

Research Article

Regulation of Semaphorin a3, e3 Gene Expression and Plexin and Neuropilin Receptors in Obese Rats Under the Influence of Stevia and Aerobic Exercise

Parastoo Roshandel¹, Reza Rezaei Shirazi¹, Seyed Javad Ziaolhagh^{2*}, Neda Aghaei Bahman-Beglou¹

1. Department of Exercise Physiology, Ali.C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

2- Department of Exercise Physiology, Sha.C., Islamic Azad University, Shahrood, Iran

*Corresponding author: s.j.ziaolhagh@iau.ac.ir

Received: 24 May 2025

Accepted: 07 September 2025

DOI: 10.60833/ascij.2026.1207829

Abstract

Obesity stimulates the central nervous system. The present study aims to investigate the effect of 8 weeks of aerobic training with stevia extract on gene expression of semaphorin class 3 and plexin1, a2 and neuropilin 1 receptors in induced obese male rats. It is a diet. In this research, 35 male Wistar rats were tested with a high-fat diet for 12 weeks to induce obesity, and finally, 30 obese rats were randomly divided into 5 obese control groups. obese + stevia, obese + aerobic exercise and obese + stevia + aerobic exercise were divided. Aerobic exercises including 30 minutes of running per day, 8 meters per minute, 5 days per week for 12 weeks, and stevia extract with 250 milligrams per body weight (kg) is also added to the daily water intake. The results of the present study showed that induction of obesity caused a slight decrease in the expression of semaphorin a3 genes and their receptors such as plexus 1a and 2a, and after the interventions of aerobic exercise and stevia extract, this network reached the level of the control group. In relation to semaphorin e3 and its specific intake, a slight increase in obese compared to healthy control and their decrease after interventions were reported. Induction of obesity with a high-fat diet causes a slight decrease in semaphorin a3 and their receptors, and a slight decrease in semaphorin e3 and its receptor. Also, physical activities and stevia extract and its combination can lead to the return of this.

Keywords: Aerobic exercise, Stevia extract, Semaphorin 3a/3e, Plexin a1/a2, Neuropilin.



مقاله پژوهشی

تنظیم بیان ژن‌های سمافورین ۳a، ۳e و گیرنده‌های پلکسین و نوروپلین در رت‌های چاق تحت تأثیر استویا و تمرین هوازی

پرستو روشندل^۱، رضا رضائی شیرازی^۱، سید جواد ضیاءالحق^{۲*}، ندا آقائی بهمن بگلو^۱

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

*مسئول مکاتبات: s.j.ziaolhagh@iau.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۳

DOI: 10.60833/ascij.2026.1207829

چکیده

چاقی موجب التهاب سیستم عصبی مرکزی می‌شود لذا پژوهش حاضر در صدد بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی به همراه عصاره استویا بر بیان ژن‌های سمافورین کلاس ۳ و گیرنده‌های پلکسین ۱a، ۲a و نوروپلین ۱ رت‌های نر چاق القاء شده با رژیم غذایی است. در این پژوهش ۳۵ سر رت نر ویستار جهت القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته با رژیم غذایی پرچرب مورد آزمایش قرار گرفتند و در نهایت ۳۰ سر رت چاق با استفاده از شاخص لی شناسایی شده و سپس به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، چاق، چاق+استویا، چاق + تمرین هوازی و گروه چاق+ استویا+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 استویا با غلظت ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نیز به آب مصرفی روزانه اضافه شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد القاء چاقی موجب کاهش خفیف در بیان ژن‌های سمافورین ۳a و گیرنده‌های آنها نظیر پلکسین a۱ و a۲ شده و بعد از مداخلات تمرین هوازی و عصاره استویا، این مقادیر به مقادیر پایه و سطوح گروه کنترل رسید. در رابطه با سمافورین ۳e و گیرنده اختصاصی آن افزایش خفیف گروه چاق نسبت به کنترل سالم و کاهش آنها بعد از مداخلات گزارش شد. القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش ناچیز سمافورین ۳a و گیرنده‌های آن شده و افزایش خفیف سمافورین ۳e و گیرنده‌ی آن می‌شود. همچنین اثرات فعالیت بدنی و عصاره استویا و ترکیب آن باهم نیز می‌تواند موجب بازگشت این مقادیر به سطوح گروه کنترل سالم شود.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، عصاره استویا، سمافورین ۳a، سمافورین ۳e، پلکسین ۱a، ۲a، نوروپلین.

مقدمه

فعالیت هیپوتالاموس، مدارهای پیچیده هورمونی و عصبی را تغییر می‌دهد که هموستاز انرژی را تنظیم می‌کند و باعث چاقی و بیماری‌های بعدی می‌شود. اخیراً مشخص شده است که التهاب هیپوتالاموس ناشی از رژیم غذایی غنی از چربی، تنظیم هموستاز انرژی را کاهش می‌دهد و منجر به مقاومت به

مشخص شده است که چاقی باعث التهاب سیستمیک با درجه پایین می‌شود و شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرچرب باعث تحریک سلول‌های غیرعصبی مانند آستروسیت‌ها و میکروگلیا برای ایجاد واکنش‌های التهابی در هیپوتالاموس شده و عملکرد طبیعی آن را مختل می‌کند (۱). اختلال در

