



پروتئین‌های شبه آنژیوپوئیتین

● علی صادقزاده

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

alisadeghy74@gmail.com



● دکتر فریبا نباتچیان

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

f nabatchian@yahoo.com



انتقال سیگنال است. بسیاری از تنظیمات به وسیله فاکتورهای ترشحی که اطلاعات را از اندامی به دیگری می‌برند، اتفاق می‌افتد.
واژه‌های کلیدی: پروتئین شبه آنژیوپوئین، آنژیوپوئین، سندروم متابولیک

□ مقدمه □ سندروم متابولیک

سندروم متابولیک مجموعه‌ای از اختلالات در متابولیسم بدن است که احتمال بروز بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و پرفشاری خون را افزایش می‌داده و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها را در شخص مبتلا سبب می‌گردد. در حال حاضر شیوع چاقی و به دنبال آن سندروم متابولیک در دنیا رو به افزایش است و از هر چهار نفر یک نفر به این اختلال مبتلا است.

این سندروم 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 بیشتر افراد، اضافه وزن و چاقی شکمی اولین عامل خطرساز سندروم متابولیک بوده که خود منشأ بروز اختلالات

□ چکیده

چاقی و بیماری‌های متابولیک مربوطه مانند دیابت نوع ۲، فشار 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 در ک اساس مولکولی زمینه‌ای چاقی و بیماری‌های متابولیک مربوط به آن به منظور توسعه پیشگیری و روش‌های درمانی مؤثر در مقابل چنین شرایطی دارای اهمیت است.

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

اخیراً، یک خانواده از پروتئین‌ها که ساختار مشابه با فاکتورهای تنظیمی آنژیوژنیک یعنی آنژیوپوئین‌ها دارند شناسایی شده و تحت عنوان پروتئین‌ها مشابه آنژیوپوئین (Angptls) نام گذاری شده‌اند. چندین مطالعه نشان می‌دهد که بیشتر این پروتئین‌ها دارای پتانسیل عملکردی در تنظیم رگ‌زایی هستند و زیرگروهی از آن‌ها دارای نقش در تنظیم گلوکز، لیپید و متابولیسم انرژی می‌باشند.

تنظیم متابولیسم انرژی پستانداران یک فرآیند پیچیده شامل هورمون‌های متعدد، عوامل رونویسی و آبشارهای





گیرنده است، می‌باشد.

عامل جمعی بین آنژیوپوئیتین ها، گیرنده‌های تیروزین کیناز، فاکتورهای رشد اندوتیال عروقی و گیرنده‌های آن‌ها، دو مسیر سیگنالینگ Tie-1 و Tie-2 را تشکیل می‌دهند. دو مسیر گیرنده به عنوان یک نتیجه از نقش خود در واسطه سیگنالهای سلولی به وسیله القاء فسفوریل‌اسیون تیروزین‌های خاص نامگذاری می‌شوند. این به نوبه خود باعث اتصال و فعال شدن آنژیومهای داخل سلولی پایین دست فرآیندی به نام «سیگنالینگ سلول» می‌شود.

بروتئین‌های آنژیوپوئیتین شماره ۱ تا ۴، لیگاندهای گیرنده‌های Tie-2 هستند. Tie-1 و Tie-2 هترودایمر هستند تا سیگنال انتقال Tie-2 را برای توسعه و بلوغ عروقی تعدل و تقویت نمایند. گیرنده‌های تیروزین کیناز معمولاً بر روی سلول‌های اندوتیال عروقی و ماکروفازهای اختصاصی برای پاسخ اینمنی بیان می‌شوند (۳).

آنژیوپوئیتین ۱، یک پلی پپتید ۴۹۸ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۵۷ کیلو دالتون است و آنژیوپوئیتین ۲ یک پلی پپتید با ۴۹۶ اسید آمینه می‌باشد. آنژیوپوئیتین ۱، فاکتور رشد تولید شده توسط سلول‌های حمایت کننده عروق، سلول‌های تخصصی در کلیه‌ها و سلول‌های کبدی است. این عامل رشد همچنین یک گلیکوپروتئین است و به عنوان آگونیست برای گیرنده تیروزین در سلول‌های اندوتیال یافت می‌شود. سیگنالینگ آنژیوپوئیتین ۱ و تیروزین کیناز برای تنظیم رگ‌های خونی و ثبات عروق بالغ ضروری است. بیان آنژیوپوئیتین-۲ در غیاب فاکتور رشد اندوتیال عروقی (VEGF) منجر به مرگ سلول اندوتیال و رگرسیون عروقی می‌شود.

