دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم ورزشی

گروه فیزیولوژی ورزشی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزشی

اثر یک دوره تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن گیرنده کبدي ایکس آلفا و نیمرخ لیپیدی در موش هاي صحرائی نر ویستار

استادان راهنما:

دکتر سید محمد مرندی

دکتر کامران قائدی

استادان مشاور:

دکتر فهیمه اسفرجانی

دکتر سید جمال مشتاقیان

پژوهشگر:

فاطمه کاظمی نسب

مهر ماه۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه اصفهان است.

دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم ورزشی

گروه فیزیولوژی ورزشی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزشی

خانم فاطمه کاظمی نسب

تحت عنوان

اثر یک دوره تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن گیرنده کبدي ایکس آلفا و نیمرخ لیپیدی در موش هاي صحرائی نر ویستار

در تاریخ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر سید محمد مرندی با مرتبه‌ی علمی دانشیار..... امضاء

۲- استاد راهنمای پایان نامه دکتر کامران قائدی با مرتبه‌ی علمی استادیار ..... امضاء

۳- استاد مشاور پایان نامه دکتر فهیمه اسفرجانی با مرتبه‌ی علمی استادیار..... امضاء

۴- استاد مشاور پایان نامه دکتر سید جمال مشتاقیان با مرتبه‌ی علمی استادیار..... امضاء

۵- استاد داور داخل گروه دکتر حسین مجتهدی با مرتبه‌ی علمی استادیار..... امضاء

۶- استاد داور خارج از گروه دکتر محمد سالکی با مرتبه‌ی علمی استادیار..... امضاء

امضای مدیر گروه

سپاسگزاری:

ستایش و سپاس آن مهربان یاریگری را که سخاوتمندانه، قلم را به دستان ناتوانم سپرد تا از جرعه ای بنویسم که نه به قدر تشنگی و نه به گنجایش کوزه ام، که به وسعت مشتم از دریای بیکران دانش نوشیدم. و "**دریغا علم پایان ندارد، و ما به پایان نخواهیم رسید**".

درود آنان را که تاریکی چشمم را به سیاهی نوشته روشن کردند...

درود و سپاس نثار گرانمایه استاد فرهیخته؛ **جناب آقای دکتر سید محمد مرندی** که از خرمن انبوه دانششان خوشه ها چیدم و چه کریمانه و فروتنانه کوله بار اوراق و اوقات مرا سامان دادند.

انسان وارسته ای که همواره راهنمای راهم بودند و سماجت بی گاه و بی قراری های مرا صبوری کردند.

تقدیر و سپاس تقدیم استاد ارجمندم؛ **جناب آقای دکتر کامران قندی** که نظرات گران مایه شان گره گشای بهنگام کارم و همت بی بدیلشان پیوسته بدرقه راهم بود.

استاد ارجمندم؛ **سرکار خانم دکتر فهیمه اسفرجانی** که در دوران تحصیل افتخار شاگردی ایشان مایه ی سرافرازی من بود، کمال تشکر را دارم. کسی که در طول تحصیلات شوق شناخت را به من آموخت.

جناب آقای دکتر سید جمال مشتاقیان، استاد گرامی که توصیه های ارزنده و بی دریغشان همواره راهگشای راهم بود.

گرمترین سپاس های خود را به **پدر و مادر عزیزم** به پاس همراهی ها و مهربانی های بی دریغشان تقدیم می کنم، آنان که دلگرمی هایشان در تمام زندگی پشتوانه ای محکم برایم بوده و تمامی موفقیت هایم را مدیون شان هستم.

همچنین از دوستان بسیار عزیزم **نداغلامیان، مرجان جلدی، منصوره انتظار قائم، پروین حبیبی، مرضیه مودنی، نفیسه کریمی، فاطمه زمانی** به خاطر وجود سبزشان در کنارم و ایجاد محیط صمیمی و آرام صمیمانه سپاسگزارم.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم.

همچنین این مجموعه را به **خواهر عزیزم** به پاس مهربانی هایش تقدیم می کنم.

