

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

اثر کروسین بر میزان بیان ژن های $Nrf1, Mfn2, Drp1, Pgc1\alpha$

و B2M در ریه موش های حساس شده با اوآلبومین

اساتید راهنما:

دکتر مجتبی امانی

دکتر محمدرضا اصلانی

اساتید مشاور:

دکتر منصور میران

دکتر نرگس سوزنگر

نگارش:

فاطمه عباسی موجنی

زمستان ۱۴۰۲

شماره پایان نامه: د-۲۰۸

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

بدین وسیله گواهی می‌نمایم کلیه نتایج ارائه شده در این پایان نامه حاصل کار این جانب بوده و با رعایت کلیه اصول علمی و اخلاقی نگارش شده است. تمام یا قسمتی از آن توسط فرد یا مرکز علمی دیگر به هیچ صورتی ارائه یا ثبت نشده است. موارد استفاده شده از آثار دیگران با مشخصات کامل منبع ذکر گردیده است و همچنین پاسخگویی و مسئولیت در قبال نتایج به عهده این جانب خواهد بود.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می‌باشد و هرگونه بهره‌برداری یا تکثیر بخش‌هایی یا کل آن با مجوز دانشکده مجاز است.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما: تاریخ و امضا:

نام و نام خانوادگی دانشجو: شماره دانشجویی:

تاریخ و امضا:

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز و مهربانم که در سختی‌ها و دشواری‌های زندگی همواره یآوری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده‌اند؛

و آرش عزیزتر از جانم که همانند پرتو نوری در دل تاریکی‌ها و سختی‌ها بر زندگی‌ام تابید و اساتید فرزانه و فرهیخته‌ای که در راه کسب علم و معرفت مرا یاری نمودند.

تشکر و قدردانی

از اساتید راهنمای گران قدرم آقای دکتر مجتبی امانی، آقای دکتر اصلانی، آقای دکتر میران و آقای دکتر جدی که وجودشان همیشه قوتی برای انجام کارهایم بوده است و بدون شک انجام این پایان نامه بدون کمک و راهنمایی های ارزنده آنها امکان پذیر نبوده است؛

از سایر اساتید بزرگوار که شاگردی محضرشان از بزرگ ترین افتخارات زندگی علمی ام می باشد، کمال تشکر را دارم.

و همچنین دانشکده داروسازی اردبیل و عزیزانی که در این دانشکده زحمت می کشند تشکر می نمایم.

چکیده

مقدمه

میتوکندری به عنوان یک اندامک درون سلولی، علاوه بر نقش کلیدی در تولید انرژی مورد نیازها سلولها، نشان داده شده است که در پاتوژنز بیماریهای مختلف نقش دارد. هدف مطالعه ی حاضر بررسی اثرات کروسین بر میزان بیان ژنهای درگیر در مسیر میتوفاژی شامل *Nrf1* و *Drp1*, *Mnf2*, *Pcg1α* در بافت ریه موش های حساس شده با اوآلبومین بود.

روش کار

در این مطالعه ۴۰ راس موش سوری نر با نژاد BALB/C وارد مطالعه شده و به ۴ گروه شامل گروه کنترل، گروه حساس شده با اوآلبومین، گروه حساس شده با اوآلبومین توام با کروسین 30 mg/kg و گروه حساس شده با اوآلبومین توام با کروسین 60 mg/kg تقسیم شدند. حساسیت زایی با اوآلبومین از طریق تزریق توام اوآلبومین و هیدروکسید آلومینیوم و نیز استنشاق آئروسول اوآلبومین انجام شد. در گروه های مداخله تزریق داخل صفاقی کروسین در ۵ روز انتهای القای مدل آسم صورت گرفت و بافت ریه موش ها برای بررسی بیان ژنهای مورد مطالعه از طریق *real-time PCR* مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

نتایج مطالعه آشکار ساختند که سطوح بیان ژنهای *Pcg1α* و *Drp1*, *Nrf1* در بافت ریه موش های حساس شده با اوآلبومین افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل داشت، درحالیکه بیان ژن *Mnf2* بطور معنی دار کاهش نشان داد. مداخله با کروسین بویژه با غلظت بالا بطور معنی داری اثرات محافظتی بر تغییر بیان ژنهای فوق اعمال نمود.

