

The Effect of Exercise on the Memory Improvement: a Review of Cellular and Molecular Mechanisms

Farzaneh Alivand^{1,2}, Fariba Karimzadeh^{3*}

¹Department of Cellular and Molecular Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

³Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 20 Sep 2015

Accepted: 29 Oct 2015

ABSTRACT

Introduction: The effects of exercise and physical activity on the function of various human organs, such as heart, lung, and skeletal muscle have long been known. In recent years, more attention has been focused on the effects of exercise on the nervous system and memory. Recently, it has been shown that the brain responds to the physical activities in the anatomical, cellular, and molecular levels. It is surprising that many of these changes occur in some brain structures that involve in the memory, learning, and cognitive functions. It has been shown that exercise can improve mental performance and enhances learning and memory. **Conclusion:** Both structural and functional changes of the brain in response to exercise play a crucial role in improvement of the memory and learning. The present study was reviewed the mechanisms involved in the memory and learning improvement followed by exercise.

Key words:

1. Exercise
2. Hippocampus
3. Memory
4. Learning

* **Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

E-mail: Fariba_karimzade@yahoo.com

تأثیر ورزش بر تقویت حافظه: مروری بر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی

فرزانه علیوند^{۱،۲}، فریبا کریم زاده^{۳*}^۱گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران^۳مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۷ آبان ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۲۹ شهریور ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: اثرات ورزش و فعالیت بدنی بر عملکرد اندام‌های مختلف انسان، مانند قلب، ریه و ماهیچه‌های اسکلتی از دیرباز شناخته شده است. در سال‌های اخیر توجه بیشتری به اثرات ورزش بر روی سیستم عصبی و حافظه شده است. به‌تازگی نشان داده شده است که مغز به فعالیت‌های فیزیکی در سطوح آناتومیکی، سلولی و مولکولی پاسخ می‌دهد. شگفت‌آور است که بسیاری از این تغییرات در بعضی از ساختارهای مغزی که در حافظه، یادگیری و عملکردهای شناختی درگیرند، رخ می‌دهند. نشان داده شده است که ورزش می‌تواند عملکرد ذهنی را بهبود بخشد و یادگیری و حافظه را افزایش دهد. **نتیجه‌گیری:** هر دو تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در پاسخ به ورزش، نقش مهمی را در بهبود حافظه و یادگیری ایفاء می‌کنند. مطالعه حاضر به مرور مکانیسم‌های درگیر در بهبود حافظه و یادگیری به دنبال ورزش پرداخته است.

کلید واژه‌ها:

۱. ورزش
۲. هیپوکامپ
۳. حافظه
۴. یادگیری

* نویسنده مسئول: فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: Fariba_karimzade@yahoo.com

مقدمه

در شکل‌گیری و تثبیت حافظه هستند (۱۰).

در واقع حافظه فرایندی است که توسط آن اطلاعات اکتسابی از طریق یادگیری ذخیره شده و مجدداً بازخوانی می‌شود (۹). برای اینکه یک تجربه قسمتی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری پایدار ایجاد گردد که نشانه آن تجربه در مغز باشد. مطالعات رفتاری و زیست‌شناسی نشان می‌دهند که یادگیری و حافظه از فرایندهای متعدد مجزایی تشکیل شده‌اند. یادگیری فرایند کسب اطلاعات جدید از دنیای اطراف بوده در حالی که حافظه به قابلیت حفظ و بازخوانی این اطلاعات گفته می‌شود (۱۱). حافظه بر طبق مدت زمان ماندگاری اطلاعات به انواع حافظه لحظه‌ای، کوتاه مدت و بلند مدت طبقه بندی می‌شود (۱۲).

بخش‌هایی از قشر مغز مانند قشر جلوی پیشانی^۱ جهت تشکیل حافظه ضروری است. تشکیل حافظه از یک تجربه یادگیری شده در قشر مغز آغاز می‌شود، سپس اطلاعات در این ناحیه پردازش شده و با ساختمان‌ها و تشکیلات لیمبیک^۲ زیر قشری ارتباط داده می‌شود. قشر جلوی پیشانی ورودی‌های حسی را از سیستم لیمبیک دریافت می‌کند. پس از پردازش اطلاعات و تجربه‌ها، این داده‌ها در مکان‌هایی که سبب تثبیت و ذخیره حافظه می‌شوند قرار می‌گیرند، به این ترتیب که داده‌های پردازش شده به هیپوکامپ (جایی که اطلاعات طی چند دقیقه تا چند ساعت به صورت یک فرم پایدارتر از ذخیره تثبیت می‌شوند) منتقل می‌شوند (۱۳).

