



دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزشی

موضوع:

**اثر فعالیت دویدن اختیاری روی چرخ گردان و عصاره گیاه
آلیوم پارادوکسیوم بر سطوح پروتئین تائو مخچه و پلاسمای
موش های صحرایی دیابتی تحریک شده با آلوکسان**

استاد راهنما:

دکتر ضیاء فلاح محمدی

استاد مشاور:

دکتر اکبر حاجی زاده مقدم

اساتید داور:

دکتر شادمهر میردار

دکتر ولی الله دیدی روشن

نام دانشجو:

علی خضری

بهمن ماه ۱۳۹۰

لیس للانسان الالاسعی

«دانش اندر دل چراغ روشن است وز همه بد بر تن تو جوشن است»

تقدیر و شکر:

شکریان نثار ایزدمنان که توفیق رارقیق را هم ساخت تا این پیمان نامه را به پیمان برسانم. از اساتید فاضل و فرهیخته **دکتر ضیاء فلاح محمدی** و **دکتر اکبر حاجی زاده** به عنوان استاد راهنما و استاد مشاور که با نکته ها و نکته های بلند، صحیفه های سخن را علم پرور نمودند و همواره راهنما و راه گشای نگارنده در تمام و احوال پیمان نامه بوده اند. این پیمان نامه را ضمن شکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به:

- محضر ارز شمنند در و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام انجام داده اند.
- به استادان فرزانه و فرهیخته ای که در راه کسب علم و معرفت مریاری نمودند.
- به آنان که در راه کسب دانش راهنمایم بودند.
- به آنان که نفس خیرشان و دعای روح پرورشان بدرقه ی راهم بود.
- الباقی من حکم کن تا بتوانم ادای دین کنم و به خواسته ی آنان جامه ی عمل بپوشانم.
- پروردگارا حسن عاقبت، سلامت و سعادت را برای آنان مقدر نما.
- خدایا توفیق خدمتی سرشار از شور و نشاط و همراه و همسوا علم و دانش و پژوهش جهت رشد و شکوفایی ایران کنمنال عنایت بفرما

چکیده

هدف: هدف از اجرای این پژوهش بررسی ۶ هفته تمرین چرخ گردان (چرخ دوار) و مصرف آنتی اکسیدان آلایوم پارادوکسیوم بر سطوح پروتئین تائو مخچه و پلاسمای موش های دیابتی القاء شده با آلوکسان بود. روش شناسی: برای این منظور ۴۲ سر موش نر با میانگین وزن 235 ± 5 گرم به طور تصادفی به ۶ گروه (کنترل، تمرین، تمرین-دیابت، کنترل-دیابت، آلیوم-دیابت، تمرین-آلیوم-دیابت) تقسیم شدند. دیابتی کردن موش ها توسط آلوکسان مونوهیدرات (۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) محلول در بافر سالین به صورت درون صفاقی انجام شد. سطوح پروتئین تائو مخچه و پلازما به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) اندازه گیری شد. داده ها به روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: نتایج این پژوهش نشان دهنده عدم تغییر سطح تائوی فسفریله مخچه در نتیجه القاء دیابت می باشد. تمرین اختیاری در گروه دیابت-تمرین تأثیر قابل توجهی روی سطح تائو در مخچه نداشت ولی سطوح تائوی پلازما را افزایش داد. آلایوم پارادوکسیوم سطوح پروتئین تائوی مخچه و پلاسمای آزمودنی های دیابتی را به صورت معنی داری افزایش داد، به طوری که مقدار آن نسبت به گروه دیابت بالاتر بود. آلایوم پارادوکسیوم در مقایسه با تمرین اختیاری، و نیز نسبت به ترکیب مصرف آلایوم پارادوکسیوم با تمرین اختیاری، سطح پروتئین تائوی مخچه موش های دیابتی را به مقدار معنی داری افزایش داد. اما بین مداخله تمرین اختیاری و ترکیب تمرین اختیاری و آلایوم پارادوکسیوم تفاوت معنی داری مشاهده نشد. تمرین اختیاری به همراه آلایوم پارادوکسیوم و مصرف آلایوم پارادوکسیوم به تنهایی موجب افزایش معنی دار سطوح هایپرفسفریلاسیون تائوی پلاسمای آزمودنی ها شد.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان می دهد که مصرف عصاره آلایوم پارادوکسیوم موجب افزایش سطوح پروتئین تائوی فسفریله مخچه آزمودنی های دیابتی شد. اما تمرین اختیاری چرخ دوار به تنهایی و ترکیب تمرین اختیاری و آلایوم پارادوکسیوم موجب تغییر قابل توجه این شاخص نمی شود. تمرین اختیاری با و بدون آلایوم پارادوکسیوم و مصرف آلایوم پارادوکسیوم به تنهایی موجب افزایش معنی دار سطوح هایپرفسفریلاسیون تائوی پلاسمای آزمودنی ها شد. در رابطه با آثار مثبت یا منفی ورزش اختیاری، انجام مطالعات بیشتر ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: دیابت، پروتئین تائو، آلایوم پارادوکسیوم، دویدن اختیاری روی چرخ گردان، موش های صحرائی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول - مقدمه و طرح پژوهش

