مقاله مروری

نفس، سال ۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۵، صفحات ۱ تا ۱۰

مروری بر فعالیت گیرنده‌های رشدی VEGFR-1 و VEGFR-2 ریوی و پاسخ‌های حاد و مزمن آنها به استرس ورزشی

مهدی یادگاری[۱*]، شادمهر میردار[۱]، غلامرضا حمیدیان[۲]، حسین برنجیان تبریزی[۱]، پریناز مصدق[۳]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۲) گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۳) گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده:

ریه یکی از ارگان‌هایی است که به جهت دارا بودن شبکه مویرگی و درخت نایژه‌ای گسترده، بالاترین بیان فاکتورهای رشدی در سلول‌های آن رخ می دهد. در حالت طبیعی بین بیان فاکتورهای پروآنژیوژنیک و آنتی‌آنژیوژنیک تعادل فیزیولوژیایی برقرار است که این تعادل تحت استرس‌های مختلف از جمله رشد، جراحت، بیماری و فعالیت ورزشی به هم می‌خورد. از جمله مهمترین گیرنده‌های آنژیوژنیکی ریه VEGFR-1 و VEGFR-2 هستند که با سیگنالینگ پیام‌های VEGF، تاثیرات مهمی بر ساختار و عملکرد بافت ریه بر جای می‌گذارند. تمرین ورزشی از طریق سازوکارهای مختلف می‌تواند بر بیان یا فعالیت این گیرنده‌ها اثر گذارد و از این طریق ساختار و عملکرد میتوژنیک بافت ریوی را دچار تغییر نماید. دانش موجود در زمینه پاسخ و سازگاری این گیرنده‌ها در ریه، به پروتکل‌های ورزشی مختلف از وضوح کافی برخوردار نیست.

واژگان کلیدی: VEGFR-1، VEGFR-2، تمرینات ورزشی، آنژیوژنز، ریه

* **نویسنده مسئول:**
مهدی یادگاری، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران،
پست الکترونیک: mehdi.sport313@yahoo.com

مقدمه:

نقش اصلی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)[1] و پیام‌رسانی گیرنده‌های آن (VEGFRs)[2]، رشد سلولهای اندوتلیال[3] است. در عین حال این فاکتورها تاثیر گسترده‌ای بر عملکرد سلول‌های غیر اندوتلیال نیز دارند [۱]. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی قوی‌ترین میتوژن[4] مخصوص سلول‌های اندوتلیال است [۲]. ریه یکی از ارگان‌هایی است که بالاترین میزان بیان VEGF در سلول‌های آن رخ می‌دهد و این پروتئین اثرات فیزیولوژیکی بسیاری در ریه دارد. محور VEGF-VEGFRs (اتصال VEGF به گیرنده‌های آن) در توسعه ساختارهای ریوی در دوران جنینی، رشد و همچنین ترمیم و نگهداری ساختارهای ریوی در دوران بزرگسالی نقش بسزایی دارد. همچنین اثرات سیگنالینگ[5] VEGFR-2 و VEGFR-1 روی سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی، تاثیر ویژه‌ای در بیماری‌های ریوی دارد.

به طور کلی عملکرد VEGF و گیرنده‌های تیروزین کینازی[6] آن در ریه تحت شرایط مختلف می‌تواند متفاوت باشد. به طور مثال، سیگنالینگ VEGFR-2 و VEGFR-1 در بیماری آمفیزم[7] می‌تواند به ترمیم و حفظ ساختارهای مطلوب در ریه منجر شود، در حالی که افزایش بیش از حد سیگنالینگ گیرنده‌ها، ریه را به سمت فشار خون بالا سوق می‌دهد [۴،۳]. سیگنالینگ گیرنده‌های VEGF به طور وسیعی عملکرد سلول‌های اندوتلیال در بافت ریه را از طریق تحریک سنتز نیتریک اکساید[8] (NO) و پروستاسیکلین[9] تحت تاثیر قرار می‌دهد. این اعمال اثرات مهمی بر عملکرد بافت ریه و ویژگی‌های عروق ریه بر جای می‌گذارند. تولید NO و پروستاگلاندین I2[10] (PGI۲) منجر به رگ‌گشایی[11] در گردش خون ریوی و شریان‌های کرونری[12] و در ادامه منجر به کاهش سیستمی فشار خون می‌گردد. چند نوع سلول غیر اندوتلیالی گیرنده‌های VEGF را بیان می‌کنند. از جمله این سلول‌ها در ریه می‌توان به نوموسیت‌های[13] نوع ۲، سلول‌های عضلات صاف دیواره عروق و مسیرهای هوایی، سلول‌های اپیتلیال مسیرهای هوایی، سلول‌های مزنشیمال[14]، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها اشاره کرد. به عنوان مثال نوموسیت‌های نوع ۲ ریوی در حضور VEGF رشد و تمایز می‌یابند. همچنین نقش پیام رسانی VEGFR-2 در پیری ریوی وابسته به سن مشاهده شده است [۶،۵،۳].

