بسم الله الرحمن الرحيم

١٠٤٧٩

۸۷/۱/۱۰ ٤٥٩١
۸۷/۱۱/۱۷

دانشـــــگاه تربیـــت معلم تهران

دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی

رساله دکتری تربیت بدنی

گرایش فـــــیزیولـــــوژی ورزش

" تغییرات زمانی غلظتهای استراحتی AGRP وگرلین پلاسما وعضله پس از تمرین هوازی در موشهای نر صحرایی"

اساتید راهنما:

دکتر حمید رجبی- دکتر عباس قنبری نیاکی

استاد مشاور:

دکتر مهدی هدایتی

۱۳۸۷ /۹/ ۳۰

دانشجو:

حسین عابد نظری

شهریور ۱۳۸۷

۱۰۰٤۷۹ ب

بسمه تعالی

صورتجلسه دفاع از رساله

جلسه دفاع از رساله دکتری آقای حسین عابد نظری دانشجوی رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی تحت عنوان :« **تغییرات زمانی غلظت های استراحتی پروتئین وابسته به آگوتی و گرلین پلاسما و عضله، پس از تمرینات هوازی در موش های نر صحرایی** »

در ساعت ۱۱ روز شنبه ۸۷/۹/۲۳ در محل سالن کنفرانس با حضور امضاء کنندگان ذ یل تشکیل گردید.

استادان راهنما : دکتر حمید رجبی

دکتر عباس قنبری نیاکی

استادان مشاور : دکتر مهدی هدایتی

عضو هیات علمی(داور خارجی): دکتر ابراهیم جوادی

دکتر عباسعلی گائینی

عضو هیات علمی (داور داخلی): دکتر فاطمه سلامی

آقای حسین عابد نظری خلاصه کارهای تحقیقاتی خود را ارائه نمود و پس از پرسش وپاسخ، هیات داوران کا ر تحقیقاتی حسین عابد نظری را در سطح عالی ارزشیابی نموده و برای نامبرده نمره ۱۹/۳۷ را منظورنموده است

دکتر محمد رضا دهخدا

رئیس دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

تقدیم

این رساله را با کمال احترام و خضوع تقدیم می کنم به:

- ❖ پدر و مادر عزیزم که سایه شان همیشه بر سر من است و برای من بسیار زحمتها و رنجها کشیده ودلسوزی نمودند
- ❖ همسر مهربان، فداکار و عزیزم که همیشه همراه و همکار من بودند
- ❖ برادر و خواهران بزرگوارم که همواره مشوق من بودند
- ❖ استاد فرزانه و ارجمند جناب آقای دکتر حجت ا... نیکبخت که بسیار برای من زحمت کشیدند و از او بسیار آموختم
- ❖ تمامی اساتید، دانشجویان و خادمین علمی ورزش کشور

تقدیر و تشکر

"من لم یشکرالمخلوق لم یشکرالخالق"

انجام این رساله میسر نبود مگر با مشارکت و همکاری تمام اساتید، همکاران ودوستان محترم:

- استاتید محترم راهنما، دکتر حمید رجبی و دکتر عباس قنبری نیاکی
- استاد محترم مشاور، دکتر مهدی هدایتی
- استاد محترم دکتر محمد احسانی مدیر محترم گروه تربیت بدنی دانشگاه تربیت مدرس
- استاد محترم دکتر محمد رضا دهخدا ریاست محترم دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تربیت معلم تهران
- اساتید محترم داور دکتر ابراهیم جوادی،دکترعباس علی گائینی،خانم دکتر فاطمه سلامی
- مسئول محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده سرکار خانم خوانساری
- استاد محترم دکتر علامه ریاست دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
- همکاران محترم دکتر علیرضا حسینی کاخک ، خانم فرشیدی، خانم برمکی،خانم جعفری،خانم ابراهیمی
- مسئول محترم آزمایشگاه سرکار خانم ارباب و کارشناسان محترم آزمایشگاه
- مسئول محترم آزمایشگاه گروه علوم تشریح آقای بیرانوندوهمکاران محترم درعلوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس دکتر رضائیان،دکتر آقایی،دکتر دادخواه
- اساتید محترم دکتر مهدی وهادی جباری، مشاوران آماری
- همسر مهربان و فداکارم که همیشه در کنارم بود.