با وجود مطالعات فراوان در محیط آزمایشگاهی هنوز مکانیسم‌های دخیل در پدیده یادگیری به خوبی شناخته نشده است. سیناپس‌هایی که در معرض تحریک عصبی پیش‌سیناپسی تکرار شونده قرار می‌گیرند، تغییراتی را در تحریک پذیری نورون‌های پس‌سیناپسی به وجود می‌آورند (تصویر ۱). این تغییرات شامل تسهیل در فعال شدن نورون‌ها، تغییر در الگوی رهایش ناقلین عصبی^۳ و تشکیل پیامبر ثانویه است که این تغییرات سبب یادگیری می‌شوند (۱۴).

تحقیقات نشان می‌دهد که برای تثبیت یادگیری، در حافظه بلند مدت نیاز به گذشت زمان می‌باشد. در واقع در علم اعصاب، شکل‌گیری حافظه شامل چهار مرحله اساسی اکتساب، تثبیت، ذخیره سازی و فراخوانی است. مرحله تثبیت حافظه یکی از مراحل مهم در پردازش اطلاعات به شمار می‌رود و منجر به انتقال اطلاعات حافظه از یک مرحله ابتدایی ناپایدار به وضعیتی پایدار می‌شود (۹). تسهیل سیناپسی یکی از ابتدایی‌ترین و سریع‌الوقوع‌ترین فرایندهای فیزیولوژی دخیل در تشکیل حافظه می‌باشد. با این حال رایج‌ترین مدل آزمایشگاهی برای مطالعه حافظه، تقویت بلند مدت (LTP)^۴ است (۱۶).

تحقیقات اخیر با استفاده از مهندسی ژنتیک سعی در شناخت مکانیسم‌های درگیر در ایجاد حافظه دارند. این مطالعات در جهت شناخت پیام‌رسانی‌های سلولی و هسته‌ای می‌باشند که

امروزه به ورزش و فعالیت جسمانی نه تنها به عنوان روشی برای گذراندن اوقات فراغت، بلکه به عنوان ضرورتی غیرقابل چشم‌پوشی برای سلامت و بهزیستی می‌نگرند. ثمرات مثبت ورزش و فعالیت بدنی منظم در پژوهش‌های مختلف تأیید شده است (۱، ۲). مدت‌هاست که فواید ورزش برای قلب و عروق شناخته شده است اما امروزه مشخص شده است که ورزش برای همه بدن و حتی مغز سودمند است (۲). ورزش جریان خون را در کل بدن افزایش می‌دهد و بالطبع جریان خون در مغز نیز افزایش می‌یابد (۳).

به نظر می‌رسد افزایش جریان خون در مغز فرایند از دست رفتن بافت سلولی مغز را که در حدود ۴۰ سالگی شروع می‌شود را کند می‌کند و باعث بهبود عملکرد مغزی می‌شود. فعالیت بدنی به طور گسترده به عنوان یک راهبرد رفتاری به منظور افزایش سلامتی عمومی از جمله عملکرد ذهنی پذیرفته شده است. از این رو سلامتی مغز یکی از اهداف مهم در زندگی انسان‌ها بوده که جهت دست یافتن به این هدف، ورزش می‌تواند کارساز باشد (۴). انجام ورزش مستلزم کار هدفمند دستگاه عصبی است که پیام‌های مهم را به عضلات ارسال می‌کند. ورزش موجب بهبود سیستم عصبی و هماهنگی بهتر عضلات و اعصاب خواهد شد. از آن جایی که اعصاب، رشته‌های ارتباطی مغز با اعضای بدن هستند فعالیت اعضای بدن تحت تأثیر مغز قرار می‌گیرد. ورزش اعصاب ارادی را به طور مستقیم و اعصاب غیرارادی را به طور غیر مستقیم تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵، ۶).

تحقیقات حاکی از آن است که سلول‌های مغزی بر خلاف آنچه که در گذشته تصور می‌شد در دوران زندگی نیز تولید می‌شوند و با انجام ورزش می‌توان سیناپس‌های بهتری داشت. سیناپس‌ها محل ارتباط بین نورون‌ها هستند که به ذخیره‌سازی اطلاعات کمک می‌کنند. انجام ورزش باعث تولید سلول‌های مغزی جدید در ناحیه هیپوکامپ مغزی می‌شود که محل اصلی یادگیری و حافظه است (۷). اخیراً تحقیقات زیادی در مورد تأثیر ورزش بر عملکرد مغز انجام گرفته و مکانیسم‌های بیولوژیکی متعددی در مورد اثرات ورزش و فعالیت فیزیکی بر عملکرد مغز پیشنهاد شده است. همان‌طور که گفته شد، یکی از تأثیرات مهم ورزش بر عملکرد مغز در انسان، بهبود حافظه است (۸). این مطالعه سعی بر مرور مکانیسم‌های دخیل در بهبود حافظه به دنبال ورزش و فعالیت فیزیکی دارد.

حافظه چیست؟

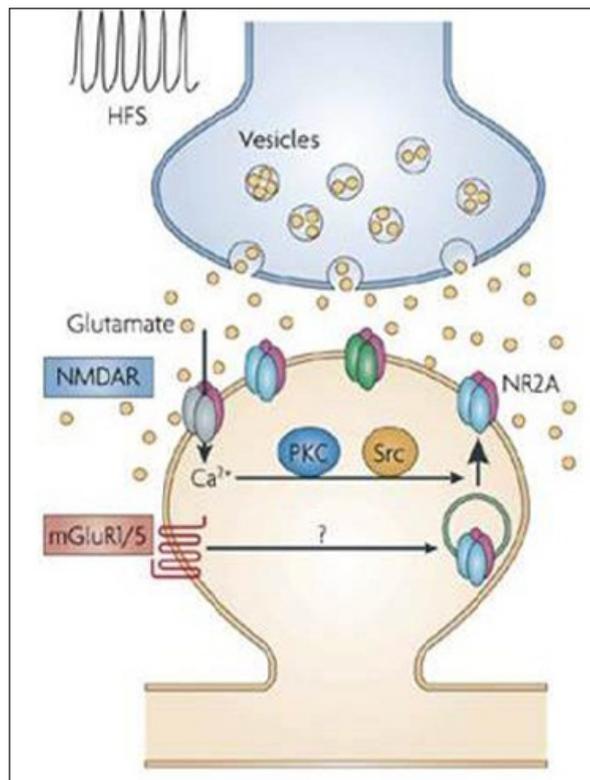
حافظه قابلیت کسب، نگهداری و بازیابی اطلاعات است که به طرق مختلفی طبقه بندی می‌گردد (۹). مکانیسم‌های پیچیده‌ای در فرایند یادگیری و حافظه نقش دارند که در نهایت منجر به تغییرات بیوشیمیایی، ریخت‌شناسی و فیزیولوژیک در سطح سیناپسی و شبکه‌های عصبی می‌گردد. پدیده تسهیل سیناپسی و تقویت و تضعیف بلند مدت سیناپسی جزء اساسی‌ترین مکانیسم‌های درگیر

¹ Prefrontal cortex

² Limbic system

³ Neurotransmitters

⁴ Long-term potentiation



تصویر ۱- تصویر از تغییرات ساختاری در پایانهٔ پس‌سیناپسی به دنبال القای LTP به دنبال تحریکات پی در پی ناقلین عصبی تحریکی از جمله گلوتمات از پایانهٔ پیش‌سیناپسی آزاد می‌گردد. با فعال شدن گیرنده‌های NMDA و رها شدن کلسیم به داخل نورون، آبشار پیام‌های درون سلولی آغاز شده و منجر به تغییرات ساختاری از جمله افزایش تعداد گیرنده‌های NMDA در سطح غشای سلول پس‌سیناپسی می‌گردد (HFS: High frequency stimulation, PKC: Protein Kinase C, Src: Src-family protein kinases) (۱۵).

موجود در ارتباط با چگونگی پردازش اطلاعات در هیپوکامپ، به نظر می‌رسد که این ناحیه از مغز برای ذخیرهٔ اطلاعات خاص و از نوع آگاهانهٔ آن ضروری است (۲۱، ۱۹). برخی از سیناپس‌های هیپوکامپ قابلیت تغییر عملکرد و دوام بخشیدن به آن در طول زمان را دارند که در واقع انعطاف پذیری این نورون‌ها را نشان می‌دهد و نمونه‌های بارز آن پیدایش تقویت طولانی مدت در این سیناپس‌هاست. به نظر می‌رسد این تغییرات سیناپسی ماندگار در برخی از انواع حافظه و یادگیری دخالت دارند (۲۰).

