بسم الله
الرحمن الرحیم

پایان‌نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته **تربیت بدنی(فیزیولوژی ورزشی)**

عنوان

اثر 6 هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت های نر ویستار با نوروپاتی دیابت.

نگارش:

فرانک صادقی‌پور وجدانی

استاد راهنما:

دکتر رضا قراخانلو

استاد مشاور:

دکتر منصوره موحدین

تابستان 1392

تائیدیه اعضاي هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسي ارشد

اعضاي هیات داوران نسخه نهایي پایان نامه خانم / آقاي فرانک مهارتی پور وحدانی تحت عنوان

اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن GSk-3β در نخاع رت های نر دیابتی با نوروپاتی دیابتی

را از نظر فرم و محتوي بررسي نموده و پذیرش آن را براي تکمیل درجه کارشناسي ارشد پیشنهاد مي کنند .

اعضاي هیات داوران	نام ونام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنما	رضا کرانمنش	دانشیار	
۲- استاد مشاور	معصومه میمندی	استادیار	
۳- استاد ناظر	محمدرضا کردی	دانشیار	
٤- استاد ناظر	حمید اکبرعلی زاد	دانشیار	
٥- نماینده تحصیلات تکمیلي	حمید اکبرعلی زاد	دانشیار	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **فرانک صادقی پور وجدانی** دانشجوی رشته **تربیت بدنی** ورودی سال تحصیلی.**۹۰** مقطع **کارشناسی ارشد** دانشکده **علوم انسانی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا

تاریخ: ۹۲/۷/۶

آیین نامه چاپ پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه،دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثارعلمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته تربیت بدنی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده علوم انسانی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر **قراخانلو** ، مشاوره سرکار خانم دکتر **موحدین** و از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت‌چاپ) را به «دفتر نشر آثارعلمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر درمعرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت‌مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می‌تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **فرانک صادقی پور وجدانی** دانشجوی رشته **تربیت بدنی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق وضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: فرانک صادقی پور وجدانی

تاریخ و امضا: ۱۳۹۲/۶/۷

تقدیم به:

همسر عزیزم،

که اگر موفقیتی دارم از وجود ایشان است.

تشکر و قدردانی

انجام این دفتر مقدور نبود مگـر در سـایه عنایـات یـزدان پـاک و مسـاعدت هـای اساتید بزرگوار و دوستان ارجمند که بر خود لازم می دانم از این عزیزان تقـدیر و تشکر نماییم:

استاد گرانقدر و ارجمند جناب آقای **دکتر رضا قراخانلو** که هم در طول زنـدگی و هـم در دوران تحصـیل و هـم در طـی تـدوین ایـن رسـاله بزرگوارانـه حـامی و راهنمایی بی‌نظیر برایم بوده‌اند. هرگونه موفقیـت خـود را در ایـن مسـیر مـدیون زحمات ایشان می‌دانم و خود را ملزوم می‌دانم خالصانه‌تـرین تشـکرات و امتنـان قلبی خود را نثار ایشان نماییم.

از استاد ارجمند سرکار خانم **دکتـر موحـدین** کـه بـدون مشـاوره‌هـای کارسـاز و روشنگر ایشان انجام این تحقیق به درستی میسر نمی‌بود.

از اساتید محترم جناب آقای **دکتر آقاعلی نژاد** و جناب آقای **دکتر کردی** که در طی دوران تحصیل از راهنمایی‌های علمـی ایـن عزیـزان بهـره منـد گردیـده ام کمـال تشکر را دارم.

از همکاران و همراهان ارجمنـدم جنـاب آقایـان رحمتـی، خـازنی و بیـاتی کمـال تشکر را دارم و برای این عزیزان آرزوی موفقیت می‌کنم.

چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر 6 هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت-های نر با نروپاتی دیابت است. بدین منظور 16 سر رت صحرایی بالغ نر 12 هفته‌ای از نژاد ویستار با محدوده‌ی وزنی 326/3±8/4 گرم به طور تصادفی به 4 گروه: نوروپاتی کنترل، نوروپاتی تمرین، سالم کنترل و سالم تمرین تقسیم شدند. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری می-شدند. گروه نوروپاتی دیابت از طریق تزریق درون صفاقی STZ دچار دیابت شدند. پس از اطمینان از القای دیابت و انجام آزمون‌های رفتاری آلودینای و هایپرآلژزیای حرارتی و مکانیکی جهت سنجش نروپاتی دیابت، پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط و پیشرونده به مدت شش هفته و پنج روز در هفته انجام گردید. رت‌ها پس از آخرین جلسه تمرینی قربانی شدند و نخاع آن‌ها استخراج گردید. برای بررسی میزان بیان ژن GSK-3β از روش Real Time-PCR استفاده شد. در نهایت برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی[1] در نرم‌افزار SPSS20 استفاده گردید. نتایج نشان دادند که نروپاتی دیابت تاثیر نامطلوبی بر بیان ژن GSK-3β داشته و موجب افزایش بیان این ژن در بخش حسی و حرکتی نخاع گروه نوروپاتی کنترل شده است. همچنین یافته‌ها حاکی از آن است که تمرین استقامتی تاثیر مثبت و معناداری را در کاهش بیان این ژن داشته است و میزان بیان آن را تا مقادیر نرمال در گروه نوروپاتی تمرینی کاهش داده است.

کلمات کلیدی: گلیکوژن سنتاز کیناز 3 بتا، نخاع، رت‌های نر ویستار

[1] Tukey

فهرست مطالب

فهرست شکل‌ها ..... ج

فهرست نمودارها ..... ج

فهرست جداول ..... د

فصل اول 1

1-1-مقدمه 2

1-2- بیان مسئله پژوهش 3

1-3- اهمیت و ضرورت انجام پژوهش 5

1-4- اهداف پژوهش 7

1-5- فرضیه های پژوهش 7

1-6- متغیرهای پژوهش 7

1-7- محدودیتهای پژوهش 8

1-8- تعریف واژهها و اصطلاحات 8

فصل دوم 9

2-1- مقدمه 10

2-2- بخش اول : مبانی نظری پژوهش 10

2-2-1- گلیکوژن سنتاز کیناز3 (GSK-3) : 10

2-2-2- ایزوفرم های GSK-3 : 11

2-2-3- عملکرد GSK-3β: 12

2-2-4- GSK-3β و فعالیت ورزشی 12

2-2-5- GSK-3β و بیماری ها : 18

2-2-6- نقش GSK-3β در کنترل انتقال آکسونی 20

2-3- پیشینه پژوهش 21

2-4- نتیجه گیری 23
فصل سوم 24
3- 1- مقدمه 25
3- 2- نوع پژوهش :..... 25
3- 3- جامعه آماری و نحوه انتخاب نمونهها :..... 25
3- 4- متغیرهای پژوهش 26
3- 5- روش نگهداری حیوانات 26
3- 6- روش انجام پژوهش 26
3- 6 -1- گروهای کنترل..... 26
3- 6- 3 پروتکل تمرینی:..... 28
3- 6- 4- استخراج نمونه 29
3-6-5 استخراج RNA و سنتز cDNA 30
3-6-6- Real time – PCR **..... 30**
3- 6- 7- آزمونهای رفتاری :..... 32
3-6-7-1 نحوه اندازه گیری آلودینیای مکانیکی 33
3-6-7-2 نحوه اندازه گیری هایپرآلژزیای حرارتی..... 33
3- 7- روش های آماری..... 34
فصل چهارم 35
مقدمه..... 36
بخش اول: توصیف داده های پژوهش 37
بخش دوم: آزمون فرضیه های پژوهش..... 40
4-1-1 فرضیه اول 40
4-1-2 فرضیه دو 43
فصل پنجم..... 51
5-1- مقدمه 52
5-2- خلاصه پژوهش..... 52

5-3- بحث و بررسی..... 53
5-3-1- تاثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع..... 53
5-3-2- تاثیر نوروپاتی دیابت بر بیان ژن GSK-3β در نخاع 55
5-3-3- اثر تعاملی تمرین استقامتی و نروپاتی بر بیان ژن GSK-3β..... 57
5-4- نتیجه گیری..... 61
5-5- پیشنهادهای برخواسته از پژوهش 61
5-6- پیشنهادها برای تحقیقات آینده..... 61
چکیده انگلیسی 66

