

**CARDIOVASCULAR AND RESEARCH CENTER
SPORT – MEDICINE CENTER
JAVAD – MALEKI – CARDIOVASCULAR SURGEON**

“In the name of God”

**Muscle atrophy, cardiomyopathy due to a dysfunction of
ubiquitin-proteasome pathway, role of exercise in.**

آتروفی عضلانی و ظهور کاردیومیوپاتی

در اثر نارسائی Ubiquitin proteasome pathway (UPP)

و نقش ورزش علمی در آن

BY:

Javad Maleki (MD) Cardiovascular Surgeon

چکیده:

حتی دنیای سوپرمدرن با مشکلات عدیده روبروست که بالاخره روزی مرگ ناشی⁷⁻¹⁷⁻²¹⁻²² از لاغری کل عضلات فرا خواهد رسید. هر قدر که با علم روز استرس ها را کم نماییم، رژیم غذایی را علمی، عمل نماییم، با آرامش کامل زندگی نماییم، باز تلوورها کوتاه گردیده و کروموزوم ها فیوز شده و مرگ فرا خواهد رسید. به نظر میرسد طول عمر خوب فقط می تواند مطرح باشد. جهان مدرن در تلاش فراوان برای جلوگیری از پروتئولیز است. پروتئین های داخل سلولی⁷⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁷ توسط (UPP) لیز شده و پروتئین های خارج سلولی توسط آندوسیتوزیس و لیزوزوم لیز (Lysis) می شوند.

در این مقاله سعی شده است که اثرات (UPP) در ایجاد آتروفی های عضلانی²² و به خصوص میوسیت ها¹⁶ و کاردیومیوسیت ها تحریر شود و نقش تمرینات منظم ورزشی در آن نوشته شود. در اصل در اثر پروتئولیز⁷⁻¹¹ آکتین و میوزین کوتاه شده و پاسخگویی عصب به عضله به تدریج کمتر می شود. همانطور که در کاردیومیوپاتی²¹ مشاهده میشود که تروپوئین، تروپومیوزین، آکتین و میوزین با کوتاهی میتوانند روی حجم های قلبی و نشانه های بارز قلبی اثرات نامناسبی باقی بگذارند.

آیا عمل جراحی پیوند قلب در کاردیومیوپاتی می تواند روی پروتئولیز اثر بگذارد و مانع از تخریب پروتئین ها گردد و UBPP را بلوک نماید و یا آیا Anti UBPP (Rosiglitazone) می تواند در از بین بردن پلاک های آتروماتوز کمکی نماید؟

آیا ورزش علمی و منظم می تواند باعث بزرگی تلوورها¹⁰⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶ و در نتیجه با خبر شدن m RNA یا تلووراز¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹ گردد؟ که آنها با تغییر در ژنهای کروموزومها را فعال نموده و طول آکتین و میوزین را افزایش دهند؟

در این مقاله سعی شده است که راجع به این همه مشکل انسان¹⁵⁻²² (Muscle wasting) بحث شود.

مقدمه:

دنیای مدرن در تلاش شدید برای بلوک نمودن پروتئولیز است. هر چند که از قدیم* TPN، ورزش حرفه ای، داروهای مکمل، تغذیه با مواد پروتئینی صحیح و در موارد کاردیومیوپاتی پیوند قلب مطرح بوده است، ولی در راه بلوک نمودن (UPP) و پروتئولیز داخل و خارج سلول شدیداً در تلاش بررسی های تازه ژنتیک است. تمام لاغری ها یا ²¹⁻²² Muscle wasting از کجا سرچشمه میگیرد؟ آنورکسی نوروژیک لفظ کلی برای بی اشتهاهی عصبی برای تفکر خراب اطلاق می شود که بالیز شدن شدید پروتئین ها همراه است، ولی تومورهای سرطانی، بسیاری از بیماریهای گوارشی مثل کولون زخمی شده، اسهال های عصبی، پولیپ های بدخیم روده، سندرم های مختلفه شل سندرم گاردنر، تومورهای بدخیم روده کوچک، کانسرهای مری و معده بیماری هایی مثل سیلیاک و اسپرو با مشکلات عدیده ژنی روبرو بوده و آتروفی های عضلانی شدید ایجاد کرده که سرانجامش غلبه با ⁷⁻²¹⁻²² (UPP) میباشد. از دست رفتن پروتئین های میوفیبریل ها در صدر مطرح است. آیا استراتژی خاصی را میتوان برای بلوک کردن کامل یا نسبی (UPP) میتوان در نظر داشت؟

