

Signaling Pathways of Cardiac Hypertrophy: A Review Article

مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی قلبی: یک مقاله مروری

Sedigheh Hossinpour Delavar

* صدیقه حسین پور دلاور

Department of Exercise Physiology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.

Abstract

چکیده

Aim: The aim of this study was to investigate the signaling pathways of cardiac hypertrophy. **Methods:** In this study, the types of cardiac hypertrophy and the signaling pathways of cardiac hypertrophy were investigated. We searched for studies related to cardiac hypertrophy and cardiac hypertrophy signaling pathways published in Springer, Hindawi, PubMed, Google Scholar, Scopus, SID and ISC using keywords hypertrophy and cardiac signaling pathways. **Results:** The findings showed that there are several signaling mechanisms in cardiac hypertrophy, which include;

هدف: هدف از این پژوهش، بررسی مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی قلبی بود. **روش:** در این مطالعه انواع هایپرتروفی قلبی و مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی قلب مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات مربوط به هایپرتروفی قلب و مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی قلب منتشر شده را در Springer, Hindawi, PubMed, Google Scholar, Scopus, SID و ISC با استفاده از کلید واژه‌های هایپرتروفی و مسیرهای سیگنالینگ قلبی جستجو کردیم. **یافته‌ها:** یافته‌ها نشان داد که مکانیسم‌های سیگنالینگ متعددی در هایپرتروفی قلب وجود دارد که شامل:

TGF β /TNF α /Mtor/PI3K-AKT-PKB/IGF1/Calcineurin NFAT/ PKC/ MAPK. **Conclusion:** It is concluded that hypertrophy of the heart takes place in two forms, acentric and concentric. Physical activity reduces renal blood flow and as a result, renin is secreted. The increase in renin secretion causes the production and increase of angiotensin II and aldosterone during and immediately after exercise through the AKT/mTOR pathway. On the other hand, IGF1 causes the phosphorylation of IRS-1 and PI3K, resulting in left ventricular hypertrophy.

TGF β /TNF α /Mtor/PI3K-AKT- PKB/IGF1/Calcineurin NFAT/ PKC/ MAPK.

نتیجه‌گیری: چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هایپرتروفی قلب به دو صورت اکستریک و کانستریک صورت می‌گیرد. فعالیت ورزشی باعث کاهش جریان خون کلیوی شده و در نتیجه رنین ترشح می‌شود. افزایش ترشح رنین باعث تولید و افزایش آنژیوتانسین II و آلدسترون در طی و بلافاصله بعد از تمرین بیشتر از طریق مسیر AKT/mTOR از طرفی IGF1 باعث فسفوریلاسیون IRS-1 و PI3K می‌شود و در نتیجه هایپرتروفی بطن چپ اتفاق می‌افتد.

Keywords: Physical Activity, Hypertrophy, Heart.

واژگان کلیدی: فعالیت بدنی، هایپرتروفی، قلب.

* نویسنده مسئول: Email: Delavar2009@yahoo.com

پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۲

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۵



مقدمه

تا سال ۱۹۹۰ مکانیسم های سیگنالینگ بیوشیمیایی و تغییرات در بیان ژن که برای هایپرتروفی قلب مهم هستند شناخته شده نبود (کی^۱ و همکاران، ۲۰۱۱). چنین پدیده ای منجر به سنتز پروتئین و افزایش در اندازه سلول می شود که از ویژگی های برجسته الگوی هایپرتروفی است (تئوز^۲ و همکاران، ۲۰۰۸). هایپرتروفی قلب پاسخ میوکارد به تغییرات محرک های درونی و بیرونی مربوط می شود که افزایش فشار بیومکانیکی را بر قلب تحمیل می کند. و این معمولا با اکوکاردیوگرافی یا برآورد تصویر برداری مغناطیسی از توده بطن چپ، تشخیص داده می شود (باس^۳ و همکاران، ۲۰۱۲؛ مک مولن^۴ و همکاران، ۲۰۰۶).

