دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم انسانی

رساله دوره دکتری (PH.D.) رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش فیزیولوژی ورزش

تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر مقدار S1P پلاسمایی، میزان بیان ژن گیرنده های S1P1,2,3، Myo-D و میوژنین عضلات اسکلتی تند و کند موش صحرایی نر نژاد ویستار

ابراهیم بنی طالبی

استاد راهنما

دکتر رضا قراخانلو

شهریور ۱۳۹۱

بسم الله
الرحمن الرحیم

باسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

دانشکده علوم انسانی

بدینوسیله گواهی می شود آقای **ابراهیم بنی طالبی** در تاریخ۱۳۹۱/۶/۲۷ از رساله دکتری ۱۸ واحدی خود با عنوان: **تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر مقدار S1P پلاسمایی، میزان بیان ژن گیرنده های $S1P1_{,2,3}$، Myo-D و میوژنین عضلات اسکلتی تند و کند موش صحرایی نر نژاد ویستار** دفاع کرده است. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا بررسی کرده و پذیرش آنرا برای دریافت درجه دکتری تخصصی (Ph.D) تائید می نمایند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنما (اصلی)	دکتر رضا قراخانلو	دانشیار	
۳- استاد مشاور (اول)	دکتر مهسا محمد آملی	دانشیار	
۴- استاد مشاور (دوم)	دکتر حسین تیموری	استادیار	
۵- استاد ناظر (داخلی)	دکتر حمید آقاعلی نژاد	استادیار	
۶- استاد ناظر (داخلی)	دکتر محمد رضا کردی	دانشیار	
۷- استاد ناظر (خارجی)	دکتر حمید رجبی	دانشیار	
۸- استاد ناظر (خارجی)	دکتر مریم نورشاهی	دانشیار	
۹- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی			

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 رساله دکتری آقای ابراهیم بنی طالبی در رشته تربیت بدنی است که در سال در دانشکده علوم انسانی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر رضا قراخانلو، مشاوره سرکار خانم دکتر مهسا محمد آملی و جناب آقای دکتر حسین تیموری 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 ابراهیم بنی طالبی دانشجوی رشته تربیت بدنی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

ابراهیم بنی طالبی

تاریخ و امضا:

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 ابراهیم بنی طالبی دانشجوی رشته تربیت بدنی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۷مقطع دکتری تخصصی دانشکده علوم انسانی متعهد می شوم کلِیه 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»

ابراهیم بنی طالبی

تاریخ و امضا:

دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم انسانی

رساله دوره دکتری (PH.D.) رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش فیزیولوژی ورزش

تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر مقدار S1P پلاسمایی، میزان بیان ژن گیرنده های S1P1,2,3، Myo-D و میوژنین عضلات اسکلتی تند و کند موش صحرایی نر نژاد ویستار

ابراهیم بنی طالبی

استاد راهنما

دکتر رضا قراخانلو

اساتید مشاور

دکتر مهسا محمدآملی

دکتر حسین تیموری

شهریور ۱۳۹۱

تقدیم به پدر و مادر مهربانم برای

محبت هایشان...

تقدیم به همه معلمانم بخاطر گذشت و بزرگیشان

تقدیم به همسر خوبم برای

همه خوبی هایش...

سپاس و قدردانی

سپاس و قدردانی از پدر و مادر مهربانم که تمام عمر گرانبها خود را وقف تربیت فرزندان خود کرده و در طول عمر گرانمایه خود در به ثمر رساندن فرزندان خود از هیچ کمکی مضایقه نکرده و موجبات بالندگی، رشد و ارتقاء را فراهم نمودند خالصانه سپاس می گویم. از دو خواهر و برادرانم که در طول دوران زندگی دلسوزانه مشوق بنده بودند سپاس گذاری می کنم. از همسر خوبم و خانواده ایشان که همواره دل گرمی بنده در انجام این رساله بودند سپاس گذارم. از اساتید راهنما و مشاور، جناب آقایان دکتر رضا قراخانلو که ایشان در طول دوران تحصیل راهنما و سرمشق زندگی علمی و اجتماعی بنده بودند، دکتر حسین تیموری، سرکار خانم دکتر مهسا محمد آملی و اساتید گروه تربیت بدنی دانشگاه تربیت مدرس آقایان دکتر هاشم کوزه چیان، دکتر محمد احسانی و دکتر حمید آقاعلی نژاد که در طول دوران تحصیل با دلسوزی، صبر و درایت زمینه راهنمای اینجانب در طول دوران تحصیل بودند تشکر و قدردانی می نمایم. از تمامی دوستان خوبم آقایان علی خازنی، دکتر عبدالحسین پرنو، دکتر روح الله نیکویی و دکتر رسول اسلامی کمال تشکر را دارد.

