

تأثیر پلی‌مورفیسم val66met ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده

ابوالفضل شایان نوش‌آبادی^۱، علیرضا صابری کاخکی^۲، مهدی سهرابی^۳، محمدعلی دولتی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor)، پروتئینی است که نقش مهمی در حفاظت نورونی، نورون‌زایی و شکل‌پذیری سیناپسی دارد و به واسطه‌ی آن، می‌تواند نقش مهمی در یادگیری حرکتی ایفا کند. وجود پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی val66met در یکی از نواحی ژن BDNF، منجر به اختلال در بیان این پروتئین می‌شود. هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی تأثیر این پلی‌مورفیسم بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده بود.

روش‌ها: ۱۰۰ دانشجوی دانشگاه‌های شهر کاشان (با میانگین سنی 20.2 ± 21.6) به صورت تصادفی انتخاب شدند و پس از انجام آزمایش‌های ژنتیک، ۴۶ نفر فاقد پلی‌مورفیسم val66met و ۵۴ نفر تحت تأثیر این پلی‌مورفیسم شناسایی شدند. ۲۸ نفر از افراد هر دو گروه ژنتیک (۵۶ نفر)، پس از اجرای پیش‌آزمون، به ۱۰ جلسه تمرین دراپ کنتزلی بدمینتون پرداختند و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، پس‌آزمون اجرا شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov و برای تحلیل داده‌ها، از آزمون‌های Independent t و Repeated massers ANOVA، در سطح معنی‌داری $\alpha = 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: هر چند هر دو گروه، پیشرفت قابل توجهی در اثر تمرین داشتند، تفاوت معنی‌داری در مراحل پیش و پس‌آزمون بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در کل، نتایج این تحقیق نشان از عدم تفاوت بین افراد دارای پلی‌مورفیسم val66met و افراد فاقد این پلی‌مورفیسم در یادگیری مهارت دراپ کنتزلی بدمینتون بود. این عدم تفاوت، می‌تواند ناشی از عوامل بسیاری از جمله نوع تکلیف و شیوه‌نامه‌ی تمرینی مورد استفاده در این تحقیق باشد.

واژگان کلیدی: عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، یادگیری، مهارت حرکتی

ارجاع: شایان نوش‌آبادی، ابوالفضل، صابری کاخکی، علیرضا، سهرابی مهدی، دولتی محمدعلی. تأثیر پلی‌مورفیسم val66met ژن عامل رشد عصبی

مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۱۴-۵۰۶

نیرومندسازی بلندمدت (LTP یا Long-term potentiation) می‌باشد (۶-۵، ۱). مطالعات حیوانی، از طریق تنظیم بیان BDNF به شیوه‌های مختلف، نقش آن در کارایی عملکردهایی مثل یادگیری ترس (۷)، یادگیری فضایی و غیر فضایی (۸) و به ویژه یادگیری حرکتی (۹-۱۰) را نشان داده‌اند. در انسان نیز تحقیقاتی در ارتباط با رابطه‌ی BDNF با برخی تکالیف شناختی نظیر تکلیف انطباق نام-چهره (۸) و حافظه (۳)، صورت گرفته است. با این حال، با توجه به محدودیت در دسترسی مستقیم به مغز انسان، ارتباط این پروتئین با عملکردهای شناختی و به ویژه یادگیری حرکتی از طریق بررسی ژن BDNF صورت گرفته است.

مقدمه

یکی از فراوان‌ترین نوروتروفین‌ها در مغز بالغ، عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor) است. این پروتئین، به میزان زیادی در ساختارهای مختلف دستگاه عصبی مرکزی بیان می‌شود (۱) و نقش مهمی در نورون‌زایی دارد (۲). این پروتئین، همچنین با شکل‌پذیری (Plasticity) سیناپسی، که نقش شناخته شده‌ای در القا و نگهداری حافظه و یادگیری دارد، در ارتباط است (۳). تأثیر BDNF بر حافظه و یادگیری به دلیل توانایی آن در تنظیم کارکردهای سیناپسی حیاتی، مثل انتقال سیناپسی و بقا، تمایز‌پذیری و رشد سلول عصبی (۴) و همچنین، اثر ویژه بر فرایند

۱- دانشجوی دکتری، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

بیان کننده‌ی تفاوت‌هایی در کارکرد سیستم حرکتی مغز و یادگیری حرکتی کوتاه مدت بین این دو گروه از افراد است (۱۵). McHughen و همکاران در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان دادند که بعد از یک روز تمرین تکلیف جهت‌یابی (Marble navigation task)، حاملان متیونین در یادگیری تکلیف مورد نظر ضعیف‌تر از افراد فاقد پلی مورفیسم عمل کردند (۱۶).

با این حال، Freundlieb و همکاران در تحقیق خود نشان دادند، تفاوتی بین حاملان متیونین و افراد فاقد پلی مورفیسم val66met در یادگیری حرکتی و یادگیری واژگان وجود ندارد (۱).