انواع هایپرتروفی قلبی

هایپرتروفی قلب به دو نوع هایپرتروفی فیزیولوژیک و هایپرتروفی پاتولوژیک تقسیم می شود که این می تواند به دو صورت کانستریک و اکستریک باشد و تغییراتی را در شکل قلب ایجاد می کند که به محرک ها بستگی دارد (تئوز و همکاران، ۲۰۰۸، گروسمن^۵ و همکاران، ۱۹۷۵).

هایپرتروفی فیزیولوژیک پاسخ طبیعی به تمرین و فعالیت بدنی است که به افزایش توده عضلانی میوکارد و توانایی پمپاژ قلب منجر می شود (مونه^۶ و همکاران، ۱۹۹۶). هایپرتروفی فیزیولوژیک اضافه بار حجمی و هایپرتروفی پاتولوژیک اضافه بار فشاری بر میوکارد وارد می کند (آنکور^۷ و همکاران، ۲۰۱۲). هایپرتروفی پاتولوژیک پاسخ میوکارد به بیماری هایی مانند؛ فشار خون بالا، آنفارکتوس میوکارد، بیماری دریچه های قلب و جهش ژنی می باشد. هایپرتروفی پاتولوژیک منجر به افزایش توده عضله قلب و تجمع کلاژن درون میوکارد می شود (لمیتسو^۸ و همکاران، ۲۰۰۱؛ ساگارا^۹ و همکاران، ۲۰۱۲).

در هایپرتروفی پاتولوژیک دیواره های قلب به ویژه بطن چپ ضخیم می شوند در این نوع هایپرتروفی عملکرد پمپ قلب کاهش پیدا می کند و منجر به کاهش عملکرد قلب می شود (باس و همکاران، ۲۰۱۲؛ مک مولن و همکاران، ۲۰۰۶). محرک های پاتولوژیک اضافه بار فشاری تولید می کنند و فشار سیستولی دیواره قلب را افزایش می دهند که منجر به هایپرتروفی کانستریک می شود و به طور نسبی با ویژگی هایی مانند دیواره ضخیم و حفره های کوچک در میوکارد مشخص می شود. در حالی که محرک های فیزیولوژیک اضافه بار حجمی تولید می کنند و فشار دیاستولی دیواره را افزایش می دهد و منجر به هایپرتروفی اکستریک می شود. و به طور نسبی با

1. Kee

2. Teos

3. Buss

4. Mc Mullen

5. Grossman

6. Mone

7. Ankur

8. Lemitsu

9. Sagava

ویژگی هایی مانند حفره های بزرگ و دیواره نازک در میوکارد مشخص می شود (باس و همکاران، ۲۰۰۸).
همکاران، ۱۹۷۵؛ تئوز و همکاران، ۲۰۰۸).

تمرینات ایزوتونیک مانند؛ دویدن، راه رفتن، دوچرخه سواری، شنا کردن باعث می شوند که گروه های عضلانی بزرگ درگیر شوند. اتساع عروقی شدید عضلات اسکلتی باعث هایپرتروفی اکستریک در عروق توسط افزایش برگشت سیاهرگی میوکارد می شود و این باعث اضافه بار حجمی می شود که به وسیله ویژگی هایی مانند حفره های بزرگتر و تغییرات نسبی در ضخامت دیواره قلب منجر می شود (تئوز و همکاران، ۲۰۰۸؛ زاک^۱ و همکاران، ۱۹۸۴). تمرینات ایزومتریک مانند وزنه برداری تنش عضلانی را بیشتر می کند و پیوسته مقاومت افزایش پیدا می کند و باعث تغییرات مکانیکی می شود و فشار اضافی روی قلب ایجاد می کند و منجر به هایپرتروفی کانستریک می شود (باس و همکاران، ۲۰۱۲؛ فایگارد^۲ و همکاران، ۱۹۹۷؛ تئوز و همکاران، زاک و همکاران، ۱۹۸۴).

