



## The effect of brain-derived neurotrophic factor single nucleotide polymorphism on memory of university students

Abolfazl Shayan Nooshabadi<sup>1\*</sup> , Mohammad Ali Dowlati<sup>2</sup>, Abdossaleh Zar<sup>3</sup>

1. Assistant of Motor Behavior, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Jahrom University, Jahrom, Iran
2. Assistant Professor of Medical Genetics, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran
3. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Science, Faculty of Literature and Humanities, Persian Gulf University, Boushehr, Iran

### Abstract

**Introduction:** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most abundant neurotrophic factors in the adult brain associated with synaptic plasticity, learning, memory and cognitive processes reinforcement. The advent of val66met polymorphism in codon 66 of the BDNF gene, disrupted this protein's secretion. The purpose of the study is to investigate of the effect of brain-derived neurotrophic factor single nucleotide polymorphism on memory score and memory quotient.

**Methods:** One hundred native male students from Kashan University, Iran (mean age  $21.60 \pm 2.20$ ) were randomly selected. After extraction of Genomic DNA, the polymerase chain reaction (PCR) was implemented by forwarding primer 5-ACTCTGGAGAGC-GTGAAT-3 and reverse primer 5-ATACTGTCACACACGCTG-3, analyzing PCR by 1.5 percent Electrophoresis Gel. In the end, sequencing by ABI PRISM 7000 Sequencing Analyzer, some participants were identified without val66met polymorphism while the others were affected by the polymorphism (met-carrier). We used Wechsler memory tested assess memory score and memory quotient of participants. Also, we used from SPSS software for data analysis and test the research hypothesis.

**Results:** Results revealed that people without the polymorphism were significantly better than met-carriers in memory score and memory quotient ( $P < 0.001$ ). The study of Wechsler's subscales showed that this superiority was more affected by logical memory subscales and associative learning.

**Conclusion:** In general, the results represent the effect of val66met polymorphism on memory and memory quotient, so that the existence of this polymorphism in some people may weaken their ability in comparison with people without polymorphism, due to disruption of BDNF secretion.

**Received:** 20 May, 2019

**Revised:** 23 Aug, 2019

**Accepted:** 14 Oct 2019

#### Keywords


Single nucleotide polymorphism  
Brain-derived neurotrophic factor  
Met-carriers  
Memory

#### Corresponding author

Abolfazl Shayan Nooshabadi, Assistant of Motor Behavior, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Jahrom University, Jahrom, Iran

**Email:** Ab.shayana@gmail.com



 doi.org/10.30699/icss.22.1.61

**Citation:** Shayan Nooshabadi A, Dowlati MA, Zar A. The effect of brain-derived neurotrophic factor single nucleotide polymorphism on memory of university students. *Advances in Cognitive Sciences*. 2020;21(4):61-69.



## اثر چندریختی تک نوکلئوتیدی عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر حافظه دانشجویان

ابوالفضل شایان نوش آبادی<sup>۱\*</sup>، محمدعلی دولتی<sup>۲</sup>، عبدالصالح زر<sup>۳</sup>

۱. استادیار رفتار حرکتی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه جهرم، جهرم، ایران  
 ۲. استادیار ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقاتی بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، کاشان، ایران  
 ۳. دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

### چکیده

**مقدمه:** عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز (BDNF) یکی از فراوان‌ترین عوامل نروتروفیک در مغز فرد بالغ است و با رشد، شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری، حافظه و تسهیل فرآیندهای شناختی در ارتباط است. وجود چندریختی Val66met در کدین ۶۶ ژن BDNF، ترشح این پروتئین را دچار اختلال می‌کند. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر چندریختی تک نوکلئوتیدی عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر نمره و بهره حافظه بود.

**روش کار:** صد دانشجوی مرد بومی از دانشگاه کاشان (میانگین سنی ۲۱/۶۰±۲/۲۰) به صورت تصادفی انتخاب شدند. پس از استخراج DNA ژنومیک، انجام واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR) با استفاده از پرایمر رو به جلو 5-ACTCTGGAGAGCGTGAAT-3 و پرایمر معکوس 3-ATACTGTCACACACGCTG-5، تایید صحت محصول PCR با استفاده از ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد و در نهایت تعیین توالی با استفاده از آنالیزگر Sequencing ABI PRISM 7000. تعدادی از آنها فاقد چندریختی Val66met و تعدادی دیگر تحت تاثیر این چندریختی (حامل متیونین) شناسایی شدند. سپس با استفاده از آزمون حافظه وکسلر، نمره و بهره حافظه شرکت‌کنندگان مورد آزمون قرار گرفت. در نهایت داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد افراد فاقد چندریختی در نمره و بهره حافظه به صورت معناداری بهتر از حاملان متیونین بودند ( $P < 0/001$ ). بررسی خرده مقیاس‌های وکسلر نشان داد که این برتری بیشتر متاثر از خرده مقیاس‌های حافظه منطقی و یادگیری تداعی بود.

**نتیجه‌گیری:** به طور کلی نتایج نشان از تأثیر چندریختی Val66met بر بهره حافظه دارد، به گونه‌ای که وجود این چندریختی در برخی از افراد احتمالاً از طریق اختلال در ترشح BDNF توانایی آنها نسبت افراد فاقد این چندریختی را تضعیف می‌کند.

دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۳۰

اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۰۶/۰۱

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۲

### واژه‌های کلیدی

چندریختی تک نوکلئوتیدی  
 عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز  
 حاملان متیونین  
 حافظه

### نویسنده مسئول

ابوالفضل شایان نوش آبادی، استادیار رفتار حرکتی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه جهرم، جهرم، ایران

ایمیل: Ab.shayana@gmail.com



doi.org/10.30699/ics.22.1.61

### مقدمه

شناختی در ارتباط است (۱). تحقیقات مختلف از طریق تنظیم بیان BDNF به شیوه‌های مختلف، سعی در نشان دادن نقش آن در کارایی عملکردهای شناختی داشته‌اند. در این تحقیقات ارتباط یادگیری ترس با افزایش BDNF و گیرنده تیروسین کینازی آن در آمیگدال موش (۲)، افزایش بیان تدریجی BDNF در قشر حرکتی در اثر یادگیری یک

عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز (Neurotrophic Factor (BDNF)) Brain-Derived، پروتئینی است که از طریق رشد دادن، تمایزپذیری و محافظت از سلول‌های عصبی، موجبات ابقاء آنها را فراهم می‌کند. BDNF یکی از فراوان‌ترین عوامل نروتروفیک در مغز فرد بالغ است و با رشد، شکل‌پذیری سیناپسی (Plasticity)، یادگیری و تسهیل فرآیندهای

چندریختی با شکل‌پذیری کوتاه مدت قشر حرکتی در ارتباط است (۱۲) - (۱۰). علاوه بر آن Hariri و همکاران (۲۰۰۳)، با استفاده از BOLD fMRI نشان دادند که حاملان متیونین، در طول فرایندهای رمزگذاری و بازیابی، فعال‌سازی هیپوکامپی ضعیف‌تری نسبت به حاملان والین دارند. در این تحقیق همچنین، حاملان متیونین در تکلیف حافظه اخباری ضعیف‌تر عمل کردند (۱۳). Eker و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۵ از طریق بررسی ماده خاکستری نواحی مختلف مغز به این نتیجه رسیدند که چندریختی BDNF اثر منفی معناداری روی ساختارهایی از مغز که در شبکه‌های حافظه کاری درگیر هستند، دارد (۱۴). با این وجود مطالعاتی نیز وجود داشته است که با پروتکل‌های نسبتاً متفاوت نتوانسته‌اند این یافته را تکرار کنند (۱۵). همچنین با توجه به اثرات متفاوت روی رفتار حرکتی و به ویژه یادگیری حرکتی، برخی مطالعات قادر به نشان دادن اثرات ژنوتیپ‌های مختلف BDNF روی یادگیری کوتاه مدت و بلند مدت بوده‌اند، در حالی که مطالعات دیگر در نشان دادن چنین تاثیراتی ناکام مانده‌اند (۱۶). در تحقیقی دیگر که Tonacci و همکاران (۲۰۱۳) انجام دادند، نشان داده شد که حاملان متیونین نسبت به حاملان والین در کارکردهای مربوط به حس بویایی دچار اختلالاتی بودند. نقص در این کارکردها عامل مهمی در مبتلا شدن به بیماری‌های تحلیل برنده عصبی (Neurodegenerative diseases)، مثل آلزایمر و پارکینسون می‌باشد (۱۷). همچنین در بیماران با اختلال دو قطبی، حاملان متیونین تکلیف مرتب کردن کارت ویسکانسین را، که تکلیفی است مربوط به عملکردهای اجرایی لوب پیشانی، به شکل ضعیف‌تری انجام می‌دهند (۱۸). با این حال Freundlieb و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیق خود نشان دادند، تفاوتی بین حاملان متیونین و حاملان والین در الگوهای یادگیری پنهان کوتاه مدت (یادگیری حرکتی و یادگیری واژگان) وجود ندارد (۱۶). جالب این که در آزمایش Beste و همکاران (۲۰۱۰) نشان داده شد حاملان متیونین نسبت به حاملان والین توانایی بازداری پاسخ (Response inhibition) بهتری دارند (۱۹). از طرفی برخی تحقیقات تفاوت‌های آشکاری را در میزان شیوع انواع ژنوتیپ BDNF و همچنین میزان تاثیرگذاری رفتاری آنها در نژادهای مختلف نشان داده‌اند (۲۰-۲۲).

در میان عملکردهای شناختی حافظه قابلیت‌بنیادی است که پیش‌نیاز بسیار مهم برای انجام مطالبات روزانه است. اختلال در حافظه موجب کاهش سطح عملکرد شناختی و افت کارایی عملکردی فرد و افزایش اشتباهات می‌شود و بدین ترتیب اختلال در عملکردهای شناختی و یا کاهش سطح عملکرد مطلوب شناختی، همه جنبه‌های زندگی شامل: عملکرد تحصیلی، آموزشی، عملکرد شغلی، روابط اجتماعی و تقریباً همه فعالیت‌های روزمره را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد (۲۳). همچنین شاخص