¹⁴⁻¹⁷ MW (Muscle wasting) میتواند:

1- کاهش تحرك دهد.

2- ضعف شدید و پیشرونده عمومی ایجاد نماید.

3- ناکافی شدن سیستم ایمنی را مطرح نموده که پیش آگهی فقیری را به دنبال خواهد داشت.

استراتژی ضد کاتابولیک چیست؟

1- بالا بردن کیفیت زندگی ¹⁴

2- اصلاح بهبودی به دنبال درمانهای شیمیایی و یا رادیوتراپی

3- اصلاح وضع اقتصادی

4- سرانجام کاهش مرگ و میر

راههای موجود برای ⁷ Proteosome in hibitors بلوک یا کاهش تولید 3 متیل هیستدین ⁷⁻¹²⁻²¹⁻²² است که در ماهیچه ها مخفی شده و به تنهایی از پروتئین های لیز شده آکتین و میوزین حاصل شده است و کلاً زنجیرهای سنگین آکتین یا میوزین لیز شده اند. مطالعات جدید نشان داده اند که ^{**} Calpains یا ^{3¹²} Caspase یا هر دو در این مراحل نیز مسئول می باشند. جدیداً فعال شدن Caspase را در ماهیچه های عضلانی ذکر نموده اند.

* TPN = Trans parentral nutrition

** Calpain = Cysteine proteases

جداکننده پروتئین ها بعد از باقیمانده آسپارتیک اسید است. این پروتئازها وقتی فعال میشوند هنگامی که سلولها آسیب دیده و سیتوزولیک کلسیم Calcium overload زیاد می شوند که می تواند کاردیومیوپاتی دهد.

کلاً سه نوع (UBPP) وجود دارد :

1- E1UB – Activating enzyme¹²⁻¹³⁻¹⁷

2- E2S

زنجیره UB را به پروتئین ها متصل می نماید.

3- E3 (UB - Protein ligase)

که در هم شکننده اصلی پروتئین ها است. کشف UB در سال 2004 صورت گرفت و جایزه نوبل به Avram hershko , Irwin rose , Aaron ciechanover داده شد. جدیداً گزارش هایی از آنتی UB داده شده است. واسطه این کار آنزیم USP7* یا HAUSP** می باشد و تحت عنوان:

The UBPP in thymocyte apoptosis:

Caspase – Dependent processing of the DE, Ubiquitinating enzyme¹²⁻¹³⁻¹⁷ USP7

(HAUSP) (Boston ma 02115, USA)

DEP. Of Pathology, Harvard medical school building D2, Room 137, 200 longwood

گزارش گردیده است. جدیداً گزارش هایی از هوستون تگزاس راجع به :

فعال شدن (UBPP) آمده است که ناشی از مقاومت به انسولین در افراد بوده که نتیجه اش آتروفی عضلانی است و ما در بیماران نفروپاتی به دنبال دیابت، دیابت و کاردیومیوپاتی مشاهده می نمایم.

اسیدوز، اورمی و عفونت میتوانند آتروفی های عضلانی دهند. سیستم های هضم کننده پروتئین ها پروتئوسام و

Caspase III شدیداً فعال میشوند.

گزارشی از آتلانتا، جورجیا راجع به درمان اینگونه بیماران با Rosiglitazone آمده است که میتواند مقاومت انسولین را اصلاح کرده و غیر طبیعی بودن Protein 13 K را اصلاح نموده و کاهش فعالیت Caspase III و پروتئوسام را که پروتئولیز را فراهم می نمایند، باعث میشود.