فهرست شکل‌ها

شکل 2-1: دو ایزوفرم GSK-3 11
شکل 2-2 عوامل بالادست و پایین دست جی..... 15

فهرست نمودارها

نمودار 4-1 تغییرات توده بدن قبل و بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش (گرم)..... 37
نمودار 4-2. اثر تعاملی تمرین با نوروپاتی بر میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حسی نخاع. 43
نمودار 4-3. اثر تعاملی تمرین با نوروپاتی بر لگاریتم بیان ژن GSK-3β در بخش حرکتی نخاع..... 46
نمودار 4-4. میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حسی نخاع بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش 48
نمودار 4-5. میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حرکتی نخاع بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش 50

فهرست جداول

جدول2-1 فهرستی از مواد زمینهای شناخته شده و اثر فسفوریلاسیون آنها بوسیلهی GSK-3β.....19

جدول3-2 برنامه تمرین.....29

جدول 3-2- توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر 31

جدول 4-2. تغییرات گلوکز پلاسما قبل و بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش (میلیگرم بر دسیلیتر). 38

جدول 4-3. زمان تاخیر در عقب کشیدن پا در آزمون پر دردی حرارتی(هایپزآلژزنیا) در گروههای پژوهش (ثانیه). 38

جدول 4-4. آستانه پس کشیدن پنجه در آزمون آلودینیای مکانیکی گروههای پژوهش (ثانیه).....39

جدول 4-5. میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حسی نخاع بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش.39

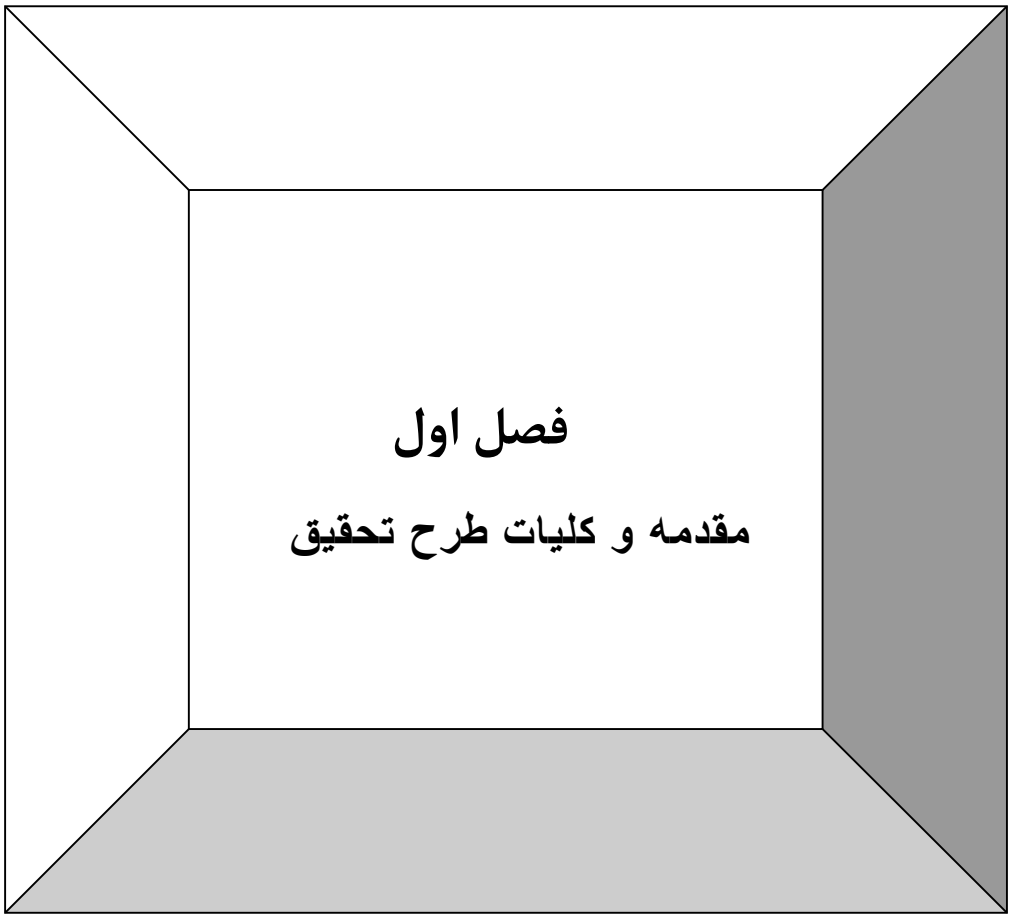
جدول 4-6. میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حرکتی نخاع بعد از دوره تمرینی در گروههای پژوهش.40

