

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال پنجم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۳۹۷

صفحات ۳۵-۲۸

Original Article

Open Access

تأثیر شش هفته لیگاسیون عصب نخاعی بر سطوح mRNA کاینزین-۱ در عصب سیاتیک موش‌های صحرائی نر

زهرا مهدوی جعفری*^۱، نیلوفر شجاعی^۲

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۳/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۷/۱۱

چکیده

انتقال آکسونی فرایند حیاتی در سیستم عصبی بوده که نورون و پایانه‌های عصبی را از طریق تهیه پروتئین‌ها، چربی‌ها و میتوکندری و پاک کردن پروتئین‌های تاخوردیده برای جلوگیری از ایجاد سمیت، حفظ می‌کند. کاینزین-۱ یکی از پروتئین‌های درگیر انتقال آکسونی بوده که در انتقال سریع رو به جلو درگیر است. باتوجه به رایج بودن اختلال پروتئین‌های درگیر در انتقال آکسونی در بیماری‌های تخریب عصب، هدف این مطالعه بررسی اثر فعالیت کاهش یافته و درد نوروپاتی بر بیان ژن کاینزین-۱ عصب سیاتیک رت‌های نر ویستار می‌باشد. ۱۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با میانگین وزن 250 ± 30 گرم به دو گروه کنترل سالم (C) و گروه فعالیت کاهش یافته (SNL) تقسیم شدند. طی ۶ هفته پس از آن آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتی در گروه‌های پژوهشی به طور مستمر انجام شد. در پایان هفته ششم تغییرات بیان ژن کاینزین-۱ در عصب سیاتیک با تکنیک Real time اندازه‌گیری محاسبه شد. پس از ۶ هفته، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتی آلوداینیای مکانیکی و پردردی حرارتی نشان داد که در گروه SNL آستانه درد نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود ($P < 0.05$). همچنین میزان بیان ژن کاینزین-۱ در عصب سیاتیک در گروه SNL شده به طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود ($P < 0.05$). به نظر می‌رسد فعالیت بدنی کاهش یافته و درد نوروپاتی با بیان ژن افزایش یافته کاینزین-۱ در فیبر عصب سیاتیک مرتبط است. با توجه به اعمال فیزیولوژیک کاینزین-۱ در نورون احتمالاً این شرایط موجب اختلالات عملکردی سیستم عصبی و عضلانی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتی، فعالیت بدنی، انتقال آکسونی، کاینزین-۱



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

۱. عضو هیئت علمی گروه علوم ورزشی دانشگاه ولی

عصر (عج) رفسنجان، نویسنده مسئول:

Email: z.mahdavi@vru.ac.ir

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد

نحوه ارجاع: مهدوی جعفری زهرا، شجاعی نیلوفر، رشیدی مهشید، تربیبیان بختیار، گل پسندی شادی. تأثیر ۶ هفته لیگاسیون عصب نخاعی بر سطوح mRNA کاینزین-۱ در عصب سیاتیک موش‌های صحرائی نر. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۳۹۷؛ ۵(۲): ۳۶-۲۸.

Journal of Applied Health Studies in Sport PhysiologyVolume 5, Number 2
Autumn /Winter 2018
28-36

Original Article

 Open Access**The effect of Six Week Spinal Nerve Ligation on Keynesin-1 Gene Expression Sciatic Nerve in Wistar Male Rats**Zahra Mahdavi Jafari^{1*}, Niloofar Shojaei²

Received 03 October 2018; Accepted 31 May 2019

Abstract

The Axonal transmission is a vital process in nervous system that protects neuron and nervous terminal by provide proteins, fats and mitochondria and cleanses supplemented proteins to prevent toxicity. Keynesin-1 is a one of proteins involved in axonal transport that involves in rapid forward transmission. With respect to, prevalence of dysfunction in proteins that are involved in axonal transport in nervous disease, this research is aimed to investigation the effect of decreased physical activity and neuropathic pain on present the keynesin-1 gene expression of sciatic nerve in Wistar male rats. 10 male Wistar rats in the weight range of 250 ± 30 gr were randomly divided into two groups, including control group (C) and decreased physical activity group (SNL). For 6 weeks, neuropathic pain behavior tests were conducted continually in both groups. At the end of the 6 week, the changes in keynesin-1 gene expression in sciatic nerve were measured with Real time technique. The behavioral tests demonstrated that spinal nerve ligation induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in the SNL group. Decreased pain threshold was observed throughout the study period ($p<0.05$). Additionally, in comparison with the C group, keynesin-1 gene expression in sciatic nerve fiber was significantly higher in the SNL group ($p<0.05$). It seems that SNL and neuropathic pain associated with up regulated keynesin-1 gene expression in sciatic nerve. With respect to physiologic actions keynesin-1 in nerves, probably this conditions lead to dysfunction of neuromuscular system.