* USP 7 = Ubiquitin synthesis protein = HAUSP

** HAUSP = Human antigen ubiquitin synthesis pathway

نقش (UB) در بیماریهای قلب و عروق در دیابت

(UBPS) برای 70 – 90 % نزول پروتئین داخل سلولی⁷⁻¹²⁻¹⁷ مسئول است. اهمیت اساسی این مکانیسم به وسیله Ciechanover, Hershko, Rose در سال 2004 کشف شده و جایزه نوبل در بیوشیمی به آنها داده شده است که مهمترین آن کشف (UB) و Proteasome می باشد. قابل توجه است که تنزل پروتئین به وسیله (UPS) رکن اصلی را در فیزیولوژی و بیماریهای قلب و عروق دارد⁷⁻¹²⁻²¹⁻²²، نارسایی در UBPP نقش اساسی در:

1- کار آندوتلیال، سیکل سلولی، تصلب شرائین در ایسکمی میوکارد، هیپرتروفی قلب، کاردیومیوپاتی ارثی و نارسایی قلب دارد. بررسی نقش (UPS) در سیستم قلب و عروق که از 15 سال قبل شروع شده نشان داده است که کاهش پروتئین های انقباضی و محتویات سارکومر توسط (UPS) انجام می شود. انواع متعدد بلوک کننده های مخصوص پروتئوسوم (P) مقام بزرگی برای فرمهای مختلفه بیماریهای قلبی مثل ایسکمی، هیپرتروفی قلبی، کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی دارند. در عروق فعالیت پروتئوسوم تأثیر در آنژیوژنزیس، متابولیسم نیتریک اکساید و استرس های اکسیداتیو و تصلب شرائین دارد.

سه اثر اصلی از UPS در سیستم قلب و عروق وجود دارد:

1- Protein quality control

2- نقش (UPS) در کار عروقی

3- نقش (UPS) در بیماریهای قلبی

کلاً نارسایی در پروتئوسوم می تواند راهنما برای نارسایی قلبی⁷⁻¹²⁻²¹⁻²² باشد. وقتی نارسایی UPS در کار باشد تشدید فعالیت پروتئین ها از یک طرف باعث تجمع پروتئین های غیر ضروری در کاردیومیوسیت ها⁷ می شود و این باعث عدم کارآئی بطن و نارسایی آن می شود. نزول و نارسایی پروتئینی به وسیله نارسایی در انسولین و مقاومت به انسولین مشاهده شده است. در ماهیچه های کل بدن این نارسایی انسولینی باعث نزول پروتئینی شده که این باعث فعال شدن Caspase 3 و UPS می گردد. در موش ها با تجویز Streptozotocin که دیابت ایجاد می نماید نزول در ماهیچه قلب مشاهده گردیده است. نارسایی انسولینی¹² باعث افزایش لیز پروتئینی (اثبات آن اندازه گرفتن تیروزین) و نزول اکتین می باشد. چرا فعالیت²¹ m RNA decay و کیموتریپسین افزایش می یابد که به دلیل کاهش انسولین است.

UB = Ubequitin

UBPS = Ubequitin proteasome synthesis

Sarcomere = Portion of a striated muscle fibril lying between two adjacent dark line.