بنا بر این، با توجه به نقش BDNF در یادگیری حرکتی از یک سو و اختلالی که پلی مورفیسم val66met در بیان و ترافیک این پروتئین ایجاد می‌کند از سوی دیگر، به نظر می‌رسد افراد حامل متیونین در یادگیری مهارت‌های حرکتی با افراد فاقد پلی مورفیسم متفاوت باشند. در چندین تحقیق، این فرضیه به اشکال مختلف مورد بررسی قرار گرفته است، اما شمار تحقیقاتی که به صورت مستقیم یادگیری حرکتی را مورد هدف قرار داده‌اند بسیار کم است و تکالیف انتخاب شده در آنها اغلب بسیار ساده و به حرکت چند انگشت وابسته بوده‌اند؛ به گونه‌ای که بار شناختی و پردازش اطلاعاتی آنها بر بار حرکتی آنها غالب بوده است. از سوی دیگر، از مطالعات قبلی چنین بر می‌آید که ممکن است میزان شیوع انواع ژنوتیپ BDNF و همچنین، میزان تأثیرگذاری رفتاری آنها در نژادهای مختلف متفاوت باشد (۲۲-۲۱، ۱۲).

بنا بر این، در پژوهش حاضر، محقق سعی در پاسخ به این سؤال داشته است که «آیا افراد دارای ژنوتیپ مختلف در یک جامعه‌ی ایرانی، در یادگیری یک تکلیف حرکتی پیچیده (درآپ کنترلی بدمیتون) متفاوت عمل می‌کنند؟».

روش‌ها

جامعه‌ی آماری این تحقیق، شامل دانشجویان مرد دانشگاه‌های شهر کاشان با محدوده‌ی سنی ۱۹-۲۵ سال بود. از بین این دانشجویان، ۱۰۰ دانشجوی ایرانی (۲۳، ۴) به صورت تصادفی انتخاب شدند. هیچ یک از آزمودنی‌ها، سابقه‌ی بیماری‌های بهداشتی، عصب‌شناختی، اختلالات روان‌پزشکی و مشکلات رفتاری و حرکتی نداشتند و از داروهای غیر قانونی و داروهای محرک عصبی (بیشتر از ۱۵ سیگار در روز، بیشتر از ۶ فنجان قهوه در روز و بیشتر از ۵۰ گرم الکل در روز) استفاده نمی‌کردند (۱). علاوه بر این، به دلیل احتمال عدم وجود کارایی ادراکی - حرکتی مناسب در افراد دارای بهره‌ی هوشی کمتر از ۷۰ (۲۴)، این افراد انتخاب نشدند. به منظور بررسی دقیق‌تر موضوع، گروه‌ها از نظر سابقه‌ی ورزشی و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) یا

وجود یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) یا Single nucleotide polymorphism) در کدون ۶۶ ژن BDNF برخی از افراد، منجر به مبادله‌ی اسید آمینه‌ی والین با اسید آمینه‌ی متیونین، در یک یا هر دو آلل موجود در این ناحیه می‌شود. این رخداد، منجر به تمایز سه نوع ژنوتیپ می‌شود: افراد با دو والین، افراد با یک والین و یک متیونین و افراد با دو متیونین. افراد حامل یک یا دو متیونین، تحت عنوان حاملان متیونین (Met-carrier) یا افراد دارای پلی مورفیسم val66met، و افراد دارای دو والین به عنوان افراد فاقد پلی مورفیسم val66met شناخته می‌شوند (۳).

در جوامع مختلف، نسبت خاصی از این نوع ژنوتیپ‌ها وجود دارد. به عنوان مثال، در آلمان این نسبت ۶۰ درصد برای فاقدان پلی مورفیسم و ۴۰ درصد برای حاملان متیونین است (۱۱)؛ در حالی که این نسبت در تحقیقی در کره، به ترتیب ۳۱ و ۶۹ درصد گزارش شده است (۱۲). مطالعات نشان داده است در حالی که این پلی مورفیسم ساختار BDNF بالغ را تغییر نمی‌دهد، بیان آن را مختل می‌کند. در مطالعات قبلی، وجود پلی مورفیسم val66met با کاهش رهایی BDNF وابسته به فعالیت (۳) و کاهش حجم هیپوکامپ (۱۳) و کارکرد آن، یعنی حافظه‌ی اپیزودیک (۱۴، ۳) در بین افراد سالم جوان همراه بوده است.

با توجه به بیان BDNF در ساختارهای مختلف مغزی، اثرات تنظیم کننده‌ی سیناپسی و همچنین، اثرات اثبات شده‌ی آن بر یادگیری حرکتی در حیوانات، این فرضیه که پلی مورفیسم val66met ممکن است سیستم‌های یادگیری، حافظه و به صورت کلی عملکردهای شناختی در انسان را تحت تأثیر قرار دهد، محتمل به نظر می‌رسد. مطالعات نشان داده‌اند که وجود این پلی مورفیسم در انسان، با یادگیری تکلیف تطابق دیداری - حرکتی (Visuomotor adaptation task) ضعیف (۴)، شکل پذیری کوتاه مدت قشر حرکتی (۱۷-۱۵)، فعال‌سازی هیپوکامپی ضعیف در طول فرایندهای رمزگذاری و بازیابی و حافظه‌ی اخباری ضعیف (۱۸) همراه می‌شود. با این وجود، برخی مطالعات با شیوه‌نامه‌های به نسبت متفاوت نتوانسته‌اند این یافته‌ها را تکرار کنند (۲۰-۱۹، ۱).