چکیده :

گیرنده های کبدی ایکس (LXRs)، از جمله فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند هستند که در تنظیم بیان ژن های درگیر در هموستاز کلسترول نقش دارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن گیرنده کبدی ایکس در موش های نر نژاد ویستار است. برای این منظور ۱۲ عدد موش صحرائی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی (۱۳±۲۱۶ گرم) به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. موش های گروه تجربی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته، با سرعت متوسط ۲۸ متر در دقیقه (شیب صفر درجه) و به مدت ۶۰ دقیقه، تحت تمرین روی نوارگردان قرار گرفتند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش ها در حالتی که یک شب کامل ناشتا بودند (۱۴ ساعت ناشتایی) بیهوش شدند. مقداری خون از هر موش گرفته شد، بافت کبد سریعا جدا و جهت تخلیص RNA در فریزر۸۰- نگهداری شد. برای تعیین میزان تفاوت بین دو گروه از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره (MANOVA)، در سطح معنی داری ۱ درصد استفاده شد. نتایج افزایش معنادار بیان ژن LXRα و HDL (P<۰/۰۱) و همچنین کاهش معنادار LDL، TG، TC (P<۰/۰۱) در موش های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل را نشان داد. بدین ترتیب به نظر می‌رسد که یک مکانیزم مثبت تمرینات استقامتی منظم در بهبود نیمرخ لیپیدی (افزایش HDL) و پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی، افزایش بیان ژن LXRα باشد که باعث خروج کلسترول سلولی می‌شود.

کلیـــد واژه هـــا: تمرین استقامتی، گیرنده کبدی ایکس آلفا، بیان ژن، انتقال معکوس کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا، موش صحرائی نر

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه ومعرفی

۱-۱ مقدمه ۱

۱-۲ بیان مسئله ۲

۱-۳ اهمیت و ارزش تحقیق ۴

۱-۴ اهداف تحقیق ۶

۱-۴-۱ هدف کلی ۶

۱-۴-۲ اهداف جزئی ۶

۱-۵ فرضیه های تحقیق ۶

۱-۶ تعریف واژه ها و اصطلاحات ۷

۱-۶-۱ تعاریف نظری ۷

۱-۶-۲ تعاریف عملیاتی ۸

فصل دوم :پیشینه ادبیات تحقیق

۲-۱ مقدمه ۹

۲-۲ کلسترول ۱۰

۲-۳ تامین کلسترول سلول ۱۰

۲-۴ سمیت کلسترول ۱۱

۲-۵ مطالعات اولیه در خصوص خروج کلسترول از سلول ۱۲

۲-۶ انتقال معکوس کلسترول ۱۲

۲-۷ لیپوپروتئین پر چگال ۱۳

۲-۷-۱ زیر مجموعه های HDL ۱۴

۲-۸ اثر فعالیت بدنی بر نیمرخ لیپیدی ۱۴

۲-۹ گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی‌زومی ۱۵

۲-۹-۱ معرفی کلی ۱۵

۲-۹-۲ مشخصه‌های ساختاری PPAR ها ۱۶

۲-۹-۳ فعال شدن فرایند رونویسی ژن توسط PPAR ها ۱۷

عنوان **صفحه**

۲-۱۰گیرنده های کبدی ایکس ۱۸
۲-۱۰-۱ معرفی کلی ۱۸
۲-۱۰-۲ ایزوفرم آلفای گیرنده‌های کبدی ایکس ۱۸
۲-۱۰-۳ لیگاند های LXRα ۱۹
۲-۱۰-۳-۱ لیگاندهای طبیعی ۱۹
۲-۱۰-۳-۲ لیگاند های مصنوعی ۱۹
۲-۱۰-۴ مشخصه‌های ساختاری LXR ها ۲۰
۲-۱۰-۵ فعال شدن فرایند رونویسی ژن توسط LXR ها ۲۰
۲-۱۰-۶ مکانیسم‌های مهارکننده رونویسی ژن توسط لیگاندهای LXR ۲۱
۲-۱۰-۷ مکانیسم‌های بیولوژیکی LXR ۲۲
۲-۱۱ نقش LXR در متابولیسم کلسترول ۲۳
۲-۱۲ اهمیت LXR در انتقال معکوس کلسترول ۲۴
۲-۱۳ مطالعه ای در خصوص تخریب ژن ABCA1 ۲۵
۲-۱۴ پیشینه تحقیق ۲۵
۲-۱۴-۱ مطالعات ورزشی در خصوص اثر تمرین بر بیان ژن LXR ۲۶
۲-۱۴-۲ مطالعه ای در خصوص اثر آگونیست های LXR بر بیان ژن LXR ۲۸
۲-۱۴-۳ مطالعات ورزشی در خصوص اثر تمرین بر نیمرخ لیپیدی ۲۸
۲-۱۵ آشنایی با تکنیک Real-time PCR ۳۳
۲-۱۵-۱ اصول کلی PCR ۳۳
۲-۱۵-۲ تاریخچه و معرفی تکنیک Real-time PCR ۳۴
۲-۱۵-۳ روش های کمی سازی نمونه ها توسط Real-time PCR ۳۶
۲-۱۵-۴ آشکارسازی محصولات بدست آمده از Real-time PCR ۳۸
۲-۱۵-۴-۱ رنگ های متصل شونده به DNA دورشته ای ۳۸
۲-۱۵-۵ مزایا و کاربردهای تکنیک Real-time PCR ۳۹

