل و ترکیبی ($P=0/02$) و گروه چاق و تمرین هوازی به تنهایی نشان داد ($P=0/02$) (نمودار ۲).

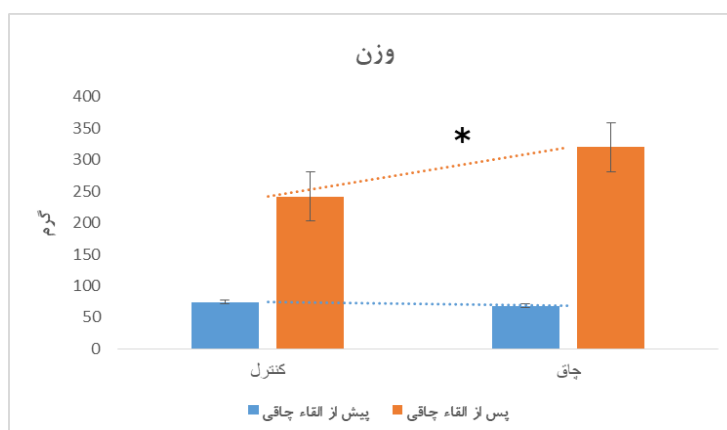
توسط آزمون کلو موگروف-اسمیرنوف و همچنین از آزمون کروسکال والیس و یو من ویتنی جهت تعیین اختلاف بین گروه ها در متغیر وزن استفاده شد. به علاوه سطح معنی داری در این پژوهش ۵ درصد ($P<0/05$) در نظر گرفته شد.

نتایج

در مقایسه با گروه کنترل، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب، وزن بدن موش های صحرایی را افزایش داد ($P=0/013$) و حتی در طول مداخلات عصاره ای ۸ هفته ای و تمرینات، همچنان

جدول ۲. توالی پرایمر ها

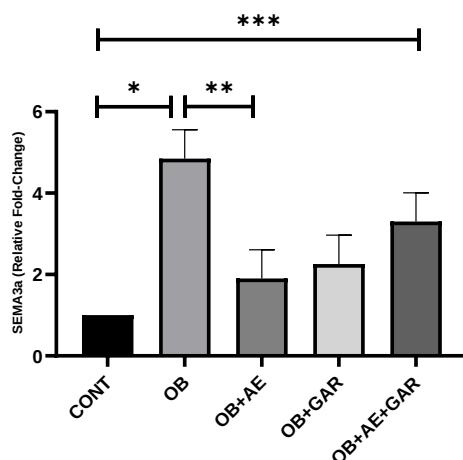
نام ژن	توالی	دمای آنلینگ
سmafورین ۳a	F: AAGGGCTCTGCTGTGTGTAT R: TGGGTGTACATGGCTGGAT	۵۶.۷
سmafورین ۳e	F: GAATGTCCTCTTGCTCTGCG R: CGTACTTCTCTTCAGGGGCA	۵۷.۶
نوروپلین 1	F: CCTGGATGTGTTTGGGCAAA R: GCCAAGAGTTTCAGCTGCTT	۵۴.۶
پلکسین a1	F: TCCCCAACTACAAGAGCTGG R: CGTCCTTGTA CT TGGCGATG	۵۵.۸
پلکسین a2	F: TATAACTGCAGTGCCACCA R: AATCTCTTCTGTGGGCACGA	۵۳.۷
GAPDH	F: GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG R: ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA	۶۰



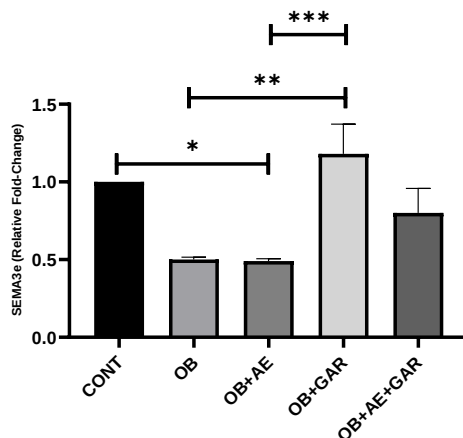
نمودار ۱. تغییرات وزن قبل و بعد از القاء چاقی. *: ($P<0/05$)

ژن بیشتری داشتند ($p=0/002$) (نمودار ۳). در رابطه با پلکسین a1، نتایج بیان ژن در Real-time PCR، نشان داد در نتیجه ۱۲ هفته رژیم پرچرب نسبت به گروه کنترل که رژیم استاندارد دریافت کرده بودند، افزایش معنی دار داشت ($p=0/009$) این افزایش حتی نسبت به گروه چاق و هوازی نیز بیشتر بود ($p=0/001$). از طرفی در مواجهه با مداخلات ۶ هفته ای تمرینی و عصاره ای، بیان ژن نسبی این ژن کاهش یافت که حتی در گروه ترکیبی این ژن نسبت به گروه هوازی تغییرات چشمگیری نشان داد ($p=0/001$)، به وجود آمد (نمودار ۴).