..... ۲-۱-۱ مقدمه

..... ۴-۱-۲ بیان مسئله

..... ۶-۱-۳ ضرورت و اهمیت پژوهش

..... ۸-۱-۴ اهداف پژوهش

..... ۸-۱-۴-۱ هدف کلی

..... ۸-۱-۴-۲ اهداف ویژه

..... ۹-۱-۵ فرضیات پژوهش

..... ۹-۱-۶ محدودیت های پژوهش

..... ۹-۱-۶-۱ محدودیت های قابل کنترل

..... ۱۰-۱-۶-۲ محدودیت های غیر قابل کنترل

..... ۱۰-۱-۷ تعریف واژه ها و اصطلاحات پژوهش

..... ۱۰-۱-۷-۱ پروتئین تائو

..... ۱۰-۱-۷-۲ تمرین اختیاری

..... ۱۱-۱-۷-۳ موش های دیابتی

..... ۱۱-۱-۷-۴ آلوم پارادوکسیوم (الزی)

فصل دوم - مبانی نظری و پیشینه تحقیق

..... ۱۳-۱-۲ مقدمه

..... ۱۳-۲-۲ مبانی نظری

..... ۱۳	دیابت - ۱-۲-۲
..... ۱۴	۱-۲-۲-۱- تعریف دیابت
..... ۱۴	۲-۲-۱-۲- انواع دیابت و علل فیزیولوژیک
..... ۱۴	۳-۲-۲-۱- دیابت نوع ۱
..... ۱۵	۴-۲-۲-۱- دیابت نوع ۲
..... ۱۶	۲-۲-۲- تاثیر دیابت بر روی سیستم عصبی
..... ۱۷	۳-۲-۲- مخچه
..... ۱۷	۱-۳-۲-۲- خصوصیات آناتومیک مخچه
..... ۱۸	۲-۳-۲-۲- اعمال بالقوه‌ای که توسط مخچه انجام می‌شود
..... ۲۰	۴-۲-۲- دیابت و مخچه
..... ۲۱	۳-۲- پروتئین تائو
..... ۲۲	۱-۳-۲- عملکردهای زیستی پروتئین‌های تائو
..... ۲۳	۲-۳-۲- نقش عملکرد زیستی بخش متصل به میکروتوبول پروتئین‌های تائو
..... ۲۳	۳-۳-۲- تغییرات پس از ترجمه پروتئین تائو و اثرات آن
..... ۲۴	۱-۳-۳-۲- فسفریلاسیون پروتئین تائو
..... ۲۵	۲-۳-۳-۲- گلیکوزیلاسیون پروتئین تائو
..... ۲۶	۳-۳-۳-۲- گلیکاسیون پروتئین‌های تائو
..... ۲۷	۴-۳-۳-۲- نیتراسیون پروتئین‌های تائو
..... ۲۷	۵-۳-۳-۲- آثار تغییرات تائو
..... ۲۹	۶-۳-۳-۲- تنظیم فسفریلاسیون تائو
..... ۲۹	۷-۳-۳-۲- نقش پروتئین‌کینازها
..... ۳۰	۸-۳-۳-۲- نقش پروتئین فسفاتازها

