Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۹، شماره ۵/ آذر و دی ۱۳۹۶/ ۱۱۷-۱۰۵

مقاله مروری

بررسی نقش لیپوپروتئین لیپاز در بیماری های قلبی– عروقی

کیوان احمدی دهرشید*

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷ تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۵/۸/۱۶

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

چکیده:

زمینه و هدف: **لیپوپروتین لیپاز یکی از مهمترین آنزیم های مرتبط با کنترل لیپیدهای پلاسما می باشد. تری اسیل گلیسرول، شیلومیکرون ها و VLDL به وسیله آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) هیدرولیز می شوند. عوامل بسیاری همچون ApoCI، ApoCII، ApoCIII، ApoA5، ApoE، ANGPTL3، ANGPTL4 و ANGPTL5 در کنترل فعالیت این آنزیم دخالت دارند. بنابراین هدف مطالعه حاضر، مرور مطالعاتی بود که نقش های آنزیم لیپوپروتئین لیپاز را بررسی کرده بودند.**

روش بررسی: **از پایگاه های PubMed و ISI مقالاتی که در متن خود دارای کلمات LPL و Lipoprotein Lipase بودند، جستجو شدند. سپس بخش های مرتبط با آنزیم لیپوپروتئین لیپاز مورد ارزیابی قرار گرفتند و در مجموع، ٤٦ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.**

یافته ها: **پروتئین GPIHBP1 به عنوان ناقل LPL در سلول های اندوتلیال عمل می کند و نبود این پروتئین باعث افزایش شدید TG خواهد شد. به نظر می رسد که LPL در محدود کردن بیان ژن های تنظیم کننده التهاب و سیگنال های آترواسکلروز در عروق نقش دارد و این کار را از طریق افزایش بیان یک microRNAs اختصاصی به نام miR-29a انجام می دهد. SorLA، یک واسطه درون سلولی و بین سلولی است که در سطوح بالایی در سرتاسر مغز بیان می شود و با میل ترکیبی بالایی می تواند به LPL متصل شود. اختلال در این مکانیسم باعث پرخوری و چاقی می شود. همچنین پروتئین شبه– آنژیوپوئیتین (Angptl) می تواند حالت فعال LPL را به حالت غیرفعال تغییر دهد.**

نتیجه گیری: **نتایج مطالعات نشان دادند که آنزیم لیپوپروتئین لیپاز یکی از آنزیم های مهم در ارتباط با ابتلاء به بیماری های قلبی– عروقی بوده و کنترل فعالیت این آنزیم می تواند در پیشگیری از ابتلاء به بیماری های قلبی– عروقی بسیار حائز اهمیت است. ضمناً عوامل بسیاری می توانند در کنترل فعالیت این آنزیم دخیل باشند.**

واژه های کلیدی: **لیپوپروتئین لیپاز، آپولیپوپروتئین، بیماری های قلبی– عروقی.**

مقدمه:

تری اسیل گلیسرول، شیلومیکرون ها و VLDL به وسیله آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) هیدرولیز می شوند (۱). علاوه بر فعالیت هیدرولیزی، لیپوپروتئین لیپاز می تواند با لیپوپروتئین ها تعامل داشته و قلاب شدن آن ها به دیواره عروق و لذا جذب ذرات لیپوپروتئین را تسهیل کند، همچنین نشان داده شده که LPL مبادله لیپیدها بین لیپوپروتئین ها را افزایش می دهد و لذا نقش مهمی در تنظیم ذرات لیپوپروتئین پلاسما بر عهده دارد (۳،۲).

بخش پروتئینی هر لیپوپروتئین به آپو لیپوپروتئین یا آپوپروتئین معروف است. آپوپروتئین اصلی HDL (لیپوپروتئین α) را A نامیده اند. آپو A مشابه پلاسمینوژن می باشد و می تواند با آن رقابت کرده و باعث جلوگیری از فیبرینولیز شود. افزایش سطح آپوپروتئین

*نویسنده مسئول: دانشگاه پیام نور- صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷ تهران- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- تلفن: ۰۹۱۸۸۷۲۵۱۰۱،
E-mail: kai1.sennah@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

باعث کاهش خطر ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی می شود (۵،۴). اختلال لیپیدها و غلظت های نامناسب لیپوپروتئین ها و آپولیپوپروتئین ها از اصلی ترین عوامل پیدایش بیماری آترواسکلروز می باشند (۷،۶).

لیپوپروتئین ها (Lipoprotein) ذراتی هستند که لیپیدها را از روده به شکل شیلو میکرون (chylomicron) و از کبد به شکل لیپوپروتئین های بسیار کم چگالی (Very Low Density Lipoprotein) به اکثر بافت ها (برای اکسیداسیون) و بافت چربی (برای ذخیره) انتقال می دهند (۸). لیپوپروتئین های پلاسما شامل شیلومیکرون ها، لیپوپروتئین های بسیار کم چگالی (VLDL)، لیپوپروتئین های کم چگالی (Low Density Lipoprotein)، لیپوپروتئین های با چگالی متوسط (Intermediate-density lipoproteins) و لیپوپروتئین های پرچگالی (High Density Lipoprotein) می باشد. آپوپروتئین اصلی در LDL (لیپوپروتئین β) را B نامیده اند. آپو B برای ساخت کیلومیکرون و VLDL لازم است. کاهش سطوح آپوپروتئین B باعث کاهش خطر ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی می شود (۱۱،۲-۹).

لیپوپروتئین لیپاز (LPL)، یک آنزیم با عملکرد چندگانه می باشد که در بافت های زیادی همچون قلب، بافت چربی، کبد، طحال، ریه، مدولای کلیه، آئورت، دیافراگم و غده پستان زمان شیردهی وجود دارد (۱). بسیاری از بافت ها به تری گلیسرید پلاسما (TG) به عنوان یک منبع مهم اسیدهای چرب برای اکسیداسیون یا ذخیره انرژی وابسته می باشند. تری گلیسرید پلاسما به صورت بسته های شیلومیکرون غنی از لیپوپروتئین و VLDL که تری گلیسرید را حمل می کنند، از طریق تغذیه یا در نتیجه سنتز در کبد در خون منتقل می شوند (۱۲).

استفاده از تری گلیسرید پلاسما به لیپوپروتئین لیپاز وابسته است که به اندوتلیوم مویرگ ها چسبیده است و تری گلیسرید را به اسیدهای چرب تجزیه می کند (۱۳،۱۲). همان گونه که پیشتر بیان شد اختلال لیپیدها یک عامل بسیار مهم در زمینه ایجاد بیماری های قلبی- عروقی می باشد و در این مکانیسم لیپوپروتئین لیپاز یکی از موثرترین فاکتورها به حساب می آید.