مسیر های سیگنالینگ هایپرتروفی قلب

مکانیسم های سیگنالینگ متعددی در هایپرتروفی قلب وجود دارد که شامل؛

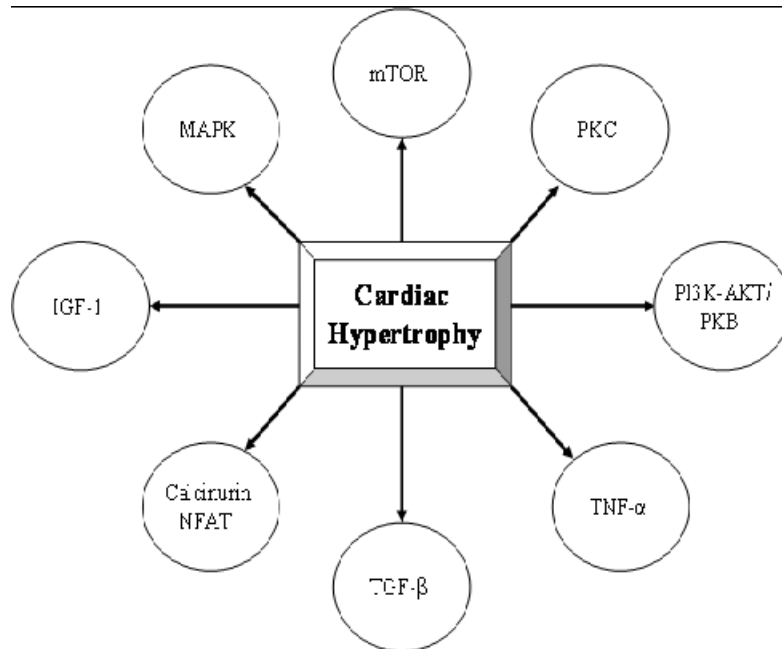
TGFB/TNF α /Mtor/PI3K-AKT-PKB/IGF1/Calcineurin NFAT/ PKC/ MAPK

شکل ۱ مسیر های سیگنالینگ هایپرتروفی قلب را نشان می دهد.

میتوزن فعال شده پروتئین کیناز [MAPK]، پروتئین کیناز c/[PKC]، فاکتور رشد شبه انسولینی [IGF1]، فسفاتیدیل اینوسیتول ۳ کیناز-AKT پروتئین کیناز B/[PI3K-AKT-PKB]، کالس نورین فاکتور هسته ای فعال شده سلول [Calcineurin NFAT]/T /Mtor /فاکتور تومور آلفا [TNF α]، فاکتور رشد انتقال [TGFB]. (آنکور و همکاران، ۲۰۱۲).

¹.Zak

². Fagard



شکل ۱. هايپرتروفي قلبي

نشان داده شده که MAPK نقش خیلی مهمی در القاء و آغاز هايپرتروفي قلب بازی می کند(شيئو^۱ و همکاران^۲، ۲۰۰۲؛ سوئانتو^۳ و همکاران^۴، ۲۰۰۹). مسيرهای سيگنالينگ MAPK شامل سه فسفوريلاز اصلي است شامل؛ ERK(سيگنال خارج سلولي که پروتئين کيناز را تنظيم می کند)، JNK و کيناز P38MAP. JNK و P38 پاسخ اصلي را به عنوان محرک نوع فشاری دارند(کارنو^۳ و همکاران، ۲۰۰۶؛ فورس^۴ و همکاران، ۱۹۹۶). فعاليت MKK3 و MKK6 سيگنال های هايپرتروفي قلب را افزايش می دهند(وانگ^۵ و همکاران، ۱۹۹۸). JNK توسط اضافه بار فشاری فعال می شود و پاسخ هايپرتروفي قلب را توسط فعاليت سيستم آدرنريک بيشتر می کند(راميرز^۶ و همکاران، ۱۹۹۷). بنابراین می توان گفت که JNK و P38 نقش حياتی را در القاء يا آغاز هايپرتروفي قلب بازی می کند(وانگ و همکاران ۱۹۹۸).

