پروتئین‌های شبه آنژیوپوئیتین



● **دکتر فریبا نباتچیان**

دکترای بیوشیمی پزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com



● **علی صادقزاده**

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

alisadeghy74@gmail.com

❑ چکیده

چاقی و بیماری‌های متابولیک مربوطه مانند دیابت نوع ۲، فشـــار خون بالا و هیپرلیپیدمی و در نتیجه، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی از مسائل شایع پزشکی و اجتماعی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. بنابراین درک اساس مولکولی زمینه‌ای چاقی و بیماری‌های متابولیـــک مربوط به آن به منظور توســـعه پیشـــگیری و روش‌های درمانـــی مؤثر در مقابل چنین شـــرایطی دارای اهمیت است.

آنژیوپوئتین (angpt) عضوی از خانواده فاکتورهای رشد عروقی است که در فرآیند رگ زایی در دوره جنینی و پس از تولد دخالت دارد. سیگنالینگ آنژیوپوئتین به طور مستقیم با رگ زایی، فرآیندی که طی آن شریان‌ها و رگ‌های جدید از رگ‌های خونی قبلی ایجاد می‌شوند، ارتباط دارد.

اخیراً، یک خانواده از پروتئین‌ها که ســـاختار مشـــابهی با فاکتورهـــای تنظیمی آنژیوژنیک یعنـــی آنژیوپوئتین ها دارند شناســـایی شـــده و تحت عنوان پروتئین‌های مشابه آنژیوپوئتیـــن (Angptls) نـــام گذاری شـــده‌اند. چندین مطالعه نشـــان می‌دهد که بیشـــتر ایـــن پروتئین‌ها دارای پتاسیل عملکردی در تنظیم رگ زایی هستند و زیرگروهی از آن‌ها دارای نقش در تنظیم گلوکز، لیپید و متابولیســـم انرژی می‌باشند.

تنظیم متابولیســـم انرژی پستانداران یک فرآیند پیچیده شـــامل هورمون‌های متعدد، عوامل رونویســـی و آبشارهای انتقال ســـیگنال اســـت. بســـیاری از تنظیمات به وســـیله فاکتورهای ترشـــحی که اطلاعـــات را از اندامی به دیگری می‌برند، اتفاق می افتند.

واژه‌های کلیدی: پروتئین شبه آنژیوپوئتین، آنژیوپوئتین، سندرم متابولیک

❑ مقدمه

❑ سندرم متابولیک

سندرم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات در متابولیسم بدن اســـت که احتمال بروز بســـیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌هـــای قلبی – عروقی، دیابت و پرفشـــاری خون را افزایش داده و مرگ و میر ناشـــی از ایـــن بیماری‌ها را در شخص مبتلا سبب می‌گردد. در حال حاضر شیوع چاقی و به دنبال آن سندرم متابولیک در دنیا رو به افزایش است و از هر چهار نفر یک نفر به این اختلال مبتلا است.

این سندرم با وجود همزمان حداقل سه اختلال از موارد زیر در یک فرد تعریف می‌شود:

۱- چاقی شکمی

۲- افزایش قند خون یا کاهش اثر انسولین در بدن

۳- افزایش چربی خون (هیپرتری گلیسریدمی)

۴- کاهش HDL خون

۵- افزایش فشار خون

در بیشـــتر افراد، اضافه وزن و چاقی شکمی اولین عامل خطرساز سندرم متابولیک بوده که خود منشأ بروز اختلالات

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

دیگـــر این عارضه مانند کاهش اثر انســـولین و افزایش قند خون و همچنین افزایش چربی خون می‌باشد. انسولین یکی از هورمون‌های حیاتی برای تنظیم ســـوخت و ساز و مصرف انرژی در بدن می‌باشـــد. بعد از خوردن مواد غذایی، مقدار زیادی قند در گردش خون تجمع می‌یابد که باید به سرعت از جریان خون به داخل ســـلول منتقل شود. اما چاقی بیش از حد و انباشـــته شدن چربی دور شکم از عملکرد انسولین کاسته و سلول‌های بدن را در مقابل انسولین مقاوم می‌کند. به طوری که بدن باید مقدار بیشتری انسولین ترشح کند، به همین دلیل افراد چاق همزمان قند خون و میزان انســـولین خونشـــان بالا می‌رود و سلول‌ها به تدریج بیشتر و بیشتر در مقابل انسولین مقاومت نشان می‌دهند.