تکلیف دسترسی بالا تنه ماهر توسط موش (۳) و بهبود یادگیری فضایی و غیر فضایی در اثر تزریق درون بافتی (شکنج دنداندار هیپوکامپ و قشر پریرهاینال (Perirhinal) پروتئین BDNF در گروهی از موش‌ها و افزایش آن در اثر یک هفته دوییدن روی تردمیل، در گروهی دیگر نشان داده شده است (۴). مطالعاتی نیز روی انسان انجام شده است. به عنوان مثال در یکی از این تحقیقات، افزایش غلظت BDNF در سرم انسان (در اثر ورزش)، با بهبود عملکرد تکلیف انطباق نام چهره (matching task Face-name) و تکلیف رنگ واژه استروپ همراه شد (۵). همچنین در مطالعه Egan و همکاران (۲۰۰۳)، سطوح BDNF کاهش یافته در مغز انسان با کمبود عملکرد شناختی، عملکرد حافظه مختل شده و افسردگی همراه بود (۱). شواهد تحقیقی حاکی از آن است که یک چندریختی تک نوکلئوتیدی (A single nucleotide polymorphism) موجود در یکی از نواحی ژن BDNF (کدین ۶۶) برخی از افراد، که بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد، منجر به مبادله اسید آمینه والین با اسید آمینه متیونین، در یک یا هر دو آلل موجود در این ناحیه می‌شود. این رخداد منجر به تمایز سه نوع ژنوتایپ می‌شود؛ یعنی افراد با دو والین، افراد با یک والین و یک متیونین و افراد با دو متیونین. به افراد حامل دو والین و یا دو متیونین، هموزیگوت (Homozygote) می‌گویند، و به افراد حامل یک والین و یک متیونین هتروزیگوت می‌گویند (۱). در جوامع مختلف نسبت خاصی از حاملان این نوع ژنوتایپ‌ها وجود دارد. به عنوان مثال در آلمان این نسبت ۶۰ درصد برای val/val است و ۴۰ درصد برای met-carrier (met/met) و val/met (۶). این چندریختی ساختار BDNF بالغ را تغییر نمی‌دهد، اما مقدار و شدت بیان آن را دچار اختلال می‌کند. چندریختی Val66met همچنین با کاهش رهایی BDNF وابسته به فعالیت همراه است (۱). در مطالعات قبلی این نقص‌ها با تفاوت‌های رفتاری و نورواناتومیکی در بین افراد جوان مورد مطالعه همراه شده است. برای مثال حجم هیپوکامپ (۷)، و کارکرد آن، یعنی حافظه اپیزودیک (۸-۱)، در met-carrierها (در ادامه تحقیق به جای استفاده از این واژه از عبارت «افراد دارای چندریختی یا حاملان متیونین» استفاده می‌شود) کاهش می‌یابد.

با توجه به بیان BDNF در چندین ساختار مغزی از جمله قشر مغز، این فرضیه که چندریختی ممکن است سیستم‌های یادگیری، حافظه و به صورت کلی عملکردهای شناختی مختلف را تحت‌تاثیر قرار دهد، وسوسه‌انگیز است. برای مثال Joundi و همکاران (۲۰۱۲)، در مطالعه‌ای نشان دادند که حاملان متیونین نسبت به «افراد فاقد چندریختی یا حاملان والین» در یادگیری تکلیف تطابق دیداری حرکتی (adaptation task Visuomotor)، به صورت معناداری ضعیف‌تر عمل می‌کنند (۹). در مطالعه‌ای دیگر، با استفاده از fMRI و تحریکات مغزی غیرهجومی، پیشنهاد شده است که

۴۵ ثانیه، و اکستنشن (Extension) ۷۲ درجه سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، برای ۳۰ سیکل ادامه یافت، و با یک اکستنشن نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و در طول ۴ دقیقه پایان یافت. محصول PCR بدست آمده با استفاده از ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد تایید گردید و سپس با تکنیک Sequencing و با استفاده از آنالیزگر 7000 Sequencing با تکنیک ABI PRISM تعیین توالی گردید. بررسی آنالیزها افراد مورد آزمایش را به سه دسته ژنتیکی تقسیم کرد؛ افراد حامل دو آمینه والین در کدون ۶۶ ژن BDNF (val/val)، افراد حامل یک اسید آمینه والین و یک اسید آمینه متیونین در ناحیه مذکور (val/met)، و افراد حامل دو اسید آمینه متیونین در آن ناحیه (met/met). مقایسه توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم Val66met مشاهده شده در دو دسته val/val و val/met در آزمودنی‌های این تحقیق با توزیع این ژنوتیپ‌ها در تحقیقات گذشته (۶، ۱۷، ۱۹) نشان از پیروی این توزیع از تعادل هاردی واینبرگ (Hardy-Weinberg equilibrium) دارد.

**آزمون حافظه وکسلر:** این آزمون به عنوان یک مقیاس عینی برای ارزیابی حافظه به کار برده می‌شود (۲۴). آزمون وکسلر برای سنجش ابعاد مختلف حافظه در طیف سنی خردسال تا بزرگسال کاربرد دارد. ضریب اعتبار این آزمون بالاتر از ۸۱ درصد گزارش شده است (۲۷). نتیجه ۱۰ سال تحقیق و بررسی در زمینه حافظه علمی، ساده و فوری بوده و اطلاعاتی را برای تفکیک اختلالات عضوی و کنشی حافظه بدست می‌دهد. این آزمون استاندارد شده در حد رضایت‌بخش است و به طور متوسط ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامد و به تفاوت حافظه در سنین مختلف نیز توجه شده است. نمره حافظه به دست آمده در این آزمون با توجه به سن فرد به بهره حافظه‌ای تبدیل می‌شود که تا حدود زیادی با هوش بهره فرد مورد نظر قابل مقایسه است. در این تحقیق با توجه به سن افراد که از ۲۰ تا ۲۶ سال است، برای افراد ۲۰ تا ۲۴ سال ۳۲ نمره، و برای افراد ۲۴ تا ۲۸ سال ۳۴ نمره، به نمره حافظه اضافه شده است تا بهره حافظه به دست آید (۲۴). با این آزمون به طور کلی می‌توان یادگیری و به خاطر آوری فوری، تمرکز و توجه، جهت‌یابی و به خاطر آوری حافظه طولانی مدت را به دست آورد. مقیاس حافظه وکسلر (فرم الف) شامل ۷ آزمون فرعی می‌باشد که عبارتند از: آگاهی شخصی در مورد مسائل روزمره شخصی، آگاهی نسبت به زمان و مکان (جهت‌یابی)، کنترل ذهنی، حافظه منطقی، تکرار ارقام رو به جلو و معکوس، حافظه بینایی، یادگیری تداعی‌ها (۲۴). در مورد هنجاریابی آزمون حافظه وکسلر، صرامی (۱۳۸۳)، در پژوهشی به اعتباریابی آزمون حافظه وکسلر بر روی جمعیت ساکن شهر تهران پرداخت. به منظور سنجش قابلیت اعتماد آزمون از ضریب آلفا استفاده گردید. بر اساس نتایج محاسبات، ضریب قابلیت اعتماد آزمون برابر با ۸۵ درصد است. که ضریب

