استرس اکسیداتیو و عملکرد قلبی عروقی

مقدمه

این کتاب یکی از اعضا مجموعه کتاب های جدید با نام علوم اعصاب و تنفس می باشد که زیر مجموعه ای از پیشرفت های اشپرینگر در پزشکی تجربی و بیولوژی است. جلد های مختلف این مجموعه از سوی پژوهشگران متخصص و پزشکان در زمینه اختلالات ریوی ارائه شده است. فصل ها به طور منظم مطالبی در مورد مشکلات و یا پیشرفت های اخیر در تشخیص، طبقه بندی و درمان کلی اختلالات ریوی حاد و مزمن ارائه می کنند. این متون ترکیبی از تحقیقات پایه و بالینی در مورد علوم تنفسی، تنظیم عصبی و شیمیایی تنفس و ارتباط بین تنفس و سایر سیستم های عصبی مانند عملکرد قلبی عروقی یا اتصال ذهن به بدن می باشد و ادغامی از این حوزه ها است. به طور دقیق، موضوعات این کتاب عبارتند از: عملکرد ریه، آسیب شناسی ریه، اپیدمی شدن بیماری های تنفسی، اختلال تنفس حین خواب، تصویربرداری و بیومارکرها. سایر زمینه های مورد بررسی عبارتند از عفونت های تنفسی حاد یا شرایط التهابی مزمن دستگاه تنفسی که نمونه ای از آسم و بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) می باشند؛ همچنین زمینه هایی که تحت تأثیر عوامل هستند هنوز شناخته اند در این کتاب مورد بررسی قرار می گیرند، مانند سارکوئیدوز، آلرژی تنفسی، سرطان ریه و اختلالات ایمنی خودکار مربوط به سیستم تنفسی.

کارشناسان برجسته، سخنان خود را در مورد مفاهیم، ​​روش شناسی و درمان نوآورانه و پیشرو بیان کرده اند. داروسازی همیشه در تمرکز تحقیقات تنفسی قرار دارد. عمل و داروسازی داروهای موجود و توسعه و ارزیابی عامل های جدید، زمینه ی خوبی برای تحقیق فراهم کرده است. گزینه های داده کاوی و عملیاتی برای مدیریت بیماران در نظر گرفته خواهد شد. در فصل های این کتاب تحقیقات جدیدی در مورد داروهای قدیمی ارائه می شود که از دیدگاه مدرن یا از زاویه دارویی متفاوت به آن دارو ها نگاه می کند. معرفی دارو و روش های درمانی جدید در بزرگسالان و کودکان مورد بحث قرار خواهد گرفت. مشکل مقاومت دارویی، گسترش آن و عواقب زیان آور نیز مورد توجه قرار خواهد گرفت.

تهویه ریه در نهایت توسط مغز کنترل می شود. با این حال، جنبه های روانپزشکی-روان شناختی اختلالات تنفسی هنوز هم مورد بحث است. پس از دهه های سوء تفاهم و غفلت، احساسات به عنوان اصلاح کننده قدرتمند یا حتی علت احتمالی اختلالات مختلف جسمی کشف شده اند. امروزه ارتباط بین استرس و سلامت تنفسی انکار نشدنی است. دانشمندان ارتباط روانشناسی قوی را پذیرفته اند که می تواند به طور مستقیم بر کیفیت زندگی و سلامت انسان تأثیر بگذارد. رویکرد روانشناختی، با کاهش استرس، می تواند نقش مهمی در توسعه و گسترش روند بیماری های تنفسی ایفا کند و تکنیک های ذهن و بدن می تواند به درمان آنها کمک کند.

جنبه های عصبی مولکولی مربوط به پلی مورفیسم ژنی و اپی ژنزیک، شامل تغییرات سرطانی در توالی نوکلئوتید و تغییرات مرتبط با عملکرد ژنوم که شامل تغییر در توالی نوکلئوتید نیستند، منجر به اختلالات تنفسی خواهد شد. پیشرفت های بالینی ناشی از تحقیقات اولیه و مولکولی و بیوشیمی هستند این یافته ها تنها در صورتی که به صورت ابزار های تشخیصی، روش های درمانی و آموزشی «ترجمه» شوند، می توانند به طور موثر به کمک پزشکان و بیماران بیایند. تمامی این موارد تنها با کمک رویکرد چند رشته ای، مشارکتی، رویکرد «نیمکت و تخت» که شامل محققان و پزشکان می شود، به دست می آیند، این رویکرد اساس و پایه مجموعه کتاب علم اعصاب و تنفس است.