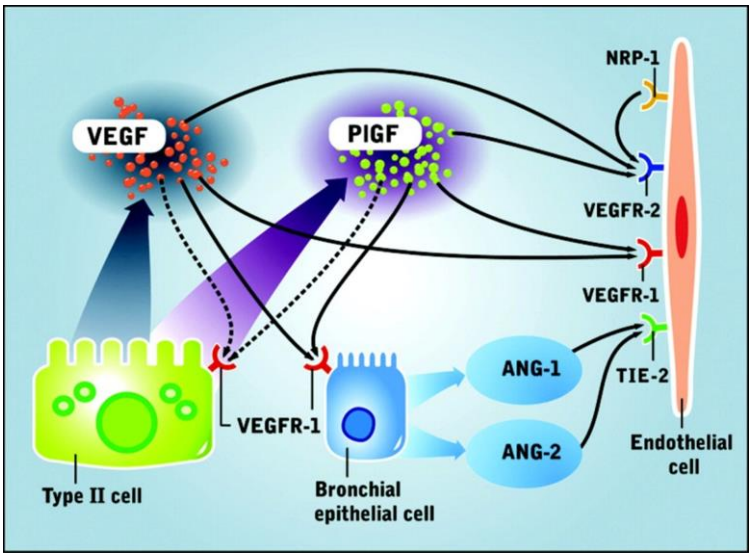
کنترل رونویسی این گیرنده‌ها پیچیده است. هایپوکسی[15] از جمله عوامل مهمی است که بیان ژنی این گیرنده‌ها را تغییر می‌دهد. این عمل ممکن است از طریق عملکرد TNF-α[16] انجام شود. سلول‌های غیر اندوتلیالی همچون سلول‌های اپیتلیالی نوع ۲ ریه، سلول‌های مولد خونساز و سلول‌های سرطانی نیز VEGFR-2 را بیان می‌کنند. گزارش شده است VEGFR-1 و VEGFR-2 قادر می‌باشند پیام‌های سلولی متفاوتی از VEGF به درون سلول منتقل کنند [۷] (شکل ۱).

ریه و شرایط میتوژنیک دوگانه آن

ریه از جمله ارگان‌هایی است که بالاترین حجم عروقی در قسمت‌های مختلف آن، مخصوصا در اطراف حبابچه‌ها، وجود دارد. حبابچه‌هایی که بستر بزرگی جهت تبادل گاز با سطح تنفسی پدید آورده‌اند. گزارش شده است که در شرایط فیزیولوژیک، افزایش عوامل رشدی و حجم عروقی در بافت‌های فعال، منجر به بهبود گردش خون، بهبود انتقال گازهای تنفسی در سطح سلول و تغذیه بهتر بافت می شود [۸]. عوامل رشدی با برهم زدن تعادل آنژیوژنز[17] و پیشبرد فرایندهای پروآنژیوژنیک[18] و مورفوژنیک[19]، تاثیرات مهمی در ساختار و عملکرد ریه در شرایط

1 Vascular Endothelial Growth Factor
2 Vascular Endothelial Growth Factor Receptors
3 Endothelia cells
4 Mitogen
5 Signaling
6 Tyrosine kinase
7 Emphysema
8 Nitric Oxide
9 Prostacyclin
10 Prostaglandin I2
11 Vasodilation
12 Coronary
13 Pneumocytes
14 Mesenchymal cells
15 Hypoxia
16 Tumor Necrosis Factor- alpha
17 Angiogenesis
18 Proangiogenic
19 Morphogenic

فرایندهایی که با مهار مرگ سلولی، رشد عروقی، رشد عضلات صاف و به طور کلی با تکثیر سلولی در ارتباط هستند



شکل ۱ - حضور گیرنده‌های رشدی VEGFR-1 و VEGFR-2 روی سلول‌های نوموسیت ۲، اپیتلیال برونشی و اندوتلیال عروقی ریه [۶].

فیزیولوژیک و پاتولوژیک اعمال می‌کنند. علاوه بر سلول‌های اندوتلیال عروقی، گیرنده های VEGF (VEGFR-1 و VEGFR-2) بر روی طیف وسیعی از سلول‌ها از جمله اپیتلیال مسیرهای هوایی، نوموسیت‌ها و عضله صاف مسیرهای هوایی قرار گرفته‌اند و در رشد و تکثیر آنها موثر هستند. برهم خوردن تعادل فاکتورهای رشدی و ریمدلینگ[1] (تغییرات ساختاری) معیوب در بیماری‌های مختلف تنفسی از جمله برونشیت، آسم و مجموعه COPD[2] گزارش شده است [۹]. علاوه بر بیماری‌ها، تغییرات رشدی، آلودگی‌های محیطی و جوی، تاثیرات ژنتیک و فعالیت‌های ورزشی از جمله عواملی هستند که تغییرات اساسی در تعادل عوامل رشدی-آپوپتوزی[3] پدید می‌آورند که می‌توانند به ریمدلینگ معیوب یا مطلوب در بافت ریه منجر شوند [۱۰-۱۳].

نقش گیرنده‌های VEGF در رشد ریه

مسیر پیام‌رسانی VEGF-VEGFR یک نقش حیاتی در عروق‌زایی جنینی دارد. این نقش در بافت ریه و رشد آن اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. توسعه بستر عروقی در اوایل رشد ریه، تعیین کننده بالیدگی ریه[4] در دوران بلوغ بلوغ است. پیشروی طبیعی آنژیوژنز و واسکولوژنز[5] در ساختن ریه سالم ضروری است. بطور کلی نقش سیگنالینگ VEGFRs در توسعه ساختاری ریه پیچیده و چند بعدی است. با بیان و فعالیت گیرنده‌ها، کانال‌های شاخهای مسیرهای هوایی و سلول‌های مزنشیمال عروقی در طی رشد جنینی گسترش می‌یابند. گزارش شده است که در شرایط آزمایشگاهی، تحریک محور مذکور، باعث بازسازی اپیتلیال و واحدهای مزانشیمال می‌شود. مشاهده شده است شاخه های شریان ریوی محروم از عملکرد VEGF-VEGFR-2 دچار توقف رشد و کولاپس[6] می‌شوند [۵].