نشان داده شده که کالس نورين فاکتور هسته ای فعال شده سلول [Calcineurin NFAT]/T و MAPK به هم وابسته هستند و باعث فعال شدن کالسی نورين در ميوسيت می شوند که اين باعث تنظيم ERK و JNK به دنبال کاهش تنظيم سيگنال های P38 می شوند. بنابراین می توان پیشنهاد داد که کالس نورين NFAT یکی از

1. Shioi

2. Soesanto

3. Karreno

4. Force

5. Wang

6. Ramirez

فاکتورهای احتمالی در هایپرتروفی قلبی است (روهینی^۱ و همکاران، ۲۰۱۰؛ زاک و همکاران، ۱۹۹۷). مطالعات متعددی نشان داده که PKC در هایپرتروفی فیزیولوژیک نقش دارد. PKC توسط کینازی که گیرنده Gq/GH را فعال می کند بیان می شود. و نشان داده شده که کاسی نورین نقش مهمی در فعالیت PKC بازی می کند (دورن^۲ و همکاران، ۱۹۹۹). فاکتور رشد شبه انسولینی [IGF1] به علت تناوب در کانال های پتاسیم برای تولید دپولاریزاسیون پتانسیل عمل، باعث هایپرتروفی قلب می شود. در این فرایند عمل اصلی توسط mAPK و فسفا تبدیل اینوسیتول ۳ کیناز (PI3K) انجام می شود (کیم^۳ و همکاران، ۲۰۰۸). کانال های پتاسیم توسط فعالیت های یکنواخت AKT و ERK به طور مثبت حفظ می شوند. به نظر می رسد کانال های پتاسیمی K در بخش هایی توسط تحریکات شدید AKT و MAPK تنظیم می شوند. بنابراین فعالیت IGF1 از طریق MAPKs و P13K انجام می شود که احتمالاً در هایپرتروفی قلبی نقش دارند (مک مولن و همکاران، ۲۰۰۹؛ تئوز و همکاران، ۲۰۰۸). نشان داده شده که IGF1 در رشد فیزیولوژیک قلب نقش دارد (اودیت^۴ و همکاران، ۲۰۰۴). فعالیت فسفاتیدیل اینوسیتول ۳ کیناز [PI3K] باعث می شود که AKT/PBK در شبکه سارکوپلاسمیک وارد شود. و نشان داده شده که سیگنال های [PI3K-AKT-PKB]، برای رشد فیزیولوژیک قلب مهم هستند و همچنین ثابت شده که [PI3K-AKT-PKB] در هایپرتروفی قلب نقش دارند (اویاگی^۵ و همکاران، ۲۰۱۱، دبوچ^۶ و همکاران، ۲۰۰۶). مکانیسم سیگنالی دیگری که در فعالیت هایپرتروفی قلب نقش دارد mTOR می باشد (کوردی^۷ و همکاران، ۲۰۱۱). mTOR توسط سیگنال های ERK و PI3K فعال می شود که باعث سنتز پروتئین می شود. به علاوه سیگنال های ERK نقش مهمی در توسعه هایپرتروفی قلب به عنوان یکی از مولفه های سیگنالی MAPK بازی می کند. از این گذشته نقش Mtor در توسعه و پیشرفت هایپرتروفی قلب توسط این حقیقت که جلوگیری mTOR به طور معنی داری هایپرتروفی پاتولوژیک را درمان می کند. (کوردی و همکاران، ۲۰۱۱، سوئسانتو و همکاران، ۲۰۰۹). همچنین نشان داده شده که TNF α در شرایط پاتولوژیک تولید می شود و در هایپرتروفی قلب نقش دارد. همچنین نشان داده شده که TNF α فشار اکسیداتیو (SO) را در سلول های قلب توسط تغییر حالت رودکس میتوکندریایی و روزنه های باز انتقالی غشاء قابل نفوذ افزایش می دهد و در نهایت منجر به هایپرتروفی قلب می شوند (بالاکومار^۸ و همکاران، ۲۰۱۰، ماریاپان^۹ و همکاران، ۲۰۰۷).

