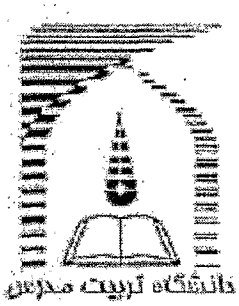
بسم الله الرحمن الرحيم

۸۷/۱/۱۰۶۲۹۴
۸۷/۱۲/۴



دانشکده علوم انسانی

پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی- فیزیولوژی ورزشی

اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان ABCA1 در بافتهای موش نر صحرایی، سطوح apoA-I و غلظت پلاسمائی HDL

علیرضا صفرزاده گل‌پردسری

اساتید راهنما:

دکتر عباس قنبری نیاکی (استاد راهنمای اول)

دکتر فاطمه رهبری زاده (استاد راهنمای دوم)

استاد مشاور:

دکتر مهدی هدایتی

شهریور ۱۳۸۷

۱۳۸۷/۱۱/۱
مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران
تهیه شده در مرکز

۱۰۷۱۶۱

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع کارشناسی ارشد

اعضای هیأت داوران نسخه نهایی پایان نامه **آقای علیرضا صفرزاده گل پردسری** تحت عنوان « **اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان ABCA1 در بافتهای موش نر صحرایی، سطوح apoA-I و غلظت پلاسمائی HDL** » را از نظر فرم و محتوی بررسی نموده و پذیرش آن را برای دریافت درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنند.

اعضاء هیئت داوران

۱. استاد راهنمای اول : دکترعباس قنبری نیاکی

۲- استاد راهنمای دوم: دکتر فاطمه رهبری زاده

۳. استاد مشاور : دکتر مهدی هدایتی

۴. استاد ناظر : دکتر رضا قراخانلو

۵. استاد ناظر: دکتر حمید رجبی

نماینده شورای تحصیلات تکمیلی: دکتر رضا قراخانلو

۱۳۸۷/۱۱/۱۲

دستورالعمل حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت‌مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاستهای پژوهشی 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 ذیل را رعایت نمایند:

ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان‌نامه‌ها/ رساله‌های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هرگونه بهره‌برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین‌نامه‌ها و دستورالعملهای مصوب دانشگاه باشد.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی می‌باید به نام دانشگاه بوده و **استاد راهنما** نویسنده **مسئول مقاله** باشند.

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

ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه 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 حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸٤/٤/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم‌الاجرا است و هرگونه تخلف از مفاد این دستورالعمل از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.۸٤/٦/۱۲پ

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

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

ماده ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلا به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» 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 و علوم ورزشی (فیزیولوژی ورزش)** است که در سال **۱۳۸۷** در دانشکده **علوم انسانی** دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر **عباس قنبری نیاکی** و خانم دکتر **فاطمه رهبری زاده** و مشاوره جناب آقای دکتر **مهدی هدایتی** از آن دفاع شده است.»

ماده ۳- به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

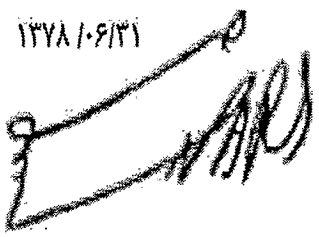
ماده ۴- در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را بعنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵- دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می‌تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول‌کند: 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 **علیرضا صفرزاده گل‌پردسری** دانشجوی رشته **تربیت بدنی و علوم ورزشی (فیزیولوژی ورزش)** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: علیرضا صفرزاده گل پردسری

تاریخ و امضاء: ۱۳۷۸/۰۶/۳۱



تقدیم به:

تمامی پژوهشگران و دلسوزان عرصه علم و دانش

به خصوص عزیزانی که در راستای علمی شدن ورزش کشور

تلاش می نمایند.

«من لم یشکر المخلوق، لم یشکر الخالق»

شکر و سپاس خداوند متعال را که توفیق کسب علم و دانش را به ما ارزانی داشت. در اینجا بر خود لازم می‌دانم که از تمامی اساتید محترمی که تا به امروز جهت رشد و تعالی علمی بنده زحمات بسیاری را متحمل شده و بدون محبت، دلسوزی و راهنمایی‌های ایشان گذر از مراحل و تحمل دشواریها غیر ممکن می‌نمود، تقدیر و تشکر نمایم.