سیگنالینگ گیرنده‌ها نه تنها یک سازوکار رشدی و مورفوژنزی حیاتی برای سلول‌های اندوتلیال ریوی است، بلکه تاثیرات حیاتی بر روی نوموسیت‌های نوع ۲ حبابچه نیز دارد. نوموسیت‌های نوع ۲ ریوی قادر به بیان VEGFR-2 و VEGFR-1 هستند و پیام‌رسانی این گیرنده‌ها، تکثیر این سلول‌ها را افزایش می‌دهد. تعامل VEGF با VEGFR-2 نوموسیت‌های نوع ۲ حبابچه، افزایش ساخت پروتئین سورفاکتانت B و C را در پی دارد. مهار VEGFR-2 نه تنها سبب مهار آنژیوژنز و ساخت حبابچه در دوران رشد ریه می‌شود، بلکه این روند

[1] Remodeling
[2] Chronic Obstructive Pulmonary Disease
[3] Apoptotic
[4] Lung maturity
[5] Vasculogenesis
[6] Collapse

رشد ناکافی در دوران بزرگسالی نیز همچنان ادامه خواهد داشت [۱۴-۱۶]. علاوه بر این، مهار موقتی VEGFR-2 سبب کاهش جزایر خونی و کاهش مولکول چسبان پلاکت سلول اندوتلیال[1] و افزایش فعالیت VEGFR-2 در سلول‌های اندوتلیال سبب بهبود این اختلال می‌شود.

به دلیل نقش حیاتی سلول های اندوتلیال و VEGF در دوره رشد ساختاری ریه، اختلال در پیام‌رسانی VEGFRs قبل از تولد و در دوران جنینی، زجر تنفسی و دیسپلازی[2] برونش ریوی را ایجاد می‌کند. دیده شده است که دوز بالای دگزامتازون، سطوح VEGF و بیان VEGFR-2 در دوره رشد ریه را سرکوب نموده و منجر به آمفیزم رت‌های[3] بالغ می‌گردد. این شواهد نشان‌دهنده اهمیت عملکرد مطلوب VEGF-VEGFR-2 در طی دوران رشد سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال ریوی هستند. گزارش شده است که مهار VEGFR با مسدود کننده VEGFR-1 و VEGFR-2 (مانند SU5416[4]) باعث باعث عدم بلوغ ریه در رت‌ها می‌شود. این رت‌ها با ورود به مرحله بلوغ، دچار پرفشاری ریوی می‌گردند [۱۷،۹،۵]. همچنین کاهش VEGF در ریه رت‌ها به دلیل القای هایپروکسی[5]، با آپوپتوز سلول‌های حبابچه و کاهش بیان VEGFR-2 و VEGFR-1 در ارتباط است. گفته شده است القای هایپروکسی با دوز بیش از ۹۵ درصد بین روزهای ششم و چهاردهم پس از تولد، به طور چشمگیری بیان VEGF، VEGFR-1 و VEGFR-2 را کاهش می‌دهد. همچنین توقف رشد حبابچه‌ها در نتیجه مهار VEGFR-2 در هفته اول زندگی، شبیه توقف رشد در نتیجه القای هایپروکسی است. در اثر آسیب گسترده حبابچه ناشی از القای هایپروکسی، ممکن است آسیب دائمی در ریه ایجاد شود و توانایی سلول‌های ریوی در سنتز VEGF و پاسخ پذیری VEGFR-2 برای همیشه مختل گردد [۱۸،۵].

مکانیسم VEGFRs در تکثیر سلولی

فسفریله شدن تیروزین‌های موجود بر روی گیرنده VEGFRs توسط VEGF، منجر به فعال شدن مسیر پیام‌رسانی ERK[6] و MAPK[7] می‌گردد. ERK در واقع مسیر اصلی تکثیر سلولی ناشی از عامل رشد اندوتلیال عروقی است و در هسته سلول‌های اندوتلیال، فاکتورهای نسخه‌برداری مانند Jun-c را فسفریله و فعال می‌کند. این امر در نهایت سبب نسخه‌برداری ژن Fos-c و افزایش تکثیر سلولی می‌گردد [۱۹] (شکل ۲).