از زحمات و تلاشهای ارزنده و موثر تمامی این عزیزان وهمه دانشجویان محترمی که در انجام این پژوهش من را یاری نمودند تقدیر وتشکر می نمایم.همچنین از زحمات کلیه اساتیدخودم در دوران تحصیل بویژه اساتید دوره دکتری که از آنها بسیار آموختم ،خانم دکتر پروین رستمی، دکترابراهیم جوادی، دکتر جواد رسایی ، دکتر ابراهیمی، دکتر علیرضا کیامنش، دکتر حجت ا... نیک بخت، دکتر حمید رجبی، دکترعباس علی گائینی، دکترعلی محمد امیرتاش، خانم دکتر سلامی، دکتر فرهاد رحمانی نیا، دکترخسرو ابراهیم، دکترارسلان دمیرچی. امیدوارم توفیق جبران زحمات آنها را داشته باشم و برای همه آنها از درگاه خداوند سبحان سلامتی، موفقیت و خیر دنیا وآخرت آرزو می‌نمایم.

چکیده

تعادل انرژی بسیار پیچیده بوده و توسط دستگاه مرکزی و محیطی کنترل می‌شود. بررسی ها نشان می‌دهد ازدیاد برخی پپتیدهای اشتها آور از جمله گرلین و **AgRP** نقش مهمی را در این امر ایفا می‌کند. هدف از این تحقیق بررسی تغییرات زمانی غلظت های **AgRP** و گرلین پلاسما وعضله پس از تمرین هوازی(۱۲،۹،۶،۳ هفته)در موشهای نر صحرایی بود.محقق در صدد پاسخگویی به این سوالات بوده که آیا انجام تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند بر غلظت **AgRP** و گرلین در سطح پلاسما وعضله اثر گذارد؟وآیا انجام تمرینات هوازی بادوره های زمانی مختلف به تغییرات وسازگاریهای متفاوتی منجرمی گردد؟وآیا این تغییرات به مقادیر گلوکز،انسولین،هورمون رشد،کورتیزول پلاسما ونیز گلیکوژن و**ATP** کبد و عضله مربوط است؟

مواد و روش: ۷۶ سر موش نر ویستار به طور تصادفی و مساوی به دو گروه کنترل(۶،۳ ، ۹و ۱۲ هفته) و گروه تمرینی (۶،۳ ، ۹و ۱۲ هفته) تقسیم شدند. گروه تمرینی به مدت ۶۰ دقیقه در شدت ۲۵ متر در دقیقه، ۵ جلسه در هفته و برای ۳، ۶، ۹ و ۱۲ هفته تمرین کردندو۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و۴ساعت پس ازناشتایی کشته شدند. نمونه های خونی مستقیما از طریق قلب گرفته شدو در لوله‌های حاوی **EDTA** جمع آوری شد. بافت عضله سولئوس و کبد نیز سریعا جدا شده و در نیتروژن مایع قرارداده شد.گرلین و **AgRP** به روش **ELISA** (از شرکت «**Phoenix**») .محتوای گلیکوژن توسط کیت کالریمتریک .**ATP** کبد و عضله با استفاده از کیت بیولومینسنس .گلوکز با استفاده از روش گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون).انسولین و **GH** با استفاده از کیت**ELISA** . **کورتیزول** با استفاده از کیت به روش آنزیماتیک ایمونو اسی اندازه گیری شدند. داده‌ها با استفاده از **Univariat Analyze Of Varianc** و **One Wey Anova** تحلیل و آلفا در سطح ۵٪ پذیرفته شد.برای بررسی رابطه بین متغییرهاازضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

نتایج: یافته های نشان دادند که گرلین پلاسما با افزایش دوره های زمانی تمرین از ۳هفته تا ۱۲ هفته کاهش تدریجی و معنی‌داری داشت (**P<0.01**)و اثرات متقابل زمان*ترین معنی دار نبود و گروه ۱۲ هفته‌ای پایین‌ترین مقدار گرلین را نشان داد. گرلین عضله نیز با افزایش دوره های زمانی تمرین از ۳ تا ۱۲ هفته کاهش تدریجی و معنی‌داری داشت اثرات متقابل زمان*ترین معنی دار است(**P<0.000**)) سطوح **AgRP** پلاسما نیز بر خلاف گرلین به تدریج با افزایش دوره های زمانی تمرین از ۳ تا ۱۲ هفته افزایش تدریجی و معنی داری داشت اثرات متقابل زمان*تمرین نیز معنی داربود(**P<0.039**)) و گروه ۱۲ هفته‌ای بالاترین سطح **AgRP** را نشان داد. سطوح **AgRP** عضله نیز بر خلاف گرلین به تدریج با افزایش دوره های زمانی تمرین از ۳ تا ۱۲ هفته افزایش تدریجی و معنی داری داشت و اثرات متقابل زمان*تمرین نیز معنی دارنبود(**P<0.254**)). محتوای **ATP**کبد وعضله در گروه تمرین کرده نسبت به کنترل افزایش داشت که معنی دار نبود. اثرات متقابل زمان*تمرین نیز معنی دارنبود(**P<0.125**)و برای**ATP** عضله فقط اثر متغیر زمان معنی دار بود (**P<0.000**)).محتوای گلیکوژن کبدوعضله نیز در گروه تمرین کرده نسبت به کنترل کاهش داشت که این کاهش در عضله معنی دار بود اثرات متقابل زمان*تمرین معنی دارنبود(**P<0.427**)و برای گلیکوژن عضله کاهش معنی دار بودو اثرات متقابل

