فصل اول

کلیات تحقیق

۱-۱ مقدمه

تحقیقات بسیاری بر تاثیر ورزش و فعالیت بدنی برسلامت جسمانی انجام شده است. نقش ورزش و مزایای بیشمار آن بر هیچ کس پوشیده نسیت. علاوه بر مزایای جسمانی، ورزش رابطه نزدیکی با سلامت روانی و بویژه پیشگیری از بروز ناهنجاری‌های روانی دارد(اندرسون[۱] ۲۰۰۹، دالی[۲] ۲۰۰۸). اما با توجه به سودمندی ورزش و مزایای آن اکثر مردم حتی از انجام فعالیت ورزشی به مدت چند دقیقه درروز دریغ می کنند. گزارشات نشان داده اند که تمرین مرتب روزانه خطر ابتلا به امراض مختلفی مانند بیماری های قلبی، پرفشاری خون، ابتلا به انواع سرطان ها، چاقی، پوکی استخوان و دیابت نوع دو را کاهش می دهد(لتینن وهمکاران[۳] ۲۰۰۴).

سازگاری های ایجاد شده دراثر ورزش به نوع ورزش و مدت زمان تمرین بستگی دارد. این پاسخ ها، دارای اثرات کوتاه و درازمدت هستند. یکی از اثرات کوتاه مدت ورزش، پاسخ های سریع فیزیولوژیکی است. این پاسخ ها در ورزش های مختلف، یکسان نبوده و با توجه به اصل اختصاصی تمرین، هرنوع ورزشی پاسخ و سازگاری خاصی را به همراه خواهد داشت(ولیرم و همکاران[۴] ۲۰۰۵ ،لتینن و همکاران ۲۰۰۴). یکی از این پاسخ های فیزیولوژیک تغییر در دستگاه درون ریز بدن است. دستگاه درون ریز به یکپارچگی و کنترل اعمال بدنی کمک می کند و بنابراین ثبات یا تعادل حیاتی[۵] محیط داخلی بدن را فراهم می سازد. این دستگاه به وسیله هورمون ها برروی بافتها واندام ها تاثیر گذاشته و سبب ایجاد تغییراتی در کارایی آنها می گردد. هورمون ها تقریبا بر همه جنبه های اعمال انسانی موثرند. آنها تنظیم رشد و تکامل، تولید مثل و افرایش توانایی بدن در مواجهه با فشارهای جسمانی و روانی را برعهده دارند. هورمونها با متناسب کردن الکترولیت ها و تعادل اسید- باز و تاثیر روی مخلوط ویژه ای از مواد سوختی

1- Anderson
2- Daley
3-Lehtinen et al.
4- Vuillerme et al.
۵-Homeostasis

مورد استفاده برای نیروبخشی به همه اعمال زیستی، تعادل درونی را حفظ می کنند. یکی از این تغییرات هورمونی در پی انجام فعالیت های ورزشی، ترشح ماده ای به نام **اندورفین** است(توماس و همکاران[1] ۲۰۰۷، هگاردون وهمکاران[2] ۲۰۰۹، آرمسترانگ و همکاران[3] ۱۹۸۹، فارل و همکاران[4]۱۹۸۹، ۱۹۸۶، ۱۹۸۴). این ماده به عنوان کنترل‌کننده ی داخلی درد، در انسان شناخته شده است. این هورمون، بر عملکرد دستگاه‌های بدن و هورمون‌ها، بویژه بخش قدامی غده ی هیپوفیز اثر می گذارد. در حدود سی سال پیش، با تزریق اندکی مرفین به داخل هسته ی دور بطنی سیستم عصبی مرکزی دریافتند که این ماده، اثر ضد درد دارد(فارل و همکاران،۱۹۷۶). بیشتر داروها با تأثیر روی گیرنده‌های سیناپسی، تحریک‌پذیری نرون‌ها را تغییر داده و مانند مرفین، به عنوان ماده ی میانجی یا واسطه عمل می‌کنند(هگادون وهمکاران). از آن زمان تا کنون تحقیقات بسیاری برروی این ماده و اثرات کاهش دردی آن بر روی بدن و بخصوص پس از انجام تمرینات ورزشی انجام شده است(گولد فارب و همکاران[5]،۱۹۹۷،۱۹۸۷،۱۹۸۵،۱۹۸۱ فارل و همکاران ۱۹۸۴، ۱۹۸۶، ۱۹۸۹، دیشمن وهمکاران[6] ۱۹۸۴). اما با این وجود هنوز بسیاری از اعمال این ماده در هاله ای از ابهام قرار دارد.

1- Tamas et al.
2- Hegadoren et al.
3- Armstrong et al.
4- Farrel et al.
5- Gold farb et al.
6- Dishman et al.