بهره حافظه (Memory Quotient (MQ)) که از طریق آزمون حافظه وکسلر اندازه‌گیری می‌شود تا حدود زیادی با هوش بهره فرد در ارتباط است (۲۴). بنابراین با توجه به تناقض در نتایج مطالعات قبلی، متفاوت بودن میزان شیوع و تاثیرگذاری رفتارهای انواع ژنوتایپ BDNF در اقوام مختلف و همچنین نقش اساسی حافظه در زندگی روزمره، محقق در سدد پاسخ به این سوال است که آیا وجود چندریختی Val66met در برخی از افراد در یک جامعه ایرانی، آنها را از نظر قابلیت‌های حافظه‌ای روزمره از بقیه افراد متمایز می‌کند یا خیر؟

## روش کار

صد نفر از دانشجویان بومی دانشگاه کاشان (میانگین سنی  $20 \pm 21/60$ ) در این مطالعه شرکت داشتند. فرآیند تحقیق برای افراد توضیح داده شد و فرم رضایت آگاهانه توسط آنها تکمیل شد. افراد از نظر داشتن سابقه بیماری‌های بهداشتی، عصب‌شناختی، روان‌پزشکی، مشکلات رفتاری و حرکتی بررسی شدند، همچنین بررسی شد که شرکت‌کنندگان از داروهای غیر قانونی محرک‌های عصبی استفاده نکنند (بیشتر از ۱۵ سیگار در روز، بیشتر از ۶ فنجان قهوه در روز و بیشتر از ۵۰ گرم الکل در روز) (۱۶). به دلیل اثر احتمالی فعالیت هورمون‌های جنسی بر تنظیم بیان BDNF (۲۵، ۲۶)، کنترل شد که افراد همگی مرد و مجرد باشند. آزمایشات گزارش شده در این تحقیق مطابق با استانداردهای اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد.

**تعیین ژنوتایپ BDNF:** در ابتدا از شرکت‌کنندگان خون‌گیری به عمل آمد و سپس از طریق کیت‌های مخصوص استخراج DNA مربوط به شرکت Gene All، ژنومیک (Genomic) از خون کامل و به وسیله روش ستونی تهیه گردید. برای تعیین چندریختی Val66met از واکنش زنجیره پلی مرز ((PCR) chain reaction (Polymerase) استفاده شد. برای انجام PCR، ژن BDNF، از پرایمر رو به جلو 5-ACTCTGGAGAGCGTGAAT-3 و پرایمر معکوس 5-ATACTGTACACACGCTG-3 استفاده گردید. مقادیر مواد استفاده شده برای انجام PCR به این صورت بود؛ ۱ میکرولیتر DNA الگو، ۱ میکرولیتر پرایمر رو به جلو، ۱ میکرولیتر پرایمر معکوس، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس ۲x (با مارک آمپلیکیون (Ampliquon) قرمز مربوط به شرکت Gene All)، و ۹/۵ میکرولیتر آب مقطر. انجام PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Lab Net (Thermal cycler) آمریکا، با دناتوراسیون (Denaturation) اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، برای ۱۲ دقیقه آغاز شد، و با دناتوراسیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، آنیلینگ (Annealing) ۶۰ درجه سانتی‌گراد در طول

شاخص‌های توصیفی شرکت‌کنندگان از قبیل تعداد، سن، جنسیت، نمرات حافظه و بهره حافظه نشان داده شده است.

در ادامه به منظور آزمون فرضیه تحقیق از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره (MANOVA) استفاده شد که نتایج آن در جدول ۲ قابل مشاهده است.

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، نتایج آزمون لامبدای ویلکز نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین دو گروه در متغیرهای تحقیق وجود دارد ( $F=14/48$  و  $P=0/001$ ). با توجه به معنادار بودن آزمون تحلیل واریانس چند متغیره، در ادامه هر یک از متغیرها به صورت جداگانه به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن نشان داد، هم در نمره حافظه ( $F=28/62$  و  $P=0/001$ ) و هم در بهره حافظه ( $F=29/16$  و  $P=0/001$ ) تفاوت معناداری بین دو گروه تحقیق وجود دارد، به طوری که افراد فاقد چندریختی عملکرد بهتری از حاملان متیونین داشتند.