ساختار مولکولی VEGFR-1 و VEGFR-2

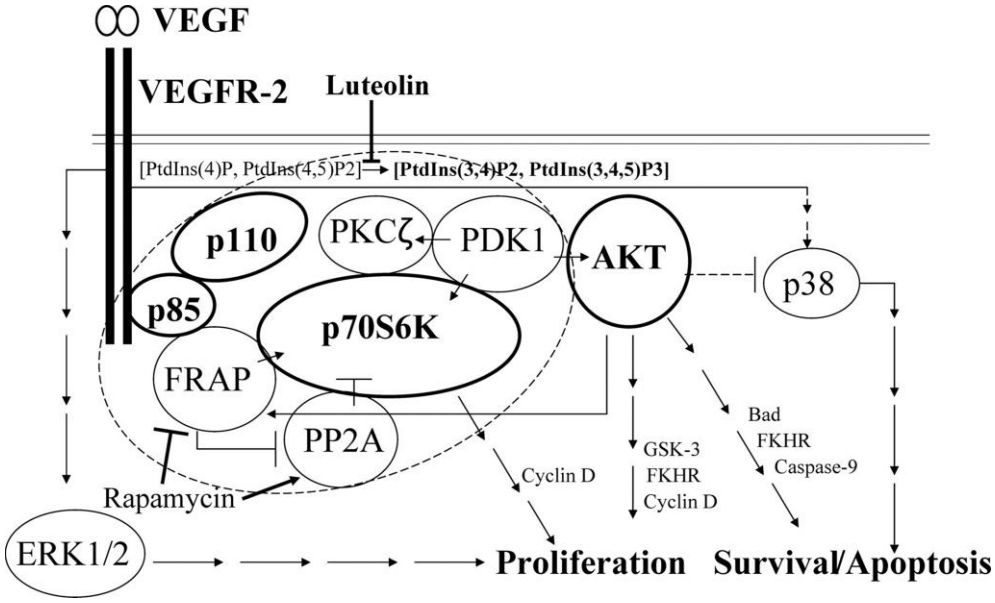
VEGFRs زیرمجموعه خانواده گیرنده‌ای RTK[8] هستند که در یک گروه کلاس‌بندی می‌شوند و به عنوان گیرنده برای فاکتورهای رشدی فیبروبلاست[9] (FGFs) و PDGFs[10] ایفای نقش می‌کنند. VEGFRها یک پهنه برون سلولی[11] مشتمل بر حدود ۷۵۰ آمینواسید باقیمانده[12] می‌باشند که در قالب لایه شبه ایمونوگلوبینی[13] سازمان یافته‌اند. ساختار کریستالی بخشی از دامنه برون سلولی VEGFR-1 به تنهایی و در تعامل با لیگاند، نشان میدهد که دامنه ۲ ایمونوگلوبینی به منزله جایگاهی برای اتصال لیگاند بر روی گیرنده عمل می‌کند [۲۱،۲۰]. علاوه بر این بررسی‌های بیوشیمیایی نشان داده است که دامنه ۳ ایمونوگلوبینی موجود در VEGFR-2 برای تعیین ویژگی اختصاصی جایگاه-لیگاند اهمیت دارد [۲۲]. اتصال متناوب یا پردازش پروتئولیتیک VEGFRs موجب افزایش بیان گونه‌های VEGFR-1، VEGFR-2 و VEGFR-3 با انتهای C کوتاه شده در انسان می‌شود [۲۳].

پیام‌رسانی VEGFRها و راه‌اندازی مسیرهای درون سلولی

پس از اتصال لیگاند، VEGFRها با دیمره شدن خود شرایط را برای کمپلکس و آبشار سیگنالینگ درون سلولی فراهم می‌آورند و در نهایت اثرات ویژه خود را بر جای می‌گذارند. اتصال VEGF به VEGFR-1 باعث فسفریلاسیون تیروزین باقی مانده ۱۲۱۳ می‌شود، در

[1] Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
[8] Dysplasia
[3] Rats
[4] Semaxanib
[11] Hyperoxia

[6] Extracellular Regulated Kinas
[7] Mitogen Activated Protein Kinase
[8] Receptor Tyrosine Kinases
[9] Fibroblast Growth Factors
[10] Platelet-Derived Growth Factor
[11] Extracellular domain
[12] 750-amino-acid-residue
[13] Immunoglobulin (Ig)-like folds



شکل ۲ - سازوکار تکثیر سلولی با سیگنالینگ VEGFRs [۲۰].

حالی که اتصال PlGF[1] به VEGFR-1 باعث فسفریلاسیون ۱۳۰۹ باقیمانده می‌گردد [۲۴]. فعالسازی VEGFR-2 باعث اتوفوسفوریلاسیون[2] چندین باقیمانده باقیمانده تیروزینی در دامنه کینازی[3] می‌شود و در ادامه پروتئین‌هایی شامل پهنه همسانی-۲ Src[4] با فسفوتیروزین[5] تعامل برقرار می‌کنند. تکثیر سلولی ناشی از عملکرد VEGFR-2 با فعالسازی مسیر Erk انجام می‌شود و با کادهرین[6] اندوتلیال عروقی مرتبط است. این تعامل باعث انتقال کاتنین β[7] به هسته و رونویسی ژنی فاکتور القایی افزاینده لنفوئیدی[8] می‌شود. کاتنین β و در در نتیجه مسیر Wnt یک نقش با اهمیت در آنژیوژنز از طریق تنظیم افزایشی ژن VEGF و بیان پروتئین آن در سلول‌های اندوتلیال و همچنین فسفریلاسیون VEGFR-2 ایفا می‌کنند [۲۳]. راه‌اندازی مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کینازAkt/[9] ناشی از پیام‌رسانی VEGFR-2، باعث بقای سلول‌های اندوتلیال، خاموش کردن کاسپاز-۹[10] و پروتئین آپوپتوتیک BAD[11] و همچنین افزایش تولید NO به وسیله سلول‌های اندوتلیال می‌گردد [۲۵]. اتصال لیگاند به VEGFR-2 همچنین زمینه را برای فعالسازی کیناز مرکزی، P۳۸ MAPK[12] و پاکسیلین[13] فراهم می‌آورد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال ممکن می‌شود [۷]. علاوه بر این، تعامل VEGFR-2 با src و تیروزین کیناز مثبت شرایط نفوذ پذیری عروقی را فراهم می‌آورد [۸].

