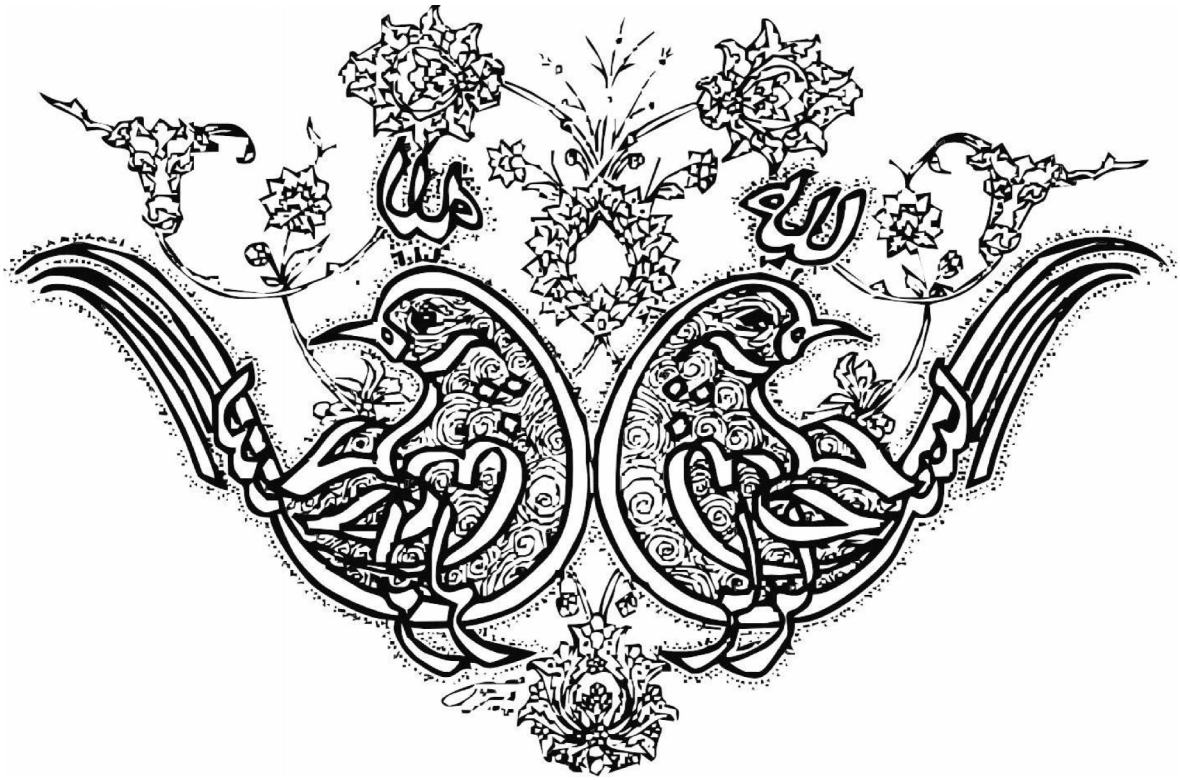


آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

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 تاریخ۸۷/۴/۱ 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 *سید مرتضی طیبی* دانشجوی رشته *فیزیولوژی ورزشی* ورودی سال تحصیلی *۱۳۸۸* مقطع *دکتری تخصصی* 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 می‌دهم 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: ۱۳۹۲/۰۷/۰۳

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:

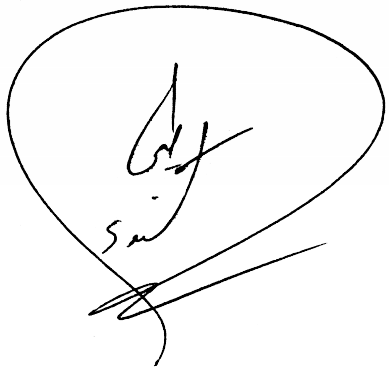
«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته است که در سال در دانشکده دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار خانم/جناب آقای دکتر ، مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر و مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر از آن دفاع شده است.»

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 سید مرتضی طیبی دانشجوی رشته فیزیولوژی ورزشی مقطع دکتری تخصصی تعهد فوق وضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.



نام و نام خانوادگی: سید مرتضی طیبی

تاریخ و امضا: ۱۳۹۲/۰۷/۰۳

دانشکده علوم انسانی
گروه تربیت‌بدنی

دکتری تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی – فیزیولوژی ورزشی

بررسی اثرات دریافت حاد و کوتاه‌مدت محلول عناب قبل از یک جلسه ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی

سید مرتضی طیبی

استاد راهنما
دکتر حمید آقاعلی‌نژاد

استادان مشاور
دکتر شهریار شفائی
دکتر رضا قراخانلو

مهر ۱۳۹۲

تقدیم به

صبر و شکیبایی زیبای

همسر عزیزم خانم فاطمه قربانعلی زاده قاضیانی

و

دختر نازنینم سیده پارسا ناطیبی

تقدیر و تشکر

با تشکر از اساتید خویم آقایان ***دکتر حمید آقاعلی‌نژاد***، ***دکتر رضا قراخانلو***، ***دکتر شهریار شفائی*** که در راهنمایی و مشاوره پایان‌نامه حاضر سهم بسزایی داشتند.

از استاد بزرگ ایمونولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، ***پروفسور محمد زهیر حسن*** و همچنین از استاد خوب و متین سرکار خانم ***دکتر مریم خیراندیش*** به خاطر تمام مشاوره‌های بی دریغ و بی منت‌شان متشکرم.

قدردانی ویژه دارم از استاد گرانمایه‌ام، ***پروفسور عباس قنبری نیاکی*** که همواره در تمام طول زندگی علمی و پژوهشی من کمک و لطف فراوانی به بنده داشته و دارند.