نتیجه گیری کلی این است که کاتابولیسم پروتئین در ماهیچه قلب در بیماران دیابتی⁸⁻⁹ وجود داشته که این باعث فعالیت UBS ناشی از نارسایی در انسولین است. سؤال اینجاست که ورزش علمی و حرفه ای می تواند با جابجایی ژنها در سطح کروموزومی²⁰ آمینواسید را فعال نموده و پروتئولیز را کم نموده و بدینوسیله جلوگیری از میوپاتی کل عضلات و کاردیومیوپاتی⁷ نماید؟ چون ورزش می تواند در تنظیم دیابت و بالا بردن trans Glucose ferase 4 protein دخالت نماید و میوپاتی و کاردیومیوپاتی⁷ را اصلاح نماید. مقالات جدیدی از اثرات (UBPP) روی انواع کاردیومیوپاتی گزارش گردیده است که در همگی Sarcomeropathy مشترک است که عیب در پروتئین های سارکومر به طور ارثی بوده و مسأله در زنجیره بتامیوزین و پروتئین میوزین قلب Binding – Myosin⁷ protein C مطرح است که 6 مورد گزارش ما است که همگی با ورزش علمی ناشی از جابجایی آمینواسیدها در سطح کروموزوم به درمان ما جواب دادند. در Dilated cardiomyopathy که 6 مورد ما داشتیم و ازدیاد فعالیت شدید UBPP وجود دارد تمام بیماران ما به درمان طب ورزشی طی 3 ماه قاطعانه جواب دادند. نقش UBPP در ایجاد پلاک های داخل عروقی در بیماران دیابتی تیپ II مشخص نشده است، ولی نقش UBPP 20S تردید ناپذیر است. جدیداً راجع به درمان این بیماران با Rosiglitazone بحث گردیده است که جلوگیری از پیشرفت پلاکها به وسیله کم نمودن فعالیت UBPP می نماید. ازدیاد ماکروفاژها، T-cells، (NF-KB)، (TNF- α) و کاهش کلاژن در پلاکهای آتروماتوز گزارش گردیده است. آیا پروتئین های محافظت کننده برای این حالات²⁰ (Chaperone protein) وجود دارد؟

(TNF- α) = Tumor necrosis factor alfa

NF – KB = Nuclear factor

نتیجه گیری:

ما توانسته ایم طی 8 سال 1000 بیمار با CAD و 18 بیمار با کاردیومیوپاتی را 8 سال درمان نماییم. 90% بیماران گرفتاری های متعدد اندامی و عضلات داشتند. گرفتاری های عضلانی و کاهش فعالیت بدنی واژه کلی بوده است. گرفتاریهای فشارخون، بیماریهای دیابت، گرفتاریهای متعدد آرتروتیک، مسائل متعدد فکری، عدم تحرک بدنی و ورزش تنظیم شده علمی اکثراً مشاهده شده است چگونه این افراد به درمان ما به خوبی جواب دادند؟

- 1- آیا ورزش برنامه ای می تواند پلاک های آتروماتوز را درمان نماید؟
- 2- اصلاح وضع دندانهها، وضع تغذیه ای، تنظیم فکر و کاهش استرس چقدر در پائین آوردن UPP و در نتیجه کاهش پروتئولیزیس مفید است؟
- 3- نقش داروهای ضد UBPP چقدر می تواند مفید باشد؟ Rosiglitazone
- 4- آیا Chaperone protein با ورزش حرفه ای می تواند فعال شود؟
- 5- نقش داروهای مکمل در درمان بیماریهای قلب و عروق چقدر است؟ ال کارنی تین، فسفاژن، کره آتین ، ال آرژینین
- 6- تغییر در وضعیت تلومری چگونه است؟ نقش نیتروس اکساید، کالسی نورینها، آنتی اکسیدانها که در اثر ورزش حرفه ای ایجاد می شوند که ناشی از Shear stress می باشد.
- 7- آیا کاردیومیوپاتی که ما توانسته ایم درمان نماییم و یک بیماری ارثی است و مسأله اکتین و میوزین در کار است چگونه به درمان طب ورزشی ما جواب داده است؟
متأسفانه ما طبق جدولی که تقدیم شده است فقط اصلاح Vo_2max و معیارهای قلبی و هموسیستئین را به عنوان سند داریم و از وضع تلومری، وضع اصلاح نارسایی UBPP اصلاح وضع GLUT4P ، پایین رفتن Atrial neutrouretic peptide ، درمان با Rosiglitazone و کلاً تغییر در ژنها باخبر نیستیم و سند اینها شاید می تواند تستهای ارثی بودن کاردیومیوپاتی را با درمان طب ورزشی و تغییر در جایجایی ژنها يك نوید بزرگ دهد و از این همه عوارض و مرگ و میر بیماری و منتظر بودن برای پیوند قلب جلوگیری نماید.