به عبارتی با توجه به اینکه تغییر در سطوح آنزیم LPL بر سطوح لیپوپروتئین ها و آپولیپوپروتئین ها تأثیرگذار است؛ لذا شناخت دقیق تر و بررسی تمامی جنبه های اثرگذار این آنزیم در مکانیسم های مختلف به خصوص در ارتباط با لیپیدها می تواند در زمینه پیشگیری از ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی موثر باشد. اما آنزیم LPL هنوز به طور دقیق شناخته نشده است، لذا در مطالعه حاضر ما سعی داریم بخش های مختلف آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، مکانیسم های کنترل کننده سطوح این آنزیم و همچنین مکانیسم های اثرگذار این آنزیم در زمینه ایجاد بیماری های قلبی- عروقی را مورد بررسی قرار دهیم. از طرف دیگر در مقالاتی که آنزیم لیپوپروتئین لیپاز را مورد بررسی قرار داده اند، آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به عنوان فاکتور اصلی مد نظر قرار نگرفته است. لذا باتوجه به توضیحات ارائه شده و وجود تناقضات موجود در ارتباط با نقش های آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، هدف ما از اجرای مطالعه حاضر، بررسی تمامی بخش های آنزیم LPL می باشد؛ بدین امید که بتوان پیشنهادات کاربردی در جهت پیشگیری از ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی ارائه نمود.

روش بررسی:

باتوجه به اینکه آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، یکی از کلیدی ترین و اثرگذارترین آنزیم ها در ایجاد بیماری های قلبی- عروقی است و در سال های اخیر در زمینه شناخت عملکرد و مکانیسم اثر این آنزیم مهم پژوهش های بسیاری صورت گرفته، لذا ما در تحقیق حاضر قصد داریم، با بررسی این پژوهش ها به یک جمع بندی مناسب و کاربردی دست یابیم. به منظور اینکه راهگشای تحقیقات آتی در زمینه مکانیسم اثر آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در ایجاد بیماری آترواسکلروز باشد. بدین منظور از پایگاه های PubMed و ISI مقالاتی که در متن خود دارای کلمات LPL (Lipoprotein Lipase) بودند، جستجو شدند.

در سال های اخیر پژوهش های بسیاری در جهت شناخت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز صورت گرفته

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

است، لذا ما سعی کردیم مقالاتی را انتخاب کنیم که به صورت مطلوب تری مکانیسم های اثرگذار این آنزیم را بررسی کرده اند و همچنین تمرکز آن ها بر آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به عنوان فاکتور اصلی در پژوهش بوده و مکانیسم اثرهای مختلف مرتبط با آنزیم لیپوپروتئین لیپاز مورد ارزیابی قرار داده اند. لذا در نهایت، ۴۶ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند و سعی شد بر اساس یافته های تحقیقات انجام گرفته در این زمینه تمامی جنبه های آنزیم LPL شامل عوامل اثرگذار بر افزایش و کاهش سطح آنزیم و میزان فعالیت آنزیم به طور کامل مورد بررسی قرار گیرد.

یافته ها:

لیپوپروتئین لیپاز در اصل به عنوان یک لیپاز پاکسازی کننده است که توسط تعداد محدودی از سلول ها همچون سلول های قلبی و سلول های چربی تولید می شود و پس از رهاسازی توسط این سلول ها، به بخش لومینال اندوتلیوم مویرگ ها توسط پروتئین GPIHP1 منتقل می شود (۱۴). مولکول های LPL می توانند به عنوان لیگاند برای گیرنده لیپوپروتئین به منظور تسهیل جذب لیپوپروتئین نقش ایفا کنند. نهایتاً، LPL می تواند در جذب انتخابی لیپوپروتئین ها و ویتامین های محلول در چربی بدون جذب هم زمان ذرات لیپوپروتئین به عنوان واسطه عمل کند (۱). لیپوپروتئین لیپاز روی جدار مویرگ های خونی قرار دارد و به واسطه زنجیره های پروتئوگلیکانی هپاران سولفات که بار منفی دارد به آندوتلیوم قلاب شده است (۳،۲).

هم فسفولیپیدها و هم آپو C-II به عنوان کوفاکتورهای لیپوپروتئین لیپاز ضروری هستند، در حالی که آپو A-II و آپو C-III باعث مهار فعالیت این آنزیم می شوند (۱۵). آپو پروتئین ها می توانند نقش لیگاند را برای تعامل با گیرنده های لیپوپروتئین ها در بافت ها ایفا کنند، مثل آپو B-100 و آپو E برای گیرنده LDL. آپو E برای پروتئین مرتبط با گیرنده LDL (LRP) که به گیرنده بقایای شیلومیکرون معروف است و آپو A-I برای گیرنده HDL (۱۶،۲).

تری گلیسریدهای به دست آمده از منابع غذایی در روده توسط لیپاز پانکراس به اسیدهای چرب (FA) و ۲- مونواسیل گلیسرول (2-MG) هیدرولیز می شوند و لذا می توانند توسط انتشار یا انتقال دهنده مخصوصی همچون FAT/CD36 به وسیله سلول های خاصی در روده کوچک به نام انتروسیت جذب شوند، سپس در داخل انتروسیت اسیدچرب و 2-MG مجدداً به تری گلیسریدها توسط آنزیم DGAT (Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase) روده سنتز می شوند (۱۷). متعاقباً، فرم کوتاه شده ای از APO-B، به نام Apo-B48، توسط رونویسی mRNA از ApoB در انتروسیت روده تشکیل می شود. در واقع کدون ۲۱۵۳ در بخش میانی Apo-B100 از CAA، کد مربوط به گلوتامین، به UAA تغییر می کند. Apo-B48 با چربی های خنثی واکنش داده و ذرات شیلومیکرون را شکل می دهد، فرآیندی که توسط پروتئین میکروزومال انتقال دهنده تری گلیسرید (Microsomal triglyceride transfer protein) انجام می گیرد (۱۶). درواقع MTP در ترکیب با پروتئین دی سولفیت ترانسفراز (PDI) لیپیداسیون Apo-B48 را به عنوان اولین مرحله از شکل گیری شیلومیکرون تسهیل می کنند (۱۷). در این فرآیند COPII (Coatomere Protein II) حامل های SAR1a و SAR1b را که برای انتقال شیلومیکرون به دستگاه های گلژی ضروری هستند را منتقل می کند. هیدرولیز زمانی انجام می شود که لیپوپروتئین ها به آنزیم روی آندوتلیوم متصل شوند. تری اسیل گلیسرول به تدریج هیدرولیز می شود و پس از ایجاد دی اسیل گلیسرول و منواسیل گلیسرول نهایتاً به اسیدهای چرب آزاد به علاوه گلیسرول هیدرولیز می شوند.