Keywords: Neuropathic pain, Physical activity, axonal transport, keynesin-1

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Faculty member of Vali-e-Asr University of Medical Sciences, Rafsanjan. Corresponding Author: z.mahdavi@vru.ac.ir
2. Department of Sport Physiology, Islamic Azad University, Yazd Branch

Cite as: Mahdavi Jafari Zahra, Shojaei Niloofar. The effect of the spinal nerve ligation on keynesin-1 gene expression sciatic nerve in Wistar male rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2018; 5(2): 28-36.

مقدمه

به هر حال، تضاد موجود در یافته‌های به‌دست‌آمده در پیشینه پژوهشی روشن نیست و بررسی‌های بیشتری در این زمینه لازم است. در بررسی پیشین، نشان دادیم که تمرین ورزشی و بی‌فعالیتی می‌تواند بیان و محتوای پروتئینی KIF5B را در اعصاب حسی، حرکتی و سیاتیک موش‌ها تغییر دهد (۲۲). فعالیت کاهش یافته ناشی از درد نوروپاتی ممکن است با اختلالات پروتئین-های مرتبط با انتقال آکسونی همراه باشد که شناخت پاتولوژی آن ممکن است ما را در رسیدن به راه‌های مقابله با آن یاری دهد. با این حال بر اساس دانسته‌های ما مطالعه‌ای که تاثیر مزمن فعالیت کاهش یافته را به شکل درد نوروپاتی بر پروتئین‌های حرکتی درگیر انتقال آکسونی بررسی کرده باشد، وجود ندارد. از این رو در این تحقیق سعی بر آن است که به بررسی تاثیر ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتی بر بیان ژن KIF5B عصب سیاتیک رت-های نر و بیستار پرداخته شود.

روش‌شناسی

۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد بیستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی 250 ± 20 (گرم) خریداری و در شرایط دمایی 22 ± 4 درجه سلسیوس و تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس نگهداری و با غذای مخصوص و آب تغذیه شدند. رت‌ها به دو گروه کنترل سالم (تعداد=۵) (C) و گروه لیگاسیون عصب نخاعی (تعداد=۵) (SNL) تقسیم و بر اساس وزن همسان‌سازی شدند. هر روز به وضعیت بهداشتی حیوانات رسیدگی می‌شد. در سراسر دوره پژوهش موش‌ها توسط دو نفر نیز جابه‌جا و دستکاری شدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه مورد تأیید قرار گرفت.

نحوه ایجاد لیگاسیون عصب نخاعی

جهت لیگاسیون ابتدا رت‌ها با سدیم پنتوباریتول (۶۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم بصورت درون صفاقی) بی‌هوش شده و سپس عصب پنجم کمری نخاعی آن‌ها بر اساس روش کیم و چانگ (۲۳) به طور محکم گره زده شد. به طور خلاصه، عضلات بین مهره‌ای 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 به طور 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 مذبول می‌گردید. تنها حیواناتی در ادامه آزمایش لحاظ شدند که درد نوروپاتی را در آزمون‌های رفتاری نشان دادند.