جدول 4-6. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه برای اثر تمرین، نروپاتی و تعامل این دو با هم بر بیان ژن GSK-3β در بخش حسی نخاع رتهای.....41

جدول 4-7. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه برای اثر تمرین، نروپاتی و تعامل این دو با هم بر لگاریتم بیان ژن GSK-3β در بخش حرکتی نخاع رتهای نر 44

جدول 4-8. نتایج آزمون تعقیبی توکی میزان بیان ژن GSK-3β در بخش حسی نخاع در گروههای پژوهش. 47

جدول4-9 . نتایج آزمون تعقیبی توکی میزان لگارتیم بیان ژن GSK-3β در بخش حرکتی نخاع در گروههای پژوهش. 49


فصل اول
مقدمه و کلیات طرح تحقیق

1-1-مقدمه

نروپاتی ایجاد شده توسط بیماری دیابت، توزیع آناتومیکی، دوره‌های درمانی، و احتمالا سازوکارهای سبب شناسی مختلفی را در برمی‌گیرد. هر یک از این موارد به وسیله آسیب متمرکز یا پراکنده به تارهای عصبی خودمختار یا سوماتیک محیطی ویژگی می‌یابند که ناشی از دیابت می‌باشند (ادواردز و همکاران،2008). یافته‌های پاتولوژیکی آتروفی آکسون، میلین زدایی، کاهش تارهای عصبی و کند شدن نوزایش تارهای عصبی را در بیماران دیابتی گزارش کرده‌اند. کاهش فزاینده‌ی تار عصبی که در بیماران دیابتی مشاهده شده است، ممکن است به دلیل نقص در توانایی نوزایش عصب در پاسخ به فرآیندهای تخریبی باشد. در چنین شرایط پاتولوژیکی نظیر نوروپاتی دیابت، تخریب عصب از نوزایش آن پیشی می‌گیرد (سیما و همکاران، 1988 aو b ؛ دیک و گیانینی، 1996).

پلی نوروپاتی دیابتی، خصوصیات نوروپاتولوژیکی متعددی دارد که عبارتند از: تخریب عصبی و میلین زدایی ناحیه‌ای[2] (دایک و گیانینی 1996؛ گیانینی و دایک 1999). کاملا تصدیق شده که مکان اولیه ای که در نروپاتی دیابتی درگیر می‌شود، آکسون یا سلول‌های شوان است. اگرچه در ابتدا محققین بیشتر تمایل داشتند فرض نمایند که سلول‌های شوان یا میلین هستند که ابتدا در پاتوژنز نروپاتی دیابت درگیر می‌شوند (بیسچوف، 1967؛ بالین و توماس، 1968). اما سپس شواهد رو به رشد نشان دادند که تخریب آکسونی اولین مکان درگیر است. این موضوع از خصوصات تارهای عصبی در

[۲] - Segmental demyelination

نروپاتی دیابتی در شرایط آزمایشگاهی است (مدوری و همکاران، 1985؛ جاکوبسن، 1976). به طور کلی، نروپاتی دیابت، در اثر هر دو آسیب‌های ناشی از هایپرگلایسمی به سلول‌های عصبی و ایسکمی نرونی ناشی از کاهش جریان عروقی– عصبی تحریک شده از هایپرگلایسمی رخ می‌دهد (یاسودا و همکاران 2003).

