بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه الزهرا

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

پایان‌نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

عنوان:

تأثیر کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی ابستاتین و گرلین پلاسما در موش های نر صحرایی تمرین کرده

استاد راهنما:

دکتر عباس قنبری نیاکی

استاد مشاور:

دکتر افسانه شمشکی

پژوهشگر:

راحله سلطانی

مهر ماه ۱۳۸۸

چکیده:

گرلین و ابستاتین، دو پپتید معدی- روده ای مشتق از پرپروگرلین هستند. گرلین اثرات مثبتی روی توازن انرژی، تحریک جذب غذا، ترشح اسید معدی و جنبش معدی- روده ای دارد؛ در حالیکه ابستاتین اعمالی مخالف و عکس اثرات گرلین را نشان می دهد. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی گرلین و ابستاتین پلاسما در موشهای نر صحرایی تمرین کرده بوده است. بدین منظور ٤٠ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار به دو گروه تمرین(۲۰) و کنترل(۲۰) تقسیم شدند. گروه تمرینی به مدت ۱۰ هفته، ۵ روز در هفته تحت تمرین روی تردمیل قرار گرفتند. در روز انجام تزریق گروه های مربوطه به زیر گروه های تزریق اتیونین و سالین: کنترل- سالین(SC)، تمرین- سالین(ST)، کنترل- اتیونین(EC)، و تمرین- اتیونین(ET) تقسیم شدند. کلیه محاسبات با بهره گیری از نرم افزار SPSS 15 انجام گرفت و اختلاف در سطح معنی داری 0/05 پذیرفته شد.

نتایج این تحقیق نشان دهنده این بود که سطوح استراحتی گرلین پلاسما در اثر کاهش ATP و گلیکوژن کبد افزایش یافته است؛ در حالیکه در غلظت ابستاتین تغییر معنی داری مشاهده نشد. علیرغم وجود رابطه مستقیم بین میزان ابستاتین و سطح ATP و گلیکوژن کبد و همینطور وجود رابطه معکوس بین میزان گرلین و سطح ATP و گلیکوژن کبد رابطه های به دست آمده از لحاظ آماری معنی داری نبود. در مجموع می توان چنین نتیجه گرفت که بر خلاف گرلین، ابستاتین را نمی توان یک عامل مهم و قابل ملاحظه در تنظیم و تعادل انرژی کوتاه مدت به حساب آورد. این احتمال وجود دارد که در کنار گرلین، ابستاتین بتواند به عنوان عاملی در تنظیم و تعادل انرژی در بلند مدت تلقی گردد.