آزمون‌های رفتاری

به منظور سازگاری جهت آزمایش‌های رفتاری نیز حیوانات پیش از لیگاتوربندی نخاع به مدت ۳ روز در معرض آزمایشات 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 ۳۰-۲۰ دقیقه در محیط اصلی آزمایش قرار می‌گرفتند. سرانجام، به منظور ثبت اولیه میزان رفتارهای درد،

یکی از شاخص‌های بیماری‌های تخریب عصب، اختلال در پروتئین‌های حرکتی درگیر انتقال آکسونی است (۱). درد نوروپاتی یکی از بیماری‌های تخریب عصب 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 بسیاری همچون آلوداینایی، پردردی و درد خودبه‌خود می‌شود (۲). علاوه بر تغییرات در سیستم عصبی، درد نوروپاتی موجب کاهش سطح فعالیت جسمانی و حرکت بیماران شده و آن‌ها را در معرض فعالیت بدنی کاهش یافته و عوارض ناشی از آن همچون بیماری قلبی-عروقی و عضلانی قرار می‌دهد (۳، ۴). ترمیم نورونی نیازمند بسیج سازوکارهای ذاتی است که موجب رویش نورونی می‌شوند. این فرایندها نیازمند انتقال آکسونی از محل آسیب دیده به جسم سلولی نرون جهت تهیه اطلاعات صحیح و به موقع در مورد میزان و گستردگی آسیب آکسونی و فراخوانی پاسخ مناسب جسم سلولی است (۵). آکسون‌ها معمولاً فاقد اندامک‌های سنتزکننده پروتئین و دیگر مولکول‌ها بوده و تمام مواد آکسون در جسم سلولی سنتز شده و از طریق انتقال آکسونی به نقاط هدف در آکسون منتقل می‌شوند (انتقال روبه جلو). به طور همزمان سازوکار تکاملی وجود دارد که محموله‌ها (مانند پروتئین‌های فرسوده، اندامک‌ها و غیره) را در جهت مخالف-به سمت جسم سلولی انتقال می‌دهند (انتقال روبه عقب). به طور کلی، چنین انتقالی توسط دو دسته از پروتئین‌های حرکتی صورت می‌پذیرد، کاینزین و داینین که به ترتیب انتقال رو به جلو و رو به عقب را هدایت می‌کنند (۶). پروتئین‌های کاینزین، پروتئین‌های حرکتی هستند که نقل و انتقال مواد مختلف را در آکسون‌ها بر عهده دارند و دارای ۱۵ خانواده هستند. پروتئین‌های کاینزین-۱ یا KIF5، کاینزین قراردادی (Conventional) بوده که زودتر از سایر کاینزین‌ها کشف شده و همچنین فراوانترین پروتئین حرکتی در نرون می‌باشد (۷، ۸). KIF5 دارای سه زیرشاخه می‌باشد: KIF5B، KIF5C و KIF5A. KIF5A، به شکلی که KIF5C و KIF5A به طور ویژه فقط در نرون‌ها بیان می‌شوند درحالی‌که KIF5B در تمام سلول‌های بدن وجود دارد (۹). انتقال سینتوپلاسمی^۱ یک فرایند حیاتی در سیستم عصبی مرکزی است که در عملکردهای متنوعی مانند سوخت و ساز سلول‌های عصبی و حمایت آن‌ها به‌وسیله پروتئین‌ها، چربی‌ها و میتوکندری‌ها درگیر است (۱۰، ۱۱). این فرآیند از طریق پاک‌سازی پروتئین‌های بازیافت شده یا ناسازگار باعث بهبود بقای عصبی شده (۱۲، ۱۳) و باعث می‌شود که سلول‌های عصبی قادر به مقابله با شرایط متعددی مانند فشار اکسایشی باشند (۱۴). KIF5B^۲ یکی از اعضای خانواده کاینزین‌ها می‌باشد که در انتقال آکسونی روبه‌جلوی^۳ سریع درگیر است و از طریق تعامل با سینتاکسین-۱^۴ و سینتوبولین^۵، انتقال آکسونی پیش‌سازهای منطقه فعال را میانجی‌گری می‌کند (۱۵). در طی رشد سیستم عصبی، KIF5B به شکل‌پذیری پیش‌سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکمپ کمک می‌کند (۱۶). این پروتئین، رفت‌وآمد RNA^۶ و مورفوژن دندریت‌ها را در هیپوکمپ تنظیم می‌کند (۱۷). KIF5B در سلول‌های عصبی، پیش‌سازهای وزیکولی سیناپسی و اندامک‌های غشایی را حمل می‌کند که حاوی اجزای پروتئین‌های وابسته به شکل‌پذیری سیناپسی مانند پروتئین مرتبط با سیناپتوزومال ۷۲۵ و سینتاکسین-۱ هستند (۱۸، ۱۹). علاوه بر این نشان داده شده است که سطوح بیان KIF5B با عملکرد حافظه (۲۰) و بیوزن میتوکندریایی مرتبط است (۲۱).