از جمله تحقیقاتی که به صورت مستقیم تغییرات در یادگیری حرکتی را در این حوزه‌ی تحقیقی مورد ارزیابی قرار داده است، پژوهشی است که McHughen و همکاران انجام دادند. آنها با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی کاربردی (fMRI) یا Functional magnetic resonance imaging) نشان دادند که حاملان متیونین، در هنگام انجام تکلیف حرکتی، حجم فعال‌سازی کمتری را در چندین ناحیه‌ی مغزی در مقایسه با افراد فاقد پلی مورفیسم val66met دارا هستند. به استدلال آنها، این موضوع

val66met از واکنش زنجیره‌ی پلیمرز (PCR) یا Polymerase chain reaction (استفاده گردید. برای انجام PCR ژن BDNF، از پرایمر رفت 5-ACTCTGGAGAGCGTGAAT-3 و پرایمر برگشت 5-ATACTGTCACACACGCTG-3 استفاده گردید. مقادیر مواد استفاده شده برای انجام PCR شامل ۱ میکرولیتر DNA الگو، ۱ میکرولیتر پرایمر رفت، ۱ میکرولیتر پرایمر برگشت، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس ۲x (با مارک Ampliquon قرمز، Gene All) و ۹/۵ میکرولیتر آب مقطر بود.

انجام PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Thermal cycler) (Lab Net, USA)، با Denaturation اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، برای ۱۲ دقیقه آغاز شد و با دناتوراسیون ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، Anneling ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۴۵ ثانیه و Extension در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، چرخه ادامه یافت و با یک Extension نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۴ دقیقه پایان یافت.

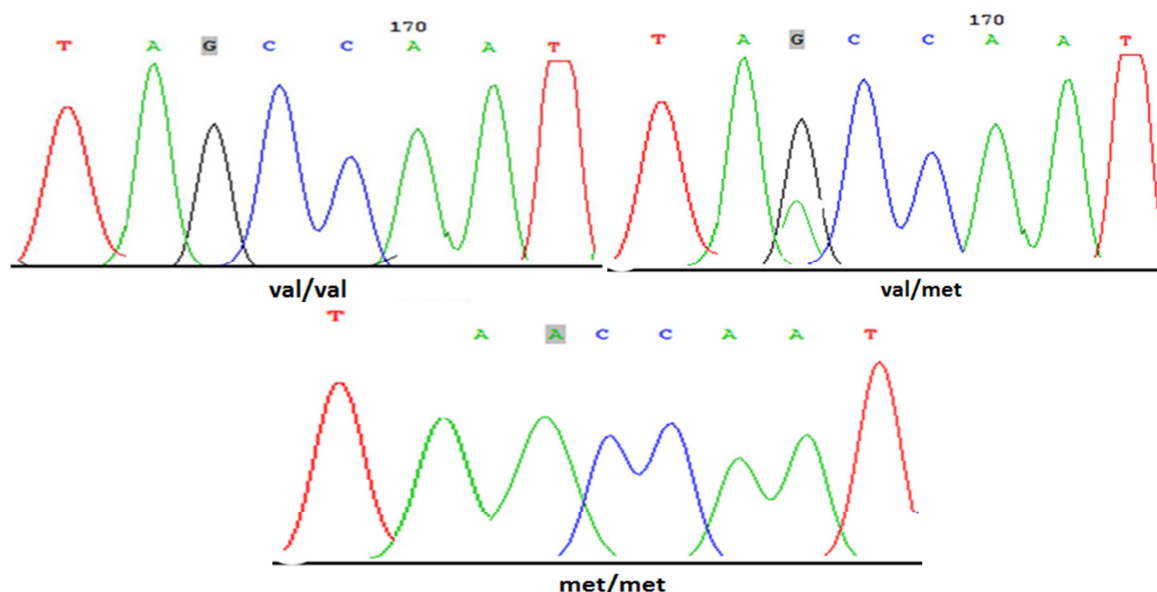
محصول PCR به دست آمده با استفاده از ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد تأیید گردید و سپس با تکنیک Sequencing و با استفاده از آنالیزگر ABI PRISM 7000 Sequencing تعیین توالی گردید. بر اساس آنالیزها، افراد مورد آزمایش به سه دسته تقسیم شدند: افراد حامل دو اسیدآمینه‌ی والین در کدون ۶۶ ژن BDNF (Val/Val)، افراد حامل یک اسیدآمینه‌ی والین و یک اسیدآمینه‌ی متیونین در این ناحیه (Val/Met) و افراد حامل دو اسیدآمینه‌ی متیونین در این ناحیه (Met/Met) (شکل ۱).

(Body mass index) افراد نیز همگن شدند. همچنین، به دلیل اثر احتمالی فعالیت هورمون‌های جنسی بر تنظیم بیان BDNF (۲۶-۲۵)، همه‌ی افراد، مرد و مجرد انتخاب شدند. همچنین، هیچ یک از افراد آشنایی با تکلیف دراپ کنترلی بدمیتون نداشتند.