از اساتید داور پایان نامه، سرکار خانم ***دکتر فاطمه رهبری‌زاده*** و آقایان ***دکتر حمید رجبی*** و ***دکتر محمدرضا کردی*** به دلیل زحمت فراوان‌شان تقدیر می کنم.

از تمامی دوستان خوب و گرامی‌ام و همچنین تمامی دانشجویان تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه شمال که در سال تحصیلی ۹۲-۱۳۹۱ در انجام این پروژه فعالیت و همکاری نمودند نیز سپاسگزارم.

چکیده

برای اولین بار در دنیا به بررسی اثر محلول خوراکی عناب بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی در پاسخ به یک جلسه تمرین مقاومتی دایره‌ای پرداخته و تغییرات کالپین و کلسیم درون‌سلولی نوتروفیل را به عنوان سازوکار احتمالی درگیر در آپوپتوز نوتروفیل انسانی مورد بررسی قرار دادیم. بر اساس یافته های تحقیق حاضر، تمرین مقاومتی دایره ای به شیوه این پژوهش (۲۹/۵ دقیقه، 1RM ۷۵٪، سه دور، ۹ حرکت)، توانست سبب آپوپتوز نوتروفیل شود و هر دوی مداخله مصرف محلول خوراکی عناب (۰/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در cc ۲/۵ آب مقطر) در یک ساعت قبل و یک هفته قبل از ورزش سبب مهار آپوپتوز نوتروفیل انسانی شد. اما در مداخله یک ساعت قبل از ورزش، به تأخیر افتادن آپوپتوز نوتروفیل در حین ورزش حادث شد؛ و در مداخله یک هفته قبل از ورزش، این تأخیر در دوره ریکاوری به وقوع پیوست. به عبارت دیگر نوع دریافت حاد و کوتاه مدت بر پاسخ نوتروفیل به ورزش مقاومتی دایره‌ای نیز اثرگذار بوده است. همانطور که گفته شد، عناب حاوی مواد مغذی مختلفی شامل قندها (نشاسته: ۲۱/۸٪، فروکتوز: ۱۶٪، گلوکز ۹/۶٪ و ساکاروز ۲۱/۸٪)، چربی (۱۹٪)، اسیدهای آمینه متعدد (آلانین، اسید آسپارتیک، گلایسین، هیستیدین، لوسین، ایزولوسین، فنیل‌آلانین، پرولین، سرین، تِراونین و ...) اسید گلوتامیک، پروتئین (۵/۶٪ – ۴/۵٪)، مواد معدنی مختلف (آهن، سدیم، پتاسیم، روی، منگنز، سولفور و ...) و ویتامین ها (C، B1، B) است؛ بنابراین از آنجایی که اسیدهای آمینه‌ای نظیر آلانین، اسید آسپارتیک، مخصوصاً اسید گلوتامیک می توانند در شکل‌گیری گلوتامین در بدن شرکت کنند، و به نظر می رسد فراهمی این اسیدهای آمینه در بدن توسط بارگیری آن ها یک ساعت و یک هفته قبل از تمرینات بتواند در ساخت گلوتامین اثرگذار باشد. از این رو می توان نتیجه گیری نمود که مهار آپوپتوز در گروه عناب شاید به دلیل فراهمی گلوکز و گلوتامین بدن در نتیجه بارگیری آن ها یک ساعت و یک هفته قبل از آزمون بوده باشد.

واژگان کلیدی: عناب، تمریم مقاومتی دایره‌ای، آپوپتوز، نوتروفیل، کالپین، کلسیم درون‌سلولی

فهرست عناوین

عنوان . . . . . (صفحه)

فصل اول: مقدمه و کلیات طرح پژوهش

۱-۱. مقدمه. . . . . (۲)
۱-۲. تعریف مسئله. . . . . (۴)
۱-۳. سوالات اصلی تحقیق. . . . . (۱۰)
۱-۴. اهداف. . . . . (۱۰)
۱-۵. ضرورت. . . . . (۱۱)
۱-۶. فرضیات.. . . . . (۱۱)
۱-۷. جنبه‌های نوآوری. . . . . (۱۲)
۱-۸. محدودیت‌های تحقیق. . . . . (۱۲)
۱-۹. تعریف علمی و عملیاتی متغیرها. . . . . (۱۲)
۱-۱۰. منابع فصل. . . . . (۱۴)

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه پژوهش

۲-۱. مقدمه. . . . . (۱۹)
۲-۲. دستگاه ایمنی و مکانیسم دفاعی. . . . . (۱۹)
۲-۲-۱. دفاع غیر اختصاصی. . . . . (۱۹)
۲-۲-۱-۱. اجزای نخستین خط دفاع غیر اختصاصی. . . . . (۱۹)
۲-۲-۱-۲. دومین خط دفاع غیر اختصاصی. . . . . (۱۹)
۲-۲-۲. دفاع اختصاصی.. . . . . (۲۰)
۲-۲-۲-۱. ایمنی هومورال. . . . . (۲۱)
۲-۲-۲-۲. ایمنی سلولی. . . . . (۲۲)
۲-۳. نوتروفیل. . . . . (۲۲)
۲-۳-۱. ساختمان نوتروفیل‌ها. . . . . (۲۳)
۲-۳-۲. اعمال نوتروفیل‌ها. . . . . (۲۴)
۲-۳-۳. سرنوشت نوتروفیل‌ها. . . . . (۲۵)
۲-۴. عملکرد نوتروفیل. . . . . (۲۵)
۲-۵. اثر ورزش روی عملکرد نوتروفیل. . . . . (۲۹)