انسولین، عدم تحمل گلوکز و چاقی می‌شود. چندین مکانیسم اساسی پیشنهاد شده است، اما شواهد قانع کننده نیاز به توضیح بیشتر دارد (۲). همچنین سمافورین‌های گروه ۳، عضوی از خانواده بزرگی از پروتئین‌های حفاظت‌شده که در اصل در هدایت آکسون نقش دارند، هستند که توسط سلول‌های T فعال بیان می‌شوند و فعال‌سازی سلول‌های T را در شرایط آزمایشگاهی تعدیل می‌کنند. درمان Sema3A سطوح IgG آنتی کلاژن را کاهش داده و انتشار سیتوکین پیش التهابی خاص کلاژن را سرکوب می‌کند اما غلظت اینترلوکین ۱۰ را در سرم افزایش خواهد داد. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که این مولکول‌ها بازیگران مهمی در طول پاسخ ایمنی هستند، زیرا آنها برهمکنش بین سلول‌های T و APC ها را در طول پاسخ ایمنی اولیه تنظیم می‌کنند (۳). اعضای مختلف سمافورین‌ها به عنوان تقویت کننده پاسخ ایمنی عمل می‌کنند، درحالی‌که سایرین، سمافورین‌های ترشح شده از کلاس ۳، به طور خاص، ممکن است عملکردهای ایمنی را به طور منفی کنترل کنند. اکثر سمافورین‌های کلاس ۳، از نوروپیلین ۱ (Nrp1) یا نوروپیلین ۲ (Nrp2) یا هر دو به عنوان اتصال اصلی آنها استفاده می‌کنند. سمافورین‌ها همچنین عملکرد بافت چربی قهوه‌ای را تنظیم کرده و بسیار در تنظیم اشتها و ترکیب بدن نقش دارند (۴). از طرفی، شیرین کننده ها به ابزاری برای مبارزه با چاقی تبدیل شده‌اند، زیرا شیرینی دلپذیری دارند و تقریباً بدون کالری هستند. شواهد نشان می‌دهد که شیرین‌کننده‌های مصنوعی بدون کالری سیستم پاداش را مانند شیرین کننده‌های طبیعی فعال نمی‌کنند. کمبود سهم کالری باعث از بین رفتن فعال شدن هسته‌های هیپوتالاموس می‌شود. باتوجه به اینکه استویا محبوب‌ترین شیرین کننده طبیعی موجود در بازار است، اثرات فیزیولوژیک مختلفی فراتر از

نقش متابولیکی گلوکز و انسولین دارد مثل نقش ضد التهابی استویا. مطالعات متعددی به دنبال روشن کردن مکانیسم دقیق چنین اقدامات ضد التهابی است. در یک مطالعه روی موش‌های مبتلا به ورم پستان، حیواناتی که با استویوزید درمان شدند، کاهش غلظت نشانگرهای التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-1 بتا و IL-6 را از طریق کاهش مسیرهای TLR2، NF-kB و MAPK نشان دادند (۵). اثر مشاهده شده بر روی NF-kB چونندگان، از مطالعات آزمایشگاهی پشتیبانی می‌کند، که نشان می‌دهد سلول‌های القاء شده با لیپوپلی ساکارید که با استویوزید تیمار شده بودند، کاهش سطح سیتوکین‌های التهابی را نشان دادند، احتمالاً از طریق مهار NF-kB و پروتئین‌های محرک بالادست آن (۶). در کنار موارد ذکر شده، نقش فعالیت‌های بدنی هوازی در کاهش التهاب سیستمی بدن غیرقابل انکار است (۷). اثرات مثبت فعالیت بدنی هوازی ممکن است تا حدی با افزایش واکنش پذیری نورون‌های هیپوتالاموس به سیگنال‌های غدد درون‌ریز که مصرف غذا و انرژی را کنترل می‌کنند، ایجاد شود. به عنوان مثال، در موش‌های بدون چربی و چاق، یک حرکت ورزشی شنا اثرات بی‌اشتهایی لپتین و همچنین سیگنالینگ لپتین هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد. بر اساس یافته‌ها، ۶ هفته چرخ داوطلبانه سیگنالینگ لپتین را در هیپوتالاموس موش‌های چاق افزایش می‌دهد. از آنجا که تحقیقات فوق، حساسیت لپتین را بلافاصله پس از یک جلسه تمرین اندازه گیری کرد، تأثیر طولانی مدت تمرینات ورزشی، صرف نظر از سیگنالینگ حاد ناشی از ورزش، ناشناخته است. ورزش باعث رشد نورونهای جدید در چندین ناحیه مغزی می‌شود که مهمترین آنها هیپوکامپ است که با شبکه‌های عصبی موجود ادغام شده و بر فعالیت‌های سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد (۸). در این راستا با توجه به اهمیت شیوع چاقی در دوران کودکی

و بروز التهاب در سیستم عصبی مرکزی، پژوهش حاضر با هدف بررسی تغییرات سمافورین‌های گروه ۳ و گیرنده‌های آنها که علاوه بر کنترل اشتها، نقش تعدیل‌کننده در التهابات سیستم عصبی به‌همراه نقش مکمل یاری عصاره استویا و فعالیت هوازی در کاهش این التهابات، انجام شد.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری: این پژوهش تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود با کد اخلاق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1403.002 به انجام رسید. بعد از پایان ۳ هفتگی (پایان شیرخوارگی)، ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار در چرخه روشنایی و تاریکی ۸ : ۱۶ ساعت در قفس پلی‌کربنات آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی واحد شاهرود نگهداری شدند. گروه کنترل از جیره موش معمولی و در گروه‌های القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب (۱) استفاده شد. رت‌های چاق پس از ۱۲ هفته با استفاده از شاخص لی (۹) شناسایی شده و سپس به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم، کنترل چاق، چاق به‌همراه استویا، چاق به‌همراه تمرین و چاق به‌همراه استویا و تمرین تقسیم شدند.