واژه های کلیدی: اتیونین، گرلین، ابستاتین، تمرین، ATP کبد، و گلیکوژن کبد

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: طرح پژوهش..... ۱

۱- ۱- مقدمه..... ۲

۱- ۲- بیان مسأله و سوال پژوهش..... ۳

۱- ۳- پرسشهای پژوهش..... ٦

۱- ٤- اهمیت و ضرورت انجام پژوهش..... ۷

۱- ۵- اهداف پژوهش..... ۸

۱- ۵- ۱- هدف اصلی..... ۸

۱- ۵- ۲- اهداف اختصاصی..... ۸

۱- ٦- فرضیه های پژوهش..... ۸

۱- ۷- محدودیت های پژوهش..... ۹

۱- ۸- تعریف واژه ها و اصطلاحات..... ۹

فصل دوم: ادبیات و پیشینه پژوهش..... ۱۱

۲- ۱- مقدمه..... ۱۲

۲- ۲- فرآورده های ژن گرلین..... ۱٤

۲- ۲- ۱- ژن گرلین ۱٤

۲- ۲- ۲- رونوشت های مشتق از ژن گرلین..... ۱۵

۲- ۲- ۳- پپتیدهای مشتق از ژن گرلین..... ۱۵

۲- ۲- ٤- توزیع بافتی پپتیدهای مشتق از ژن گرلین..... ۱۸

۲- ۳- فاکتورهای تنظیم کننده بروز افتراقی فراورده های ژن گرلین..... ۲۲

۲- ٤- گیرنده های فرآورده های مشتق از ژن گرلین..... ۲٤

۲- ۵- تأثیر فرآورده های مشتق از ژن گرلین..... ۲۸

۲- ۵- ۱- تنظیم ترشح هورمونی..... ۲۸

۲- ۵- ۲ - مهار تشنگی..... ۳۲
۲- ۵- ۳- اثر بر حافظه و اضطراب..... ۳۳
۲- ۵- ٤- اشتها و وزن بدن..... ۳٤
۲- ۵- ۵- تکثیر..... ۳۸
۲- ۵- ٦- عملکرد معده- روده..... ۳۹
۲- ۵- ۷- تنظیم هموستاز انرژی..... ٤۲
۲- ۵- ۸- تنظیم تکثیرسلولی..... ٤۳
۲- ۵- ۹- چاقی..... ٤۵
۲- ۵- ۱۰- اثرات دیگر..... ٤۸
۲- ٦- بیماری ها..... ۵۱
۲- ۷- ورزش..... ۵۲
۲- ۸- اتیونین..... ٦۰
۲- ۹- اثرات اتیونین..... ٦۰
۲- ۹- ۱- سنتز پروتئین..... ٦۰
۲- ۹- ۲- گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز..... ٦۱
۲- ۹- ۳- تری گلیسرید(TG)..... ٦۲
۲- ۹- ٤- غلظت آپولیپوپروتئین ها..... ٦۲
۲- ۹- ۵- متابولیسم RNA..... ٦۲
۲- ۹- ٦- متابولیسم انرژی..... ٦۳
۲- ۹- ۷- سایر اثرات تزریق اتیونین..... ٦۳
۲- ۱۰- ورزش..... ٦٤
فصل سوم: روش شناسی پژوهش..... ٦۸
۳- ۱- مقدمه..... ٦۹
٤- ۳- ۲- روش پژوهش..... ٦۹
۳- ۳- جامعه و نمونه آماری..... ٦۹

۳- ٤- متغیرهای پژوهش..... ۷۰
۳- ٥- شرایط نگهداری آزمودنی ها..... ۷۰
۳- ٦- برنامه تمرین..... ۷۰
۳- ۷- روش و ابزار جمع آوری داده ها..... ۷۱
۳- ۷- ۱- وزن آزمودنیها..... ۷۱
۳- ۷- ۲- روش جمع آوری و نگهداری پلاسما..... ۷۱
۳- ۷- ۳- روش جمع آوری و نگهداری بافت..... ۷۲
۳- ۷- ٤- روش اندازه گیری میزان گرلین و ابستاتین پلاسما..... ۷۲
۳- ۷- ٥- روش اندازه گیری میزان ATP و گلیکوژن کبد..... ۷۲
۳- ۸- روش های تجزیه و تحلیل داده ها..... ۷۳
فصل چهارم: تجزیه و تحلیل یافته ها..... ۷٤
٥- ۱- مقدمه..... ۷٥
٤- ۲- یافته ها..... ۷٥
٤- ۲- ۱ - توصیف داده ها..... ۷٥
٤- ۲- ۲- آزمون های فرضیه..... ۷۸
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری..... ۸۹
٦- ۱- مقدمه..... ۹۰
٥- ۲- یافته های پژوهش..... ۹۱
٥- ۳- نتیجه گیری..... ۹٥
٥- ٤- پیشنهادات برای پژوهش های آینده..... ۹٦
منابع و مآخذ..... ۹۷

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول ٤ – ١. نتیجه آزمون کلموگروف– اسمیرنف جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها.....۷۹
جدول ٤ – ٢. نتیجه آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نمونه های مستقل جهت بررسی تأثیر کاهش ATP و گلیکوژن بر سطوح استراحتی پپتید اشتهایی ابستاتین پلاسما.....۷۹
جدول ٤ – ٣. نتیجه آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نمونه های مستقل جهت بررسی تأثیر کاهش ATP و گلیکوژن بر سطوح استراحتی پپتید اشتهایی گرلین پلاسما.....۸۰
جدول ٤ – ٤. نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نمونه های مستقل جهت بررسی تأثیر کاهش ATP و گلیکوژن بر سطوح استراحتی پپتید اشتهایی گرلین پلاسما در اثر تزریق سرم.....۸۱
جدول ٤ – ٥. نتیجه آزمون تعقیبی توکی.....۸۱
جدول ٤ – ٦. نتیجه آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نمونه های مستقل جهت بررسی تفاوت معنی دار بین تأثیر محلول و تمرین بر میزان ATP کبدی موش ها.....۸۲
جدول ٤ – ٧. نتیجه آزمون تعقیبی توکی.....۸۳
جدول ٤ – ٨. نتیجه آزمون آنالیز واریانس دو طرفه نمونه های مستقل جهت بررسی تفاوت معنی دار بین تأثیر محلول و تمرین بر میزان گلیکوژن کبدی موش ها.....۸۳
جدول ٤ – ٩. نتیجه آزمون تعقیبی توکی.....۸٤
جدول ٤ – ١٠. نتیجه آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی رابطه معنی دار پپتید های اشتهایی و ATP کبد.....۸۵
جدول ٤ – ١١. نتیجه آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی رابطه معنی دار پپتید های اشتهایی و گلیکوژن کبد.....۸۷

