

بررسی اثر مزمن فعالیت کاهش یافته به روش لیگاتوربندی عصب نخاعی بر بیان ژن KIF1B عصب سیاتیک رت های نر ویستار

عبدالرضا کاظمی^۱، مسعود رحمتی^۲، علی نژادزمانی^۳

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران (مؤلف مسؤول)، تلفن ثابت: ۰۳۴-۳۲۴۵۷۸۴۲،

a.kazemi@vru.ac.ir

۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران.

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان.

چکیده

مقدمه: اختلال در پروتئین های حرکتی درگیر انتقال آکسونی یکی از علائم رایج در بیماری های تخریب عصبی است. KIF1B یکی از این پروتئین های حرکتی درگیر در انتقال آکسونی است. هرچند گزارشات بسیاری در مورد اختلال این پروتئین و بیان آن در بیماری های مختلف سیستم عصبی مرکزی وجود دارد، با این حال مشخص نیست آیا در حالت فعالیت کاهش یافته به شکل لیگاتوربندی نخاع میزان بیان KIF1B را در اعصاب محیطی تغییر می دهد یا خیر. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر فعالیت کاهش یافته و درد نوروپاتیک بر بیان ژن KIF1B عصب سیاتیک رت های نر ویستار می باشد.

روش بررسی: ۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن 250 ± 30 گرم به دو گروه کنترل سالم (C) و گروه فعالیت کاهش یافته (SNL) تقسیم شدند. طی شش هفته پس از آن، آزمون های رفتاری درد نوروپاتیک در گروه های پژوهشی بطور مستمر انجام شد. در پایان هفته ششم تغییرات بیان ژن KIF1B در عصب سیاتیک با تکنیک Real time اندازه گیری شد.

نتایج: آزمون های رفتاری نشان دادند که لیگاتوربندی عصب نخاعی موجب آلوداینیای مکانیکی و پردردی حرارتی در گروه SNL می شود، که این آستانه درد کاهش یافته در تمام طول تحقیق مشاهده گردید ($P < 0.05$). همچنین در مقایسه با گروه C میزان بیان ژن KIF1B در عصب سیاتیک گروه SNL پائین تر بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: در پژوهش حاضر مشخص شد که فعالیت کاهش یافته به شکل SNL می تواند با علائم تخریب عصبی همچون پردردی، آلوداینی و بیان ژن کاهش یافته KIF1B مرتبط باشد. با توجه به اعمال فیزیولوژیک KIF1B در نوروپاتی به نظر می رسد این شرایط موجب اختلالات عملکردی در سیستم عصبی و عضلانی شود.