عنوان صفحه

فصل سوم: روش شناسی تحقیق

۳-۱ مقدمه ۴۱
۳-۲ جامعه و نمونه تحقیق ۴۱
۳-۳ روش تحقیق ۴۱
۳-۴ متغیرهای پژوهش ۴۲
۳-۴-۱ متغیر مستقل ۴۲
۳-۴-۲ متغیر های وابسته ۴۲
۳-۵ حیوانات آزمایشگاهی – شرایط نگهداری و رژیم غذایی ۴۳
۳-۵-۱ رات به عنوان مدل آزمایشگاهی ۴۳
۳-۵-۲ شرایط نگهداری رات ها ۴۴
۳-۶ گروه بندی ۴۴
۳-۷ پروتکل تمرینی ۴۵
۳-۸ روش های آزمایشگاهی و اندازه گیری متغیرها ۴۶
۳-۸-۱ جراحی ۴۶
۳-۸-۱-۱ اقدامات انجام شده قبل از جراحی ۴۶
۳-۸-۱-۲ اقدامات انجام شده حین جراحی ۴۶
۳-۸-۱-۲-۱ نمونه گیری خونی ۴۶
۳-۸-۱-۲-۲ نمونه گیری بافت کبد ۴۷
۳-۹ وسایل مورد نیاز ۴۷
۳-۹-۱ وسایل مورد نیاز جهت تمرین دادن به رات ها ۴۷
۳-۹-۱-۲ مشخصات دستگاه تردمیل ۴۸
۳-۹-۲ وسایل مورد نیاز جهت جراحی ۴۹
۳-۱۰ مواد مورد نیاز ۴۹
۳-۱۰-۱ مواد مورد نیاز جهت جراحی ۴۹
۳-۱۰-۲ مواد مورد نیاز جهت تهیه ژل الکتروفورز ۵۰
۳-۱۰-۲-۱ آگارز ۵۰
۳-۱۰-۲-۲ بافر Tris-HCl ۵۰

عنوان | صفحه

۳-۱۰-۲-۳ بافر الکتروفورز ۱۰X TAE (Tris-acetate-EDTA) ۵۰
۳-۱۰-۲-۴ سایر مواد ۵۱
۳-۱۰-۳ مواد مورد نیاز برای استخراج RNA، تیمار با DNaseI و ساخت cDNA ۵۱
۳-۱۰-۴ مواد مورد نیاز جهت تکنیک Real-time PCR و RT-PCR ۵۲
۳-۱۰-۴-۱ پرایمر اختصاصی ۵۲
۳-۱۰-۴-۲ مواد لازم برای RT-PCR ۵۳
۳-۱۰-۴-۳ کیت Real-time PCR ۵۳
۳-۱۰-۴-۴ تیوب ویژه Real-time PCR ۵۴
۳-۱۱ آماده سازی RNA ۵۴
۳-۱۱-۱ شرح مراحل استخراج RNA با کیت RNX-Plus ۵۴
۳-۱۱-۲ تعیین غلظت و کیفیت RNA به روش اسپکتروفتومتری ۵۵
۳-۱۱-۳ تیمار با کیت RNase-free DNase I ۵۵
۳-۱۲ آماده سازی cDNA ۵۶
۳-۱۲-۱ ساخت cDNA ۵۶
۳-۱۲-۲ تعیین کیفیت ساخت cDNA با انجام واکنش PCR ۵۷
۳-۱۳ ژل الکتروفورز ۵۸
۳-۱۴ تنظیمات و روش انجام واکنش Real-time PCR ۵۹
۳-۱۴-۱ ایجاد سریال رقت به منظور شناسایی رقت بهینه ۵۹
۳-۱۴-۲ واکنش Real-time PCR با استفاده از تمام نمونه‌ها و پرایمرها ۵۹
۳-۱۵ تجهیزات و دستگاه‌ها ۶۲
۳-۱۶ آزمون‌های آماری ۶۳