واکنش شیلومیکرون ها با لیپوپروتئین لیپاز (LPL) باعث از دست رفتن تقریباً ۹۰٪ از تری اسیل گلیسرول آن ها می شود (۱۷). همچنین ثابت شده که غلظت HDL با غلظت تری اسیل گلیسرول پلاسما رابطه عکس و با فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPLA) رابطه مستقیم دارد، زیرا LPL آنزیمی کلیدی در کاتابولیسم

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

TG می باشد. کمبود آنزیم LPL یا کوفاکتور پروتئین آن، (آپولیپوپروتئین CII) باعث شیلومیکرونیای می شود که یک بیماری بسیار نادر است (از هر ۱ میلیون نفر ۱نفر مبتلا می شود). در این بیماری سطوح تری گلیسرید پلاسما اغلب بیش از ۲۰۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر می رسد (۹). بیماران مبتلا به این بیماری در معرض خطر بزرگی کبد و طحال هستند (۲۰،۹–۱۸). لیپوپروتئین لیپاز، بیشتر در بافت هایی بیان می شود که از اسیدهای چرب برای سوخت یا ذخیره انرژی استفاده می کنند (همچون قلب، عضلات اسکلتی و بافت های چربی). اما رونوشت LPL می تواند در بسیاری از دیگر بافت ها همچون بخش های اصلی مغز نیز یافت شود (۲۱،۱۵).

LPL توسط سلول های پارانشیمی (همانند میوسیت و سلول های چربی) سنتز می شود و سپس به فضای میان بافتی ترشح می شود. به منظور متابولیسم لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید، LPL باید از فضای میان بافتی به سلول های اندوتلیال مویرگ منتقل شود (جایی که در آنجا لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید دردسترس هستند). برای سال ها، مکانیسمی که توسط آن LPL به لومن مویرگی می رسید ناشناخته مانده بود، اما این راز به تازگی حل شد. LPL به لومن مویرگی توسط GPIHBP1، (Glycosyl phosphatidyl inositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1) که یک پروتئین مویرگی در سلول های اندوتلیال است، منتقل می شود (۲۲). از آنجایی که فرآیند آنزیمی LPL، برای متابولیسم چربی پلاسما و انتقال سوخت به بافت ها بسیار مهم است، لذا تنظیم میزان فعالیت آن بسیار حیاتی است.

فعالیت آنزیمی LPL توسط غلظت بالای اسیدهای چرب تنظیم می شود که در آن LPL از افزایش شدید اسید چرب جلوگیری می کند، به طوری که از ظرفیت برداشتن آن توسط بافت ها فراتر نرود (۲۳،۲۲،۱۹). پروتئین های مختلفی در تنظیم LPL نقش دارند، شامل APO-CII، APO-CIII، APO-AV، ANGPTL3 (Angiopoietin-like protein 3) و ANGPTL4 (Angiopoietin-like protein 4). نشان داده شده که ANGPTL4 فعالیت کاتابولیکی LPL را به حالت غیرفعال تبدیل می کند، اما ANGPTL3 توسط تغییرات پروتئینی LPL را غیرفعال می کند (۲۴،۲۰،۱۹).

شناسایی پروتئین GPIHBP1 به عنوان ناقل LPL در سلول های اندوتلیال نشان دهنده یک پیشرفت قابل توجه در درک ما از LPL است. همچنان که قبلاً ذکر شد، مکانیسمی که توسط آن LPL وارد رگ های خونی می شد، برای سال ها ناشناخته مانده بود، اما اخیراً مشخص شد که در این زمینه GPIHBP1 دخالت دارد. ارتباط GPIHBP1 با تجزیه و تحلیل چربی با کشف شیلومیکرونیا در موش ها دیده شد.

در تحقیقی که بر روی موش ها اجرا شد پس از حذف پروتئین GPIHBP1 تری گلیسرید موش ها از ۵۰۰۰–۳۰۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به بیش از ۲۰۰۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر افزایش یافت و لذا متوجه شدند که این پروتئین در تنظیم فعالیت LPL نقش دارد. همچنین به وسیله روش آزمایشگاهی immunohistochemistry مشخص شد که GPIHBP1 در سلول های اندوتلیال مویرگ به صورت اختصاصی وجود دارد و مطالعات بیوشیمیایی ثابت نمود که بیان سلولی GPIHBP1 به میزان LPL مرتبط است. این مشاهدات نشان داد که GPIHBP1 به عنوان یک پلت فرم اتصال برای تجزیه چربی در لومن عروق عمل می کند (۲۵،۲۲،۱۹).

GPIHBP1، عضو خانواده پروتئین لنفوسیت آنتی ژن ۶ است. این ماده یک پروتئین کوچک با فقط ۲۲۸ اسیدآمینه است. پروتئین بالغ چندین ویژگی قابل توجه دارد. اولین ویژگی تجمع قابل توجه اسیدهای آمینه با بار منفی در بخش انتهایی آمینی پروتئین است. دومین ویژگی گستره دامنه Ly6 تشکیل شده از تقریباً ۸۰ اسید آمینه و حاوی ۱۰ سیستئین مرتب در یک الگو با فاصله مشخص می باشد. زنجیره دی سولفیدی بین ۱۰ سیستئین یک ساختار ۳ انگشتی ایجاد می کند. دامنه موشواره Ly6 مربوط به GPIHBP1 حاوی زنجیره کربوهیدرات می باشد که برای انتقال کارآمد به سطح سلول اهمیت دارد (۱۹). مجموعه ای از مطالعات نشان دادند که هر دو دامنه اسیدی و دامنه Ly6 در توانایی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

GPIHBP1 به اتصال LPL حیاتی است (۲۶). سومین ساختار قابل توجه حالت لنگری در بخش انتهایی کربوکسیل است.

بلافاصله پس از اینکه GPIHBP1 کشف شد، Weinstein و همکاران گزارش دادند که موش های Gpihbp1−/− (موش هایی که این پروتئین از بدن آن ها برداشته شده است)، ذخایر نرمال LPL را در بافت دارند، اما زمانی که با موش های نوع وحشی مقایسه شدند، LPL در موش های Gpihbp1−/− بعد از تزریق وریدی هپارین آهسته تر وارد پلاسما شد. این یافته ها نشان دادند که نقص متابولیک موش های Gpihbp1−/− ممکن است به عدم محلی سازی LPL مرتبط باشد (۲۷).