گستره اجتماعی و اقتصادی بیماری های تنفسی در سراسر جهان به علت ناتوانی و کوتاه شدن طول عمر، افزایش یافته است. COPD به تنهایی باعث مرگ بیش از سه میلیون نفر در سراسر جهان می شود. تلاش های متمرکزی برای بهبود این وضعیت لازم است، و بخشی از این تلاش ها در حال بدست آوردن اطلاعات و درک در مورد مکانیزم های موجود در زمینه بیماری است و با آخرین پیشرفت هایی که در تشخیص و درمان وجود دارد، ارتباط دارند. امید است کتاب هایی که در این مجموعه منتشر شده اند، با توجه به نقش پیشرو در زمینه پزشکی و تحقیقات تنفسی تاثیر گذار باشد و با ایجاد منبع مرجع و الهام بخش برای ایده های تحقیقاتی آینده، نقش مهمی ایفا کنند.

عنوان هایی که در علوم اعصاب و تنفس ظاهر می شوند، به صورت جدیدی شکل گرفته اند، به گونه ای که در آن فصل ها ابتدا به صورت آنلاین منتشر می شود تا بسیار سریع گسترش یابند. هنگامی که فصول کافی برای ایجاد یک کتاب وجود داشته باشد، جمع آوری شده و به صورت کتاب منتشر شود. در پایان می خواهم قدردانی عمیق خود را به آقای مارتین رولند و خانم تانیا کوپیان از دپارتمان علوم زندگی اسپرینگر تقدیم کنم، برای علاقه واقعی آنها به انجام این تلاش علمی و مدیریت کارشناسانه آنها در تولید این مجموعه کتاب ها.

اوپولو، لهستان میرچسلاو پوکورسکی

جلد 1: استرس اکسیداتیو و عملکرد قلبی عروقی

به طور قابل توجهی عملکرد قلب و عروق تحت تأثیر استرس اکسیداتیو قرار دارد. کشیدن سیگار نوعی از استرس اکسیداتیو و نیتراتیو و تشکیل رادیکال آزاد است. در این تحقیق اثرات نامطلوب و جدید سیگار کشیدن بررسی شده است. در فصول مختلف این کتاب، دیدگاه کلی از پیشرفت های جدید در این زمینه با توجه به عملکرد قلبی عروقی، ریه و کاتابولیسم عضلانی ارائه شده است. همچنین تغییرات در سیتوکین های التهابی و پروتئین ها، همچون تضعیف پروتئین های عضلانی به علت کشیدن سیگار، که تا کنون به رسمیت شناخته نشده و ناشی از استرس اکسیداتیو می باشد نیز در این کتاب ارائه شده است. در مورد اثر استرس شناختی بر عملکرد قلبی عروقی واسطه وگال و همچنین مسیر ایمنی وگال اطلاعات بسیار کمی وجود دارد. مطالعات تجربی همچنین نشان می دهد که سندرم مهم آسپیراسیون مینکوئید از لحاظ بالینی دارای یک جنبه اکسیداتیو است که در درمان های آنتی اکسیدانی قابل استفاده می باشد. این کتاب منبع اطلاعاتی در مورد نقش مخرب استرس اکسیداتیو در عملکرد قلبی عروقی ارائه می دهد که تا به حال در دسترس نبوده است.

# پراکسینیتریت موجب تخریب زنجیره سنگین میوزین از طریق p38 MAPK و لیگازس اوبیکیتین عضلانی خاص E3در میوتوب های اسکلتی C2 می شود

او. روم، اس.کیاسری، آ.ز. رزنیک و دی.آیزنبود

چکیده

استرس اکسیداتیو و التهاب نقش مهمی در کاتابولیسم عضلات کالبدی دارد. به تازگی، مشخص شده دود سیگار (CS) به وسیله فعال سازی MAPK p38 و تنظیم مقداری از لیگازهای E3 یوبیکوئیتن E3 (E3s) آتروگین-1 و MuRF1 که در طی آتروفی عضلانی بیش از حد بیان می شود، تحریک کننده کاتابولیسم عضلانی است. پراکسینیتریت (ONOO-)، یک ماده اکسید کننده CS، همچنین در طول استرس اکسیداتیو و التهاب ایجاد شده است، قبلا نشان داده شده است که باعث ایجاد یوبیکوئیتنازاسیون و تخریب پروتئین های عضلانی می شود. برای بررسی مشارکت P38 MAPK و E3s خاص عضلانی در کاتابولیسم عضلانی ناشی از ONOO، میکوبیت C2، از یک سلول میکوبلاست جدا شده، به صورت وابسته به زمان در معرض ONOO - (25 ^ M) قرار گرفت. در معرض قرار گرفتن در معرض، degradiation از زنجیره سنگین میوزین (MyHC) و آکتین، فعال شدن p38 MAPK، و سطوح Atrogin-1 و MuRF1 توسط Western blotting مورد بررسی قرار گرفت. فسفریلاسیون قله p38 MAPK در مدت 1 ساعت در معرض ONOO مشاهده شد. ONOO - باعث افزایش قابل توجهی در سطوح Atrogin-1 و MuRF1 شد. طبق برآوردها، کاهش معنی داری در میزان MyHC در یک زمان وابسته به زمان مشاهده شد. این یافته ها مطالعات قبلی را پشتیبانی می کند که در آن اثرات کاتابولیک ONOO نشان داده شده است. علاوه بر این، ONOO- نشان داده شد که باعث تخریب پروتئین های عضلانی با فعال شدن MAPK p38 و تنظیم مقادیر E3s atrogin-1 و MuRF1 می شود.