1-2- بیان مسئله پژوهش

نوروپاتی دیابت واژه‌ایی توصیفی است که طیفی از سندرم‌های کلینیکی را در بر می‌گیرد که توزیع آناتومیکی مختلف، دوره‌های درمانی و احتمالاً سازوکارهای پاتولوژیک در برگیرنده مختلفی را دارد. نروپاتی دیابت با تغییرات ساختاری در اعصاب محیطی شامل آتروفی اکسون، میلین زدایی،کاهش تارهای عصبی و کند شدن بازسازی تارهای عصبی همراه می‌باشد (فارمر،2010;سیما و همکاران،1988). شایع‌ترین سندرم‌های کلینیکی در برگیرنده دیابت در دو بخش طبقه‌بندی می‌شوند: نورپاتی پراکنده و متمرکز. نروپاتی پراکنده از طریق پلی نروپاتی حسی حرکتی متقارن دیستال تحتانی[3](DPN) و نروپاتی خودمختار دیابتی[4](DAN) شایع می باشند و اغلب پیش‌رونده هستند. نروپاتی‌های متمرکز از شیوع کمتری برخوردارند و اغلب خود محدودشده[5] هستند (یاسودا و همکاران،2000؛ ادواردز و همکاران،2008).

در DPN، همراه با افزایش دوره و شدت دیابت، معمولا نقصان‌های حسی بر نقصان عملکرد عصب حرکتی سایه افکنده و ابتدا در بخش‌های تحتانی اندام و نشانه‌های DPN بستگی به نوع تارهای درگیر، متفاوت است. بیماری تارهای بزرگ موجب اختلال در حس‌های تحتانی شده و به سمت فوقانی در یک توزیع دستکش مانند در دسته موجود[6] پیشرفت می‌کند. بیماری تارهای کوچک مبنی

---

۳. Distal Symmetrical Sensorimotor Polyneuropathy (DPN)
٤. Diabetic Autonomic Neuropathy (DAN)
٥. Self Limited
٦ - stocking-glove

بر اختلال در احساس درد و دما بوده و منجر به پارسیاس[7]، دیسیاس[8] و درد نروپاتیکی می‌گردد. در موارد خیلی شدید، فقط ضعف اندام تحتانی رخ می‌دهد. نروپاتی بدون علامت پیشرفته تر، ممکن است با عوارضی نظیر ایجاد زخم یا نروآرتوپاتی[9] در پا ظاهر شوند (یاسودا و همکارن، 2003؛ ادواردز و همکارن، 2008).

سبب شناسی‌های متعددی ممکن است برای سندروم‌های نروپاتیکی در بیماران دیابتی وجود داشته باشد. هایپرگلایسمی، به طور واضحی در توسعه و پیشرفت نوروپاتی و دیگر عوارض ریز عروقی دیابتی، نقش کلیدی ایفا می‌کند.

در شرایط پاتولوژیکی نظیر نوروپاتی دیابت، تخریب عصبی از نوزایش عصبی پیشی می‌گیرد. گزارش شده پس از آسیب عصبی، نوزایش عصب محیطی در رت‌های دیابتی تحریک شده توسط STZ، مختل می‌گردد (لانگو و همکاران، 1986؛ اکسترام و تاملینسون، 1989؛ تریبان و همکاران، 1989؛ ترادا و همکاران، 1996). این اختلال ناشی از نقصان‌هایی در یک یا چند مجموعه از فرآیندهایی است که عبارتند از: تاخیر در شروع نوزایش، کاهش در نرخ نوزایش و اختلال بالیدگی تارهای عصبی نوزایش شده (یاسودا و همکاران، 2003).