تنظیم فعالیت VEGFRs

فعالیت RTKs[14] (گیرنده‌های تیروزین کینازی VEGF) به وسیله میزان در دسترس بودن لیگاندها تنظیم می‌شود. یکی از ویژگی‌های مهم لیگاند VEGFA این است که بیان ژنی آن در شرایط هایپوکسی به طور چشمگیری دچار تنظیم افزایشی می‌گردد. هایپوکسی باعث ثبات فاکتور القایی هایپوکسی (HIFs)[15] می‌شود. HIFs به عناصر ویژه پروموتور که بر روی ناحیه پروموتوری VEGFA هستند متصل می‌گردد. به طور مشابه بیان VEGFR-1 به طور

[1] Placental growth factor
[2] Autophosphorylation
[3] Kinase insert domain
[4] Src homology-2 domain (SHP
[5] Phosphotyrosine
[6] Cadherin
[7] Catenin beta
[8] Lymphoid-enhancer factor-induced
[9] Phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway

[10] Caspase-9
[11] Bcl-2-associated death promoter protein
[12] P38 mitogen-activated protein kinases
[21] Paxillin
[14] Receptor Tyrosine Kinases
[15] Hypoxia-inducible factors

مستقیم به وسیله HIFs تنظیم می‌شود. VEGFR-2 نیز در طول هایپوکسی دچار تنظیم مثبت می‌گردد، اما نقش زیررده‌های مختلف HIFs در این تنظیمات به طور کامل مشخص نشده است. اگرچه تنظیم مثبت فعالیت VEGFR2 از طریق تعامل با G پروتئین[1] ۱۱αq/GαG شکل می‌گیرد، اما تاکنون جزئیات مولکولی این تنظیم به روشنی مشخص نشده است [۲۷،۲۶]. تنظیم منفی فعالیت RTKs برای محدود کردن پاسخ سلول‌های هدف اهمیت زیادی دارد. نشان داده شده است که فعال سازی VEGFR-2 به شدت توسط SHP۱[2] و SHP2 سرکوب می‌شود. همچنین تخریب سریع از طریق مسیر پروتئازوم[3] و یا درونی‌سازی گیرنده و تخریب در لیزوزوم از دیگر روش‌های تنظیم منفی فعالیت خانواده RTK می‌باشد. اندوسیتوز سریع و کنترل شده و غیر فعال کردن VEGFR-2 در پاسخ دقیق و موضعی به بیان بالای VEGF از اهمیت بالایی برخوردار است. درونی‌سازی و تخریب VEGFR-2 نیازمند فسفریلاسیون C انتهایی در دم گیرنده می‌باشد که توسط پروتئین کیناز-C[4] (PKC) انجام می‌شود [۲۸]. با این حال تحلیل دقیقی از نقش مسیر پروتئازوم در سرکوب VEGFRs انجام نشده است.

پاسخ گیرنده‌های VEGFRs به استرس ورزشی

استرس ورزشی از طریق سازوکارهای مختلف محرکی برای فعالیت محور VEGF-VEGFRs و فعالیت‌های آنژیوژنیک است. محرک‌های آنژیوژنیک ناشی از فعالیت ورزشی، مجموعه‌ای از عواملی هستند که موجب تحریک نفوذپذیری، مهاجرت، بقا و تکثیر سلولی می‌شوند. عوامل مختلفی زمینه‌ساز این رخدادها در بافت‌های فعال هنگام فعالیت ورزشی می‌گردند. مهمترین این عوامل هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع دهنده‌های عروق، انقباض عضلانی، برخی از سایتوکاین‌ها و انواع کشش‌ها هستند. با وجود تحقیقات وسیعی که صورت گرفته، هنوز معلوم نیست که هر کدام از این عوامل چه سهمی را در فرایندهای آنژیوژنیک بر عهده دارند.

هایپوکسی یکی از عوامل تحریک‌کننده برای بیان فاکتورهای پروآنژیوژنیک با ورزش است. هایپوکسی به موقعیت‌های کلینیکی یا محیطی اطلاق می‌شود که هموستاز اکسیژن بافتی را به مخاطره می‌اندازد. در این شرایط سلول‌های هسته‌دار قادرند به کمبود اکسیژن پاسخ دهند [۲۹]. هایپوکسی می‌تواند به طور مستقیم سبب تنظیم بیان گیرنده‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 شود. همچنین هایپوکسی می‌تواند بدون تغییر در میل ترکیبی VEGF به VEGFR-2، تعداد جایگاه‌های اتصالی برای پیوند VEGF به این گیرنده را افزایش دهد [۳۱،۳۰]. تحقیقاتی که به بررسی تاثیر هایپوکسی بر لیگاندهای رشدی (پروتئین‌های متصل شونده به گیرنده‌ها) پرداخته‌اند عموما در یک راستا هستند و نشان از افزایش بیان آنها دارند. اما تحقیقاتی که بر روی گیرنده‌های فاکتورهای رشدی انجام شده‌اند محدود و متناقض می‌باشند. بررسی‌ها نشان می‌دهد اجرای فعالیت‌های ورزشی شدید نیز سبب ایجاد هایپوکسی موضعی در سلول‌های فعال می‌شود. همچنین استرس‌های ورزشی از طریق مکانیسم‌های دیگری چون افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، رهاسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، برهم زدن شارژ انرژی سلول و ایجاد تنش‌های برشی[5] در عروق می‌توانند باعث تغییر بیان فاکتورهای آنژیوژنیک شوند. بنابراین فعالیت‌های ورزشی به عنوان یک محرک قوی در تنظیم فاکتورهای رشدی مطرح هستند، اما پروتکل‌های ورزشی مختلف می‌توانند تاثیرات متفاوتی داشته باشند و در این زمینه عموما بافت‌ها پاسخ‌های متفاوتی به فعالیت ورزشی دارند [۲۶،۱۰].