زمان*تمرین معنی دار بود (**P<0.018**) .مقادیر گلوکزپلاسمایی گروه تمرین کرده نسبت به کنترل افزایش ومقادیر انسولین گروه تمرین کرده نسبت به کنترل کاهش ومقادیر**GH** وکورتیزول کروه تمرین کرده نسبت به کنترل افزایش داشت که تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود.ضریب همبستگی پیرسون نشان داد بین **AgRP**،گرلین پلاسما وعضله و بین گلوکز و **AgRP** عضله همبستگی منفی و معنی داری وجود دارد

بحث: یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است با وجود اینکه گرلین و **AgRP** پپتیدهای اشتهاآور هستنداما رفتاری مستقل از هم دارند و این می‌تواند معرف وظایف جداگانه آنها باشد.افزایش سطوح **AgRP** پلاسما پس از تمرین میتواند بعنوان محرک احتمالی برای افزایش اشتها و پرخوری پس از تمرین در نظر گرفته شود. برای تعیین منابع،مکانیزمها و اثرات فیزیولوژیکی غلظت **AgRP** وگرلین پلاسما وبررسی وظایف جداگانه آنها درفعالیت ، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی- وضعیت انرژی- رت- گرلین - پروتئین وابسته به آگوتی.

فهرست مطالب:

فصل اول

۱-۱) مقدمه ۲

۱-۲) بیان مسئله ۵

۱-۳) اهداف تحقیق ۱۱

۱-٤) فرضیه های تحقیق ۱۲

۱-۵) ضرورت و اهمیت تحقیق ۱۳

۱-٦) محدودیت های تحقیق ۱٦

۱-۷) تعریف واژه ها و اصطلاحات ۱۷

فصل دوم

۲-۱) مقدمه ۱۹

۲-۲) چاقی ۱۹

۲-۳)تعادل انرژی و چاقی ۲۱

۲-٤) تنظیم تعادل انرژی ۲۲

۲-۵) کنترل اشتها و هموستاز انرژی ۲۳

۲-٦) بی اشتهایی و کاچکسی ۲٦

۲-۷) سیستم کنترل مرکزی ۲۷

۲-۸)کنترل محیطی اشتها ۳۱

۲-۹) کنترل وزن و هموستاز انرژی توسط نروپپتاید ها ۳۳

۲-۱۰) مهار کننده‌های هیپوتالاموسی دریافت غذا ۳۳

۲-۱۱) سیستم ملانوکورتین(**MC**) ۳٤

۲-۱۲) آگوتی و **AGRP** ۳۷

۲-۱۲-۱) ساختار ژنی ۳۸
۲-۱۲-۲)تظاهر بافتی **AGRP** ۳۸
۲-۱۲-۳) خصوصیات فیزیولوژیکی **AGRP** ۳۹
۲-۱۲-٤) مکانیسم مولکولی عمل **AGRP** ٤۲
۲-۱۲-٥) تنظیم **AGRP** ٤٤
۲-۱۲-٦) عمل **AGRP** در بافت های محیطی ٤۹
۲-۱۲-۷) ریتم شبانه‌روزی **AGRP** ٥۰
۲-۱۲-۸) تعامل **AGRP** و سایر نروپپتایدها ٥۲
۲-۱۲-۹) ارتباط **AGRP** و کلسیم ٥٤
۲-۱۲-۱۰) تحقیقات در مورد اثر تمرین روی **AGRP** ٥٦
۲-۱۳) کنترل هموستاز انرژی وهورمونها ٥۹
۲-۱۳-۱) لپتین ٥۹
۲-۱۳-۲) انسولین ٦۳
۲-۱۳-۳) آمیلین ٦٦
۲-۱۳-٤) پلی‌پپتایدپانکراس(**PP**) ٦۷
۲-۱۳-٥) آدیپونکتین ٦۷
۲-۱۳-٦) کوله سیستوکینین (**CCK**) ٦۸
۲-۱۳-۷) **GLP_1** ٦۹
۲-۱۳-۸) ابستاتین ٦۹
۲-۱۳-۹) گرلین ۷۱
۲-۱۳-۹-۱)ساختمان مولکولی گرلین ۷۲
۲-۱۳-۹-۲) توزیع بافتی گرلین ۷۳
۲-۱۳-۹-۳)خصوصیات فیزیولوژیکی گرلین ۷۳
۲-۱۳-۹-٤) تعادل انرژی و گرلین ۷٦
۲-۱۳-۹-٥) گرلین و تنظیم دریافت غذا ۷۹
۲-۱۳-۹-٦) هورمون رشد و گرلین ۸۳
۲-۱۳-۹-۷) گرلین و قلب ۸٦
۲-۱۳-۹-۸) گرلین به عنوان یک پپتاید معده‌ای- مغزی ۸۷
۲-۱۳-۹-۹) گرلین و چاقی ۸۹
۲-۱۳-۹-۱۰) اثر فعالیت ورزشی بر تغییرات غلظت گرلین ۹۱

فصل سوم

۳-۱) مقدمه ۱۰۳

۳-۲) روش وطرح تحقیق ۱۰۳

۳-۳) جامعه و نمونه تحقیق ۱۰۴

۳-۴) متغیرهای تحقیق ۱۰۴

۳-۴-۱) متغیر مستقل ۱۰۴

۳-۴-۲) متغیرهای وابسته ۱۰۴

۳-۵) نگهداری و تغذیه موش ها ۱۰۵

۳-۶) پروتکل تمرین ۱۰۵

۳-۷) دستورالعمل تمرین ۱۰۶

۳-۸) روش بیهوش کردن و خونگیری از موش ها ۱۰۷

۳-۹) روش و ابزار جمع آوری داده ها ۱۰۷

۳-۱۰) هموژنایز کردن بافت عضله ۱۰۸

۳-۱۱) روش های آزمایشگاهی و اندازه گیری آنالیت ها ۱۰۸

۳-۱۲) روش های آماری ۱۱۰

فصل چهارم

۴-۱) مقدمه ۱۱۲

۴-۲) توصیف داده‌ها ۱۱۳

۴-۲-۱) شاخص‌های آماری مربوط به وزن ۱۱۴

۴-۲-۲) شاخص‌های آماری مربوط به قد ۱۱۴

۴-۲-۳) شاخص‌های آماری مربوط به BMI ۱۱۵

۴-۳) آزمون فرضیه های پژوهش ۱۱۶

۴-۳-۱) فرضیه های تحقیق ۱۱۶
۴-۳-۲) فرضیه های فرعی ۱۲۰
۴-۴) بررسی روابط همبستگی بین متغیرها ۱۲۸

فصل پنجم

۵-۱) مقدمه ۱۳۱
۵-۲) بحث وتفسیر نتایج ۱۳۷
۵-۲-۱) بحث و تفسیر تغییراتAGRP و گرلین نسبت به وضعیت تغذیه ای موشها ۱۳۸
۵-۲-۲) بحث و تفسیر تغییرات AGRP پلاسما و عضله بر اثردوره های زمانی مختلف تمرین استقامتی. ۱۴۰
۵-۲-۳) بحث وتفسیرراجع به ارتباط AGRP عضله و پلاسما و منبعAGRP عضله ۱۴۲
۵-۲-۴) بحث وتفسیر تغییرات گرلین پلاسما وعضله بر اساس تغییراتGH در اثر دوره های زمانی مختلف تمرین استقامتی ۱۴۳
۵-۲-۵) بحث وتفسیرتغییراتAGRP بر اساس تغییرات گرلین وGH ۱۴۸
۵-۲-۶) بحث و تفسیر تغییرات AGRP وگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با تغییرات انسولین وگلوکز ۱۴۹
۵-۲-۷) بحث وتفسیر تغییراتAGRP وگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با تغییرات کورتیزول ۱۵۳
۵-۲-۸) بحث وتفسیر تغییرات AGRPوگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با ذخایر انرژی کبد و عضله(گلیکوژن وATP کبد وعضله) ۱۵۵
۵-۲-۹) بحث وتفسیر تغییرات AGRPوگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با تغییرات وزن وBMI ۱۵۸
۵-۲-۱۰) بحث وتفسیر تغییرات AGRP وگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با تغییرات لپتین ۱۵۹
۵-۲-۱۱) بحث وتفسیر تغییرات AGRP وگرلین پلاسما و عضله بر اثر تمرین استقامتی در مقایسه با تغییرات AMPK ۱۶۰
۵-۲-۱۲) نتیجه گیری و پیشنهادات برخاسته از تحقیق ۱۶۱
۵-۲-۱۳) پیشنهادات برای پژوهشهای بیشتر ۱۶۴

