

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

**بسمه تعالی**

**The effect of exercise training on myocardial telomere regulating proteins and apoptosis in cardiac patients.**

تأثیر تمرینات ورزشی بر سنتز و عملکرد پروتئین های تنظیم کننده ی تلومر عضله قلبی و بیگانه خواری گلبول های سفید در بیماران قلبی

توسط:

دکتر جواد ملکی – جراح قلب، عروق، ریه و طب ورزشی – محقق

مکان: کلینیک طب ورزشی دکتر جواد ملکی

دکتر سعید نقیبی – استادیار پژوهشگر تربیت بدنی و علوم ورزشی

## چکیده:

مقدمه:

تلومراز ریبونوکلئوپروتئین می باشد<sup>1</sup> که در طول تلومر در سلول های بنیادی نقش اصلی را داشته و همچنین در تقسیم سلولی دخالت می نماید و در حقیقت آژیر خطر سلولی است. عللی که موجب تخریب سلولی می شوند به خصوص در سنین بالا منجر به تصلب شرائین شده که با بیماریهای قلبی و عروقی مطرح می باشند. اخیراً ثابت شده است که تمرینات منظم ورزشی باعث کنترل چربی های اضافی، بیماری دیابت، فشارخون و چاقی می شود که بزرگترین نفع را نسبت به افراد بی تحرک و کم تحرک دارد که تازه می خواهند تمرینات ورزشی را شروع نمایند.

این تحقیق نشان داده است:

پاسخگویی بدن به تمرینات ورزشی، رهبری آن به وسیله ی تغییر در ژنهای مختلف است. جابجایی ژنها در سطح کروموزوم که با جابجایی آمینواسیدها صورت می گیرد.

## بحث:

از اثرات مثبت تمرینات منظم ورزشی انبساط عروق ماهیچه ای در بیماران با گرفتگی عروق کرونری است<sup>9</sup> که علت آن افزایش نیتریک اکساید<sup>11-13</sup> (NO) و یا کاهش عدم فعالیت<sup>11</sup> (NO) است. در حیوانات این مکانیسم ثابت شده که فعالیت ورزشی باعث افزایش سطح<sup>11-13</sup> (NO) گردیده است که در جدار داخلی عروق فعالیت (NO) و مشتقات آن افزوده شده و به نظر می رسد بنابر<sup>10-11-12</sup> Shear stress (گردش بیشتر جریان خون در جدار عروق) می باشد.

## نتیجه گیری:

تمرینات کوتاه مدت یا بلند مدت ورزشی باعث افزایش طول تلومرها<sup>10-14</sup> شده که آنها از یک طرف پروتئین ها را کنترل نموده، بنابراین آنها حالت ضد پیری ایجاد می نمایند و از طرف دیگر اثرات حفاظتی در سلولها دارند که به طور مثال می توانند از اثرات مسمومیت با Doxorubicin جلوگیری نموده و اثرات مفیدی روی قلب داشته که توسط عوامل زیر ایجاد می شود:

- 1- Telomere<sup>8</sup> reverse transcriptase.
- 2- Endothelial<sup>8</sup> nitrous oxide synthesis (ENOS)
- 3- Insulin growth<sup>8</sup> factor I (IGF-1)

## حروف کلیدی:

تمرینات منظم ورزشی، Shear stress

Telomere repeat binding factor (TRBFI , II)<sup>16</sup>

Telomere reverse transcriptase (TRT)<sup>16</sup>

## مقدمه:

معرفی تلومر (ریبونوکلئوپروتئین):

تلومر که تنظیم کننده پروتئین سلولی است اثر روی سن سلولی، زنده ماندن سلولها، و ترمیم سلولی دارد. تلومر مهمترین اساس سلولی بوده که سلامت آن واژه اصلی برای حیات سلولی است. امروزه ثابت شده است چسبندگی تلومرها و وابسته های پروتئینی آن در سرطان، بیماریهای قلبی عروقی و سن و سال دخالت دارند. ورزش مداوم علمی می تواند طول تلومرها را زیاد نموده و هر چقدر تلومر طویل تر باشد طول عمر سلولی<sup>16</sup> زیادت است. در حقیقت تلومرها ضد سرطان و ضد سن و سال می باشند.