واژگان کلیدی: درد نوروپاتی، فعالیت بدنی کاهش یافته، انتقال آکسونی، KIF1B

وصول مقاله: ۹۳/۱۰/۱۰ اصلاحیه نهایی: ۹۴/۱/۱۸ پذیرش: ۹۴/۱/۲۴

مقدمه

انتقال آکسونی فرآیند حیاتی در نورون می‌باشد زیرا نورون-ها نیازمند ارتباط موثر با جسم سلولی و انتهای آکسونی خود هستند. انتقال آکسونی، پروتئین، چربی و میتوکندری مورد نیاز آکسون و پایانه‌های عصبی را فراهم کرده و مواد پسماند و پروتئین‌های ناقص را برای جلوگیری از ایجاد آسیب و سمیت دفع می‌کند. جدای از نقش آن در متابولیسم، انتقال آکسونی برای ارسال پیام‌های درون نورونی نیز حیاتی بوده و به نورون اجازه می‌دهد که به پیام‌های رشدی یا فشارهای استرسی به گونه‌ای موثر پاسخ دهد (۱). برای سهولت می‌توان انتقال آکسونی را به دو دسته تقسیم کرد: ۱- انتقال آکسونی سریع که مسئول انتقال وزیکول و میتوکندری‌ها است و ۲- انتقال آکسونی آهسته که پروتئین‌های سیتوپلاسمی (همانند آنزیم‌ها) و سایتواسکلتی (Cytoskeletal) (میکروتوبول‌ها و نوروفیلانمنت‌ها) را انتقال می‌دهد. این محموله‌ها در طول میکروتوبول‌ها به وسیله پروتئین‌های حرکتی حمل می‌شوند. به طور کلی، چنین انتقالی توسط دو دسته از پروتئین‌های حرکتی نورون-ها صورت می‌پذیرد که شامل کاینزین‌ها (kinesins) و داینین‌ها (Dyneins) هستند که به ترتیب انتقال رو به جلو و رو به عقب را وساطت می‌کنند (۲). کاینزین‌ها، پروتئین‌های حرکتی هستند که نقل و انتقال مواد مختلف را در آکسون‌ها را بر عهده دارند و تاکنون در پستانداران، ۱۵ نوع از کاینزین‌ها شناسایی شده‌اند. KIF1B نیز یکی از اعضای خانواده کاینزین-۳ است که در آکسون مواد را از جسم سلولی به سیناپس منتقل می‌کند (۳). به طور ویژه در سلول‌های عصبی KIF1B در انتقال رو به جلو میتوکندری (۴) و وزیکول‌های پیش سیناپسی (۵) دخالت دارد.

به خوبی نشان داده شده است که اختلال در پروتئین‌های حرکتی درگیر انتقال آکسونی یکی از مهمترین شاخص بیماری‌های تخریب عصبی است (۶). نوروپاتی یکی از اختلالات ناشی از بیماری‌های مختلف است که بسیاری از

افراد در سراسر جهان به آن مبتلا هستند. درد نوروپاتی، دردی است که از آسیب یا بیماری اعصاب حسی پیکری (Somatosensory) حاصل شده و موجب اختلالات بسیار عملکردی در فرد شده و با علائمی همچون آلوداینیا، پردردی و درد خودبخود ظاهر می‌شود (۷). علاوه بر تغییرات در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، درد نوروپاتیک موجب کاهش سطح فعالیت جسمانی و حرکتی بیماران شده و آن‌ها را در معرض فعالیت بدنی کاهش یافته و عوارض ناشی از آن همچون بیماری قلبی-عروقی و عضلانی قرار می‌دهد (۸و۹). فعالیت کاهش یافته ناشی از درد نوروپاتیک ممکن است با اختلالات پروتئین‌های مرتبط با انتقال آکسونی همراه باشد که شناخت پاتولوژی آن ممکن است ما را در رسیدن به راه‌های مقابله با آن یاری دهد. تاکه‌مورا (Takemura) و همکاران (۱۰) به بررسی بیان مختلف پروتئین‌های کاینزین در مغز موش‌ها در مدل خراش عصب سیاتیک (Sciatic Nerve Crush) پرداختند. با این حال کمتر مطالعه‌ای را می‌توان یافت که به بررسی تاثیر مزمن فعالیت کاهش یافته را به شکل لیگاتوربندی عصب نخاعی (SNL) (Spinal Nerve Ligation) بر پروتئین‌های حرکتی درگیر انتقال آکسونی پرداخته باشد. از این رو در تحقیق حاضر هدف بررسی میزان بیان ژن KIF1B (KIF1b Gene Expression) (KIFGE) در عصب سیاتیک رت‌ها در مدل فعالیت کاهش یافته به شکل SNL می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه به روش تجربی بر روی ۱۰ سر موش صحرایی (Rat) نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی 250 ± 20 گرم انجام گرفت. جهت آشنائی با محیط حیوانخانه، حیوانات پس از خریداری در شرایط دمایی 22 ± 4 درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس نگهداری و با

غذای مخصوص و آب تغذیه شدند. قبل از شروع پروتکل، رت‌ها بر اساس همسان‌سازی وزن به دو گروه کنترل سالم (تعداد=۵) (C) و گروه فعالیت کاهش یافته (تعداد=۵) (SNL) تقسیم شده و هر روز به وضعیت بهداشتی حیوانات رسیدگی می‌شد. در سراسر دوره پژوهش موش‌ها توسط دو نفر نیز جابه‌جا و دستکاری شدند و تمام فرآیندهای پژوهش حاضر مطابق با کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات که توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان مورد بررسی و تایید قرار گرفت بود، انجام گردید.