اخیراً Davies و همکاران این احتمال را آزمایش کردند که GPIHBP1 ممکن است در حرکت LPL به داخل لومن های مویرگی دخالت داشته باشد. ابتدا آن ها اینکه آیا GPIHBP1 قادر به حمل و نقل یک آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی GPIHBP1 در سراسر سلول ها است را آزمایش کردند (۲۲). Davies و همکاران نشان دادند که GPIHBP1 در هر دو سطح لومینال و زیر لومینال سلول های اندوتلیال مویرگی بافت های موش وجود دارد. همچنان که در ارتباط با یک پروتئین ناقل انتظار می رفت آن ها نشان دادند که GPIHBP1 در محیط بدن همچون یک انتقال دهنده عمل می کند. نقش بسیار مهم GPIHBP1 در متابولیسم تری گلیسرید فقط مختص به موش ها نیست.

در چند سال اخیر مجموعه ای از مطالعات نشان دادند که دگرگونی GPIHBP1 در انسان می تواند منجر به شیلومیکرونیا شود (۲۸). Charriere و همکاران اشاره کردند که کدنویسی رایج پلی مورفیسم در پپتید دهنده سیگنال GPIHBP1 (C14F) در بیماران با شیلومیکرونیا به نسبت گروه کنترل با میزان لیپید طبیعی شایع تر است (۲۹). در یک مطالعه دیگر که توسط Voss و همکاران صورت گرفت مشخص شد که اختلال در سطوح LPL باعث عدم توانایی این آنزیم در اتصال به GPIHBP1 شده و از انتقال اندوتلیال سلولی جلوگیری می کند. این اختلال که در ابتدا در بیماران مبتلا به شیلومیکرونیا مشاهده شد، هیچگونه تأثیری بر فعالیت کاتالیزوری LPL و یا توانایی آن برای اتصال به هپارین ندارد (۳۰).

نتایج مطالعات نشان داده اند که آنزیم لیپوپروتئین لیپاز یکی از آنزیم های مهم در ارتباط با ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی بوده و کنترل فعالیت این آنزیم می تواند در پیشگیری از ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی بسیار حائز اهمیت است. عوامل بسیاری می توانند در کنترل سطوح و میزان فعالیت این آنزیم دخیل باشند که در زیر مورد بررسی قرار گرفته اند. اخیراً توجه به microRNAs (miRs) و تأثیرات آن بر LPL بسیار زیاد شده است. در یک مطالعه که اخیراً اجرا شده است.

Chen و همکاران به بررسی اثر miR-29a بر آترواسکلروزیس و التهاب پرداختند (miR در سلول های دندریتیک بالغ بیان می شود) (۳۱). آن ها متوجه شدند که افزایش بیان miR-29a باعث کاهش سطوح پروتئین و LPL mRNA می شود و مهار miR-29a منجر به افزایش سطوح پروتئین و LPL mRNA می شود. درمان سلول های دندریتیک توسط LDL اکسید شده بیان miR-29a را افزایش داده و درنتیجه می تواند رهاسازی سیتوکین های پیش التهابی را کاهش دهد. باتوجه به این موضوع به نظر می رسد که لیپوپروتئین لیپاز در محدود کردن بیان ژن های تنظیم کننده التهاب و سیگنال های آترواسکلروز در عروق نقش دارد (۳۱).

Sortilin-related receptor with A-) SorLA type repeats)، یک گیرنده با عملکرد چندگانه می باشد که یک واسطه درون سلولی و بین سلولی است. Klinger و همکاران با تجزیه و تحلیل رزونانس پلاسمون دریافتند که SorLA با میل ترکیبی بالایی می تواند به LPL متصل شود. SorLA در سطوح بالایی در سرتاسر مغز بیان می شود و LPL در نورون ها و سلول های گلیال مغز مخصوصاً در هیپوکامپ یافت شد (۳۲). محققان اعتقاد دارند که SorLA ممکن است با عملکرد

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

LPL در مغز ارتباط داشته باشد. متأسفانه در حال حاضر درک بسیار ضعیفی از عملکرد دقیق LPL در مغز وجود دارد، اما یک تحقیق اخیراً نشان داد که اختلال در عملکرد سلول های اختصاصی اثرگذار در تولید LPL در موش ها باعث پرخوری و چاقی شد. محققان نتیجه گرفتند که مغز باید از یک مکانیسم وابسته به LPL حساس به لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید و تنظیم تعادل انرژی استفاده کند (۳۳). کشف تعامل SorLA و LPL می تواند یک سرنخ از عملکرد فیزیولوژیک LPL در مغز فراهم نماید. لیپوپروتئین ها در پلاسما چربی را بین بافت ها منتقل می کنند، اما به نظر می رسد فقط HDL قادر است از سد مایع مغزی نخاعی عبور کند. بنابراین لیپوپروتئین های یافت شده در مغز باید توسط سیستم عصبی مرکزی (CNS) ساخته شده باشند.

شایعترین و فراوانترین آپولیپوپروتئین ها در مغز، Apo-E و Apo-J هستند و اغلب توسط استروسیت ها سنتز می شوند و در HDL یافت می شوند. در هیپوکامپ و دیگر نواحی مغز، لیپوپروتئین توسط فرآیندهایی که لیپوپروتئین در آن ها نقش گیرنده واسطه دارد، به تنظیم عملکردهای عصبی- رفتاری کمک می کند. علاوه بر این لیپوپروتئین ها و گیرنده هایشان در تنظیم وزن بدن و تعادل انرژی نقش دارند، و این عمل را توسط لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و پروتئین گیرنده مربوط به LDL (LRP) (Low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein) انجام می دهند (۳۴). چندین آپولیپوپروتئین بر کارآمدی لیپولیز تأثیر دارند. همان طور که قبلاً اشاره شد، apo-CII کوفاکتور حیاتی برای LPL می باشد و فعالیت LPL در نبود آن به حداقل می رسد. apo-AV نیز همچنین بسیار مهم است. بیان بالای apo-AV سطوح پلاسمایی تری گلیسرید را کاهش می دهد، در حالی که سطوح پایین آن باعث افزایش سطوح تری گلیسرید می شود (۱۰).

Lee و همکاران نشان دادند که CREB-H (Cyclic AMP-responsive element-binding protein H)، تنظیم کننده سطوح چندین آپولیپوپروتئین اثرگذار بر لیپولیز شامل apo-AV، apo-CII و apo-CIII می باشد (۳۵). CREB-H محصول ژن Creb3L3 بوده که در کبد و روده کوچک بیان می شود. در این مطالعه دیده شد که موش های Creb3L3−/− (موش های که Creb3L3 آن ها برداشته شده است)، سطوح پلاسمایی VLDL بالایی داشتند. تولید VLDL در موش ها بدون تغییر مانده بود، اما پاکسازی VLDL کاهش یافته بود. اگرچه بیان LPL در بافت های چربی و سلول های موش ها طبیعی بود، میزان فعالیت LPL کاهش یافته بود. این موضوع به احتمال زیاد ناشی از کاهش بیان apo-CII و apo-AV و افزایش بیان apo-CIII بود. به منظور تعیین اینکه آیا نقص در CREB-H ممکن است منجر به هیپرلیپیدمی در انسان منجر شود، محققان CREB3L3 را در تعدادی از بیماران با هیپرلیپیدمی بررسی کردند. در ۴۴۹ فرد با هیپرلیپیدمی هیچ علت بیماریزایی در سطوح LPL، apo-CII و apo-AV مشاهده نکردند (۳۵).