یکـــی از شـــایع‌ترین بیماری‌هایی که به دنبال ســـندرم متابولیک ایجاد می‌شـــود، کبد چرب اســـت کـــه اکثراً در افراد چاق مشاهده می‌شـــود. در این بیماری، چربی اضافی بدن داخل کبد انباشـــته می‌شـــود که این باعث اختلال در عملکـــرد کبد و همچنین باعث التهـــاب در بافت این عضو مهم می‌شـــود. اگر این وضعیت ادامـــه پیدا کند، بافت کبد به شکل جبران ناپذیری آســـیب می‌بیند و کبد دیگر قادر به انجـــام وظایف خود نخواهد بود. عدم درمان کبد چرب و کاهش وزن، می‌تواند در دراز مدت باعث پیشرفت بیماری و بروز سیروز کبدی و یا سرطان کبد شود (۱).

❑ آنژیوپوئتین

آنژیوپوئتیـــن (angiopoietin) عضـــوی از خانـــواده فاکتورهای رشـــد عروقی اســـت که در فرآینـــد رگ زایی در دوره جنینـــی و پس از تولد دخالت دارد. ســـیگنالینگ آنژیوپوئتین به طور مســـتقیم با رگ زایی، فرآیندی که طی آن شریان‌ها و رگ‌های جدید از رگ‌های خونی قبلی ایجاد می‌شـــوند، ارتباط دارد. فرآینـــد رگ زایی در طول انجماد، مهاجرت ســـلول‌های اندوتلیال، تکثیر ســـلول‌ها و پایداری و ناپایداری عروق خونی انجـــام می‌پذیرد. چندین پروتئین آنژیوپوئتین تاکنون شناسایی شده است (۲).

از لحاظ ساختاری آنژیوپوئتین ها دارای دومین خوشه‌ای N ترمینـــال، دومین مارپیچ مرکزی، ناحیه اتصال و دومین شبه فیبرینوژنی C ترمینال که مسئول اتصال بین لیگاند و گیرنده است، می‌باشند.

تعامل جمعی بین آنژیوپوئتین ها، گیرنده‌های تیروزین کیناز، فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده‌های آن‌ها، دو مسیر سیگنالینگ Tie-1 و Tie-2 را تشکیل می‌دهند. دو مســـیر گیرنده به عنـــوان یک نتیجـــه از نقش خود در واسطه سیگنال‌های ســـلولی به وسیله القاء فسفوریلاسیون تیروزین‌هـــای خاص نامگذاری می‌شـــوند. این به نوبه خود باعث اتصال و فعال شـــدن آنزیم‌های داخل ســـلولی پایین دست فرآیندی به نام «سیگنالینگ سلول» می‌شود.

پروتئین‌های آنژیوپوئتین شـــماره ۱ تـــا ۴، لیگاندهای گیرنده‌های Tie-2 هســـتند. Tie-1 و Tie-2 هترودایمر هســـتند تا ســـیگنال انتقال Tie-2 را برای توسعه و بلوغ عروقی تعدیـــل و تقویت نمایند. گیرنده‌های تیروزین کیناز معمولاً بر روی سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژ های اختصاصی برای پاسخ ایمنی بیان می‌شوند (۳).

آنژیوپوئتیـــن ۱، یک پلی پپتید ۴۹۸ اســـید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۵۷ کیلو دالتون اســـت و آنژیوپوئتین ۲ یک پلی پپتید با ۴۹۶ اســـید آمینه می‌باشـــد. آنژیوپوئتین ۱، فاکتور رشـــد تولید شده توسط ســـلول‌های حمایت کننده عروق، ســـلول‌های تخصصی در کلیه‌ها و سلول‌های کبدی اســـت. این عامل رشـــد همچنین یک گلیکوپروتئین است و به عنوان آگونیســـت برای گیرنده تیروزین در سلول‌های اندوتلیـــال یافت می‌شـــود. ســـیگنالینگ آنژیوپوئتین ۱ و تیروزین کیناز برای تنظیم رگ‌های خونی و ثبات عروق بالغ ضروری اســـت. بیان آنژیوپوئتین-۲ در غیاب فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) منجر به مرگ سلول آندوتلیال و رگرسیون عروقی می‌شود.

افزایش سطح آنژیوپوئتین ۲، رگ زایی تومور، متاستاز و التهاب را افزایش می‌دهد.

همچنین نشـــان داده شـــده اســـت که عدم تعادل بین سیگنالینگ آنژیوپوئتین ۱ و ۲ می‌تواند مستقل از یکدیگر عمل کند یعنی یک عامل آنژیوپوئتین می‌تواند در ســـطح بالا، سیگنال‌ها را نشان دهد در حالی که عامل آنژیوپوئتیگ دیگر در سیگنال اولیه باقی بماند.

از بیـــن بـــردن آنژیوپوئتین و مســـیر تیروزین کیناز در بیماری‌های مرتبـــط با خون مانند دیابت، مالاریا و فشـــار

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

خون ریوی رایج است.