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۲-۱. مراحل تولید محصولات مختلف ژن گرلین..... ۱٤
شکل ۲-۲. توالی پپتیدهای گرلین و ابستاتین مشتق از پری پروگرلین..... ۱۵
شکل ۲-۳. توالی ابستاتین(۲۳-۱) و (۲۳-۱۱) در انسان و جوندگان..... ۱۸
شکل ۲-٤. بروز گیرنده GPR39 در مناطق مختلف بدن و اثر ابستاتین بر آن..... ۲۷
شکل ٤ – ۱. میانگین وزن موش ها به تفکیک گروه های آزمایشی..... ۷٦
شکل ٤ – ۲. میانگین غلظت گرلین پلاسما در موش های صحرایی به تفکیک گروه آزمایشی..... ۷٦
شکل ٤ – ۳. میانگین غلظت ابستاتین پلاسما در موش ها به تفکیک گروه های آزمایشی..... ۷۷
شکل ٤ – ٤. میانگین ATP کبدی موش ها پس از پایان دوره آزمون به تفکیک گروه آزمایشی..... ۷۷
شکل ٤ – ۵. میانگین گلیکوژن کبدی موش ها در پایان دوره آزمون به تفکیک گروه های آزمایشی..... ۷۸
شکل ٤ – ٦. همبستگی بین تغییرات غلظت پپتید اشتهایی ابستاتین و میزان ATP کبد موش ها..... ۸۵
شکل ٤ – ۷. همبستگی بین تغییرات غلظت پپتید اشتهایی گرلین و میزان ATP کبد موش ها..... ۸٦
شکل ٤ – ۸. همبستگی بین تغییرات غلظت پپتید اشتهایی ابستاتین و گلیکوژن کبد موش ها..... ۸۷
شکل ٤ – ۹. همبستگی بین تغییرات غلظت پپتید اشتهایی گرلین و گلیکوژن کبد موش ها..... ۸۸

فصل اول:

طرح پژوهش

۱- ۱- مقدمه:

موضوع تنظیم وزن، تعادل و هموستاز انرژی، اشتها، رفتار دریافت غذا و هزینه انرژی همواره از مباحث اساسی، مهم و مورد علاقه پژوهشگران در حوزه فیزیولوژی، فارماکولوژی، پاتولوژی و بهداشت به ویژه در دهه گذشته بوده و هم اکنون نیز در کانون توجه بسیاری از پژوهشگران می باشد(اسپیکمن[1] و همکاران ۲۰۰٤، واین[2] و همکاران ۲۰۰۵). محتوای انرژی سلول ها به تعادل بین تولید و مصرف انرژی در سلول ها بستگی دارد. هزینه انرژی به عوامل مختلفی از جمله متابولیسم و فعالیت بدنی وابسته است. تمرین ورزشی آثار گسترده ای بر بافت های مختلف بدن به جا می گذارد. در نتیجه تمرین و فعالیت بدنی، تعادل انرژی در سلول به هم خورده و هزینه انرژی سلول افزایش می یابد (فلاک[3] ۲۰۰۳). تعادل بین دریافت و هزینه انرژی باعث حفظ ثبات وزن طی یک دوره زمانی خاص می شود و به هم خوردن این موازنه کاهش یا افزایش وزن را به دنبال دارد(کلاک[4] ۲۰۰٦). نگرانی های مربوط به چاقی و اضافه وزن از آنجا ناشی می شود که این امر می تواند به بیماری هایی مانند بیماری قلبی- عروقی، دیابت نوع دوم، پرفشار خونی، چربی خون بالا، آسیب های مفصلی، مشکلات تنفسی، بیماری کیسه صفرا،