-۳۱..... ۹-۳-۳-۲ آثار همکاری متقابل کینازها و فسفاتازها بر فسفریلاسیون تائو
-۳۲..... ۱۰-۳-۳-۲ فسفریلاسیون تائو در تحلیل عصبی
-۳۲..... ۱۱-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو نشانه تحلیل نورونی در تائوپاتی است
-۳۳..... ۱۲-۳-۳-۲ افزایش سطح تائوی هایپرفسفریله در مایع مغزی-نخاعی بیماری آلزایمر
-۳۳..... ۱۳-۳-۳-۲ نقش هایپرفسفریلاسیون تائو در انحطاط نورونی
-۳۴..... ۱۴-۳-۳-۲ تائوی هایپرفسفریله پروتئین‌های وابسته به میکروتوبول‌های طبیعی (MAPs) را جدا می‌کند
-۳۴..... ۱۵-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو دینامیک‌های میکروتوبول‌ها را دچار از هم گسیختگی می‌کند
-۳۵..... ۱۶-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو رفت و آمد درون سلولی نوروها را مسدود می‌کند
-۳۵..... ۱۷-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائوپروتئین‌ها را مهار می‌کند
-۳۶..... ۱۸-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو تجمع تائو را تسهیل می‌کند.
-۳۶..... ۱۹-۳-۳-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو با تخریب عملکرد شناختی همبستگی دارد.
-۳۶..... ۴-۲ مجادلات پیرامون پلیمریزاسیون تائو بر سمیت سلولی
-۳۷..... ۱-۴-۲ برخی از گزارشات نشان می‌دهند که پلیمریزاسیون با سمیت سلول ارتباطی ندارد
-۳۷..... ۵-۲ آثار حفاظت عصبی هایپرفسفریلاسیون تائو
-۳۸..... ۱-۵-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو می‌تواند از سلول‌ها در مقابل استرس اکسایشی حفاظت کند
-۳۹..... ۲-۵-۲ هایپرفسفریلاسیون تائو از سلول‌ها در مقابل آپوپتوز حفاظت کند
-۴۱..... ۳-۵-۲ نقش دوگانه هایپرفسفریلاسیون تائو در آپوپتوز
-۴۲..... ۴-۵-۲ کاهش برداشت گلوکز و متابولیسم مغز و پروتئین تائو
-۴۴..... ۶-۲ پروتئین تائوی پلازما و مایع مغزی-نخاعی
-۴۴..... ۷-۲ تاثیر ورزش بر فسفریلاسیون تائو
-۴۶..... ۸-۲ ورزش و مخچه
-۴۷..... ۹-۲ آلوکسان

..... ۴۸	۱۰-۲ رادیکال های آزاد، استرس اکسایشی و آنتی اکسیدان ها
..... ۵۱	۱۱-۲ آلوم پارادو کسیموم
..... ۵۲	۱-۱۱-۲ خواص دارویی آلوم پارادو کسیموم
..... ۵۲	۲-۱۱-۲ آثار آنتی اکسیدانی آلوم پارادو کسیموم
..... ۵۳	۳-۱۱-۲ ترکیب عناصر موجود در گیاه آلوم پارادو کسیموم
..... ۵۴	۱۲-۲ ورزش اختیاری
..... ۵۶	۱۳-۲ مروری بر پیشینه پژوهش
..... ۵۶	۱-۱۳-۲ فعالیت ورزشی و پروتئین تائو
..... ۵۷	۱۴-۲ نتیجه گیری
	فصل سوم- روش شناسی پژوهش
..... ۶۰	۱-۳ مقدمه
..... ۶۰	۲-۳ طرح پژوهش
..... ۶۰	۳-۳ آزمودنی ها و دسته بندی آنها
..... ۶۱	۴-۳ محیط پژوهش
..... ۶۱	۵-۳ وسایل، ابزار و روش اندازه گیری
..... ۶۲	۶-۳ متغیرهای تحقیق
..... ۶۲	۱-۶-۳ متغیر مستقل
..... ۶۳	۲-۶-۳ متغیر وابسته
..... ۶۳	۷-۳ دوره و زمان بندی تمرینی
..... ۶۴	۸-۳ نحوه تزریق آلوکسان و دیابتی کردن موش ها
..... ۶۵	۹-۳ روش عصاره گیری و مکمل گیری آلوم پارادو کسیموم
..... ۶۵	۱۰-۳ بافت برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی
..... ۶۶	۱۱-۳ روش اندازه گیری