این نیاز با افزایش نسبت آنژیوپوئیتین-۲ و ۱ در سرم خون نشان داده شده است. تحقیقات در مورد آنژیوپوئیتین-۲ نشان داد که در شروع شوک سپتیک دخیل است و ترکیبی از تب و سطح بالایی از آنژیوپوئیتین-۲ با چشم‌انداز بیشتر توسعه شوک سپتیک ارتباط دارد. همچنین آنژیوپوئیتین-۲ یک نشانگر برای بیماری‌های قلبی - عروقی اولیه در کودکان مبتلا به دیالیز مزمن است (۳).

❑ پروتئین‌های شبه آنژیوپوئتین

اخیراً، یک خانواده از پروتئین‌ها که ساختار مشابهی با فاکتورهای تنظیمی آنژیوژنیک یعنی آنژیوپوئتین ها دارند، شناسایی شده است و تحت عنوان پروتئین‌های مشابه آنژیوپوئتین (Angiopoietin-like protein) نام‌گذاری شده است که توسط ۸ ژن کد می‌شوند. آنژیوپوئتین های ۱ الی ۸ همگی دارای دومین مارپیچ دوتایی در ناحیه N– ترمینال و یک دومین شبه فیبرینوژنی در ناحیه C– ترمینال هستند. عدم اتصال آنژیوپوئتین ها به گیرنده‌های آنژیوپوئتینی Tie 1 و Tie 2 نشان دهنده این است که این پروتئین‌ها عملکرد متفاوت از آنژیوپوئتین ها دارند. مانند آنژیوپوئتین ها، بعضی از شبه آنژیوپوئتین ها، پتانسیل عملکرد تنظیمی آنژیوژنز را دارند اما انواع ۳، ۴ و ۶ آن‌ها به طور مستقیم و مستقل از اثرات آنژیوژنیک، عملکرد تنظیم لیپید، گلوکز و متابولیسم انرژی را نیز دارند (۵).

به استثنای نوع ۵ که فقط در انسان شناسایی شده است، بقیه آن‌ها هم در انسان و هم در موش تشخیص داده شده‌اند (۶).

در انسان بالغ، نوع ۱، به طور فراوان در روده کوچک، کولون، تخمدان، رحم و تیروئید بیان می‌شود. پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۲ که بیشترین شباهت را به نوع ۱ دارد، به طور فراوانی در روده کوچک، کولون، تخمدان و رحم، طحال و قلب بیان می‌شود، اما به طور کلی در سایر بافت‌ها نیز بیان می‌شود. علیرغم آن‌ها، بیان نوع ۳ و فاکتور رشد مرتبط با آنژیوپوئتین (AGF) یا همان نوع ۶ محدود به کبد است. mRNA مربوط به نوع ۴ به طور غالب در کبد و بافت‌های چربی بیان می‌شود (۶).

نوع ۳ اکنون به عنوان فاکتور در گردش مشتق از هپاتوسیت، شناسایی شده است که نقش عملکردی در تنظیم متابولیسم لیپید دارد. بیان نوع ۴ در کبد و بافت‌های چربی، بعد از خوردن وعده غذایی و یا گرسنگی تغییر می‌کند و نشان از نقش آن در تنظیم متابولیسم چربی دارد. مشخص شده است که نوع ۶ یک فاکتور جدید در گردش و مشتق از هپاتوسیت است که با تولید چربی و چاقی مقابله می‌کند و با افزایش مصرف انرژی، باعث ایجاد مقاومت انسولینی می‌شود (۹، ۸).

حال به شرح هر کدام از این پروتئین‌ها می‌پردازیم:

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۱

این پروتئین شبه آنژیوپوئتینی، اولین عضو خانواده پروتئین‌های شبه آنژیوپوئتین است و به عنوان پروتئین با پتانسیل تنظیم فرآیند رگ زایی (آنژیوژنز) معرفی گردید. اختصاصاً، به عنوان یک پروتئین آنتی آنژیوژنیک، به واسطه مهار تکثیر، مهاجرت و چسبندگی سلول‌های اپی تلیال، گزارش شده است. همچنین علاوه بر آنتی آنژیوژنیک بودن، این پروتئین به واسطه تحریک فسفریلاسیون ERK1 و ERK2 و Akt-1، در فعالیت ضد آپوپتوتیک در سلول‌های اندوتلیال انسان، شرکت می‌کند.

شواهد نشان می‌دهد که پروتئین‌های شبه آنژیوپوئتین، علاوه بر سلول‌های اندوتلیال، بر رفتار سلول‌های توموری نیز اثر می‌گذارد.