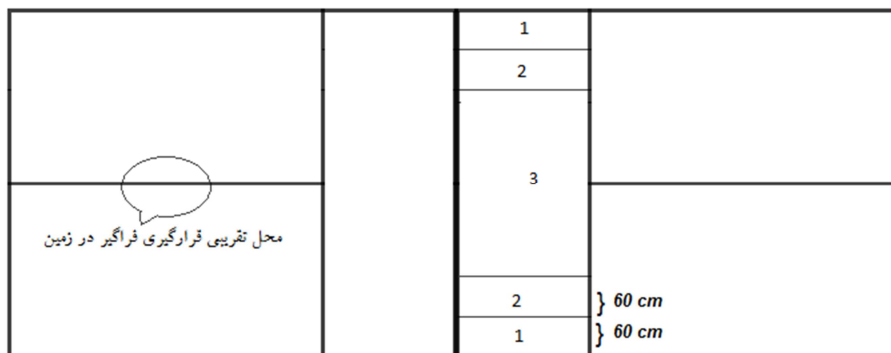
آزمایش‌های ژنتیک نشان داد که فراوانی الل G یا Val یا الل A یا Met در شرکت کنندگان در تحقیق به ترتیب ۱۳۲ و ۶۸ عدد بود. ۴۶ نفر از افراد مورد تحقیق، حامل دو اسیدآمینه‌ی والین، ۱۴ نفر از افراد، حامل دو اسیدآمینه‌ی متیونین و ۴۰ نفر از افراد، حامل یک والین و یک متیونین بودند. مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم val66met مشاهده شده در دو دسته‌ی Val/Met و Val/Val در آزمودنی‌های این تحقیق با توزیع این ژنوتیپ‌ها در تحقیقات گذشته (۲۳، ۲۰، ۱۱) نشان از پیروی این توزیع از تعادل Hardy-Weinberg دارد. بنا بر این، افراد حامل دو متیونین از تحقیق حذف شدند. سپس، ۲۸ نفر از افراد حامل دو والین و ۲۸ نفر از افراد حامل یک والین و یک متیونین به صورت تصادفی انتخاب شدند و طبق شیوه‌نامه‌ی تمرینی تعیین شده، تحت تمرین و آزمایش‌های مربوط قرار گرفتند.

روند اجرا: پس از انتخاب آزمودنی‌ها و احراز شرایط ورود به مطالعه بر اساس معیارهای لازم، ضمن تشریح روند پژوهش، رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از آنان اخذ شد و اطلاعات مربوط به مشخصات فردی جمع‌آوری گردید. سپس، ژنوتیپ افراد تعیین شد و هر گروه شیوه‌نامه‌ی تمرینی مربوط به خود را اجرا کردند.

تعیین ژنوتیپ BDNF: از طریق کیت‌های مخصوص استخراج DNA (Gene All)، DNA ژنومیک (Genomic) از خون کامل افراد و به وسیله‌ی روش ستونی تهیه گردید. برای تعیین پلی مورفیسم



شکل ۱. تصاویر مربوط به تعیین توالی سه ژنوتیپ



شکل ۲. زمین بدمیتون و تعیین مناطق مشخص برای امتیازگیری. اگر ضربه‌ی دراپ وارد مناطق ۱ زمین می‌شد، ۵ امتیاز برای فرد در نظر گرفته می‌شد، اگر وارد مناطق ۲ می‌شد، ۳ امتیاز و اگر وارد منطقه‌ی ۳ می‌شد، تنها ۱ امتیاز به فرد تخصیص می‌یافت. ورود ضربه به هر منطقه‌ای به غیر از مناطق ۵ گانه، امتیازی را در پی نداشت.

تمرین، آزمون تکلیف مورد نظر، که شامل ۲۰ کوشش بود، اجرا شد. از آن جایی که آزمون استاندارد در زمینه‌ی مهارت دراپ کنترلی بدمیتون وجود نداشت، محققان با استفاده از نظرات کارشناسان، آزمونی را طراحی کردند. آزمون به این شکل بود که منطقه‌ی شورت (۱ متر و ۹۸ سانتی‌متری نزدیک به تور) زمین مقابل فرد آزمون دهنده به ۵ قسمت تقسیم شد و برای هر قسمت امتیاز خاصی در نظر گرفته شد (شکل ۲). از ۲۰ نفر با سطوح مختلف مهارت در بدمیتون خواسته شد که در دو نوبت با فاصله‌ی زمانی ۱۵ روز، ۵ ضربه‌ی دراپ روانه‌ی زمین روبه‌رو کنند. تمامی توپ‌های از دست رفته، اعم از برخورد توپ به تور، فرود توپ در منطقه‌ای غیر از مناطق ۵ گانه و همچنین، عدم رعایت ۳ مسأله‌ی اساسی پیش‌گفته، به منزله‌ی نمره‌ی صفر بود.

برای تعیین روایی آزمون، از نظرات چند تن از کارشناسان بدمیتون استفاده شد و تأیید پایایی آن، با استفاده از روش آزمون-باز آزمون انجام شد. ثبات درونی این آزمون $\alpha = 0/81$ به دست آمد. روش‌های آماری: از آزمون Kolmogorov-Smirnov به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها برای آزمون فرضیه‌های تحقیق، از آزمون‌های پارامتریک Independent t و Repeated measures ANOVA (تحلیل مرکب 2×6) استفاده شد. کلیه‌ی تجزیه و تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری $\alpha = 0/05$ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

آمار دموگرافیک و آمار توصیفی در جدول ۱ آمده است. گروه‌ها از نظر سن، جنس، سابقه‌ی ورزشی و شاخص توده‌ی بدن همگن شده بودند تا آثار احتمالی این متغیرها خنثی شود. همان‌طور که در جدول

شیوه‌نامه‌ی تمرینی ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمیتون: ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمیتون، دارای ویژگی‌های خاصی است که به واسطه‌ی آن‌ها توپ در نزدیک‌ترین فاصله با تور بدمیتون (قبل از خط شورت) فرود می‌آید. فرد در ابتدای حرکت باید خود را با توپی که به سمت او می‌آید، هماهنگ کند و بر اساس مشخصات توپ در حال حرکت، گام خود را تنظیم کند. سپس با استفاده از راکت، به صورت کنترلی از بالاترین نقطه به توپ ضربه بزند. قرار گرفتن آرنج بالاتر از شانه در هنگام برخورد توپ با راکت، استفاده از حرکت مچ، به جای حرکت شانه در هنگام ضربه به توپ و فاصله‌ی کم توپ از تور، در هنگام عبور توپ از تور، نشان دهنده‌ی انجام حرکت به شکل صحیح می‌باشد.