مکانیسم‌های بیولوژیک دخیل در افزایش حافظه به دنبال ورزش

مطالعات انجام شده بر روی انسان و حیوان نشان می‌دهد که ورزش باعث به تأخیر انداختن فرایند پیری، افزایش طول عمر و عملکرد مغز (شامل افزایش شکل پذیری سیناپسی و افزایش یادگیری و حافظه) و کمک به بهبودی بیماری‌های عصبی ناشی از پیری می‌شود (۲). در سال‌های اخیر توجه بیشتری به تأثیر ورزش بر سیستم عصبی و حافظه شده است، لذا این مطالعه به بررسی اثر ورزش بر تثبیت حافظه پرداخته است.

ورزش و هورمون‌های مؤثر بر حافظه

در فعالیت‌های ورزشی هورمون اندورفین^۷ آزاد می‌گردد که تمرکز بیشتر و توانایی ماندگاری بیشتر بر اولویت‌های مغز را به دنبال دارد. در واقع مغز این توانایی را پیدا می‌کند تا به مدت طولانی‌تری

می‌تواند جهت تسهیل القاء و یا افزایش ثبات شکل پذیری سیناپسی دچار تغییر شوند و لذا اکتساب و نگهداری اطلاعات را تقویت کند (۱۷، ۱۶). هیپوکامپ از جمله مناطق حساس در دستگاه لیمبیک است که نقش به‌سزایی در حافظه و یادگیری دارد (۱۸). مطالعات، نشان‌دهندهٔ تأثیر فعالیت بدنی در بروز سازگاری‌های CNS^۵ به‌خصوص در هیپوکامپ می‌باشد، به‌طوری که فعالیت بدنی منجر به نورون زایی^۶ و همچنین تغییر پلاستیسیتهٔ سیناپسی در شکنج دنداندار از تشکیلات هیپوکامپ موش‌ها می‌گردد که این امر موجب بهبود عملکرد در آزمایشات رفتاری به‌ویژه یادگیری و حافظه می‌شود (۱۷).

هیپوکامپ

نقش اصلی هیپوکامپ، تأمین محرکی است که موجب تبدیل حافظهٔ کوتاه مدت به حافظهٔ بلند مدت می‌شود، به این معنی که نوعی سیگنال به ناحیهٔ انبارکنندهٔ حافظهٔ بلند مدت می‌فرستد و دستور ذخیرهٔ اطلاعات را صادر می‌کند. ساز و کار عمل هرچه باشد، تثبیت خاطرات بلند مدت بدون هیپوکامپ امکان ندارد و چون یادگیری نیز از مقایسه و اعمال حافظه‌ای می‌باشد، نقش هیپوکامپ در روند ابتدایی یادگیری بسیار مهم است (۲۰، ۱۹).

نقش هیپوکامپ در تثبیت حافظه

تحقیقات نوروفیزیولوژیک نقش کلیدی را برای هیپوکامپ در برخی از انواع یادگیری و حافظه نشان داده‌اند. علی‌رغم کم بودن اطلاعات

^۵ Central nervous system

^۶ Neurogenesis

^۷ Endorphin

^۸ Rats

فیبروبلاستی) باعث حمایت و رشد انواع نورون‌های مغزی می‌شود (۳۰). همچنین گزارش شده که ورزش از طریق تأثیر بر ترشح ناقلین عصبی مانند استیل کولین، گابا آمینوبوتیریک اسید^{۱۳} و مونوآمین‌ها به شکل غیر مستقیم می‌تواند بر بیان ژن فاکتورهای نوروتروفیک تأثیر بگذارد.

BDNF پروتئینی است که توسط ژنی به نام BDNF کد می‌شود. این فاکتور از خانواده نوروتروفین‌هاست که سبب گسترش شبکه عصبی می‌شود. فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز یکی از مهم‌ترین اعضای این خانواده بوده و با اتصال به گیرنده‌های^{۱۴} تیروزین کینازی خاصی سبب راه اندازی آبشارهای درون یاخته‌ای و در نهایت تولید و تمایز نورون‌های نو می‌شود (۳۱). این فاکتور به‌عنوان یک میانجی برای اثرات سیناپسی، اتصالات عصبی و پلاستیسیته در مغز می‌باشد. ورزش باعث افزایش سطوح mRNA ژن BDNF در هیپوکامپ می‌شود. بیان بالای ژن BDNF در هیپوکامپ و قشر مخ نشان‌دهنده نقش حیاتی این پروتئین در عملکرد صحیح مغز می‌باشد به طوری که کاهش بیان آن در هیپوکامپ ممکن است به بروز عوامل پاتوژنیک شایعی همچون بیماری آلزایمر و افسردگی منجر شود (۳۲، ۳۳).