نوع ۱ وقوع مهاجرت، تهاجم و ظرفیت متاستازی ریه و سلول‌های سرطانی سینه را مهار کرده و کاهش می‌دهد. بیان نابجای نوع ۱ با القای بیان میکرو RNA ۶۳۰، باعث مهار تبدیل سلول اپی تلیال به مزانشیمی می‌شود و به دنبال آن، بیان پروتئین انگشت روی SLUG، را کاهش می‌دهد. بنابراین شواهد بالینی وجود دارد که بیان نوع ۱، همبستگی معکوس با متاستاز گره لنفاوی و همبستگی مثبت با حیات بیمار سرطانی دارد (۱۰).

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۲

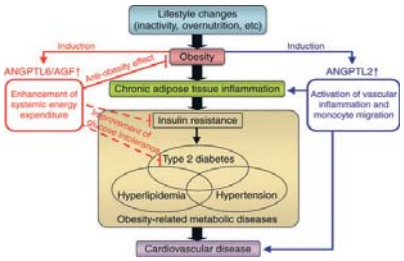
مداخله در سبک زندگی، بهترین روش برای غلبه بر چاقی و بیماری‌های متابولیک مربوط به آن است. با این وجود، برای افراد پرمشغله، سخت است که یک رژیم غذایی روزانه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

را دنبال کنند. یک راه جایگزین می‌تواند مهار التهاب در بافت‌های چربی افراد چاق باشد که مولکول‌های التهابی بیماری که واسطه مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی یا ناهنجاری‌های عروقی مثل دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی / عروقی هستند، را ترشح می‌کنند. اگر چه که آگونیست‌های گیرنده PPAR گاما در روش‌های درمانی برای بهبود التهاب بافت چربی و حساسیت انسولینی استفاده می‌شود. اما دارای عوارض جانبی مانند افزایش وزن بدن نیز هستند.

اخیراً یک واسطه التهابی مشتق از بافت چربی به نام پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۲ شناسایی شده است که می‌تواند جایگزین برای درمان بیماری‌های متابولیک القا شده با چاقی مثل مقاومت انسولینی مرتبط با چاقی باشد. نوع ۲ به مانند سایر انواع در تنظیم آنژیوژنز دخالت دارد. در عین حال، نوع ۲ یک پتانسیل بی نظیر برای ایجاد یک پاسخ التهابی در عروق خونی دارد. بیان نوع ۲ توسط هیپوکسی مزمن تحریک می‌شود. این نوع به طور فراوان در بافت چربی بیان می‌شود. سطوح mRNA این نوع، در بافت‌های چربی و سطوح پروتئین‌های گردشی در موش‌های چاق بالا رفته است که با این یافته که بیان نوع ۲ توسط هیپوکسی مزمن القا می‌شود، همخوانی دارد. یافته‌ها حاکی از آن است که در انسان، چربی احشایی، از منابع اولیه نوع ۲ در گردش می‌باشد (۱۱).

پروتئین نوع ۲ مترشحه از سلول‌های اندوتلیال عروق، ممکن است واسطه ارتباط سیگار و بیماری قلبی/ عروقی در حالت‌های اتوکرین و پاراکرین باشد. انسداد سیگنال دهی نوع۲ ممکن است در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر باشد. سیگنالینگ آنژیوپوئتین به واسطه دو گیرنده تنظیم می‌شوند: گیرنده Tie 2 و اینتگرین ها (۱۲).



نمودار خلاصه‌ای از نقش انواع ۲ و ۶ در چاقی و بیماری‌های متابولیکی مرتبط را نشان می‌دهد.

بیان انواع ۲ و ۶ در شرایط چاقی القا می‌شود. نوع ۲ از طریق القای التهاب عروقی و مهاجرت مونوسیت ها، باعث التهاب مزمن بافت چربی و مقاومت به انسولین سیستمیک می‌شود. نوع ۶ به واسطه افزایش مصرف انرژی سیستمیک، با چاقی و مقاومت انسولینی وابسته به آن، مقابله می‌کند (۱۳).

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۳

این پروتئین دارای ۴۶۰ اسید آمینه در انسان و ۴۵۵ اسید آمینه در موش است و یک ساختار مدولار شامل یک توالی سیگنال دهی، یک توالی کوتاه، یک دومین مارپیچ دوتایی و یک دومین شبه فیبرینوژنی است. در موش‌ها نوع ۳ به طور منظم در کبد و به میزان کمتری در کلیه و شش‌ها بیان می‌شود (۱۴).