تشکر ویژه از آقایان دکتر مرتضی هاشم زاده، دکتر کیهان قطره سامانی، آقای گشتاسب مردانی، آقای کوروش اشرفی، خانم ها فرخی، آزادگان و انصاری در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و خانم سیاح پور، آقای مجید زکی و خانم امیری در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی بیمارستان شریعتی تشکر می نمایم.

چکیده

اسفنگوزین-۱-فسفات(S1P) یک اسفنگولیپید بیواکتیو مشتق شده از پلاکت ها می باشد که در تنظیم تکثیر، تمایز، هایپرتروفی، مقابله با مرگ برنامه ریزی شده سلولی و فعال سازی سلول های ماهواره ای درگیر می باشد. هدف این تحقیق بررسی تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر مقدار S1P پلاسمایی، میزان بیان ژن گیرنده های S1P1,2,3، MyoD و میوژنین عضلات اسکلتی تند و کند موش صحرایی نر نژاد ویستار بود.

در این تحقیق۱۲ موش صحرایی ۸ هفته ای نر نژاد ویستار (۲۵۰-۱۹۰گرم) در این مطالعه استفاده شد. بعد از یک هفته آشناسازی حیوانات بصورت تصادفی به گروه کنترل(N = ۱۲) و تجربی (N = ۱۲) تقسیم شدند. مقدار S1P در لایه کلروفرم بوسیله دستگاه HPLC اندازه گیری شد. جهت بررسی بیان ژن از تکنیک Real-Time PCR استفاده شد.

نتایج تحقیق نشان داد که تمرین مقاومتی محتوای S1P در پلاسما (p = ۰/۰۰۱) را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد. بعلاوه، تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان ژن گیرنده S1P1 در عضله FHL (۰۰۱/ p=۰) و SOL (۰۰۰/ ۰=p)، S1P2 در عضله FHL (p = ۰/۰۰۰) و SOL (p = ۰/۶۰۳)، S1P3 در عضله FHL (p = ۰/۰۲۱) و SOL (p=۰ /۰۰۹)، MyoD در عضله FHL (p = ۰/۰۰۰) و SOL (۰/۰۰۱ = p)، میوژنین در عضله FHL (p = ۰/۰۰۰) و SOL (p = ۰/۰۰۰) گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل شد. همبستگی مثبت معناداری بین مقدار S1P پلاسمایی گروه تمرین کرده و بیان ژن MyoD مشاهده شد. همبستگی معناداری بین بیان ژن گیرنده S1P1 و بیان ژن MyoD در هیچ یک از گروه ها و عضلات مشاهده نشد(p >۰ /۰۵). اما همبستگی مثبت و معناداری بین بیان ژن گیرنده S1P1 و بیان ژن میوژنین مشاهده شد. همبستگی مثبت و معناداری بین بیان ژن گیرنده S1P2 و بیان ژن MyoD وجود دارد. همبستگی مثبت و معناداری بین بیان ژن گیرنده S1P3 و بیان ژن MyoD مشاهده شد.

می توان نتیجه گرفت که تمرین مقاومتی بطور قابل ملاحظه ای بر میزان S1P پلاسما موش صحرایی و گیرنده های سطح سلولی آن اثر می گذارد. با توجه به نقش ساختاری و عملکردی این اسفنگولیپید و گیرنده هایش و افزایش آنها بدنبال یک دوره تمرین مقاومتی، شاید یکی از مسیرهای سیگنال دهی در سازگاری عضلانی محسوب شود.