چکیده:

ABCها (انتقال دهنده‌های جعبه‌ای متصل به **ATP**) متعلق به خانواده بزرگی از ناقل‌های غشایی در پستانداران هستند که نقشی اساسی در نوآرایی **HDL** دارند. هدف از پژوهش حاضر بررسی بیان ABCA1 در بافتهای موش نر صحرایی در پاسخ به تمرین هوازی روی تردمیل می‌باشد. ۱۰ سر موش نر صحرائی از نژاد ویستار (۱۸-۱۷ هفته‌ای، با وزن ۳۲۰-۳۰۰ گرم) در این پژوهش مورد استفاده قرار-گرفت. موش‌ها به دو گروه کنترل (n = ۵) و تجربی (n = ۵) تقسیم شدند. گروه تجربی برای ۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز متوالی در هفته، به مدت ۱۲هفته با سرعت ۲۵ متر در دقیقه (شیب صفر درجه) بر روی تردمیل تمرین داده شدند. موشها بعد از ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی کشته شدند. بافت‌های نمونه برداری شده (کبد، عضله دوقلو و قلب) فورا پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در نیتروژن مایع جهت تخلیص ABCA1mRNA، منجمد گردیدند. پلاسما جهت اندازه‌گیری لیپوپروتئین‌ها، apoA-I، LCAT و preβ-HDL از نمونه خونی که بطور مستقیم از قلب گرفته شده بود، جداسازی گردید. بیان ABCA1mRNA کبد (p= 0.024) و عضله دوقلو (p= 0.004) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری بالاتر بود. غلظتهای HDL-C، HDL2-C، apoA-I، perβ-HDL و LCAT پلاسمایی بطور معنی‌داری در گروه تمرین کرده نسبت به گروه کنترل، بالاتر بود. در نتیجه، افزایش سطوح HDL پلاسمایی با بیان بالاتری از ABCA1mRNA در بافت کبد و عضله، و غلظت بالاتر apoA-I، perβ-HDL و LCAT همراه بود.

واژه های کلیدی: ABCA1، تمرین هوازی، لیپوپروتئین با چگالی بالا، apoA-I.

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه و طرح پژوهش

۱-۱مقدمه ۲
۱-۲ بیان مسئله و سوال‌های اصلی پژوهش ۴
۱-۳ اهمیت و ضرورت پژوهش ۶
۱-۴ اهداف پژوهش ۷
۱-۵ فرضیه‌های پژوهش ۸
۱-۶ محدودیت‌های پژوهش ۸
۱-۷ واژگان‌کلیدی ۸

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه پژوهش

۲-۱ مقدمه ۱۱
۲-۲ بخش اول: مبانی نظری پژوهش ۱۱
۲-۲-۱ کلسترول ۱۱
۲-۲-۲ سمیت کلسترول در سلول ۱۲
۲-۲-۳ خروج کلسترول از سلول ۱۳
۲-۲-۴ روش‌های خروج کلسترول از سلول ۱۴
۲-۲-۵ انتقال معکوس کلسترول ۱۵
۲-۲-۶ بیولوژی سلولی ABCA1 ..... ۱۸
۲-۲-۷ تنظیم نسخه‌برداری ۳۰
۲-۲-۸ تنظیم پس از نسخه‌برداری ۳۱
۲-۲-۹ ABCA1 و پلاک آترواسکلروتیکی ۳۳
۲-۳ بخش دوم: پیشینه پژوهش ۳۸
۲-۳-۱ تحقیقات ورزشی در خصوص ژن ABCA1 ..... ۳۸
۲-۳-۲ تاثیر فعالیت بدنی بر انتقال معکوس کلسترول ۳۹
۲-۴ نتیجه گیری ۴۱