۱-۲ بیان مسئله

اندورفین ها مواد افیونی اندوژنی هستند که از غده هیپوفیز ترشح شده و شامل انکفالین ها و دی نورفین ها هستند، که مشابه یک ماده تسکین دهنده، قادر هستند یک حس خوب بودن و فقدان درد را ایجاد کنند. این ماده افیونی شامل ۳۱ زنجیره اسید آمینه است که از ژن کد گذاری شده یک پیش ماده به نام پرواپیوملانوکورتون[۱] ایجاد می شود(گولد فارب و همکاران[۲] ۱۹۸۱،۱۹۸۵،۱۹۸۷،۱۹۹۷، فارل و همکاران ۱۹۸۴، ۱۹۸۶، ۱۹۸۹، دیشمن وهمکاران[۳] ۱۹۸۴).

نورون های تولید کننده اندروفین ها درکمان هسته مغزی هیپوتالاموس قراردارند(گولدفارب و همکاران). پپتید های افیونی گیرنده های مختلفی را فعال می کنند: گیرنده های MU، KAPPA، DELTA (سزارنکا[۴] ۲۰۰۵). اندورفین ها بیشتر گیرنده های μ را فعال می کنند. کنند. گیرنده های μ گیرنده های اصلی فعالیت های اندورفین هستند (مک کیم[۵] ۲۰۰۳). این این گیرنده ها درمیان بخش ضد درد قرار داشته و نقش مهمی را در سیستم پاداش (reward) مغز ایفا می کنند. شواهد نشان داده اند که اندورفین ها سبب رهایی نوروترانسمیترهای دیگری مثل نوراپی نفرین، دوپامین، استیل کولین می شود. مواد ضد افیونی مانند نالوگزن[۶] ، نالترگزون[۷] و نالمفن[۸] سبب بسته شدن گیرنده های افیونی می شوند(دیشمن شوند(دیشمن ۱۹۸۵).

اندورفین برای اولین بار درسال ۱۹۷۵ توسط دو گروه محقق به طور جداگانه دراسکاتلند و مصر از مغز خوک کشف شد و انکفالین نامیده شد. اندورفین های شناخته شده به نوع الفا، بتا وگاما می

1- Proopiomelenocortone
2- Gold farb et al.
3- Dishman et al.
4- Czarnecka
7-Mckim
6- naloxone
7- naltrexone
8- nalmefen

باشند که درمیان آنها نوع بتا بهترین اثر را در کاهش درد دارد(گولد فارب و همکاران[1] ۱۹۸۱،۱۹۸۵،۱۹۸۷،۱۹۹۷، فارل و همکاران ۱۹۸۴، ۱۹۸۶، ۱۹۸۹، دیشمن وهمکاران[2] ۱۹۸۴). تا تا کنون درمورد اینکه چرا بدن چنین ماده ای را ترشح می کند و چگونه این پپتید در سیستم عصبی مرکزی فعالیت می کنند نتایج ضد و نقیضی دردست است. اندازه گیری مقدار اندورفین درCNS نتایج خوبی را به دنبال خواهد داشت اما از آنجائیکه یک روش تهاجمی است محققان بیشتر از میزان اندورفین پلاسمایی در تحقیقات خود استفاده می کنند.

برطبق مباحث دانشمندان، فعالیت های ویژه، مقدار قابل ملاحظهای اندورفین آزاد می کنند. بسیاری از اطلاعات کنونی از مدل های حیوانی کسب شده اند که ممکن است خیلی مرتبط با انسان ها نباشد. مطالعاتی که مرتبط با انسانها انجام شده اند، اغلب میزان اندورفین پلاسمای خون را اندازه می گیرند که جهت ارتباط همبستگی با سطوح سیستم عصبی مرکزی کافی نیستند. تحقیقات انجام شده برروی تمرین و اثر آن روی غلظت اندورفین نتایج ضد نقیضی داشته است(توماس و همکاران[3] ۲۰۰۷). لذا انجام تحقیقی درمورد انواع برنامه های تمرینی واثر آن روی غلظت اندورفین پلاسما می تواند یکی از مشکلات این نقیصه را برطرف سازد. براین اساس سوال اصلی تحقیق این است که تفاوت تاثیر تمرینات هوازی و بی هوازی برمیزان غلظت اندورفین پلاسمایی در دختران فعال و غیر فعال چگونه است؟

1- Gold farb et al.
2- Dishman et al.
3- Tamas et al.

۱-۳ اهمیت و ضرورت

ازاواسط دهه ۱۹۷۰ که اندورفین ها کشف شده اند، پژوهش های بسیاری برروی این ماده و عوامل اثرگذار برترشح آن صورت گرفته است. از جمله این عوامل فعالیت بدنی است که همواره یکی از دغدغه های ذهنی پژوهشگران بوده و هست(گولدفارب و همکاران، توماس و همکاران، مک نوین وهمکاران). بسیاری از پژوهشگران به بررسی فعالیت بدنی و درمان افسردگی پرداخته اند که یکی از دلایل بهبود افسردگی را ترشح اندورفینها در اثر ورزش بیان کرده اند(اندرسون[1] ۲۰۰۹، دالی[2] ۲۰۰۸). میزان ترشح این ماده درافراد مختلف متفاوت است. همچنین نوع وشدت تمرین نیز بر رهاسازی اندورفین ها تاثیرگذارند(توماس و همکاران ۲۰۰۷). از آنجایی که تحقیقات ورزشی همواره به دنبال آن هستند که بتوان درنتیجه آن سلامت ورزشکار، اجرای مهارت های ورزشی و کسب مقام و رکورد را درمیادین ورزشی تامین کنند بنابراین همواره به دنبال دستیابی به تمریناتی هستند که تا حد ممکن توان فرد را بالابرده تا فرد به حداکثر اجرای خود بپردازد. از طرفی تاثیرات هورمونی که متعاقب انجام این تمرینات در بدن ایجاد می شود نیز حائز اهمیت است. با توجه به نتایج ضد و نقیضی که درباره شدت های تمرینی وجود دارد، ضرورت انجام پژوهش های بیشتری که به بررسی عوامل تاثیر گذار بر رهاسازی و غلظت این ماده در رابطه با نوع تمرین می پردازد نمایان می گردد. انجام چنین پژوهش هایی می تواند به رفع ابهامات پیرامون این موضوع سودمند باشد.