نوع ۳ باعث تقویت اسید چرب غیر استریفیه پلاسما می‌شود. به نظر می‌رسد که نوع ۳ لیپولیز بافت چربی را توسط برهمکنش مستقیم با سلول‌های چربی تحریک می‌کند. مکانیسم سلولی این اثرات تحریکی بر روی بافت چربی هنوز شناخته نشده است. احتمالاً یک گیرنده درون سلولی را که تاکنون شناخته نشده، درگیر می‌کند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نوع ۳ یک فاکتور مشتق از کبد است که از کلیرانس تری گلیسرید پلاسما جلوگیری کرده و لیپولیز بافت چربی را تقویت می‌کند (۱۵).

مشابه سایر پروتئین‌های ترشحی، نوع ۳ مستعد تغییرات فراوان بعد از ترجمه شامل شکستن و یا گلیکوزیله شدن است.

با قرار گرفتن در معرض شکست، نوع ۳ به چندین کمپلکس چند واحدی تبدیل می‌شود که به نظر نمی‌رسد به تشکیل باندهای دی سولفیدی درون مولکولی، نیاز داشته باشند.

بیان نوع ۳ در موش و انسان به طور غالب در کبد و به مقدار کمی در کلیه است که توسط سیگنال‌های مختلفی پوشش داده می‌شود.

نشان داده شده است که mRNA نوع ۳ کبدی، با درمان توسط آترواستاتین کاهش می‌یابد که فرض بر این است که احتمالاً نوع ۳ نقشی در کاهش VLDL-TG توسط

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

استاتین ها هنگامی که در میزان بالا مصرف می‌شوند، دارد. به علاوه، انسولین، لپتین، هورمون‌های تیروئیدی و LPL بیان پروتئین نوع ۳ کبدی را سرکوب می‌کنند (۱۶).

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۴

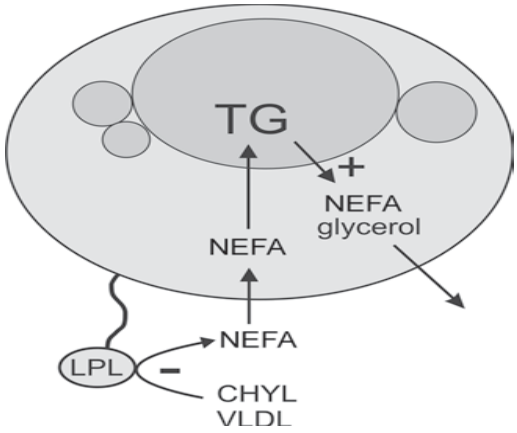
این پروتئین توسط گروه‌های مختلف و به صورت متضاد کشف شد. Kim و همکاران، اسم این پروتئین را HFARP (پروتئین کبدی مرتبط با آنژیوپوئتین- فیبرینوژن) نام‌گذاری کرده‌اند. آن‌ها این پروتئین را هنگام جستجو برای اعضای خانواده آنژیوپوئتین به کمک PCR کشف کردند. گروهی آن را FIAF (فاکتور چربی القایی از گرسنگی) نام گذاری کردند و سرانجام Yoon و همکاران، این پروتئین را یافتند و آن را PGAR (آنژیوپوئتین مرتبط با PPAR گاما) نام نهادند (۱۷).

علیرغم انواع ۳ و ۶، بیان عمده نوع ۴ در بافت چربی سفید است. البته بیان قابل ملاحظه‌ای در کبد، قلب، عضلات اسکلتی و روده نیز دارد. پروتئین نوع ۴ دارای وزن مولکولی تقریبی ۵۰ کیلو دالتون و گلیکوزیله است. مشابه با سایر پروتئین‌ها، دومین شبه فیبرینوژن - آنژیوپوئتینی دارد و از ردیف‌های بیشتری الیگومر تشکیل شده است. شکل‌گیری این مولتی مرها، احتمالاً به واسطه وجود رزیدوهای سیستئین در ناحیه N ترمینال که باندهای دی سولفیدی تشکیل داده‌اند، می‌باشند. علاوه بر مولتی مریزاسیون، این پروتئین، همچنین تحت اثر فرآیند پروتئولیز نیز قرار می‌گیرد. هر دو شکل نوع ۴ را می‌توان در پلاسمای خون انسان شناسایی کرد. سطوح پلاسمایی نوع ۴ در بیماران دیابتی نوع ۲، در مقایسه با افراد سالم، پایین‌تر گزارش شده است. اما به نظر نمی‌رسد که با ساخت سلول چربی به عنوان توده ذخیره‌ای بدن، در ارتباط باشد (۱۸).