References:

1. The effect of exercise on hemodynamic response artery in CAD. j.maleki M.D – s.naghibi PHD- tehran- iran. college of physision and surgeons (2006) – Tehran - Iran.
2. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. j- appl.physiol. 2006
3. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells j. appl physiol.97: 1469, 2004.
4. Microarray technology- the future analyses tool in exercise physiology. exercise immunol rev 9:49-58,2003.
5. Regulation of GLUT4 gene expression during exercise. department of physiology brody school of medicine, east carolona university, green ville, nc 27858, USA.
6. Cardiovascular research center, second university nples, nples italy. dott, raffaele marfella, via emilio scaglione 141,80145 napoli, italy e- mail:? raffaele. Marfela @ unina2. it.
7. Hyper ubiquination of protein in dilated cardiomyopathy. weekes j. morrison k.mullen dep. of cardiothoracic surgery national heart and lung ins. imperial college of med. harefield, Uk.
8. Mechanism and regulation of GLUT4 P in muscle and fat cells. foster l.j, klipa (2000) am.j. physiol. cell physical. 279 (4) : C 877-90- pmid 11003568.
9. Human glut4p/muscle – fat glucose –transporter gene. characterization and gene variation buse jb, yasuda k, laytp, et al. diabetes 41 (11) : 1436-45-pmid 1397719.
10. Investigation of anaerobic threshold in CAD patients – (OBLA) once blood lactate accumulation J.Maleki (MD) - S. Naghibi (PHD) – College of physical education Tehran – Iran (April 2010) .
11. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. hongkuijin, renhui yang, weili dep. of cardiovascular research, dep. of pathology genentech in corporate, south sanfrancisco cal.94080.

12. Cardiac muscle protein catabolism in diabetes mellitus: activation of the ubiquitin- proteasome pathway system in insulin deficiency. jun ping hu, janet d.klein, jiedu. renal division- dep of medicine, emory university, atlanta, georgia 30322:and nephrology division baylor college of med. houston, texas 77030.
13. Sullivan mj, higginbotham mb, cobb fr. exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. circulation. 1988; 78:506-15.
14. Tyni-lenne r, gordon a, jansson e, et al. skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. am j cardiol. 1997; 80:1025-9.
15. Wielenga rp, erdman ra, huisveld ia, et al. effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. j psychosom res. 1998; 45:459-64.
16. Braith rw, welsch ma, mills rm, et al. resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. med sci sports exerc. 1998; 30:483-9.
17. The ubiquitin – proteasome pathway and cardiac dysfunction. CAM patterson – M.D christopher M.D.from carolina cardiovascular biology center and division of cardiology.university of north.carolina,chapel hill.
18. Rehabilitation of heart muscle by exercise in CAD patients J. Maleki (MD) –S. Naghibi (PHD)
19. O₂ (once blood lactate accumulation) (anaerobic threshold) in CAD patients. J. Maleki MD- S.Naghibi PHD. college of physical education. tehran- university. Iran. 2010- location: Dr. Maleki- research center.
20. Exercise improves postischemic cardiac function . Consequences of a novel specific heat shock protein 70 response. zain paroo, james v. haist, morris karmazyn, earlg. noble. from the university of western ontario , school of kinesiology (z.p.e.g.n) faculty of health sciences, lawson health research institute. london, ontario. canada.
21. The ubiquitin – proteasome pathway and nonsense – mediated m RNA decay in hypertrophic cardiomyopathy.
22. The ubiquitin – proteasome and the mitochondria – associated apoptotic pathways are sequentially down – regulated during recovery after immobilization induced atrophy.