فصل چهارم: نتایج

۴-۱ مقدمه ۶۴
۴-۲ نتایج استخراج RNA ۶۵
۴-۳ نتایج محصول PCR با استفاده از پرایمر مربوط به ژن LXRα ۶۶
۴-۴ توصیف داده ها ۶۶

عنوان **صفحه**

۴-۴-۱ بیان ژن LXRα در گروه های مختلف ۶۶
۴-۴-۲ شاخص های آماری مربوط به لیپید و لیپوپروتئین های سرمی ۶۷
۴-۵ آزمون فرضیه های تحقیق ۶۷
۴-۵-۱ فرضیه اول ۶۸
۴-۵-۲ فرضیه دوم ۷۰
۴-۵-۳ فرضیه سوم ۷۱
۴-۵-۴ فرضیه چهارم ۷۲
۴-۵-۵ فرضیه پنجم ۷۳
۴-۶ جمع بندی ۷۴

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ مقدمه ۷۵
۵-۲ خلاصه تحقیق ۷۵
۵-۳ یافته های تحقیق ۷۷
۵-۴ بحث ۷۸
۵-۴-۱ بیان ژن ۷۸
۵-۴-۲ نیمرخ لیپیدی ۷۹
۵-۵ نتیجه گیری ۸۱
۵-۶ پیشنهادهای تحقیقی ۸۲
۵-۷ پیشنهادهای کاربردی ۸۲
پیوست ۱ ..... ۸۳
پیوست ۲ ..... ۸۴
منابع و مآخذ ۸۷

فهرست شکل ها

عنوان **صفحه**

شکل ۲-۱. بالا) ساختار پروتئینی PPARγ انسانی و پایین) دامنه‌های آن ۱۷

شکل ۲-۲ . فعال کننده‌های طبیعی و مصنوعی LXR ۲۰

شکل ۲-۳ . مکانیسم تنظیم رونویسی بامیانجی گری LXRs، RXR و LXRE ۲۱

شکل۲-۴. نمونه ای از گراف های مربوط به تکثیر لگاریتمی و خطی نمونه ها طی Real-time ۳۵

شکل ۲-۵. مراحل مختلف تکثیر، خط آستانه و سیکل آستانه یک گرافReal-time PCR ۳۶

شکل۲-۶. نحوه اتصال سایبرگرین به DNA دو رشته ای و افزایش نور فلورسنت ساطع شده از اتصال رنگ در اواخر مرحله Extension ۳۹

شکل ۳-۱. مدل حیوانی رات ۴۴

شکل ۳-۲. بافت کبد رات ۴۷

شکل ۳-۳. دستگاه تردمیل مخصوص رات (Rat Treadmill) ۴۹

شکل ۳-۴. تناسب بکار رفته به منظور محاسبه حجم 1µg RNA ۵۶

شکل ۳-۵ . دستگاه BIO-RAD Chromo 4 ۵۹

شکل ۴-۱. باندهای rRNA بر روی ژل آگارز ۶۵

شکل۴-۲. ژل الکتروفورز ژن های LXRα در گروه تجربی و کنترل ۶۶

شکل ۴-۳. درصد بیان نسبی ژن LXRα نسبت به ژن بتا اکتین در گروه های تجربی و کنترل ۶۸

شکل۴-۴. درصد بیان ژن LXRα نسبت به ژن بتا اکتین در هریک از نمونه های گروه های تجربی و کنترل ۶۹