آلفای به دست آمده بیان گر دقت، درجه ثبات و هماهنگی بالای آزمون حافظه و کسلر در امر سنجش آزمون (حافظه) بر روی نمونه ایرانی است. با تحلیل عوامل آزمون، تمام همبستگی‌های متغیرها با هم معنادار می‌باشد (۲۸). این آزمون توسط فردی آموزش دیده و مسلط به آزمون و بر اساس دستورالعمل مربوطه صورت گرفت.

به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها از آزمون‌های شاپیرو-ویلک و همچنین آزمون لوین استفاده شد. سپس از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره و آزمون لامبدای ویلکز به منظور بررسی تفاوت بین متغیرهای تحقیق (نمره و بهره حافظه) استفاده شد. در همه تحلیل‌های آماری  $P \leq 0/05$  به عنوان شاخص معناداری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

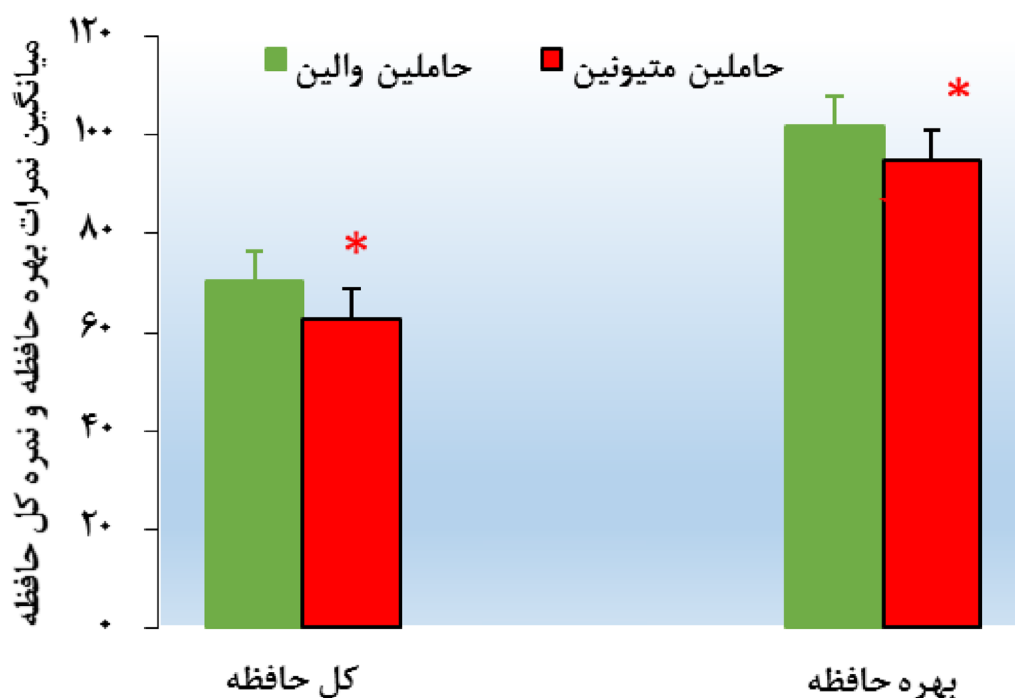
در قسمت آمار توصیفی ابتدا ویژگی‌های جمعیت‌شناختی مورد بررسی قرار گرفت. همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، مقادیر مربوط به

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی شرکت‌کنندگان (میانگین و انحراف معیار)

متغیر	گروه حاملان والین	گروه حاملان متیونین (met/met + val/met)
تعداد	۴۶	۱۴+۴۰
سن	۲۱/۷۲±۲/۳۲	۲۱/۵۱±۲/۶۱
خرده مقیاس آگاهی شخصی	۵/۹۶±۰/۲۱	۵/۹۱±۰/۲۹
خرده مقیاس جهت‌یابی	۴/۸۰±۰/۴۵	۴/۶۶±۰/۶۱
خرده مقیاس کنترل ذهنی	۸/۷۸±۰/۵۵	۸/۵۹±۰/۶۹
خرده مقیاس حافظه منطقی	۱۶/۷۳±۲/۷۴	۱۳/۷۱±۳/۳۰
خرده مقیاس تکرار ارقام	۵/۸۶±۰/۷۴	۵/۴۱±۰/۷۵
خرده مقیاس حافظه بینایی	۱۱/۶۱±۱/۲۲	۱۰/۶۷±۱/۲۱
خرده مقیاس یادگیری تداعی	۱۶/۶۴±۲/۱۷	۱۳/۸۶±۲/۱۶
نمره کل حافظه	۷۰/۳۸±۶/۵۹	۶۲/۸۱±۷/۴۲
بهره حافظه (MQ)	۱۰۲/۵۵±۶/۴۶	۹۵/۰۰±۷/۳۸

جدول ۲. تحلیل واریانس چندمتغیره (MANOVA) جهت بررسی تفاوت متغیرهای نمره کل حافظه و بهره حافظه

منبع تغییر	مقدار	Df فرضیه	Df درجه آزادی	F	P	توان آماری
آزمون لامبدای ویلکز	۰/۷۷۰	۲	۹۷	۱۴/۴۸	۰/۰۰۱*	۰/۲۳۰