1- Anderson
2- Daley

۱-۴ اهداف تحقیق

۱-۴-۱ هدف کلی

تعیین ومقایسه تاثیر یک جلسه تمرین هوازی و بی هوازی بر میزان غلظت اندورفین پلاسمای دختران فعال وغیر فعال.

۱-۴-۲ اهداف اختصاصی

۱- تعین اثر یک جلسه تمرین هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران فعال.

۲- تعین اثر یک جلسه تمرین بی هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران فعال.

۳- تعین اثر یک جلسه تمرین هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران غیر فعال.

۴- تعیین اثر یک جلسه تمرین بی هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران غیرفعال.

۵- تعیین اثرمتقابل نوع تمرین(هوازی و بی هوازی) و سطح فعالیت(فعال و غیرفعال) دختران بر سطح اندورفین پلاسما.

۱-۵ فرضیه های تحقیق

۱-۵-۱فرضیه کلی

یک جلسه تمرین هوازی و بی هوازی بر میزان غلظت اندورفین پلاسمای دختران فعال وغیر فعال تاثیر دارد.

۱-۵-۲ فرضیه اختصاصی

۱- یک جلسه تمرین هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران فعال تاثیردارد.

۲- یک جلسه تمرین بی هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران فعال تاثیردارد.

۳- یک جلسه تمرین هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران غیر فعال تاثیردارد.

۴- یک جلسه تمرین بی هوازی بر سطح اندورفین پلاسمایی دختران غیرفعال تاثیردارد.

۵- بین اثر یک جلسه تمرین هوازی و بی هوازی برسطوح اندورفین پلاسمایی دختران فعال تفاوت وجود دارد.

۶- بین اثر یک جلسه تمرین هوازی و بی هوازی برسطوح اندورفین پلاسمایی دختران غیرفعال تفاوت وجود دارد.

۷- بین اثر یک جلسه تمرین هوازی بر سطح اندورفین پلاسمای دختران فعال وغیر فعال تفاوت وجود دارد.

۸- بین اثر یک جلسه تمرین بی هوازی بر سطح اندورفین پلاسمای دختران فعال وغیر فعال تفاوت وجود دارد.

۱-۶ جامعه آماری

دانشجویان ۱۸-۲۲ ساله دخترسالم فعال و غیر فعال دانشگاه الزهرا.

۱-۷ نمونه آماری

از میان دانشجویان تربیت بدنی که ترم آخررا پشت سر می گذارند تعداد ۱۲ دانشجو به طورتصادفی ساده به عنوان گروه فعال و از میان دانشجویان رشته زیست شناسی تعداد ۱۲ دانشجو به طور تصادفی ساده به عنوان گروه غیر فعال انتخاب شدند. لازم به ذکر است که این دانشجویان پس از تکمیل پرسشنامه مربوط به تعیین سطح فعالیت گزینش شده اند.

۱-۸ متغیرهای تحقیق

۱-۸-۱ متغیر مستقل

نوع تمرین که شامل تمرین هوازی و بی هوازی است.

۱-۸-۲ متغیر وابسته

تغییرات *سطح بتا اندورفین* پلاسما است.

۱-۸-۳ متغیر طبقه ای

سطح فعالیت که شامل دو سطح فعال و غیرفعال است.

۱-۹ محدودیت تحقیق

۱-۹-۱ محدوده تحت کنترل

تمامی آزمودنی ها دانشجویان تربیت بدنی و غیر تربیت بدنی، در رده سنی ۱۸-۲۲ سال هستند.

عدم انجام فعالیت شدید درمانده ساز درطی سه ماه اخیر.

عدم استفاده از داروها و یا مکمل های غذایی.

اجرای آزمون درساعت مشخصی از روز.

قرار داشتن در فاز قاعدگی یکسان.

داشتن سابقه فعالیت و یا عدم فعالیت یکسان و تعیین آن توسط پرسشنامه

۱-۹-۲ محدودیت غیر قابل کنترل

عدم کنترل کامل استرس ناشی از محیط در هنگام آزمون.