۱۱-۳-۱- اندازه گیری سطوح پروتئین تائو مخچه و پلاسما

۶۶

۱۱-۳-۲- اندازه گیری وزن موش ها

۶۷

۱۲-۳- شیوه تجزیه و تحلیل داده ها

۶۷

فصل چهارم- تجزیه و تحلیل یافته های پژوهش

۱-۴- مقدمه

۶۹

۲-۴- توصیف داده ها

۶۹

۳-۴- تجزیه و تحلیل استنباطی یافته های پژوهش

۷۲

۱-۳-۴- آزمون فرضیه های پژوهش

۷۳

۱-۳-۴-۱- فرضیه اول

۷۳

۳-۴-۲- فرضیه دوم

۷۴

۳-۴-۳- فرضیه سوم

۷۴

۳-۴-۴- فرضیه چهارم

۷۸

فصل پنجم- بحث و نتیجه گیری

۱-۵- مقدمه

۸۲

۲-۵- یافته ها بطور کلی و به تفکیک مراحل تحقیق

۸۵

۳-۵- بحث و نتیجه گیری

۸۵

۱-۳-۵- سطوح پروتئین تائو مخچه آزمودنی ها

۸۵

۲-۳-۵- سطوح پروتئین تائو پلاسما آزمودنی ها

۹۲

۴-۵- نتیجه گیری

۹۳

۵-۵- پیشنهادات

۹۳

۱-۵-۵- پیشنهادات برخاسته از پژوهش

۹۳

۲-۵-۵- پیشنهادات برای مطالعات آینده

۹۴

پیوست ۱. تحلیل داده های مربوط به پروتئین تائوی مخچه

۹۵

پیوست ۲. تحلیل داده‌های مربوط به پروتئین تائوی پلاسما

۹۹.....

منابع

چکیده انگلیسی

۱۰۳.....

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
..... ۱۸	شکل ۲-۱. آناتومی مخچه انسان
..... ۲۲	شکل ۲-۲. پروتئین تائو
..... ۲۵	شکل ۲-۳. فسفریلاسیون تائو در میکروتوبول‌ها
..... ۲۸	شکل ۲-۴. کینزین
..... ۳۲	شکل ۲-۵. آثار همکاری بالقوه پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها و انحطاط نورونی
..... ۴۱	شکل ۲-۶. فسفریله شدن تائو و فرآیند آپوپتوز در مخچه موش
..... ۴۲	شکل ۲-۷. هایپرفسفریلاسیون تائو و مقاومت در برابر آپوپتوز توسط پروتئین‌های حیات سلولی
..... ۴۳	شکل ۲-۸. تشکیل تجمعات نوروفیبریلی در اختلال متابولیسم گلوکز مغز
..... ۵۲	شکل ۲-۹. گیاه آلیوم پارادوکسیوم
..... ۵۵	شکل ۲-۱۰. چرخ دوار

فهرست جداول

صفحه

عنوان

.....۵۴	جدول ۱-۲. میزان عناصر کمیاب در گیاه آلیوم پارادوکسیوم
.....۶۳	جدول ۱-۳. حجم نمونه و مشخصات آزمودنی‌های هر گروه
.....۶۹	جدول ۱-۴. گروه‌های اصلی و ویژگی‌های آنها
.....۷۰	جدول ۲-۴. گروه‌های تمرینی و مسافت‌های طی شده توسط آنها
.....۷۱	جدول ۳-۴. سطوح پروتئین تائو مخچه
.....۷۱	جدول ۴-۴. سطوح پروتئین تائو پلاسما