فعالیت ورزشی منظم موجب بهبود عملکردهای مغزی نظیر ادراک می گردد (راداک و همکاران 2001) و شکل پذیری مغز (کاتمن و برچتولد 2002)، سیستم ضد اکسایشی (راداک و همکاران 2000)، تنظیم افزایشی نروتروفین ها را ارتقا می‌بخشد (راداک و همکارن 2006) و از آپوپتوزیز سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (چاو و کیم 2009). ورزش همچنین می‌تواند بیوسنتز RNA (گرچمن و همکاران 1975)، افزایش انتقال آکسوپلاسمی استیل کولین (داهل استروم و همکاران، 1978)، و افزایش نرخ جوانه زنی عصبی به دنبال برش عصبی را به همراه داشته باشد (گاتمن و همکاران، 1963). ورزش مزمن قادر است تغییراتی را در نرون های حرکتی ایجاد نماید که عبارتند

---

[۷] - paresthesias
[۸] - dysesthesias
[۹] - neuroarthropathy

از: افزایش نرخ نوزایش آکسون (گاتمن و همکاران 1963)، افزایش انتقال آکسوپلاسیمی (داهل استروم و همکاران 1978؛ قراخانلو و همکاران 1999)، و بهبود عملکرد سیناپسی (گاردینر و همکاران 1984). گزارش شده فعالیت ورزشی حاد و مزمن، تغییراتی در متابولیسم نرون‌های حرکتی ایجاد می‌کنند (راداک و همکاران 2001). برخی مطالعات پیشنهاد کردند که فعالیت بدنی و انقباض عضلانی می‌تواند GSK-3 را فسفوریله و غیر فعال کند (مارکنز و همکاران،1999؛ ساکوموتو و همکاران، 2004). بنابراین، به نظر می‌رسد که نرون‌های حرکتی به فعالیت کاهش یا افزایش یافته از لحاظ بیوشیمیایی سازگار می‌شوند. چنین تغییرات بیوشیمیایی ممکن است به حفظ بقای نرون‌های حرکتی کمک کنند (کانادا و هاشیزومی 1998). برای مثال، افزایش فعالیت عضلانی ممکن است عوامل بازدارنده‌ی نوزایش عصبی و انتقال آکسونی رو به جلو، مانند گلیکوژن سنتاز کیناز 3 بتا[10] (GSK-3β) را کاهش دهد؛ زیرا گزارش شده که فعالیت بدنی و انقباض عضلانی می‌تواند GSK-3 را فسفوریله و غیر فعال کند (مارکنز و همکاران،1999؛ ساکوموتو و همکاران، 2004).

1-3- اهمیت و ضرورت انجام پژوهش

بیش از 230 میلیون نفر مبتلا به دیابت در سراسر جهان زندگی می‌کنند و در هر 10 ثانیه 1 فرد دیابتی جان خود را از دست می‌دهد و در مقابل 2 نفر دیگر به این بیماری مبتلا می‌شوند. 5 تا 10 درصد هزینه‌های سلامتی در جهان نیز به درمان بیماری دیابت اختصاص می‌یابد. در ایران 5/5 میلیون نفر به بیماری دیابت مبتلا هستند و 7 میلیون نفر نیز در معرض ابتلا به دیابت قرار دارند. در واقع بیماری دیابت در کشور ایران با شیوع بیش از 8/5 درصد، بیشترین میزان شیوع دیابت را در سراسر کشورهای دنیا به خود اختصاص داده است. به علاوه، حیرت انگیز از همه چیز، آگاهی از این موضوع است که در حال حاضر هزینه بیماران دیابتی در کشور ایران بالغ بر 900 میلیارد تومان است که دلیل اصلی آن عدم توجه به امر پیشگیری است (انجمن دیابت ایران، 1390).

[10]- glycogen synthase kinase-۳ beta

نوروپاتی، یکی از عوارض شایع و پر هزینه دیابت نوع اول (TIDM) و نوع دوم (T2DM) است. شیوع نروپاتی در بیمارانی که به تازگی دچار این بیماری می‌گردند 8% و در بیماران با سابقه طولانی، بیش از 50% تخمین زده شده است (بولتون و همکاران، 2005). همچنین شواهد رو به رشدی نیز وجود دارند که حتی شرایط پیش دیابتی با برخی گونه‌های نروپاتی ارتباط دارند (فرانکلین و همکاران، 1990؛ سینگلتون و همکاران، 2003). تخمین زده شده که در 15% بیماران دیابتی، زخم های پا توسعه یافته (گوردیس و همکاران، 2003) و نروپاتی دیابت دلیلی است که منجر به قطع عضو آسیب عصبی[11] می گردد (توماس ، 1999). هزینه های سالانه نروپاتی دیابت و ناخوشی‌های مرتبط با آن در ایالات متحده، بیش از 10/9 میلیون دلار برآورد شده است (گوردیس و همکاران، 2003).