نوع ۴ از لحاظ تکاملی بیشترین قرابت را با نوع ۳ دارد و این شباهت در سطوح عملکردی نیز دیده می‌شود. مقایسه موش‌های فاقد بیان و واجد بیان بیش از اندازه نوع ۴ به طور آشکار، اثرات آن روی متابولیسم TG پلاسما را نشان داده است. موش‌های فاقد نوع ۴ همزمان با کاهش سطوح TG پلاسمایی، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز پس از دریافت هپارین را نشان می‌دهند. در حالی که موش‌ها با بیان بیش از اندازه این پروتئین افزایش سطوح TG پلاسمایی و کاهش فعالیت LPL پلاسما را نشان می‌دهند.

مشابه انواع دیگر، بیان بیش از اندازه نوع ۴ که اختصاصی کبد می‌باشد، سطح TG پلاسما را افزایش و فعالیت LPL را کاهش می‌دهد که حاکی از اثر اندوکرینی این پروتئین کبد می‌باشد.

اثر القاء هیپرتری گلیسریدمی توسط نوع ۴ به ناحیه N ترمینال آن نسبت داده می‌شود. در حمایت از این نظر، موش‌های هتروزیگوت برای جهش E40K که یک تغییر مهم در رزیدوهای ناحیه N ترمینال پروتئین ایجاد می‌کند، دارای سطوح TG پلاسمایی پایینی بودند. به دنبال افزایش سطوح TG در گردش، نوع ۴، اسید چرب آزاد پلاسما را افزایش می‌دهد. تزریق نوع ۴ نو ترکیب به طور دقیق باعث افزایش اسید چرب آزاد پلاسما می‌شود. به علاوه، مطالعات در کشت سلول‌های چربی، اثر مستقیمی از این پروتئین بر روی هیدرولیز TG در سلول‌های چربی را نشان می‌دهد.



طرح کلی اثر پروتئین‌های نوع ۳ و ۴ بر روی متابولیسم لیپید

هر دو پروتئین ۳ و ۴ باعث آسیب به کلیرانس TG پلاسما در دو فرم VLDL و شیلومیکرون و در بافت‌های محیطی با مهار فعالیت LPL می‌شوند. همچنین هر دو پروتئین، باعث لیپولیز بافت چربی و در نتیجه، افزایش آزادسازی اسید چرب آزاد و گلیسرول می‌گردند (۱۹).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۶

این پروتئین، AGF (فاکتور شبه آنژیوپوئتین) نیز نامیده می‌شود. پروتئین نوع ۶ در انسان و موش به ترتیب دارای ۴۷۰ و ۴۵۷ اسید آمینه است و حدوداً دارای وزن مولکولی ۵۰ کیلو دالتون می‌باشد. در سطح عملکردی، بیان بیش از اندازه نوع ۶ در کراتینوسیت ها (سلول‌های پوست) با تقویت تکثیر سلول‌های اپیدرم، بازشکل گیری، فرآیند رگ زایی و تولید نسل، مرتبط نشان داده شده است. اطلاعات اخیر، شواهدی مبنی بر این که نوع ۶ یک تعدیل کننده قوی متابولیسم انرژی و ساخت سلول‌های چربی است، فراهم کرده است. موش‌های زنده با حذف ژن نوع ۶، به طور مشخصی، چاقی، هیپرکلسترولمی، افزایش اسیدهای چرب غیراستریفیه پلاسما، هیپرانسولینمی و تولرانس گلوکز را نشان می‌دهند. افزایش توده چربی را می‌توان به کاهش مصرف انرژی نسبت داد (۲۰).

به نظر نمی‌رسد که سطوح TG پلاسمایی، تحت اثر حذف یا بیان زیاد پروتئین نوع ۶ قرار گیرد که این حاکی از آن است که نوع ۶ علیرغم انواع ۳ و ۴، فعالیت LPL را مهار نمی‌کند. فعالیت فاکتور رشد آنژیوپوئتینی، خنثی کردن چاقی و بیماری‌های متابولیک مرتبط با آن می‌باشد.

AGF، شبیه‌ترین نوع به پروتئین نوع ۲ است و به طور عمده، در کبد و در سطوح کمتر در سایر بافت‌ها بیان می‌شود. AGF، یک توالی سیگنال دهی در قسمت N - ترمینال دارد. AGF، به واسطه فعال سازی مسیر ERK1/2eNOS در سلول‌های اندوتلیال، باعث القای آنژیوژنز و آرتریوژنز می‌شود.

موش‌های فاقد AGF، به خاطر کاهش مصرف انرژی و مقاومت به انسولین، چاقی آشکاری نشان می‌دهند.

مخزن هر دو نوع چربی احشایی و زیرجلدی، به طور چشمگیری در موش‌های فاقد AGF افزایش یافته است و بخشی از بافت چربی سفید از این موش‌ها نسبت به موش‌های کنترل، افزایش اندازه سلول‌های چربی را نشان می‌دهد (۲۲ و ۲۱).