فهرست جدول‌ها:

جدول ۲-۱ تنظیم‌کننده‌های مرکزی و محیطی وزن بدن. ۲٤

جدول ۲-۲ مولکول‌های سیگنالی کاندید در هموستاز انرژی در **CNS** ۲۸

جدول ۲-۳ هورمون‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و نروپپتایدهایی که بر دریافت غذا اثر می‌گذارند. ۳۱

جدول ۲-٤ گیرنده های ملانوکورتین ۳۵

جدول ۲-۵ توزیع بافتی و انتخاب لیگاند در پنج زیرشاخه گیرنده ملانوکورتین. ۳۵

جدول ۲-٦ تنظیم اشتها به وسیله نروپپتایدها و اثر لپتین. ٦۱

جدول ۲-۷ اثرات گرلین ۷۵

جدول ۲-۸ تنظیم ترشح/ تولید گرلین ۸۰

جدول ٤-۱ شاخصهای آماری مربوط به هر کدام از متغیرها در گروه کنترل و تمرین کرده ۱۱۳

جدول ٤-۲ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **AGRP** پلاسما ۱۱٦

جدول ٤-۳ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **AGRP** عضله نعلی. ۱۱۷

جدول ٤-٤ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **GHRELIN** پلاسما. ۱۱۸

جدول ٤-۵ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **GHRELIN** عضله نعلی. ۱۱۹

جدول ٤-٦ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای گلوکز پلاسما. ۱۲۰

جدول ٤-۷ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای انسولین پلاسما. ۱۲۱

جدول ٤-۸ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **GH** پلاسما ۱۲۲

جدول ٤-۹ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای کورتیزول ۱۲۳

جدول ٤-۱۰ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای گلیکوژن کبد. ۱۲٤

جدول ٤-۱۱ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای گلیکوژن عضله نعلی. ۱۲۵

جدول ٤-۱۲ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **ATP** کبد. ۱۲٦

جدول ٤-۱۳ نتایج آزمونهای تحلیل واریانس دوطرفه برای **ATP** عضله نعلی. ۱۲۷

جدول ٤-۱٤ همبستگی بین متغیرهای مختلف اصلی و فرعی ۱۲۹

فهرست شکل‌ها:

شکل ۲-۱ ارتباط علت و معلولی بین ژنتیک، محیط، فیزیولوژی، رفتار و تعادل انرژی..... ۲۱

شکل۲-۲ هسته های کمانی(**ARC**) و کنترل اشتها..... ۲۹

شکل ۲-۳ ارتباط بین مغز و محیط..... ۳۰

شکل ۲-٤ هموستاز انرژی و نقش پپتیدهای محیطی..... ۳۲

شکل ۲-٥ کنترل هموستاز انرژی توسط سیگنالهای محیطی از بافت چرب،پانکراس و معده..... ۳۳

شکل ۲-٦ عمل**A-MSH** بر روی غذا خوردن و رنگدانه شدن پوست در جوندگان..... ۳٤

شکل ۲-۷ ساختار نواری(۱۳۲-۸٦) **AGRP** ۳۸

شکل ۲-۸ نیمرخ تغییرات روزانه**AGRP MRNA** در هسته‌های کمانی هیپوتالاموس..... ٥۱

شکل ۲-۹ ارتباط بین ریتم شبانه‌روزی **AGRP** با کورتیکوسترون و دریافت غذا..... ٥۱

شکل۲-۱۰ ساختار ژن گرلین در انسان..... ۷۱

شکل ۲- ۱۱ تصویرمولکولی پپتید گرلین..... ۷۲

شکل ۲ -۱۲ تصویرمولکولی بخش فعال پپتید گرلین..... ۷۳

شکل ۲-۱۳ اثر گرلین بر اشتها و هورمون رشد از طریق اعصاب آوران واگ..... ۷٤

شکل ۲- ۱٤ نقشهای بیولوژیک گرلین..... ۷٦

شکل ۲-۱٥ مدل ساده شده مسیر تنظیمی گرلین و لپتین..... ۸۲

شکل ۲-۱٦ تنظیم ترشح هورمون رشد در هیپوفیز(کوجی ما ۲۰۰۱)..... ۸٤

شکل۲-۱۷ نشانه های مراحل پایانی نارسایی قلبی و اثرات درمانی گرلین روی آن..... ۸۷

شکل۲-۱۸ اثر گرلین بر روی اشتها، قلب و عروق..... ۹۰

شکل ٤-۱ میانگین وزن(گرم) موشها در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ۱۱٤

