

# پروتئین‌های شبه آنژیوپوئین

## • دکتر فریبا نباتچیان

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

[fnabatchian@yahoo.com](mailto:fnabatchian@yahoo.com)



## • علی صادفزاده

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

[alisadeghy74@gmail.com](mailto:alisadeghy74@gmail.com)



## □ 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 درک 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 رگ زایی در دوره جنینی و پس از تولد دخالت دارد. سیگنالینگ آنژیوپوئین 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 ساختار مشابهی با فاکتورهای تنظیمی آنژیوژنیک یعنی آنژیوپوئین‌ها دارند شناسایی شده و تحت عنوان پروتئین‌های مشابه آنژیوپوئین (Angptls) نام گذاری شده‌اند. چندین مطالعه نشان می‌دهد که بیشتر این پروتئین‌ها دارای پتانسیل عملکردی در تنظیم رگ زایی 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

انتقال سیگنال است. بسیاری از تنظیمات به وسیله فاکتورهای ترشحی که اطلاعات را از اندامی به دیگری می‌برند، اتفاق می‌افتند.

**واژه‌های کلیدی:** پروتئین شبه آنژیوپوئین، آنژیوپوئین، سندرم متابولیک

## □ مقدمه

### □ سندرم متابولیک

سندرم 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 داده و مرگ و میر ناشی از این 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 بیشتر افراد، اضافه وزن و چاقی شکمی اولین عامل خطر ساز سندرم متابولیک بوده که خود منشأ بروز اختلالات

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 سندرم متابولیک ایجاد می‌شود، کبد چرب است که اکثراً در افراد چاق مشاهده می‌شود. در این بیماری، چربی اضافی بدن داخل 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، بافت 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).

## □ آنژیوپوئتین

آنژیوپوئتین (angiotensin) 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. فرآیند رگ زایی در طول انجماد، مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، تکثیر سلول‌ها و پایداری و ناپایداری عروق خونی انجام می‌پذیرد. چندین پروتئین آنژیوپوئتین تاکنون شناسایی شده است (۲).

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

گیرنده است، می‌باشند.

تعامل جمعی بین آنژیوپوئتین‌ها، گیرنده‌های تیروزین کیناز، فاکتورهای رشد اندوتلیال 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 آلفا فسفوریلاسیون تیروزین‌های خاص نامگذاری می‌شوند. این به نوبه خود باعث اتصال و فعال شدن آنزیم‌های داخل سلولی پایین دست فرآیندی به نام «سیگنالینگ سلول» می‌شود.

پروتئین‌های آنژیوپوئتین شماره ۱ تا ۴، لیگاند‌های گیرنده‌های Tie-2 هستند. Tie-1 و Tie-2 هتروداایمر هستند تا سیگنال انتقال Tie-2 را برای توسعه و بلوغ عروقی تعدیل و تقویت نمایند. گیرنده‌های تیروزین کیناز معمولاً بر روی سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژهای اختصاصی برای پاسخ ایمنی بیان می‌شوند (۳).

آنژیوپوئتین ۱، یک پلی پپتید ۴۹۸ اسید آمینه‌ای با وزن مولکولی ۵۷ کیلو دالتون است و آنژیوپوئتین ۲ یک پلی پپتید با ۴۹۶ اسید آمینه می‌باشد. آنژیوپوئتین 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 اندوتلیال یافت می‌شود. سیگنالینگ آنژیوپوئتین ۱ و تیروزین کیناز برای تنظیم رگ‌های خونی و ثبات عروق بالغ ضروری است. بیان آنژیوپوئتین ۲- در غیاب فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) منجر به مرگ سلول اندوتلیال و رگ‌رسیون عروقی می‌شود.

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

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

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



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 گیرنده‌های 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 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 (آنژیوژن) 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).

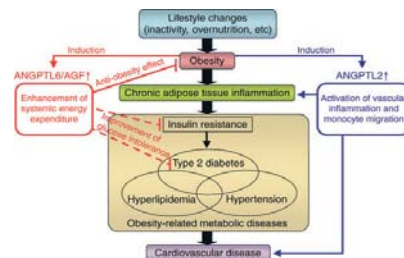
#### پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۲

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

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 آنژیوپوئیتی 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 مترشح از سلول‌های اندوتلیال عروق، ممکن است واسطه ارتباط سیگار و بیماری قلبی / عروقی در حالت‌های اتوکرین و پاراکرین باشد. انسداد سیگنال دهی نوع ۲ ممکن است در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر باشد. سیگنالینگ آنژیوپوئیتین 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 مرتبط را نشان می‌دهد.

بیان 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 آنژیوپوئیتی 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 پلازما 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 پلازما 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



استاتین ها هنگامی که در میزان بالا مصرف می شوند، دارد. به علاوه، انسولین، لپتین، هورمون های تیروئیدی و LPL بیان پروتئین نوع ۳ کبدی را سرکوب می کنند (۱۶).

#### پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۴

این پروتئین توسط گروه های مختلف و به صورت متضاد کشف شد. Kim و همکاران، اسم این پروتئین را HFARP (پروتئین کبدی مرتبط با آنژیوپوئتین - فیبرینوزن) نام گذاری کرده اند. آن ها 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).