1- Speakman
2- Wynne
3- Fluk
4- Klok

عقیمی و برخی از سرطان ها منجر شود(جکیک[5] ۲۰۰۵). در طول سال های اخیر، درباره محور روده- مغز مفاهیمی شکل گرفته است که تشکیل شده از یک شبکه پیچیده از مسیرهای سیگنال دهی نورونی و هورمونی که چندین فرایند رفتاری و هموستاتیک را متعادل می سازند. معده در این شبکه نقش اساسی داشته و به عنوان یک همکار، همراه با دستگاه عصبی مرکزی، در چند سطح مختلف عمل می کند. عنصر اصلی در این فرایند ارتباطی، هورمون ایجاد کننده گرسنگی یا همان گرلین[6] است که گمان می رود اطلاعاتی را در خصوص موجود بودن مواد غذایی، از معده به مغز منتقل می کند(کارلینی[7] ۲۰۰۷).

از آنجا که هموستاز انرژی به طور مستقیم با بقاء و سلامت ارگانیسم در ارتباط بوده و با توجه به این نکته که تعادل انرژی در بدن توسط دستگاه عصبی درون زای پیچیده ای کنترل می شود که در آن سیگنال های محیطی(از جمله لپتین[8]، گرلین و ابستاتین[9]) و سیگنال های مرکزی که به طور ویژه نروپپتید نامیده می شوند، توسط هیپوتالاموس یکپارچه شده هموستاز انرژی در بدن صورت می گیرد(فریدمن[10] ۱۹۹۵) امروزه انتخاب تمرینات متنوع ورزشی و بررسی سازگاری این هورمون ها با ورزش مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است.

۱- ۲- بیان مسأله و سوال پژوهش:

تعادل انرژی از طریق سیستم پیچیده ای تنظیم می شود که شامل عوامل مرکزی و محیطی است(کلاک ۲۰۰۶). مرکز اصلی هموستاز یا تعادل انرژی در انسان هیپوتالاموس می باشد، هر چند نواحی مختلفی از مغز از کورتکس گرفته تا ساقه مغز در رفتار دریافت غذا و هموستاز انرژی دخالت دارند(شوارتز[11] ۲۰۰۰) با این حال هیپوتالاموس مرکز اصلی غذا خوردن و هموستاز انرژی می باشد. علاوه بر سیگنال های مرکزی صادره از هیپوتالاموس، سیگنال های محیطی در هموستاز انرژی بدن موثرند که معمولاً توسط معده- روده و برخی اندام های داخلی ترشح می

5- Jakicic
6- Ghrelin
7- Carlini
8-Leptin
9-Obestatin
10- Friedman
11- Schwartz

شوند(دیت[۱۲] ۲۰۰۰). مهم ترین فاکتورهای شناخته شده محیطی که احتمالاً در تنظیم دریافت غذا و وزن بدن نقش مهمی بازی می کنند، پپتیدهای گرلین و ابستاتین هستند(کلاک ۲۰۰۶).