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

همچنین نشان داده شده است که عدم تعادل بین سیگنالینگ آنژیوپوئیتین ۱ و ۲ می‌تواند مستقل از یکدیگر عمل کند یعنی یک عامل آنژیوپوئیتین می‌تواند در سطح بالا، سیگنال‌ها را نشان دهد در حالی که عامل آنژیوپوئیتیگ دیگر در سیگنال اولیه باقی بماند.

از بین بردن آنژیوپوئیتین و مسیر تیروزین کیناز در بیماری‌های مرتبط با خون مانند دیابت، مالاریا و فشار

دیگر این عارضه مانند کاهش اثر انسولین و افزایش قند خون و همچنین افزایش چربی خون می‌باشد. انسولین یکی از هورمون‌های حیاتی برای تنظیم سوخت و ساز و مصرف انرژی در بدن می‌باشد. بعد از خوردن مواد غذایی، مقدار زیادی قند در گردش خون تجمع می‌یابد که باید به سرعت از جریان خون به داخل سلول منتقل شود. اما چاقی بیش از حد و انباشته 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 انسولین خونشان بالا می‌رود و سلول‌ها به تدریج بیشتر و بیشتر در مقابل انسولین مقاومت نشان می‌دهند.

یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی که به دنبال سندروم متابولیک ایجاد می‌شود، کبد چرب است که اکثراً در افراد چاق مشاهده می‌شود. در این بیماری، چربی اضافی بدن داخل کبد کبد انباشته می‌شود که این باعث اختلال در عملکرد کبد و همچنین باعث التهاب در بافت این عضو مهم می‌شود. اگر این وضعیت ادامه پیدا کند، بکد کبد به شکل جبران ناپذیری آسیب می‌بیند و کبد دیگر قادر به انجام 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).

■ آنژیوپوئیتین

آنژیوپوئیتین (angiopoietin) عضوی از خانواده فاکتورهای رشد عروقی است که در فرآیند رگ زایی در دوره جنینی و پس از تولد دخالت دارد. سیگنالینگ آنژیوپوئیتین به طور مستقیم با رگ‌های خونی قبلی ایجاد آن شریان‌ها و رگ‌های جدید از رگ‌های خونی قبلی ایجاد می‌شوند، ارتباط دارد. فرآیند رگ زایی در طول انجامداد، مهاجرت سلول‌های اندوتیال، تکثیر سلول‌ها و پایداری و ناپایداری عروق خونی انجام می‌پذیرد. چندین پروتئین آنژیوپوئیتین تاکنون شناسایی شده است (۲).

از لحاظ ساختاری آنژیوپوئین‌ها دارای دومین خوش‌های N-ترمینال، دومین مارپیچ مرکزی، ناحیه اتصال و دومین شبه فیبرینوزنی C-ترمینال که مسئول اتصال بین لیگاند و





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.^(۸، ۹)

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 رگ‌زایی (آنژیوژن) معروف 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 تحريك فسفریلاسیون ERK1 و ERK2 و Akt-1، در فعالیت ضد آپوپوتیک در سلول‌های اندوتلیال انسان، شرکت می‌کند.

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

نوع ۱ وقوع مهاجرت، تهاجم و ظرفیت متاستازی ریه و سلول‌های سرطانی سینه را مهار کرده و کاهش می‌دهد. بیان ناجای نوع ۱ با القای بیان میکرو RNA، 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

خون ریوی رایج است.

این نیاز با افزایش نسبت آنژیوپوئتین-۲ و ۱ در سرم خون نشان داده شده است. تحقیقات در مورد آنژیوپوئتین-۲ نشان داد که در شروع شوک سپتیک دخیل است و ترکیبی از تب و سطح بالایی از آنژیوپوئتین-۲ با چشم‌انداز بیشتر توسعه شوک سپتیک ارتباط دارد. همچنین آنژیوپوئتین-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 آنژیوپوئتین‌ها دارند، شناسایی شده است و تحت عنوان پروتئین‌های مشابه آنژیوپوئتین (Angiopoietin-like protein) نام‌گذاری شده است که توسط ۸ ژن کد می‌شوند. آنژیوپوئتین‌های ۱ الی ۸ همگی دارای دومین مارپیچ دوتایی در ناحیه N-ترمینال و یک دومین شبه فیبرینوژنی در ناحیه C-ترمینال هستند. عدم اتصال آنژیوپوئتین‌ها به گیرندهای آنژیوپوئتینی Tie 1 و Tie 2 نشان دهنده این است که این پروتئین‌ها عملکرد متفاوت از آنژیوپوئتین‌ها دارند. مانند آنژیوپوئتین‌ها، بعضی از شبه آنژیوپوئتین‌ها، پتانسیل عملکرد تنظیمی آنژیوژن را دارند اما انواع ۴، ۳ 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، تخدمان، رحم و تیروئید بیان می‌شود. پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۲ که بیشترین شباهت را به نوع ۱ دارد، به طور فراوانی در روده کوچک، کولون، تخدمان و رحم، طحال و قلب 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