قبل از شروع تمرین، از فراگیران که همگی بدون تجربه بودند، یک پیش‌آزمون ۶ کوششی به عمل آمد. سپس، فراگیران ۱۰ جلسه‌ی تمرین را گذراندند. ۲ روز اول تمرین، شامل آموزش نحوه‌ی صحیح گرفتن راکت، آشنایی با توپ، ضربه‌ی تاس و ضربه‌ی درایو بود. ۲ جلسه‌ی بعدی، به آموزش نحوه‌ی صحیح ضربه‌ی دراپ کنترلی و دادن دستورالعمل‌هایی که باید در حین زدن ضربه رعایت شود، پرداخته شد. پس از آن، فراگیران ۶ جلسه، به صورت یک روز در میان به تمرین پرداختند. هر جلسه، شامل ۴ بلوک ۲۰ کوششی، یعنی ۸۰ کوشش بود (میزان و آرایش تمرین در مطالعه‌ی پایلوت تعیین شده بود). در حین انجام کوشش‌ها، افراد تنها از بازخورد بینایی خود برای آگاهی از نتیجه‌ی کار خود استفاده کردند و فقط زمانی که سه مسأله را رعایت نمی‌کردند، به آن‌ها تذکر داده شد: زمانی که هنگام برخورد توپ با راکت، آرنج فرد از شانه‌اش پایین‌تر بود، زمانی که فرد برای زدن ضربه به جای استفاده از مچ، از شانه کمک می‌گرفت و زمانی که فاصله‌ی توپ از تور، در هنگام عبور توپ از تور زیاد بود. امتیازات ۲۰ کوشش آخر هر جلسه، به منظور آگاهی از روند پیشرفت آزمودنی‌ها ثبت شد. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی

جدول ۱. آمار دموگرافیک و آمار توصیفی که به صورت فراوانی، یا میانگین \pm انحراف استاندارد آمده است.

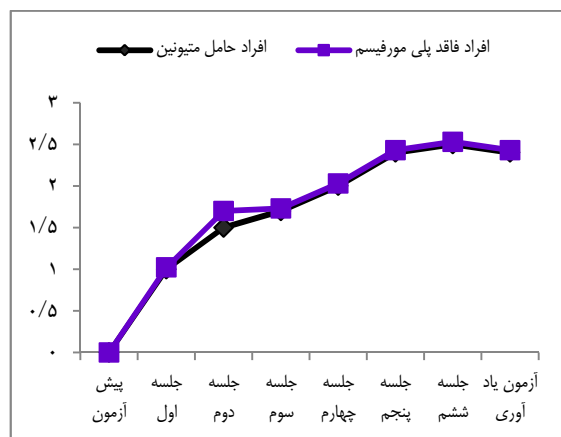
متغیر مورد بررسی	افراد فاقد پلی مورفیسم (n = ۲۸)	افراد حامل متیونین (n = ۲۸)
سن (سال)	۲۱/۶۴ \pm ۲/۱۹	۲۱/۵۷ \pm ۲/۳۹
جنس (مرد/زن)	۰/۲۸	۰/۲۸
سابقه‌ی ورزشی	۲۱	۲۱
	۳	۳
مدرسه یا شهرستان	۴	۴
	بدون سابقه	
قد (متر)	۱/۷۷ \pm ۰/۰۵	۱/۷۷ \pm ۰/۰۶
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۶۴ \pm ۱۱/۷۸	۶۹/۲۸ \pm ۹/۹۷
شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۶	۶
	۱۸	۱۸
	۴	۴
نمره	۰/۱۲ \pm ۰/۲۵	۰/۱۱ \pm ۰/۲۴
	۲/۴۷ \pm ۰/۷۷	۲/۳۶ \pm ۰/۸۲
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون

بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر پلی مورفیسم val66met بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده بود. به این منظور، افرادی که تحت تأثیر این پلی مورفیسم قرار گرفته بودند، شناسایی و با افراد فاقد پلی مورفیسم مقایسه شدند. عدم وجود تفاوت معنی‌دار در پیش‌آزمون‌های دو گروه، نشان دهنده‌ی این موضوع است که هر تفاوتی در پس‌آزمون دو گروه نشان‌دهنده‌ی تفاوت توانایی در فراگیری تکلیف ضربه‌ی دراپ بدمیتون می‌باشد. به طور کلی، نتایج نشان داد که هر دو گروه، به میزان قابل توجهی مهارت حرکتی مورد نظر را فرا گرفته‌اند، اما تفاوت معنی‌داری بین هیچ یک از مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون در دو گروه مشاهده نشد. همچنین، هر چند تحلیل نتایج نشان دهنده‌ی پیشرفت تدریجی افراد در جلسات تمرینی می‌باشد، اما به وضوح از عدم تفاوت بین دو گروه تمرینی، به طور تقریبی در هر ۶ جلسه‌ی تمرین خبر می‌دهد.