Anti aging , Anti cancre , Shorter telomere = Shorter life

گیرنده های تلومری تلومراز می باشند که در دو انتهای کروموزومها قرار گرفته اند، خطر را حس کرده و سریعاً به سطح DNA و تمام کروموزوم می رساند. ورزش علمی و حرفه ای باعث جابجایی 20 اسیدآمینو در سطح کروموزوم با حرکت های موجی پروتئین ها می شود پس باید این سیستم جالب بیولوژیک را کاملاً درک نمود و سعی و تلاش نمود که با ورزش علمی اطلاعات را به داخل کروموزوم فرستاد که بر علیه کانسر و سن، تلومرها مبارزه نمایند. بدون هیچگونه شکی در 6 بیمار مراجعه کننده به ما Dilated cardiomyopathy و 204 بیمار با CAD فعالیت ورزشی علمی تلومرها را فعال نموده و پروتئین ها جابجا گردیدند. پس ترمیم تلومری و اثرات حمایتی تلومرها نمایان گشته است. این اثرات مثبت تحت رهبری زیر انجام می شود:

- 1- Telomere reverse transcriptase (TRT)<sup>14</sup>
- 2- Telomere repeat binding factor<sup>14</sup>
- 3- Insulin like growth factor I<sup>14</sup>
- 4- Endothelial cell nitrous oxide synthesis (ECNOS)<sup>14</sup>

که اثرات مفید فراوانی برای ایجاد عروق جانبی و احیاء مجدد نسج داخل آندوتلیالی دارند.

## بحث:

فعالیت ورزشی منظم (یعنی از دست رفتن روزانه 400-500 K/CAL/DAY یا 2500 K/CAL/Week -2000) باعث اصلاح مشکلاتی از قبیل: دیابت ، فشارخون، چاقی، مسائل فکری بالا ، ناهنجاری های چربی و ... می شود.

بررسی مرتب Body mass index (BMI)<sup>20</sup> ، ظرفیت های ریوی ، قدرت های عضلانی<sup>18,19</sup> ، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO<sub>2</sub> MAX)<sup>20</sup>، سطوح هموسیستئین و Glucose transferase 4 protein (GLUT4 و P) به خصوص در بیماریهای عروق کرونری و دیابت در قیاس با افرادی که ورزش نمی نمایند بسیار مهم است.

تجربیات بسیار تازه نشان داده است که: پاسخگویی بدن بوسیله قسمت عظیمی از تغییرات ژنی بوسیله ورزش علمی وجود دارد.<sup>14</sup> هدف از این مطالعه تحقیق در مکانیسم های ملکولی اثرات حمایتی بر روی قلب در اثر ورزش<sup>21</sup> است. همانطور که دنیا در تلاش است که علت بیماری هایی مانند چاقی، دیابت، بیماری های قلبی و عروقی و نقش توارث و مکانیسم های حمایتی و بیولوژی مولکولی را پیدا نماید. شناخت، دخالت و تأثیر فاکتورهای محیطی باعث افزایش تحمل، مقاومت و سرعت اجراء کار می شود<sup>14 و 15</sup>.

تلومراز یک ریبونوکلوپروتئین است که در افزایش طول تلومرها در سلولهای بنیادی و تقسیم سلولی به طور فعال دخالت دارد. تجمع (افزایش) آسیب های سلولی در اثر سن بالا راهنما برای تصلب شرایین بوده که با بیماری های قلبی و عروقی مطرح است. سن یعنی<sup>12</sup> کوتاهی DNA که محتویات آن تلومرها می باشند که رشته های مخصوص توارثی بوده و در انتهای کروموزوم قرار گرفته که مانع از کوتاه شدن (Fuse) کروموزومها می شوند. وقتی ژنها ناپایدار می شوند پیری، ایمنی بدن مشکل پیدا می نماید<sup>12</sup>، کوتاهی تلومرهای حاوی DNA کمک به پیری می نمایند، در حالی که اتصال تلومرها و پروتئین های وابسته آنها (حرکت پروتئینی) به کروموزوم، بیماری های قلبی و عروقی را تحت تأثیر قرار می دهند. برای مثال استروژنها، استرس های روزافزون، فشارخون، دیابت و مشکلات روحی و روانی می توانند روی تلومرها اثرات زیادی داشته و آنها را کوتاه و غیر فعال نمایند<sup>12</sup> و امروزه ثابت شده است که تلومرهای سلولی موتور عروق خونی بوده و در ترمیم سلولهای آسیب دیده میوکارد اثرات عالی دارند و حالا سؤال اینجاست که :