پروتکل تمرین: تمرینات هوازی (۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر بر دقیقه و ۵ روز در هفته) بر روی تردمیل جوندگان در رت‌هایی که رژیم غذایی پرچربی داشتند انجام شد. با توجه به ظرفیت عملکرد حرکتی رت‌های چاق و همچنین احتمال آسیب به حیوانات، پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط انتخاب شد (۱۰). جدول ۱ پروتکل تمرین را نشان می‌دهد.

آماده‌سازی عصاره استویا: عصاره استویا از شرکت دارو اسانس گرگان تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. در پروسه تهیه این عصاره ابتدا ۵۰ گرم پودر خشک استویا با ۱۰۰ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درصد مخلوط شده و

پس از آن، عصاره برای بقایای درشت با یک پارچه موسلین فیلتر و در کاغذ صافی واتمن شماره ۱ فیلتر شد و قبل از استفاده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد ذخیره و عصاره‌های خام با مخلوط کردن مقدار کافی عصاره خشک شده با حلال بی اثر دی متیل سولفوکسید برای به دست آوردن غلظت نهایی تهیه شد. عصاره استویا، با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، نیز به آب مصرفی روزانه اضافه شد (۱۱).

آماده‌سازی بافتی برای بیان ژن: بعد از ۲۴ ساعت از آخرین تمرین و عصاره‌دهی، رت‌ها ۱۲ ساعت ناشتا با دسترسی آزاد به آب نگهداری شده و در نهایت فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با رعایت پروتکل‌های کمیته اخلاق با داروی بیهوشی کتامین و زایلازین بصورت درون صفاقی بیهوش و آماده نمونه‌گیری شدند. بعد از خارج کردن خون از قلب، استخوان جمجمه برداشته شده و مغز رت‌ها بلافاصله در میکروتیوب حاوی RNAsHield قرار گرفته و در نیتروژن مایع جهت انجام مطالعات بیان ژن به آزمایشگاه مربوطه فرستاده شد. اندازه‌گیری بیان ژن‌های NPY و گیرنده‌های NPY با تکنیک Real time-PCR، سنجش و پس از کمی‌سازی 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 (۱۲). به منظور طراحی پرایمرها، توالی‌های مربوطه از سایت NCBI گرفته شده است. پرایمر ژن‌های مدنظر و بتا اکتین توسط نرم‌افزارهای Genrunner و Oligo طراحی و بررسی شد. اختصاصی بودن پرایمرها برای ژن‌های هدف به‌وسیله‌ی برنامه BLAST بررسی شد. در این مطالعه از ژن HPRT به عنوان ژن مرجع استفاده شده است. توالی پرایمرهای استفاده شده در جدول ۲ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری: جهت تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده در گروه‌ها بعد از تعیین نرمال بودن جامعه توسط آزمون کلوموگروف-اسمیرنوف و همچنین آزمون برابری واریانس‌ها (لوین)، از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در متغیر وزن و مسافت دویدن بر روی تردمیل جوندگان استفاده شد. به علاوه سطح معنی‌داری در این پژوهش ۵ درصد ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد.

جدول ۱- پرتکل تمرین هوازی ویژه موش‌های صحرانی چاق

Table 1- Aerobic exercise protocol for obese rats

Number of sessions per week	Slope (%)	Time (minute)	Speed (meters per minute)
5	0	5	8
		5	11
		20	15
		10	8

جدول ۲- الگو و توالی پرایمر ژن‌های قوس هیپوتالاموس

Table 2- Primer pattern and sequence of hypothalamic arc genes

Gene	Sequence	Annealing Temperature (C ⁰)
Sema 3a	F: AAGGGCTCTGCTGTGTGTAT R: TGGGTTGTACATGGCTGGAT	56.7
Sema 3e	F: GAATGTCCTCTTGCTCTGCG R: CGTACTTCTCTTCAGGGGCA	57.6
NPR1	F: CCTGGATGTGTTTGGGCAAA R: GCCAAGAGTTTCAGCTGCTT	54.6
PLEXA1	F: TCCCCAACTACAAGAGCTGG R: CGTCCTTGTACTTGGCGATG	55.8
PLEXA2	F: TATAACTGCAGTGCCACCA R: AATCTCTTCTGTGGGCACGA	53.7
HPRT (Housekeeping)	F: CATTATGCTGAGGATTTGGAAGG R: CTTGAGCACACAGAGGGCTACA	60