واژه های کلیدی: تمرین مقاومتی، S1P، بیان ژن گیرندهS1Pها، MyoD و میوژنین

عنوان	فهرست مطالب	صفحه

فصل اول(مقدمه و کلیات طرح تحقیق) ۱

۱-۱-مقدمه ۲

۱-۲-بیان مساله ۳

۱-۳-ضرورت و اهمیت تحقیق ۵

۱-۴-اهداف تحقیق ۶

۱-۴-۱- هدف اصلی ۶

۱-۵-سئوالات تحقیق ۶

۱-۶-فرضیه های تحقیق ۷

۱-۷-متغیرهای تحقیق ۸

۱-۷-۱- متغیر مستقل ۸

۱-۷-۲- متغیرهای وابسته ۸

۱-۸-روش شناسی تحقیق ۸

۱-۹- قلمرو تحقیق: ۹

۱-۱۰-محدودیت های تحقیق ۹

۱-۱۱-تعریف واژه ها و اصطلاحات ۹

۱-۱۰-۱- S1P ۹

۱-۱۰-۲- گیرنده های GPC (GPCRs) برای S1P ۱۰

۱-۱۰-۳- MyoD ۱۰

۱-۱۰-۴- میوژنین ۱۱

۱-۱۰-۵- تمرین مقاومتی ۱۱

فصل دوم (مبانی نظری و پیشینه تحقیق) ۱۲

۲-۱-مقدمه ۱۳
۲-۲-مبانی نظری پژوهش ۱۵
۲-۳-اسفینگوزین-۱-فسفات (S1P) ۱۸
۲-۳-۱-اثرات S1P برونزاد بر عضله اسکلتی ۲۲
۲-۳-۲-اثرات S1P بر عملکرد قلب و عروق ۲۲
۲-۳-۳-تنظیم مهاجرت سلولی ۲۴
۲-۳-۴-نقش S1P در ترشح آلدوسترون ۲۵
۲-۳-۵-مقاومت انسولینی و اسفینگولیپیدها ۲۵
۲-۳-۶-اثرات S1P برون زاد بر عضله عصب زدایی شده ۲۶
۲-۳-۷-اثرات S1P روی بیان MyoD و میوژنین در طول عصب زدایی ۲۷
۲-۳-۸-اثرات S1P روی بیان ایزو فرم های زنجیره سنگین میوزینی (MHC) ۲۷
۲-۳-۹-اثرات S1P بر ترمیم زخم ۳۳
۲-۳-۱۰-اثر ضد خستگی S1P ۳۴
۲-۳-۱۱-منابع، ترشح و رهایش S1P ۳۸
۲-۴-سرامیدها ۴۱
۲-۴-۱-سرامید ۴۱
۲-۴-۲-سرامید- ۱-فسفات ۴۳
۲-۵ - اسفینگوزین-۱-فسفوکولین ۴۳
۲-۶- معرفی گیرنده های GPC(GPCRs) برای S1P ۴۴
۲-۶-۱-گیرنده S1P1 ..... ۴۵
۲-۶-۲-گیرنده S1P2 ..... ۴۶
۲-۶-۳-گیرنده S1P3 ..... ۴۷
۲-۶-۴- گیرنده S1P4 ..... ۴۷

۲-۶-۵-گیرنده S1P5 ..... ۴۷
۲-۷- عمل S1P بعنوان یک پیام بر ثانویه ۴۹
۲-۸- آنزیم اسفینگوزین کیناز یا SK ۵۰
۲-۹- سیگنال پایین دستی S1P ۵۴
۲-۱۰-تعامل اثرات S1P با اثرات فاکتورهای رشدی و برخی سایتوکین ها..... ۵۵
۲-۱۲- منابع غذایی سرشار از اسفینگولیپیدها ۶۴
۲-۱۳- عوامل تنظیمی عضله ساز (MRFs)..... ۶۴
۲-۱۳-۱- MyoD ۶۵
۲-۱۳-۲- میوژنین..... ۶۶
۲-۱۳-۳- تنظیم سلولی توده عضله ۶۶
۲-۱۴- پیشینه تحقیق..... ۶۸
۲-۱۴-۱- پیشینه تحقیق در مورد اثر تمرین ورزشی روی اسفینگولیپیدها ۶۸
۲-۱۴-۲- پیشینه تحقیق بر روی عوامل تنظیمی عضله ساز..... ۷۰
۲-۱۵- جمع بندی ۷۱
فصل سوم (روش شناسی تحقیق)..... ۷۳
۳-۱- مقدمه ۷۴
۳-۲- روش تحقیق ۷۵
۳-۳- جامعه آماری تحقیق و نحوه نمونه گیری ۷۵
۳-۴- متغیرهای تحقیق ۷۵
۳-۴-۱- متغیرهای وابسته ۷۵
۳-۴-۲- متغیر مستقل ۷۵
۳-۵- جراحی ۷۷
۳-۶- مواد مورد استفاده ۷۸