۱-۱۰ تعاریف واژه ها

تمرین هوازی/بی هوازی

مفهومی: انجام تمرین با شدت پایین ومدت بالای ۱۰ دقیقه(هوازی)، انجام تمرین با شدت بالا و زمان اندک زیر۲ دقیقه(بی هوازی)(۱۴).

عملیاتی: دراین تحقیق منظور ازتمرین هوازی انجام تست بروس و منظور از تمرین بی هوازی انجام تست رست است.

اندورفین

اندورفین ها مواد افیونی اندوژنی هستند که از غده هیپوفیز ترشح شده و شامل انکفالین ها و دی نورفین ها هستند، و مشابه یک ماده تسکین دهنده، قادر هستند یک حس خوب بودن و فقدان درد را ایجاد کنند.

فعال/ غیر فعال

مفهومی: افرادی که حداقل دارای یک سال سابقه فعالیت مداوم سه جلسه در هفته به مدت یک ساعت داشته (فعال) و افرادی که حداقل در یک سال گذشته سابقه فعالیت مداوم را نداشته اند (غیر فعال).

عملیاتی: دراین تحقیق منظور از افراد فعال، دانشجویان ترم آخر رشته تربیت بدنی که حداقل سابقه سه سال فعالیت مداوم سه جلسه در هفته را داشته و افراد غیر فعال دانشجویان غیر تربیت بدنی که سابقه انجام فعالیت ورزشی مداوم در طی شش ماه گذشته را نداشته اند اطلاق شده است.

فصل دوم

مبانی نظری و پیشینه تحقیق

۲-۱ مقدمه

اساس هر تحقیق بر پایه ادبیات پیشینه و تحقیقات قبلی استواراست، اطلاع از نتایج تحقیقات قبلی به بیان مسئله کمک نموده و یافته های پژوهش را به نتایج تحقیقات قبلی متصل می سازد. در این فصل، با نگاه اجمالی به سیستم های اوپیوئیدی، نقش و اثرات فیزیولوژیکی آن پرداخته شده است. همچنین در بخش دوم مروری بر تحقیقات انجام شده پیرامون این موضوع گزارش شده است.

۲-۲اندورفین ها

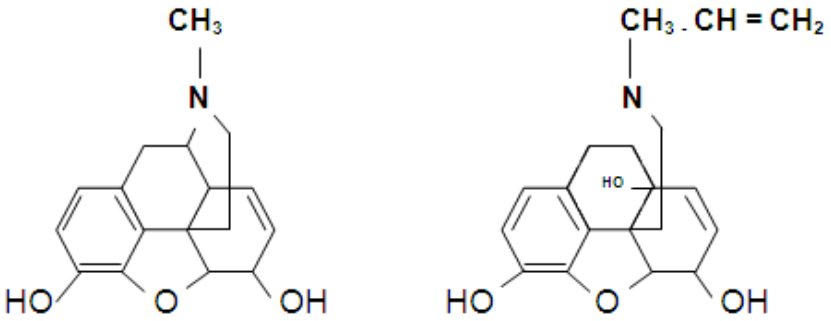
۲-۲-۱تاریخچه

درسال ۱۹۶۵ لی[1] از هیپوفیز پپتیدی جدا کرد و آن را بتا لیپوتروپین[2] (β-LPH) نامید. درابتدا چنین تصور می شد که این ماده نوعی هورمون است و از این رو تلاش شد تا نقش فیزیولوژیک آن مشخص شود. دراین ارتباط پس ازکشف پپتید های شبه مورفینی[3] درون زا (آندوژن) برای β-LPH نیز نوعی نقش فیزیولوژیک پیشنهاد شد. به دنبال کشف گیرنده های اُپیوئیدی درمغز، و تعیین خصوصیات و ویژگی های فارمالوژیک آنها، معلوم شد که مورفین و نالوکسان (شکل۲-۱) به ترتیب آگونیست و آنتاگونیست این گیرنده ها هستند. بدیهی است که این گیرنده ها، که بسیارتخصصی عمل می کنند، نباید صرفا در ارتباط با مصرف آلکالوئیدهای خارجی(اگزوژن) عمل کنند. براین اساس چنین نتیجه گیری شد که لیگاند طبیعی این گیرنده ها احتمالا مواد شبه مورفینی آندوژن هستند. درهمین ارتباط از مغز گاو دو پپتید با اثرات شبه مورفینی کشف شد. این پپتید های ۵ اسید آمینه ای که به انکفالین ها موسوم اند تنها در توالی اسید آمینه ای انتهایی، که یا لوسین (لو- انکفالین) ویا متیونین(مت انکفالین) است،

1- LI
2- Beta lipotropin
2- Morphine-like peptides

تفاوت دارند. توالی اسید آمینه مت-انکفالین با بخشی از توالی اسید آمینه ای β-LPH یکسان است.

اندورفین نام گروه دیگری از مواد شبه مورفینی است که از مغز و غده هیپوفیز استخراج شده اند. بتا- اندورفین اُپیوئیدی بزرگتر از انکفالین است و از هیپوفیز استخراج می شود. پس از تخلیص و تعیین توالی اسید آمین ای بتا- اندورفین، معلوم شد که این پپتید با توالی اسیدآمینه ای جایگاه های ۶۱-۹۱ β-LPH گاو یکسان است.