۲-۶. مرگ نوتروفیل و اهمیت آن. . . . . (۳۲)
۲-۶-۱. مرگ نوتروفیل طی هومئوستاز. . . . . (۳۲)
۲-۶-۲. مرگ نوتروفیل طی التهاب. . . . . (۳۳)
۲-۷. مولکول‌های مرگ در نوتروفیل‌ها. . . . . (۳۴)
۲-۷-۱. کاسپازها. . . . . (۳۴)
۲-۷-۲. خانواده Bcl-2.. . . . . (۳۵)
۲-۷-۳. میتوکندری. . . . . (۳۶)
۲-۷-۴. گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS).. . . . . (۳۶)
۲-۷-۵. پروتئازها. . . . . (۳۷)
۲-۷-۶. بازدارنده‌های کینازهای وابسته به سایکلین. . . . . (۳۸)
۲-۸. مولکول‌های بقاء در نوتروفیل‌ها. . . . . (۳۹)
۲-۸-۱. تیروزین کینازها. . . . . (۴۰)
۲-۸-۲. مسیر Jak/Stat. . . . . (۴۰)
۲-۸-۳. مسیر PI3K. . . . . (۴۰)
۲-۸-۴. مسیر MAPK . . . . . (۴۱)
۲-۸-۵. آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP). . . . . (۴۱)
۲-۸-۶. عامل هسته‌ای کاپابی (NF-κB). . . . . (۴۱)
۲-۹. آپوپتوز نوتروفیل بدون سیگنال‌های بقاء. . . . . (۴۲)
۲-۹-۱. آپوپتوز نوتروفیل ناشی از ROS. . . . . (۴۳)
۲-۹-۲. آپوپتوز نوتروفیل ناشی از فعالیت پایین نسخه‌برداری. . . . . (۴۴)
۲-۱۰. آپوپتوز نوتروفیل با واسطه گیرنده‌های مرگ. . . . . (۴۵)
۲-۱۰-۱. آپوپتوز نوتروفیل ناشی از FAS/CD95. . . . . (۴۵)
۲-۱۰-۲. آپوپتوز نوتروفیل ناشی از TNF-a. . . . . (۴۶)
۲-۱۰-۳. آپوپتوز نوتروفیل ناشی از لیگاند القاءکننده آپوپتوز وابسته به TNF (TRAIL). . . . . (۴۷)
۲-۱۱. ورزش و آپوپتوز نوتروفیل. . . . . (۴۸)
۲-۱۲. سوخت و ساز مواد مغذی در نوتروفیل‌ها، ورزش و آپوپتوز. . . . . (۴۹)
۲-۱۳. عناب و خواص آن. . . . . (۵۱)
۲-۱۴. تحقیقات انجام‌شده. . . . . (۵۵)
۲-۱۵. جمع‌بندی. . . . . (۶۰)
۲-۱۶. منابع فصل. . . . . (۶۱)

فصل سوم: روش‌شناسی پژوهش

۳-۱. روش تحقیق. . . . . (۷۶)
۳-۲. متغیرهای مستقل و وابسته. . . . . (۷۶)

۳-۳. آزمودنی‌ها. . . . . (۷۶)
۳-۴. پروتکل تحقیق. . . . . (۷۶)
۳-۴-۱. پروتکل تمرینی.. . . . . (۷۶)
۳-۴-۲. پروتکل نمونه‌گیری. . . . . (۷۶)
۳-۵. آماده‌سازی محلول خوراکی عناب زیزیفوس. . . . . (۷۸)
۳-۶. اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی.. . . . . (۷۸)
۳-۶-۱. پروتکل جداسازی نوتروفیل. . . . . (۷۸)
۳-۶-۲. اندازه‌گیری آپوپتوز نوتروفیل. . . . . (۷۸)
۳-۶-۳. اندازه‌گیری غلظت کالپین نوتروفیل. . . . . (۷۹)
۳-۶-۴. اندازه‌گیری کلسیم درون سلولی. . . . . (۷۹)
۳-۷. تجزیه و تحلیل داده‌ها. . . . . (۷۹)
۳-۸. منابع فصل. . . . . (۷۹)

فصل چهارم: یافته‌های پژوهش

۴-۱- مقدمه. . . . . (۸۱)
۴-۲- آمار توصیفی نیمرخ مورفولوژیک نمونه‌ها. . . . . (۸۲)
۴-۳- آمار استنباطی برای آزمون و تحلیل فرضیه‌های تحقیق. . . . . (۸۴)
۴-۳-۱- فرض صفر اول.. . . . . (۸۴)
۴-۳-۲- فرض صفر دوم. . . . . (۸۶)
۴-۳-۳- فرض صفر سوم. . . . . (۸۸)
۴-۳-۴- فرض صفر چهارم. . . . . (۹۰)
۴-۳-۵- فرض صفر پنجم. . . . . (۹۲)
۴-۳-۶- فرض صفر ششم. . . . . (۹۴)

فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات پژوهش

۵-۱. مقدمه. . . . . (۹۷)
۵-۲. چکیده پژوهش. . . . . (۹۷)
۵-۳. بحث و مقایسه با تحقیقات گذشته. . . . . (۱۰۰)
۵-۴. نتیجه‌گیری. . . . . (۱۰۸)
۵-۵. پیشنهادات کاربردی. . . . . (۱۰۹)
۵-۶. پیشنهاد برای تحقیقات آینده. . . . . (۱۰۹)
۵-۷. منابع فصل. . . . . (۱۰۹)