Perdomo و همکاران اخیراً گزارش کرده اند که apoD که توسط بسیاری از پستانداران بیان می شود، بر سطوح تری گلیسرید پلاسما تأثیر دارد. apoD عمدتاً در HDL یافت می شود، اما می تواند در VLDL نیز یافت شود. Perdomo و همکاران گزارش کرده اند که apoD می تواند سطوح تری گلیسرید پلاسما را کاهش و پاکسازی VLDL را افزایش دهد، اما بر میزان تولید VLDL تأثیری ندارد. بیان LPL mRNA توسط بیان apoD بدون تغییر ماند، اما فعالیت پلاسمایی LPL افزایش یافت. تحقیقات در این زمینه نشان داده اند که Apo-D تا حدودی می تواند بر افزایش سطوح فعالیت LPL اثرگذار باشد (۳۶). آپولیپوپروتئین های- C (Apo-Cs)، پلی پپتیدهای کوچکی هستند که اساساً در خون به عنوان بخش هایی از شیلومیکرون ها، VLDL، LDL و HDL می چرخند و در متابولیسم ذرات لیپوپروتئین شرکت می کنند (۳۷).

سه عضو از خانواده ApoC در تغییرات فعالیت آنزیم LPL نقش دارند که شامل ApoCI، ApoCII و ApoCIII می باشند. هر سه نوع ApoC وزن مولکولی مشابهی دارند و عمدتاً توسط کبد تولید می شوند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

مطالعات ژنتیکی همگی در حمایت از تأثیر کاهنده TG توسط ApoCII از طریق تحریک فعالیت LPL اتفاق نظر داشته اند (۱۴). البته در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده که سطوح بالای ApoCII می تواند باعث مهار LPL شود. برخلاف ApoCII، آپولیپوپروتئین های CI و CIII می توانند به وسیله تغییرات در اتصال لیپوپروتئین های حاوی APOC به گیرنده هایشان باعث مهار آنزیم LPL شوند (۱۸).

Apo-CI، یک فعال کننده لسیتین- کلسترول اسیل ترانسفراز بوده و منجر به افزایش سطوح کلسترول تام (TC) و تری گلیسرید می شود. Apo-CIII، یکی از مهارکننده های شناخته شده LPL می باشد و از آن به عنوان یکی از عوامل پیدایش بیماری های قلبی- عروقی (CVD) نام برده می شود. آپولیپوپروتئین CII یکی از اجزای تشکیل دهنده شیلومیکرون ها، LDL و HDL می باشد. Apo-CII، دارای ۳ بخش مارپیچی آمفیپاتیک است. دامنه متصل به چربی آن در قسمت پایانه- N آن قرار گرفته است، در حالی که پایانه- C مارپیچی آن مسئول تعامل با لیپوپروتئین لیپاز (LPL) است. در غلظت متوسط (در حدود ۴ میلی گرم بر دسی لیتر) و در افراد سالم Apo-CII باعث فعال شدن LPL می شود. درمقابل کاهش یا افزایش Apo-CII با کاهش فعالیت LPL و هیپرگلیسمیا همراه است (۱۵). علاوه بر این افزایش Apo-CII با افزایش ذرات غنی از تری گلیسرید و تغییرات در توزیع ذرات HDL همراه می باشد که از جمله عواملی هستند که می توانند در افزایش خطر ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی نقش داشته باشند (۳۷). همچنین اخیراً مشخص شده که ApoA5 می تواند توسط تحریک LPL باعث کاهش سطوح TG پلاسما شود (۱۴). همچنین مکانیسم های دیگری نیز پیشنهاد شده اند همچون سرکوب سنتز VLDL از طریق فعالسازی گیرنده واسطه جذب ذرات لیپوپروتئین در کبد یا به وسیله عمل کردن به عنوان لیگاند برای گیرنده LDL یا به وسیله تسهیل اتصال لیپوپروتئین های غنی از TG به گیرنده های پروتئوگلیکان کبدی. اینکه ApoA5 چگونه فعالیت LPL را تحریک می کند، هنوز به طور کامل مشخص نیست، اما احتمالاً ApoA5 در تعامل بین LPL و GPIHBP1 دخالت می کند (۱۴).

لیپوپروتئین لیپاز در درجه اول در قلب، بافت چربی، عضله و مغز بیان می شود و برای جذب چربی به منظور ذخیره سازی، تولید انرژی، سیگنالینگ، یادگیری، حافظه و تنظیم تعادل انرژی اهمیت دارد. بسیاری از پلی مورفیسم های طبیعی در ژن LPL شناسایی شده اند، هر چند تعداد بسیار کمی از آن ها واقعاً منجر به کمبود یا غیرفعال شدن آنزیم LPL می شوند. کمبود LPL یک بیماری بسیار نادر است (در هر ۱ میلیون نفر ۱ نفر). کمبود LPL منجر به بزرگی کبد و طحال می شود. با این حال بزرگترین عارضه کمبود LPL (LPLD) معمولاً پانکراتیت است. تنها راه درمان آن استفاده از رژیم غذایی است که درآن چربی به شدت محدود شده باشد (۱۵٪ کل کالری روزانه). حتی با این نوع رژیم نیز اغلب میزان تری گلیسرید بالای ۲۰-۱۰ میلی مول بر لیتر باقی می ماند. با توجه به اینکه درمان های سنتی نتوانسته کمکی کند، لذا دانشمندان با استفاده از ژن درمانی قصد دارند که راه درمانی برای کمبود LPL بیابند (۳۸).

بحث:

بر طبق یافته های به دست آمده در ارتباط با آنزیم لیپوپروتئین لیپاز ثابت شده که مکانیسم های مختلفی در کنترل مناسب سطوح آنزیم LPL، اثر گذارند. به عنوان مثال، GPIHBP1 که یک پروتئین مویرگی در سلول های اندوتلیال است، به عنوان انتقال دهنده LPL به لومن مویرگی نقش ایفا می کند. مشاهدات نشان داد که GPIHBP1 به عنوان یک پلت فرم اتصال برای تجزیه چربی در لومن عروق عمل می کند (۲۲). از دیگر عوامل کنترل کننده می توان به SorLA اشاره نمود که یک گیرنده با عملکرد چندگانه می باشد و ممکن است با عملکرد LPL در مغز ارتباط داشته باشد. نشان داده شده که شایعترین و فراوانترین آپولیپوپروتئین ها در مغز، Apo-E و Apo-J هستند. از طرف دیگر ثابت شده که

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

آپولیپوپروتئین های مختلفی بر کارآمدی لیپولیز تأثیر دارند. به عنوان مثال، apo-CII کوفاکتور حیاتی برای LPL می باشد و فعالیت LPL در نبود آن به حداقل می رسد. از دیگر یافته های مهم تحقیقات اخیر در ارتباط با آنزیم لیپوپروتئین لیپاز موید این است که فرم فعال LPL ناپایدار و مستعد فاسد شدن است.