یادگاری و همکاران (۱۳۹۵) گزارش کردند یک دوره تمرینات تناوبی شدید قادر است به طور معناداری بیان گیرنده VEGFR-2 در پارانشیم ریوی را افزایش دهد. آن‌ها همچنین گزارش کردند که بین بیان VEGFR-2 و افزایش فعالیت‌های میتوژنیک در ریه ارتباط مستقیم برقرار است. وجود هایپوکسی موقت یکی از مکانیسم‌های احتمالی برای چنین پیامدی با اجرای تمرینات تناوبی در

[1] G protein
[2] Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1
[3] Proteasome
[4] Protein kinase C
[5] Shear stresses

گزارش‌های آنها بود [۴]. در تناقض با این یافته‌ها، Olfert و همکاران (۲۰۰۱) به بررسی تاثیر هایپوکسی بر پاسخ فاکتورهای پروآنژیوژنیک به تمرینات ورزشی پرداختند. آنالیز نورترن بلات نشان داد هایپوکسی مزمن بیان ژن VEGF، VEGFR-1 و VEGFR-2 در حالت استراحت را کاهش می‌دهد. همچنین بیان VEGF در هر دو گروه در پاسخ به فعالیت ورزشی کاهش می‌یابد. محققان نتیجه گرفتند قرارگیری در معرض هایپوکسی به صورت طولانی مدت باعث کاهش بیان ژنی VEGF و گیرنده‌های شماره ۱ و ۲ می‌شود [۳۲].

تمرین استقامتی سبب افزایش سرعت جریان خون به میزان ۵ تا ۶ برابر و تمرینات قدرتی سبب افزایش ۳ تا ۴ برابری در جریان خون می‌شوند. منظور از تنش برشی نیروی هیدرودینامیکی موازی با جداره عروق است که از اصطکاک جریان خون با جداره عروق حاصل می‌گردد. نقش نیروهای هیدرودینامیکی به عنوان محرک آنژیوژنیکی زمانی مشخص شد که محققین متوجه شدند بیشتر جوانه‌های عروقی در محل‌هایی از رگ که بیشترین انحنا را دارند ایجاد می‌شوند [۳۳]. تنش برشی از طریق فعال‌سازی کانال‌های یونی به ویژه کانال‌های پتاسیمی موجب تولید نیتریک اکساید می‌گردند [۳۴]. این تغییرات موجب فعال‌سازی گیرنده‌های تیروزین کینازی به ویژه VEGFR-2 و فسفریله شدن Tie2 می‌شود [۳۵]. با افزایش mRNA و پروتئین گیرنده‌های مکانیکی یعنی اینتگرین[1] که در محل چسبنده موضعی روی سطح آبلومینال[2] سلول اندوتلیال جمع شده‌اند، فعال‌سازی صورت می‌گیرد. با فعال‌سازی و اتصال آنها به لیگاندهای ویژه در ماتریکس خارج سلولی، فرایند رونویسی از فاکتورهای پروآنژیوژنیک تحریک می‌شود [۳۶].

مولکول نیتریک اکسید که در اثر عملکرد آنزیم نیتریک‌اکسیدسنتاز (NOS)[3] پس از فعال شدن VEGFR-2 بیان می‌شود، یکی از واسطه‌های اصلی در مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به عامل رشد اندوتلیال عروقی است. فعالیت هوازی بلند مدت، افزایش در جریان خون و در نتیجه افزایش در تنش برشی را به دنبال دارد. فشار برشی ناشی از تمرین ورزشی یک تحریک‌کننده مهم نیتریک اکسید است. بعلاوه پروتئین‌های شوکی حرارتی (HSP)[4] در بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، نقش مهمی در هموستاز طبیعی سلول و محافظت سلول‌ها از آسیب، در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا دارند. تمرین یک محرک فیزیولوژیکی برای عامل HSP90 می‌باشد. مطالعات متعدد تعامل eNOS با HSP90 را نشان داده‌اند. همچنین HIF-۱ نیز ممکن است باعث افزایش ژن و پروتئین eNOS [5] در طی تمرین شود و از این طریق تولید نیتریک اکساید را که یک محرک برای تولید VEGF می‌باشد، افزایش دهد [۳۷]. نیتریک اکساید به طور طبیعی توسط اندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی افزایش تنش برشی ترشح می‌شود. نیتریک اکساید از اسیدآمینه ال-آرژنین[6] توسط انواع مختلفی از سلول‌ها سنتز می‌شود [۳۸]. منبع اصلی تولید نیتریک اکساید، سلول‌های اندوتلیال عروقی هستند که در طی تمرین ورزشی و افزایش تنش برشی فعال می‌شوند. تنش برشی با تاثیر بر روی حسگرهای مکانیکی (پروتئین G [7]، کانالهای یونی و اینتگرین) که در غشای سلول‌های اندوتلیال قرار دارند، از طریق چهار مسیر انتقال پیام مکانیکی، یعنی مسیرهای Raf/Ras/ERK/MEK، Src-c، پروتئین شوکی گرمایی (HSP90) و مسیر فاکتور قابل القا هایپوکسی ۱ (HIF-۱) [8] موجب فعال‌سازی eNOS و نهایتا تولید NO می‌شود. در طی مراحل اولیه رخدادهای پروآنژیوژنیکی، تنظیم افزایشی VEGF و VEGFR-2 به القای تنش برشی و آزاد شدن NO وابسته است [۳۹].