شکل۴-۵. مقایسه میزان HDL سرمی پس از تمرین در گروه های تجربی و کنترل ۷۰

شکل۴-۶. مقایسه میزان LDL سرمی پس از تمرین در گروه های تجربی و کنترل ۷۱

شکل۴-۷. مقایسه میزان کلسترول تام سرمی پس از تمرین در گروه های تجربی و کنترل ۷۲

شکل۴-۸. مقایسه میزان تری گلیسیرید سرمی پس از تمرین در گروه های تجربی و کنترل ۷۳

شکل۱. نمایش منحنی های Real-time PCR مربوط به ژن LXRα و ژن خانه گردان β actin ۸۴

شکل۲. نمودار منحنی ذوب مربوط به ژن LXRα، عدم تشکیل محصول نامطلوب و پرایمر دایمر ۸۵

شکل۳. نمودار منحنی ذوب مربوط به ژن β actin ، عدم تشکیل محصول نامطلوب و پرایمر دایمر ۸۶

فهرست جدول ها

عنوان **صفحه**

جدول۲-۱. تفاوت سطوح برخی چربی ها و لیپوپروتئین ها در مطالعات مقطعی ۲۹
جدول ۳-۱. مشخصات حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده..... ۴۳
جدول۳-۲. پروتکل تمرینی گروه تجربی..... ۴۶
جدول ۳-۳. مواد و مقادیر مورد نیاز برای بافر الکتروفورز 10X..... ۵۰
جدول ۳-۴. کیت های استفاده شده جهت استخراج RNA، تیماربا DNaseI وسنتز cDNA..... ۵۱
جدول ۳-۵. پرایمرهای طراحی شده..... ۵۲
جدول۳-۶. مواد و مقادیر مورد نیاز برای واکنش PCR (CinnaGen kit)..... ۵۳
جدول ۳- ۷. مواد و مقادیر لازم جهت DNaseI Treatment..... ۵۶
جدول ۳-۸. برنامه PCR..... ۵۸
جدول۳-۹. میزان مواد مصرفی برای یک واکنش Real-time..... ۶۰
جدول ۳-۱۰. برنامه Real-time PCR برای تمام ژن‌ها..... ۶۱
جدول ۳-۱۱. دستگاه‌های مورد نیاز..... ۶۲
جدول ۴-۱. بیان ژن LXRα نسبت به بتا اکتین در گروه های مختلف..... ۶۶
جدول ۴-۲. سطوح لیپوپروتئین با چگالی بالا(HDL)، لیپوپروتئین کم چگال(LDL)، تری گلیسیرید(TG)، کلسترول تام(TC) در دو گروه تجربی و کنترل..... ۶۷
جدول ۴-۳ . آزمون فرض در خصوص بیان ژن LXRα..... ۶۸
جدول ۴-۴ . آزمون فرض در خصوص میزان HDL..... ۷۰
جدول ۴-۵ . آزمون فرض در خصوص میزان LDL..... ۷۱
جدول ۴-۶ . آزمون فرض در خصوص میزان کلسترول تام..... ۷۲
جدول ۴-۷ . آزمون فرض در خصوص میزان تری گلیسیرید..... ۷۳
جدول ۱. میزان جذب نوری و غلظت RNA یک سری از نمونه‌ها..... ۸۳

فصل اول

مقدمه ومعرفی

۱-۱ مقدمه

بررسی های مربوط به شیوع شناسی بیماری های قلبی - عروقی نشان می‌دهد که اختلال در سوخت و ساز چربی بویژه ازدیاد کلسترول و تری گلیسیرید و کاهش سطوح لیپوپروتئین با چگالی بالا پلاسمایی از جمله مواردی است که فرد را برای ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی مستعد می-سازد از طرفی زندگی مدرن و ماشینی که با سبک زندگی غیرفعال توام شده، بر تشدید این بیماری ها افزوده است. پژوهش های مرتبط با پیشگیری از بیماری تصلب شرائین نشان می‌دهد که رابطه معکوسی بین ازدیاد سطوح لیپوپروتئین با چگالی بالا و مقدار رسوب چربی عروقی وجود دارد[۱]. مطالعات شیوع شناسی که در آن از کاهش وزن با رژیم غذایی و فعالیت ورزشی بهره گرفته، حاکی از آن است که افزایش در هر واحد HDL و کاهش LDL به بهبود سیستم قلب و عروق و

پیشگیری از بیماری های مرتبط کمک می‌نماید. نگاه به فواید فعالیت بدنی و تمرین ورزشی نشان می‌دهد که علاوه بر سازگاری های ناشی از تمرین منظم در اندام های مختلف بدن، سازگاری های متابولیکی و تنظیم سوخت و ساز چربی ره‌آوردی مهم است که بشر می‌تواند از آن برای حفظ سلامت خود بهره مند گردد.