نتیجه گیری

نتایج بازگو کننده ی این بودند که اثرات ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی که برای کروسین در شرایط مدل حیوانی آسم گزارش شده است احتمالاً از طریق تعدیل فاکتورهای درگیر در مسیر شکافت و اتصال میتوکندری صورت گرفته باشد که نیازمند مطالعات تکمیلی است.

کلمات کلیدی: آسم، کروسین، میتوفاژی، میتوکندری

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه
۱-۱	۱-۱-۱- مقدمه
۲	۱-۱-۱- فیزیولوژی دستگاه تنفسی
۲	۱-۲-۱- اپیدمیولوژی و عوامل خطر در ایجاد آسم
۳	۱-۲-۱- شیوع آسم در بزرگسالان و کودکان
۳	۱-۲-۲- تفاوت های جنسیتی در شیوع آسم
۳	۱-۳-۱- زن های مرتبط با آسم
۴	۱-۴-۱- عوامل خطرزای محیطی برای بروز آسم
۵	۱-۵-۱- استعمال دخانیات
۵	۱-۶-۱- نقش مکمل ها و مواد مغذی
۵	۱-۷-۱- اساس مولکولی در بروز آسم
۵	۱-۸-۱- مکانیسم های مولکولی در آسم آلرژیک و غیر آلرژیک
۶	۱-۹-۱- نقش چاقی و ارتباط آن با آسم
۶	۱-۱۰-۱- بیماری آسم و کوموربیتی ها
۶	۱-۱۱-۱- مولکول های درگیر در مسیر سیگنالینگ بیماری آسم
۷	۱-۱۲-۱- نقش بیومارکرها در تشخیص و درمان آسم
۸	۱-۱۳-۱- استفاده از درمان های نوین برای بیماران آسمی
۸	۱-۱۴-۱- نقش میتوکندری در بیماری های ریوی
۱۱	۱-۱۵-۱- کروسین
۱۳	۱-۱۶-۱- اثرات کروسین بر بیماری های ریوی
۱۴	۱-۱۷-۱- ضرورت اجرای پژوهش
۱۶	۱-۱۸-۱- اهداف و فرضیات طرح
۱۶	۱-۱۸-۱- هدف کلی طرح
۱۶	۱-۱۸-۲- اهداف اختصاصی طرح
۱۶	۱-۱۸-۳- فرضیات طرح
۱۶	۱-۱۹-۱- بررسی متون
۱۷	۱-۲۰-۱- تعریف واژه ها
۱۸	فصل دوم: مواد و روش ها
۱۹	۱-۲-۱- نوع مطالعه و جمعیت مورد مطالعه
۱۹	۱-۲-۲- مواد و محلول های مورد استفاده
۲۰	۱-۲-۳- ابزار و دستگاه های مورد استفاده

۲۱	۴-۲- روش تهیه مواد مورد استفاده.....
۲۱	۴-۲-۱ آماده‌سازی محلول‌های موردنیاز.....
۲۳	۵-۲ استخراج mRNA از بافت ریه.....
۲۴	۶-۲ تهیه cDNA از mRNA.....
۲۴	۷-۲ انجام qPCR.....
۲۵	۸-۲ گام‌های انجام PCR.....
۲۶	۹-۲ آنالیز آماری داده‌ها.....
۲۷	فصل سوم: نتایج
۲۸	۳-۱- اثر کروسین بر میزان بیان ژن Nrf1 در بافت ریه.....
۲۸	۳-۲- اثر کروسین بر میزان بیان ژن Pgc1 α در بافت ریه.....
۲۹	۳-۳- اثر کروسین بر میزان بیان ژن Mfn2 در بافت ریه.....
۳۲	فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۳۳	۴-۱- بحث.....
۳۵	۴-۲- نتیجه‌گیری.....
۳۵	۴-۳- پیشنهادات.....
۳۶	فهرست منابع