گرلین پپتیدی ۲۸ اسیدآمینه ای است که نخستین بار در سال ۱۹۹۹ توسط یک پژوهشگر ژاپنی به نام کوجی ما[۱۳] و همکارانش به جهان پپتیدها معرفی شد که عنوان شده یک لیگاند درون زاد برای گیرنده ترشح دهنده هورمون رشد (GHs-R) می باشد(کوجی ما ۱۹۹۹). این پپتید به طور عمده توسط سلول های فوندوس معده ترشح و به درون جریان خون ریخته می شود، اما بیان ژن گرلین در چندین بافت دیگر از جمله هیپوفیز، جفت، لنفوسیت ها، بیضه، ریه، کلیه، لوزالمعده و هیپوتالاموس نیز انجام می گیرد(ون در لی[۱۴] ۲۰۰۴، کلاک ۲۰۰۶، کرامر[۱۵] ۲۰۰۷). گرلین پس از ترشح از طریق گردش خون بر مرکز سیری و گرسنگی در هیپوتالاموس اثر گذاشته و دریافت غذا و اکتساب وزن را تحریک می کند. شواهد موجود نشان می دهد که بیان ژن گرلین در معده هنگام ناشتایی افزایش و هنگام سیری کاهش می یابد(کلاک ۲۰۰۶، کرامر۲۰۰۷). در واقع سطوح پلاسمایی گرلین در شرایط تعادل انرژی مثبت کاهش و در شرایط تعادل انرژی منفی افزایش می یابد. بنابراین مواردی از قبیل سوءتغذیه، روزه داری، هیپوگلیسمی ناشی از انسولین و کم وزنی مزمن موجب افزایش سطح گرلین جریان خون شده(ون در لی ۲۰۰۴) و تزریق درون سیاهرگی گرلین منجر به رهایی هورمون رشد(GH) از هیپوفیز انسان و موش صحرایی می شود و این تأثیر تحریکی گرلین بر رهایی GH، سه برابر قویتر از هورمون ترشح دهنده هورمون رشد(GHRH)[۱۶] است(کرامر ۲۰۰۷). از سوی دیگر نتایج برخی پژوهش ها نشان می دهد که مقادیر پلاسمایی گرلین در انسان همبستگی معکوسی با شاخص توده بدنی(BMI)[۱۷] دارد. در واقع مشاهده شده است که وقتی افراد چاق، وزن کم می کنند گرلین پلاسمایی افزایش می یابد و زمانی که وزن بیماران مبتلا به بی اشتهایی عصبی اضافه می شود مقادیر گرلین پلاسمایی آن ها کاهش می یابد(زامروزیلووا[۱۸] ۲۰۰۸، کلاک ۲۰۰۶).

12- Date
13- Kojima
۱۴- Van der lely
۱۵- Kraemer
۱۶- Ghrowth Hormone Realesing Hormone
۱۷- Body mass index
۱۸- Zamrazilova

یافته های بعدی نشان داده اند که از پیش ساز پرو پپتید گرلین، یک پپتید ۲۳ اسید آمینه ای به نام ابستاتین که در سال ۲۰۰۵ از معده موش جدا شد، ساخته می شود(ژانگ[۱۹] ۲۰۰۵). با وجود اینکه ابستاتین و گرلین از یک ژن مشترک منشاء می گیرند، اما دارای عملکردهای متفاوتی در بدن هستند، بنابراین تعادل وزن بدن را حفظ می کنند (رن[۲۰] ۲۰۰۸). برخلاف اثرات گرلین در تحریک اشتها، ابستاتین با کاهش جذب غذا، فعالیت های تخلیه ای معده، وزن بدن و هم چنین جلوگیری از انقباض معده به عنوان یک هورمون ضد اشتها عمل می کند(رن ۲۰۰۸، گوو[۲۱] ۲۰۰۷، ناکاهارا[۲۲] ۲۰۰۷، لاگاد[۲۳] ۲۰۰۷، ژانگ ۲۰۰۵). برخی از یافته ها ابستاتین را به عنوان آنتی گرلین معرفی کرده اند، لذا به نظر می رسد تعادل دقیق ابستاتین و گرلین در تنظیم هموستاز انرژی و کنترل وزن بدن نقش مهمی را ایفا می کند(زامروزیلووا ۲۰۰۸، گوو ۲۰۰۷). هم چنین یافته های پژوهش ها نشان داده است هنگامی که ابستاتین و گرلین با هم تزریق شدند ابستاتین با عملکرد گرلین مخالفت کرد(گوو ۲۰۰۷، وانگ[۲٤] ۲۰۰۸(b)). میزان گرلین و ابستاتین پلاسما، دو ساعت بعد از جذب غذا در انسان به میزان چشمگیری کاهش می یابد(وانگ(b) ۲۰۰۸). افراد چاق سطوح ابستاتین بسیار پایینی دارند در حالیکه افراد بی اشتها دارای سطوح بالایی از ابستاتین هستند. هم چنین پژوهش ها بیان کننده این موضوع هستند که ابستاتین با شاخص توده بدن، گلوکز، انسولین، لپتین(گوو ۲۰۰۷، ناکاهارا ۲۰۰۷) و همین طور با ارزیابی مدل هموستازی مقاومت انسولین رابطه منفی و با اسید گرلین [۲۵] و دس اسید گرلین [۲٦] رابطه مثبت دارد(ناکاهارا ۲۰۰۷). شواهد پژوهشی نشان می دهد که ابستاتین، ترشح هورمون رشد ناشی از گرلین را مهار می کند(لاگاد ۲۰۰۷). به علاوه رابطه بین ابستاتین و انسولین در پانکراس بعد از تولد، این احتمال را به وجود می آورد که ابستاتین در کنترل ترشح انسولین نقش داشته باشد(ژانگ ۲۰۰۵). با توجه به اینکه در پژوهش ها دیده شده که ابستاتین و گرلین در تنظیم هموستاز انرژی و تعادل انرژی بدن نقش دارد(زامروزیلووا ۲۰۰۸، گوو ۲۰۰۷)، بررسی تغییرات ATP بدن و اثر آن بر این دو پپتید جالب توجه است. یکی از عواملی که در