مطالعه حاضر نیز با توجه به اهمیت نقش فعالیت بدنی و تمرین منظم در سلامت افراد جامعه طراحی شده تا با یک بررسی موشکافانه از سطح ژنومیک، یکی از نقش های اساسی تمرین منظم در سلامت قلب و عروق یعنی فرآیند انتقال معکوس کلسترول را بررسی نماید.

۱-۲ بیان مسئله

در جامعه‌ی کنونی با توجه به گسترش صنعت و افزایش زندگی ماشینی و کاهش فعالیت بدنی و راحت طلبی مردم، بیماری هایی که ناشی از کم تحرکی است، به شکل وسیع گسترش یافته است، در این بین سهم بیماری های قلبی عروقی از بقیه‌ی موارد بیشتر بوده، زیرا بطور مستقیم با فعالیت بدنی در ارتباط است [۲]. بیماری های قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میردر جوامع امروزی و بخصوص در بیشتر شهروندان کشورهای صنعتی مانند آمریکا به شمار می‌رود و در ایران در بین بیماری‌ها، اولین علت مرگ و میر است[۱].

یکی از دلایل اصلی CHD[1] به احتمال قوی به شیوه ی زندگی آتروژنیک مربوط می‌شود که می تواند توسط مصرف غذاهای با چربی اشباع شده، کلسترول زیاد، کالری و نمک بیش از حد، افزایش وزن و کم تحرکی پدید آید[۱]. با توجه به اینکه بیماری های قلبی عروقی در نتیجه ی تغییرات کمی و کیفی عوامل خطرساز قلبی - عروقی دچار نوسان می‌شود، به همین دلیل امروزه مورد توجه بسیاری از محققان و پژوهشگران واقع شده است. درمان بیماری های قلبی عروقی، محدودیت های خاص خود را دارد و اغلب اوقات، شیوه های درمانی، تاثیر مطلوبی برجای نمی‌گذارد. لذا یکی از بهترین راهکارها جهت مقابله با ناراحتی های قلبی عروقی جلوگیری از ابتلا به آن هاست که آن هم از طریق تعدیل عوامل مستعد کننده و زمینه ساز بیماری های قلبی عروقی امکان پذیر است[۳].

1 . Coronary Heart Disease

با این حال شناسایی عوامل مستعد کننده یا خطرساز بیماری های قلبی عروقی شاید اولین گام در جهت تعدیل آن ها ومتعاقب آن پیشگیری از ظهور بیماری های قلبی عروقی باشد. عوامل مستعد کننده و زمینه ساز بیماری های قلبی - عروقی عواملی هستند که در ایجاد ناراحتی های دستگاه گردش خون نقش دارند و به عنوان عوامل خطرساز یاد می‌شود[۴].

این عوامل خطر ساز قلبی - عروقی عبارتند از کلسترول تام (TC)[1]، لیپوپروتئین های خون (VLDL-C,LDL-C,HDL-C)،تری گلیسیرید(TG)، عدم فعالیت بدنی نیز یکی از عوامل خطر قابل کنترل برای بیماری های سرخرگ کرونری (CAD[2]) می باشد[۵]. لذا تاکید بر فعالیت بدنی یکی از روش های موثر در بهبود وضعیت قلبی عروقی و اصلاح و بهبود فاکتورهای خطر ساز قلبی است. از طرف دیگرکبد به واسطه‌ی گیرنده های هسته ای خود ارگان اصلی تنظیم کننده ی قند و چربی خون است. PPARs[3] (گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم) فاکتور های رونویسی متعلق به ابر خانواده گیرنده های هسته ای هورمونی تیروئیدی/ استروئیدی هستند که از طریق لیگاند، فعال شده و تنظیم کننده کلیدی متابولیسم چربی و گلوکز می‌باشند[۶]. LXRs گیرنده های هسته ای هستند که توسط باند شدن با توالی DNA، به ژن های هدف می‌پیوندد و بیان ژن را تنظیم می کنند[۷].