5. Syntabulin

6. Ribonucleic acid

7. Synaptosomal-associated protein 25

1. Cytoplasmic transport

2. Kinesin family member 5B

3. Anterograde

4. Syntaxin 1

تشکیل دهنده عصب سیاتیک (L4-L6) که در رت، میان دنده‌های T10-T12 (20-25 mm) قرار گرفته اند. با برش در پایین‌ترین بخش ممکن بلافاصله استخراج شد. تمامی نمونه‌ها در نیتروژن منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۸۰- نگهداری شدند.

بیان ژن کاینزین-۱

سنجش حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموزن گردید. به منظور برداشتن اجزاء پروتئینی، محصول حاصل در 4 درجه سانتی‌گراد، ۱۰ min، ۱۰۰ g1، ۲۰۰۰ سانتی‌فیوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفورم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در 4۰C، ۱۵min، ۱۰۰ g1، ۲۰۰۰ سانتی‌فیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در 4۰C، ۱۰ min، ۱۰۰ g1، ۲۰۰۰ سانتی‌فیوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ L μ آب RNase-free حل گردید. غلظت RNA مورد سنجش قرار گرفت (Eppendorf, Germany) و نسبت جذبی ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از ۱ μ g از RNA و با استفاده از Random hexamer primer و آنزیم Mmuvl Reverse transcriptase انجام گرفت. اندازه‌گیری سطوح بیان mRNA dynein؛ روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber II انجام شد (USA Applied Biosystems). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ L μ و هر واکنش به صورت duplicate صورت پذیرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های کاینزین-۱ و GAPDH در بانک ژنی NCBI توسط شرکت ماکروژن (Macrogen Inc., Seoul, Korea) انجام شد. از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. 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. میزان بیان ژن‌های مورد نظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (KS) استفاده شد. جهت تعیین معناداری تفاوت بین متغیرها و تعامل آن‌ها از تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS-20 انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شد.

نتایج

در طول ۶ هفته گروه لیگاتوربندی (SNL) در پس کشیدن پا (پردردی حرارتی) به طور معناداری زودتر نسبت به گروه کنترل واکنش نشان دادند (نمودار ۱).

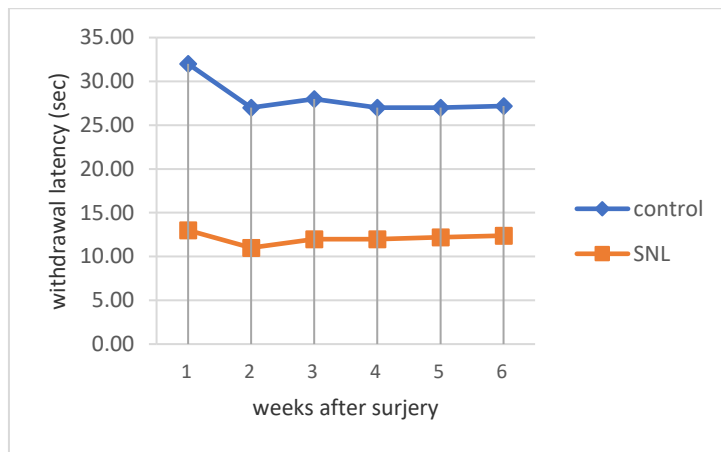
پس از اجرای اولیه آزمون‌ها، عملیات لیگاتوربندی انجام شد. هر هفته پس از لیگاتوربندی، با اجرای مجدد آزمون‌های رفتاری درد و پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نروپاتیک، حیواناتی که پاسخ درد نروپاتیک را در گروه لیگاسیون نشان دادند به عنوان آزمودنی در پژوهش در نظر گرفته شدند. تا پایان پژوهش آزمون‌های رفتاری به منظور تأیید وجود درد نروپاتیک در آزمودنی‌ها هر هفته اجرا گردید (۲۴).