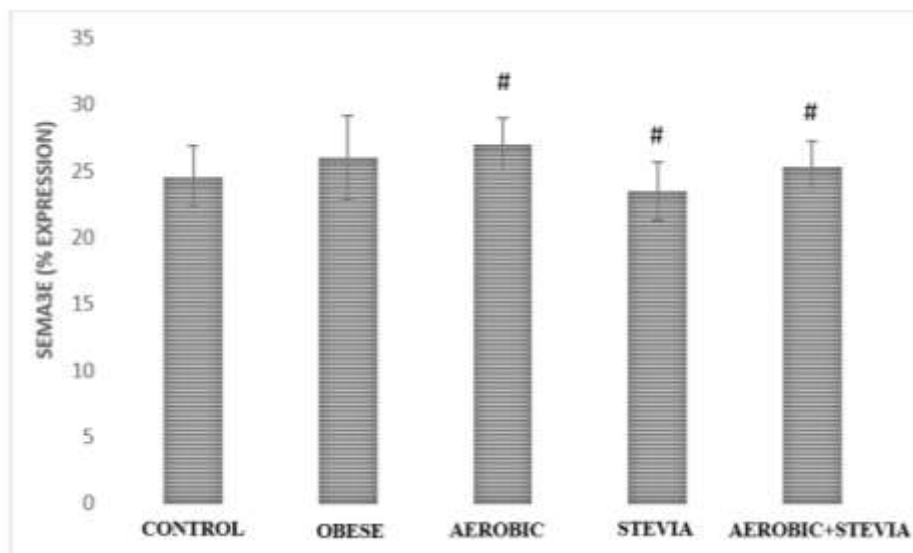
نتایج

(نمودار ۱). از طرفی مقادیر ژن سمافورین 3A، در گروه القاء چاقی کاهش خفیف ($p = 0.128$) نشان داد. اگرچه بعد از ۸ هفته مداخله عصاره‌ای و تمرینی این مقادیر به سطوح گروه کنترل سالم رسیده بود (نمودار ۲). سطوح ژن گیرنده پلکسین A1، الگوی مشابهی نسبت به سمافورین 3A، نشان داد. بدین ترتیب که مقادیر آن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش غیرمعنی دار ($p = 0.201$) و در مواجهه با تمرین هوازی و عصاره استویا این مقادیر به سطوح گروه کنترل سالم رسیده بود (نمودار ۳). به علاوه مقادیر بیان ژن پلکسین A2، در موش‌های

نتایج در ارتباط با تغییرات بیان ژن‌های سمافورین و گیرنده‌های آن با تکنیک Realtime، نشان داد القاء چاقی موجب تغییرات مختلفی در سطوح این ژن‌ها بوجود آورده است. در این راستا مقادیر سمافورین 3E، در گروه چاق در ۱۲ هفته نسبت به گروه کنترل افزایش خفیف ($p = 0.279$) داشت و این مقادیر در گروه چاق به همراه تمرین هوازی حتی نسبت به گروه کنترل چاق بالاتر بود. از طرفی مقادیر این ژن در گروه چاق دریافت‌کننده استویا ($p = 0.009$) و موش‌های صحرانی چاق دریافت‌کننده استویا به همراه تمرین هوازی ($p = 0.024$) کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت

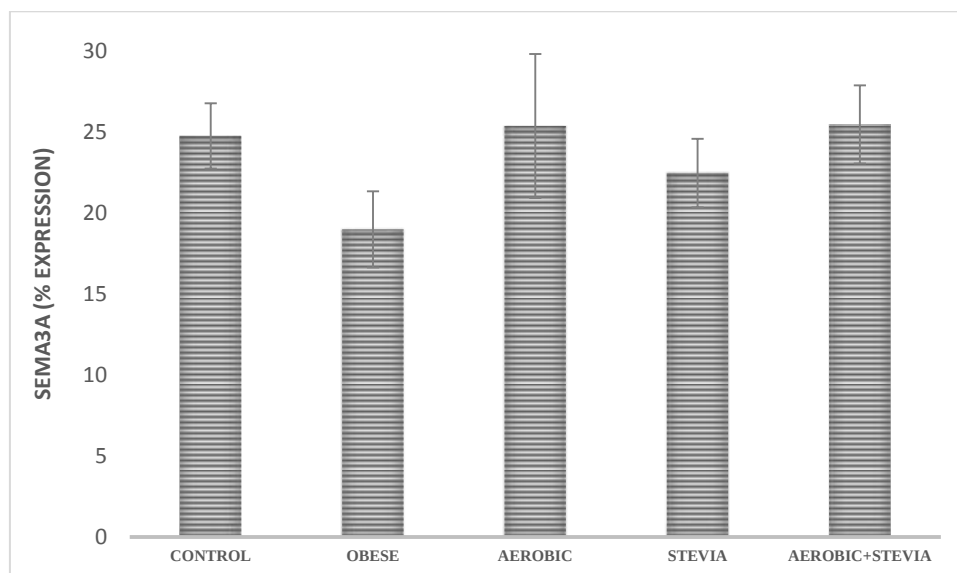
نسبت به سایر گیرنده‌ها نشان داد. افزایش خفیف گروه القاء شده چاقی نسبت به گروه کنترل سالم ($p = ۰/۱۱۷$) و کاهش این مقادیر در گروه‌های مداخله بعد از ۸ هفته در همه گروه‌ها و رسیدن به مقادیر گروه کنترل سالم (نمودار ۵).

صحرائی چاق نسبت به گروه کنترل کاهش داشت ($p = ۰/۰۹۷$)، و برخلاف مقادیر پلکسین A1، بعد از مواجهه ۸ هفته‌ای با تمرین هوازی و عصاره استویا و ترکیب آنها، مقادیر بیان این ژن، حتی به سطوح بالاتر از گروه کنترل سالم رسید (نمودار ۴). در رابطه با نتایج تغییر بیان ژن نوروپلین ۱، نتایج الگوی متفاوتی



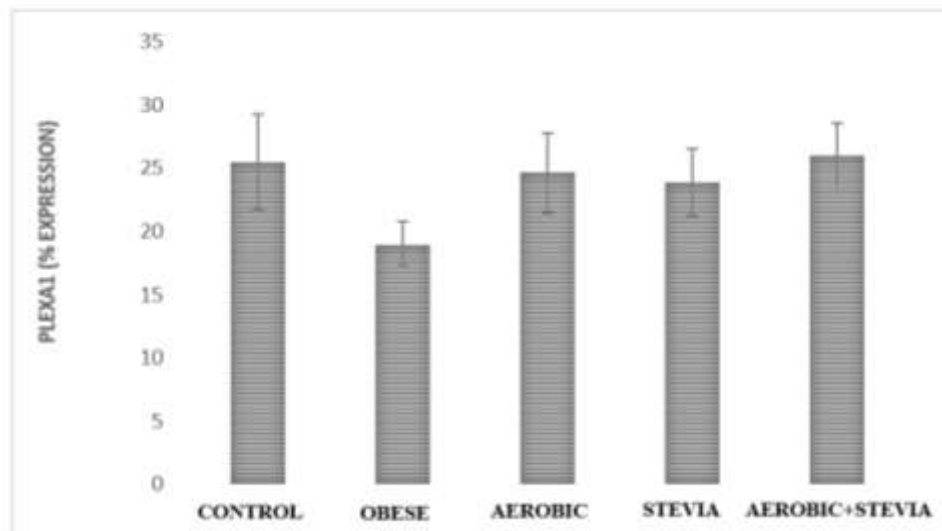
نمودار ۱- تغییرات بیان ژن نسبی سمافورین 3E در گروه‌های مختلف. # $p < ۰/۰۵$