نمودار ۱. میانگین نمرات بهره حافظه و نمره کل حافظه در گروه‌های تحقیق

## بحث

شده است هر عاملی که موجب افزایش سطح BDNF در انسان شود، می‌تواند به تغییراتی در برخی عملکردهای شناختی از جمله، یادگیری ترس (۲)، یادگیری فضایی و غیرفضایی، حافظه (۴)، توجه انتخابی (۲۹) و تکالیف انطباقی منجر شود (۴). با این تفاسیر، منطقی به نظر می‌رسد عاملی که منجر به اختلال در ترشح و بیان این پروتئین در برخی از افراد شده است (یعنی چندریختی Val66met) قابلیت این افراد در اجرای آزمون حافظه وکسلر را دچار چالش کند. تحقیقات زیادی در رابطه با بررسی متغیر حافظه، به ویژه به صورت عینی و بوم‌شناختی انجام نشده است. با این حال اگر همه انواع تحقیقات مرتبط با عملکردهای شناختی را در نظر بگیریم نتایج تحقیق حاضر با نتایج اغلب تحقیقات گذشته همسو است. حریری و همکاران (۲۰۰۳)، با استفاده از BOLD fMRI به بررسی ارتباط بین ژنوتایپ BDNF و فعالیت هیپوکامپی در طول پردازش حافظه ضمنی پرداختند. در این مطالعه نشان داده شد که حاملان متیونین در طول فرآیندهای رمزگذاری و بازیابی، فعال‌سازی هیپوکامپی ضعیف‌تری نسبت به فاقدان چندریختی دارند. همچنین در این تحقیق، حاملان متیونین در تکلیف حافظه اخباری، ضعیف‌تر از افراد فاقد چندریختی عمل کردند (۱۳). همچنین Chen و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که حاملان متیونین در هنگام انجام تکالیف حافظه کاری

با استفاده از آزمون حافظه وکسلر، تفاوت افراد فاقد چندریختی Val66met و حاملان متیونین از لحاظ نمره حافظه و همچنین بهره حافظه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این آزمون نشان داد که افراد فاقد چندریختی از نظر نمره و بهره حافظه، قوی‌تر از حاملان متیونین هستند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که چندریختی مورد نظر، این قابلیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از طرفی با توجه به ارتباط قوی که بین بهره حافظه و بهره هوشی افراد در نظر گرفته می‌شود، می‌توان این احتمال را بالا دانست که افراد فاقد چندریختی، از هوش بهر بالاتری نیز نسبت به حاملان متیونین برخوردار باشند. همان‌طور که در جدول ۱ مشهود است تفاوت بین دو گروه بیشتر ناشی از متغیرهایی است که پاسخ به آزمون آنها نیاز به پردازش شناختی بیشتری دارد، مانند خرده مقیاس حافظه منطقی و خرده مقیاس یادگیری تداعی. خرده مقیاس‌هایی که آزمون آنها مربوط به مسائل روتین روزمره است تأثیر کمتری در این تفاوت داشته‌اند.

BDNF نقش مهمی در حفاظت نورونی و نورون‌زایی دارد. پژوهش‌های متعدد به خوبی ثابت کرده‌اند این پروتئین در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش به‌سزایی ایفا می‌کند و از طرفی هیپوکامپ بر یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی تأثیرگذار است (۵). در این مطالعات گزارش

شرکت کنندگان دو تحقیق و همچنین عدم کنترل جنسیت در تحقیق یاد شده باشد. نشان داده شده استروژن که یک هورمون جنسی زنانه است، محرک بیان BDNF می‌باشد (۲۵)، بنابراین ممکن است به این واسطه نتیجه‌گیری در مورد اختلال ایجاد شده توسط چندریختی Val66met در تحقیق Freundlieb و همکاران دچار اشکال باشد (۲۵). نتایج تحقیق Harrisberger و همکاران (۲۰۱۴) نیز با اکثر نتایج قبلی و از جمله نتایج تحقیق حاضر همسو نیست. آنها در تحقیق خود ارتباطی بین حجم هیپوکامپ و چندریختی Val66met نیافتند. آنها این تفاوت با تحقیقات دیگر را به تفاوت در حجم نمونه‌ها و روش‌های تحقیقاتی در جمع‌آوری داده‌ها نسبت دادند (۳۷). در کار این محققان هر چند متغیر جنسیت کنترل نشده است، نمونه تحقیقاتی بسیار بزرگتری نسبت به تحقیقات مشابه در نظر گرفته شده که این موضوع می‌تواند نتایج کار را قابل تامل نماید. همچنین Kim و همکاران در تحقیق خود در سال ۲۰۱۵ با شرایطی مشابه با کار Harrisberger و همکاران (۲۰۱۴) به نتیجه‌ای مشابه دست یافتند (۳۸). همچنین نتایج تحقیق حاضر با کار Beste و همکاران (۲۰۱۰) نیز متناقض است (۱۹). در این تحقیق نتیجه‌ای متناقض با بیشتر مطالعات در این حوزه به دست آمد. آنها نشان دادند حاملان متیونین نسبت به افراد فاقد چندریختی توانایی بازداری پاسخ بهتری دارند. در این مطالعه دلیل این امر در سطوح سیستمی جستجو شده است. توانایی بازداری پاسخ به وسیله چرخه‌های عقده‌های قاعده‌ای کنترل می‌شود و اختلال در بیان BDNF منجر به کاهش در فعالیت nigro-striatal در عقده‌های قاعده‌ای می‌شود. این کاهش اگرچه منجر به کاهش فعالیت گذرگاه‌های غیرمستقیم آن را افزایش می‌دهد. این امر منجر به تغییر گذرگاه غالب در حاملان متیونین می‌شود (۱۹). علاوه بر این در این تحقیق نیز همانند کار Freundlieb و همکاران (۲۰۱۲) شرکت کنندگان از نظر جنسیت کنترل نشده بودند (۱۶) که این موضوع نیز می‌تواند تفاوت در نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر را رقم بزند. در تحقیق حاضر سعی شد از ابزارهای کاغذی و آزمایشگاهی معتبر و استاندارد برای استخراج نتایج معتبر استفاده شود و تا حد امکان شرکت کنندگان در تحقیق از نظر متغیرهایی که امکان تاثیرگذاری دارند کنترل شوند. با این وجود تحقیق حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز بود که از آن جمله می‌توان به عدم توانایی کنترل تفاوت در حالات روانی، تفاوت در میزان و نوع فعالیت‌های ورزشی روزمره و همچنین تفاوت در میزان و کیفیت خواب افراد شرکت کننده در چند روز قبل از انجام آزمون اشاره کرد.