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۷

ژن پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۷، در اینترون ۲۸ ژن FRAP1 کد کننده پروتئین mTOR در موقعیت کروموزومی 1p36,22 قرار دارد. mRNA این پروتئین انسانی در بافت‌های عصبی، قرنیه کراتوکونوس، ملانومای‌ملاتونیک و سرطان آندومتر رحم، بیان می‌شود. در حالی که mRNA موشی، در جنین چهار سلولی، فیبروبلاست مفصلی، تیموس، رحم و بیضه‌ها بیان می‌شود.

با این که از لحاظ ساختاری، این پروتئین مربوط به خانواده پروتئین‌های شبه آنژیوپوئتین بوده اما عملکردهای بیولوژیک این پروتئین، به میزان کمی شناسایی شده است. اخیراً، یک نقش عملکردی برای آن در پاتوفیزیولوژی گلوکوم مطرح شده است. در واقع غلظت پروتئین نوع ۷ در خلط آبکی بیماران با گلوکوم، افزایش داشته است.

بیان بیش از اندازه این پروتئین در سلول‌های ترابکولار اولیه انسان، باعث تغییر بیان پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مرتبط با شبکه ترابکولار مانند فیبرونکتین، کلاژن نوع ۱ و ۴ و ۵، میوسیلین و MMP1 می‌شود. اگر شبکه ترابکولار مختل شود، باعث تغییر مقاومت مایع شده و منجر به افزایش فشار داخل چشم می‌گردد که این واقعه، خطر اصلی ابتلا به گلوکوم که از علل اصلی نابینایی در جهان است، می‌باشد. خاموش کردن این پروتئین در چرخه گلوکوکورتیکوئید ها، به طور قابل توجهی بر بیان دیگر پروتئین‌های پاسخ دهنده آستروئید نیز، اثر می‌گذارد (۲۳).

پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۸

پروتئین شبه آنژیوپروتئینی ۸، پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۳ را تنظیم می‌کند.

تمام این پروتئین‌ها نقش مهمی در متابولیسم لیپید دارند. پروتئین شماره ۸ که در نزدیکی اینترون DOCK6 قرار دارد در کبد و بافت چربی بیان می‌شود و در پلاسمای انسان در گردش است. بیان آن به هنگام گرسنگی کاهش و در زمان تغذیه در انسان و موش افزایش می‌یابد. TG پلاسما در موش‌هایی که نوع ۳ را به تنهایی بیان می‌کنند، تغییری نمی‌کند در حالی که بیان همراه با نوع ۸ باعث هیپرتری گلیسریدمی می‌شود.

در سلول‌های کبدی کشت داده شده، بیان نوع ۸، حضور قسمت N ترمینال نوع ۳ در محیط کشت را افزایش می‌دهد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

کـــه حاکی از آن اســـت که احتمالاً نوع ۸، نـــوع ۳ را فعال می‌کند. این هم بیانـــی انواع ۳ و ۸ در نتیجه حضور اتصال ۳۳ کیلو دالتونی به دومین N ترمینال نوع ۳ می‌باشد (۲۴).

تنوع ژنتیکی نوع ۸ با کاهش در HDL-C و LDL-C در جمعیت مرتبط است. این یافته، نقش نوع ۸ در متابولیسم لیپوپروتئین را تأیید می‌کند.

پروتئیـــن نوع ۸ حـــدود ۲۰ درصد ماهیـــت دومین N ترمینـــال انواع ۳ و ۴ را به اشـــتراک دارد. این پروتئین در رزیـــدو ۱۹۸ پایان می‌یابـــد و بنابراین کمبـــود دومین C ترمینال شبه فیبرینوژنی دارد. توالی یابی قسمت polyA از mRNA کبد هر دو نمونه انسان و موش، فقط یگ گونه از رونویســـی نوع ۸ را نشان می‌دهد. این یافته که هم بیانی انواع ۳ و ۸ باعث افزایش TG پلاسما و کاهش میزان نوع۳ در گردش می‌شـــود، در ظاهر مبهم و در واقع درست است. زیرا بر هم کنش نوع ۳ در موش‌ها، باعث کاهش مشـــخص شده‌ای در سطوح TG پلاسما است (۲۵).

یک توضیح احتمالی برای اثرات غیرمشابه نوع ۸ بر روی میزان نوع ۳ و فعالیت آن، این اســـت که نوع ۸ ممکن است فرآیند شکست نوع ۳ را تقویت کند.

برای بررسی این که آیا نوع ۸ فرآیند شکست نوع ۳ را در ســـلول‌های کشت داده شده تقویت می‌کند، هر دو پروتئین در ســـلول‌های HepG2 بیان شـــدند. در محیط کشت، از ســـلول‌هایی که تنها نوع ۳ را بیـــان می‌کنند، فقط نوع ۳ با طول کامل شناسایی شد (۲۶).