لیگاتوربندی نخاع

مدل SNL روشی است که بطور گسترده برای مطالعه مکانیسم‌های درد نوروپاتی و تاثیر داروها و رفتارهای مرتبط با درد مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). جهت ایجاد مدل SNL، ابتدا رت‌ها با سدیم پنتوباریتول (۶۰ میلی گرم در هر کیلوگرم بصورت درون صفاقی) بیهوش شده و سپس عصب پنجم کمری نخاعی آن‌ها بر اساس روش کیم و چانگ (۱۲) بطور محکم گره زده شد. بطور خلاصه در این روش، پس از اطمینان از بیهوشی حیوان عضلات بین مهره-ای در سطح مهره چهارم کمری و دوم خاجی جدا شده و زائده عرضی مهره ششم کمری برداشته شد. عصب پنجم کمری سمت چپ نخاع مشخص و با ظرافت از اعصاب مجاور جدا می‌گردید. عصب پنجم کمری بطور محکم با استفاده از نخ مخصوص Thread silk، دقیقاً در انتهای دیستال جهت اطمینان از ایجاد اختلال در تمام فیبرها گره زده شد. همچنین، جهت اجتناب از آسیب به عصب چهارم کمری، دقت بالایی مبذول گردید. تنها حیواناتی در ادامه آزمایش لحاظ شدند که درد نوروپاتی را در آزمون‌های رفتاری نشان دادند. در گروه C نیز پوست و عضله در ناحیه بالای ران برش داده شد و پس از نمایان شدن عصب سیاتیک، پوست و عضله بدون دستکاری عصب با نخ بخیه ۰/۴ سیلک بخیه زده شد. به منظور سازگاری جهت آزمایش‌های رفتاری نیز حیوانات پیش از لیگاتوربندی نخاع

به مدت ۳ روز در معرض آزمون‌های رفتاری (۲ بار برای هر آزمایش) قرار گرفتند. بدین صورت که حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه رفتار درد، بدون اجرای واقعی آزمایش، به مدت ۲۰-۳۰ دقیقه در محیط اصلی آزمایش قرار می‌گرفتند. سرانجام، به منظور ثبت اولیه میزان رفتارهای درد، پس از اجرای اولیه آزمون‌ها، عملیات لیگاتور بندی انجام شد. هر هفته پس از لیگاتوربندی، با اجرای مجدد آزمون-های رفتاری درد و پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نوروپاتی، حیواناتی که پردردی و آلودینیا را در گروه SNL نشان دادند به عنوان آزمودنی در پژوهش در نظر گرفته شدند. تا پایان پژوهش آزمون‌های رفتاری به منظور تأیید وجود درد نوروپاتی در آزمودنی‌ها هر هفته اجرا گردید (۱۳).

آزمون‌های رفتاری

به منظور اندازه‌گیری آلودینیا مکانیکی، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی متر قرار گرفت. جهت عادت کردن حیوانات به محیط جدید، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، درون محفظه شفاف و بر روی صفحه مشبک قرار گرفتند. به منظور سنجش آلودینیا مکانیکی، از تارهای مختلف Von Ferry در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۶۰، ۲۶، ۱۵، ۸، ۶، ۴، ۲) ساخت شرکت Stoltz, USA جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع شد و در صورت عدم ایجاد پاسخ، به ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده گردید. چنانچه ۲ بار متوالی، پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌گردید، همان وزنه به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه (Paw Withdrawal Threshold) (PWT) ثبت شد و آزمون خاتمه یافت. چنانچه حیوان به هیچ یک از تارها، از جمله تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته شد. همچنین، هر آزمایش ۳ بار و به تناوب حداقل ۳

دقیقه تکرار شد و میانگین آنها به عنوان آستانه پس کشیدن پنجه منظور گردید (۱۴).