شکل ٤-۲ میانگین قد(به سانتیمتر) موشها در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ۱۱٥

شکل٤-۳ میانگین**BMI** (کیلوگرم بر متر مربع)موشها در گروههای کنترل وتمرین کرده..... ۱۱٥

شکل ٤-٤ میانگین غلظت **AGRP** پلاسما در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ۱۱٦

شکل ٤-٥ میانگین غلظت **AGRP** عضله در گروههای کنترل و تمرین کرده ١١٧
شکل ٤-٦ میانگین غلظت گرلین پلاسما در گروههای کنترل و تمرین کرده ١١٨
شکل ٤-٧ میانگین غلظت گرلین عضله در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ١١٩
شکل ٤-٨ میانگین غلظت گلوکز پلاسما در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ١٢٠
شکل ٤-٩ میانگین غلظت انسولین پلاسما در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ١٢١
شکل ٤-١٠ میانگین غلظت هورمون رشد در گروههای کنترل و تمرین کرده ١٢٢
شکل ٤- ١١ میانگین غلظت هورمون کورتیزول در گروههای کنترل و تمرین کرده ١٢٣
شکل ٤-١٢ میانگین غلظت گلیکوژن کبد در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ١٢٤
شکل ٤-١٣میانگین غلظت گلیکوژن عضله در گروههای کنترل و تمرین کرده ١٢٥
شکل ٤-١٤میانگین غلظت **ATP** کبد در گروههای کنترل و تمرین کرده..... ١٢٦
شکل ٤-١٥میانگین غلظت **ATP** عضله در گروههای کنترل و تمرین کرده ١٢٧

فصل اول

طرح تحقیق

۱-۱) مقدمه

موضوع تنظیم وزن[1]، تعادل[2] و هموستاز انرژی[3]، اشتها[4]، رفتار دریافت غذا[5] و هزینه انرژی[6] همواره از مباحث اساسی، مهم و مورد علاقه محققین در حوزه فیزیولوژی، فارماکولوژی، پاتولوژی و بهداشت در دهه گذشته وحال حاضر بوده است (وایـن و همکـاران ۲۰۰۵، اسپیکمن و همکـاران ۲۰۰٤، شـوارتز و همکاران[7] ۲۰۰۱). مبنای این موضوعات را معادله انرژی تشکیل می‌دهد. معادله انـرژی بیـان مـی‌کنـد کـه بایستی همواره تعادلی بین دریافت و هزینه انرژی وجود داشته باشد تا وزن طـی یـک دوره زمـانی نـسبتاً طولانی ثابت باقی بماند، در غیر این صورت این موازنه به هم خورده ، کاهش یا اضـافه وزن رخ خواهـد داد (وودز و همکاران ۲۰۰٤، آنجلوپولوس و همکاران[8] ۲۰۰۵). دور شدن ارگانیسم (و از جمله انـسان) از وزن طبیعی و مطلوب می‌تواند مشکلات و بیماری‌هایی را برای وی بوجود آورد و یا حتی باعث مـرگ او شود. تعادل مثبت انرژی باعث اضافه وزن و چاقی گردیده که به عنـوان مهمتـرین تهدیـد کننـده سـلامتی

1 - Weight regulation
2 - Energy balance
3 - Energy homeostasis
4 - Appetite
5 - Food intake behavior
6 - Energy expenditure
7 -Wynne et al (2005 Feb, Endocrinol,), Speakman et al (2004), Schwartz et al (2001)
8 -Woods (2004) et al, Angelopoulos (2005)et al