به منظور اندازه‌گیری آلوداینایی 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 آلوداینایی مکانیکی، از تارهای مختلف Von Ferry در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) ساخت شرکت Stolling, 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 (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 (۲۵).

پردردی حرارتی با استفاده از روش Hargreaves و همکاران (۲۶) با کمی تغییر، مورد سنجش قرار گرفت. به طور خلاصه، 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 پس کشیدن پنجه (PWL) میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب-رسان حرارتی مورد سنجش قرار گرفت. هر پا به طور 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، نقطه نهایی آزمایش ۲۲ ثانیه در نظر گرفته شد. همچنین، میانگین سه اندازه‌گیری اولیه به عنوان تاخیر پایه در نظر گرفته شد.

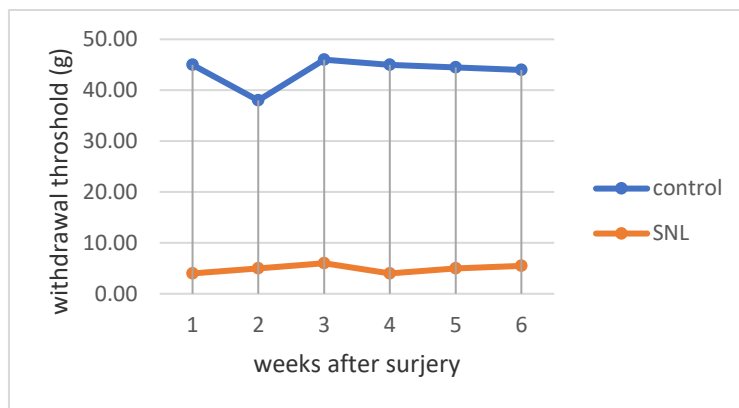
استخراج نمونه

۴۸ ساعت پس از پایان دوره ۶ هفته، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش و سگمنت‌های نخاعی



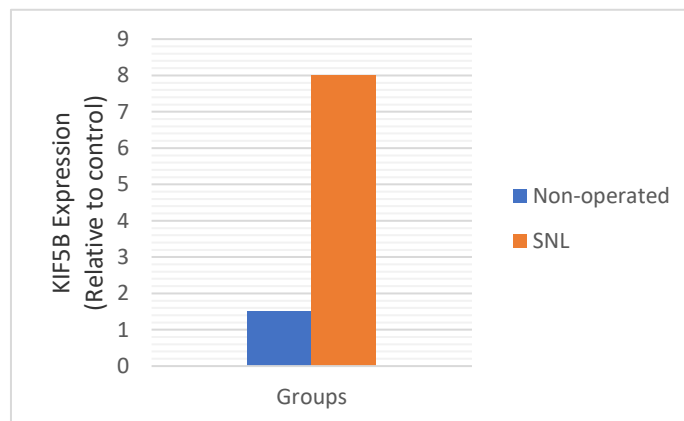
شکل ۱- تغییرات درد نوروپاتیک (هایپرآلزیای حرارتی)، * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل

در طول ۶ هفته گروه لیگاتوربندی (SNL) در آستانه تحریک درد پا (آلودانیای مکانیکی) به طور معناداری زودتر نسبت به گروه کنترل واکنش نشان دادند (نمودار ۲).



شکل ۲- تغییرات درد نوروپاتیک (آلودانیای مکانیکی)، * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل

در پایان ۶ هفته بیان ژن KIF5B در گروه لیگاتوربندی (SNL) نسبت به گروه کنترل به طور معناداری افزایش نشان داده بود (نمودار ۳).



شکل ۳- تغییرات بیان ژن KIF5B. * اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل

بحث و نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، تأثیر بی‌فعالیتی بر بیان ژن پروتئین حرکتی درگیر در انتقال سیتوپلاسمی مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که بی‌فعالیتی باعث کاهش سطوح رونویسی پروتئین KIF5B در عصب سیانیک موش های صحرائی می‌شود. اگرچه در سال‌های اخیر علاقه‌مندی رو به رشدی در اندازه‌گیری اثرات مدل‌های فعالیت بدنی و بی‌فعالیتی مختلف بر شکل‌پذیری عصبی وجود داشته است (۲۷) ولی هیچ توافقی در مورد لیگاسیون عصب نخاعی برای به دست آوردن تغییرات سودمند و بهینه در سیستم عصبی به‌ویژه در سیانیک وجود ندارد. باین‌حال، یافته‌های به‌دست‌آمده از پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهد که تمرین، اثرات مفیدی بر جنبه‌های ساختاری و عملکردی دستگاه عصبی دارد (۲۸، ۲۹). برای مثال گزارش شده است که تمرین منجر به افزایش عوامل رشد عصبی مانند BDNF (۳۰)، کاهش استرس اکسایشی (۳۱)، کاهش التهاب (۳۲) و افزایش جریان خون در دستگاه عصبی می‌شود (۳۳). این سازگاری‌ها در نهایت، منجر به بهبود عملکرد مغز می‌شود (۳۴). اگرچه مزایای شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرینات ورزشی به‌طور کلی پذیرفته شده‌اند، اما در خصوص لیگاسیون عصب نخاعی و فعالیت ورزشی اطلاعات جامعی وجود ندارد. در این راستا لو^۱ و همکاران (۲۰۰۸) بیان کردند که تغییرات وابسته به شکل‌پذیری عصبی ناشی از تمرین ورزشی به شدت تمرین بستگی دارد. تمرین با شدت کم منجر به بیان افزایش‌یافته ژن BDNF و گیرنده شماره یک NMDA^۲ در هیپوکمپ موش صحرائی می‌شود که این سازگاری‌ها با عصب‌زایی در ارتباط است (۳۵). اختلال در انتقال آکسونی یک پدیده شایع در بیماری‌های تخریب عصب نظیر بیماری آلزایمر است (۳۶). نوروپاتی دردناک یکی از بیماری‌های تخریب عصبی بوده که با اختلالات عملکردی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی همراه بوده (۲) و علاوه آن موجب کاهش سطح فعالیت جسمانی و اجتماعی در افراد مبتلا می‌شود (۳۷). از این رو این بیماران در خطر فقر حرکتی و عوارض ناشی آن مانند چاقی می‌باشند که خود آن‌ها نیز می‌توانند سبب وخیم‌تر کردن بیماری و کاهش بیشتر فعالیت بدنی شود (۳۸). نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتی منجر به افزایش بیان ژن KIF5B در عصب سیانیک رت‌های دچار SNL می‌شود. پروتئین‌های KIF5 نقش‌های اساسی در انتقال آکسونی سریع دارند. با استفاده از تخلیه (depletion) این پروتئین‌ها در نورون‌های کشت شده نشان داده است که در نبود KIF5 طویل شدگی آکسون‌ها

کاهش می‌یابد و انتقال GAP-43 و سیناپسین (synapsin) به انتهای نورون‌ها مهار می‌شود. این یافته نشان می‌دهد که این پروتئین‌ها به طور ویژه بوسیله پروتئین‌های KIF5 منتقل می‌شوند (۳۹). گزارش شده است در حالیکه وزیکولی سیناپسی بوسیله KIF1A و KIF1B منتقل می‌شوند، پروتئین‌های SNARE که برای اتصال وزیکول‌های سیناپسی در غشای پیش سیناپسی ضروری هستند، بوسیله KIF5‌ها حمل می‌شوند. همچنین پروتئین‌های KIF5 میتوکندری‌ها را نیز انتقال می‌دهند (۴۰). در مدل حیوانی، زمانیکه ژن kif5B خاموش شد (disrupted)، تجمع میتوکندری در مرکز سلول مشاهده شد (۴۱). همچنین دیستروفین بتا (β -dystrobrevin) که یک پروتئین وابسته به دیستروفین می‌باشد، جهت انتقال سلولی به KIF5B وابسته است (۴۲). KIF5B، یکی از پروتئین‌های مرتبط با انتقال آکسونی بوده که نقش حیاتی در انتقال کانال‌های یونی در طول نورون‌ها دارد (۴۳). همچنین این پروتئین‌ها با قرارگیری و انتقال کانال‌های پتاسیمی ولتاژی (۴۴) و گیرنده‌های GABA (۴۵) در غشای نورونی مرتبط هستند. علاوه بر این KIF5 در انتقال وزیکول‌های سیناپسی (۴۶)، پروتئین‌های غشایی همچون syntaxin 1 و sNAP25 (۴۷) مرتبط می‌باشند. KIF5B نیز یکی از اعضای KIF5‌ها بوده که علاوه بر این به طور ویژه در انتقال میتوکندری در سلول‌ها نیز دخالت دارد (۴۰). این یافته‌ها نشان می‌دهند که حیات نورونی به شدت به عملکرد طبیعی پروتئین‌های درگیر در انتقال آکسونی وابسته هستند و در صورت اختلال در عملکرد آن‌ها، باید شاهد پیامدهای بالینی در عملکرد سیستم عصبی باشیم. در مطالعه حاضر مشاهده شد که اختلال در KIF5B بصورت بیان ژن افزایش یافته موجب آلودابنیا، پردردی و در نتیجه فعالیت بدنی کاهش یافته می‌شود. همسو با نتیجه مطالعه حاضر، رحمتی و همکاران (۴۸) گزارش کردند که فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتی دیابت موجب افزایش بیان ژن KIF1B می‌شود. همچنین آن‌ها نشان دادند که فعالیت افزایش یافته به صورت تمرینات استقامتی موجب تعدیل و اصلاح این افزایش می‌شود. ممکن است بتوان از تمرینات ورزشی جهت جلوگیری و اصلاح عوارض بیماری نوروپاتی استفاده کرد. این فرضیه و اینکه چه سازوکاری سبب شده است که فعالیت کاهش و افزایش یافته می‌تواند بر بیان پروتئین‌های درگیر انتقال آکسونی تأثیر بگذارند نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشند.