جهت سنجش پردردی حرارتی از روش Hargreaves و همکاران (۱۵) با کمی تغییر استفاده گردید. بطور خلاصه در این روش با استفاده از دستگاه Radiant Heat Plantar Test (Ugo Bassil, Italy) حیوانات در سه اتاقک از جنس پلکسی گلاس (طول و عرض ۲۲ و ارتفاع ۳۰ سانتی متر) و بر روی یک صفحه پلکسی گلاس تمیز قرار گرفتند. پس از ۳۰ دقیقه سازگاری حیوان با محیط جدید، با جابه جایی منبع متحرک تابش نور حرارتی، بخش میانی کف پای حیوان از میان سطح پلکسی گلاس در معرض تشعشع ثابت حرارتی قرار گرفت. پس از تابش نور حرارتی توسط دستگاه به کف پای حیوان، تایمر فعال شد و با کشیدن پا، تابش نور قطع و تایمر متوقف گردید و با ثبت زمان تاخیر در PWL میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب رسان حرارتی مورد سنجش قرار گرفت. هر پا بطور متناوب و با فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه، برای سه بار آزمایش و میانگین آنها به عنوان آستانه درد حرارتی ثبت شد. همچنین، جهت جلوگیری از آسیب بافت، Cut Off آزمایش ۴۰ ثانیه در نظر گرفته شد. در نهایت، پردردی حرارتی به عنوان درصد حداکثر اثر ممکن^۱ (MPE) با استفاده از فرمول زیر محاسبه می گردید: ((تاخیر پایه - زمان Cut Off) / (تاخیر پایه - تاخیر پس از لیگاتوربندی نخاع) × ۱۰۰) = %MPE (۲۸). همچنین، میانگین سه اندازه گیری اولیه به عنوان تاخیر پایه در نظر گرفته شد.

استخراج نمونه

۴۸ ساعت پس از پایان دوره ۶ هفته، رت ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) (۱۰ بی هوش و سگمنت های نخاعی تشکیل دهنده عصب سیاتیک (L4-L6) که در رت، میان دنده های-T10

(mm 25-20) T12 قرار گرفته اند. با برش در پایین ترین بخش ممکن بلافاصله استخراج شد. تمامی نمونه ها در نیتروژن منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شدند.

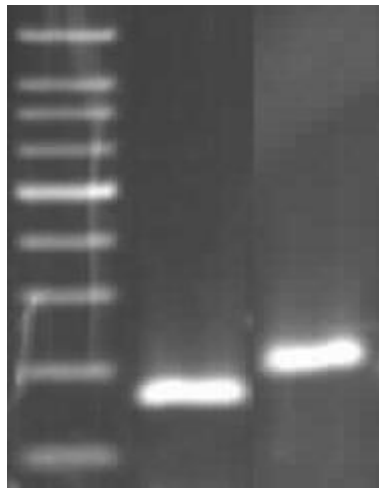
KIFGE

سنجش حدود ۵۰ میلی گرم بافت نخاع جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به منظور برداشتن اجزاء پروتئینی، محصول حاصل در ۴۰ C، ۱۰ min، g12000 سانتریفوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۵/۰ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در ۴۰ C، ۱۵ min، g12000 سانتریفوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۵/۰ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ۴۰ C، ۱۰ min، g12000 سانتریفوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ μL آب RNase-Free حل گردید. غلظت RNA مورد سنجش قرار گرفت (Eppendorff, Germany) و نسبت جذبی ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از gp1 از RNA و با استفاده از Random hexamer primer آنزیم Mmuvl Reverse transcriptase انجام گرفت. اندازه گیری سطوح بیان mRNA dynein از روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix USA Applied Biosystems انجام شد (Macrogen Inc., Seoul, Korea). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ μL و هر واکنش به صورت duplicate صورت پذیرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن های KIF1B و GAPDH در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکروژن (Macrogen Inc., Seoul, Korea) انجام شد. از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. برای بررسی دقت طراحی پرایمرها، محصولات PCR بر روی

¹ - Maximum Possible Effect

(جدول ۱). میزان بیان ژن های موردنظر نیز با روش $-\Delta\Delta CT$ محاسبه شد.