بيان انواع ۲ و ۶ در شرایط چاقی القا می‌شود. نوع ۲ از طریق القای التهاب عروقی و مهاجرت مونوسیت‌ها، 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 آنزیوبوتینی ۳

این پروتئین دارای ۴۶۰ اسید آمینه در انسان و ۴۵۵ اسید آمینه در موش است و یک ساختار مدولار شامل یک توالی سیگنال دهنده، یک توالی کوتاه، یک دومین مارپیچ دوتایی و یک دومین شبه فیرینوژنی 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 پلاسمای شود. به نظر می‌رسد که نوع ۳ لیپولیز بافت چربی را توسط برهمکنش مستقیم با سلول‌های چربی تحريك می‌کند. مکانیسم سلولی این اثرات تحريكی 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 پلاسمای 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.

بيان 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.

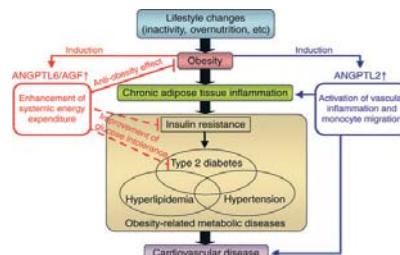
نشان داده شده است که mRNA نوع ۳ کبدی، با درمان توسط آتروواسرتاتین کاهش می‌یابد که فرض بر این است که احتمالاً نوع ۳ نقشی در کاهش VLDL-TG توسط

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. اگرچه 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 آنزیوبوتینی 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 آنزیوبوتنز دخالت دارد. در عین حال، نوع ۲ یک پتانسیل بی نظیر برای ایجاد یک پاسخ التهابی در عروق خونی دارد. بيان 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 اندوتیال عروق، ممکن است واسطه ارتباط سیگار و بیماری قلبی / عروقی در حالت‌های اتوکرین و پاراکرین باشد. انسداد سیگنال دهنده نوع ۲ ممکن است در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر باشد. سیگالاینگ آنزیوبوتین به واسطه دو گیرنده تنظیم می‌شوند: گیرنده Tie 2 و اینتگرین‌ها (۱۲).



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

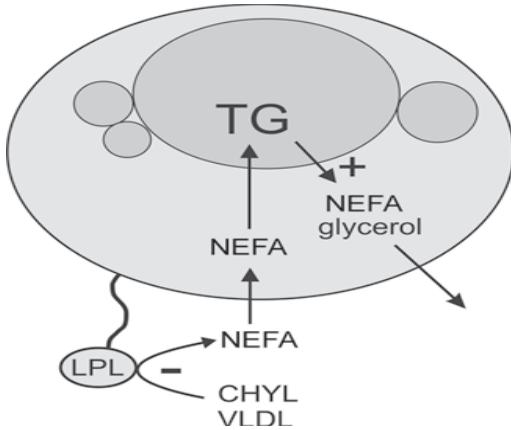




پس از دریافت هپارین را نشان می‌دهند. در حالی که موش‌ها با بیان بیش از اندازه این پروتئین افزایش سطوح TG پلاسمایی و کاهش فعالیت LPL پلاسما را نشان می‌دهند.

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

اثر القاء هیپرتري گلیسریدمی توسط نوع ۴ به ناحیه N ترمینال آن نسبت داده می‌شود. در حمایت از این نظر، موش‌های هتروزیگوت برای جهش E40K که یک تعییر 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 تو 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

متاپولیسم 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. همچنانی هر دو پروتئین، باعث لیپولیز بافت چربی و در نتیجه، افزایش آزادسازی اسید چرب آزاد و گلیسرول می‌گردند (۱۹).