Fig 1- Changes in relative gene expression of semaphorin 3E in different groups. #: $p < 0.05$



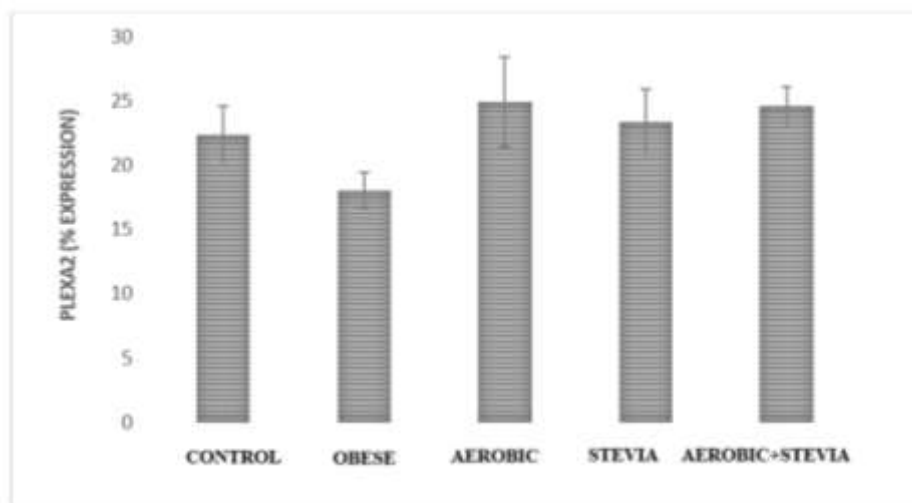
نمودار ۲- تغییرات بیان ژن نسبی سمافورین 3A در گروه‌های مختلف

Fig 2- Changes in relative gene expression of semaphorin 3A in different groups



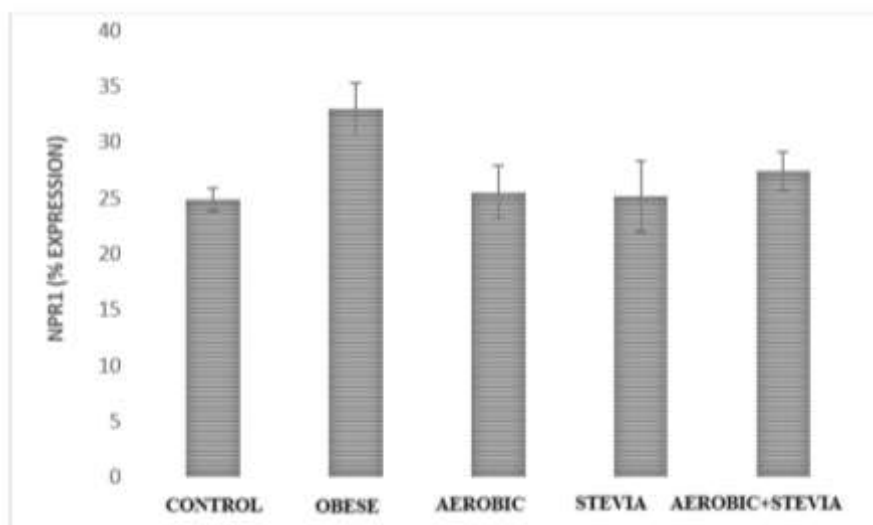
نمودار ۳- تغییرات بیان ژن نسبی پلکسین A1 در گروه‌های مختلف

Fig 3- Changes in relative gene expression of Plexin A1 in different groups



نمودار ۴- تغییرات بیان ژن نسبی پلکسین A2 در گروه‌های مختلف

Fig 4- Changes in relative gene expression of Plexin A2 in different groups



نمودار ۵- تغییرات بیان ژن نسبی پلکسین A2 در گروه‌های مختلف

Fig 5- Changes in relative gene expression of Plexin A2 in different groups

بحث

نوروپیلین ۱ (Nrp1) یا نوروپیلین ۲ (Nrp2) یا هر دو به عنوان اتصال اصلی آنها استفاده می‌کنند (۱۳). سمافورین‌ها همچنین عملکرد بافت چربی قهوه‌ای را تنظیم کرده و بسیار در تنظیم اشتها و ترکیب بدن نقش دارند. گزارش شده است که دو عضو سمافورین چربی‌زایی را تنظیم می‌کنند. برخی پژوهشگران نشان داده‌اند سمافورین‌های دیگر خانواده ۳ در چاقی القاء شده با رژیم غذایی در موش‌های صحرانی افزایش می‌یابند. برای مثال لو و همکاران (۲۰۲۰)، نقش سیگنال دهی سمافورین‌های کلاس ۳ را در توسعه مدارهای ARH-PVH بررسی کرد. آنها ۴۰ نوع نادر را در Sema3A-3G و گیرنده‌های آنها (Plexin1-4) و Nrp1 (۲-) در افراد چاق شدید پیدا کردند. همچنین Sema3A توسط سلول‌های T فعال بیان می‌شود و از تکثیر سلول‌های T و ترشح سیتوکین جلوگیری می‌کند مسیرهای پایین دستی که توسط آن Sema3A بر سلول‌های ایمنی اعمال می‌کند هنوز نامشخص است، اما احتمالاً شامل یک مجموعه گیرنده است که از یکی از دو نوروپیلین (NPs) و یکی از چهار