شمار تحقیقاتی که اثر پلی مورفیسم val66met بر یادگیری حرکتی را به طور مستقیم بررسی کرده باشند، اندک به نظر می‌رسد. با این حال، نتایج این تحقیق با مطالعه‌ی Joundi و همکاران همخوانی ندارد. آن‌ها نشان دادند که وجود پلی مورفیسم val66met در انسان، با یادگیری تکلیف تطابق دیداری-حرکتی ضعیف همراه است. تکلیف مورد نظر این گونه بود که فرد جلوی کامپیوتر می‌نشست و با کنترل جویستیک (Joystick) به وسیله‌ی دست راست خود، مکان‌نما را کنترل می‌کرد، تا هدف کوچکی را که از وسط دایره‌ی بزرگ به نقاط مختلف روی محیط دایره، به صورت پرشی متقل می‌شد، دنبال کند (۴).

مشاهده می‌شود، تمرین موجب پیشرفت در نمرات هر دو گروه مورد تحقیق از پیش‌آزمون به پس‌آزمون شد. آزمون Independent t نشان دهنده‌ی عدم تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، هم در مرحله‌ی پیش‌آزمون ($P = ۰/۸۵۵$ و $t = ۰/۱۸۴$) و هم در مرحله‌ی پس‌آزمون ($P = ۰/۶۰۰$ و $t = ۰/۵۲۸$) بود. همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA (تحلیل مرکب ۲×۶) نشان داد که در مرحله‌ی اکتساب، تفاوت درون گروهی معنی‌دار بود ($F = ۱۳۰/۲۸$ و $P = ۰/۰۰۱$)، اما اثر تعاملی ($P = ۰/۳۲۱$) و تفاوت بین گروهی ($F = ۱/۱۸$ و $P = ۰/۸۱۰$) معنی‌دار نبود. وضعیت دو گروه تمرینی در مراحل آزمون و جلسات تمرین در شکل ۳ دیده می‌شود.



شکل ۳. وضعیت دو گروه در مراحل مختلف تمرین

در حالی که تکالیف استفاده شده در تحقیقات قبلی، اغلب حداقل پیچیدگی و دشواری را دارا هستند. از طرفی، همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، افراد هر دو گروه هنوز به نیمه راه امتیاز نیز نرسیده‌اند و شاید با ادامه‌ی تمرین تفاوت‌های بین دو گروه آشکار شود. از سوی دیگر، در تحقیقات گذشته، جنسیت افراد کنترل نشده است. استروژن، که یک هورمون جنسی زنانه است، محرک بیان BDNF می‌باشد (۲۶)؛ بنا بر این، ممکن است به این واسطه نتیجه‌گیری در مورد اختلال ایجاد شده توسط پلی مورفیسیم val66met را چالش برانگیز نماید.

علاوه بر این، در برخی تحقیقات عنوان شده است که اثرات پلی مورفیسیم val66met بر مغز انسان، به طور احتمالی وابسته به سن قلمداد شده است؛ یعنی ممکن است پلی مورفیسیم مورد نظر تنها مغز افراد مسن را تحت تأثیر قرار دهد (۱). به عنوان آخرین استدلال، شاید بتوان به مفهوم تحکیم‌سازی (Consolidation) حافظه‌ای اشاره کرد. در یادگیری حرکتی، علاوه بر اکتساب مهارت حرکتی که فوری به دست می‌آید، عنصر مهم دیگر، به یادآوری مهارت‌های حرکتی کسب شده‌ی قبلی است. تحکیم‌سازی حافظه‌ی حرکتی، تثبیت ردهای حافظه‌ای (Memory traces) است که در طول مرحله‌ی اکتساب (جلسات تمرینی) ایجاد شده است. این امر، منجر به افزایش پایداری در مقابل مداخلات و حتی پیشرفتی محسوس در اجرا، بعد از یک دوره‌ی فاقد تمرین می‌شود (۲۸).

تحقیقات نشان می‌دهد، تحت برخی شرایط، زیر لایه‌های نورونی مربوط به ارتباطات رفتاری حافظه‌ی حرکتی، در طول چند ساعت یا چند روز بی‌تمرینی مقاوم می‌شوند (۲۹). هر چند مطالعات انجام شده بر پایه‌ی شکل پذیری سیناپسی، مشارکت BDNF را در هر دو فرایند اکتساب و تحکیم‌سازی حافظه‌ای بلند مدت تکالیف در حال یادگیری نشان می‌دهد (۳۰)، مطالعات دیگر اصول عصبی به کار گرفته شده در طول فرایند تحکیم‌سازی را با اصول مربوط به دوره‌ی تمرین متفاوت می‌دانند (۳۱). بنا بر این، ممکن است اختلال به وجود آمده در بیان BDNF که در مرحله‌ی اکتساب و پس از یک وقفه‌ی یک روزه منجر به اختلال در یادگیری حرکتی نشد، در طول فرایند تحکیم‌سازی حافظه‌ای و پس از یک دوره‌ی فاقد تمرین به نسبت طولانی، اثر خود را نمایان سازد. وجود تحقیقاتی که نشان داده‌اند فراگیری تکالیف، در مرحله‌ی اکتساب و مراحل یادآوری و یادداری مختلف وابسته به سیستم‌های عصبی متفاوتی است و با گذر زمان، مکان ذخیره‌ی حافظه‌ی حرکتی تغییر می‌کند (۳۲-۳۳، ۲۹)، این احتمال با تأمل برانگیز می‌سازد.