استاتین‌ها 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 شبیه آنزیوبوتینی ۴

این پروتئین توسط گروههای مختلف و به صورت متضاد کشف شد. Kim و همکاران، اسم این پروتئین را HFARP (پروتئین کبدی مرتبط با آنزیوبوتین - فیبرینوژن) نام‌گذاری کردند. آن‌ها این پروتئین را هنگام حستجو برای اعضای خانواده آنزیوبوتین به کمک PCR کشف کردند. گروهی آن را FIAF (فاکتور چربی القایی از گرسنگی) نام‌گذاری کردند و سرانجام Yoon و همکاران، این پروتئین را یافتند و آن را PGAR آنزیوبوتین مرتبط با PPAR (گاما) نام نهادند (۱۷). علیرغم انواع ۳ و ۴، بیان عدمه 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 شبیه فیبرینوژن - آنزیوبوتینی 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، می‌باشد. 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 واحد بیان بیش از اندازه نوع ۴ به طور آشکار، اثرات آن روی متاپولیسم TG پلاسما را نشان داده است. موش‌های فاقد نوع ۴ هم‌زمان با کاهش سطوح TG پلاسمایی، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز





کد کننده پروتئین mTOR1 کروموزومی ۱p36,22 قرار دارد. mRNA این پروتئین انسانی در بافت‌های عصبی، قرنیه کراتوکونوس، ملانومای ملاتونیک و سرطان آندومتر رحم، بیان می‌شود. در حالی که mRNA موشی، در جنین چهار سلولی، فیبروبلاست مفصلي، تیموس، رحم و بيضه‌ها بیان می‌شود. با اين که از لحاظ ساختاري، اين پروتئين مربوط به خانواده پروتئين‌هاي شبه آنژيوپوتين بوده اما عملکردهای بیولوژيك اين پروتئين، به ميزان کمي شناسايي شده است. اخيراً، يك نقش عملکردي برای آن در پاتوفيزيولوژي گلوكوم مطرح شده است. در واقع غلظت پروتئين نوع ۷ در خلط آبکي بيماران با گلوكوم، افزایش داشته است. بيان بيش از اندازه اين پروتئين در سلول‌های ترابکولار اوليه انسان، باعث تغيير بيان پروتئين‌هاي ماتريكس خارج سلولی مرتبط با شبکه ترابکولار مانند فيبرونكتين، کلاژن نوع ۱ و ۴ و ۵، ميوسيلين و MMP1 می‌شود. اگر شبکه ترابکولار مختل شود، باعث تغيير مقاومت مایع شده و منجر به افزایش فشار داخل چشم می‌گردد که اين واقعه، خطر اصلی ابتلا به گلوكوم که از علل اصلی نابينايی در جهان است، می‌باشد. خاموش کردن اين پروتئين در چرخه گلوكورتيکويد ها، به طور قابل توجهی بر بيان دیگر پروتئين‌هاي پاسخ دهنده آستروئيد نيز، اثر می‌گذارد (۲۳).

پروتئين شبه آنژيوپوتيني ۸

پروتئين شبه آنژيوپروتئيني ۸، پروتئين شبه آنژيوپوتيني ۳ را تنظيم می‌کند.

تمام اين پروتئين‌ها نقش مهمی در متابوليسم ليپيد دارند. پروتئين شماره ۸ که در نزديکي اينترون DOCK6 قرار دارد در کبد و بافت چربی بيان می‌شود و در پلاسمای انسان در گرددش است. بيان آن به هنگام گرسنگی کاهش TG و در زمان تغذيه در انسان و موش افزایش می‌يابد. TG پلاسما در موش‌هايی که نوع ۳ را به تنهايي بيان می‌کنند، تغييری نمی‌کند در حالی که بيان همراه با نوع ۸ باعث هيبوتري گليسريدمي می‌شود.

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

پروتئين شبه آنژيوپوتيني ۶

اين پروتئين، AGF (فاكتور شبه آنژيوپوتين) نيز ناميده می‌شود. پروتئين نوع ۶ در انسان و موش به ترتیب دارای ۴۷۰ و ۴۵۷ اسید آmine است و حدوداً دارای وزن مولکولی ۵۰ کيلو دالتون می‌باشد. در سطح عملکردي، بيان بيش از اندازه نوع ۶ در کراتينوسیت ها (سلول‌های پوست) با تقویت تکثیر سلول‌های اپiderم، بازشکل گيري، فرآيند رگ زاي و تولید نسل، مرتبط نشان داده شده است. اطلاعات اخیر، شواهدی مبنی بر اين که نوع ۶ يك تعديل کننده قوي متابوليسم انرژي و ساخت سلول‌های چربی است، فراهم کرده است. موش‌های زنده با حذف زن نوع ۶، به طور مشخصی، چاقی، هيپرکلسترولامي، افزایش اسيدهای چرب غيراستريفيه پلاسماء، هيپرانسوليني و تولرانس گلوکز را نشان می‌دهند. افزایش توده چربی را می‌توان به کاهش مصرف انرژي نسبت داد (۲۰).