نتایج پژوهش حاضر نشان داد القاء چاقی موجب کاهش خفیف در بیان ژن‌های سمافورین 3A و گیرنده‌های آنها نظیر پلکسین A1 و A2 شده و بعد از مداخلات تمرین هوازی و عصاره استویا، این مقادیر به مقادیر پایه و سطوح گروه کنترل رسید. در رابطه با سمافورین 3E و گیرنده اختصاصی آن افزایش خفیف گروه چاق نسبت به کنترل سالم و کاهش آنها بعد از مداخلات گزارش شد. چاقی یکی از بیماری‌های شایع در سراسر جهان است که به دلیل عدم تعادل بین مصرف غذا و مصرف انرژی ایجاد می‌شود. بیش از ۱۰۰ سال تحقیق نشان می‌دهد که هیپوتالاموس منطقه حیاتی مغز است که هموستاز انرژی را تنظیم می‌کند و شواهد نشان می‌دهد که جمعیت‌های غیر عصبی مانند آستروسیت‌ها و میکروگلیا در تنظیم هموستاز انرژی مشارکت دارند. در میان پنج کلاس سمافورین در مهره داران، زیر خانواده سمافورین کلاس ۳، بیشترین مطالعه سمافورین‌ها در اختلالات متابولیک از چاقی تا عوارض دیابتی را داراست. اکثر سمافورین‌های کلاس ۳، به جز SEMA 3E، از

پروتئین پلکسین A تشکیل شده است (۱۴). سلول‌های CD4+NP-1+ T زیرمجموعه‌ای از سلول‌های T هستند که در کنترل پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. آنها مقادیر بیشتری از IL-10 را بیان می‌کنند و فعالیت‌های سرکوب‌کننده‌ای را روی سلول‌های CD4+ T اتولوگ نشان می‌دهند. Sema3A مستقیماً روی سلول‌های CD4+NP-1+ T عمل می‌کند، زیرا می‌تواند تولید IL-10 را افزایش دهد و بر عملکرد تنظیمی روی رشد سلول‌های CD4+ T تأثیر بگذارد. همچنین سمافورین 3E علاوه بر اثرگذاری بر متابولیسم انرژی در فرایند کموتاکسی و التهاب سیستم ایمنی همراه با گیرنده اختصاصی خود درگیر است (۱۵). درین راستا کودا و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند حتی بیان ژن این سمافورین در موش‌های چاق افزایش یافته و موجب مقاومت به انسولین نیز می‌شود (۱۶). همچنین سزگین و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند مقادیر سمافورین 3E در افراد چاق درجه ۱ افزایش یافته است که بیانگر افزایش التهاب در این بیماران است (۸). در رابطه با گیرنده‌ها سمافورین‌های گروه سوم مثل پلکسین A1 و A2 پژوهش‌ها نشان داده است افزایش گیرنده‌ها اثرات مختلف و متفاوتی را در سیگنالینگ سلولی ایفا می‌کنند. میکروگلیا در شرایط فیزیولوژیکی در حالت استراحت وجود دارد اما پس از آسیب عصبی فعال می‌شود. مطالعات اخیر نقش متقابل نورون‌ها را در کنترل تعداد و فعالیت میکروگلیا برجسته کرده است. درین راستا ماجد و همکاران (۲۰۰۶)، نشان دادند افزایش گیرنده‌های اختصاصی سمافورین 3A از جمله پلکسین A1 و A2، می‌تواند اثرات حمایتی و حافظتی بر میکروگلیاها مخصوصاً در سیستم عصبی مرکزی داشته باشند (۱۷). همچنین ژوان و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند تنظیم افزایشی پلکسین A2 موجب افزایش تولید بافت استخوان شده و ترکیب بدنی را تغییر می‌دهد (۱۸). نتایج پژوهش

حاضر نیز در راستا با پژوهش‌های فوق بود و نشان داد در اثر ۱۲ هفته رژیم پرچرب به موش‌های صحرایی نر، میزان سمافورین 3A نسبت به گروه کنترل کاهش داشت اگرچه عصاره استویا و فعالیت بدنی و ترکیب آنها توانسته بود این مقادیر را به سطوح کنترل سالم برساند. بنظر می‌رسد دلیل عدم معنی‌داری این تفاوت‌ها، تعداد نمونه‌های موش‌های صحرایی به دلیل هم خون بودن کلونی و همچنین مدت زمان القاء چاقی باشد. نتایج فوق با نتایج پژوهش حاضر همسو بوده و مقادیر سمافورین 3E در موش‌های صحرایی چاق نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعنی دار نشان داد. بعلاوه در رابطه با نوروپلین ۱ که گیرنده سمافورین 3E نیز می‌باشد از الگوی مشابهی تبعیت کرده است و بنظر می‌رسد گیرنده‌های این سمافورین نیز در گروه چاق افزایش غیرمعنی دار داشته است. اگرچه مداخلات تمرینی و عصاره‌ای موجب کاهش این مقادیر شده بود اما همچنان نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود. باتوجه به پژوهش سزگین و همکاران و اثر بخش نبودن فعالیت و تغذیه بر مقادیر این سمافورین و گیرنده‌ی آن، نتایج پژوهش حاضر نیز تغییرات ناچیزی در این مداخلات گزارش کرده است. بنظر می‌رسد عوامل دیگری بر تغییرات کموتاکسیک و سیگنالینگ سمافورین 3E در القاء چاقی ناشی از رژیم غذایی در دوران کودکی اثرگذار باشد و این تغییرات مستقل از نوع فعالیت بدنی و عصاره سیر باشد. بنظر می‌رسد شیرین‌کننده‌های مصنوعی و طبیعی نیز گیرنده‌های طعم را به طور متفاوتی فعال می‌کنند. عصاره استویا تولید انسولین را از طریق مهار کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP و کاهش ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های آلفا لوزالمعده به جای تحریک هورمون‌های اینکرتین تحریک می‌کند. استویا همچنین نقش تنظیم‌کننده‌ای در سلول‌های بتا پانکراس دارد، جایی که کانال‌های