فهرست جداول

جدول ۱-۱. محتوی مواد مغذی عناب. . . . . (۷)
جدول ۱-۲. نیمرخ اسیدهای آمینه تفاله میوه و دانه عناب. . . . . (۸)
جدول ۱-۳. نیمرخ اسیدهای آمینه ضروری عناب و مقادیر مرجع WHO و FAO. . . (۸)
جدول ۲-۱. محتوی مواد مغذی عناب. . . . . (۵۳)
جدول ۲-۲. نیمرخ اسیدهای آمینه تفاله میوه و دانه عناب. . . . . (۵۴)
جدول ۲-۳. نیمرخ اسیدهای آمینه ضروری عناب و مقادیر مرجع WHO و FAO.. . (۵۵)
جدول ۴-۲-۱. توصیف و مقایسه بین گروهی نیمرخ مورفولوژیک نمونه‌ها. . . . (۸۲)
جدول ۴-۲-۲. توصیف و مقایسه بین گروهی رکورد 1RM نمونه‌ها. . . . (۸۳)
جدول ۴-۳-۱-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۸۴)
جدول ۴-۳-۱-۲. میانگین و خطای استاندارد آپوپتوز (٪) با مصرف محلول یک ساعت قبل. . (۸۴)
جدول ۴-۳-۱-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر آپوپتوز با مصرف محلول یک ساعت قبل. . (۸۴)
جدول ۴-۳-۲-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۸۶)
جدول ۴-۳-۲-۲. میانگین و خطای استاندارد آپوپتوز (٪) با مصرف محلول یک هفته قبل. . (۸۶)
جدول ۴-۳-۲-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر آپوپتوز با مصرف محلول یک هفته قبل. . (۸۶)
جدول ۴-۳-۳-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۸۸)
جدول ۴-۳-۳-۲. میانگین و خطای استاندارد کالپین نوتروفیل (IU/L) با مصرف محلول یک ساعت قبل. . . . . (۸۸)
جدول ۴-۳-۳-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر کالپین با مصرف محلول یک ساعت قبل. . (۸۸)
جدول ۴-۳-۴-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۹۰)
جدول ۴-۳-۴-۲. میانگین و خطای استاندارد کالپین (IU/L) با مصرف محلول یک هفته قبل.. (۹۰)
جدول ۴-۳-۴-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر کالپین نوتروفیل با مصرف محلول یک هفته قبل. (۹۰)
جدول ۴-۳-۵-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۹۲)
جدول ۴-۳-۵-۲. میانگین و خطای استاندارد کلسیم نوتروفیل (IU/L) با مصرف محلول یک ساعت قبل. . . . . (۹۲)
جدول ۴-۳-۵-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر آپوپتوز با مصرف محلول یک ساعت قبل. . (۹۲)
جدول ۴-۳-۶-۱. آزمون ماوکلی برای مفروضه کرویت یا تقارن مرکب. . . . (۹۴)
جدول ۴-۳-۶-۲. میانگین و خطای استاندارد کلسیم (mg/L) با مصرف محلول یک هفته قبل. (۹۴)
جدول ۴-۳-۶-۳. آنالیز واریانس داده های مکرر کلسیم نوتروفیل با مصرف محلول یک هفته قبل. (۹۴)

فهرست نمودارها

نمودار شماره ۳-۱. پروتکل تمرینی. . . . . (۷۷)
نمودار ۳-۲. پروتکل نمونه‌گیری. . . . . (۷۷)
نمودار ۴-۳-۱. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک ساعت قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی. . . . . (۸۵)
نمودار ۴-۳-۲. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک هفته قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی. . . . . (۸۷)
نمودار ۴-۳-۳. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک ساعت قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر وضعیت کالپین نوتروفیل انسانی. . . . . (۸۹)
نمودار ۴-۳-۴. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک هفته قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی. . . . . (۹۱)
نمودار ۴-۳-۵. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک ساعت قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر وضعیت کلسیم نوتروفیل انسانی. . . . . (۹۳)
نمودار ۴-۳-۶. اثر مصرف محلول خوراکی عناب یک هفته قبل از ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی. . . . . (۹۵)

فهرست تصاویر

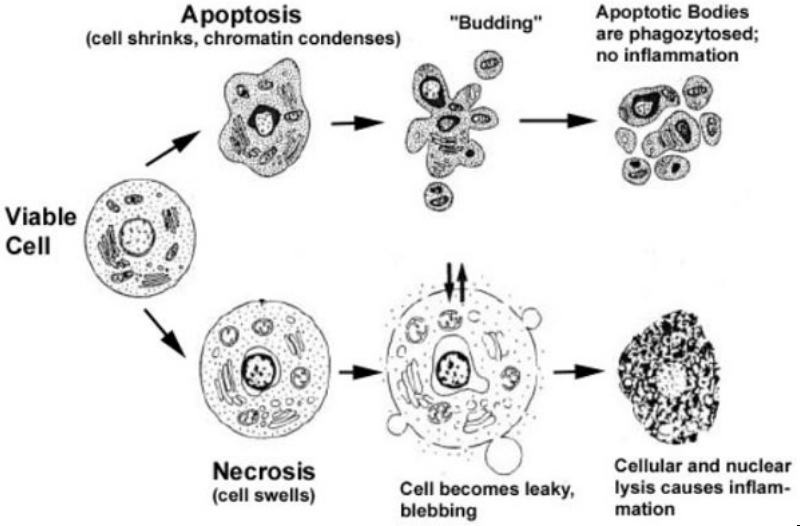
تصویر ۱-۱. مشخصات ریخت‌شناسی آپوپتوز و نکروز سلول. . . . . (۲)
تصویر ۱-۲. تکه‌تکه شدن DNA طی آپوپتوز سلول. . . . . (۳)
تصویر ۱-۳. سازوکار آپوپتوز خودبه‌خودی نوتروفیل. . . . . (۱۰)
تصویر ۲-۱. آنتی‌ژن و پادتن (آنتی‌بادی) مکمل آن. . . . . (۲۱)
تصویر ۲-۲. روند پاسخ ایمنی. . . . . (۲۲)
تصویر ۲-۳. گرانولوسیت نوتروفیل.. . . . . (۲۴)
تصویر ۲-۴. فاگوسیتوز نوتروفیل. . . . . (۲۴)
تصویر ۲-۵. مرگ سلولی با واسطه ROS. . . . . (۳۸)
تصویر ۲-۶. سازوکارهای مولکولی آپوپتوز نوتروفیل. . . . . (۴۲)

فصل اول

مقدمه و کلیات طرح پژوهش

۱-۱. مقدمه

آپوپتوز[۱] یک شکل تنظیمی عالی مرگ سلول است که برای نمو طبیعی اندام‌های چندسلولی[۲] نیاز می‌باشد. خصیصه‌های ریخت‌شناسی آپوپتوز شامل تغلیظ[۳] و حاشیه‌ای کردن[۴] کروماتین هسته‌ای[۵]، برآمده‌شدن غشاء پلاسمایی[۶]، چروک خوردن سلول و تکه‌تکه‌شدن DNA[۷] است (تصویر ۱-۱) (۱, ۲).