مرفین　　نالوکسان

شکل ۲-۱. ساختمان شیمیایی مرفین و نالوکسان(به ترتیب آگونیست و آنتاگونیست گیرنده اوپیوئدی)

۲-۲سیستم های اُپیوئیدی اندوژن

۲-۲-۱اندام های هدف سیستم های اُپیوئیدی و گیرنده های آن ها

تحریک الکتریکی مناطقی از مغز مانند ماده خاکستری اطراف قنات مغزی[۱] ایجاد تسکین می کند. از طرف دیگر نالوکسان(آنتاگونیست مورفین و پپتیدهای شبه مورفینی) تسکین ناشی از تحریک الکتریکی مغز را بلوکه می کند. این گفته ها موید آن است که مغز دارای گیرنده های اُپیوئیدی اختصاصی است. تاکنون سه گروه عمده از این گیرنده های اُپیوئیدی به نام گیرنده های "مو" (μ)، "دلتا" (δ) و "کاپا" (κ) شناسایی شده اند. گیرنده های "مو" اثرات ضد دردی(آنالژزیک) و گیرندهای "دلتا" رفتارهای هیجانی را میانجی گری و تنظیم می کند. لیگاند های "مو" و "دلتا" به ترتیب مت-انکفالین و لو-انکفالین است. دینورفین نیز لیگاند اندوژن اختصاصی برای گیرنده های "کاپا" است(بچ و همکاران[۲] ۱۹۹۵،۱۹۹۷، دی و همکاران[۳] ۱۹۸۷، دی لویچی و همکاران[۴] ۲۰۰۳). نتایج حاصل از کلونینگ ژنهای کد کننده هریک از این گیرنده های نشان می دهد که این گیرنده ها از اعضای گروه گیرندهای وابسته به پروتئین G هستند(تاماس و همکاران[۵]).

برای نامگذاری گیرنده ها معمولا از میل ترکیبی آنها با آگونیست ها استفاده می شود. اُپیوئیدهای آلکالوئیدی(مانند مورفین) ازآگونیست های قدرتمند گیرنده های "مو" هستند. بدیهی است که بین قدرت آنالژزیک یک عامل ضد درد(مسکن) و میل ترکیبی عامل ضد درد با گیرنده اختصاصی اش همبستگی شدیدی وجود دارد(هاتفیلد و همکاران[۶] ۱۹۸۹، الیس و همکاران[۷] ۱۹۸۹). درتائید این موضوع، موش های که ژن گیرنده "مو" در آنها حذف گردیده

1- Periaqueductal gray matter
2- Bach et al.
3-Day et al.
4- Day Luigi et al.
5- Tamas et al.
6-Hatfield et al.
7- Elais et al.

است حساسیت خود را به مورفین و سایر آگونیست های گیرنده های "مو" از دست می دهند. نالوکسان، بدون این که گیرنده را فعال کند، به گیرنده "مو" متصل می شود و اثرات آنتاگونیستی خود را با برداشتن مورفین از روی گیرنده اعمال می کند(دویرون وهمکاران[1] ۱۹۹۹). درماده خاکستری اطراف قنات مغزی، بخش شکمی بصل النخاع[2]، و لایه سطحی شاخ پشتی ماده خاکستری نخاع تراکم بالایی از گیرنده های "مو" وجود دارد. نقش مناطق بالا در سازوکار تنظیم درد بسیار مهم است.

علاوه بر مناطق مرتبط با تنظیم درد، وجود گیرنده های اُپیوئیدی در بسیاری از مناطق دیگر سیستم عصبی مرکزی، سیستم عصبی محیطی، و همچنین بافت های غیر عصبی مورد تایید قرارگرفته است (تاماس و همکاران[3] ۲۰۰۷). این چنین توزیع گسترده گیرنده های اُپیوئیدی می تواند دلیل بروز عوارض جانبی ناشی از تجویز سیستمیک مورفین را توضیح دهد. به عنوان مثال بروز یبوست(یکی از عوارض جانبی مشترک مصرف اُپیوئیدها) را می توان به حضور گیرنده های اُپیوئیدی در عضلات روده و اسفنگتر مخرج نسبت داد. همچنین وجود گیرنده های اُپیوئیدی در سلول های هسته راه منزوی[4] می تواند دلیل کندی تنفس و تغییرات قلبی-عروقی باشد.

درارتباط با وجود گیرنده های اُپیوئیدی درمغز این سوال مطرح می شود که لیگاند اصلی اندوژن این گیرنده ها چیست؟ بدیهی است که پپتید های شبه اُپیوئیدی شناخته شده اندوژن، یعنی انکفالین ها، بتا اندورفین و دینورفین، از لیگاند طبیعی گیرنده های اُپیوئیدی هستند(شکل ۲-۲)

1-Doiron et al.
9- Ventral medulla
3- Tamas et al.
4 -The neucleus of solitary tract

لوسین- انکفالین Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

متونین- انکفالین Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

بتا اندورفین Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ilo-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln-OH

دینورفین Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-LeuLys-Trp-Asp-Asn-Gln-OH

آلفا - نئودینورفین Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Try-Pro-Lys

شکل ۲-۲. توالی اسید آمینه ای پپتید های اوپیوئدی درون زا(اندوژن). وجود توالی های اسید آمینه ای که با حروف مشخص شده اند برای تاثیر پپتید برگیرنده ی اوپیوئیدی ضروری است.