منابع

1. Millicamps S, Julien J-P. Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(3):161-76.
2. 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(18):1630-5.
3. 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(2):143-9.
4. Gong W, Johaneck LM, Sluka KA. Spinal Cord Stimulation Reduces Mechanical Hyperalgesia and Restores Physical Activity Levels in Animals with Noninflammatory Muscle Pain in a Frequency-Dependent Manner. *Anesthesia and analgesia*. 2014.
5. De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CC. Role of Axonal Transport in Neurodegenerative Diseases*. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:151-73.
6. Goldstein LS, Yang Z. Microtubule-based transport systems in neurons: the roles of kinesins and dyneins. *Annual review of neuroscience*. 2000;23(1):39-71.

- 22- Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, et al. Treadmill Training Modifies KIF5B Moter Protein in the STZ-induced Diabetic Rat Spinal Cord and Sciatic Nerve. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*. 2015;18(2)
23. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50(3):355-63.
24. 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(5):714-25.
25. 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(2):293-9.
26. 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(1):77-88.
27. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002;30(2):75-9.
28. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. *Sports Med*. 2010;40(9):765-801.
29. Hill RD, Storandt M, Malley M. The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J Gerontol*. 1993;48(1):P12-P7.
30. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, et al. Neurobiology of exercise. *obesity*. 2006;14(3):345-56.
31. Camiletti-Moirón D, Aparicio V, Aranda P, Radak Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(4):e202-e12.
32. Kohman RA, Bhattacharya TK, Wojcik E, Rhodes JS. Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):114.
33. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007;30(9):464-72.
34. Hughes PE, Alexi T, Walton M, Williams CE, Dragunow M, Clark RG, et al. Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog Neurobiol*. 1999;57(4):421-50.
35. Lou S-j, Liu J-y, Chang H, Chen P-j. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res*. 2008;1210:48-55.
36. Perlson E, Maday S, Fu M-m, Moughamian AJ, Holzbaur EL. Retrograde axonal transport: pathways to cell death? *Trends in neurosciences*. 2010;33(7):335-44.
37. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(5):526-42.
7. Hirokawa N, Sato-Yoshitake R, Kobayashi N, Pfister KK, Bloom GS, Brady ST. Kinesin associates with anterogradely transported membranous organelles in vivo. *The Journal of cell biology*. 1991;114(2):295-302.
8. Vale RD, Reese TS, Sheetz MP. Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility. *Cell*. 1985;42(1):39-50.
9. Hirokawa N, Noda Y. Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiological reviews*. 2008;88(3):1089-118.
- 10- DEPARTMENTdl A. COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY-PART B: BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY. 1976.
- 11- Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci*. 2012;125(9):2095-104.
- 12- LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, Shelly SS, Ascaño J, Tokito M, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron*. 2002;34(5):715-27.