عنوان | صفحه

فصل سوم: روش‌شناسی پژوهش

۳-۱ مقدمه ۴۳
۳-۲ روش‌تحقیق ۴۳
۳-۳ جامعه و نمونه تحقیق ۴۳
۳-۴ متغییرهای پژوهش ۴۴
۳-۵ نگهداری و تغذیه موش‌ها ۴۴
۳-۶ پروتکل تمرین ۴۵
۳-۷ دستورالعمل تمرین ۴۵
۳-۸ روش بیهوشی و خون‌گیری از موش‌ها ۴۶
۳-۹ هموژن کردن بافت‌ها ۴۶
۳-۱۰ روشهای آزمایشگاهی و اندازه‌گیری متغییرها ۴۷
۳-۱۱ روشهای آماری ۴۷

فصل چهارم: یافته‌های پژوهش

۴-۱ مقدمه ۴۹
۴-۲ توصیف داده‌ها ۴۹
۴-۳ آزمون فرضیه‌های تحقیق ۵۳
۴-۴ جمع بندی ۶۱

فصل پنجم: خلاصه، بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات

۵-۱ مقدمه ۶۳
۵-۲ خلاصه پژوهش ۶۳
۵-۳ بحث و تفسیر نتایج ۶۴
۵-۴ نتیجه‌گیری ۷۵
۵-۵ پیشنهاد ها ۷۶
منابع ۷۷

فهرست تصاویر

عنوان **صفحه**

(شکل۲-۱) الگو انتقال معکوس کلسترول بواسطه ABCA1 ..... ۱۷
(شکل۲- ۲) الگوی توپولوژیکی ABCA1 ..... ۱۹
(شکل۲-۳) الگو ترشح و تردد لیپید سلولی بواسطه ABCA1 ..... ۲۱
(شکل۲-۴) آلفا هلیکس‌های آمفی‌پاتیک آپولیپوپروتئین ۲۴
(شکل۲-۵) الگوی انتقال لیپید ازطریق ABCA1 ..... ۲۹
(شکل ۴-۱) تصویر ژل الکتروفورز ژن بتا اکتین و ABCA1 کبد ۵۰
(شکل ۴-۲) تصویر ژل الکتروفورز ژن بتا اکتین و ABCA1 عضله دوقلو ۵۰
(شکل ۴-۳) تصویر ژل الکتروفورز ژن بتا اکتین و ABCA1 قلب ۵۰
(شکل ۴-۴) درصد بیان ژن ABCA1 کبد نسبت به بتا اکتین در هر یک از نمونه‌ها ۵۳
(شکل ۴-۵) درصد بیان ژن ABCA1 کبد نسبت به بتااکتین ۵۴
(شکل ۴-۶) درصد بیان ژن ABCA1 عضله دوقلو نسبت به بتا اکتین ۵۵
(شکل ۴-۷) درصد بیان ژن ABCA1 عضله دوقلو نسبت به بتااکتین ۵۶
(شکل ۴-۸) درصد بیان ژن ABCA1 قلب نسبت به بتا اکتین در هر یک از نمونه‌ها ۵۶
(شکل ۴-۹) درصد بیان ژن ABCA1 قلب ۵۷
(شکل ۴-۱۰) مقایسه غلظت apoA-I پلاسما در گروه‌های کنترل و تجربی ۵۸
(شکل ۴-۱۱) مقایسه غلظت HDL پلاسمایی در گروه‌های کنترل و تجربی ۵۹
(شکل ۵-۱) انتقال معکوس کلسترول ۷۴