گیرنده های پروتئین G [GPCRs] نقش مهمی در تنظیم عملکرد و سازگاری قلب به تغییرات در ظرفیت همودینامیک و GPCRs توسط سه مسیر بازی می کند: اولاً دستگاه بتا آدرنرژیک منجر به افزایش در ضربان قلب در پاسخ به اپی نفرین می شود. دوم اینکه بیشتر شدن استیل کولین، کاتکولامین ها را در قلب افزایش می دهد و

1. Rohini

2. Dom

3. Kim

4. Oudit

5. Aoyagi

6. De Bosch

7. Kurdi

8. Balakumar

9. Mariappan



سوم آنژیوتانسین II و گیرنده های آلفا آدرنژیک. که در نهایت باعث هايپرتروفي قلب می شوند (فو^۱ و همکاران، ۲۰۱۲؛ مولکتین^۲ و همکاران، ۲۰۰۱).

نتیجه گیری

هايپرتروفي قلب به دو صورت اکستریک و کانستریک صورت می گیرد. در هايپرتروفي اکستریک افزایش قطر حفره بطن چپ، افزایش شبکه مویرگی، افزایش سارکومرها، اضافه بار حجمی و پیش بار به وجود می آید. در حالی که در هايپرتروفي کانستریک افزایش ضخامت دیواره، افزایش قطر تار عضلانی قلب و اضافه بار فشاری و پس بار را داریم. فعالیت ورزشی باعث کاهش جریان خون کلیوی شده و در نتیجه رنین ترشح می شود. افزایش ترشح رنین باعث تولید و افزایش آنژیوتانسین II و آلدسترون در طی و بلافاصله بعد از تمرین بیشتر از طریق مسیر AKT/mTOR. از طرفی IGF1 باعث فسفوریلاسیون IRS-1 و PI3K می شود و در نتیجه هايپرتروفي بطن چپ اتفاق می افتد.

¹ . Fu

² . Molкетин

منابع

- Ankur, R., Praveen, K., Seema, R., Ashok, K. (2012). Cardiac Hypertrophy: A Review on Pathogenesis and Treatment" International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research 2012; 4(3): 164-167.
- Aoyagi, T., Matsui, T. (2011). Phosphoinositide-3 kinase signaling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Curr Pharm Des*; 17: 1818-1824.
- Balakumar, P., Jagadeesh, G. (2010). Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared. *Pharmacol Res*; 62: 365-383.
- Buss, S.J., Riffel, J.H., Malekar, P., Hagenmueller, M., Asel, C., Zhang, M., et al. (2012). Chronic Akt blockade aggravates pathological hypertrophy and inhibits physiological hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 302: H420-H430.
- DeBosch, B., Treskov, I., Lupu, T.S., Weinheimer, C., Kovacs, A., Courtois, M., et al. (2006). Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation*; 113: 2097-2104.
- Dorn, G.W., Brown, J.H. (1999). signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc Med*; 9: 26-34.
- Carreno, J.E., Apablaza, F., Ocaranza MP, Jalil JE. (2006). Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. *Rev. Esp Cardiol*; 59: 473-486.
- Fagard, R.H. (1997). Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin*; 15: 397-412.
- Force, T., Pombo, C.M., Avruch, J.A., Bonventre, J.V., Kyriakis, J.M. (1996). Stress-activated protein kinases in cardiovascular disease. *Circ Res*; 78: 947-953.
- Fu, Y., Xiao, H., Zhang, Y. (2012). Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling. *Front Biosci*; 4: 1625-1637.
- Grossman, W., Jones, D., McLaurin, L.P. (1975). Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*; 56: 56-64.
- Iemitsu, M., Miyauchi, T., Maeda, S., Sakai, S., Kobayashi, T., Fujii, N., et al. (2001). Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *AJP - Regu Physiol*; 281: R2029-R2036.
- Kee, H.J., Kook, H. (2011). Roles and Targets of Class I and IIa Histone Deacetylases in Cardiac Hypertrophy. *J Biomed Biotech*; 928326.
- Kim, J., Wende, A.R., Sena, S., Theobald, H.A., Soto, J., Sloan, C., et al. (2008). Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Endocrinol*; 22: 2531-2543.
- Kurdi, M., Booz, G.W. (2011). Three 4-letter words of hypertension-related cardiac hypertrophy: TRPC, mTOR, and HDAC. *J Mol Cell Cardiol*; 50: 964-971.