کلسیم را باز می‌کند که باعث آزاد شدن انسولین در پاسخ به گلوکز می‌شود (۱۹). همچنین مشخص شده استویا می‌تواند با کاهش مصرف کالری از چاقی جلوگیری کند. با این حال، یک مطالعه نشان داد که تجویز دوزهای استویا تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از میزان استاندارد مجاز روزانه (ADI) باعث کاهش مصرف غذا و وزن بدن در موش‌های صحرایی ماده بالغ پس از ۱۲ هفته مصرف منظم می‌شود. تحقیقات جدید نشان می‌دهد استویا ممکن است تأثیرات فیزیولوژیکی بر متابولیسم گلوکز و تحریک اشتها داشته باشند (۲۰). علیرغم حداقل جذب سیستمیک استویا، مطالعات در مورد مزایای بالقوه آن در برابر التهاب، سرطان‌زایی، کنترل گلوکز آترواسکلروز و فشار خون بالا امیدوار کننده بوده است. بسیاری از اثرات ضد التهابی استویا، به ویژه کسانی که به دنبال ترویج رژیم‌های غذایی با مواد طبیعی‌تر هستند، تبلیغ کرده‌اند. همچنین ممکن است توسط استویوزید مهار شود. این یافته‌ها برخلاف مطالعه‌ای است که روی اسب‌ها انجام شده است، که در آن حیواناتی که استویا داده‌اند سطوح-TNF آلفا، IL-6، TLR4 و-IFN گاما در مقایسه با اسب‌هایی که شربت ذرت داده‌اند افزایش یافته است. سهار و همکاران نشان داد که استویوزید باعث افزایش فعالیت فاگوسیتیک، فعالیت سلول‌های T و B می‌شود. بنابراین، می‌توانیم استدلال کنیم که استویوزید به جای اثرات ضد التهابی یا پیش التهابی، دارای اثرات تعدیل کننده ایمنی است. از نظر بالینی، مزایای ضد التهابی ممکن است به شکل کاهش خطر بیماری قلبی عروقی ظاهر شود، با توجه به مطالعات انجام شده بر روی موش‌ها که نشان دهنده کاهش آترواسکلروز با پلاک‌های پایدارتر در موش‌های دریافت کننده استویوزید است. اعتقاد بر این بود که این مزیت از طریق افزایش آدیپونکتین در گردش حاصل می‌شود. اگر این موضوع در انسان ثابت شود،

با توجه به افزایش قابل توجه خطر بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی، می‌تواند نکته مهمی در تحقیقات آینده باشد (۲۱). در رابطه با فعالیت هوازی و تأثیر آن بر بهبود وضعیت سیستم عصبی تحقیقات بسیاری انجام شده است. فعالیت بدنی هوازی بقای نوروها و انعطاف پذیری عصبی را افزایش می‌دهد و همچنین پاسخ‌های عصبی غدد درون‌ریز و فیزیولوژیکی را به استرس‌های روانی-اجتماعی و فیزیکی بهینه می‌کند. فعالیت بدنی هوازی سیستم عصبی پاراسمپاتیک (PNS)، سیستم عصبی خودمختار (۱۵) و سیستم عصبی مرکزی (CNS) را با ترویج بسیاری از فرایندها مانند شکل‌پذیری سیناپسی، نورون‌ز، رگ‌زایی و اتوفاژی حساس می‌کند. فعالیت بدنی هوازی برای افرادی که از بیماری‌های تخریب کننده عصبی رنج می‌برند مفید است زیرا تولید فاکتورهای نوروتروفیک، انتقال‌دهنده‌های عصبی و هورمون‌ها را بهبود می‌بخشد. به طور کلی، بسیاری از فعالیت‌های محافظتی و پیشگیرانه مانند بهبود حافظه، شناخت، خواب و خلق و خو، رشد عروق خونی جدید در سیستم عصبی؛ و کاهش استرس، اضطراب، التهاب عصبی و مقاومت به انسولین را انجام می‌دهد. همچنین نشان داده شده است که فعالیت بدنی طولانی مدت و پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب سازگاری‌های بسیاری در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. افزایش ضخامت و یکپارچگی تیغه پایه و سد خونی- مغزی، کاهش مارکرهای استرس اکسایشی تولید شده از میتوکندری نوروها و لکوسیت‌های فعال شده و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسایشی، افزایش بیان ایتن‌گرین‌ها که در اتصال سلول‌های اندوتلیال به آستروسیت‌ها نقش بسزائی دارند (۲۲)، کاهش آنزیم ماتریکس متالوپروتیناز-۹ که توسط سلول‌های اندوتلیال، میکروگلیا و آستروسیت‌ها تولید شده و نقش اصلی آن تجزیه