۳-۷- ابزار و روش جمع آوری اطلاعات ۷۹
۳-۷-۱- استخراج RNA از نمونه بافت عضله اسکلتی ۷۹
روش استخراج ۸۰
تعیین کیفیت و غلظت RNA استخراج شده ۸۰
۳-۷-۲-ساخت cDNA ۸۱
۳-۷-۳-طراحی پرایمر ۸۱
۳-۷-۴- Real time PCR ۸۲
۳-۸- اندازه گیری S1P ۸۳
۳-۹- روش تجزیه و تحلیل اطلاعات ۸۳
فصل چهارم (یافته های تحقیق) ۸۴
۴-۱- مقدمه ۸۵
۴-۲- نتایج ۸۵
۴-۲-۱- یافته‌های مربوط به وزن و محتوای S1P پلاسمایی ۸۵
۴-۳- آزمون فرضیه ها ۸۷
۴-۳-۱- فرضیه اول: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان S1P پلاسمایی موش صحرایی نر نژاد ویستار اثر ندارد. ۸۷
۴-۳-۲- فرضیه دوم: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P1 در عضله اسکلتی موش صحرایی نر ویستار اثر ندارد. ۸۸
۴-۳-۳- فرضیه سوم: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P2 در عضله اسکلتی موش صحرایی نر ویستار اثر ندارد. ۸۸
۴-۳-۴- فرضیه چهارم: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P3 در عضله اسکلتی موش صحرایی نر ویستار اثر ندارد. ۹۰
۴-۳-۵- فرضیه پنجم: فرض صفر(H0): تفاوت معناداری در بیان ژن گیرنده های S1P در بافت عضله اسکلتی FHL موش صحرایی نر ویستار وجود ندارد. ۹۱

۴-۳-۶- فرضیه ششم: فرض صفر(H0): تفاوت معناداری در بیان ژن گیرنده های S1P در بافت عضله اسکلتی SOL موش صحرایی نر ویستار وجود ندارد. ۹۲

۴-۳-۷- فرضیه هفتم: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده MyoD در عضله اسکلتی موش صحرایی نر ویستار اثر ندارد. ۹۳

۴-۳-۸- فرضیه هشتم: فرض صفر(H_0): ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده میوژنین در عضله اسکلتی موش صحرایی نر ویستار اثر ندارد. ۹۴

۴-۳-۹- فرضیه نهم: فرض صفر(H_0): همبستگی معناداری بین بیان ژن گیرنده های S1P و بیان MyoD وجود ندارد. ۹۵

۴-۳-۱۰ - فرضیه دهم: فرض صفر(H_0): همبستگی معناداری بین بیان ژن گیرنده هایS1P و بیان ژن میوژنین وجود ندارد. ۹۹

۴-۳-۱۱- فرضیه یازدهم: فرض صفر(H_0): همبستگی معناداری بین بیان ژن MyoD و میوژنین با مقدار S1P پلاسمایی وجود ندارد. ۱۰۲

فصل پنجم (خلاصه، بحث و نتیجه گیری) ۱۰۵

۵-۱- خلاصه تحقیق ۱۰۶

۵-۲- بحث و بررسی ۱۰۹

۵-۲-۱- بحث و بررسی در مورد S1P پلاسمایی ۱۰۹

۵-۲-۲- بحث و بررسی در مورد مقدار بیان گیرنده های S1P1,2,3 ..... ۱۱۲

۵-۲-۳- بحث و بررسی در مورد مقدار بیان MyoD و میوژنین ۱۱۴

۵-۲-۴- بحث و بررسی همبستگی مقدار S1P پلاسمایی با MyoD و میوژنین ۱۱۵

۵-۲-۵- بحث و بررسی همبستگی بیان گیرنده های S1P با MyoD و میوژنین ۱۱۶

۵- ۳ -نتیجه گیری کلی ۱۱۸

۵- ۴- پیشنهادهای عملی حاصل از تحقیق ۱۱۸

۵- ۵ -پیشنهادهای پژوهشی ۱۱۸

منابع و موآخذ ۱۲۰

خلاصه انگلیسی ۱۳۴

عنوان **فهرست جداول** **صفحه**

جدول۳-۱: مقدار بار هفتگی برنامه تمرینی ۸ هفته ای۷۶

جدول۳-۲: پرایمرهای مورد استفاده برای ژن های MyoD,18S ,S1P1, S1P2, S1P3 و میوژنین۸۱