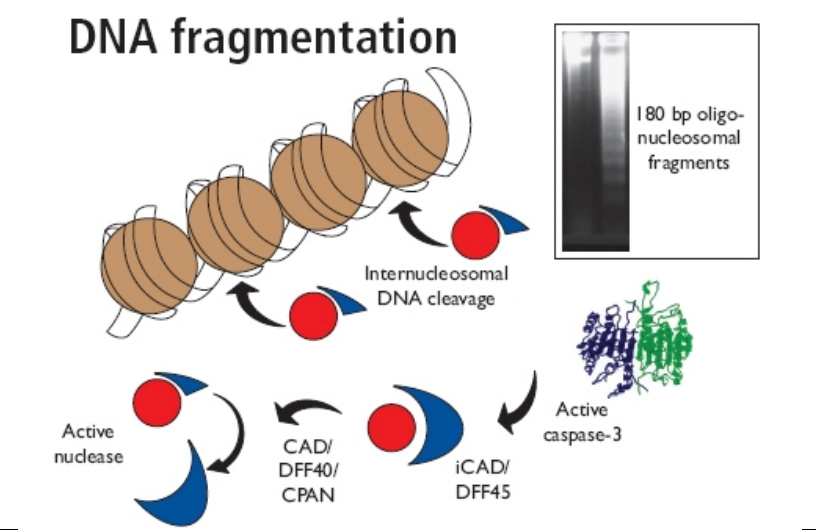


تصویر ۱-۱. مشخصات ریخت‌شناسی آپوپتوز و نکروز سلول.

تغییر در پتانسیل فراغشایی میتوکندریایی[۸] (MTP)، نیروی محرکه تشکیل ATP سلولی[۹]، یک گام ضروری در مرگ آپوپتوزی القاءشده را تشکیل می‌دهند. دپلاریزه شدن میتوکندریایی موجب پیشی‌گرفتن نشانه‌های هسته‌ای

[1] - apoptosis
[2] - multicellular organisms
[3] - condensation
[4] - marginalization
[5] - nuclear chromatin
[6] - plasma membrane blebbing
[7] - DNA fragmentation
[8] - mitochondrial transmembrane potential (MTP)
[9] - driving force of cellular ATP formation

آپوپتوز و فعال‌شدن اندونوکلئازهای درون‌زاد و کاسپازهایی می‌شود که منجر به تکه‌تکه‌شدن غیرقابل برگشت DNA می‌گردد (تصویر ۱-۲) (۲).



تصویر ۱-۲. تکه‌تکه شدن DNA طی آپوپتوز سلول.

تخریب میتوکندری و رهایی سیتوکروم c از میتوکندری به سیتوزول یک خصیصه تحریک‌کننده آپوپتوز است (۳). تراوش سیتوکروم c بطور نزدیکی با دپلاریزه شدن میتوکندریایی و کاهش در ساخت ATP همراه می‌باشد و بر فعال‌شدن کاسپاز که منجر به تخریب پروتئین‌های هدف و تغلیظ کروماتین می‌شود، پیشی می‌گیرد (۲-۴).

نوتروفیل‌ها ۶۰٪- ۵۰٪ استخر لکوسیت‌های تام گردش خون را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها بخشی از دستگاه ایمنی ذاتی[1] هستند و برای دفاع میزبان، ضروری‌اند، و در بیماری‌شناسی حالات مختلف التهابی درگیرند. این درگیر بودن التهابی آخر منعکس‌کننده پراکسیداسیون بافت در نتیجه فاگوسیتوز ناقص است (۵). نوتروفیل‌ها نقشی حیاتی در خط اول دفاع در برابر پاتوژن‌ها بازی می‌کنند. بطوریکه به سرعت به محل عفونت تجمع می‌یابند، پاتوژن‌ها را می‌بلعند، گونه‌های واکنشی اکسیژن[2] (ROS) را برای کشتن پاتوژن‌ها رها می‌کنند، می‌کنند، و حتی DNA خود را برای شکل‌دادن تله‌اندازی برون‌سلولی رها می‌کنند (۶). هر روزه، بیش از 10^{11} نوتروفیل گردش خون انسانی دستخوش مرگ سلولی می‌شوند (۷). داده‌های اخیر طول عمر ۵ روزه نوتروفیل را تحت موقعیت‌های in vivo پیشنهاد می‌کنند (۸).