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

(جدول ۴-۱) بیان ژن ABCA1 نسبت به بتااکتین در بافت‌های مختلف ۴۹
(جدول ۴-۲) شاخص‌های آماری مربوط به apoA-I در گروههای کنترل و تجربی ۵۱
(جدول ۴-۳) شاخص‌های آماری مربوط به HDL-C در گروه‌های کنترل و تجربی ۵۱
(جدول ۴-۴) شاخص‌های آماری مربوط به HDL2-C در گروه‌های کنترل و تجربی ۵۱
(جدول ۴-۵) شاخص‌های آماری مربوط به HDL3-C در گروه‌های کنترل و تجربی ۵۲
(جدول ۴-۶) شاخص‌های آماری مربوط به preβ-HDL در گروه‌های کنترل و تجربی..... ۵۲
(جدول ۴-۷) شاخص‌های آماری مربوط به فعالیت آنزیم LCAT ۵۲
(جدول ۴-۸) آزمون فرض در خصوص بیان ژن ABCA1 کبد ۵۴
(جدول ۴-۹) آزمون فرض در خصوص بیان ژن ABCA1 عضله دوقلو ۵۵
(جدول ۴-۱۰) آزمون فرض در خصوص بیان ژن ABCA1 قلب ۵۷
(جدول ۴-۱۱) آزمون فرض در خصوص apoA-I ۵۸
(جدول ۴-۱۲) آزمون فرض در خصوص HDL ۵۹
(جدول ۴-۱۳) شاخص‌های آماری HDL2-C، HDL3-C و perβ-HDL ۶۰
(جدول ۴-۱۴) شاخص‌های آماری مربوط به فعالیت آنزیم LCAT ۶۰
(جدول ۴-۱۵) همبستگی بین متغیرهای اصلی انتقال معکوس کلسترول ۶۱

فصل اول

مقدمه و طرح پژوهش

۱-۱ مقدمه

بیماری عروق کرونر[1] (CAD) یکی از عوامل عمده مرگ و میر در اغلب جوامع بشری به شمار می‌آید که با غلظت کلسترول تام (TC) و کلسترول لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL-C) بالا و کلسترول لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C) پائین، همراه می‌باشد [1,2]. مطالعات جمعیتی نشان دهنده ارتباط معکوس بالایی بین غلظت پلاسمایی HDL، که پروتئین اصلی آن آپولیپوپروتئین A-I (apoA-I) است و خطر بیماری قلبی عروقی تصلب شرائین در انسانها، می‌باشد [3].

متابولیسم HDL در مقایسه با سایر لیپوپروتئین‌ها قدری پیچیده‌تر است: اجزاء آپولیپوپروتئین و لیپید HDL، اغلب بعد از ترشح، به‌هم پیوسته[2] شده و غالبا به لیپوپروتئین‌های دیگر تبدیل یا منتقل می‌گردند، بطور فعال در بخش پلاسمایی نوآرائی[3] شده و در نهایت بصورت مستقل از یکدیگر پالایش می‌شوند [4]. تشکیل HDL و نوآرائی آن بوسیله عوامل پلاسمائی فرایند پیچیده‌ای است و نیازمند عوامل گوناگونی نظیر لستین: کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT)، پروتئین ناقل استرکلسترول (CETP)، پروتئین ناقل فسفولیپید (PLTP)، خانواده انتقال‌دهنده جعبه‌ای متصل به ATP (ABC) بخصوص ABCA1، می‌باشد [5,6]. تشکیل HDL مستلزم حضور ABCA1 در سطح سلول است. ABCA1، فسفولیپید (PL) و کلسترول را به apoA-I فقیر از لیپید[4] برون‌سلولی

---

[1]- coronery artery disease
[2]-assemble
[3]- remodeling
[4]- lipid- poor apoA-I

انتقال می‌دهد و این عمل با نوآرایی HDL بوسیله عوامل پلاسمایی ذکر شده، دنبال می‌گردد [7]. ABCA1، پروتئینی درهمه‌جا حاضر[1] است که در کبد، ماکروفاژ، ریه، عضله، مغز و روده‌کوچک بافت‌های انسان و حیوان بیان می‌گردد [8,9].

ABCA1، انتقال کلسترول، فسفولیپیدها و برخی متابولیت‌های سلولی را به پروتئین‌های HDL (آپولیپوپروتئین‌ها) که همراه با مقدار خیلی‌کمی لیپید یا بدون لیپید هستند، میانجی‌گری می‌نماید [10,11]. ABCA1 تا حد زیادی از سایر انتقال دهنده‌های لیپیدی ABC، شاخص‌تر گردیده‌است. بسیاری از تحقیقات با استفاده از الگوهای کشت سلولی، کمبودهای HDL انسانی و الگوهای حیوانی، نشان داده‌اند که ABCA1 تعیین‌کننده اصلی سطوح HDL پلاسمایی و عاملی توانمند در حفاظت عروقی می‌باشد [12-14]. از این رو این ناقل هدف درمانی جدید و مهم برای تکامل دارویی طراحی شده در جهت زدودن کلسترول از ماکروفاژهای سرخرگی و جلوگیری از CVD گردیده است.