جدول ۴-۱: میزان تغییرات وزن و مقدار S1P پلاسمایی موش های صحرایی بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی در گروه تمرین در مقایسه با کنترل ۸۶

عنوان	فهرست جداول	صفحه

شکل۲-۱: ساختار بیوشیمیایی S1P ۱۶

شکل۲-۲: مسیر متابولیسم اسفینگولیپیدها ۱۸

شکل۲-۳: مسیرهای پایین دستی S1P بر سیگنال[+Ca2] و کانال های کلسیمی..... ۲۱

شکل ۲-۴: مسیر سیگنال گیرنده های S1P ۴۵

شکل ۲-۵: تعامل مسیر سیگنالS1P با دیگر فاکتورهای رشدی..... ۵۹

شکل۲-۶: نمای شماتیک از رخدادهای مولکولی درگیر به هنگام باند شدن گیرنده PDGFβ به کمپلکس گیرنده-S1P- گیرنده-PDGFβ ۶۱

شکل۲-۷: ارتباط بین گیرنده IGF-I و گیرنده بتا آدرنرژیک ۶۷

شکل۴-۱: تغیرات میزان S1P پلاسمایی موش های صحرایی تمرین کرده و کنترل..... ۸۷

شکل۴-۲: تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P1 در عضله FHL و SOL گروه تمرین و کنترل ۸۸

شکل۴-۳: تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P2 عضله FHL و SOL گروه تمرین و کنترل ۸۹

شکل۴-۴: تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن گیرنده S1P3 عضله FHL و SOL گروه تمرین و کنترل ۹۰

شکل۴-۵: مقایسه بیان ژن گیرنده های S1P1,2,3 در عضله FHL قبل و بعد از تمرین مقاومتی..... ۹۱

شکل۴-۶: مقایسه بیان ژن گیرنده های S1P1,2,3 در عضله SOL قبل و بعد از تمرین مقاومتی..... ۹۲

شکل۴-۷: تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن MyoD عضله FHL و SOL گروه تمرین و کنترل..... ۹۳

شکل۴-۸: تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر میزان بیان ژن میوژنین عضله FHL و SOL گروه تمرین و کنترل..... ۹۴

شکل۴-۹: همبستگی بین بیان ژن MyoD و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در عضله FHL تمرین کرده ۹۵

شکل۴-۱۰: همبستگی بین بیان ژن MyoD و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در عضله FHL گروه کنترل.....۹۶

شکل۴-۱۱: همبستگی بین بیان ژن MyoD و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در عضله SOL تمرین کرده ۹۷

شکل۴-۱۲: همبستگی بین بیان ژن MyoD و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در عضله SOL کنترل ۹۸

شکل۴-۱۳: همبستگی بین بیان ژن میوژنین و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در FHL تمرین کرده ۹۹

شکل۴-۱۴: همبستگی بین بیان ژن میوژنین و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در FHL کنترل ۱۰۰

شکل۴-۱۵: همبستگی بین بیان ژن میوژنین و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در SOL تمرین کرده ۱۰۱

شکل۴-۱۶: همبستگی بین بیان ژن میوژنین و گیرنده های S1P1، S1P2، S1P3 در SOL کنترل .۱۰۱

شکل۴-۱۷: همبستگی مقدار S1P پلاسمایی با بیان ژن میوژنین و MyoD در FHL تمرین کرده ...۱۰۲

شکل۴-۱۸: همبستگی مقدار S1P پلاسمایی با بیان ژن میوژنین و MyoD در FHL کنترل ۱۰۳

شکل۴-۱۹: همبستگی مقدار S1P پلاسمایی با بیان ژن میوژنین و MyoD در SOL تمرین کرده ...۱۰۴