به نظر نمی‌رسد که سطوح TG پلاسمایي، تحت اثر حذف يا بيان زياد پروتئين نوع ۶ قرار گيرد که اين حاکی از آن است که نوع ۶ عليرغم انواع ۳ و ۴، فعاليت LPL را مهار نمی‌کند. فعاليت فاكتور رشد آنژيوپوتيني، خنتی کردن چاقی و بيماري‌هاي متابوليک مرتبط با آن می‌باشد. AGF، شبيه‌ترین نوع به پروتئين نوع ۲ است و به طور عمده، در کبد و در سطوح كمتر در سايير بافت‌ها بيان می‌شود. AGF، يك توالى سيگنال دهی در قسمت N - ترمinal دارد. AGF، به واسطه فعل سازی مسیر ERK1/2eNOS در سلول‌های اندوتيلیال، باعث القاي آنژيوژن و آرتريوژن می‌شود.

موش‌های فاقد AGF، به خاطر کاهش مصرف انرژي و مقاومت به انسولين، چاقی آشكاري نشان می‌دهند. مخزن هر دو نوع چربی احشائي و زيرجلدي، به طور چشمگيري در موش‌های فاقد AGF افزایش يافته است و بخشی از بافت چربی سفيد از اين موش‌ها نسبت به موش‌های کنترل، افزایش اندازه سلول‌های چربی را نشان می‌دهد (۲۱ و ۲۲).

پروتئين شبه آنژيوپوتيني ۷

زن پروتئين شبه آنژيوپوتيني ۷، در اينترون ۲۸ زن





شدهای در سطوح TG پلاسما است (۲۵). یک توضیح احتمالی برای اثرات غیرمشابه نوع ۸ بر روی میزان نوع ۳ و فعالیت آن، این است 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 سلول‌های کشت داده شده تقویت می‌کند، هر دو پروتئین در سلول‌های HepG2 بیان شدند. در محیط کشت، از سلول‌هایی که تنها نوع ۳ را بیان می‌کنند، فقط نوع ۳ با طول کامل شناسایی شد (۲۶).

نتیجه گیری

مطالعه و بررسی بیشتر بر روی پروتئین‌های شبه آنزیوبوتین، می‌تواند راهگشای مسیرهای درمانی جهت مقاومت انسولینی، چاقی و در نتیجه اختلال سندروم متابولیک باشد.

که حاکی از آن است که احتمالاً نوع ۸، نوع ۳ رافعال می‌کند. این هم بیانی انواع ۳ و ۸ در نتیجه حضور اتصال ۳۳ کیلو دالتونی به دومین N ترمینال نوع ۳ می‌باشد (۲۴). نوع ژنتیکی نوع ۸ با کاهش در LDL-C و HDL-C در جمعیت مرتبط است. این یافته، نقش نوع ۸ در متابولیسم لیپوپروتئین را تأیید می‌کند.

N پروتئین نوع ۸ حدود ۲۰ درصد ماهیت دومین ترمینال انواع ۳ و ۴ را به اشتراک دارد. این پروتئین در رزیدو ۱۹۸ پایان می‌یابد و بنابراین کمبود دومین C ترمینال شبه فیبرینوژنی دارد. توالی یابی قسمت mRNA از کبد هر دو نمونه انسان و موش، فقط یگ گونه از رونویسی نوع ۸ را نشان می‌دهد. این یافته که هم بیانی انواع ۳ و ۸ باعث افزایش TG پلاسما و کاهش میزان نوع ۳ در گردش می‌شود، در ظاهر مبهم و در واقع درست است. زیرا بر هم کنش نوع ۳ در موش‌ها، باعث کاهش مشخص

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 avβ3 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.





- 11- Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H et al. (2009) Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab* 10, 178–188.
- 12- Kakafika AI & Mikhailidis DP (2007) Smoking and aortic diseases. *Circ J* 71, 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., Yasuno, H., Fujiwara, T., Horikoshi, H. and Furukawa, H. (2002) *Nat. Genet.* 30:151–157.
- 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) *vol 33(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) *Blood* 103, 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 against atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Lipid Res* 44(6):1216–1223.
- 25- Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhainen 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].