مقادیر بیان ژن سمافورین ۳e، در ۱۲ هفته رژیم پرچرب در موش های صحرایی، نسبت به گروه کنترل سالم، کاهش داشت، اما این میزان از اگرچه بسیار نزدیک به معنی داری بود اما بلحاظ آماری چشمگیر نبود و تفاوتی میان دو گروه وجود نداشت ($p=0/652$). با این حال نتایج گزارش کردند، در اثر ۶ هفته مداخله عصاره ای و تمرین هوازی، موش های صحرایی چاق دریافت کننده سیر، افزایش قابل توجهی در بیان ژن سمافورین ۳e، نسبت به گروه چاق داشتند ($p=0/032$). به علاوه موش های صحرایی در این گروه حتی نسبت به گروه تمرین هوازی نیز به صورت معنی داری بیان



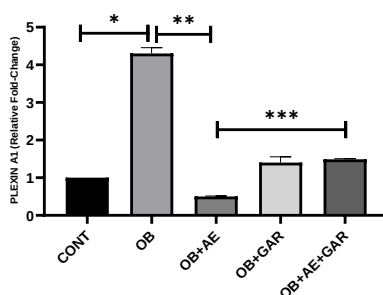
نمودار ۲. تغییرات بیان ژن نسبی سمافورین ۳a. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$



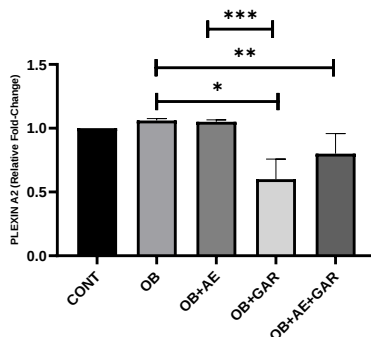
نمودار ۳. تغییرات بیان ژن نسبی سمافورین ۳e. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

الگوی بیان ژن پلکسین A2 بود به طوری که تغییرات میان گروه کنترل سالم و چاق اگرچه افزایشی بود ولی بلحاظ آماری چشمگیر نبود ($P=0/255$). در گروه هوازی به تنهایی افزایش آشکاری با گروه کنترل سالم ($P=0/03$) و گروه ترکیبی نشان داد بطوریکه بیان ژن نسبی این ژن در گروه ترکیبی کاهش معنی داری نسبت به گروه چاق داشت ($P=0/004$) (نمودار ۶).

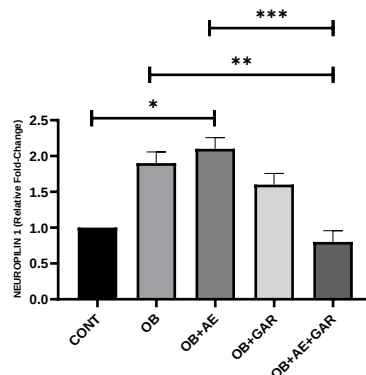
در رابطه با مقادیر بیان ژن پلکسین A2، تفاوت معنی داری میان گروه کنترل سالم و چاق وجود نداشت و این تغییرات در گروه چاق نسبت به گروه سیر ($P=0/003$) و گروه ترکیبی ($P=0/001$) کاهش معنی دار نشان داد. ازطرفی این ژن در گروه سیر نسبت به گروه هوازی به تنهایی نیز کاهش معنی داری را تجربه کرد ($P=0/005$) (نمودار ۵). درارتباط با مقادیر بیان ژن در گیرنده نوروپلین ۱، نتایج تقریباً شبیه به



نمودار ۴. تغییرات بیان ژن نسبی پلکسین A1: **** ($P<0.05$)



نمودار ۵. تغییرات بیان ژن نسبی پلکسین A2: **** ($P<0.05$)



نمودار ۶. تغییرات بیان ژن نسبی نوروپلین ۱: **** ($P<0.05$)