اگرچه از هر گونه تلاشی جهت شناسایی سازوکار پاتولوژیک نوروپاتی دیابت مضایقه نشده است، با این حال هیچ گونه فرضیه متقاعد کننده‌ای جهت درمان این بیماری بنا نهاده نشده و هیچ گونه دارویی که اثرات سودمند آن به طور متفق القول تایید شده باشد کشف نگردیده است. اگرچه شناسایی سازوکارهای نوزایش عصبی اخلال یافته در افراد دیابتی ضروری است، با این وجود، در حال حاضر اطلاعات خیلی کمی در رابطه با درمان نروپاتی موجود است (یاسودا و همکاران، 2003).

نقصان در مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی و نوزایش عصبی، می‌تواند منجر به تخریب عصب گردد. از اینرو GSK-3β به عنوان تنظیم کننده‌ی بسیاری از این مسیرهای سیگنالینگ می‌تواند نقش اساسی را در توسعه و یا کنترل و مهار تخریب عصب بازی کند. از سوی دیگر این کیناز می‌تواند با فسفوریلاسیون کاینزین منجربه مهار انتقال رو به جلو شود که برخی آن را دلیل اصلی مرگ سلولی در نرون‌ها دانسته‌اند (پرلسون و همکاران، 2010).

[11]- nontraumatic limb amputation

1-4- اهداف پژوهش

با توجه به اثرات متعددی که ورزش می تواند بر عملکرد نرونی داشته باشد، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر 6 هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت های نر ویستار با نوروپاتی دیابت می‌باشد.

1-5- فرضیه های پژوهش

برای انجام این پژوهش و پاسخ به سوالات به آزمون فرضیه‌های زیر پرداخته شد:

1- تمرین استقامتی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت‌های نر ویستار دارای نروپاتی دیابت تاثیر ندارد.

2- نروپاتی دیابت بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت‌های نر ویستار دارای نروپاتی دیابت تاثیر ندارد.

3- تمرین و نوروپاتی بر بیان ژن GSK-3β در نخاع رت‌های نر ویستار دارای نروپاتی دیابت اثر تعاملی ندارد.

1-6- متغیرهای پژوهش

الف: متغیر مستقل

- 6هفته تمرین استقامتی
- نوروپاتی دیابت

ب: متغیر وابسته

- میزان بیان ژن GSK3β در نخاع رت‌ها

1-7- محدودیت‌های پژوهش

در تحقیق مورد نظر نبود امکانات مالی کافی جهت اندازه‌گیری فعالیت GSK-3β و فاکتورهای دخیل و مهم درگیر در مسیرهای موثر در تغییرات این کیناز از جمله محدودیت‌های پیش رو بودند.

1-8- تعریف واژه‌ها و اصطلاحات

موش‌های صحرایی: آزمودنی‌های پژوهش حاضر موش‌های نر صحرایی می‌باشند که از انستیتو پاستور ایران خریداری گردیدند.

تمرین استقامتی: در این مطالعه منظور از تمرین استقامتی دویدن بر روی نوارگردان به مدت 6 هفته و 5 روز در هفته می‌باشد.

نوروپاتی دیابت: آسیب اعصاب محیطی ناشی از بیماری دیابت است که به واسطه آن تخریب عصبی از نوزایش عصبی پیشی می‌گیرد (یاسودا و همکاران، 2003).

GSK-3β: مخفف کلمه‌ی Glycogen Synthase Kinase-3 beta است. این کیناز کنترل کننده‌ی مسیرهای سیگنالینگ مختلف در بدن بوده و در سرنوشت سلولی، نروژنز، مهاجرت نرونی، تمایز نرونی و توسعه‌ی سیناپسی نقش دارد (ووجت و همکاران، 2011).