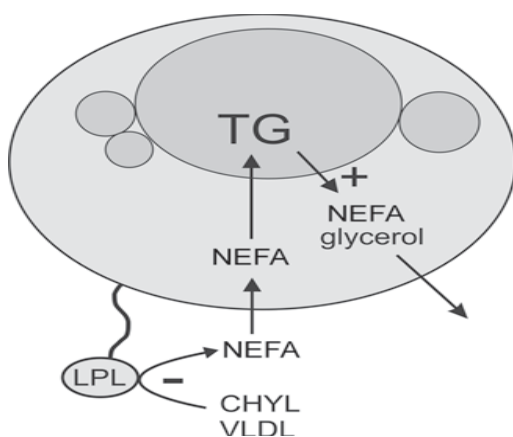
علیرغم انواع ۳ و ۶، بیان عمده نوع ۴ در بافت چربی سفید است. البته بیان قابل ملاحظه ای در کبد، قلب، عضلات اسکلتی و روده نیز دارد. پروتئین نوع ۴ دارای وزن مولکولی تقریبی ۵۰ کیلو دالتون و گلیکوزیله است. مشابه با سایر پروتئین ها، دومین شبه فیبرینوزن - آنژیوپوئتینی دارد و از ردیف های بیشتری الیگومر تشکیل شده است. شکل گیری این مولتی مرها، احتمالاً به واسطه وجود رزیدوهای سیستمین در ناحیه N ترمینال که باندهای دی سولفیدی تشکیل داده اند، می باشند. علاوه بر مولتی مریزاسیون، این پروتئین، همچنین تحت اثر فرآیند پروتئولیز نیز قرار می گیرد. هر دو شکل نوع ۴ را می توان در پلاسمای خون انسان شناسایی کرد. سطوح پلاسمایی نوع ۴ در بیماران دیابتی نوع ۲، در مقایسه با افراد سالم، پایین تر گزارش شده است. اما به نظر نمی رسد که با ساخت سلول چربی به عنوان توده ذخیره ای 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 می شود. مقایسه موش های فاقد بیان و واجد بیان بیش از اندازه نوع ۴ به طور آشکار، اثرات آن روی متابولیسم TG پلازما را نشان داده است. موش های فاقد نوع ۴ همزمان با کاهش سطوح TG پلاسمایی، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز

پس از دریافت هیپارین را نشان می دهند. در حالی که موش ها با بیان بیش از اندازه این پروتئین افزایش سطوح TG پلاسمایی و کاهش فعالیت LPL پلازما را نشان می دهند.

مشابه انواع دیگر، بیان بیش از اندازه نوع ۴ که اختصاصی کبد می باشد، سطح TG پلازما را افزایش و فعالیت LPL را کاهش می دهد که حاکی از اثر اندوکرینی این پروتئین کبد می باشد.

اثر القاء هیپرتری گلیسریدی توسط نوع ۴ به ناحیه N ترمینال آن نسبت داده می شود. در حمایت از این نظر، موش های هتروزیگوت برای جهش E40K که یک تغییر مهم در رزیدوهای ناحیه N ترمینال پروتئین ایجاد می کند، دارای سطوح TG پلاسمایی پایینی بودند. به دنبال افزایش سطوح TG در گردش، نوع ۴، اسید چرب آزاد پلازما را افزایش می دهد. تزریق نوع ۴ نو ترکیب به طور دقیق باعث افزایش اسید چرب آزاد پلازما می شود. به علاوه، مطالعات در کشت سلول های چربی، اثر مستقیمی از این پروتئین بر روی هیدرولیز TG در سلول های چربی را نشان می دهد.



#### طرح کلی اثر پروتئین های نوع ۳ و ۴ بر روی

##### متابولیسم لیپید

هر دو پروتئین ۳ و ۴ باعث آسیب به کلیرانس TG پلازما در دو فرم VLDL و شیلو میکرون و در بافت های محیطی با مهار فعالیت LPL می شوند. همچنین هر دو پروتئین، باعث لیپولیز بافت چربی و در نتیجه، افزایش آزادسازی اسید چرب آزاد و گلیسرول می گردند (۱۹).

## 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 کراتینوسیت‌ها (سلول‌های پوست) با تقویت تکثیر سلول‌های اپیدرم، بازشکل‌گیری، فرآیند رگ‌زایی و تولید نسل، مرتبط نشان داده شده است. اطلاعات اخیر، شواهدی مبنی بر این که نوع ۶ یک تعدیل‌کننده 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 فعال‌سازی مسیر ERK1/2eNOS در سلول‌های اندوتلیال، باعث القای آنژیوژنز و آرتیوژنز 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 کدکننده پروتئین mTOR در موقعیت کروموزومی 1p36,22 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 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 گلوکوکورتیکوئیدها، به طور قابل توجهی بر بیان دیگر پروتئین‌های پاسخ‌دهنده آستروئید نیز، اثر می‌گذارد (۲۳).

## پروتئین شبه آنژیوپوئتینی ۸

پروتئین شبه آنژیوپروئتینی 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





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  
آنژیوپوئین، می‌تواند راهگشای مسیرهای درمانی جهت  
مقاومت انسولینی، چاقی و در نتیجه اختلال سندرم  
متابولیک باشد.

که حاکی از آن است که احتمالاً نوع ۸، نوع ۳ را فعال  
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 HDL-C و LDL-C  
در جمعیت مرتبط است. این یافته، نقش نوع ۸ در متابولیسم  
لیپوپروتئین را تأیید می‌کند.  
پروتئین نوع ۸ حدود ۲۰ درصد ماهیت دومین N  
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 polyA  
از mRNA کبد هر دو نمونه انسان و موش، فقط یک 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  $\alpha v \beta 3$  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* 117, 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., Pourbahrani, 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, Borrás 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].