بحث

هدف از این مطالعه بررسی تاثیر ۶ هفته عصاره سیر، همراه با تمرین هوازی، بر بیان ژن های سمافورین های 3A، 3E و گیرنده های آنها مانند پلکسین A1، A2 و نوروپلین ۱ در موش های صحرایی چاق القاء شده با ۱۲ هفته رژیم پر چرب بود. نتایج نشان می دهد که تغذیه پرچرب به مدت ۱۲ هفته، باعث افزایش وزن موش های صحرایی می شود و این افزایش حتی پس از مداخلات ۶ هفته ای تمرین و عصاره سیر نیز حفظ می گردد. همچنین بیان ژن سمافورین 3a در اثر رژیم پرچرب افزایش می یابد و با تمرین و عصاره کاهش معنی داری نشان می دهد. در مورد سمافورین 3e، رژیم پرچرب باعث کاهش بیان ژن می شود اما با مداخلات، این بیان افزایش می یابد. برای پلکسین a1، رژیم پرچرب باعث افزایش بیان ژن می شود که با مداخلات کاهش می یابد. بیان ژن پلکسین A2 و گیرنده نوروپلین ۱ نیز در اثر مداخلات به طور مشابه تغییرات معنی داری نشان می دهند.

در رابطه با تغییرات وزنی در مقایسه با گروه کنترل که رژیم استاندارد داشتند، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب به طور قابل توجهی وزن بدن موش های صحرایی را افزایش داد. این مشاهده نشان دهنده اثر قابل توجه و منفی رژیم پرچرب بر پارامترهای فیزیولوژیکی مربوط به وزن بدن است. همچنین، افزایش وزن بدن در موش های تغذیه شده با رژیم پرچرب پس از ۶ هفته مداخلات عصاره ای و تمرینات نیز نسبت به گروه کنترل همچنان بالاتر باقی ماند، که نشان دهنده مقاومت نسبی بدن موش ها به کاهش وزن ناشی از مداخلات فوق است. افزایش وزن ناشی از تغذیه پرچرب می تواند به چندین مکانیسم فیزیولوژیکی مرتبط باشد. یکی از مهم ترین مکانیسم ها، افزایش مصرف کالری و کاهش نرخ متابولیسم پایه است (۲). رژیم های پرچرب معمولاً منجر به افزایش مصرف کالری می شوند که اگر با افزایش فعالیت فیزیکی همراه نباشد، به ذخیره چربی و افزایش وزن منجر می شود. علاوه بر

این، رژیم پرچرب می تواند تعادل هورمونی بدن را تحت تأثیر قرار دهد. به عنوان مثال، کاهش حساسیت به هورمون های مانند لپتین که مسئول تنظیم احساس سیری هستند، می تواند منجر به افزایش مصرف غذا و در نهایت افزایش وزن شود با وجود اجرای مداخلات عصاره ای ۸ هفته ای و تمرینات، وزن بدن موش های تغذیه شده با رژیم پرچرب همچنان نسبت به گروه کنترل بالاتر باقی ماند (۲۲). این یافته می تواند نشان دهنده این باشد که اگرچه مداخلات فوق ممکن است به کاهش وزن کمک کنند، اما ممکن است کافی نباشند تا وزن بدن را به سطح گروه کنترل برسانند. این مقاومت می تواند به دلیل تغییرات در سوخت و ساز بدن باشد که بر اثر تغذیه پرچرب به وجود آمده و مدت زمان بیشتری برای بازگشت به حالت عادی نیاز دارد. برای درک بهتر مکانیسم های دقیق افزایش وزن و مقاومت به کاهش وزن در اثر رژیم های پرچرب، مطالعات بیشتری نیاز است. این مطالعات می توانند شامل بررسی های دقیق تری بر روی تغییرات هورمونی، فعالیت های ژنی و متابولیکی موش ها باشد. همچنین، ارزیابی اثرات طولانی مدت تر مداخلات مختلف می تواند به دستیابی به راهکارهای مؤثرتر برای مدیریت وزن در شرایط رژیم های غذایی پرچرب کمک کند (۲۳).

تحلیل Real-time PCR نشان داد که پس از ۱۲ هفته رژیم پرچرب، بیان ژن سمافورین 3a در موش های صحرایی به طور معنی داری افزایش یافت. این نتایج نشان دهنده تأثیر رژیم غذایی پرچرب بر تغییرات ژنتیکی مرتبط با مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با چاقی است. مدارهای عصبی در هیپوتالاموس نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی دارند. مدار ملانوکورتین هیپوتالاموس توسط نورون های پاسخگو به لپتین در هسته کمانی هیپوتالاموس (ARH) تشکیل می شود که پرو-اپیوملانوکورتین (POMC) یا نوروپیتید Y (NPY)/پروتئین مرتبط با آگوتی (AgRP) را بیان می کند. اختلال ژنتیکی POMC و MC4R منجر به چاقی شدید