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
.....۷۲.....	نمودار ۱-۴. تغییرات وزن در گروه‌های پژوهش پس از ۶ هفته
.....۷۳.....	نمودار ۲-۴. تغییرات پروتئین تائو مخیچه گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-دیابت
.....۷۴.....	نمودار ۳-۴. تغییرات پروتئین تائو پلاسما گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-دیابت
.....۷۵.....	نمودار ۴-۴. تغییرات پروتئین تائو مخیچه گروه‌های کنترل، کنترل-دیابت، آلیوم-دیابت
.....۷۶.....	نمودار ۵-۴. تغییرات پروتئین تائو پلاسما گروه‌های کنترل، کنترل-دیابت، آلیوم-دیابت
.....۷۷.....	نمودار ۶-۴. تغییرات پروتئین تائو مخیچه گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلیوم-دیابت
.....۷۷.....	نمودار ۷-۴. تغییرات پروتئین تائو پلاسما گروه‌های کنترل، تمرین، کنترل-دیابت، تمرین-آلیوم-دیابت
.....۷۸.....	نمودار ۸-۴. تغییرات پروتئین تائو مخیچه ۶ گروه پژوهش
.....۷۹.....	نمودار ۹-۴. تغییرات پروتئین تائو پلاسما ۶ گروه پژوهش

AAS = Atomic Absorption Spectrometer

A β = Beta Amyloid

AGE = Advanced Glycation End Product

ATP = Adenosin Tree Phosphate

CDK5 = Cyclin-Dependent Kinase5

CNS = Central Nervous System

EGCG = EpiGallocatechin Gallate

ERK = Extracellular signal-Regulated Kinase

FTDP-17 = FrontoTemporal Dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17

GAFP = Glial Fibrillary Acidic Protein

GLUT = Glucose Transporter Protein

GSK-3 β = Glycogen synthase kinase 3 beta

GSPE = Grape Seed Polyphenolic Extract

GTT = Glucose Tolerance Test

HBP = Hexosamine Biosynthesis Pathway

HDL= High - Density Lipoprotein

HSP = Heat Shock Protein

IDDM = Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

MAP = Microtubule-Associated Protein

MS = Multiple Sclerosis

NFT_s = NeuroFibrillary Tangles

NIDDM = Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

NO = Nitric oxide

NPC = Niemann-Pick disease, type C

OGT = O-GlcNAc Transferase

PDKP_n = Non-proline-directed proteinkinases

PDKPs = Proline-Directed Protein Kinases

PI3K/PK_B = Phosphatidylinositol 3-Kinases /Protein Kinase B

PKA = cAMPdependent Protein Kinase

PKc = Protein Kinase C

PNS = Peripheral Nervous system

PP-2A = Protein Phosphatase-2A

PSP = Progressive Supranuclear Palsy

PTEN = Phosphatase and Tensin homolog

ROS = Reactive Oxygen Species

SOD = SuperOxide Dismutase

STZ = Stroptozotocin

TCF/LEF = T-Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor

VLDL = Very Low- Density Lipoprotein

5-HT = 5-Hydroxy Tryptamine

فصل اول

مقدمه و طرح پژوهش

۱-۱- مقدمه

دیابت نوعی اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که مشخصه آن افزایش قند خون در بیماران می‌باشد. این بیماری به دلیل عدم جذب سلولی قند خون ناشی از کاهش ترشح انسولین و یا مقاومت سلول‌های بدن در برابر انسولین ایجاد می‌شود [۱]. علاوه بر آن، شواهدی وجود دارد که دیابت دستگاه عصبی مرکزی را تهدید می‌کند. مشخص است که افزایش سطوح گونه‌های اکسیژنی فعال^۱ (ROS) در منشأ بیماری دیابت ملیتوس در هر دوی حیوانات و انسان‌ها درگیر است. بر این اساس ممکن است استنباط شود که دیابت نقش استرس‌اکسایشی را در منشأ بیماری عصبی دارد [۲]. دیابت قندی با تغییرات آسیب‌شناختی در چندین اندام محیطی بدن شامل چشم‌ها، کلیه‌ها و اعصاب محیطی مرتبط می‌باشد و همچنین سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. به‌ویژه، توانایی‌های مربوط به یادگیری آسیب می‌بینند و نقایص مربوط به حافظه در هر دو نوع دیابت مشهود می‌باشد [۳]. دیابت قندی نه تنها به عنوان عامل خطر برای بیماری زوال‌عقل از نوع عروقی بلکه همچنین در بیماری آلزایمر درگیر می‌باشد [۴]. به‌خاطر حساسیت بالای دستگاه عصبی مرکزی به گونه‌های اکسیژنی فعال، حفظ ردوکس‌نرمال در انواع مختلف سلول‌های عصبی، حیاتی به نظر می‌رسد. در دهه‌های اخیر تلاش‌های پژوهشی گسترده‌ای برای مهار و یا تخفیف بیماری‌های دستگاه عصبی انجام شده است [۲ و ۵]. در این میان، پروتئین تائو^۲ پروتئینی متصل به میکروتوبول [۶] فسفوپروتئینی است که اولین بار در تجمعات تارهای عصبی در بیماری آلزایمر یافت شد [۷]. این پروتئین یک پروتئین ساختاری و عملکردی می‌باشد [۸]، و نقش مهمی در محافظت، ثبات و توسعه اتصال میکروتوبول‌ها و ساختار مورفولوژیکی طبیعی نورون‌ها دارد که در انتقال پیام در نورون‌ها پراهمیت