❑ نتیجه گیری

مطالعه و بررســـی بیشـــتر بـــر روی پروتئین‌های شـــبه آنژیوپوئتین، می‌تواند راهگشـــای مســـیرهای درمانی جهت مقاومت انســـولینی، چاقـــی و در نتیجه اختلال ســـندرم متابولیک باشد.

References

1- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006; 114:82-96.

2- Alves BE, Montalvao SA, Aranha FJ, Siegl TF, Souza CA, Lorand-Metze I, et al. (2010).

3- Fagiani E, Christofori G (2013). "Angiopoietins in angiogenesis". Cancer Lett. 328 (1): 18–26.

4- Eklund L, Saharinen P (2013). "Angiopoietin signaling in the vasculature". Exp Cell Res. 319 (9): 1271–8.

5- Schenk S, Saberi M & Olefsky JM (2008) Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 118, 2992–3002.

6- I. Kim, et al.Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis Biochem. J., 346 (2000), pp. 603-610.

7- G. Camenisch, et al. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via Integrin αvβ3 and induces blood vessel formation in vivo.

8- Y. Ito, et al.Inhibition of angiogenesis and vascular leakiness by Angiopoietin-related protein 4 Cancer Res., 63 (2003), pp. 6651-6657.

9- S. Mandard, et al. The direct peroxisome proliferators-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment J. Biol. Chem., 279 (2004), pp. 34411-34420.

10- Santulli G, Angiopoietin-Like Proteins: A Comprehensive Look, (2014);5(4);1-6.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

11- Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, ItoY, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume Het al. (2009) Angiopoietin-like protein 2 promoteschronic adipose tissue inflammation and obesity-relatedsystemic insulin resistance.Cell Metab10, 178–188.

12- Kakafika AI & Mikhailidis DP (2007) Smoking and aortic diseases.Circ J71, 1173–1180.

13- Evans RM, Barish GD & Wang YX (2004) PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med 10, 355–361.

14- Koishi, R., Ando, Y., Ono, M., Shimamura, M., Yasumo, H.,Fujiwara, T., Horikoshi, H. and Furukawa, H. (2002) Nat. Genet.30151–157.

15- Shimamura, M., Matsuda, M., Kobayashi, S., Ando, Y., Ono, M., Koishi, R.,Furukawa, H., Makishima, M. and Shimomura, I. (2003) Biochem.Biophys. Res. Commun.301, 604–609.

16- Ono, M., Shimizugawa, T., Shimamura, M., Yoshida, K., Noji-Sakikawa, C.,Ando, Y., Koishi, R. and Furukawa, H. (2003) J. Biol. Chem.278,41804–41809.

17- Yoon, J.C., Chickering, T.W., Rosen, E.D., Dussault, B., Qin, Y., Soukas, A.,Friedman, J.M., Holmes, W.E. and Spiegelman, B.M. (2000)Mol. Cell. Biol.20, 5343–5349.

18- Ge, H., Yang, G., Yu, X., Pourbahrami, T. and Li, C. (2004) J. Lipid Res.45,2071–2079.

19- Kersten, Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins; (2005)vol33(5).1059-1062.

20- Ge, H., Cha, J.Y., Gopal, H., Harp, C., Yu, X., Repa, J.J. and Li, C. (2005)J. Lipid Res.46, 1484–1490.

21- Oike, Y., Ito, Y., Maekawa, H., Morisada, T., Kubota, Y., Akao, M.,Urano, T., Yasunaga, K. and Suda, T. (2004) Blood103, 3760–3765.

22- Oike, Y., Akao, M., Yasunaga, K., Yamauchi, T., Morisada, T., Ito, Y.,Urano, T., Kimura, Y., Kubota, Y., Maekawa, H. et al. (2005) Nat. Med.11, 400–408.

23- Comes N, Buie LK, Borras T. Evidence for a role of angiopoietin-like 7(ANGPTL7) in extracellular matrix formation of the human trabecular mesh-work: implications for glaucoma.Genes Cells(2011)16:243–59. doi:10. 1111/j.1365-2443.2010.01483.x.

24- Ando Y, et al. (2003) A decreased expression of angiopoietin-like 3 is protective eagainst atherosclerosis in apoE-deficient mice. J Lipid Res 44(6):1216–1223.

25- Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhiainen M, Ehnholm C (2010) Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. J Lipid Res 51(4):824–831.

26- Romeo S, et al. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase HDL. Nat Genet. 2007;39(4):513–516. [PMC free article] [PubMed].

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]