بر طبق نتایج آزمایش‌هایی که اخیراً در رابطه با تأثیر ورزش بر حافظه انجام شده، افزایش میزان تولید BDNF می‌تواند بر یادگیری و حافظه تأثیر مثبت داشته باشد (۳۴). بنابراین در نتیجه تمرینات ورزشی، میزان جریان خون در مغز، تعداد سلول‌های مغز در ناحیه هیپوکامپ و ترشح مولکول‌های حفاظتی مانند BDNF افزایش می‌یابد (۳۵). مجموعه این فرایندها می‌تواند موجب بهبود حافظه و به تعویق انداختن بیماری آلزایمر شوند (۳۶). همچنین از آن جایی که ورزش باعث افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروق در مغز می‌شود ممکن است باعث تشکیل مویرگ‌های جدید در قسمت‌های مختلف مغز شود و بدین ترتیب موجب افزایش خونرسانی مغز گردد (۳۷). در تصویر ۲ به طور مختصر تأثیرات افزایش فاکتورهای رشد به دنبال ورزش بر عملکرد سیستم عصبی به تصویر کشیده شده است.

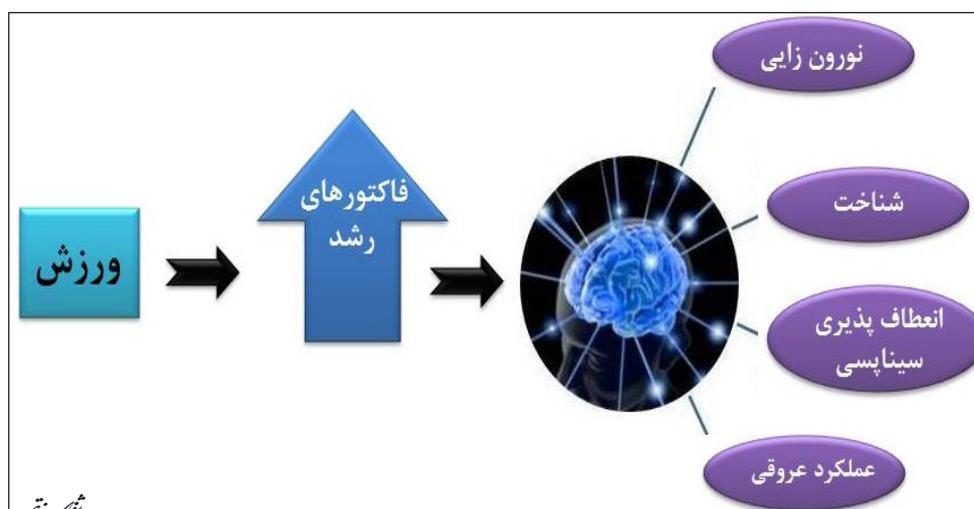
بر اولویت‌های ذهنی متمرکز باشد (۲۲-۲۴). کته کولامین‌ها گروهی از مواد شیمیایی مانند نوراپی نفرین، اپی نفرین و دوپامین هستند که به‌عنوان انتقال دهنده شیمیایی عمل می‌کنند. نوراپی نفرین و دوپامین بر یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارند. تمرینات منظم، ترشح این ترکیبات را افزایش داده و مقدار آن‌ها را در پلاسما خون زیاد می‌کند. بنابراین انجام تمرینات ورزشی به طور منظم می‌تواند از طریق افزایش ترشح انتقال‌دهنده‌های شیمیایی، موجب تقویت حافظه و تغییرات خلقی شود (۲۵، ۲۶). اندورفین‌ها دسته‌ای از مواد شیمیایی هستند که از نورون‌های مغز ترشح می‌شوند و آثار شبه افیونی دارند (ضد درد و آرام‌بخش).