ژل آگاروز run شد (شکل ۱). برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل ۹۵ به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود



شکل ۱: تصویر الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز. از چپ به راست برای ژن های KIF1B (210 bp) و GAPDH (180 bp)

جدول ۱- مقادیر آستانه چرخه (Cycle Threshold) ژن های KIF1B و GAPDH در گروه های مختلف (Mean $\pm$ SD).

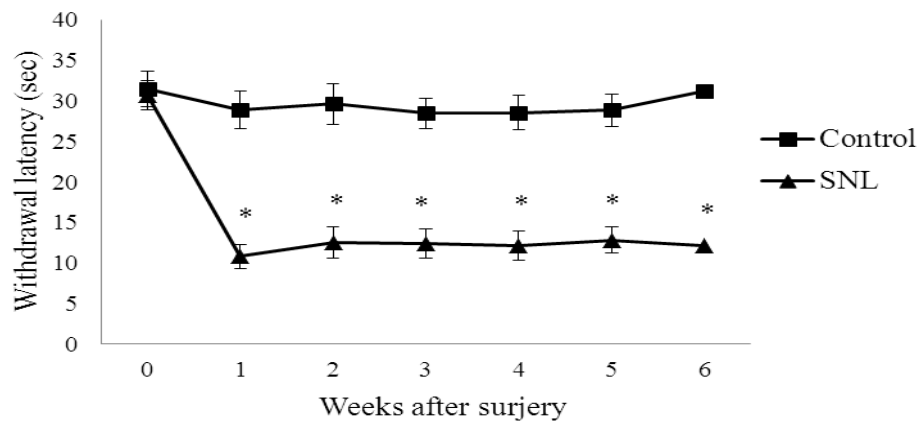
SNL		کنترل		گروه
GAPDH	Kif1B	GAPDH	Kif1B	CT
۱۵/۹ $\pm$ ۰/۳۵	۲۳/۸۷ $\pm$ ۰/۵۱	۱۳/۶۴ $\pm$ ۰/۳۴	۲۰/۹۳ $\pm$ ۰/۴۷	

تجزیه و تحلیل آماری

مفروضه های استفاده از آمار پارامتریک شامل طبیعی بودن توزیع داده ها و تجانس واریانس ها به ترتیب با استفاده از آزمون های کولموگروف اسمیرنوف (KS) و لوین مورد آزمون قرار گرفت. پس از احراز این مفروضه ها، جهت تعیین معناداری تفاوت بین متغیرها و تعامل آن ها از تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تحلیل واریانس با اندازه های تکراری و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزارهای SPSS-20 انجام و سطح معنی داری ۵ صدم ($P<0/05$) در نظر گرفته شد.