در جوندگان و انسان می شود و بر نقش حیاتی این مدار ملانوکورتین در هموستاز انرژی تاکید می کند (۲۴). با تمرکز بر سه سم سمافورین های کلاس ۳ (SEMA3A-G)، که توسعه نورون های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) را به هیپوتالاموس هدایت می کنند (۱۸). در این راستا لیو و همکاران (۲۰۲۰)، گزارش کردند سمافورین ۳a سلول های بنیادی مزانشیمی چربی را به سمت فنوتیپ استخوانی ارتقا می دهد و نقش مهمی در چربی زایی ایفا می کند. همچنین بیان ژن های مرتبط با چربی مانند FABP4، PPAR، و CEBP و همچنین تشکیل قطرات چربی را کاهش می دهد (۱۹). همچنین لو و همکاران (۲۰۲۰)، بیان کردند سمافورین های گروه ۳ مانند ۳a و ۳g، در متابولیسم چربی و انرژی نقش مهمی ایفا می کنند و در ترکیب بدنی هستند (۲). سمافورین ها پروتئین هایی هستند که نقش مهمی در فرآیندهای مختلف سلولی از جمله هدایت رشد عصبی، مهاجرت سلولی، و تنظیم سیستم ایمنی دارند. افزایش بیان سمافورین ۳a در موش های صحرایی تغذیه شده با رژیم پرچرب ممکن است نشان دهنده واکنش تطبیقی سلول ها به استرس متابولیکی ناشی از مصرف چربی بالا باشد. افزایش بیان سمافورین ۳a می تواند به دلیل فعال سازی مسیرهای سیگنال دهی خاصی باشد که با افزایش چربی بدن و التهاب همراه هستند. به عنوان مثال، مسیرهای سیگنال دهی MAPK و PI3K/AKT که در رشد سلولی و متابولیسم نقش دارند، ممکن است تحت تأثیر قرار گرفته باشند (۲۵). افزایش بیان سمافورین ها در این مسیرها می تواند به تقویت فرآیندهای التهابی و تجمع چربی منجر شود. مداخلات ۶ هفته ای تمرینی و استفاده از عصاره، کاهش معنی داری در بیان ژن سمافورین ۳a نشان داد، به طوری که این کاهش در مقایسه با گروه کنترل و گروه ترکیبی و همچنین گروه چاق و تمرین هوازی به تنهایی مشاهده شد. این کاهش ممکن است ناشی از تعدیل واکنش های التهابی و متابولیکی باشد که

توسط تمرینات هوازی و مصرف عصاره بهبود یافته اند. تمرینات هوازی بهبود متابولیسم، افزایش مصرف انرژی، و کاهش سطح چربی بدن را به همراه دارد. این تغییرات می توانند باعث کاهش استرس متابولیکی و در نتیجه کاهش بیان ژن های مرتبط با فرآیندهای التهابی شوند (۲۶). علاوه بر این، مصرف عصاره ها می تواند حاوی ترکیبات فعال بیولوژیکی باشد که اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی دارند، مانند فلاونوئیدها و پلی فنول ها. این ترکیبات می توانند از طریق مهار مسیرهای سیگنال دهی التهابی مانند NF-κB به کاهش بیان ژن سمافورین ۳a کمک کنند. یافته های این مطالعه می تواند نشان دهنده اهمیت مداخلات چندگانه شامل تمرینات ورزشی و مصرف مکمل های غذایی در مدیریت و کاهش اثرات منفی رژیم های پرچرب باشد. کاهش بیان ژن سمافورین ۳a می تواند به کاهش التهابات سیستمیک و بهبود وضعیت متابولیکی افراد مبتلا به چاقی کمک کند. بنابراین، این نتایج می تواند به توسعه راهکارهای جدید درمانی برای چاقی و بیماری های متابولیکی مرتبط منجر شود (۲).

در رابطه با بیان ژن نسبی سمافورین ۳e، در پژوهش حاضر، تحلیل Real-time PCR نشان داد که پس از ۱۲ هفته رژیم پرچرب، مقادیر بیان ژن سمافورین ۳e در موش های صحرایی در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش یافت. با این حال، این کاهش از نظر آماری قابل توجه نبود و تفاوت معنی داری میان گروه ها مشاهده نشد. این نتایج نشان می دهد که اگرچه رژیم پرچرب می تواند به تغییرات بیان ژنی منجر شود، اما این تغییرات در مورد سمافورین ۳e به خصوص، به سطح معنی داری نرسیده است. تغییرات غیرمعنی دار در بیان ژن سمافورین ۳e ممکن است به دلیل تفاوت های جزئی در پاسخ ژنتیکی موش های صحرایی به رژیم پرچرب باشد (۴). سمافورین ها به طور کلی در تنظیم مسیرهای سیگنال دهی عصبی و التهابی نقش دارند، و تغییرات در بیان این ژن می تواند به طور غیرمستقیم تحت تأثیر عوامل مختلف