از یک سو، مطالعات گذشته آشکار کرده‌اند که طی ورزش خیلی شدید که تنها ۶۰ ثانیه طول کشید، تعداد نوتروفیل گردش خون افزایش یافته و تا ۱۵ دقیقه پس از ورزش به اوج خود رسید (۹). با توجه به گزارشات گذشته و

[1] - innate immune system
[2] - Reactive Oxygen Species (ROS)

نتایج تحقیق حاضر شاید بتوان گفت که برای ورزش کوتاه گرانولوسیتوز به شدت تمرین وابسته است (۱۰). همچنین عنوان شده که تعداد نوتروفیل گردش خون متعاقب ورزش کوتاه خسته‌کننده تا ۹۰٪ افزایش می یابد (۱۱). اما از سوی دیگر، مطالعات اخیر پیشنهاد می کنند که کاهشی در تعداد لکوسیت ها پس از ورزش در نتیجه القاء مرگ آن ها رخ می دهد (۱۲). علاوه بر آن افزایش در تکه‌تکه‌شدن DNA به شدت و مدت ورزش بستگی دارد (۱۳, ۱۴). ورزش خسته‌کننده سبب افزایش تکه‌تکه‌شدن DNA در لنفوسیت ها و نوتروفیل های ورزشکاران می شود (۱۵-۱۸).

آپوپتوز یک پدیده بسیار پیچیده و شامل یک سری از وقایع تنظیمی است، و تا اندازه‌ای توسط محرک های برون‌سلولی شامل سایتوکان ها و شاید موجودیت مواد مغذی کنترل شود (۱۹). اگرچه به اندازه کمی از نقش گلوکز و گلوتامین برای فرآیند آپوپتوز درک شده است؛ اما برخی مطالعات مشخص کرده‌اند که نوتروفیل ها از این متابولیت ها به اندازه بالایی مصرف می کنند (۲۰).

این فصل قصد دارد به طرح تحقیق با عنوان «بررسی اثرات دریافت حاد و کوتاه‌مدت محلول عناب قبل از یک جلسه ورزش مقاومتی دایره‌ای بر آپوپتوز نوتروفیل انسانی» بپردازد.

بر اساس علوم غذایی، عناب حاوی مواد مغذی مختلفی شامل قندها (نشاسته: ۲۱/۸٪، فروکتوز: ۱۶٪، گلوکز ۹/۶٪، و ساکاروز ۲۱/۸٪)، چربی (۱۹٪)، اسیدهای آمینه متعدد (آلانین، اسید آسپارتیک، گلایسین، هیستیدین، لوسین، ایزولوسین، فنیل‌آلانین، پرولین، سرین، تِراونین و ...) اسید گلوتامیک، پروتئین (۵/۶٪ - ۴/۵٪)، مواد معدنی مختلف (آهن، سدیم، پتاسیم، روی، منگنز، سولفور و ...) و ویتامین ها (C، B1، B) است. بطور کلی، میوه عناب از نظر کربوهیدرات ها، مخصوصاً فروکتوز و گلوکز بسیار غنی است. از سوی دیگر، اسیدهای آمینه‌ای نظیر آلانین، اسید آسپارتیک، مخصوصاً اسید گلوتامیک می توانند در شکل‌گیری گلوتامین در بدن شرکت کنند، و به نظر می رسد فراهمی این اسیدهای آمینه در بدن توسط فراهمی و بارگیری آن ها در یک ساعت و یک هفته قبل از ورزش از طریق محلول خوراکی عناب بتواند در ساخت گلوتامین اثرگذار باشد.

۱-۲. تعریف مسئله

توافق کلی بر آن است که شکل فیزیولوژیک مرگ سلولی در نوتروفیل‌ها آپوپتوز نام دارد. برای مدتی طولانی مطرح بوده است که نوتروفیل‌های پیر تحت حالات طبیعی ظرف دوره کوتاهی از زمان توسط آپوپتوز خودبه‌خودی[1] (بنیادی[2] نیز نامیده می‌شود) می‌میرند، بطوریکه تعداد سلول‌های هومئوستاتیک حفظ می‌شود (۲۱) و روشی عمده برای بهینه‌سازی ایمنی ذاتی تحت وضعیت‌های سلامتی بوده است. تسریع آپوپتوز نوتروفیل منجر به نوتروپنیا[3] (کاهش نوتروفیل) می‌شود و می‌تواند با عفونت‌های باکتریایی و قارچی همراه باشد (۲۲). در مقابل، بازداری آپوپتوز سبب طولانی‌شدن بقاء نوتروفیل شده و با تجمع این سلول‌ها در محل‌های التهابی همراه

[1] - spontaneous apoptosis
[2] - constitutive
[3] - Neutropenia

باشد (۲۳). با این حال، آپوپتوز خودبه‌خودی بطور زیادی به سطوح ROS و تمامیت میتوکندری وابسته است (۲۴).

یکی از خصیصه‌های چشمگیرتر فعالیت بدنی روی پارامترهای ایمنی، نوتروسیتوز[1] طولانی پس از ورزش بلند مدت حاد است (۲۵). اما، مطالعات در خصوص آپوپتوز نوتروفیل در پاسخ به ورزش بسیار اندک و ناچیز می‌باشد؛ بطوریکه اثری روی آپوپتوز نوتروفیل رت‌های نابالغ و بالغ پس از تنها یک جلسه ورزش مشاهده شد (۲۶) و مطالعات انسانی اخیر نشان می‌دهد که ورزش حاد شدید مکرر موجب افزایش آپوپتوز نوتروفیل می‌شود (۱۲, ۲۷)؛ بطوریکه این سه تحقیق کاهش عمده MTP در نوتروفیل‌ها را گزارش نمودند (۱۲, ۲۶, ۲۷) و فرض شد که ورزش شدید دارای اثرات تجمعی روی عملکرد میتوکندریایی لکوسیت است (۱۲). راجع به سازوکارهای مشخص کننده این تغییرات آپوپتوزی، نشان داده شد که سوپراکسید بیان ژن‌های پیش- و ضدآپوپتوزی را تنظیم می‌کند و ممکن است شکست MTP را القاء کند (۲) و پیشنهاد شده است که آپوپتوز نوتروفیل ناشی از ورزش می‌تواند توسط افزایشی قابل توجه در تولید ROS میانجی‌گری شود (۲۸).