فعال‌سازی هیپوکامپی قابل توجهی نشان ندادند و به صورت معناداری در این تکالیف ضعیف‌تر از افراد فاقد چندریختی بودند (۳۰). علاوه بر این، طی بررسی اثر فعالیت بدنی بر BDNF سالمندان، نتایج نشان داد که حافظه اپیزودیک در سالمندانی تحت تاثیر قرار می‌گیرد که فاقد چندریختی مورد نظر هستند و سالمندان حامل متیونین از فعالیت بدنی در رابطه با حافظه اپیزودیک بهره‌ای نمی‌برند (۳۱). در تحقیقی دیگر روی سالمندان، Ghisletta و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که چندریختی Val66met سرعت ادراک در سالمندان را کاهش می‌دهد (۳۲). Montag و همکاران (۲۰۱۴) نیز در تحقیق خود گنجایش حافظه بلندمدت ضعیف‌تری را در حاملان متیونین نسبت به افراد فاقد چندریختی یافتند (۳۳). همچنین Jasinska و همکاران نیز در تحقیق خود در سال ۲۰۱۶ با عنوان تاثیر چندریختی Val66met ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر توانایی خواندن و الگوهای فعال‌سازی عصبی در کودکان به نتیجه‌ای همسو با نتایج تحقیقات ذکر شده و تحقیق حاضر دست یافتند (۳۴). همچنین Joundi و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند حاملان متیونین در انجام تکلیف تطابق دیداری حرکتی به صورت معناداری ضعیف‌تر از افراد فاقد چندریختی عمل می‌کنند (۹). علاوه بر آن Rybakowski و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند افراد فاقد چندریختی تکلیف مرتب کردن کارت ویسکانسین را که تکلیفی است مربوط به عملکردهای اجرایی لوب پیشانی، به شکل ضعیف‌تری نسبت به حاملان متیونین انجام می‌دهند. این محققان نتایج حاصل از تحقیق خود را به نقش احتمالی BDNF در ساختارهای قشری پیش‌پیشانی نسبت دادند (۱۸). در تحقیقی دیگر نیز Bielinski و همکاران (۲۰۱۸) اثر منفی چندریختی بر حافظه کاری و کارکردهای اجرایی افراد مبتلا به چاقی را نشان دادند، به گونه‌ای که افراد مبتلا به چاقی و دچار چندریختی Val66met عملکرد ضعیف‌تری نسبت به افراد مبتلا به چاقی و فاقد این چندریختی داشتند (۳۵). همچنین Marqués-Iturria و همکاران (۲۰۱۴)، اثر تعاملی چاقی و چندریختی Val66met بر عملکردهای اجرایی ساختارهای مغزی فرونتال را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که افراد فاقد چندریختی می‌توانند از این نظر بر افراد حامل متیونین برتری داشته باشند (۳۶).

با این حال نتایج تحقیق حاضر با نتیجه تحقیق Freundlieb و همکاران (۲۰۱۲) همسو نمی‌باشد. در این تحقیق نشان داده شد که تفاوتی بین دو گروه در تکلیف زمان عکس‌العمل سریالی و تکلیف یادگیری واژگان ارتباطی، که هر دو الگوهای یادگیری پنهان کوتاه مدت هستند، وجود ندارد (۱۶). تناقض نتیجه تحقیق حاضر با تحقیق Freundlieb و همکاران ممکن است به دلیل تفاوت فاحش بین تعداد

## نتیجه‌گیری

سخن گفته شود و برای حصول اطمینان تحقیقات بیشتری در آینده انجام شود.

## تشکر و قدردانی

شایسته است که از افراد شرکت‌کننده در این تحقیق که مورد آزمایشات مربوطه قرار گرفتند کمال تشکر را داشته باشم. شایان ذکر است که این تحقیق تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کاشان صورت گرفته است و کد تاییدیه طرحی که این مقاله از آن استخراج شده است ۹۵۱۱۲ می‌باشد.