¹ Reactive Oxygen Species

² Tau Protein

است [۹]. اطلاعات اخیر دلایل قوی و روشنی را نشان می‌دهد که فسفریله‌شدن تائو می‌تواند منجر به مرگ ناگهانی نورون‌ها شود [۱۰].

در این راستا، محققان در حیطه پزشکی اثر داروها و در برخی موارد مکمل‌های ضد اکسایشی بر بیماری‌های عصبی را بررسی نمودند [۱۱]. همچنین پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه کنترل دیابت توسط داروهای صنعتی حاصل شده است، ولی تقاضای بیماران دیابتی برای استفاده از محصولات طبیعی با خواص ضد دیابتی همچنان رو به افزایش است چرا که انسولین و داروهای کاهنده قند خون خوراکی دارای اثرات جانبی نامطلوب زیادی هستند [۱۲]. بنابراین، تلاش برای یافتن عوامل طبیعی برای مقابله با این بیماری از ارزش بالینی بسیاری برخوردار است. گیاهان در طب سنتی به وفور جهت درمان دیابت مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نشان داده شده است که برخی از گیاهان می‌توانند عوارض ناشی از دیابت را همراه یا بدون کاهش قند خون بهبود بخشند [۱۳]. بیش از چند صد گونه گیاهی وجود دارد که دارای اثرات ضد دیابتی هستند، لکن فقط تعداد اندکی از آنها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۴]. یکی از این گونه‌های گیاهی، آلیوم پارادوکسیوم^۱ می‌باشد که یک گیاه بومی و چاشنی مورد استفاده در موارد خوراکی می‌باشد. نام محلی آن در ایران الزی^۲ است و در مناطق شمالی کشور و به خصوص مازندران یافت می‌شود. پیاز و ساقه این گیاه به دلیل داشتن عناصر فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد [۱۵]. گزارش شده که به دنبال فعالیت ورزشی منظم، سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان برای ترمیم ردوکس نرمال تنظیم افزایشی شده‌اند. مشخص شده که ورزش منظم، به‌طور مفیدی عملکرد مغز را نیز متأثر می‌کند. پژوهش‌ها حاکی از آن است که ورزش منظم می‌تواند به‌عنوان یک عمل پیش‌گیرانه و درمانی معنی‌دار در مغز و بیماری‌های فرساینده عصبی عمل کند. اثر فعالیت ورزشی در دستگاه عصبی مرکزی بسیار پیچیده است و به‌طور کامل درک نشده اما احتمال دارد در نتیجه‌ی عمل نورون‌ها از طریق عوامل نوروپاتیک، افزایش مویرگ‌ها و کاهش آسیب اکسایشی باشد [۱۶]. بنابراین در همین

¹ Allium paradoxum

² Alezi

راستا هدف اصلی این تحقیق ارزیابی اثرات ترکیبی ورزش اختیاری و آنتی‌اکسیدان (آلیوم‌پارادوکسیوم) روی پروتئین تائو مخچه و پلاسمای موش‌های دیابتی می‌باشد.