پپتید های بالا از تجزیه پیش سازهای پروتئینی بزرگ، که هریک به وسیله ژن خاصی کد می شوند . (ژن پروانکفالین، ژن پرواُپیوملانوکورتون و ژن پرو دینورفین)، به وجود می آیند(شکل ۲-۳) همچنین شماتیکی از مشتقات پرواپیوملانوکورتین در شکل ۲-۴ آمده است.

همچنان که مشاهده می شود دو انکفالین بالا، یعینی لوسین انکفالین و متیونین انکفالین، هردوپنتا پپتید هستند. بتا - اندورفین یکی از محصولات حاصل از تجزیه پیش سازپروتئینی پرواُپیوملانوکورتون (POMC) است. در هیپوفیز از تجزیه POMC هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) نیز به وجود می آید(نولنتس کایا[1] ۲۰۰۹). درپاسخ به استرس، بتا اندورفین و ACTH به گردش خون آزاد می شوند(دی میلر۱۹۸۶[2]). دینورفین ها از پیش ساز پروتئینی ژن دینورفین مشتق می شوند.

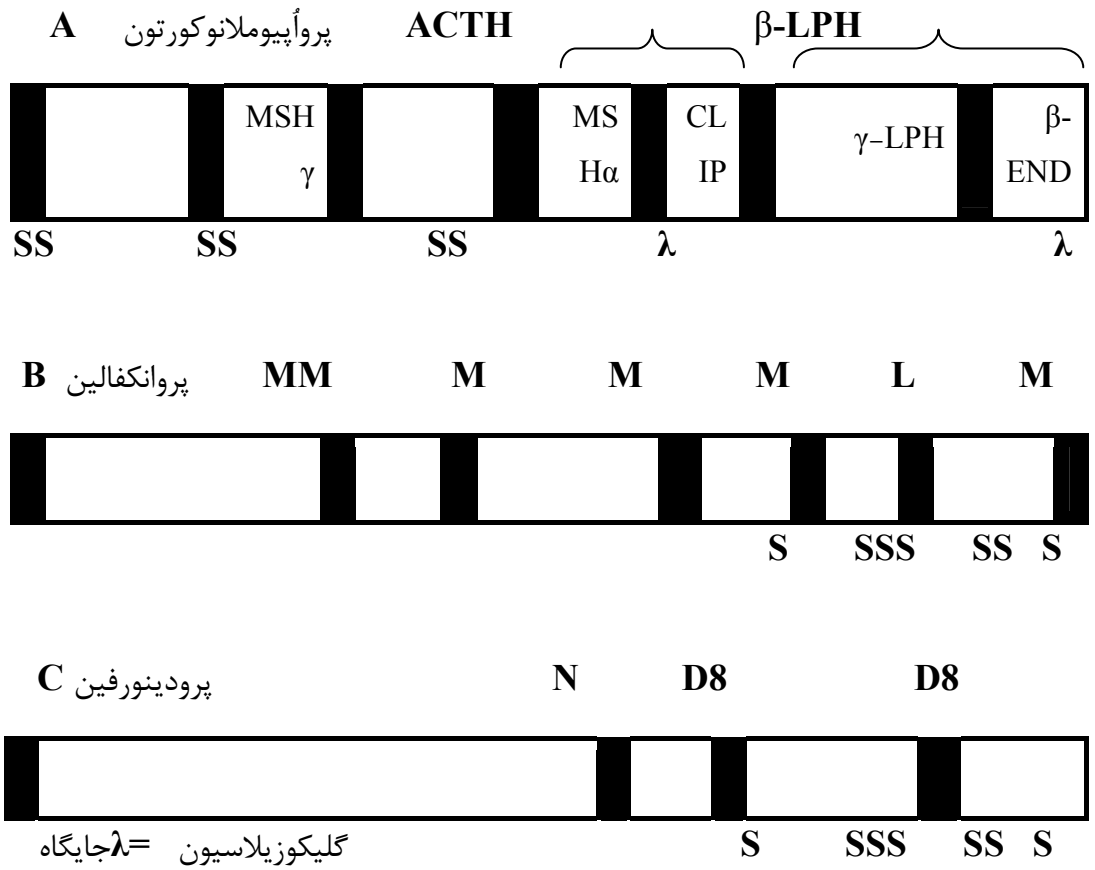
1- Navolotskaya et al.
2-De Meiler et al.