آیا Aorto coronary bypass graft (ACBG)<sup>17</sup> و یا آنژیوپلاستی می توانند سلولهای<sup>10,12</sup> آسیب دیده میوکارد و یا آسیب های آندوتلیالی را ترمیم نمایند؟

آیا جراحی قلب و یا پیوند قلب می تواند میلیاردها تلومر را اصلاح نماید؟

ما باید قبول نماییم که بیماری عروق کرونری قلب یک بیماری عمومی عروقی است.

### نتیجه گیری:

این مقاله راجع به اثرات ژنها و حرکت مولکولی ژنها در اثر تمرینات منظم ورزشی نوشته شده است. اثرات فیزیولوژیک ورزش علمی که در اثر Shear Stress ایجاد می شود باعث شده که شتاب خروج خون یا Accelerated cardiac index<sup>17</sup> و یا Velocity index<sup>20</sup> (سرعت خروج خون) از عروق زیادتر شود و این باعث ایجاد عروق جانبی فراوان می گردد که همان By pass و یا آنژیوپلاستی<sup>18</sup> می باشد.

به عقیده ی مؤلفین از دیرباز اعمال جراحی همیشه مطرح بوده اند و همه نوع اعمال جراحی همیشه مطرح با عوارض زودرس و دیررس بوده است. حال خود جراحی مسأله داشته است که بیهوشی، استرسهای قبل و بعد از عمل، داروهای بیهوشی، ICU – CCU، عفونت های بیمارستانی و به خصوص مسأله اقتصادی به ویژه در اعمال جراحی بزرگ کماکان ادامه داشته و دارد. طب مدرن بنا به عوارض ناشی از اعمال جراحی و مسأله اقتصادی همچنان در حال اصلاح و ترمیم است.

شناخت دستگاههای مدرن و کاربرد بالای آن در همه امور بسیار کمک کننده در نجات و درمان بیماران است. بیهوشی با داروهای جدید، گذاشتن لوله تراشه و اتصال آن به مانیتورهایی در طول زمان جراحی، کنترل تنفس بیمار را به عهده دارند، کاتترهایی که برای کنترل فشار ورید مرکزی، فشار شریان ریوی، مانیتورینگ قلب و تنفس و اندازه گیری گازهای شریانی به کار می روند همگی حاکی از این است که طب جدید از نظر تکنولوژی بسیار پیشرفت نموده است و مسائل جدید مثل لاپاراسکوپی، توراکوسکوپی، کولون سکوپي و عکسبرداریهای متعدد قبل و حین عمل کار را بسیار برای متخصصین آسانتر نموده است. تبدیل جراحی قلب باز به آنژیوپلاستی، تبدیل لاپاراتومی به لاپاراسکوپی، زمان بستری شدن در بیمارستان را بسیار کمتر نموده است. مواد مصرفی در اعمال جراحی از نظر مواد ضد عفونی کننده، آنتی بیوتیک ها و نخ های بخیه بسیار بهتر شده است که همه به نفع مردم و نجات بیماران می باشد. اگر بتوانیم از این همه نعمت و تکنولوژی استفاده عالی نماییم کار انسانی است و به نفع مردم و بشریت.

واقعاً سؤال این است که چرا عروق کرونری مسدود می شود؟ برای آن باید یک برنامه ریزی مدرن داشت و میلیونها دلار ارز را نجات داد. وقتی مخارج یک جراحی قلب باز و یا یک آنژیوپلاستی با هزینه های جانبی آن (بیمارستان، ICU – CCU) و متخصصین مختلف بسیار بالا است و وقتی ظهور مولکولر بیولوژی و ژنتیک در کار است و وقتی جایجایی ژنها و نقایص پروتئینی حتی می تواند اصلاح شود، ما نباید غافل باشیم و به نظر می رسد جراحی باید آخرین درمان باشد.

به نظر می رسد ما در زمینه کار علمی مثل ACBG و حتی پیوند قلب بسیار پیشرفت نموده ایم، اما از نظر بیولوژی مولکولی نیز باید کاملاً هوشیار باشیم.