۱۹- Zhang
20- Ren
21- Guo
۲۲- Nakahara
۲۳- Lagaud
۲٤- Wang WG,Chen X, Jiang H, Jiang ZY
۲۵ - acyl-gherlin
۲٦- des acyl-gherlin

کاهش سطح ATP کبدی نقش دارد اتیونین[۲۷] می باشد. اتیونین که انالوگ اتیلی متیونین[۲۸] است، سالهاست به عنوان ابزاری برای مختل کردن متابولیسم کبدی مورد استفاده قرار گرفته است. تزریق اتیونین در مقایسه با محلول سرم فیزیولوژی منجر به کاهش قابل توجه در میزان ATP کبد در حالت استراحت، گلیکوژن کبد و گلوکز پلاسما، و همچنین افزایش قابل توجه در نسبت(Pi به ATP کبد)، اسیدهای چرب آزاد پلاسما، گلیسرول، گلوکاگن و غلظت نور اپی نفرین شد(قنبری نیاکی ۲۰۰۵). مشاهده شده است که اتیونین باعث سرکوبی گلوکونئوژنز و کاهش چشمگیر میزان گلیکوژن کبدی و در نتیجه کاهش ATP می شود(تانی[۲۹] ۱۹۷۳ و ۱۹۷۰). قنبری نیاکی و همکارانش(۲۰۰۵) در پژوهشی به این نتایج دست یافتند که ورزش تأثیر قابل توجهی بر میزان ATP کبد ندارد. اگر چه تمایل به کاهشATP پس از ورزش در گروه های اتیونین و در گروه هایی که به آن ها اتیونین و اتیونین+ متیونین تزریق شده بود دیده شد، مشخص شد که کاهش سطوح ATP کبدی در اثر تزریق اتیونین، در زمان استراحت و پس از ورزش با تزریق متیونین اصلاح شده است(قنبری نیاکی ۲۰۰۵). با توجه به اینکه گفته می شود ایجاد تعادل انرژی منفی افزایش گرلین را که یک پپتید اشتها آور است تحریک می کند تا بدین وسیله به عنوان یک ساز و کار جبرانی در بازسازی منابع از دست رفته دخالت کند، پژوهشگر در این پژوهش به دنبال یافتن پاسخی برای این سوال است که آیا ATP به عنوان یک منبع حیاتی برای تداوم زندگی سلول و گلیکوژن به عنوان تأمین کننده ATP مورد نیاز پس از کاهش توسط اتیونین و ایجاد یک تعادل انرژی منفی عمیق، بر سطوح پلاسمایی ابستاتین و گرلین که به مثابه دو پپتید شرکت کننده در تعادل انرژی شناخته شده اند، تأثیر دارد یا خیر؟

۱- ۳- پرسش های پژوهش:

- آیا کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی ابستاتین پلاسما تأثیر دارد؟
- آیا کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی گرلین پلاسما تأثیر دارد؟
- آیا بین تغییرات سطوح استراحتی ابستاتین و گرلین پلاسما رابطه وجود دارد؟

۲۷- ethionine
۲۸- methionine
29- Tani

۱- ٤- **اهمیت و ضرورت انجام** پژوهش:

از آنجایی که پپتیدهای گرلین و ابستاتین که به عنوان هورمون های اشتهایی شناخته می شوند می توانند در تعادل انرژی مشارکت کنند پژوهش های اخیر نشان داده اند که تعادل دقیق ابستاتین و گرلین در تنظیم هموستاز انرژی و کنترل وزن بدن نقش مهمی را ایفا می کند(زامروزیلووا ۲۰۰۸، گوو ۲۰۰۷). عوامل مختلفی می توانند تعادل انرژی را در سلول به هم بزند که نمونه بارز آن تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی می باشد. تمرین تغییرات متابولیکی ویژه ای را در سلول ایجاد نموده، شارژ انرژی سلولی را بر هم زده و متابولیسم را افزایش می دهد. از طرفی شیوع چاقی در دنیای امروز موجب شده که پژوهش ها به سمت تنظیم و تعادل وزن پیش برود. برای درک بیشتر از ساز و کار چاقی که علت اصلی اختلالات متابولیکی است باید به عوامل تنظیم کننده هموستاز انرژی مانند رفتار دریافت غذا و هزینه انرژی توجه نمود(سدلاکووا[۳۰] ۲۰۰۸). با توجه به اینکه تعداد کمی از افراد قادرند به طور معناداری وزن کم کنند، شاید بتوان از ابستاتین به عنوان عاملی جهت سرکوب و مهار اشتها در این افراد استفاده کرد. دیده شده که ابستاتین باعث کاهش حرکات معدی- روده ای شده و بدون فعال کردن محور گلوکوکورتیکوئیدها- ACTH باعث بی اشتهایی می شود(ون در لی ۲۰۰٤). با توجه به نقش فعالیت های بدنی در کاهش وزن و پیشگیری از چاقی (جکیک ۲۰۰۵) ممکن است که فعالیت های بدنی و کاهش ذخایر گلیکوژن و ATP کبد، باعث بروز تغییراتی در ابستاتین، گرلین و اشتها شود که توضیحی برای چگونگی تأثیر ورزش بر روند کاهش وزن و درمان چاقی باشد و به افزایش دانش بشری در درک ساز و کارهای موثر در این زمینه کمک کند. از آنجا که گرلین پپتیدی است که عمر پیدایش آن کمتر از یک دهه است و ابستاتین نیز به تازگی کشف شده است بنابراین بررسی های زیادی که تأثیر فعالیت بدنی روی این پپتیدها را نشان دهد تا کنون انجام نشده و دانش دقیقی در این خصوص وجود ندارد؛ لذا لزوم انجام این گونه پژوهش ها ضروری به نظر می رسد.

۱- ۵- **اهداف پژوهش:**

۳۰- Sedlackova

۱- ۵- ۱- هدف اصلی:

بررسی اثر کاهش منابع انرژی(ATP و گلیکوژن کبد) ناشی از تزریق اتیونین بر سطوح استراحتی گرلین و ابستاتین پلاسما در موش های نر صحرایی تمرین کرده

۱- ۵- ۲- اهداف اختصاصی:

۱) بررسی اثر کاهش ATP وگلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی گرلین پلاسما

۲) بررسی اثر کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی ابستاتین پلاسما

۳) بررسی تأثیر محلول و تمرین بر میزان ATP کبد آزمودنی ها

٤) بررسی تأثیر محلول و تمرین بر میزان گلیکوژن کبد آزمودنی ها

۵) بررسی ارتباط بین سطوح استراحتی پپتیدهای اشتهایی و ATP کبد آزمودنی ها

٦) بررسی ارتباط بین سطوح استراحتی پپتیدهای اشتهایی و گلیکوژن کبد آزمودنی ها

۱- ٦- فرضیه های پژوهش:

۱) کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی گرلین پلاسما اثر معنی داری دارد.

۲) کاهش ATP و گلیکوژن کبد بر سطوح استراحتی ابستاتین پلاسما اثر معنی داری دارد.

۳) بین تأثیر محلول و تمرین بر میزان ATP کبد آزمودنی ها تفاوت معنی دار وجود دارد.

٤) بین تأثیر محلول و تمرین بر میزان گلیکوژن کبد آزمودنی ها تفاوت معنی دار وجود دارد.

۵) بین سطوح استراحتی پپتیدهای اشتهایی و ATP کبد آزمودنی ها رابطه معنی دار وجود دارد.

٦) بین سطوح استراحتی پپتیدهای اشتهایی و گلیکوژن کبد آزمودنی ها رابطه معنی دار وجود دارد.

۱- ۷- محدودیت های پژوهش:

بدون تردید در هر پژوهشی محدود کردن برخی از متغیرها یاری کننده پژوهشگر در نتیجه گیری مطلوب و معتبر خواهد بود. با توجه به این که کنترل بعضی از متغیرها خارج از توان پژوهشگر است در این قسمت به دو دسته از محدودیت های این پژوهش اشاره می شود.