محیطی و ژنتیکی قرار گیرد. به دنبال ۶ هفته مداخله عصاره‌ای و تمرین هوازی، موش‌های صحرایی چاق که سیر دریافت کرده بودند، افزایش قابل توجهی در بیان ژن سمافورین e^۳ نسبت به گروه چاق نشان دادند. این افزایش بیان ژن نشان‌دهنده اثر مثبت ترکیبی از مداخلات تمرینی و عصاره سیر بر تعدیل بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و متابولیسم است. اثر مثبت مداخلات تمرینی و مصرف عصاره سیر می‌تواند به دلیل خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فعال در سیر مانند آلیسین باشد (۲۷). تمرینات هوازی نیز می‌تواند منجر به افزایش حساسیت به انسولین و بهبود وضعیت التهابی بدن شود. ترکیب این دو مداخله ممکن است باعث تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با سمافورین e^۳ و افزایش بیان این ژن شود. یافته‌های این پژوهش اهمیت مداخلات چندگانه برای تعدیل اثرات منفی رژیم‌های پرچرب بر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم و التهاب را برجسته می‌کند. افزایش بیان ژن سمافورین e^۳ در پاسخ به مداخلات ترکیبی نشان‌دهنده پتانسیل این رویکردها در بهبود وضعیت سلامت متابولیکی است. همچنین بیان شده است سمافورین 3E علاوه بر اثرگذاری بر متابولیسم انرژی، در فرایند کموتاکسی و التهاب سیستم ایمنی همراه با گیرنده اختصاصی خود درگیر است (۲۸).

در مورد پلکسین a1، نتایج Real-time PCR نشان داد که پس از ۱۲ هفته رژیم پرچرب، بیان ژن این مولکول به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. این افزایش نشان‌دهنده فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با استرس متابولیکی و التهابی است. پلکسین a1 به عنوان یک گیرنده سطح سلولی عمل می‌کند که می‌تواند مسیرهای مختلفی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۶). مسیر RhoA/ROCK یکی از این مسیرها است که نقش مهمی در تنظیم حرکت سلولی، تغییرات اسکلت سلولی و مهاجرت سلولی دارد. فعال‌سازی RhoA منجر به تحریک ROCK

می‌شود که می‌تواند تغییرات در اسکلت سلولی و دینامیک سلولی را تسهیل کند. علاوه بر این، مسیر mTOR نیز تحت تأثیر پلکسین a1 قرار می‌گیرد mTOR یک کیناز کلیدی است که در تنظیم رشد سلولی، سنتز پروتئین و متابولیسم نقش دارد. افزایش بیان پلکسین a1 می‌تواند منجر به فعال‌سازی مسیر mTOR شود و در نتیجه رشد سلولی و سنتز پروتئین را تحریک کند (۲۹). با این حال، مداخلات ۶ هفته‌ای تمرینی و عصاره‌ای، به طور معنی‌داری بیان ژن پلکسین a1 را کاهش دادند. این کاهش نشان‌دهنده تأثیر مثبت مداخلات ترکیبی بر تعدیل اثرات منفی رژیم پرچرب است. تمرینات هوازی می‌تواند با افزایش مصرف انرژی، بهبود متابولیسم گلوکز و کاهش استرس اکسیداتیو، به کاهش بیان ژن‌های مرتبط با استرس متابولیکی کمک کنند. علاوه بر این، مواد فعال موجود در عصاره سیر مانند آلیسین می‌تواند دارای خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی باشند که به کاهش بیان ژن پلکسین a1 کمک می‌کنند. این اثرات ترکیبی می‌تواند به تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی داخلی از جمله PI3K/AKT و MAPK/ERK منجر شوند که در تنظیم رشد، بقا، و متابولیسم سلولی نقش دارند (۳۰). به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان‌دهنده اهمیت مداخلات چندگانه در تعدیل اثرات منفی رژیم‌های پرچرب بر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم و التهاب است و پتانسیل ترکیب تمرینات هوازی و مصرف عصاره‌های گیاهی در بهبود وضعیت سلامت متابولیکی و کاهش التهاب‌های سیستمیک را برجسته می‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد که بیان ژن پلکسین A2 پس از ۱۲ هفته رژیم پرچرب در موش‌های صحرایی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل سالم نداشت، اما در گروه چاقی که عصاره سیر دریافت کرده بودند، کاهش معنی‌داری مشاهده شد. این کاهش بیان نشان‌دهنده تأثیر مثبت عصاره سیر بر تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم و التهاب است. به علاوه، در گروه ترکیبی که هم تمرینات هوازی و هم عصاره سیر دریافت کرده بودند،