کلید واژه ها

Atrogin-1 • سیگار کشیدن • التهاب • کاتابولیسم عضلانی • MuRF1 • استرس اکسیداتیو • P38 MAPK • گونه های واکنش پذیر نیتروژن

**1- مقدمه**

اثرات گونه های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) و گونه های واکنش پذیر نیتروژن (RNS) بر آتروفی عضله اسکلتی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. استرس اکسیداتیو و نیتراتیو، که در آن سطوح بالای ROS و RNS تولید می شود، پیشنهاد شده است که با اتخاذ پروتئولوز عضلانی آتروفی عضلانی(ضعف عضلانی) را تقویت کند (روم و همکاران 2012a؛ سوخانوف و همکاران 2011؛ ​​مینگ و یو 2010؛ سوپینسکی و کالاهان 2007) تجزیه پروتئین عضله اسکلتی به طور عمده توسط سیستم پروتئازوم یوبیکوئیتن (UPS) تنظیم می شود. آنزیم بستن یوبیکوئیتن E3 UPS (E3s) مسئول تعیین این است که کدام پروتئین ها برای تخریب پروتئازوم هدف قرار گرفته اند (روم و همکاران 2012b؛ مینگ و یو 2010). پروتئین F-box آتروفی عضله (Atrogin-1) و پروتئین RING انگشت 1 عضلانی (MuRF1) E3s عضلانی خاص هستند که در شرایط مختلف آتروفی عضلانی بیان شده اند. این E3 ها پروتئین های عضلانی خاص را برای یوبیکوئیتنازاسیون و تخریب بعدی توسط آتروفی عضله اسکلتی پروتئازوم در نظر می گیرند (فولتا و همکاران، 2011).

ROS و RNS می توانند آسیب سلولی را از طریق اکسیداسیون و نیتراسیون بیومولکول ها، از جمله DNA و پروتئین ها که می توانند مسیرهای انتقال سیگنال و پروتئین های سلولی را تحت تاثیر قرار دهند، ایجاد می کنند (یوو و همکاران 2008؛ بار-شایی و رزنیک 2006a، b). قبلا نشان داده شده است که ROS به وسیله تأثیر بر روی UPS، کاتابولیسم عضلانی را تقویت می کند. لی و همکاران (2003) دریافتند که قرار گرفتن در معرض میوتوب های اسکلتی در برابر پراکسید هیدروژن (H2O2)، ترکیب یوبیکوئیتن پروتئین های عضلانی و تنظیم مقادیر E3s atrogin-1 و MuRF1 اختصاصی عضلانی را تحریک می نماید. بر این اساس، افزایش کاتابولیسم پروتئین های عضلانی و کاهش اصلاح زنجیره سنگین میوزین (MyHC) در میوتیوب های C2C12 درمان شده با H2O2 یافت شد (گومز-مارکاندس و تیسادل 2002 ).

پراکسینیتریت (ONOO -) RNS اکسید کننده و نیترات کننده قوی است که باعث توسعه بیماری های مختلف می شود (بار-شایی و رزنیک 2006a، b). افزایش تولید ONOO - در شرایط التهاب رخ می دهد که در آن اکسید نیتریک اضافی (NO) توسط نوتروفیل ها و فاگوسیت ها تولید می شود. NO اضافی با سوپر اکسید واکنش نشان می دهد و RNS های مختلفی را تشکیل می دهد، از جمله ONOO- (یئو و همکاران، 2008؛ هسنیس و همکاران، 2007). نقش ONOO - در پروتئولیز عضله قبلا توسط بار-شایی و رزنیک (2006a, b) مورد مطالعه قرار گرفت. مشخص شد که در معرض قرار گرفتن میوتیوب های اسکلتی L6 در برابر ONOO- باعث تخریب پروتئین های خاص عضلانی می شود که توسط یوبیکوئیتنازاسیون پروتئین های عضلانی واسطه شده بودند. علاوه بر این، قرارگیری در معرض ONOO - منجر به فعال شدن غیر موقت فاکتور هسته KB (NF-KB) در سلول های عضلانی اسکلتی می شود.