در همین رابطه گزارش شده پس از یک پروتکل ۸ هفته‌ای، تمرینات هوازی شنا نشان دادند تراکم مویرگی در رت‌های پیر تمرین دیده به طور قابل ملاحظه‌ای از رت‌های پیر تمرین نکرده بالاتر بود. علاوه بر این، سطح

[1] Integrin
[2] Abluminal
[3] Nitric Oxide Synthase
[4] Heat Shock Protein
[5] Endothelial nitric oxide synthase
[6] L-arginine
[7] G-protein
[8] Hypoxia Inducible Factor-1

mRNA و پروتئین VEGF، VEGFR-1 و VEGFR-2 در رت‌های تمرین کرده سالمند از رت‌های بدون تمرین سالمند به طور معناداری بیشتر بود. یافته‌ها بیانگر مطابقت فسفریلاسیون Akt و eNOS با تغییرات سطوح پروتئین VEGF بود. این یافته‌ها خاطر نشان کردند فعالیت ورزشی می‌تواند سرعت کاهش فرایندهای آنژیوژنیکی مرتبط با سن را کاهش دهد و با فعال‌سازی آبشارهای درون سلولی با محوریت VEGF-VEGFR-NO ، آنژیوژنز را فعال نماید [۴۰].

نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد در حالت طبیعی بین بیان فاکتورهای پروآنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک تعادل فیزیولوژیایی برقرار است که این تعادل تحت تاثیر استرس‌های مختلف از جمله رشد، جراحت، بیماری و فعالیت ورزشی از بین می‌رود. از جمله مهمترین گیرنده‌های آنژیوژنیکی عبارتند از VEGFR-1 و VEGFR-2 که بر روی بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اپیتلیالی و اندوتلیالی به طور عام و بر روی سلول‌های نوموسیت نوع ۲، سلول‌های عضلات صاف دیواره عروق و مسیرهای هوایی، اپیتلیال مسیرهای هوایی، سلول‌های مزنشیمال، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در ریه به طور خاص قرار دارند و با سیگنالینگ اعمال بیولوژیک VEGF، تاثیرات مهمی بر ساختار و عملکرد ریه بر جای می‌گذارند. به طور کلی سیگنالینگ این گیرنده‌ها به القای نفوذپذیری، تکثیر، مهاجرت و بقای سلولی منجر می‌شود و از این طریق اتفاقات مهمی در بافت ریه از جمله ساخت عروق و مهار آپوپتوز، کاهش فشار خون ریوی، تکثیر نوموسیت ۲ و ترمیم سلولی در شرایط آمفیزم رقم می‌خورد. استرس ورزشی از طریق سازوکارها و القای تحریکات مختلف می‌تواند بیان و فعالیت این گیرنده‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. برخی از این تحریکات عبارتند از: هایپوکسی موضعی، نیروهای همودینامیک خون، تولید متابولیت‌هایی از جمله لاکتات و آدنوزین، افزایش تولید اتساع دهنده‌های عروقی چون NO، انقباضات عضلانی، افزایش بیان سایتوکین‌ها و همچنین انواعی از کشش‌ها. به نظر می‌رسد نوع پروتکل ورزشی در پاسخ این گیرنده‌ها به فعالیت ورزشی تاثیر گذار باشد. همچنین شواهد دال بر این است که VEGFR-2 به نسبت VEGFR-1 بیشتر در اوایل دوره تمرینی تحت تاثیر قرار می‌گیرد و بیان آن در زمان محدودی پس از قطع تمرین به سطوح پایه خود برمی‌گردد.

منابع:

1) Yadegari M, Ravasi AA, Choobineh S. Examination of VEGF and cortisol serum response to a single bout progressive aerobic exercise in non-athletic men. Sport Physiology & Management Investigations. 2012;9. (In Persian)
2) Mirdar Sh, Hamidian Gh, Yadegari M, Tracking of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 and Pulmonary Vascular Volume after 6 Weeks of High Intensity Interval Training. Sport Biosciences. 2018;10(1):13-24
3) Voelkel NF, Douglas IS, Nicolls M. Angiogenesis in chronic lung disease. Chest Journal. 2007;131(3):874-879.
4) Yadegari M, Mirdar SH, Hamidian GH. Effect of 9-weeks high-intensity interval training on Mitogenic activities in lung tissue. Nafas Journal. 2017;2(4). (In Persian)
5) Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2006;290(2):L209-L221.
6) Mura M, dos Santos CC, Stewart D, Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. Journal of Applied Physiology. 2004;97(5):1605-1617.
7) Zachary I, Gliki G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. Cardiovascular research. 2001;49(3):568-581.
8) Keong CC, Singh HJ, Singh R. Effects of palm vitamin E supplementation on exercise-induced oxidative stress and endurance performance in the heat. Journal of Sports Science & Medicine. 2006;5(4):629.
9) Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulianis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe. Respiratory Research. 2006;7(1):128.
10) Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? Journal of Applied Physiology. 2004;97(3):1119-1128.
11) Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2009;457(5):963-977.
12) Yadegari M, Mirdar SH, Hamidian GH. The effect of a high-intensity interval training period on structural changes in lung