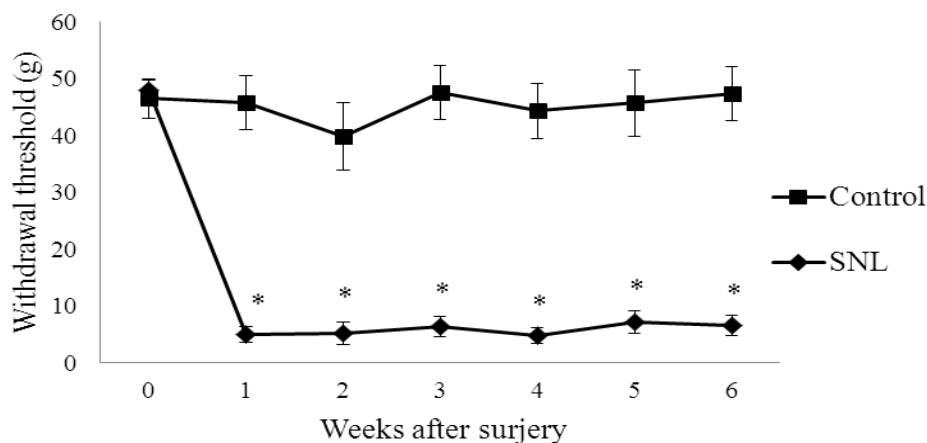
نتایج

این مطالعه نشان داد که ۶ هفته لیگاتوربندی عصب نخاعی (SNL) موجب پردردی حرارتی (نمودار ۱) و آلوداینیای مکانیکی (نمودار ۲) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل (C) می شود. همچنین بیان ژن KIF1B نیز در رت های گروه SNL در مقایسه با گروه کنترل پائین تر بود. رت های SNL دارای آستانه پائین تری در آزمون پردردی حرارتی نسبت به حالت طبیعی هستند (نمودار ۱). این تفاوت معنی دار از هفته اول بوجود آمده و در طول ۶ هفته ادامه داشته است.



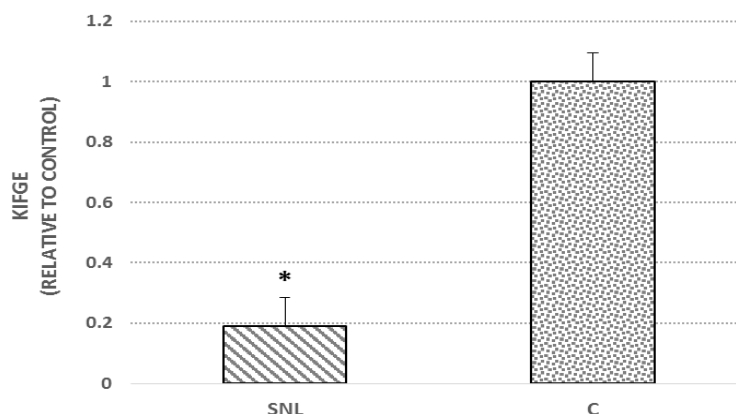
نمودار ۱- میزان درد نوروپاتیک به شکل پردردی حرارتی در دو گروه کنترل (C) و فعالیت کاهش یافته (SNL) نشان داده شده است. * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد.

در طول ۶ هفته پروتکل، لیگاسیون نخاعی موجب کاهش آستانه درد در آزمون آلوداینای مکانیکی در گروه تجربی در مقایسه با گروه C شده است (نمودار ۲).



نمودار ۲- میزان درد نوروپاتیک به شکل آلوداینای مکانیکی در دو گروه کنترل (C) و فعالیت کاهش یافته (SNL) نشان داده شده است. * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد.

در پایان ۶ هفته بیان ژن KIF1B در گروه لیگاتوربندی (SNL) نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته بود (نمودار ۳).



نمودار ۳- تغییرات بیان ژن KIF1B در دو گروه کنترل (C) و فعالیت کاهش یافته (SNL) نسبت به گروه کنترل نمایش داده شده است. * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل را نشان می دهد.

بحث

در مطالعه حاضر مشاهده گردید که مدل SNL سبب آلودینیا و پردردی در آزمون های رفتاری سنجش درد می شود. همچنین مشاهده شد که ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل SNL منجر به کاهش بیان ژن KIF1B در عصب سیاتیک رت ها می شود. نوروپاتی حالتی است که با اختلالات عملکردی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی و درد مزمن همراه است (۷). کاهش سطح فعالیت جسمانی (فقر حرکتی) و اجتماعی یکی از عوارض ناخواسته بیماری هائی است که با درد مزمن همراه هستند (۱۸-۱۶). از این رو این بیماران در خطر فقر حرکتی و عوارض ناشی آن مانند چاقی می باشند که خود آن ها نیز می توانند سبب وخیم تر کردن بیماری و کاهش بیشتر فعالیت بدنی شود (۱۹). از سوی دیگر گزارش شده است که اختلال در انتقال آکسونی به عنوان عاملی مشهود در بیماری های تخریب عصبی نظیر بیماری آلزایمر است (۲۰). یکی از پروتئین های درگیر انتقال آکسونی KIF1B می باشد که بیان ژن و میزان این پروتئین در بسیاری از بیماری های تخریب عصبی دچار اختلال می گردد (۲۱ و ۲۲). برای مثال، چانگ (Chung) و