دینورفین ابتدا از هیپوفیز خلفی استخراج شده و سپس با استفاده از روش ایمونوسیتوشیمی در سلول های مناطقی از هیپوتالاموس و شبکه میانتریک روده نیز مورد شناسایی قرارگرفت. درهیپوفیز دینورفین فقط در نوروهیپوفیز یافت می شود. درهیپوتالاموس موش صحرایی اگرچه دینورفین و وازوپرسین هردو در نورون های ماگنوسلولار یکسانی یافت می شوند و به نظر می رسد که سنتز آنها تحت کنترل ژنتیکی جداگانه ای است. دی نورفین در داخل نورونهای محتوی اکسی توسین وجود ندارد. درنوروهیپوفیز مولکولهای پروتئینی بزرگ دیگری، با وزن مولکولی ۸۰۰۰۰، وجود دارند که نه تنها به عنوان پیش ماده نوروفیزین ها و هورمون های نوروهیپوفیزی عمل می کنند بلکه در توالی اسید آمینه ای خود دارای توالی هایی مشابه کورتیکوتروپین و بتا- اندورفین نیز هستند. از این پروهورمون های پیچیده به عنوان کوانوفورین های نوروهیپوفیزی نام می برند. کوانوفورین ها ممکن است درسایر مناطق مغز نیز وجود داشته باشند(فارل و همکاران[1] ۱۹۸۶).

پپتید های شبه اُپیوئیدی بالا، با وجود تفاوت درطول، همگی درترا پپتید Tyr-Gly-Gly-Phe مشترک هستند شکل(۲-۲). انکفالین ها هم درجایگاه گیرنده "مو" و هم درجایگاه گیرنده "دلتا" فعال هستند درحالی که دینورفین برای جایگاه گیرنده "کاپا" یک لیگاند نسبتا اختصاصی است.

اگرچه پپتیدهایی که به وسیله سه ژن اُپیوئیدی کد می شوند دارای توزیع متفاوتی در CNS هستند ولی اعضای هر خانواده درمناطقی از سیستم عصبی که در ارتباط با پردازش و یا تنظیم درد هستند تولید می شوند. نورونها و پایانه های آکسونی محتوی انکفالین و دینورفین درماده خاکستری اطراف قنات مغزی، سطح شکمی بصل النخاع و شاخ پشتی ماده خاکستری نخاع، به ویژه درتیغه های I **و** II یافت می شوند. بتا-اندورفین ابتدا در نورونهای هیپوتالاموسی که آکسون های خود را به ناحیه خاکستری اطراف قنات مغزی و هسته های نورآدرنرژیک ساقه مغز می فرستند، شناسایی شد(کرامر و همکاران[2] ۱۹۸۹).

1- farrel et al.
۲-Kraemer et al.



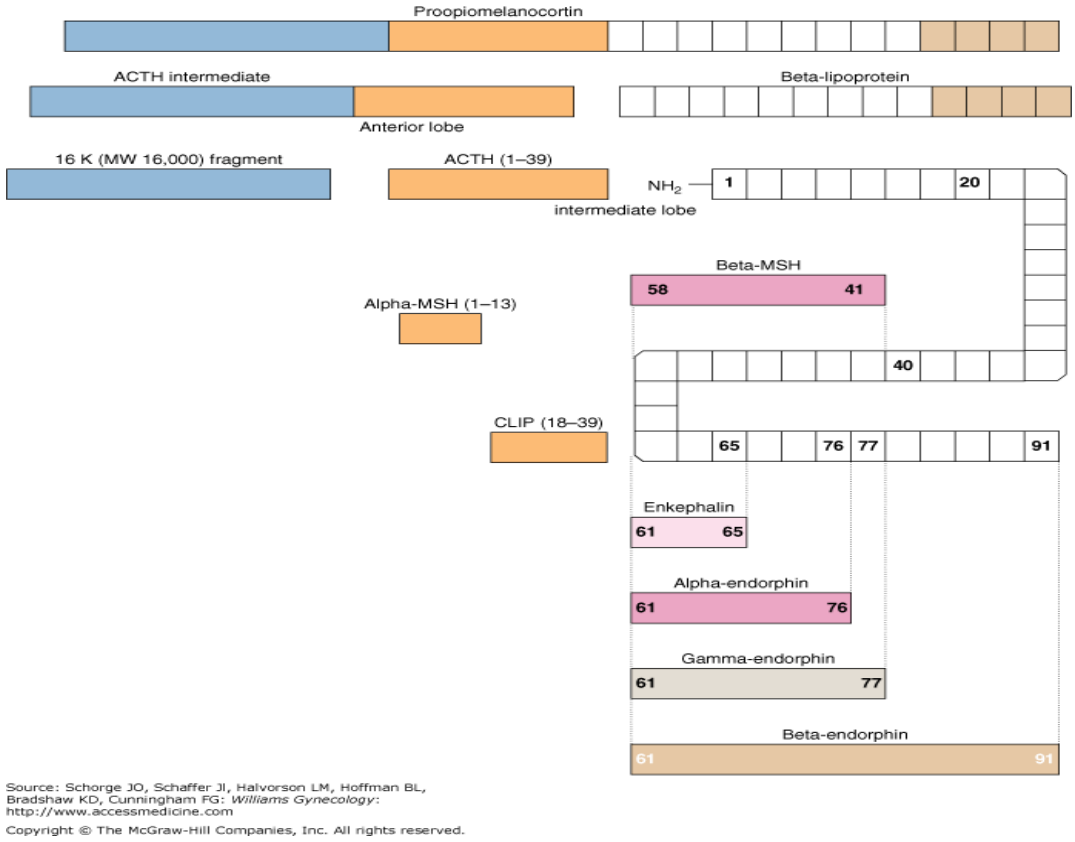
شکل ۲-۳. سه خانواده شناخته شده از پپتید های اُپیوئیدی اندوژن از سه پیش ساز پروتئینی به وجود می آیند. از تجزیه هریک از مولکول های پیش ساز انواعی ازقطعات پپتیدی، که دارای اثرات بیولوژیک اند، و دراین شکل حدود نیمی از آنها نشان داده شده اند، به وجود می آید.