ورزش و تغییرات ساختاری مغز مؤثر در حافظه

تحقیقات نشان داده‌اند که ورزش در موش‌های صحرایی^۸ جوان باعث افزایش تعداد سلول‌های جدید در هیپوکامپ شده و موجب بهبودی عمل مغز می‌شود (۲۷، ۳). همچنین در مطالعات فیزیولوژیک نشان داده شده است که حرکات بدنی فعالیت الکتریکی هیپوکامپ را افزایش می‌دهد که علت آن می‌تواند تغییر فعالیت نورونی و ناقلین عصبی باشد (۲۸). بررسی اثر ورزش هوازی در موش‌های صحرایی جوان نشان می‌دهد که ورزش یادگیری فضایی و دانسیته نورونی هیپوکامپ را در شکنج دندانه‌دار^۹ و قسمت‌های دیگر هیپوکامپ بدون تغییر در میزان آپوپتوزیس^{۱۰} افزایش می‌دهد و باعث بهبودی حافظه کوتاه مدت می‌گردد. پژوهشگران معتقدند تمرینات ورزشی ممکن است موجب تقویت ساختار هیپوکامپ در انسان شود (۲۹).

ورزش و فاکتورهای نوروتروفیک مؤثر در حافظه

ورزش موجب افزایش سطح پروتئین نوروتروفین^{۱۱} می‌شود که می‌تواند یکی از دلایل افزایش حجم هیپوکامپ باشد. نوروتروفین ماده‌ای است که زنده ماندن و بازسازی سلول‌های عصبی را تقویت می‌کند و باعث تقویت و تحریک و رشد نورون‌ها شده و برای به خاطر سپردن و حافظه ضروری است (۲۸). فاکتورهای نوروتروفیک (مانند BDNF^{۱۲}، فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد



تصویر ۲- تصویر نمادین از افزایش فاکتورهای رشد به دنبال ورزش و تأثیر آن بر افزایش نورون زایی، پلاستیسیته، عملکرد عروقی و شناختی.

⁹ Dentate gyrus

¹⁰ Apoptosis

¹¹ Neurotrophin

¹² Brain-derived neurotrophic factor

¹³ Gaba amino butyric acid (GABA)

¹⁴ Receptors

ورزش و فاکتور نیتریک اکساید

سلول‌های گابارژیک هیپوکامپ ترشح می‌شود به گیرنده‌های خود متصل می‌شود و باعث دایمریزاسیون پروتئین آداپتور Dab1^{۱۵} می‌شود. فسفریلاسیون تیروزین انتهایی در پروتئین آداپتور باعث فسفریلاسیون و فعالسازی تیروزین کینازهای غیر رسپتوری اعضای خانواده SRC^{۱۶} می‌گردد (۴۴، ۴۱). این فعالسازی منجر به فسفریلاسیون آمینواسید تیروزین در زیرواحدهای (2ANR و NR2B) گیرنده‌های NMDA^{۱۷} می‌گردند و علاوه بر اینکه منجر به تحریک و افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA می‌شود، از آندوسیتوز آن‌ها جلوگیری کرده و منجر به احیاء عملکرد این گیرنده‌ها می‌گردند (۴۵). این گیرنده‌ها نقش مهمی در تسهیل سیناپسی داشته و برخی اشکال یادگیری و حافظه را ایجاد می‌کنند. همچنین ذکر شده است فعال شدن گیرنده‌های ANMD عنصر کلیدی برای القاء تقویت بلند مدت است (۴۶). برخی تحقیقات نشان داده‌اند افزایش بیان این گیرنده‌ها در موش‌های بالغ سبب افزایش حافظه فضایی شده است (۴۷).

نتیجه‌گیری

ورزش به‌عنوان یک روش غیر تهاجمی می‌تواند علاوه بر تأثیرات انکارناپذیر بر عملکرد بسیاری از ارگان‌های بدن از جمله سیستم تنفسی، قلبی-عروقی و گوارشی سبب تقویت حافظه و یادگیری گردد. این تأثیرات با تغییرات سلولی و مولکولی در ساختار مغز همراه است. افزایش اندورفین‌ها، کته‌کولامین‌ها، فاکتورهای نوروتروفیک، نیتریک اکساید و Reelin از جمله عوامل مؤثر و دخیل در تقویت حافظه به دنبال ورزش هستند. البته لازم به ذکر است که مسیرهای پیام‌رسان سلولی متعددی می‌تواند در پایدار ماندن این تغییرات دخیل باشند که مسلماً نیاز به بررسی و مطالعه بیشتر دارند.