همکاران (۲۰۰۹) نشان داده اند که میزان پروتئین KIF1B در نورون های جسم مخطط رت های دچار بیماری پارکینسون کاهش می یابد (۲۳). این درحالی است که کیم (Kim) و همکاران (۲۰۰۶) کاهش بیان ژن KIF1B را در نورون های جسم سیاه رت های دارای بیماری پارکینسون گزارش کردند (۲۴). پانتلیدو (Pantelidou) و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند بیان ژن KIF1B در قشر حرکتی بیماران دچار اسکلروزیس جانبی آمیوتروفیک (ALS) (Amyotrophic Lateral Sclerosis) کاهش می یابد (۲۵). همسو با یافته این مطالعه تاکه مورا و همکاران (۱۰) گزارش کردند که در مدل خراش عصب سیاتیک، بیان کاینزین های مختلف از جمله KIF1B در مغز موش های نابالغ و نه بالغ در حین باززایش عصبی کاهش می یابد. به نظر می رسد KIF1B برای عملکرد طبیعی نورون ها همچون انتقال مواد در نورون حیاتی بوده و به طور اختصاصی مسئول انتقال سیناپس های وزیکولی می باشد (۵). اختلال KIF1B احتمالاً با اختلال در انتقال آکسونی رو به جلوی اندامک ها و مواد ضروری همچون فاکتورهای رشدی (۲۶) و گیرنده های آن ها و همچنین

نتیجه گیری

بطور کلی در پژوهش حاضر مشخص شد که فعالیت کاهش یافته به شکل SNL می تواند با اثرات مخرب عصبی همچون پردردی، آلوداینیا و بیان ژن کاهش یافته KIF1B همراه است. در این جا به نظر می رسد فعالیت بدنی افزایش یافته به شکل تمرینات استقامتی و قدرتی بتواند از تخریب عصب و اختلالات وابسته به آن جلوگیری کند، با این حال تأیید این فرضیه مطالعات گسترده ای در این رابطه می طلبد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل طرح پژوهشی دانشگاه ولیعصر (عج) رفسنجان و پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی می باشد بدینوسیله نویسندگان مقاله بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از دانشگاه ولیعصر (عج) به دلیل حمایت مالی و از آزمایشگاه گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به دلیل استفاده از امکانات آزمایشگاهی ابراز می دارند.

میتوکندری ها (۲۷) همراه است که در نهایت می تواند موجب تخریب عصب مربوطه می گردد. با توجه به نتایج ذکر شده از مطالعات انجام شده که در بالا به برخی از آن ها اشاره شد می توان گفت که فعالیت کاهش یافته به شکل SNL با بیان کاهش یافته KIF1B و آلوداینیا و پردردی همراه است. هرچند مطالعاتی که تاثیر فعالیت کاهش و افزایش یافته به شکل تمرینات ورزشی را بر پروتئین های درگیر انتقال آکسونی را بررسی کرده اند، نادر هستند (۲۸)، ولی مطالعه حاضر نشان داد، احتمالاً ممکن است بیان این پروتئین ها در اثر فعالیت بدنی کاهش و افزایش یافته تغییر کنند. در تأیید این فرضیه گزارش شده است که فعالیت افزایش یافته به صورت تمرینات استقامتی به عنوان یک راهبرد غیر دارویی، توانسته است از بیان ژن تغییر یافته در KIF1B را در حالت نوروپاتی دیابت جلوگیری و میزان آن را به سطوح طبیعی نزدیک کند (۲۸). با این حال مشخص نیست چه سازوکاری سبب شده است که فعالیت کاهش و افزایش یافته بتواند بر بیان پروتئین های درگیر انتقال آکسونی تاثیر بگذارد. پاسخ به این جواب نیازمند مطالعات بیشتری می باشد.