زندگی مدرن و ماشینی که با سبک زندگی غیرفعال توام شده، بر تشدید بیماری‌های قلبی عروقی افزوده است. مطالعات شیوع شناسی که در آن از کاهش وزن با رژیم غذایی و فعالیت ورزشی بهره گرفته شده، حاکی از آن است که افزایش در هر واحد HDL و کاهش LDL به بهبود سیستم قلب و عروق و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط، کمک می‌نماید. دقت در فواید فعالیت بدنی و تمرین ورزشی نشان می‌دهد که علاوه بر سازگاری‌های ناشی از تمرینات منظم در سیستم‌های مختلف بدن، سازگاری‌های متابولیکی و تنظیم سوخت و ساز چربی دستاورد مهمی است که بشر می‌تواند از آن برای حفظ سلامتی خود بهره‌مندگردد.

این تحقیق نیز با توجه به اهمیت نقش فعالیت بدنی و تمرین منظم در سلامت افراد جامعه طراحی شده تا با بررسی موشکافانه از سطح ژنومیک تا پروتئومیک، یکی از نقش‌های اساسی تمرین منظم در سلامت قلب و عروق، یعنی فرآیند انتقال معکوس کلسترول را مورد بررسی قرار دهد.

---

[1]- ubiquitous protein

۱-۲ بیان مسئله و سوال‌های اصلی پژوهش

بیماری تصلب شرائین قلب، یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می‌آید. این بیماری با افزایش میزان لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL) و لیپوپروتئین بسیار کم‌چگال (VLDL) پلاسما، رابطه مستقیم و با لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C) رابطه معکوس دارد. اگرچه HDL نقش‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد [15] ولی باور عمومی بر آن است که HDL از طریق انتقال معکوس کلسترول نقش خود را در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی اعمال می‌کند [16]. انتقال معکوس کلسترول به فرآیند جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد توام با نوآرائی HDL، گفته می‌شود [17].

عموما عقیده بر این است که عملکرد اصلی HDL، انتقال کلسترول از سلولهای محیطی به کبد برای حذف در صفراء می‌باشد. تحقیقات نشان می‌دهد که ABCA1 نقش عمده‌ای در مسیر انتقال معکوس کلسترول بازی می‌کند. پیش‌ساز اصلی فرض شده برای این مسیر، apoA-I فقیر از لیپید است که اساسا بوسیله کبد سنتز و ترشح می‌گردد [18]. apoA-I ممکن است فورا با ABCA1 کبد تعامل نماید ولی ممکن است مقداری از آن به گردش خون محیطی- جائیکه با ABCA1 بر روی سلولهای باردهی شده با کلسترول خصوصا ماکروفاژها در تعامل است- برود. لیکن این احتمال بیشتر است که اغلب apoA-I فقیر از لیپید در بافت‌های محیطی از سطح ذرات HDL بالغی که به آنجا منتقل می‌گردند، بوجود آیند [19]. apoA-I متصل به ABCA1 نیازمند فوری به فسفولیپید و کلسترول آزاد است، که بطور جزئی لیپیددار می‌گردد. اغلب این ذرات تازه بوجود آمده آنوقت بصورت ذرات HDL کروی رشد می‌نمایند که استرهای کلسترول را به کبد برای ترشح در صفراء بعد از چسبیدن به SR-B1 - گیرنده HDL که بطور انتخابی استرهای کلسترول را به هپاتوسیت‌ها منتقل می‌نماید- تحویل می‌دهند. این استرهای کلسترول همچنین می‌توانند به کبد پس از انتقال به لیپوپروتئین‌های دیگر، نظیر LDL، تحویل داده شوند.