از طرف دیگر LXR (گیرنده کبدی ایکس) در متابولیسم و هموستاز کلسترول نقش دارد و به عنوان حس گرهای کلسترول عمل می کند، زمانی که کلسترول سلولی زیاد می‌شود، به دنبال افزایش غلظت کلسترول، LXR رونویسی ژن ها را تنظیم می کند تا سلول از بار اضافی کلسترول محافظت کند. می-توان نقش LXR را در کنترل هموستازکلسترول در موارد روبرو خلاصه کرد : متابولیسم و سنتز اسید صفرا، دفع اسید صفرا، اثر معکوس نقل و انتقال کلسترول، بیوسنتز و مصرف کلسترول و جذب و دفع کلسترول در روده [۷].

اهمیت LXRs در متابولیسم کلسترول و چربی به این مورد اشاره می کند که فعال شدن این گیرنده‌ها باعث کاهش در روند افزایش چربی خون و بیماری آترواسکروزیس می‌شود. لذا درمان این بیماری با آگونیست ژن LXR، سطوح کلسترول را در سرم وکبد پایین می‌آورد و از پیشرفت این بیماری جلوگیری می کند[۸].

---

1 . Total cholesterol
2 . Coronary Artery Disease
3 . Peroxisome proliferator-activated receptors

مطالعات متعدد نشان داده اند که آگونیست های طبیعی و مصنوعی این گیرنده ها(T0901317، GW3965) که باعث فعال شدن LXR می‌شود، می‌تواند باعث افزایش بیان ژن های ABCA1 و ABCG1 و همچنین افزایش خروج کلسترول از سلول ها شود. به همین دلیل می‌تواند نقش دارویی در درمان بیماری تصلب شرائین در موش های آترواسکلروزیس دارد[۹]. تلاش برای شناخت فعال کننده های غیر دارویی ژن LXR که یکی از آن ها می‌تواند فعالیت بدنی باشد، احتمالا می‌تواند برای پیشگیری از آترواسکلروز بسیار سودمند و بی‌ضرر باشد.

اگرچه در جریان سال های گذشته تحقیقات زیادی به بررسی تاثیر فعالیت های مختلف بدنی بر میزان HDL پرداخته‌اند و به خوبی پذیرفته شده‌است که تمرینات استقامتی منظم موجب افزایش[۱۰] و کاهش LDL و TG می‌شود[۱]. اما تعداد تحقیقاتی که مکانیزم های ژنتیکی افزایش HDL را بررسی کرده باشند بسیار محدود می‌باشد. با توجه به اهمیت ژن LXR و از آنجایی که تاکنون مطالعه ای به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان این ژن نپرداخته است، این تحقیق طراحی شد تا برای نخستین بار در جهان نشان دهد که آیا تمرین استقامتی منظم می‌تواند به عنوان یک محرک، تغییراتی را در mRNA ژن LXRα موجب شود؟

۱-۳ اهمیت و ارزش تحقیق

سیستم قلبی عروقی کارآمد یکی از عناصر اصلی برای داشتن یک زندگی مفرح و سالم می‌باشد و عدم کارکرد مناسب آن بدون شک در روند زندگی مشکل ایجاد می‌کند. بنا به گزارش موجود، سالانه حدود ۱۲ میلیون نفر به علت ابتلا به بیماری های قلبی – عروقی جان خود را از دست می‌دهند و بیماری های قلبی عروقی عمده ترین دلیل مرگ و میر در جهان است [۱۱].

بنابر آمار انجمن قلب آمریکا در سال ۱۹۹۳، حدود ۴۳ درصد و در سال ۲۰۰۰ هنوز حدود ۴۰ درصد علت مرگ و میر، بیماری های قلبی عروقی می‌باشد و می‌توان گفت خطر شماره یک تندرستی به حساب می‌آید[۱۲]. اهمیت این موضوع به حدی است که WHO[1] در سال های ۱۹۷۲، ۱۹۷۸، ۱۹۹۲، ۲۰۰۱ شعار خود را در مورد قلب، و سلامتی آن مطرح کرد و با جدیت کوشید تا امکانات مبارزه با بیماری های آن را فراهم سازد[۱۳].