References

1. De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CC. Role of Axonal Transport in Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:151-73.
2. Goldstein LS, Yang Z. Microtubule-based transport systems in neurons: the roles of kinesins and dyneins. *Annual review of neuroscience* 2000;23:39-71.
3. Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nature reviews Molecular cell biology* 2009;10:682-96.
4. Wang X, Schwarz TL. The Mechanism of Ca^{2+} -Dependent Regulation of Kinesin-Mediated Mitochondrial Motility. *Cell* 2009;136:163-74.
5. Pack-Chung E, Kurshan PT, Dickman DK, Schwarz TL. A Drosophila kinesin required for synaptic bouton formation and synaptic vesicle transport. *Nature neuroscience* 2007;10:980-9.
6. Millecamps S, Julien J-P. Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14:161-76.

7. Treede R-D, Jensen TS, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
8. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *The Clinical journal of pain* 2007;23:143-9.
9. Sato K, Johanek L, Sanada L, Sluka K. Spinal cord stimulation reduces mechanical hyperalgesia and glial cell activation in animals with neuropathic pain. *Anesthesia and analgesia* 2014;118:464.
10. Takemura R, Nakata T, Okada Y, Yamazaki H, Zhang Z, Hirokawa N. mRNA expression of KIF1A, KIF1B, KIF2, KIF3A, KIF3B, KIF4, KIF5, and cytoplasmic dynein during axonal regeneration. *The Journal of neuroscience* 1996;16:31-5.
11. Guan Y, Yuan F, Carteret AF, Raja SN. A partial L5 spinal nerve ligation induces a limited prolongation of mechanical allodynia in rats: An efficient model for studying mechanisms of neuropathic pain. *Neuroscience letters* 2010;471:43-7.
12. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-63.
13. Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. *Physical therapy* 2010;90:714-25.
14. Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain* 1996;68:293-9.
15. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988;32:77.
16. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *Journal of pain and symptom management* 2002;24:526-42.
17. Verbunt J, Westertep K, van der Heijden G, Seelen H, Vlaeyen J, Knottnerus J. Physical activity in daily life in patients with chronic low back pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2001;82:726.
18. Verbunt J, Seelen H, Vlaeyen J, van der Heijden G, Knottnerus J. Fear of injury and physical deconditioning in patients with chronic low back pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2003;84:1227.
19. van den Berg-Emons RJ, Schasfoort FC, de Vos LA, Bussmann JB, Stam HJ. Impact of chronic pain on everyday physical activity. *European Journal of Pain* 2007;11:587-93.
20. Perlson E, Maday S, Fu M-m, Moughamian AJ, Holzbaur EL. Retrograde axonal transport: pathways to cell death? *Trends in neurosciences* 2010;33:335-44.
21. Aulchenko Y, Hoppenbrouwers I, Ramagopalan S, Broer L, Jafari N, Hillert J, et al. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. *Nature genetics* 2008;40:1402.
22. Chevalier-Larsen E, Holzbaur E. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochimica et biophysica acta* 2006;1762:1094.
23. Chung CY, Koprach JB, Siddiqi H, Isacson O. Dynamic changes in presynaptic and axonal transport proteins combined with striatal neuroinflammation precede dopaminergic neuronal loss in a rat model of AAV α -synucleinopathy. *The Journal of Neuroscience*. 2009;29:3365-73.

24. Kim J-M, Lee K-H, Jeon Y-J, Oh J-H, Jeong S-Y, Song I-S, et al. Identification of genes related to Parkinson's disease using expressed sequence tags. *DNA research* 2007;13:275-86.
25. Pantelidou M, Zographos SE, Lederer CW, Kyriakides T, Pfaffl MW, Santama N. Differential expression of molecular motors in the motor cortex of sporadic ALS. *Neurobiology of disease* 2007;26:577-89.
26. MacInnis BL, Campenot RB. Retrograde support of neuronal survival without retrograde transport of nerve growth factor. *Science* 2002;295:1536-9.
27. Hollenbeck PJ, Saxton WM. The axonal transport of mitochondria. *Journal of cell science* 2005;118:5411-9.
28. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazeni A, Mazaheri Z. Effects of Endurance Training on mRNA levels of the KIF1B Motor Protein in Sensory areas of the Spinal Cord of Rats with Diabetic Neuropathy. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology* 2013;16:25-38.