عملکرد کلی ABCA1 در انتقال معکوس کلسترول ممکن است هدایت کلسترول بافت به مسیر SR-B1 کبدی برای حذف از بدن باشد. در سلولهای قطبی شده، SR-B1 بطور انتخابی انواع پروتئین HDL و کلسترول را بترتیب از غشاهای بازولترال و اپیکال[1] عبور می‌دهد [20]. منبع اصلی ورود کلسترول در مسیر انتقال معکوس کلسترول از طریق ABCA1 محیطی، احتمالا سلول دبریز[2] (سلول از کار افتاده) و لیپوپروتئین‌های تغییریافته بوسیله ماکروفاژهای محیطی باشد. منابع اصلی کلسترول ترشح شده به ABCA1 از کبد احتمالا رژیم غذایی و کلسترول لیپوپروتئین تحویل داده شده به کبد توسط شیلومیکرون و گیرنده‌های LDL باشند. استرول فرآوری شده کبدی ممکن است برای ترشح صفراوی موثر نیازمند بسته‌بندی مجدد بصورت ذرات HDL، باشد.

نقش ABCA1 به عنوان صادرکننده چربی سلول زمانی مشخص‌گردید که کشف شد این ژن، ژن معیوب در بیماران تانژیه[3] می‌باشد [21-23]. در غیاب ژن ABCA1 در بیماران تانژیه، که با کاهش زیاد HDL همراه است، این بیماران قادر به خارج سازی کلسترول از سلول به apoA-I نمی‌باشند و تجمع کلسترل‌استر در بسیاری از بافت‌ها به ویژه سرخرگهای آنان دیده می‌شود [24]. آرترواسکلروزیس زودهنگام نیز از عوارض دیگر این بیماری است. علاوه بر نمونه‌های انسانی، فقدان عملکرد ژن ABCA1 در موش‌ها نیز موجب عوارض مشابهی مانند بیماران تانژیه می‌گردد [25]. اختلال در ژن ABCA1 در مدل حیوانی جوجه WHAM [4] (تنها مدل حیوانی شناخته شده طبیعی با کمبود HDL) نیز سبب کاهش ۹۵ درصدی در HDL و apoA-I می‌شود [26].

از سوی دیگر بیش بیانی[5] ژن ABCA1 در موش‌های تراریخته سبب کاهش معنی‌دار در اندازه و پیچیدگی آسیب‌های آترواسکلروتیک، افزایش خروج کلسترول از سلول و در نهایت افزایش میزان و ترکیب HDL پلاسما گردید [27]. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که عملکرد ABCA1 نقشی

---

[1]- basolateral and apical membranes
[2]-cell debris
[3] - Tangie
[4] - Wisconsin hypoalpha mutant
[5]- Overexpression

کلیدی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول دارد. به همین علت تلاش برای درک فعال کننده‌های این ژن احتمالاً می‌تواند برای پیشگیری از آرترواسکلروزیس بسیار سودمند باشد.

اگرچه تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند سبب بهبود برخی از مراحل کلیدی در فرآیند انتقال معکوس کلسترول مانند افزایش مقدار و شکل‌گیری HDL [28]، افزایش خروج کلسترول از سلول، افزایش تشکیل و اندازه apoA-I [29,30]، افزایش Preβ-HDL پلاسما [31,32] و افزایش فعالیت آنزیم LCAT [29] شود اما تا کنون مطالعات معدودی به بررسی تاثیر تمرین بر بیان ژن ABCA1 به عنوان آغازگر روند انتقال معکوس کلسترول، پرداخته‌اند. همچنین برخی از مطالعات فوق از فعالیت بدنی حاد یا مقایسه افراد فعال با غیر فعال استفاده نموده‌اند. گزارش مستقیمی در مورد تاثیر تمرین هوازی بر مراحل اصلی انتقال معکوس کلسترول موجود نمی‌باشد. به همین علت، این پژوهش بر آن است تا تاثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن ABCA1 کبد، عضله دوقلو و قلب و انتقال معکوس کلسترول در موش‌های صحرایی نر را مورد بررسی قرار دهد.

هدف از این تحقیق بررسی اثر ۱۲هفته تمرین هوازی بر بیان ABCA1 در بافت‌های موش نر صحرایی، سطوح apoA-I و غلظت پلاسمائی HDL و همچنین پاسخ به سوالات زیر می‌باشد.