عدم ثبات لیپوپروتئین لیپاز یک ویژگی مفید برای فعالیت خارج سلولی آنزیم است که در آن فعالیت آنزیم به منظور انطباق عمل لیپاز با وضعیت فیزیولوژیک (مثلاً بعد از وعده غذایی) باید خیلی سریع تنظیم شود. در این رابطه ثابت شده که LMF-1، یک پروتئین متصل به غشاء در شبکه اندوپلاسمی است و وجود این ماده جهت تبدیل شدن LPL به فرم فعالش و نیز برای تبدیل لیپاز کبدی و لیپاز اندوتلیال ضروری است؛ لذا این پروتئین نقش مهمی در کنترل آنزیم LPL ایفا می کند. حضور این پروتئین کنترل کننده LPL در بافت چربی زمانی اثبات شد که به موش های روزه، اکتینومایسین D داده شد که رونویسی را بلوک می کند. سپس مشاهده شد که فعالیت LPL به سرعت افزایش یافت، تقریباً برابر با میزانی که به موش ها غذا داده شود. از دیگر کنترل کننده های آنزیم LPL می توان به پروتئین شبه- آنژیوپوئیتین ۴ (Angptl4) که می تواند حالت فعال LPL را به حالت غیرفعال تغییر دهد، اشاره نمود.

بیان Angptl4، با ارسال یک نوع پیام باعث می شود که پاسخ ها به وضعیت تغذیه ای به سرعت تغییر کنند. مطالعات مختلف نشان داده اند که کاهش بیان شکل های مختلف Angptl همانند Angptl3 نیز می تواند باعث کاهش تری گلیسرید و کلسترول تام در آپولیپوپروتئین E شود. در واقع غیر فعال شدن Angptl3، Angptl4 و Angptl5 می تواند منجر به افزایش فعالیت LPL و کاهش تری گلیسرید پلاسما شود. این مطالعات ثابت کرده اند که شکل های مختلف Angptl به منظور تنظیم فعالیت لیپاز و متابولیسم لیپوپروتئین ها ضروری اند (۳). اخیراً آنتی بادی های ضد LPL در بیماری های روماتیسمی مانند اریتماتوی لوپوس سیستمیک، (Systemic lupus erythematosus= SLE)، اسکلروز سیستمیک (SSC)، پلی میوزیت و آرتریت روماتوئید توصیف شده است.

در مطالعات اخیر دیده شده که آنتی بادی های ضد LPL می توانند بر فعالیت LPL اثرگذار باشند. علاوه بر این، ممکن است این آنتی بادی های کروی در سطح اندوتلیال سلول های دیواره عروق به LPL متصل شوند. این وضعیت می تواند اثرات مهاری بر فعالیت آنزیم داشته باشد و در نتیجه کاهش تری گلیسرید را مختل کند. همچنین همکاری آنتی بادی های ضد LPL با سطوح بالارفته CRP و افزایش میزان سدیمانتاسیون گلبول های قرمز (ESR)، می تواند احتمال این فرضیه را که التهاب می تواند فعالیت LPL را مهار کند، را افزایش می دهد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که TNF-alpha و اینترلوکین- ۱ (IL-1) و اینترفرون گاما (IFN-Gamma) میزان فعالیت آنزیم LPL را کاهش می دهند.

شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه CRP توسط تنظیم مثبت داخل سلولی و مولکول های چسبان عروقی نقش فعالی در ابتلاء به آترواسکلروز ایفا می کند (۳۹). از آنجا که لیپوپروتئین لیپاز آنزیم درگیر در لیپولیز می باشد، افزایش غلظت LPL باعث افزایش لیپولیز و همچنین افزایش سطوح HDL شده و موجب کاهش خطر ابتلاء به بیماری های قلبی- عروقی می شود. افزایش در سطوح LPL در هر دو نوع تمرینات هوازی و مقاومتی دیده شده است. همچنین عدم فعالیت بدنی باعث کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز می شود. Zderic و Hamilton نشان داده اند که سطوح LPL و فعالیت این آنزیم با تمرینات منظم افزایش می یابد. آن ها نشان دادند که افزایش بیان LPL در عضلات فعال ممکن است تا ۲۰ ساعت پس از تمرینات ورزشی ادامه یابد (۴۰).

در تحقیقی که توسط شیخ الاسلامی وطنی و همکاران انجام گرفت، نشان داده شد که ۶ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش غیر معنی داری LPL در حدود ۱۵٪ شد، اگرچه این میزان افزایش معنی دار نبوده، اما باتوجه به اینکه در این تحقیق تمرینات فقط به مدت ۶ هفته ادامه

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

داشت، این میزان افزایش می تواند مهم باشد و احتمالاً درصورت ادامه تمرینات نتایج مطلوبتری هم مشاهده می شد (۴۱). Greiwe و همکاران در تحقیقی که روی ۶ مرد غیرفعال سالم انجام دادند، مشاهده کردند که تمرینات هوازی با شدت ۶۵٪ اکسیژن مصرفی بیشینه باعث افزایش معنی دار لیپوپروتئین لیپاز شد (۴۲). در تحقیق Ferguson و همکاران مشخص شد که سطوح LPL در تمریناتی که بیش از ۱۱۰۰ کیلوکالری انرژی مصرف می کنند، افزایش می یابد (۴۳). همچنین در تحقیق Weise و همکاران فعالیت LPL پس از تمرین به میزان ۱۷٪ افزایش یافت (۴۴).

در تحقیقات صورت گرفته در زمینه تنظیم سطوح LPL بر اساس گلوکز نشان داده شده که سطوح LPL در موش های دیابتی افزایش یافته و مکانیسم های مختلفی می تواند در تغییر سطوح این آنزیم اثرگذار بوده باشد (۴۵)، اما دانسته های ما در ارتباط با تنظیم LPL توسط انسولین و گلوکز هنوز کامل نیست. اخیراً در مطالعه ای توسط Bartelt و همکاران، دیده شده که قرار گرفتن در معرض سرما به شکل چشمگیری می تواند سطوح LPL را در تنظیم پاکسازی تری گلیسرید پلاسما در موش ها افزایش دهد، اما مکانیسم های مربوطه نیز هنوز ناشناخته مانده است (۴۶).