۱-۲- بیان مسئله

دیابت برای بیماری‌های عروق مغزی عامل خطرزا است که فرایندهای پاتولوژیکی در آلزایمر را افزایش داده و به رسوب آمیلوئیدبتا ($A\beta$)^۱ و هایپرفسفریله‌شدن پروتئین تائو و مرگ نورونی منجر می‌شود [۱۷]. افزایش تراکم انسولین محیطی و کاهش حساسیت انسولینی باعث افزایش سطوح آمیلوئیدبتا و افزایش فسفریله شدن تائو می‌شود [۱۸]. تائو یک پروتئین متصل به میکروتوبول می‌باشد [۱۹]. فسفوپروتئینی که به طور طبیعی حاوی ۱-۳ مول فسفات در هر مول پروتئین است [۲۰]. تائو برای نخستین بار در تجمعات تارهای عصبی در بیماری آلزایمر کشف شد [۲۱]، و پروتئینی است که دو نقش ساختاری و عملکردی دارد [۲۲]. از نظر ساختاری، پروتئین تائو در مغز انسان ۶ ایزوفرم دارد [۲۳]. از نظر عملکردی پروتئین تائو نقش مهمی در محافظت، ثبات و توسعه اتصال میکروتوبول‌ها و ساختار مورفولوژیکی طبیعی نورون‌ها دارد که در انتقال پیام در نورون‌ها پراهمیت است [۲۴]. پروتئین تائو جفت شدن میکروتوبول‌ها را در بافت طبیعی افزایش داده و مراحل فعال رشد و تجمع میکروتوبول‌ها را محدود می‌کند [۱۹]. جهش ژن تائو باعث اتصال mRNA کاذب و تغییرات غیرطبیعی پس از ترجمه از قبیل: هایپرفسفریله‌شدن و همچنین ایجاد تعدادی از اختلالات تحلیل عصبی شده که در مجموع به تائوپاتی^۲ (آسیب‌های تائو) معروفند [۲۵]. اطلاعات اخیر دلایل قوی و روشنی را نشان می‌دهد که فسفریله‌شدن تائو می‌تواند منجر به مرگ ناگهانی نورون‌ها شود. نمی‌توان نقش هایپرفسفریله‌شدن تائو را در آسیب‌های عصبی انکار کرد [۲۶]. از جمله تائوپاتی می‌توان بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، MS^۳ و ... را نام برد [۲۷]. در بیماری آلزایمر بخش رشته‌های مارپیچی (α) تائو به طور

¹ Beta Amyloid

² Tauopathy

³ Multiple Sclerosis

غیرطبیعی و فزاینده فسفریله می‌شود [۲۸]. در این بیماری، سطح فسفریله‌شدن تائو در بافت‌های مغزی ۳ تا ۴ برابر بیشتر است [۲۰] و رشته‌های درون سلولی پروتئین تائو متراکم می‌شوند [۲۹]. در بیماران دیابتی، میزان شیوع آلزایمر بالاتری مشاهده شده است [۳۰]. انسولین می‌تواند عامل مستعدی در نوسان فسفریله-شدن تائو در حوزه عصب باشد [۳۱]. طی تحقیقی بر روی موش‌های دیابتی شده به وسیله استرپتوزوتوزین (STZ)^۱، نتیجه‌گیری شد که کمبود انسولین ناشی از این ماده موجب هایپرفسفریله‌شدن تائو از راه دو مکانیزم مجزا می‌شود. مکانیزم اول، در نتیجه کاهش دما بوده و ناشی از نقص در متابولیسم گلوکز-انرژی می‌باشد؛ مکانیزم دوم مستقل از دما بوده و به خود کمبود انسولین وابسته است. به عبارت دیگر از طریق مهار فعالیت فسفاتازهای سرین-ترئونین القاء می‌شود [۳۲]. در تحقیق دیگری بر روی موش‌های دیابتی شده با STZ در کرتکس مغز موش مشاهده شد دیابت، منجر به فسفریله‌شدن تائو شده است. هایپرفسفریلاسیون تائو از راه فعالیت $GSK-3\beta$ ^۲ در موش‌های دیابتی القاء می‌شود. مرحله اول فسفریله‌شدن در حد متوسط و به مدت ۳۰ روز و مرحله دیگر فسفریله‌شدن در حد زیاد و بعد از ۴۰ روز بوده است [۳۳].