۱) آیا تمرین هوازی بر بیان ABCA1 در بافت‌های مورد نظر (کبد، عضله دو قلو و قلب) تاثیر دارد؟

۲) آیا تمرین هوازی موجب تغییر سطوح apoA-I پلاسمایی می‌گردد؟

۳) آیا تمرین هوازی سطوح پلاسمایی HDL را تغییر می‌دهد؟

۱-۳ اهمیت و ضرورت پژوهش

زندگی بدون تحرک با افزایش بیماری‌های قلبی عروقی همراه است در حالیکه فعالیت بدنی و انجام ورزش منظم، احتمال ابتلا به بیماری قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. در میان فوائد بی‌شمار ورزش منظم بر سلامتی، به نظر می‌رسد که حداقل بخشی از این سودمندی مربوط به تغییرات مفیدی باشد

که در نیمرخ لیپوپروتئین‌های خون رخ می‌دهد [28]. این تغییرات عمدتاً کاهش تری‌گلیسیرید، LDL، VLDL و افزایش HDL یا زیر مجموعه‌های آن را شامل می‌گردد [28,33]. اگرچه طی سال‌های گذشته تحقیقات زیادی به بررسی تاثیر فعالیت‌های مختلف بدنی بر سطوح HDL پرداخته-اند اما تعداد تحقیقاتی که مکانیزم‌های افزایش HDL بواسطه فعالیت بدنی و تمرین ورزشی را بررسی کرده باشند، بسیار معدود است. با توجه به اهمیت ژن ABCA1 در اولین مرحله انتقال معکوس کلسترول و نیز نقش مهم آن در تشکیل ذرات HDL و از آنجایی که تاکنون تحقیقات اندکی در مورد بررسی اثر تمرین بر بیان این ژن انجام گرفته است، این تحقیق بر آن است که به مطالعه بیان این ژن بر اثر فعالیت منظم بدنی و تغییرات در مراحل کلیدی انتقال معکوس کلسترول بپردازد.

۱-۴ اهداف پژوهش

۱-۴-۱ هدف کلی:

بررسی اثر ۱۲هفته تمرین هوازی بر بیان ABCA1 در بافت‌های موش نر صحرایی، سطوح apoA-I و غلظت پلاسمائی HDL.

۱-۴-۲ اهداف جزیی:

۱) بررسی تاثیر ۱۲هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن ABCA1 کبد، عضله دوقلو و قلب

۲) بررسی تاثیر ۱۲هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی apoA-I

۳) بررسی تاثیر ۱۲هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی HDL

۴) بررسی تاثیر ۱۲هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر فعالیت آنزیم LCAT

۵) بررسی تاثیر ۱۲هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی HDL2 و HDL3

۱-۵ فرضیه‌های پژوهش

۱) ۱۲هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCA1 در کبد اثر معنی‌داری ندارد.

۲) ۱۲هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCA1 در عضله دوقلو اثر معنی‌داری ندارد.

۳) ۱۲هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ABCA1 در قلب اثر معنی‌داری ندارد.

۴) ۱۲هفته تمرین هوازی بر غلظت apoA-I پلاسما اثر معنی‌داری ندارد.

۵) ۱۲هفته تمرین هوازی بر سطوح HDL پلاسما اثر معنی‌داری ندارد.

۱-۶ محدودیت‌های پژوهش

- عدم اندازه‌گیری مقدار غذای مصرفی برای هر نمونه بدلیل نبود امکانات کافی
- ناتوانی در سنجش ترکیب بدنی موش‌ها
- عدم توانایی در بافت‌برداری همزمان از نمونه‌ها
- نبود منابع مالی جهت استفاده از روش کمی و دقیق‌تر برای تعیین مقدار بیان ژن
- نبود منابع مالی کافی برای بررسی سایر عوامل دخیل در انتقال معکوس کلسترول

۱-۷ واژگان کلیدی

ABCA1: مخفف کلمه ATP binding cassette transporter protein A1 است.

ABCA1 اولین عضو خانواده ناقل‌های ABC می‌باشد که برای انتقال مواد از عرض غشاء از ATP استفاده می‌کند.