جوامع ومشکل عمومی و رایج تمام کشورها معرفی شده است (فرید من و همکاران[1] ۲۰۰۰). چاقی منشأ بسیاری از بیماری‌ها از قبیل فشار خون، آترواسکلروز، دیابت نوع دو، انواع خاصی از سرطان و اختلالات گوارشی و تنفسی می‌باشدو ارتباط قوی بین چاقی و این بیماری‌ها گزارش شده است (کوپلمن[2] ۲۰۰۲). از آن گذشته اضافه وزن و چاقی و بیماریهای مرتبط با آن به علت هزینه‌های هنگفت و سرسام آور بهداشتی و پزشکی، که صرف درمان آنها می‌شود، به یک معضل بزرگ و جدی اقتصادی در بسیاری از کشورها تبدیل شده است. از طرفی تعادل منفی انرژی نیز باعث بروز اختلالاتی از جمله از دست دادن اشتها (بی‌اشتهایی[3]) و کم وزنی[4] شده که این دو از علل عمده مرگ و میر در بسیاری از بیماری ها مثل سرطان، ضعف قلبی و بیماری‌های التهابی (از قبیل عفونت)، سوختگی‌ها و بیماران پس از اعمال جراحی ذکر شده‌اند (نی یری و همکاران[5] ۲۰۰٤). بنابراین تعادل انرژی دریافتی و مصرفی بایستی به دقت کنترل شود.

دریافت غذا رفتار پیچیده‌ای است که دارای سطوح مختلف کنترلی و تنظیمی می‌باشد. هزینه انرژی مصرفی نیز به عوامل مختلفی از جمله متابولیسم و فعالیت بدنی بستگی دارد. عوامل مختلف محیطی و مرکزی دائماً بر طرفین این معادله اثر می‌گذارند ولی آنچه مهم است، تعادل یا هموستاز انرژی است که مستقیماً با بقاء و سلامت ارگانیسم در ارتباط می‌باشد (هیلبراند و همکاران[6] ۲۰۰۲). اما اینکه مرکز تعادل انرژی کجاست و این عمل چگونه انجام می‌شود همواره دو سوال اساسی محققین بوده است که پاسخ سوال اول تقریباً مشخص شده ولی پاسخگویی به سوال دوم مطالعات گسترده‌ای را طلب می‌نماید.

---

1 -Friedman et al (2000)
2 -Kopelman (2002)
3- Anorexia
4- Weight loss
5 -Neary NM et al (2004)
6 - Hillebrand JJG et al (2004)

مطالعات متعدد و پی‌درپی بر روی حیوانات آزمایشگاهی مشخص کرد که هر چند نواحی مختلفی از مغز، از کورتکس گرفته تا ساقه مغز (ویلیامز و همکاران[1] ۲۰۰۱)، در رفتار دریافت غذا و هموستاز انرژی دخالت دارند ولی با اینحال هیپوتالاموس مرکز اصلی غذا خوردن و سیری[2] و هموستاز انرژی می‌باشد (وودز و همکاران[3] ۱۹۹۸). به عبارتی سیگنال‌هایی که هموستاز انرژی را کنترل می‌کنند (شامل درون دادهای حسی[4] و سیگنال‌های محیطی) در مغز (هیپوتالاموس) یکپارچه شده تا بر حسب نیاز، دریافت غذا یا هزینه انرژی را تغییر دهند. این تنظیم هماهنگ دریافت غذا و هزینه انرژی در نواحی خاصی از هیپوتالاموس صورت می‌گیرد. هیپوتالاموس دارای مجموعه‌های نرونی[5] می‌باشد که نوروپپتایدهای ویژه‌ای را تولید و ترشح کرده که بر رفتارهای غذاخوردن[6] اثر می‌گذارند. به همین علت به آنها انتقال دهنده‌های عصبی[7] هیپوتالاموس (ویلیامز و همکاران۲۰۰۱) یا مولکول‌های کلیدی در شبکه عصبی می‌گویند.

هیپوتالاموس عمل تنظیمی خود را از طریق دو دسته سیگنال با نروپپتاید اعمال می‌کند.فعالیت دسته‌ای از سیگنال‌ها باعث افزایش چربی بدن می‌شوند که به آن سیستم موثر آنابولیک[8] یا سیستم آنابولیکی هیپوتالاموس می‌گویند. این عمل از طریق نرو پپتایدهای اشتها آور[9](از جمله AGRP[10]، NPY[11]، MCH[12] اورکسین[13] و گالانین[14]) انجام می‌شود. درحالیکه فعالیت گروه دیگری ازاین سیگنال هامنجر به

1 - Williams G et al (2001)
2 -Feeding & Satiety
3- Woods SC et al (1998)
4 - Sensory input
5 - Neurnal Population
6- Feeding behavior
7- Neurotransmitter
8- Anabolic effector system
9- Orexigenic
10 - Agouti – related protein
11- NeuropeptideY
12- Melanin – concertrating hormone
13- Orexin
14- Galanin