طبق مطالعات انجام شده، ورزش باعث افزایش توانایی یادگیری و عمل حافظه از طریق افزایش نیتریک اکساید (NO)^{۱۵} در هیپوکامپ می‌شود. مطالعات اثبات کرده‌اند که اکسید نیتروژن نقش اساسی در میزان انعطاف‌پذیری سیناپس بازی می‌کند و باعث افزایش و جامع‌تر شدن یادگیری می‌شود (۳۸). نیتریک اکساید یکی از میانجی‌های عصبی مهم در ناحیه هیپوکامپ است که به صورت یک پیامبر برگشتی در روندهای شکل‌پذیری سیناپسی و در نتیجه یادگیری و حافظه دخیل می‌باشد (۳۹). مطالعات گذشته حاکی از ساخته شدن نیتریک اکساید در نوروهای هرمی^{۱۶} هیپوکامپی است. به دنبال کشف NO در بافت مغزی، این پیشنهاد به سرعت مطرح شد که به‌عنوان پیامبر برگشتی، نقل و انتقال سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در شکل‌پذیری سیناپسی دخیل است. فعال شدن گیرنده‌های گلوتامات منجر به فعال شدن نیتریک اکساید سنتتاز (NOS)^{۱۷} و تولید نیتریک اکساید و باعث فعال شدن پروتئین‌های هدف متعدد می‌گردد که روند یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۰).

ورزش و فاکتور Reelin

تکامل مغز مستلزم تکوین، مهاجرت و بلوغ اجزای سلولی آن می‌باشد. Reelin یکی از مهمترین عوامل شناخته‌شده در بلوغ نوروها و سیناپس زایی^{۱۸} است و مهاجرت نوروبلاست‌ها را از دوران جنینی تا پس از تولد تحت کنترل دارد (۴۱). ژن کدکننده Reelin بر روی کروموزوم ۵ موش و کروموزوم ۷ انسانی قرار دارد (۴۲، ۴۳). Reelin که از سلول‌های کاخال رتزیوس^{۱۹} (فراوان‌ترین نوروهای موجود در لایه اول قشر)، سلول‌های گرانولی مخچه و

منابع

- Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol*. 2012; 167(1): 1-12.
- Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*. 2013. doi: 10.1155/2013/657508.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. doi: 108(7): 3017-22.
- Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15(1): 99-108.
- Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012; 26(5): 424-9.
- Oya M, Itoh H, Kato K, Tanabe K, Murayama M. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 1999; 63(11): 843-8.
- Farioli-Vecchioli S, Tirone F. Control of the cell cycle in adult neurogenesis and its relation with physical exercise. *Brain Plasticity*. 2015; 1(1): 41-54.
- Snigdha S, de Rivera C, Milgram NW, Cotman CW. Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6. doi: 10.3389/fnagi.2014.00003.