در کل، نتایج این تحقیق نشان از عدم تفاوت بین حاملان متیونین، که تحت تأثیر پلی مورفیسیم val66met قرار گرفته‌اند و

تحقیق حاضر، همچنین با مطالعه‌ی McHughen و همکاران هم‌راستا نیست. آن‌ها با به کارگیری دو تکلیف حرکتی، مدعی شدند که حاملان متیونین یادگیری حرکتی ضعیف‌تری نسبت به افراد فاقد پلی مورفیسیم val66met دارند. یکی از این تکالیف، پاسخ به نشانه‌های ویدئویی با حرکات بستن (Adduction) و باز کردن (Abduction) انگشت اشاره‌ی دست بود و تکلیف دیگر، یک تکلیف شبیه‌سازی رانندگی بود که در آن، ماشین با استفاده از یک فرمان در جلوی کامپیوتر و در یک مسیر منحنی کنترل می‌شد (۱۵).

آن‌ها در مطالعه‌ی دیگری نیز با استفاده از یک تکلیف جهت‌یابی که در آن، افراد یک سنگ مرمر را روی یک صفحه‌ی دارای فرورفتگی (در سه سطر و سه ستون) توسط انگشت اشاره‌ی دست و مطابق با صفحه‌ی نمایش حرکت می‌دادند، به این نتیجه رسیدند که حاملان متیونین از یادگیری حرکتی ضعیف‌تری نسبت به افراد فاقد پلی مورفیسیم برخوردار هستند (۱۶). با این حال، نتایج این تحقیق با مطالعه‌ی Freundlieb و همکاران هم‌راستا می‌باشد. آن‌ها تفاوتی بین حاملان متیونین و افراد فاقد پلی مورفیسیم در یادگیری حرکتی و یادگیری واژگان، که با استفاده از تکلیف زمان عکس‌العمل سریالی سنجیده شده بود، نیافتند (۱).

با توجه به تأثیر BDNF بر حافظه و یادگیری، که به دلیل توانایی آن در تنظیم کارکردهای سیناپسی حیاتی، مثل انتقال سیناپسی و بقا، تمایز پذیری و رشد سلول عصبی (۴) و همچنین، اثر ویژه بر LTP، در چندین ناحیه از مغز می‌باشد (۵-۶، ۱)، و همچنین تأثیرات قطعی بر یادگیری حرکتی حیوانات (۹-۱۰)، انتظار می‌رود که وجود پلی مورفیسیم val66met یادگیری حرکتی را با مشکل روبه‌رو سازد، اما در تحقیق حاضر، بر خلاف بیشتر تحقیقات گذشته، این اتفاق رخ نداد. به منظور توجیه تفاوت نتیجه‌ی این تحقیق با اغلب تحقیقات گذشته و نیز تفاوت آن با فرضیات قبلی، می‌توان چندین استدلال نظیر تفاوت در تعداد افراد مورد تحقیق و نوع تکلیف به کار گرفته شده و همچنین، عدم کنترل جنسیت در تحقیقات گذشته را بیان کرد.

تکالیف مورد استفاده در تحقیقات قبلی بسیار ساده هستند و از بار حرکتی کمی برخوردارند و اغلب وابسته به سرعت تصمیم‌گیری هستند. شاید تکالیف پیچیده مثل ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمیتون، تحت تأثیر متغیرهای مهم دیگری نیز قرار گرفته‌اند که برای ما ناشناخته‌اند و اثر پلی مورفیسیم را پوشش داده‌اند. تکلیف حرکتی پیچیده، به تکلیفی گفته می‌شود که از اجزای زیادی تشکیل شده باشد و وقتی این اجزا از ارتباط بالایی برخوردار باشند، یعنی اجرای یک بخش به اجرای بخش پیشین وابسته باشد، می‌توان به آن تکلیف دشوار نیز گفت (۲۷). بنا بر این، تکلیف دراپ بدمیتون را می‌توان پیچیده و دشوار تلقی کرد،

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی رشته‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گرایش رفتار حرکتی متعلق به آقای ابوالفضل شایان نوش‌آبادی می‌باشد که طرح آن در دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، با کد ۳۳۷۵۳۹ و در تاریخ ۱۳۹۴/۰۲/۱۶ به تصویب رسیده است. بدین وسیله، از همه‌ی افرادی که در پژوهش حاضر شرکت داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

افراد فاقد این پلی مورفیسم در یادگیری مهارت دراپ کنترل‌ی بدمیتون داشت. این عدم تفاوت، می‌تواند ناشی از عوامل بسیاری نظیر نوع تکلیف و شیوه‌نامه‌ی مورد استفاده باشد. با این حال، شایسته است که در مورد نتایج این تحقیق با احتیاط سخن گفته شود و در مطالعات آتی، بررسی‌های دقیق‌تر و در صورت امکان با استفاده از ابزارهای نوروفیزیولوژیکی (Neurophysiological equipment) صورت گیرد.