شکل۴-۲۰: همبستگی مقدار S1P پلاسمایی با بیان ژن میوژنین و MyoD در SOL کنترل.....۱۰۴

فصل اول(مقدمه و کلیات طرح تحقیق)

۱-۱-مقدمه

همه سلول های یوکاریوتیک[۱] به وسیله یک غشا دو لایه چربی احاطه شده اند. نقش اصلی این غشاء در نفوذپذیری سلول در حدود صد سال پیش پیشنهاد گردیده است. امروزه سه دسته مهم از لیپیدها در این غشا دو لایه وجود دارند که شامل گلیسرولیپید[۲]، استرول ها[۳] و اسفینگولیپیدها[۴] می باشند(Lahiri and Futerman 2007-P:2270). اصطلاح اسفینگوزین[۵] برای اولین بار به وسیله "جان تودیکوم"[۶] در سال ۱۹۷۰ برای توصیف ویژگی های مبهم لیپیدهای ترکیبی در مواد استخراج شده از مغز استفاده شد(Zeidan and Hannun 2007-P:327). شواهد قابل ملاحظه ای وجود دارد که نشان می دهد که اسفینگولیپیدها علاوه بر نقش ساختاری در غشا سلول، در فرایندهای بیولوژیکی مختلفی در سلول های عضلانی اسکلتی ایفای نقش می کنند Bruni and Donati 2008-P:3725).

عوامل مختلفی چون فعالیت بدنی می تواند بر مقدار این لیپیدها تاثیر بگذارد، لذا این هدف تحقیق بررسی اثر فعالیت بدنی بر مقدار این لیپیدها و مسیر سیگنالی آنها می باشد.

---

[1] Eukaryotic

[2] Glycerolipids

[3] Sterols

[4] Sphingolipids

[5] Sphingosine

6 Johann Thudicum

۱-۲-بیان مساله

سازگاری عضلات اسکلتی شامل بازسازی عضله، یک عمل ویژه از سلولهای اقماری[۷] است. سلولهای اقماری میوبلاست های تک هسته ای هستند که بطور طبیعی خاموش هستند و از طریق برخی عوامل استرس ها چون آسیب فیزیکی و تحمل بار شروع به فعال شدن می کنند. این فرایند تا حدود زیادی مورد بررسی قرار گرفته است.

اسفینگوزین-۱-فسفات[۸] (S1P) که یک متابولیت از اسفینگولیپیدها می باشد در طیف گسترده ای از فرآیندهای بیولوژیکی شامل تکثیر، بقاء و تحرک سلولی درگیر می باشد. تحقیقات مختلفی در مورد اثرات S1P روی فعال سازی سلول های اقماری، تکثیر، تمایز و بازسازی عضله انجام گرفته است با توجه به دو تحقیق ناگاتا[۹] و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که S1P برای فعال سازی سلول های اقماری نیاز می باشد (Pyne and Pyne 2000-P: 385; Watterson, Sankala et al. 2003-P:344; Donati, Meacci et al. 2005;449 Lahiri and Futerman 2007-P: 2271). S1P منجر به تحریک ورود سلول های اقماری به چرخه سلولی گردید و دارای نقش مثبتی روی تکثیر سلول های اقماری عضلانی است (Rapizzi, Taddei et al. 2009-P:3207). مطالعات روی پاسخ پذیری میوبلاست های C_2C_{12} در پاسخ به S1P نشان می دهد که این لیپید بیواکتیو مسیرهای سیگنالی متعددی را از طریق فعال سازی فسفولیپازD (PLD)، GTP_{ase}، RhoA و افزایش کلسیم سیتوزولی آغاز می کند. کاربرد برون زاد S1P از کاهش توده عضلانی که به وسیله عصب زدایی ایجاد شده مقابله می کند، در حالی که خنثی کردن لیپید خارج سلولی با یک آنتی بادی Anti-S1P ویژه، آتروفی ناشی از عصب زدایی را سرعت می بخشد. علیرغم اثرات محافظ کننده آن روی پیشرفت آتروفی، S1P می تواند روی توسعه مرگ سلولی هسته ناشی از عصب زدایی اثر بگذارد، که نشان دهنده یک عمل تروفیکی می باشد. در این رابطه، چنین

7 Satellite cells

8 Sphingosin-1-phosphate

9 Nagata