باشد. گیرنده NRP1 به عنوان یک هم گیرنده برای فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) عمل می کند و فعال سازی مسیر VEGF/NRP1 می تواند باعث افزایش رشد عروقی و تنظیم فرآیندهای متابولیکی شود (۳۴). همچنین، NRP1 به عنوان گیرنده اصلی سمافورین ۳ (Sema3A) عمل می کند که مسیرهای مرتبط با هدایت رشد عصبی و تنظیم مهاجرت سلولی را تحت تأثیر قرار می دهد. در گروهی که تنها تمرینات هوازی دریافت کرده بودند، افزایش بیان ژن NRP1 نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده شد که ممکن است ناشی از افزایش جریان خون و بهبود رشد عروقی به دلیل تمرینات هوازی باشد. در گروه ترکیبی که هم تمرینات هوازی و هم مداخلات عصاره ای را دریافت کرده بودند، بیان ژن NRP1 به طور معنی داری نسبت به گروه چاق کاهش یافت (۳۵). این یافته نشان می دهد که مداخلات ترکیبی می توانند به تعدیل بیان ژن های مرتبط با مسیرهای سیگنال دهی سلولی کمک کنند. ترکیبات فعال بیولوژیکی موجود در عصاره های گیاهی، مانند آنتی اکسیدان ها و ضد التهاب ها، می توانند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای التهابی مانند NF- κ B به کاهش بیان NRP1 کمک کنند. این تغییرات در بیان ژن ها می توانند به بهبود وضعیت التهابی و متابولیکی بدن کمک کنند و نشان دهنده اهمیت ترکیب مداخلات تغذیه ای و ورزشی در تعدیل اثرات منفی رژیم های پرچرب بر سلامت کلی بدن است (۳۶).

نتیجه گیری

این مطالعه به بررسی تأثیر ۶ هفته عصاره سیر به همراه تمرین هوازی بر بیان ژن های خاص در موش های صحرایی چاق پرداخت. نتایج نشان داد که رژیم غذایی پرچرب باعث افزایش وزن در موش های صحرایی می شود و این افزایش وزن حتی پس از مداخلات ۶ هفته ای ادامه دارد. بیان ژن سمافورین ۳a با رژیم پرچرب افزایش یافته و با تمرین و عصاره سیر کاهش می یابد. بیان ژن سمافورین ۳e با رژیم پرچرب

کاهش بیان ژن پلکسین A2 حتی بیشتر بود که نشان دهنده اثر هم افزایی این مداخلات است. همچنین، در گروهی که تنها عصاره سیر دریافت کرده بودند، کاهش بیان ژن پلکسین A2 نسبت به گروهی که فقط تمرین هوازی داشتند نیز مشاهده شد. ماجد و همکاران (۲۰۰۶)، نشان دادند افزایش گیرنده های اختصاصی سمافورین 3A از جمله پلکسین A1 و A2، می تواند اثرات حمایتی و حافظتی بر میکروگلیاها بویژه در سیستم عصبی مرکزی داشته باشند (۳۱). همچنین ژوان و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند تنظیم افزایشی پلکسین A2 موجب افزایش تولید بافت استخوان شده و ترکیب بدنی را تغییر می دهد (۳۲). همچنین ژوان و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند تنظیم افزایشی پلکسین A2 موجب افزایش تولید بافت استخوان شده و ترکیب بدنی را تغییر می دهد (۳۲). یکی از مکانیزم های احتمالی برای تأثیر این مداخلات، تنظیم مسیر سیگنال دهی Wnt/ β -catenin است. Wnt یک پروتئین سیگنال دهی است که با اتصال به گیرنده های Frizzled فعال می شود و می تواند رشد سلولی، تمایز و متابولیسم را تنظیم کند. پلکسین A2 ممکن است با تنظیم تولید و تجمع β -catenin در هسته سلول، بر فعالیت ژن های هدف این مسیر تأثیر بگذارد. کاهش بیان پلکسین A2 ممکن است منجر به کاهش فعال سازی مسیر Wnt/ β -catenin و در نتیجه کاهش رشد و تکثیر سلول ها شود. مداخلات تمرینی و مصرف عصاره سیر می توانند از طریق کاهش فعال سازی این مسیر، به بهبود وضعیت التهابی و متابولیکی بدن کمک کنند. این نتایج نشان دهنده اهمیت ترکیب مداخلات تغذیه ای و ورزشی در تعدیل اثرات منفی رژیم های پرچرب است (۳۳).