References

- Freundlieb N, Philipp S, Schneider SA, Bruggemann N, Klein C, Gerloff C, et al. No association of the BDNF val66met polymorphism with implicit associative vocabulary and motor learning. *PLoS One* 2012; 7(11): e48327.
- Goekint M, Roelands B, de Pauw K, Knaepen K, Bos I, Meeusen R. Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor? *Neurosci Lett* 2010; 486(3): 146-9.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112(2): 257-69.
- Joundi RA, Lopez-Alonso V, Lago A, Brittain JS, Fernandez-Del-Olmo M, Gomez-Garre P, et al. The effect of BDNF val66met polymorphism on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res* 2012; 223(1): 43-50.
- Meis S, Endres T, Lessmann V. Postsynaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. *J Physiol* 2012; 590(1): 193-208.
- Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 1999; 98(6): 739-55.
- Ou LC, Gean PW. Regulation of amygdala-dependent learning by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(2): 287-96.
- Griffin EW, Bechara RG, Birch AM, Kelly AM. Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. *Hippocampus* 2009; 19(10): 973-80.
- Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Res* 2004; 1028(1): 92-104.
- von dem Bussche D. The role of brain-derived neurotrophic factor in cortical motor learning [Doctoral Thesis]. San Diego, CA: University of California; 2007.
- Gajewski PD, Hengstler JG, Golka K, Falkenstein M, Beste C. The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiol Aging* 2011; 32(12): 2327-19.
- Pivac N, Kim B, Nedic G, Joo YH, Kozaric-Kovacic D, Hong JP, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croat Med J* 2009; 50(1): 43-8.
- Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004; 24(45): 10099-102.
- Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7): 731-40.
- McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Marchal CL, Procaccio V, et al. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb Cortex* 2010; 20(5): 1254-62.
- McHughen SA, Pearson-Fuhrhop K, Ngo VK, Cramer SC. Intense training overcomes effects of the Val66Met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Exp Brain Res* 2011; 213(4): 415-22.
- Antal A, Chaieb L, Moliadze V, Monte-Silva K, Poreisz C, Thirugnanasambandam N, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul* 2010; 3(4): 230-7.
- Hariiri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23(17): 6690-4.
- Li Voti P, Conte A, Suppa A, Iezzi E, Bologna M, Aniello MS, et al. Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Exp Brain Res* 2011; 212(1): 91-9.
- Beste C, Baune BT, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C. Paradoxical association of the brain-derived-neurotrophic-factor val66met genotype with response inhibition. *Neuroscience* 2010; 166(1): 178-84.
- Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of

- the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126B(1): 122-3.
22. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6(1): 79-85.
 23. Tonacci A, Borghini A, Mercuri A, Pioggia G, Andreassi MG. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism and olfactory ability in young adults. *J Biomed Sci* 2013; 20: 57.
 24. Ghasempour L, Hosseini FS, Mohammadzadeh H. Effect of sensory integration training on fine motor skills in children with trainable mental retardation. *Middle Eastern Journal of Disability Studies* 2013; 3(1): 27-36. [In Persian].
 25. Carbone DL, Handa RJ. Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2013; 239: 295-303.
 26. Zhou J, Zhang H, Cohen RS, Pandey SC. Effects of estrogen treatment on expression of brain-derived neurotrophic factor and cAMP response element-binding protein expression and phosphorylation in rat amygdaloid and hippocampal structures. *Neuroendocrinology* 2005; 81(5): 294-310.
 27. Magill RA. *Motor learning and control: Concepts and applications*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2003.
 28. Janacsek K, Nemeth D. Predicting the future: From implicit learning to consolidation. *International Journal of Psychophysiology* 2012; 83(2): 213-21.
 29. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci* 2006; 29(1): 58-64.
 30. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005; 76(2): 99-125.
 31. Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(50): 18237-41.
 32. Bracha V, Zhao L, Irwin KB, Bloedel JR. The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. *Brain Res* 2000; 860(1-2): 87-94.
 33. Diedrichsen J, Verstynen T, Lehman SL, Ivry RB. Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements. *J Neurophysiol* 2005; 93(2): 801-12.

The Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) val66met Polymorphism on the Learning of Complex Motor Skill

Abolfazl Shayan-Nooshabadi¹, Alireza Saberi-Kakhki², Mehdi Sohrabi³, Mohamad Ali Dowlati⁴

Original Article

Abstract

Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), is a protein that plays an important role in neuroprotection, neurogenesis and synaptic plasticity, by which it plays an important role in motor learning. The presence of val66met single nucleotide polymorphism in one area of the BDNF gene Leads to disruption in the expression of this protein. The purpose of this study was to investigate whether this polymorphism can impair the learning of the complex motor skill.

Methods: 100 students from different universities in Kashan, Iran, (mean age $21/60 \pm 2/20$) were randomly selected and after genetic test, we identified 46 people without val66met polymorphism, while the other 54 were affected. 28 people of both genetic group (56 people overall), after Pre-test, practiced badminton drop shot for 10 sessions, and 72 hours after the last training session, the post-test had been done. Kolmogorov-Smirnov test was used to investigate the normality of data distribution, and independent t-test and repeated measures ANOVA were used for data analysis ($\alpha = 0.05$).

Findings: Results showed that, although both groups improved their performance through exercise, there was no significant difference between the groups in the pre and post-test.

Conclusion: Results of the study showed no significant differences between people with and without val66met polymorphism in the learning of badminton drop shot; however, this may be due to many factors including the type of task and the exercise protocol used in this study.

Keywords: Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Single nucleotide polymorphism, Learning, Motor Skill

Citation: Shayan-Nooshabadi A, Saberi-Kakhki A, Sohrabi M, Dowlati MA. **The Effect of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) val66met Polymorphism on the Learning of Complex Motor Skill.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 506-14.

1- PhD Student, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

3- Associate Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Corresponding Author: Alireza Saberi-Kakhki, Email: askakhki@um.ac.ir