### **تشکر و قدردانی :**

محققان از آقایان مهندس یزدان پرست، اکبر تنها و خانم ها شادی جواهری، آزاده فیلی زاده و لیلا نیلوفرین به جهت زحماتی که در تهیه و تدوین این مقاله کشیده اند قدردانی می کنند.

این مقاله توسط مجله نظام پزشکی ایران ( فصل نامه دوره 25 شماره 4 زمستان 1386) مورد حمایت قرار گرفته و تحت عنوان تأثیر یک دوره برنامه تمرینی ترکیبی بر عملکرد قدرت انقباضی بطن چپ بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونری چاپ شده است.

## References:

1. Greider, C.W. & Blackburn, E.H. ( 1985). " Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts." *Cell* 43: 405-413. Doi: 10. 1016/0092- 8674(85)90170-9.
2. Bello- Fernandez C, Packham G and Cleveland JL.( 1993). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 7804- 7808. MEDLINE
3. Bishop JM, Eilers M, Katzen AL, Kornberg T, Ramsay G and Schirm S. ( 1991).
4. Bodner AG, Kim NW, Effros RB and Chiu CP.( 1996).
5. Counter CM, Avilion AA,Lefevre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB and Bacchetti S.( 1992).
6. Dmitrovsky E, Kuehl WM, Hollis GF, Kirsch IR, Bender TP and Segal s. (1986).
7. Eilers M, Picard D, Yamamoto KR and Bishop JM.( 1989).
8. Buettner P, Mosig S, Lechtermann A, Funke H and Mooren FC.Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells.*J-Appl – Physiol* 2006.
9. Connolly PH, Caiozzo VJ, Zaldivar F, Nemet D, Larson J, Hung SP, Heck JD,Hatfield GW and Cooper DM. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J Appl Physiol* 97:1461-1469,2004.
- 10.Fehrenbach E, Zieker D, Niess AM, Moeller E, Russwurm S and Northoff H. Microarray technology-the future analyses tool in exercise physiology? *Exerc Immunol Rev* 9:49-58,2003.
- 11.Hilberg T, Deigner HP, Moller E, Claus RA, Ruryk A, Glaser D, Landre J, Brunkhorst FM, Reinhart K, Gabriel HH and Russwurm S. Transcription in response to physical stress—clues to the molecular mechanisms of exercise-induced asthma.*FASEB J* 19:1492-1494,2005.
- 12.Sonna LA, Wenger CB, Flinn HK, Sawka MN and Lilly CM. Exertional heat injury and gene expression changes : a DNA microarray analysis study. *J Appl physiol* 96:1943-1953,2004.
- 13.Whistler T, Jones JF, Unger ER and Vernon SD.exercise responsive genes measured in peripheral blood of women with chronic fatigue syndrome and matched control subjects. *BMC physiol* 5:5,2005.

14. Zeibig J, Karlic H, Lohninger A, Damsgaard R and Smekal G. Do blood cells mimic gene expression profile alterations known to occur in muscular adaptation to endurance training? *Eur J Appl Physiol* 95:96-104, 2005.
15. Zieker D, Fehrenbach E, Dietzsch J, Fliegner J, Waidmann M, Nieselt K, Gebicke Haerter P, Spanagel R, Simon P, Niess AM and Northoff H. cDNA microarray analysis reveals novel candidate genes expressed in human peripheral blood following exhaustive exercise. *Physiol Genomics* 23:287-294, 2005.
16. Zieker D, Zieker J, Dietzsch J, Burnet M, Northoff H and Fehrenbach E. cDNA-microarray analysis as a research tool for expression profiling in human peripheral blood following exercise. *Exerc Immunol Rev* 11:86-96.:86-96, 2005.
17. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion. *Circulation* 2001; 103:1-6.
18. Ehsani AA, Biello DR, Schultz J, Sobel BE, Holloszy JO. Improvement of left ventricular contractile function by exercise training in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986; 74(2):350-8.
19. Letac B, Cribier A, Desplanches JF. A study of left ventricular function in coronary patients before and after physical training. *Circulation* 1997; 56(3):375-8.
20. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694-1740.
21. Ehsani AA, Martin WH, Heath GW, Coyle EF. Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982; 50(2):246-54.
22. Hagberg JM, Ehsani AA, John OH. Effect of 12 Months of Intense Exercise Training on Stroke Volume in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 1983; 67:1194-1199.