- 13- Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron*. 2010;68(4):610-38.
- 14- Guo ZH, Mattson MP. Neurotrophic factors protect cortical synaptic terminals against amyloid and oxidative stress-induced impairment of glucose transport, glutamate transport and mitochondrial function. *Cereb Cortex*. 2000;10(1):50-7.
- 15- Martin M, Iyadurai SJ, Gassman A, Gindhart JG, Hays TS, Saxton WM. Cytoplasmic dynein, the dynactin complex, and kinesin are interdependent and essential for fast axonal transport. *Mol Biol Cell*. 1999;10(11):3717-28.
- 16- Cai Q, Pan P-Y, Sheng Z-H. Syntabulin—kinesin-1 family member 5B-mediated axonal transport contributes to activity-dependent presynaptic assembly. *J Neurosci*. 2007;27(27):7284-96.
- 17- Chan J, Huang J, Lai K, editors. The Kinesin motor protein KIF5B regulates RNA trafficking and dendritic spine morphogenesis in hippocampal neuron. *Neuroscience Symposium & Annual Scientific Conference of the Hong Kong Society of Neurosciences*; 2016: The University of Hong Kong.
- 18- Nitta R, Hirokawa N. Kinesin: Fundamental properties and structure. *Encyclopedia of Biophysics*: Springer; 2013. p. 1183-91.
- 19- Noda Y, Hirokawa N, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10(10):682-96.
- 20- Lin Y. Kif5b may play a role in impairing mouse memory: a behaviour and cellular study [postgraduate thesis]. The University of Hong Kong (Pokfulam, Hong Kong): The University of Hong Kong; 2013.
- 21- Argyropoulos G, Stütz AM, Ilnytska O, Rice T, Teran-Garcia M, Rao D, et al. KIF5B gene sequence variation and response of cardiac stroke volume to regular exercise. *physiolgenomics*. 2009;36(2):79-88.

44. Rivera J, Chu PJ, Lewis TL, Arnold DB. The role of Kif5B in axonal localization of Kv1 K⁺ channels. *European Journal of Neuroscience*. 2007;25(1):136-46.
45. Twelvetrees AE, Yuen EY, Arancibia-Carcamo IL, MacAskill AF, Rostaing P, Lumb MJ, et al. Delivery of GABA_ARs to Synapses Is Mediated by HAP1-KIF5 and Disrupted by Mutant Huntingtin. *Neuron*. 2010;65(1):53-65.
46. Toda H, Mochizuki H, Flores R, Josowitz R, Krasieva TB, LaMorte VJ, et al. UNC-51/ATG1 kinase regulates axonal transport by mediating motor-cargo assembly. *Genes & development*. 2008;22(23):3292-307.
47. Su Q, Cai Q, Gerwin C, Smith CL, Sheng Z-H. Syntabulin is a microtubule-associated protein implicated in syntaxin transport in neurons. *Nature cell biology*. 2004;6(10):941-53.
48. 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(2):25-38.
38. 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(5):587-93.
39. Ferreira A, Niclas J, Vale RD, Banker G, Kosik KS. Suppression of kinesin expression in cultured hippocampal neurons using antisense oligonucleotides. *The Journal of cell biology*. 1992;117(3):595-606.
40. Kanai Y, Okada Y, Tanaka Y, Harada A, Terada S, Hirokawa N. KIF5C, a novel neuronal kinesin enriched in motor neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(17):6374-84.
41. Tanaka Y, Kanai Y, Okada Y, Nonaka S, Takeda S, Harada A, et al. Targeted Disruption of Mouse Conventional Kinesin Heavy Chain₁ (*kif5B*), Results in Abnormal Perinuclear Clustering of Mitochondria. *Cell*. 1998;93(7):1147-58.
42. Macioce P, Gambarà G, Bernassola M, Gaddini L, Torreri P, Macchia G, et al. β -Dystrobrevin interacts directly with kinesin heavy chain in brain. *Journal of cell science*. 2003;116(23):4847-56.
43. Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron*. 2010;68(4):610-38.