اما در خصوص تمرینات مقاومتی و شیوه‌های مختلف آن (مانند دایره‌ای) و آپوپتوز نوتروفیل مدرک چندانی وجود ندارد؛ از طرفی نشان داده شده است که آپوپتوز عضله در عضلاتی که برای دو هفته بی‌حرکت شده بودند، افزایش معناداری یافت و تمرین مقاومتی flywheel سبب کاهش آپوپتوز شد و بیان بازدارنده متصل به X پروتئین آپوپتوز[2] (XIAP) (که فعالیت کاسپاز مجری را بلوکه می‌کنند) را تنظیم افزایشی نمود (۲۹). همچنین، ورزش مقاومتی شدید سبب افزایش آپوپتوز لنفوسیت توسط کاهش Bcl-2 شد و در ۳ ساعت پس از آن کورتیزول افزایش معناداری داشت که همبستگی تنگاتنگی با افزایش آپوپتوز در این زمان دارا بود که نشان از تأثیر سیگنالینگ کورتیزول از طریق گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید برای آپوپتوز لنفوسیت پس از تمرین مقاومتی دارد (۳۰).

دستکاری‌های درمانی مختلفی برای زیست‌پذیری نوتروفیل جهت کنترل التهاب بکار می‌رود؛ بطوریکه دستکاری طول عمر نوتروفیل توسط عناصر دارویی با موفقیت بکار رفته است تا التهاب را در مدل‌های حیوانی کنترل نماید (۲۴)؛ به عنوان مثال از BV6، یک مقلد شیمیایی Smac، موجب افزایش فعالیت کاسپاز مجری و آپوپتوز نوتروفیل می‌شود؛ یا آپوگوزایپول/گوزایپول[3]، TW-37، و ABT-737 از بازدارندگان اعضاء خانواده Bcl-2 مانند Mcl-1 هستند و از این طریق موجب آپوپتوز نوتروفیل خواهند شد؛ و یا سولفاسالازین[4] تنها داروی همراه با افزایش تولید ROS است که بطور ویژه آپوپتوز نوتروفیل را القاء می‌کند، اما در دیگر لکوسیت‌ها اینگونه نیست. سولفاسالازین یک سولفونامید[5] می‌باشد که بطور اولیه برای درمان التهاب بیماری روده[6] و روماتوئید آرتریت بکار می‌رود (۲۴)؛ که مواردی از این دست بطور فراوان ذکر شده است.

---

[1] - neutrocytosis
[2] - X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)
[3] - apogossypol/gossypol
[4] - sulfasalazine
[5] - sulfonamide
[6] - bowel disease

اما امروزه استفاده از گیاهان دارویی مجدداً مدنظر قرار گرفته است. استفاده از گیاهان به عنوان دارو حداقل در دوران دیرینه سنگی میانی، حدود هزاران سال پیش توسط تاریخچه فسیل‌ها ثبت شده است (۳۱). توسط سازمان سلامت جهانی[۱] (WHO) برآورد شده است که تقریباً ۸۰٪ – ۷۵٪ جمعیت جهان داروهای گیاهی را هم بطور جزئی و هم همیشه بکار می‌برند (۳۲). تعداد در حال رشد مصرف کنندگان به دلایل زیادی در حال روی آوردن به داروهای گیاهی‌اند – هزینه پایین و جستجوی پیشنهادات طبیعی با اثرات جانبی کمتر مانند سمیت بطور عمومی ذکر شده است (۳۳). ترکیبات مشتق از گیاهان، یک منبع مهم از منابع مختلف، از نظر بالینی برای درمان یا جلوگیری از بیماری‌ها، شامل سرطان‌ها مفیدند (۳۴). در سال‌های اخیر، کشف عوامل بازدارنده شیمیایی جدید از منشأ طبیعی مورد هدف بوده است، که میوه‌ها و سبزیجات مورد توجه اصلی بوده اند. اثرات مفید میوه‌ها و سبزیجات در میان دیگر چیزها به حجم بالایی از ترکیبات بیواکتیو منسوب بوده است (۳۵). مطالعات هدایت شده در دو دهه اخیر نشان داده که ترکیبات بیواکتیو دارای نقش‌های مهمی در جلوگیری از بیماری‌های مزمن هستند (۳۶, ۳۷). جوجوبی معمولی (جوجوبی زیزیفوس)[۲] یک گیاه بومی آسیا و و اروپای جنوبی است. این گیاه به تیره رامناسئوس[۳] تعلق دارند (۳۸). میوه رسیده آن قرمز مایل به ارغوانی تیره[۴] و چین خورده[۵] است، شبیه به یک خرمای کوچک[۶] (از این رو به آن خرمای چینی[۷] و خرمای قرمز[۸] گویند). میوه آن دارای یک دانه سخت، شبیه به هسته زیتون[۹] می‌باشد. میوه خشک شده آن به فارسی عناب[۱۰] نام دارد. به عنوان یک میوه لذیذ و یک گیاه دارویی[۱۱] مؤثر بکار می‌رود. مزه بسیار شیرین میوه مبین محتوی قند بالای آن است. عناب یک گیاه دارویی ارزشمند در طب سنتی[۱۲] ایرانی می‌باشد و به عنوان یک ملین[۱۳] و تصفیه‌کننده خون[۱۴] بدان اشاره شده است. عناب در مناطق خشک و نیمه‌خشک ایران مخصوصاً در استان خراسان جنوبی، بیرجند می‌روید. در چین، به عنوان یک طعم‌دهنده[۱۵] غذا بکار می‌رود و برای درمان خستگی[۱۶]، کاهش اشتها[۱۷] و اسهال[۱۸] توصیه می‌شود (۳۹). اعتقاد بر این است که میوه خشک‌شده عناب زیزیفوس