- Mariappan, N., Soorappan, R.N., Haque, M., Sriramula, S., Francis, J. (2007). TNF-alpha-induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic Tempol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*; 293: H2726-H2737.
- McMullen, J.R., Izumo, S. (2006). Role of the insulin-like growth factor 1 (IGF1)/phosphoinositide-3-kinase (PI3K) pathway mediating physiological cardiac hypertrophy. *Novartis Found Symp.*; 274: 90-111.
- McMullen, J.R., Jennings, G.L. (2009). Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. (2009). *Clin Exp Pharmacol Physiol.*; 34: 255-262.
- Molkentin, J.D., Dorn, G.W. (2001). Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol.*; 63: 391-426.
- Mone, S.M., Sanders, S.P., Colan, S.D. (1996). Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation*; 94: 667-672.
- Oudit, G.Y., Sun, H., Kerfant, B.G., Crackower, M.A., Penninger, J.M., Backx, P.H. (2004). The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *J Mol Cell Cardiol.*; 37: 449-471.
- Ramirez, M.T., Sah, V.P., Zhao, X.L., Hunter, J.J., Chien, K.R., Brown JH. (1997). The MEKK-JNK pathway is stimulated by alpha1-adrenergic receptor and ras activation and is associated with in vitro and in vivo cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.*; 272: 14057-14061.
- Rohini, A., Agrawal, N., Koyani, C.N., Singh, R. (2010). Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. *Pharmacol Res.*; 61: 269-280.
- Sagara, S., Osanai, T., Itoh, T., Izumiyama, K., Shibutani, S., Hanada, K., et al. (2012). Over expression of coupling factor 6 attenuates exercise-induced physiological cardiac hypertrophy by inhibiting PI3K/Akt signaling in mice. *J Hypertension.*; 30: 778-786.
- Shioi, T., McMullen, J.R., Kang, P.M., Douglas, P.S., Obata, T., Franke, T.F., et al. (2002). Akt/protein kinase B promotes organ growth in transgenic mice. *Mol Cell Biol.*; 22: 2799-2809.
- Soesanto, W., Lin, H.Y., Hu, E., Lefler, S., Litwin, S.E., Sena, S., et al. (2009). Mammalian target of rapamycin is a critical regulator of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.*; 54: 1321-1327.
- Teos, L.Y., Zhao, A., Alvin, Z., Laurence, G.G., Li, C., Haddad, G.E. (2008). Basal and IGF-I-dependent regulation of potassium channels by MAP kinases and PI3-kinase during eccentric cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*; 295: H1834-H1845.
- Wang, Y., Huang, S., Sah, V.P., Ross, J. Jr., Brown, J.H., Han, J., Chien, K.R. (1998). Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family. *J Biol Chem.*; 273: 2161-2168.
- Zak, R. (1984). *Growth of the Heart in Health and Disease*. Raven Press, New York.