منابع

1. Giles ED, Jackman MR, MacLean PS. Modeling diet-induced obesity with obesity-prone rats: implications for studies in females. *Front Nutr*. 2016;3:50.
 2. Salsinha AS, Rodríguez-Alcalá LM, Relvas JB, Pintado ME. Fatty acids role on obesity induced hypothalamus inflammation: from problem to solution—A review. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 112:592-607.
 3. Kiseleva EP, Rutto KV. Semaphorin 3A in the Immune System: Twenty Years of Study. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(7): 640-57.
 4. Fard D, Tamagnone L. Semaphorins in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:55-63.
 5. Peteliuk V, Rybchuk L, Bayliak M, Storey KB, Lushchak O. Natural sweetener *Stevia rebaudiana*: Functionalities, health benefits and potential risks. *EXCLI J*. 2021;20:1412.
 6. Abdallah SH, Mostafa NM, Mohamed MAEH, Nada AS, Singab ANB. UPLC-ESI-MS/MS profiling and hepatoprotective activities of *Stevia* leaves extract, butanol fraction and stevioside against radiation-induced toxicity in rats. *Nat Prod Res*. 2022;36(21):5619-5625.
 7. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013; 17(2):162-84.
 8. Sezgin G, Kar F, Uslu S. The effect of nutrition and exercise training on irisin and semaphorin-3E levels in obese patients. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(2):558-567.
 9. 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 Biol Reprod Med*. 2018;64(1):51-9.
- پروتئین‌های ماتریکس برون سلولی و پروتئین‌های تیغه پایه می‌باشد (۲۳) و بسیاری سازگاری‌های متابولیکی و فیزیولوژیک دیگر می‌شوند (۲۴). همچنین تمرینات ورزشی یک ابزار موثر برای پیشگیری و بهبود بیماری‌های متابولیک است. با توجه به این که آدیپوکین‌ها 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 لیپید ها می‌شود (۲۵)، (۲۶). اگرچه ۵۰ درصد از اثرات مفید فعالیت بدنی همچنان غیرقابل توضیح هستند (۲۷)، 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.
- ## نتیجه‌گیری
- القاء چاقی با رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش ناچیز سمافورین 3A و گیرنده‌های آنان شده و افزایش خفیف سمافورین 3E و گیرنده‌ی آن می‌شود. همچنین اثرات فعالیت بدنی و عصاره استویا و ترکیب آن با هم نیز می‌تواند موجب بازگشت این مقادیر به سطوح گروه کنترل سالم شود.
- ## تقدیر و تشکر
- نویسندگان نهایت تشکر و قدردانی را از آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود دارند.

- stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis through PLC γ -mediated NFATc1 activation. *Life Sci.* 2019;222:29-35.
19. He J, Zhu NL, Kong J, Peng P, Li LF, Wei XL, et al. A newly discovered phenylethanoid glycoside from *Stevia rebaudiana* Bertoni affects insulin secretion in rat INS-1 islet β cells. *Molecules.* 2019; 24(22):4178.
20. Salehi B, López MD, Martínez-López S, Victoriano M, Sharifi-Rad J, Martorell M, et al. *Stevia rebaudiana* Bertoni bioactive effects: From in vivo to clinical trials towards future therapeutic approaches. *Phytother Res.* 2019;33(11):2904-17.
21. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Rojas P, Stucken K, Delporte C, Valenzuela-Barra G, et al. Antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory potential of *Stevia rebaudiana* leaves: effect of different drying methods. *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2018;11:37-46.
22. 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. *J Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(3):282-287.
23. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3C is a novel adipokine representing exercise-induced improvements of metabolism in metabolically healthy obese young males. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-10.
24. Mirzaei-Aghsaghali A. Importance of medical herbs in animal feeding: A review. *Ann Biol Res.* 2012;3(9):3-933.
25. Alex S, Boss A, Heerschap A, Kersten S. Exercise training improves liver steatosis in mice. *Nutr Metab.* 2015;12(1):29.
26. Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM, et al. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance
10. 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. *J Exerc Nutr Biochem.* 2014;18(2):225.
11. Ajagannanavar SL, Shamarao S, Battur H, Tikare S, Al-Kheraif AA, Al Sayed MSAE. Effect of aqueous and alcoholic *Stevia (Stevia rebaudiana)* extracts against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in comparison to chlorhexidine: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(2):S116.
12. Saunders NA, Lee MA. Real-time PCR: advanced technologies and applications: Horizon Scientific Press; 2013.
13. Inoue DS, Bin Maideen MF, Jiménez-Maldonado A, Lira FS. Role of Neuronal Guidance Cues in the Pathophysiology of Obesity: A Peripheral and Central Overview. *Curr Pharm Des.* 2021;27(21): 2512-2521.
14. Lu Q, Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16):5641.
15. Shapoori S, Mosayebi G, Ebrahimi Monfared M, Ghazavi A, Khansarinejad B, Farahani I, Ganji A. Gene expression of semaphorin-3A, semaphorin-7A, neuropilin-1, plexin-C1, and β 1 integrin in treated-multiple sclerosis patients. *Neurol Res.* 2020;42(9):783-788.
16. Koda T, Namba A, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Sugimoto T, Sakakibara K, et al. Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):1-9.
17. Majed HH, Chandran S, Niclou SP, Nicholas RS, Wilkins A, Wing MG, et al. A novel role for Sema3A in neuroprotection from injury mediated by activated microglia. *J Neurosci.* 2006;26(6):1730-1738.
18. Zhuang J, Li X, Zhang Y, Shi R, Shi C, Yu D, et al. Sema6A-plexin-A2 axis

training in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008;34(2):162-168.

27. 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 Metab. 2015; 22(1):4-11.