1 . World Health Organization

در بین بیماری ها، بیماری قلبی عروقی عامل اصلی مرگ و میر در ایران است که حدود ۴۶ درصد مرگ و میر، را به خود اختصاص می‌دهد. افزایش سریع بیماری های عروق کرونر در ایران و برخی کشورهای پیشرفته دنیا ناشی از تغییر اساسی در شیوه ی زندگی به ویژه از نظر رژیم غذایی و فعالیت جسمی در طی دو دهه اخیر است[۱۴]. تمرین ورزشی به عنوان یک برنامه پیشگیری ثانویه[1]، بیماری های عروق کرونر حاد[2] دارای مزیت های بالینی متعددی بوده و منجربه کاهش چشمگیر میزان مرگ و میر و همچنین مرگ و میر اختصاصی ناشی از بیماری قلبی می‌شود که این امر با تعدیل عوامل خطرساز بیماری عروق کرونر و نیز رفتار بهداشتی میسر است[۱۵].

زندگی بدون تحرک با افزایش بیماری های قلبی عروقی همراه است در حالی که فعالیت بدنی و انجام ورزش منظم احتمال ابتلا به بیماری قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. درمیان فوائد بی‌شمار ورزش منظم بر سلامتی، به نظر می‌رسد که حداقل بخشی از این سودمندی مربوط به تغییرات مفیدی باشد که در نیمرخ لیپوپروتئین های خون رخ می‌دهد. این تغییرات عمدتاً کاهش تری گلیسیرید، LDL، VLDL و افرایش HDL یا زیر مجموعه های آن را شامل می‌شود[۱۶، ۱۷]. نشان داده شده که HDL از طریق دفع کلسترول اضافی از سلول های پیرامونی و بازگرداندن آنها به کبد در فرآیندی تحت عنوان انتقال معکوس کلسترول نقش مفید خود در پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی را بازی می‌کند[۱۸]. اگرچه در جریان سال های گذشته تحقیقات زیادی به بررسی تاثیر فعالیت های مختلف بدنی برHDL پرداخته اند اما تعداد تحقیقاتی که مکانیزم های ژنتیکی افزایش HDL را بررسی کرده باشند بسیار محدود می‌باشد. باتوجه به اهمیت ژن LXR و از آن جایی که تاکنون مطالعه ای به بررسی اثر تمرین استقامتی بر بیان این ژن نپرداخته است، این تحقیق بر آن است که به مطالعه بیان این ژن توسط فعالیت منظم بدنی و تغییرات در میزان نیمرخ لیپیدی خون بپردازد.

1 . Secondary prevention
2 . Acute Coronary Disease

۱-۴ اهداف تحقیق

۱-٤-۱ هدف کلی

هدف از این مطالعه تعیین اثر یک دوره تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن گیرنده کبدی ایکس آلفا در موش های نر از نژاد ویستار است.

۱-٤-۲ اهداف جزئی

۱. تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن LXRα در موش ها ی نر از نژاد ویستار

۲. تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان HDL سرمی در موش های نر از نژاد ویستار

۳. تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان LDL سرمی در موش های نر از نژاد ویستار

۴. تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان کلسترول تام سرمی در موش های نر از نژاد ویستار

۵. تاثیر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان تری گلیسیرید سرمی در موش های نر از نژاد ویستار

۱-۵ فرضیه های تحقیق

۱. تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن LXRα در موش ها ی نر از نژاد ویستار اثر دارد.

۲. تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان HDL سرمی در موش های نر از نژاد ویستار اثر دارد.

۳. تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان LDL سرمی در موش های نر از از ویستار اثر دارد.

۴. تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان کلسترول تام سرمی در موش های نر از نژاد ویستار اثر دارد.

۵. تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی میزان تری گلیسیرید سرمی در موش های نر از نژاد ویستار اثر دارد.