نتایج این مطالعه نشان داد که مقادیر بیان ژن گیرنده نوروپلین ۱ (NRP1) در موش های صحرایی چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش داشت، اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. این ممکن است به دلیل تفاوت های فردی در پاسخ ژنتیکی به رژیم پرچرب یا محدودیت های نمونه گیری

نویسندگان مقاله اعلام می نمایند تعارض در منافع وجود ندارد

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله حاضر نهایت تشکر و قدردانی خود را از آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود دارند.

فهرست منابع

1. Alex S, Boss A, Heerschap A, Kersten S. Exercise training improves liver steatosis in mice. *Nutrition & metabolism*. 2015;12(1):29.
2. Lu Q, Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21.۵۶۴۱:(۱۶)
3. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3 C is a novel adipokine representing exercise-induced improvements of metabolism in metabolically healthy obese young males. *Scientific reports*. 2020;10(1):10005.
4. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, Minamino T. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell metabolism*. 2013;18(4):491-504.
5. Bordenave S, Metz L, Flavie S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy A-M, et al. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. *Effect of endurance training in type 2 diabetes*. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(2):162-8.

کاهش یافته اما با مداخلات افزایش می یابد. بیان ژن پلکسین a1 با رژیم پرچرب افزایش یافته و با مداخلات کاهش می یابد. برای پلکسین A2 و گیرنده نوروپلین ۱ نیز تغییرات مشابهی مشاهده شد.

تعارض منافع

6. Horuzsko D. Allicin reverses diabetes-induced dysfunction of human coronary artery endothelial cells. 2019.
7. Shakiba E, Sheikholeslami-Vatani D, Rostamzadeh N, Karim H. The type of training program affects appetite-regulating hormones and body weight in overweight sedentary men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2019;44(3):282-7.
8. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3 C is a novel adipokine representing exercise-induced improvements of metabolism in metabolically healthy obese young males. *Scientific reports*. 2020;10-۱:(۱)
9. Mirzaei-Aghsaghali A. Importance of medical herbs in animal feeding: A review. *Ann Biol Res*. 2012;3(9):3-933.
10. Neufer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM, Goodpaster BH, et al. Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. *Cell metabolism*. 2015;22(1):4-11.
11. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*. 2013;17(2):162-84.

12. Pascoe HG, Wang Y, Zhang X. Structural mechanisms of plexin signaling. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2015;118(3):161-8.
13. Toledano S, Sabag AD, Ilan N, Liburkin-Dan T, Kessler O, Neufeld G. Plexin-A2 enables the proliferation and the development of tumors from glioblastoma derived cells. *Cell Death & Disease*. 2023;14(1):41.
14. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The role of neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2772.
15. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861-5.
16. Giles ED, Jackman MR, MacLean PS. Modeling diet-induced obesity with obesity-prone rats: implications for studies in females. *Frontiers in Nutrition*. 2016;3:50.
17. Soares TS, Andreolla AP, Miranda CA, Klöppel E, Rodrigues LS, Moraes-Souza RQ, et al. Effect of the induction of transgenerational obesity on maternal-fetal parameters. *Systems biology in reproductive medicine*. 2018;64(1):51.۹-
18. Choi DH, Kwon IS, Koo JH, Jang YC, Kang EB, Byun JE, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2۰۲۵;(۲)۱۸;۰۱۴
19. Liu M, Xie S, Liu W, Li J, Li C, Huang W, et al. Mechanism of SEMA3G knockdown-mediated attenuation of high-fat diet-induced obesity. *Journal of Endocrinology*. 2020;244(1):223-36.
20. Eidi A, Eidi M, Oryan S, Esmaeili A. Effect of garlic (*Allium sativum*) extract on levels of urea and uric acid in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2004;3(2):52.-
21. Saunders NA, Lee MA. Real-time PCR: advanced technologies and applications: Horizon Scientific Press; 2013.
22. Kiseleva EP, Rutto KV. Semaphorin 3A in the immune system: twenty years of study. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(7):640-57.
23. Verlinden L, Vanderschueren D, Verstuyf A. Semaphorin signaling in bone. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016;432:66-74.
24. Wu K, Huang D, Huang X. The effects of semaphorin 3A in bone and cartilage metabolism: fundamental mechanism and clinical potential. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1321151.
25. Ghanei M, Shirvani H, Roshani Koosha MS, Shakibae A, Arabzadeh E. Exercise training and muscle–lung crosstalk: The emerging roles of Irisin and Semaphorin-3A in pulmonary diseases. A narrative review. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2021;1(1):24-8.
26. Worzfeld T, Offermanns S. Semaphorins and plexins as therapeutic targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2014;13(8):603-21.
27. Khalid EB, Ayman E-ME-K, Rahman H, Abdelkarim G, Najda A. Natural products

against cancer angiogenesis. *Tumor Biology*. 2016;37:14513-36.

28. Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders. *International heart journal*. 2015;56(3):255-9.

29. Ito D, Nojima S, Nishide M, Okuno T, Takamatsu H, Kang S, et al. mTOR complex signaling through the SEMA4A–Plexin B2 axis is required for optimal activation and differentiation of CD8⁺ T cells. *The Journal of Immunology*. 2015;195(3):934-43.

30. Cheng Q, Chen M, Liu M, Chen X, Zhu L, Xu J, et al. Semaphorin 5A suppresses ferroptosis through activation of PI3K-AKT-mTOR signaling in rheumatoid arthritis. *Cell death & disease*. 2022;13(7):608.

31. Majed HH, Chandran S, Niclou SP, Nicholas RS, Wilkins A, Wing MG, et al. A novel role for Semaphorin 3A in neuroprotection from injury mediated by activated microglia. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(6):1730-8.

32. Zhuang J, Li X, Zhang Y, Shi R, Shi C, Yu D, et al. Semaphorin 6A-plexin-A2 axis stimulates RANKL-induced

osteoclastogenesis through PLC γ -mediated NFATc1 activation. *Life sciences*. 2019;222:29-35.

33. Liu Y-Q, Han X-F, Bo J-X, Ma H-P. Wedelolactone enhances osteoblastogenesis but inhibits osteoclastogenesis through Semaphorin 3A/NRP1/PlexinA1 pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:375.

34. Wilson AM, Shao Z, Grenier V, Mawambo G, Daudelin J-F, Dejda A, et al. Neuropilin-1 expression in adipose tissue macrophages protects against obesity and metabolic syndrome. *Science immunology*. 2018;3(21):eaan4626.

35. Soll D, Beer F, Spranger L, Li L, Spranger J, Mai K. Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: potential implication in SARS-CoV-2 infections? *Obesity Facts*. 2022;15(1):90-8.

36. Zhou J, Xu S, Zhu Y, Li X, Wang A, Liu K, et al. Inhibition of Neuropilin-1 improves non-alcoholic fatty liver disease via PI3K/AKT/mTOR signaling in high-fat-diet induced obese mouse. *Res Sq*. 2021.



Study on the effects of induced obesity combined with garlic extract supplementation and aerobic exercise on the expression levels of semaphorin a3, e3 genes and plexin 1a, 2a, and neuropilin 1 receptors in the hypothalamic tissue of Wistar rats

Parastoo Roshandel ¹, Reza Rezaei-Shirazi ², Sayyed-Javad Ziaolhagh ³, Neda Aghaei ²

1-Ph.D. student of the Department of Physical Education and Sports Sciences, Aliabad Katool Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katool, Iran.

2-Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Aliabad Katool Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katool, Iran.

3-Department of Sport Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.
Corresponding Author: javadzia@gmail.com

Received:2024.07.05

Accepted: 2024.11.23

Abstract

Background & aim: The expression of semaphorin a3, e3, plexin 1a, 2a, and neuropilin 1 genes plays an important role in regulating the growth and development of fat cells and may be involved in processes related to obesity and metabolism. The present study aims to investigate the effect of obesity induction on the expression of semaphorin a3, e3, plexin 1a, 2a, and neuropilin 1 genes along with garlic extract supplementation and aerobic activity in Wistar rats.

Materials & Methods: In this study, 35 male Wistar rats were tested for obesity induction for 12 weeks with a high-fat diet. They were randomly divided into 5 groups: control, obese, obese + garlic, obese + aerobic exercise, and obese + garlic + aerobic exercise. Aerobic exercises included 30 minutes of running per day, 8 m/min, 5 days a week for 12 weeks, and garlic extract was added to daily water intake. Relative gene expression changes were measured by real-time PCR. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to analyze the results.

Results: High-fat diet increased weight. Semaphorin a3 gene expression was significantly increased by high-fat diet, but aerobic and combined exercise decreased expression. Extract and exercise significantly increased gene expression. Plexin a1 gene expression was significantly increased by high-fat diet. A significant decrease was observed in the extract and combined groups. This gene also showed a significant decrease in the extract group compared to the aerobic group. Neuropilin 1 gene expression had a similar pattern to Plexin a2.

Conclusion: Semaphorin a3 gene expression increased with high-fat diet and decreased with exercise and garlic extract. Semaphorin e3 gene expression decreased with high-fat diet but increased with interventions. Plexin A1 gene expression is increased by a high-fat diet and decreased by interventions.

Keywords: Obesity, Semaphorin Group 3, Plexin, Neuropilin, Garlic Extract, Aerobic Exercise