کاهش چربی بدن می شوند که به آن سیستم موثر کاتابولیک[1] یا سیستم کاتابولیکی هیپوتالاموس می‌گویند. نروپپتایدهایی که این عمل را انجام می‌دهند، نروپپتایدهای ضد اشتها[2] (از قبیل POMC[3]، CART[4]، CRH[5]) می‌باشند (ویلیامز و همکاران ۲۰۰٤). به طور کلی به این مولکول‌ها، مولکول‌های سیگنالی کاندید[6] در هموستاز انرژی در CNS گویند. بنابراین مشاهده می‌شود که تعادل و هموستاز انرژی در بدن توسط سیستم عصبی درون‌زای پیچیده‌ای کنترل می‌شود که در این سیستم سیگنال‌های محیطی (از جمله لپتین و گرلین) و سیگنال‌های مرکزی، که به طور اختصاصی به آنها نروپپتاید گفته می‌شود، توسط هیپوتالاموس یکپارچه و هماهنگ شده و تعادل انرژی در سلول کنترل می‌گردد.

۱-۲) بیان مسئله

از زمان کشف نروپپتایدها، و بویژه کشف پروتئین وابسته به آگوتی یا AGRP در سال ۱۹۹۷ (شاتر و همکاران[7] ۱۹۹۷) که مهمترین نروپپتاید اشتها آور(پریچارد و وایت[8] ۲۰۰۵) می باشد ، دانش بشر درباره تنظیم وزن، اشتها و تعادل انرژی به نحو چشمگیری افزایش یافته است. بسیاری از متخصصینی که در زمینه سلامت، بهداشت و به خصوص چاقی مطالعه می‌کنند امیدوارند با شناسایی جنبه‌های مبهم و ناشناخته این نروپپتایدها و عوامل موثر بر آنها به روش‌های درمانی کارآمد و کشف داروهای جدید مبارزه با امراضی چون چاقی دست یابند (گال و همکاران[9] ۲۰۰٤).

---

1 - Catabolic effector system
2 - Anorexigenic
3 - Pro -opiomelanocortine
4- Cocaine – and Amphetamine – regulated transcript
5- Corticotrophine – releasing transcript
6- Candidate Signalling molecules
7 - Shutter JR et al (1997)
8 - Pritchard.Lynn E, White.Anne (2005)
9 Gale .Susan M., V and et.al(2004), Journal of Nutrition

AGRP ،علاوه بر انسان دررت و در گونه‌های دیگر جانداران از قبیل خوک، گوسفند، ماهی، بلدرچین ژاپنی[1] و کبوتر هم شناسایی شده است. در بسیاری از این گونه‌ها نقش AGRP در هموستاز انرژی مشخص گردیده است (اشتاتز[2] ۲۰۰۵). AGRP هم در انسان و هم دررت در هیپوتالاموس و به طور اختصاصی در هسته‌های کمانی آن (Arc) بیان[3] می‌شود (لی و همکاران[4] ۲۰۰۰) در انسان وجوندگان پس از هیپوتالاموس به نظر می‌رسد که غده آدرنال (بخش مرکزی و قشری) بالاترین تظاهر mRNA این مولکول را داشته باشد. علاوه بر آن در انسان AGRP mRNA در هسته‌های زیر تالاموسی، ریه‌ها، بیضه‌ها و در جوندگان در ریه، بیضه، تخمدان و عضلات اسکلتی مشاهده شده است. نقش AGRP در این بافت‌های محیطی (واز جمله عضله اسکلتی) هنوز مشخص نگردیده است (ژیانگ و همکاران[5] ۲۰۰٤).

ژنAGRP یک ژن کاندید برای چاقی (اینویی[6] ۱۹۹۹) و یک پپتاید اشتهاآور و تحریک کننده قوی اشتها[7] می‌باشد که در رفتار دریافت غذا، انتخاب غذا، تنظیم وزن و هموستاز انرژی نقش دارد به طوری که سطح پلاسمایی آن در افراد چاق بیشتر از افراد معمولی است (کاتسوکی و همکاران[8] ۲۰۰۱). در موش‌های تراریخته[9] نیزکه دارای تظاهر بیش از حد[10] AGRP می‌باشند، پراشتهایی[11]، چاقی و ابتلا به دیابت افزایش می‌یابد. حتی گفته می‌شود AGRP در سرطان هم نقش دارد (اینویی ۱۹۹۹).AGRP

1 - Japanese quil
2 - Stutz AM et al (2005)
3 - Express
4 - Li, L-Y.etal, (2000), Endocrinology
5 - Xiang L et al (2004)
6 - Inui.A (1999)
7- Potent stimulant of Feeding
8 - Katsuki A et al (2001)
9 - Transgenic mice
10- Overexpression
11- Hyperphagia