---

[1] - World Health Organization (WHO)
[2] - Common jujube (Zyzyphus Jujube)
[3] - Rhamnaceous family
[4] - red to purplish-black
[5] - wrinkled
[6] - small date
[7] - Chinese date
[8] - Red date
[9] - olive stone
[10] - Annab
[11] - herbal remedy
[12] - traditional medicine
[13] - laxative
[14] - blood purifier
[15] - taste enhancer
[16] - fatigue
[17] - appetite
[18] - diarrhea

آرامش‌بخش[1]، ضدسرطان[2]، pectoral، تب‌بر[3]، مسکن[4]، اشتهاآور[5]، بندآور خون[6]، نیروبخش[7] و افزایش‌دهنده افزایش‌دهنده پاسخ ایمنی[8] می‌باشد (۳۳, ۴۰, ۴۱). دانه‌های عناب زیزیفوس به عنوان یک طب سنتی بکار می‌رود. ترکیبات مختلفی در گذشته از این دسته جداشده است (جدول ۱-۱). برخی از این ترکیبات فعالیت‌های داروشناختی معناداری نشان داده اند (۴۰). همانطور که در مطالعات گذشته اشاره شده است گلوکز و گلوتامین دو ماده سوختی بسیار مهم برای سلول های دستگاه ایمنی است. اگرچه به اندازه کمی از نقش گلوکز و گلوتامین برای فرآیند آپوپتوز درک شده است؛ اما برخی مطالعات مشخص کرده‌اند که نوتروفیل ها از این متابولیت ها به اندازه بالایی مصرف می کنند.

جدول ۱-۱. محتوی مواد مغذی عناب

مقادیر تغذیه ای در ۱۰۰ g (۳/۵ oz)	عناب نارس[9]	عناب خشک‌شده[10]
انرژی	۳۳۱ kJ (۷۹ kcal)	۱۲۰۱ kJ (۲۸۷ kcal)
کربوهیدرات	۲۰/۲۳ g	۷۳/۶ g
پروتئین	۱/۲ g	۳/۷ g
چربی	۰/۲ g	۱/۱ g
آب	۷۷/۸۶ g	۱۹/۷ g
ویتامین A	۴۰ IU	۴۰ IU
تیامین (ویتامین B1)	۰/۰۲ mg	۰/۲۱ mg
ریبوفلاوین (ویتامین B2)	۰/۰۴ mg	۰/۳۶ mg
نیاسین (ویتامین B3)	۰/۹ mg	۰/۵ mg
ویتامین B6	۰/۰۸۱ mg	۰/۰ mg
ویتامین C	۶۹ mg	۱۳ mg
کلسیم	۲۱ mg	۷۹ mg
آهن	۰/۴۸ mg	۱/۸ mg
منیزیم	۱۰ mg	۳۷ mg
فسفر	۲۳ mg	۱۰۰ mg
پتاسیم	۲۵۰ mg	۵۳۱ mg
سدیم	۳ mg	۹ mg

منبع: USDA Nutrient Database

[1] - anodyne
[2] - anticancer
[3] - refrigerant
[4] - sedative
[5] - stomachic
[6] - styptic
[7] - tonic
[8] - immune response enhancer
[9] - raw Jujube
[10] - Dried Jujube

همچنین برخی از ترکیبات اسیدهای آمینه عناب در جدول شماره ۱-۲ ارائه شده است که می‌تواند هم در سلامتی و هم در ورزش کاربرد زیادی داشته باشد؛ به عبارت دیگر، عناب حاوی مقادیر زیادی کربوهیدرات و اسید آمینه هایی نظیر آلانین، اسید آسپارتیک، و اسید گلوتامیک است که در ساخت گلوتامین نقش عمده‌ای دارند. در جدول شماره ۱-۳ مقادیر برخی از آن ها با مقادیر مرجع منتشرشده توسط WHO و FAO مقایسه شده است (۴۲).

جدول ۱-۲. نیمرخ اسیدهای آمینه تفاله میوه و دانه عناب

Amino acid	Seed (gm/100 gm protein)	Fruit pulp (gm/100 gm protein)
Aspartic acid	12.265	15.911
Threonine	2.5	3.196
Serine	3.65	4.128
Glutamic acid	29.6	16.21
Proline	3.93	1.985
Glycine	4.865	3.775
Alanine	3.84	4.82
Valine	5	5.82
Methionine	0.325	0.435
Isoleucine	2.745	3.2
Leucine	6.015	6.7
Tyrosine	1.335	3.306
Phenylalanine	3.315	8.66
Histidine	2.48	2.128
Lysine	2.845	2.79
Argenine	8.8	11.104

گلوتامین توسط آنزیم گلوتامین سنتتاز از گلوتامات و آمونیا ساخته می‌شود، همچنین:

Alanine + α-ketoglutarate ⇌ pyruvate + glutamate

Aspartate + α-ketoglutarate ⇌ oxaloacetate + glutamate

جدول ۱-۳. نیمرخ اسیدهای آمینه ضروری عناب و مقادیر مرجع WHO و FAO

EAA	FAO/WHO	Nabag seed protein	AAS	Nabag fruit protein	AAS	Infant	Pre-school children	Adult
Isolucine	4.0	2.75	68.75	3.2	80.0	4.0	2.80	1.3
Leucine	7.0	6.02	86.0	6.7	95.71	9.3	6.60	1.9
Lysine	5.5	2.85	51.82	2.13	42.00	6.0	5.10	1.6
Threonine	4.2	2.5	59.52	3.20	76.19	5.0	3.40	0.9
Valine	3.2	5.60	156.25	5.82	181.23	5.4	3.50	1.3
Tyrosine + Phenyl Alanine	6.0	7.37	122.8	10.01	168.33	7.2	6.30	1.9

Note:

$$\text{Amino acid score(AAS)} = \frac{\text{Essential amino acid content in Nabag fruit}}{\text{Essential amino acid content in FAO/WHO}} \times 100$$