به طور کلی نتایج این پژوهش نشان از تأثیر چندریختی Val66met بر نمره و بهره حافظه دارد، به گونه‌ای که وجود این چندریختی در برخی از افراد احتمالاً از طریق اختلال در ترشح BDNF توانایی آنها نسبت افراد فاقد این چندریختی را تضعیف می‌کند. این نتیجه می‌تواند حائز اهمیت بسزایی باشد چرا که پژوهش حاضر در جامعه‌ای متفاوت از تحقیقات قبلی صورت گرفته است و بر اساس پیشینه تحقیق امکان تفاوت در شیوع و میزان تاثیرگذاری چندریختی مورد نظر در جوامع مختلف وجود دارد. به هر حال شایسته است که در مورد نتایج تحقیق حاضر با احتیاط

## References

- 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):257-269.
- Ou L-C, Gean P-W. 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):287-296.
- Von dem Bussche M. The role of brain-derived neurotrophic factor in cortical motor learning [PhD Thesis]. San Diego:University of California;2007.
- 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):973-980.
- Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behavior*. 2011;104(5):934-941.
- Gajewski PD, Hengstler JG, Golka K, Falkenstein M, Beste C. The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(12):2327.e7-2327.e19.
- 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. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(45):10099-10102.
- Ho B-C, 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. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(7):731-740.
- Joundi RA, Lopez-Alonso V, Lago A, Brittain J-S, Fernandez-del-Olmo M, Gomez-Garre P, et al. The effect of BDNF val66met polymorphism on visuomotor adaptation. *Experimental Brain Research*. 2012;223(1):43-50.
- McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, et al. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cerebral Cortex*. 2009;20(5):1254-1262.
- McHughen SA, Pearson-Fuhrhop K, Ngo VK, Cramer SC. Intense training overcomes effects of the Val66Met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Experimental Brain Research*. 2011;213(4):415-422.
- 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 Stimulation*. 2010;3(4):230-237.
13. Hariri 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. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(17):6690-6694.
  14. Eker C, Kitis O, Ozan E, Okur H, Eker OD, Ersoy MA, et al. BDNF Gene Val66met Polymorphism Associated Grey Matter Changes in Human Brain. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2005;15(3):104-111.
  15. Voti PL, Conte A, Suppa A, Iezzi E, Bologna M, Aniello M, et al. Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Experimental Brain Research*. 2011;212(1):91-99.
  16. Freundlieb N, Philipp S, Schneider SA, Brüggemann 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.
  17. Tonacci A, Borghini A, Mercuri A, Pioggia G, Andreassi MG. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism and olfactory ability in young adults. *Journal of Biomedical Science*. 2013;20(1):57.
  18. Rybakowski J, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on wisconsin card sorting test in bipolar mood disorder. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(2):122-124.
  19. Beste C, Baune B, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C. Paradoxical association of the brain-derived-neurotrophic-factor val66met genotype with response inhibition. *Neuroscience*. 2010;166(1):178-184.
  20. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;126(1):122-123.
  21. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2006;6(1):79-85.
  22. Pivac N, Kim B, Nedic G, Ho Joo Y, Kozaric-Kovacic D, Pyo Hong J, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croatian Medical Journal*. 2009;50(1):49-54.
  23. Leclercq M, Zimmermann P. Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation. New York:Psychology Press;2004.
  24. Wechsler, D. Wechsler Memory Scale-Revised manual. New York:Psychological Press;1987.
  25. 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.
  26. Carbone DL, Handa RJ. Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*. 2013;239:295-303.
  27. Khodapanahi MK. Physiological psychology. Tehran:Samt publication;2008. (Persian)
  28. Sarrami GH. Standardization of wechsler memory scale in Tehran population. *Journal of Psychology and Education*. 1994;9(3):18-29. (Persian)
  29. Shayan A, Bagherzadeh F, Shahbazi M, Choobineh S. The effect of two types of exercise (endurance and resistance) on attention and brain derived neurotropic factor levels in sedentary students. *Motor Development and Learning*. 2015;6(4):433-452.
  30. Chen CC, Chen CJ, Wu D, Chi NF, Chen PC, Liao YP, et al. BDNF Val66Met polymorphism on functional MRI during n-back working memory tasks. *Medicine*. 2015;94(42):e1586.
  31. Canivet A, Albinet CT, Andre N, Pylouster J, Rodriguez-Ballesteros M, Kitzis A, et al. Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2015;12(1):1-9.
  32. Ghisletta P, Backman L, Bertram L, Brandmaier AM,

- Gerstorf D, Liu T, et al. The Val/Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene predicts decline in perceptual speed in older adults. *Psychology and Aging*. 2014;29(2):384-392.
33. Montag C, Felten A, Markett S, Fischer L, Winkel K, Cooper A, et al. The role of the BDNF Val66Met polymorphism in individual differences in long-term memory capacity. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2014;54(4):796-802.
34. Jasinska KK, Molfese PJ, Kornilov SA, Mencl WE, Frost SJ, Lee M, et al. The BDNF Val66Met polymorphism influences reading ability and patterns of neural activation in children. *PloS One*. 2016;11(8):e0157449.
35. Bielinski M, Lesiewska N, Jaracz M, Tomaszewska M, Sikora M, Mieczkowski A, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in context of executive functions and working memory in obese patients. *Neuropsychiatry*. 2018;8(1):111-118.
36. Marques-Iturria I, Garolera M, Pueyo R, Segura B, Hernan I, Garcia-Garcia I, et al. The interaction effect between BDNF val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(3):245-253.
37. Harrisberger F, Spalek K, Smieskova R, Schmidt A, Coyne D, Milnik A, et al. The association of the BDNF Val66Met polymorphism and the hippocampal volumes in healthy humans: A joint meta-analysis of published and new data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;42:267-278.
38. Kim A, Fagan AM, Goate AM, Benzinger TL, Morris JC, Head D, et al. Lack of an association of BDNF Val66Met polymorphism and plasma BDNF with hippocampal volume and memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2015;15(3):625-643.