¹⁵ Nitric-oxide

¹⁶ Pyramidal

¹⁷ Nitric-oxide synthase

¹⁸ Synaptogenesis

¹⁹ Retzius kaja

²⁰ The disabled-1 (Dab1) gene encodes a key regulator of reelin signaling

²¹ Tyrosine-protein kinase SRC

²² N-methyl-d-aspartic acid

9. Brady TF, Konkle T, Alvarez GA. A review of visual memory capacity: Beyond individual items and toward structured representations. *J Vis.* 2011; 11(4). doi: 10.1167/11.5.4.
10. Volk LJ, Bachman JL, Johnson R, Yu Y, Hugarir RL. PKM-[zgr] is not required for hippocampal synaptic plasticity, learning and memory. *Nature.* 2013; 493: 420-3.
11. Alkon DL, Amaral DG, Bear MF, Black J, Carew TJ, Cohen NJ, et al. Learning and memory. *Brain Res Rev.* 1991; 16(2): 193-220.
12. Brem A-K, Ran K, Pascual-leone A. Learning and memory. *Handbook of clinical neurology.* 2013; 116: 693-737.
13. Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron.* 2012; 76(6): 1057-70.
14. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2012; 4(1): doi: 10.1101/cshperspect.a005736.
15. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(6): 413-26.
16. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobio.* 2012; 22(3): 496-508.
17. Stuchlik A. Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Front Behav Neurosci.* 2014. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00106.
18. Preston AR, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol.* 2013; 23(17): R764-R73.
19. Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016. a018812. doi: 10.1101/cshperspect.a018812.
20. Isokawa M. Cellular signal mechanisms of reward-related plasticity in the hippocampus. *Neural Plast.* 2012; doi: 10.1155/2012/945373.
21. Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Alipour F, Mohammad Sadeghi S. Cellular and molecular pathways of learning and memory. *Shefaye Khatam.* 2014; 2(2): 81-8.
22. Veening JG, Barendregt HP. The effects of Beta-Endorphin: state change modification. *Fluids Barriers CNS.* 2015; 12(3). doi: 10.1186/2045-8118-12-3.
23. van Ree JM. Neuropeptides and psychopathology. *J Control Release.* 1994; 29(3): 307-15.
24. Klintsova AY, Hamilton GF, Boschen KE. Long-term consequences of developmental alcohol exposure on brain structure and function: therapeutic benefits of physical activity. *Brain Sci.* 2012; 3(1): 1-38.
25. Chowdhury R, Guitart-Masip M, Bunzeck N, Dolan RJ, Duzel E. Dopamine modulates episodic memory persistence in old age. *J Neurosci.* 2012; 32(41). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1278-12.2012.
26. Wimber M, Schott BH, Wendler F, Seidenbecher CI, Behnisch G, Macharadze T, et al. Prefrontal dopamine and the dynamic control of human long-term memory. *Transl Psychiatry.* 2011; 1. doi: 10.1038/tp.2011.15.
27. Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, Auer MK, Dormann C, Falfan-Melgoza C, et al. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Struct Funct.* 2014; 1-11.
28. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci.* 2013; 17(10): 525-44.
29. Mireku N, Power B, Thompson A. The effects of exercise on improved learning for the young. 2013; 1-6.
30. Maass A, Duzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage.* 2015. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084.
31. Rashidy-Pour A, Miladi-Gorji H, Safari M, Fathollahi Y. Enhancing hippocampal neuronal numbers in morphine-dependent rats by voluntary exercise through a brain-derived neurotrophic factor-mediated mechanism. *Middle. East J Rehabil Health.* 2015; 2(1). doi: 10.17795/mejrh-25589.
32. Ieraci A, Mallei A, Musazzi L, Popoli M. Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. *Hippocampus.* 2015; 25(11): 1380-92.
33. Samadi A. Exercise preconditioning and neuroprotection: a review of mechanisms. *Shefaye Khatam.* 2015; 3(1): 115-130.

34. Uysal N, Kiray M, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. *Biotech Histochem*. 2015; 90(1): 55-68.
35. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Moller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24(1): 1-10.
36. Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 39(2): 401-8.
37. Wang S, Chen L, Zhang L, Huang C, Xiu Y, Wang F, et al. Effects of long-term exercise on spatial learning, memory ability, and cortical capillaries in aged rats. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 945-54.
38. Galdino GS, Duarte ID, Perez AC. Central release of nitric oxide mediates antinociception induced by aerobic exercise. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48(9): 790-7.
39. Hunt S, Navalta JW. Nitric oxide and the biological cascades underlying increased neurogenesis, enhanced learning ability, and academic ability as an effect of increased bouts of physical activity. *J Sports Sci*. 2012; 5(3): 245-75.
40. Nishijima T, Okamoto M, Matsui T, Kita I, Soya H. Hippocampal functional hyperemia mediated by NMDA receptor/NO signaling in rats during mild exercise. *J Appl Physiol*. 2012; 112(1): 197-203.
41. Hesari F, Sales EK. Reelin and regular exercise in the brain cortex of healthy adult rats. *Journal of Animal Science Advances*. 2013; 3(11): 569-74.
42. Yang XB, Kang C, Liu H, Yang J. Association study of the reelin (RELN) gene with Chinese vaschizophrenia. *Psychiatr genet*. 2013; 23(3). doi: 10.1097/YPG.0b013e32835d705c.
43. Beckers MC, Bar I, Huynh-Thu T, Derroncourt C, Brunialti AL, Montagutelli X, et al. A high-resolution genetic map of mouse chromosome 5 encompassing the reeler (rl) locus. *Genomics*. 1994; 23(3): 685-90.
44. Seo T-B, Cho H-S, Shin M-S, Kim C-J, Ji E-S, Baek S-S. Treadmill exercise improves behavioral outcomes and spatial learning memory through up-regulation of reelin signaling pathway in autistic rats. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9(2): 220-9.
45. Hesari FS, Sales EK. Influence of short-term exercise on Reelin synthesis in the postnatal cerebral cortex of rats. *JNASCI*. 2013; 2(3): 1110-2.
46. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013; 64: 13-26.
47. Cao X, Cui Z, Feng R, Tang YP, Qin Z, Mei B, et al. Maintenance of superior learning and memory function in NR2B transgenic mice during ageing. *Eur J Neurosci*. 2007; 25(6): 1815-22.