از تجزیه پرواپیوملانوکورتون(POMC) بتا- اندورفین، هورمون محرکه ملانوسیت ها(MSH)، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین(ACTH) و پپتید شبه کورتیکوتروپین(CLIP) به دست می آید.

A- از تجزیه پروانکفالین نسخه های متعددی از مت – انکفالین (M)، یک مولکول لو- انکفالین (L) و چندین انکفالین با اسید آمینه های الحاقی، از قبیل ME-Arg-Gly-Leu ، ME-Arg-Phe و پپتیدهای E,F,B به وجود می آید. پپتیدهای E خود به گروهی از انکفالین های بزرگ، که به نظر می رسد از قوی ترین پپتید های آنالژزیک مشتق از پروانکفالین باشند، شکسته می شود.

B- از پرودینورفین، دینورفین(D8)، که محتوی توالی LE است، و نئودینورفین(N) به دست می آید.

C- از پرودینورفین، دینورفین(D8)، که محتوی توالی LE است، و نئودینورفین(N) به دست می آید.



شکل ۲-۴ شماتیکی از مشتقات POMC

علاوه بر سه نوع گیرنده اُپیوئیدی بالا("مو"، "دلتا" و "کاپا") گیرنده شبه اُپیوئیدی منحصر به فرد دیگری نیز شناسایی شده است. لیگاند اندوژن این گیرنده، یک پپتید ۱۷ اسید آمینه ای(شبه دینورفین) موسوم به اُرفانین FQ یا نوسی سپتین(OFQ/N1-17) به طور گسترده درسیستم عصبی بیان می شود. چنین به نظرمی رسد که اُرفانین درتنظیم درد و همچنین طیف وسیعی از پدیده های فیزیولوژیک و رفتاری موثراست(هگادون وهمکاران۲۰۰۹).

۲-۲-۲سنتز و متابولیسم اُپیوئیدها در هیپوفیز

در هیپوفیز، ژن POMC در کورتیکوتروف ها و ملانوتروف ها ی بخش های دیستال و بینابینی هیپوفیز بیان می شود. در بخش دیستال، POMC پیش ماده پروهورمون تولید کننده ACTH است و دربخش بینابینی، POMC تحت تاثیر فعل و انفعالات آنزیمی اختصاصی تجزیه می شود و α-MSH تولید می کنند. با توجه به اهمیت فیزیولوژیک هورمون های ACTH وα-MSH ، چنین به نظر می رسد که هدف از تجزیه POMC در کورتیکوتروف ها و ملانوتروف های هیپوفیزی تولید بتا- اندورفین و یا β-LPH نیست و این پپتید ها احتمالا از فراورده های جانبی تولید ACTH وα-MSH هستند. به همین ترتیب β-MSH شناسایی شده در بخش بینابینی هیپوفیز(شکل۲-۲) احتمالا یکی از فراورده های حاصل از تجزیه بعدیβ-LPH است. درتوالی اسید آمینه ای β-LPH توالی β-MSH وجود دارد(لانگنفیلد وهمکاران[1] ۱۹۸۷، مک موری و همکاران[2] ۱۹۹۹، کرامر و همکاران[3] ۱۹۸۹،۱۹۹۳،۱۹۹۹).

۲-۳ نقش پپتیدهای اُپیوئدی به عنوان میانجی عصبی

انکفالین ها نسبت به آنزیم های پروتئولیتیک حساس اند و به سرعت تجزیه می شوند. با توجه به این خصوصیت، انکفالین ها را می توان درفهرست میانجی های عصبی(نوروترانسمیتر) قرارداد. علاوه براین پایان اثر انکفالین ها بیشتر نتیجه انهدام آنزیمی است تا جذب مجدد به داخل نورون ها یا سلول های گلیال. اولین مرحله انهدام سریع انکفالین ها تجزیه تیروزین پایانه N مولکول است و به دنبال آن تترا پپتید غیرفعالی به وجود می آید. با جایگزینیD- آنالین، درجایگاه اسیدآمینه ای شماره ۲ انکفالین ها، اثرات آنالژزیک این پپتید ها (درشرایط in-vitro) افزایش می یابد، زیرا پپتید های حاصل به آنزیم های پروتئولیتیک حساسیت کمتری

1-Langenfeld et al.
2- Mc Muray et al.
3-Kraemer et al.