یکی دیگر از مهمترین موارد قرار گرفتن در معرض ONOO - دود سیگار (CS) است. CS حاوی ROS و RNS بسیاری زیادی از جمله H2O2، سوپر اکسید و NO است. ROS و RNS می توانند وارد جریان خون شوند و باعث آسیب مغزی می شوند (روم و همکاران 2012a؛ سیسزار و همکاران، 2009). CS به عنوان منبع اصلی قرار گرفتن انسان در معرض NO محسوب می شود. سوپراکسید و NO از CS می توانند واکنش دهند و ONOO- تولید کنند (هسنیس و همکاران، 2007). به تازگی، نشان دادیم که قرار گرفتن در معرض میوتیوب های اسکلتی C2 در برابر CS کاتابولیسم عضلانی را با افزایش استرس اکسیداتیو، فسفوریلاسیون پروتئین کیناز میتوژن P38 (MAPK)، فعال سازی مسیر NF-KB و تنظیم بالا E3s atrogin-1 و MuRF1 خاص عضلانی، تحریک میکند (کیاسری و همکاران 2013؛ روم و همکاران 2013a). این یافته ها موجب شد تا یک مدل سلولی از کاتابولیسم ناشی از CS را در عضله اسکلتی ایجاد کنیم. بر اساس این مدل، اجزای CS وارد جریان خون می شوند و به عضله اسکلتی سیگاری ها می رسند. در عضلات اسکلتی، اجزای CS منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می شوند که موجب فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی از جمله مسیرهای P38 MAPK و NF-KB می گردد. فعال سازی این مسیرهای سیگنالینگ موجب افزایش تنظیم E3 های خاص عضلانی می شود که منجر به افزایش تفکیک پروتئین های عضلانی می شود (روم و همکاران 2012b).

مولفه های مختلف CS مانند آلدئیدها، ROS و RNS پتانسیل لازم برای ترویج کاتابولیسم عضلات اسکلتی را دارا هستند (روم و همکاران 2012a). به عنوان مثال، اخیرا یافت شد که قرار گرفتن میوتیوب های C2 در معرض اکرولین، یک آلدئید غیر اشباع سمی موجود به مقدار زیاد در CS، کاتابولیسم عضلانی با فعال سازی مسیر P38 MAPK و تنظیم زیاد E3s خاص عضلات تحریک میکند (روم و همکاران. 2013b) H2O2، که وجودش در CS نشان داده شده است، منجر به شکستن پروتئین های عضلانی می شود. اینکار با فعال شدن UPS و اصلاح atrogin-1 و MuRF1 انجام می شود (لی و همکاران، 2003، گومز-مارکاندس و تیسادل 2002). RNS ONOO - نیز در CS وجود دارد و قبلا نشان داده شده است که سبب تحریک تخریب پروتئین های عضلانی می شود (بار-شایی و رزنیک 2006a، b). با این حال، اثرات ONOO - بر مسیر p38 MAPK و E3s خاص عضلانی در طول کاتابولسم عضلانی هنوز در دست مطالعه است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات ONOO - در کاتابولیسم عضلانی به عنوان واسطه با p38 MAPK و E3s atrogin-1 و MuRF1 اختصاصی عضلانی انجام شده است.

**2- روش ها**

این مطالعه توسط کمیته اخلاق سازمانی تصویب شد.

2.1 کشت سلولی

خط سلول C2 از میوبلاست های موش، هدیه سخاوتمندانه ای از طرف پروفسور ایل بنگال (دانشکده پزشکی راپاپورت، تکنون، اسرائیل) بود. میوبلاست های C2 در 24 چاه و صفحات 100 میلی متر در دمای 37 درجه سانتیگراد و رطوبت 95٪ و تمسفر مونوکسید کربن 5٪ در محیط کشت اصلاح شده Dulbecco (DMEM)، همراه با 10٪ سرم جنین گاو فعال نشده با گرما، 1٪ پنی سیلین / استرپتومایسین و 1٪ L-گلوتامین رشد داده شدند (صنایع زیستی، Bet HaEmek، اسرائیل). برای تمایز با میوتیوب ها، میوبلاست ها در صفحات پوشش داده شده با ژلاتین 0.1٪ قرار داده شدند و تا همریختی 90٪ رشد داده شدند. سپس، محیط با DMEM، همراه با 2٪ سرم اسب فعال نشده با گرما، 1٪ پنی سیلین / استرپتومایسین و 1٪ L-گلوتامین (صنایع زیستی، Bet HaEmek، اسرائیل) جایگزین شد، اینکار هر 48 ساعت به مدت 6 روز انجام شد تا جوش سلولي و تشکيل ميوتوب هاي چند هسته اي به دست آمد. تمایز سلولی موفق با اصلاح MyHC به وسیله وسترن بلات اندازه گیری شد

.