نتیجه گیری:

به عنوان نتیجه گیری کلی می توان گفت که LPL یک آنزیم بسیار مهم در کنترل متابولیسم لیپید می باشد و عوامل کنترل کننده مختلفی در کنترل دقیق این آنزیم اثرگذار هستند. یکی از مهمترین کنترل کننده های فعالیت این آنزیم فعالیت های بدنی و ورزش می باشد که می تواند باعث افزایش میزان و فعالیت LPL شده و درنتیجه در متابولیسم چربی ها موثر است؛ این مکانیسم یکی از مهمترین مکانیسم های اثرگذار انجام فعالیت های ورزشی در جهت سلامتی قلبی- عروقی به حساب می آید. باتوجه به اینکه عوامل تنظیمی این آنزیم مختلف می باشند.

هنوز مطالعات بسیاری لازم است تا میزان اثرگذاری آن ها مشخص شود. به عنوان مثال هنوز به طور دقیق مشخص نیست. برطبق چه مکانیسمی قرار گرفتن در معرض سرما، یا سطوح انسولین و گلوکز خون باعث تغییر سطوح آنزیم لیپوپروتئین لیپاز می گردد. در واقع اگرچه لیست تنظیم کننده های فیزیولوژیکی سطوح LPL افزایش یافته است، اما مکانیسم های مربوطه هنوز کاملاً شناخته نشده است. باتوجه به اینکه درک کامل از مکانیسم های تنظیم کننده لیپولیز به منظور درک هیپرلیپیدمی، چاقی و انتقال مواد ریز مغزی به بافت هایی همچون قلب بسیار مهم است، لذا به منظور توضیح دقیق در زمینه مکانیسم های تنظیم لیپولیز لازم است که تحقیقات بیشتری صورت بگیرد.

تشکر و قدردانی:

نویسنده مقاله از کلیه محققانی که در این زمینه تلاش های فراوانی کرده اند، قدردانی می نماید.

منابع:

1. Wang H, Eckel R H. Lipoprotein lipase: From gene to obesity. Am J Physiol. 2009; 297(2): 271-88.

2. Ooi E, Betsy M, Russell S, Sam Eric Olson, Sun Z, Margaret R. Alice Diffenderfer, Lichtenstein H, Leonard Keilson P, Hugh R, Ernst Barrett J, Dennis L, Schaefer Sprecher. Apolipoprotein B-100-containing lipoprotein metabolism in subjects with lipoprotein lipase gene mutations. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32(2): 459-66.

3. Olivecrona G, Olivecrona T. Triglyceride lipases and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2010; 21(5): 409-15.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

4. Sheikholeslami Vatani D, Ahmadi S, Mojtahedi H, Marandi M, Ahmadi Dehrashid K, Faraji H, Gharibi F. Influence of different intensities of resistance exercise on inflammatory markers in young healthy men. Iran J Endocrinol Metab. 2011; 12(6): 618-25.
5. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis**:** A systematic review. Atherosclerosis. 2014; 235(1): 150-61.
6. Huang J, Qian Hai-Yan, Li Zhi-Zhong, Zhang Jing-Mei, Wang Su, Tao Ying, Gao Yu-Long, Yin Cheng-Qian, Que Bin, Sun Tao, Zhao Zhan-Yong, Li Zhao. Role of endothelial lipase in atherosclerosis. Transl Res. 2010; 156(1): 1-6.
7. Mohammadi S, Ahmadi S, Yektayar M, Ahmadi Dehrashid K. Effects of three different modes of exercise training on plasma lipoprotein profile in healthy men. Br J Med Med Res. 2015; 6(5): 493-9.
8. Takasu S, Mutoh M, Takahashi M, Nakagama H. Lipoprotein lipase as a candidate target for cancer prevention/ therapy. Biochem Res Int. 2011; 2012: 1-8.
9. Blackett P, Tryggestad J, Krishnan S, Li S, Xu W, Alaupovic P, et al. Lipoprotein abnormalities in compound heterozygous lipoprotein lipase deficiency after treatment with a low-fat diet and orlistat. J Clin Lipidol. 2013; 7(2): 132-9.
10. Blade Anna M, Fabritius Melissa A, Hou Li, Weinberg Richard B, Shelness Gregory S. Biogenesis of apolipoprotein AV and its impact on VLDL triglyceride secretion. J Lipid Res. 2011; 52(2): 237-44.
11. Sheikholeslami Vatani D, Ahmadi S, Mojtahedi H, Marandi M, Ahmadi Dehrashid K, Faraji H, et al. Effect of moderate and high intensity resistant exercises on cardiovascular risk factors in non-athlete university students. Kowsar Med J. 2011; 16(2): 115-21.
12. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. Jpn Circ J. 2010; 74(11): 2263-70.
13. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipoprotein lipase by Angptl4. Trends Endocrinol Metab. 2014; 25(3): 146-55.
14. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2014; 1841(7): 919-33.
15. Amar MJ, Freeman L, Sviridov D, Ashan L, Stonik J, Demosky S, Remaley A. Novel Apoc-II Mimetic Peptide Activates LPL and Decreases Serum Triglycerides in Mice. J Pharmacol Exp Ther. 2015; 352(2): 227-35.
16. Xiao C, Lewis G F. Regulation of chylomicron production in humans. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2012; 1821(5): 736-46.
17. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. Biochim. Biophys. Acta Mol Cell Biol Lipids. 2012; 1821(5): 826-32.
18. Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, et al. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. J Atheroscler Thromb. 2012; 20(5): 481-93.
19. Davies BS, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. New wrinkles in lipoprotein lipase biology. Curr Opin Lipidol. 2012; 23(1): 35-42.
20. Young SG, Davies BS, Voss CV, Gin P, Weinstein MM, Tontonoz P, et al. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. J Lipid Res. 2011; 52(11): 1869-84.
21. Gong H, Weijiang D, Rostad SW, Santica M, Marcovina JJ, Albers J, et al. Lipoprotein Lipase (LPL) is associated with neurite pathology and its levels are markedly reduced in the dentate gyrus of Alzheimer's Disease Brains. J Histochem Cytochem. 2013; 61(12): 857-68.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

22. Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH, Tu Y, Gin P, Weinstein MM, et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. Cell Metab. 2010; 12(1): 42-52.
23. Davies BS, Goulbourne CN, Barnes RH, Turlo KA, Gin P, Vaughan S, et al. Assessing mechanisms of GPIHBP1 and lipoprotein lipase movement across endothelial cells. J Lipid Res. 2012; 53(12): 2690-7.
24. Liu J, Afroza H, Rader D J, Jin W. Angiopoietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. J Biol Chem. 2010; 285(36): 27561-70.
25. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins .J Intern Med. 2012; 272(6): 528-40.
26. Beigneux AP, Davies BS, Tat S, Chen J, Gin P, Voss CV. Assessing the role of the glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) three-finger domain in binding lipoprotein lipase. J Biol Chem. 2011; 286(22): 19735-43.
27. Weinstein MM, Goulbourne CN, Davies BS, Tu Y, Barnes RH, Watkins SM.. Reciprocal metabolic perturbations in the adipose tissue and liver of GPIHBP1-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32(2): 230-5.
28. Coca-Prieto I, Kroupa O, Gonzalez-Santos P, Magne J, Olivecrona G, Ehrenborg E, et al. Childhood-onset chylomicronaemia with reduced plasma lipoprotein lipase activity and mass: identification of a novel GPIHBP1 mutation. J Intern Med. 2011; 270(3): 224-8.
29. Charriere S, Peretti N, Bernard S, Di Filippo M, Sassolas A, Merlin M, et al. GPIHBP1 C89F neomutation and hydrophobic C-terminal domain G175R mutation in two pedigrees with severe hyperchylomicronemia. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(10): E1675-9.
30. Voss CV, Davies BS, Tat S, Gin P, Fong LG, Pelletier C. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. Proc Natl Acad Sci. 2011; 108(19): 7980-4.
31. Chen T, Li Z, Tu J, Zhu W, Ge J, Zheng X, et al. MicroRNA-29a regulates pro-inflammatory cytokine secretion and scavenger receptor expression by targeting LPL in oxLDL-stimulated dendritic cells. FEBS Lett. 2011; 585(4): 657-63.
32. Klinger SC, Glerup S, Raarup MK, Mari MC, Nyegaard M, Koster G, et al. SorLA regulates the activity of lipoprotein lipase by intracellular trafficking. J Cell Sci. 2011; 124(Pt 7): 1095-105.
33. Wang H, Astarita G, Taussig MD, Bharadwaj KG, DiPatrizio NV, Nave KA, et al. Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity. Cell Metab. 2011; 13(1): 105-13.
34. Wang H, Eckel RH, What are lipoproteins doing in the brain? Trends Endocrinol Metab. 2014; 25(1): 8-14.
35. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. Nat Med. 2011; 17(7): 812-5.
36. Perdomo G, Kim DH, Zhang T, Qu S, Thomas EA, Toledo FG, et al. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. Journal of Lipid Research. 2010 Jun 1; 51(6): 1298-311.
37. Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. Metabolism. 2012; 61(7): 906-21.
38. E Libby A. An update on gene therapy for the treatment of lipoprotein lipase deficiency. Orphan Drugs: Res Rev. 2014; 4(11): 47-54.
39. Rodrigues CE, Bonfa E, Carvalho JF. Review on anti-lipoprotein lipase antibodies. Clin Chim Acta. 2010; 411(21-22): 1603-5.

www.SID.ir

Archive of SID

40. Zderic T W, Hamilton M T. Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity. J Appl Physiol. 2006; 100(1): 249-57.
41. Sheikholeslami Vatani D, Ahmadi S, Ahmadi Dehrashid K, Gharibi F. Changes in cardiovascular risk factors and inflammatory markers of young, healthy, men after six weeks of moderate or high intensity resistance training. J Sports Med Phys Fitness. 2011; 51(4): 695-700.
42. Greiwe JS, Holloszy JO, Semenkovich CF. Exercise induces lipoprotein lipase and GLUT-4 protein in muscle independent of adrenergic-receptor signaling. J Appl Physiol (1985). 2000; 89(1): 176-81.
43. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. J Appl Physiol (1985). 1998; 85(3): 1169-74.
44. Weise SD, Grandjean PW, Rohack JJ, Womack JW, Crouse SF. Acute changes in blood lipids and enzymes in postmenopausal women after exercise. J Appl Physiol (1985). 2005; 99(2): 609-15.
45. Wang Y, Puthanveetil P, Wang F, Kim M S, Abrahani A, Rodrigues B. Severity of diabetes governs vascular lipoprotein lipase by affecting enzyme dimerization and disassembly. Diabetes. 2011; 60(8): 2041-50.
46. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med. 2011; 17(2): 200-5.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2017; 19(5): 105-117.

Review article

The investigation of lipoprotein lipase role in cardiovascular disease

Ahmadi Dehrashid K*
Physical Education and Sport Sciences Dept., Payame Noor University, PO BOX 19395-3697
Tehran, I.R. Iran.

Received: 18/Feb/2016 Accepted: 6/Nov/2016

Background and aims: Lipoprotein lipase is one of the most important enzymes associated with control plasma lipids. Triacylglycerol, LDL and chylomicrons are hydrolyzed by lipoprotein lipase (LPL). Many factors involved in control the activity of this enzyme such as ApoCI, ApoCII, ApoCIII, ApoA5, ApoE, ANGPTL3, ANGPTL4 and ANGPTL5. Therefore, the aim of this study was to review the studies that have assessed the roles of lipoprotein lipase enzyme.
Methods: All articles which had keywords LPL (Lipoprotein Lipase) in their text at PubMed and ISI databases were searched. Then, the relevant parts of the enzyme lipoprotein lipase were evaluated and in total 42 articles were analyzed.
Results: GPIHBP1 acts as carriers of LPL protein in endothelial cells and the absence of this protein will cause a sharp increase in TG. It seems that LPL play an important role in limiting the expression of genes involved in inflammation and atherosclerotic signals and performing this through the expression of specific microRNAs called the miR-29a. SorLA is an intracellular and intercellular mediators which is expressed at high levels throughout the brain and can be connected to LPL with a high combinator affinity. Disruption of this mechanism leads to overeating and obesity. Also, Angiopoietin-like Protein (Angptl) can alter active mode of LPL to inactive.
Conclusion: The results showed that the enzyme lipoprotein lipase is one of the important enzymes associated with cardiovascular disease and controling the activity of this enzyme to prevent the development of cardiovascular disease has considerable importance. In addition, many factors can be involved in controlling the activity of this enzyme.

Keywords: **Lipoprotein lipase, Apolipoprotein, Cardiovascular disease.**

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 10:35 +0330 on Sunday January 7th 2018

Cite this article as: Ahmadi Dehrashid K. The investigation of lipoprotein lipase role in cardiovascular disease. J Shahrekord Univ Med Sci. 2017; 19(5): 105-117.

*Corresponding author:
Physical Education and Sport Sciences Dept., Payame Noor University, PO BOX 19395-3697 Tehran, I.R.Iran. Tel: 00989188725101, E-mail: kai1.sennah@gmail.com

www.SID.ir