Parenchyma-non-parenchymal. Daneshvar Medicine. 2016;23(124):51-60.
13) Yadegari M, Riahi S, Mirdar SH, Hamidian GH, Yosefpor M, Riahi F. Immunohistochemical detection of apoptotic factors Bax and Bcl-2 in the lung alveoli, followed by six weeks of high intensity exercise training. Daneshvar Medicine. 2017;24(129):31-40.
14) Mura M, Binnie M, Han B, et al. Functions of type II pneumocyte-derived vascular endothelial growth factor in alveolar structure, acute inflammation, and vascular permeability. The American Journal of Pathology. 2010;176(4):1725-1734.
15) Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. Early Human Development. 2007;83(12):789-794.
16) Grubor B, Meyerholz D, Lazic T, et al. Regulation of surfactant protein and defensin mRNA expression in cultured ovine type II pneumocytes by all-trans retinoic acid and VEGF. International Journal of Experimental Pathology. 2006;87(5):393-403.
17) Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. Trends in Biochemical Sciences. 2003;28(9):488-494.
18) McLoughlin P, Keane MP. Physiological and pathological angiogenesis in the adult pulmonary circulation. Comprehensive Physiology. 2011;1(3):1473-1508.
19) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature Medicine. 2003;9(6):669-676.
20) Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. IUBMB Life. 2009;61(9):915-922.
21) Christinger HW, Fuh G, de Vos AM, Wiesmann C. The crystal structure of placental growth factor in complex with domain 2 of vascular endothelial growth factor receptor-1. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(11):10382-10388.
22) Fuh G, Li B, Crowley C, Cunningham B, Wells JA. Requirements for binding and signaling of the kinase domain receptor for vascular endothelial growth factor. Journal of Biological Chemistry. 1998;273(18):11197-11204.
23) Skurk C, Maatz H, Rocnik E, Bialik A, Force T, Walsh K. Glycogen-synthase kinase3β/β-catenin axis promotes angiogenesis through activation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. Circulation Research. 2005;96(3):308-318.
24) Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra-and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. Nature Medicine. 2003;9(7):936-943.
25) Fujio Y, Walsh K. Akt mediates cytoprotection of endothelial cells by vascular endothelial growth factor in an anchorage-dependent manner. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(23):16349-16354.
26) Brown M, Hudlicka O. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. Angiogenesis. 2003;6(1):1-14.
27) Zeng H, Zhao D, Yang S, Datta K, Mukhopadhyay D. Heterotrimeric Gαq/Gα11 proteins function upstream of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 (KDR) phosphorylation in vascular permeability factor/VEGF signaling. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(23):20738-20745.
28) Singh AJ, Meyer RD, Band H, Rahimi N. The carboxyl terminus of VEGFR-2 is required for PKC-mediated down-regulation. Molecular Biology of the Cell. 2005;16(4):2106-2118.
29) Breen E, Johnson E, Wagner H, Tseng H, Sung L, Wagner P. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. Journal of Applied Physiology. 1996;81(1):355-3561.
30) Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling? In control of vascular function. Nature Reviews Molecular cell Biology. 2006;7(5):359-371.
31) Yamaji-Kegan K, Su Q, Angelini DJ, Champion HC, Johns RA. Hypoxia-induced mitogenic factor has proangiogenic and proinflammatory effects in the lung via VEGF and VEGF receptor-2. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2006;291(6):L1159-L1168.
32) Olfert IM, Breen EC, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Chronic hypoxia attenuates resting and exercise-induced VEGF, flt-1, and flk-1 mRNA levels in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2001;90(4):1532-1538.
33) Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. Journal of Vascular Research. 2009;46(5):504-512.
34) Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries. Medical & Biological Engineering & Computing. 2008;46(5):451-460.
35) Lee HJ, Koh GY. Shear stress activates Tie2 receptor tyrosine kinase in human endothelial

cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2003;304(2):399-404.
36) Jalali S, del Pozo MA, Chen KD, et al. Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(3):1042-1046.
37) Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. Pharmacology & Therapeutics. 2004;102(1):87-96.
38) Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. Circulation. 2006;113(13):1708-1714.
39) Jones MK, Tsugawa K, Tarnawski AS, Baatar D. Dual actions of nitric oxide on angiogenesis: possible roles of PKC, ERK, and AP-1. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2004;318(2):520-528.
40) Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Miyauchi T. Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;291(3):H1290-H1298.

Nafas, Vol. 3, No. 4, Winter 2017, Pages: 1-10

Review Article

An overview on VEGFR-1 and VEGFR-2 growth receptors of lung and their acute and chronic responses to exercise stress

Mehdi Yadegari[1*], Shadmehr Mirdar[1], GholamReza Hamidian[2], Hoseyn Berenjeian Tabrizi[1], Parinaz mosadegh[3]

1) Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran
2) Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz University, Tabriz, Iran
3) Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract:
The Lung is an organ with wide capillary network and bronchial tree with the highest expression of growth factors in its cells. There is physiological balance between antiangiogenic and proangiogenic factors expression in normal situation, but this balance would be destroyed because of various stressors like growth, injury, different diseases and exercise training. VEGFR-1 and VEGFR-2 are the most important angiogenic receptors in lung with important effects on structure and function of lung tissue via VEGF signaling. The Exercise training can affect the expression or activity of these receptors through various mechanisms and thereby change lung mitogenic structure and function. The available knowledge about the response and compatibility of these receptors in the lung to the various exercise trainings is not clear enough.
Keywords: VEGFR-1, VEGFR-2, Execise Training, Angiogenesis, Lung

[*] **Corresponding Author**:
Mehdi Yadegari, PhD. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran. Email: mehdi.sport313@yahoo.com