الف) محدودیت های در کنترل پژوهشگر:

- پژوهش روی موش های آزمایشگاهی که همه از نژاد ویستار بودند صورت گرفت.
- تمامی موش های مورد آزمایش در یک دامنه سنی(هفت هفته ای) و از لحاظ جنسیت همه نر بودند.
- مکان نگهداری آزمودنی ها از لحاظ شرایط فیزیکی تحت کنترل پژوهشگر بود.
- تمامی آزمودنی ها از لحاظ جسمی سالم بودند و پیش از این در هیچ پژوهشی شرکت نداشتند.
- از یک نوع ماده غذایی برای تمامی آزمودنی ها استفاده شد.
- برنامه تمرینی در ساعت خاصی و روی یک وسیله خاص انجام گرفت.
- ابزار و وسایل اندازه گیری یکسانی برای تمامی آزمودنی ها مورد استفاده قرار گرفت.
- برای به حداقل رساندن خطای اندازه گیری انجام آزمون توسط یک نفر صورت گرفت.

ب) محدودیت های خارج از کنترل پژوهشگر:

- عدم انجام نمونه گیری هم زمان از بافت تمامی آزمودنی های پژوهشگر
- عدم انجام اندازه گیری هم زمان از بافت تمامی آزمودنی های پژوهشگر

۱- ۸- تعریف واژه ها و اصطلاحات:

- **گرلین:** پپتیدی ۲۸ اسیدآمینه ای که از سلول های غدد دستگاه گوارش ترشح می شود و افزایش دهنده اشتها می باشد(کوجی ما ۱۹۹۹).

- **ابستاتین:** ابستاتین پپتیدی است ۲۳ اسیدآمینه ای که اخیراً از معده موش صحرایی ایزوله شده است و توسط همان ژنی که گرلین را کد گذاری می کند، رمز گذاری می شود و کاهش دهنده اشتها می باشد(ژانگ ۲۰۰۵).

- **اتیونین:** اتیونین آنالوگ اتیلی اسید آمینه متیونین است و سالهاست که به عنوان ابزاری برای مختل کردن متابولیسم کبدی مورد استفاده قرار گرفته است(قنبری نیاکی ۲۰۰۵).

فصل دوم:

ادبیات و پیشینه پژوهش

۲- ۱- مقدمه:

همانطور که ۲۰ سال پیش عنوان شد، روده بزرگترین اندام درون ریز بدن است. دستگاه معدی- روده ای منشأ پنج هورمون و تعداد زیادی از پپتیدهایی است که دامنه کاربرد و بافت هدف آن ها باید شناخته شود. پپتیدها و هورمون های روده در بافت های متعدد تأثیراتی دارند. این پپتیدها متابولیسم کل بدن را از طریق مسیرهای مستقیم و غیر مستقیم تحریک می کنند(فونتانت[۳۱] ۲۰۰۷).

طی دهه گذشته چندین پپتید مشتق از معده- روده(GI) با تأثیرات قابل توجه بر جذب غذا و جنبش GI مرتبط شناخته شده اند(باینس[۳۲] ۲۰۰۶، استاردر[۳۳] ۲۰۰۵). گرلین و ابستاتین پپتیدهای اشتها آور/ ضد اشتها هستند که از مجاری معدی- روده ای(سلول های ساب موکوس انتهایی) ترشح می شوند(قنبری نیاکی- جعفری ۲۰۰۸). در این میان، گرلین که یک پپتید ۲۸ اسیدآمینه ای است، امروزه تنها پپتید روده ای اشتها آور است(کوجی ما ۱۹۹۹، پیترز[۳۴] ۲۰۰۵، گورسرول[۳۵] ۲۰۰۷). گرلین از دو کلمه gher به معنی رشد و relin به معنی رهایی تشکیل شده است و در سال ۱۹۹۹، برای اولین بار در معده موش، به عنوان لیگاند درون زاد گیرنده نوع 1a محرک ترشح هورمون رشد(GHS-R1a) کشف شد. گرلین بوسیله این گیرنده، به عنوان پپتید آزاد کننده هورمون رشد و تعدیل کننده

31- Fontenot
32- Baynes
33- Starder
34- Peeters
35- Gourcerol