بررسی تاثیر ورزش بر شاخص‌های انحطاط عصبی در مغز به نتایج متفاوتی منتهی شده است به طوری که در برخی از تحقیقات کاهش تائو [۳۴ و ۳۵] و در برخی دیگر هیچ‌گونه اثری مشاهده نشد [۳۶ و ۳۷]. نتایج متفاوت در این مطالعات را می‌توان به دلیل استفاده از مدل‌های مختلف موش، شروع ورزش (قبل از شروع علائم یا در زمان شروع علائم) و یا نوع و مدت ورزش دانست [۳۸].

با توجه به این که تاکنون در رابطه با تأثیر ورزش اختیاری روی سطوح پروتئین تائو در مغز دیابتی، پژوهشی مشاهده نگردیده است، لذا این سوال مطرح می‌شود که آیا دیابت تحریک‌شده از طریق تزریق آلوسان موجب هایپرفسفریله‌شدن پروتئین تائو در مخچه و پلاسمای آزمودنی‌ها می‌شود؟ و آیا یک دوره ورزش اختیاری تأثیری بر سطوح این پروتئین در مغز و پلاسمای آزمودنی‌های دیابتی دارد؟

¹ Streptozotocin

² Glycogen synthase kinase 3 beta

از طرف دیگر استرس اکسایشی تحمیل شده به مغز آزمودنی‌ها از طریق تزریق آلوکسان احتمالا موجب هایپرفسفریلاسیون تائو می‌گردد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد مصرف آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی جدید می‌تواند روشی بی‌ضرر و کم‌هزینه برای پیش‌گیری و یا درمان عوامل اخلاط‌گر در سلامت مغز باشد. آلوم-پارادوکسیوم یک گیاه بومی و چاشنی مورد استفاده در موارد خوراکی می‌باشد. در مناطق شمالی کشور و به-خصوص مازندران یافت می‌شود. نام محلی آن در شمال ایران الزی است. پیاز و ساقه این گیاه به دلیل داشتن عناصر فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد [۳۹]. تاکنون گزارشی مبنی بر استفاده از عصاره این گیاه در ترکیب با فعالیت ورزشی برای مقابله با آثار اکسیدانی دیابت در بافت مغز و پلازما یافت نشده است و مطالعه حاضر اولین پژوهش در این زمینه می‌باشد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره دویدن اختیاری و عصاره گیاه آلوم‌پارادوکسیوم بر پروتئین تائو در مخچه و پلاسمای موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد. به عبارت دیگر سوال بعدی مطالعه حاضر این است که آیا مصرف عصاره گیاه آلوم‌پارادوکسیوم باعث تغییر فسفریله شدن تائو در مخچه و پلاسمای موش‌های دیابتی می‌شود؟ و در نهایت آیا ترکیب عصاره گیاه آلوم‌پارادوکسیوم و ۶ هفته دویدن اختیاری روی چرخ‌دوار موجب تغییر سطوح فسفریله شدن تائو مخچه و پلاسمای آزمودنی‌ها می‌شود؟

۱-۳- ضرورت و اهمیت انجام پژوهش

دیابت یکی از مهم‌ترین بیماری‌های شایع مزمن است که آمار جهانی آن از جمله در ایران رو به افزایش است. این بیماری چهارمین عامل مرگ و میر در اغلب کشورهای توسعه یافته است. درحال حاضر ۶/۶٪ در جهان و بیش از ۳ میلیون در ایران به آن مبتلا می‌باشند. تحقیقات ثابت کرده‌اند که با تغییر در سبک زندگی می‌توان از ۹۰٪ دیابت نوع دوم پیش‌گیری کرد [۴۰]. متداول‌ترین عوارض دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی، ضایعات چشمی، آسیب عصبی، نارسایی کلیوی آسیب نفرون‌ها، ناتوانی جنسی در مردان و عفونت است [۴۱]. این عوارض نامناسب ممکن است با درمان و آموزش موثر کاهش و یا حتی پیش‌گیری شوند