Archive of SID

مقالهٔ پژوهشی

مطالعه خواص آنتی اکسیدانی فلاونوئیدهابر روی تمایل LDL به رسپتور مربوطه:مدلی برای جلوگیری از آترواسکلروز

محمد رضا صفری [۱]

چکیده

مقدمه و هدف: شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد واکنش اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) نقش مهمی در آتروژنز دارد. وقتی LDL اکسید می‌شود، تمایل آن به رسپتورش کاهش می‌یابد. جمع شدن LDL اکسیده در ماکروفاژها، منجر به پیدایش سلولهای کف آلود و تشکیل شدن آرترواسکلروز می‌گردد. سالهاست که توجه محققان بر روی یافتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی که مانع از اکسیداسیون LDL شوند، بدون اینکه اثرات مخربی داشته باشند قرار گرفته است. اخیراً، فلاونوئیدها به عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدان مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف از این تحقیق، احتمال استفاده از این ترکیبات در پیشگیری یا درمان آرترواسکلروز است.

مواد و روش: در این مطالعه اثرات چهار ترکیب فلاونوئیدی به‌نام‌های: ژینستین، کوئرستین، مورین و نارینجین بر روی تمایل LDL طبیعی و اکسیده (با یونهای Cu+2) به رسپتورش در سطح سلولهای بافت آدرنال گوسفند و در حضور LDL نشاندار شده با فلورسئین ایزوتیوسیانات (FITC)، مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور، پس از جداسازی محلول LDL از سرم نرمال وانکوباسیون آن با فلاونوییدهای فوق، واکنش اکسیداسیون بر روی آن انجام گرفت و مقداری از محلول LDL با FITC، نشاندار گردید و سپس همه محلول‌های فوق به محیط شامل سلول‌های بافت آدرنال (که حاوی رسپتور LDL هستند) اضافه شد و شدت فلورسانس مایع رویی مخلوط آزمایش پس از سانتریفوژ، در اسپکتروفلوریمتر خوانده شد.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد که از میان ٤ فلاونوئید مورد مطالعه،«کوئرستین» دارای بیشترین اثر بر روی افزایش تمایل LDL به رسپتور مربوطه می‌باشد(برای LDL طبیعی ۳۰ درصد و برای LDL اکسیده ۷۵ درصد). ترتیب اثرات این ترکیبات به‌صورت زیر است:

نارینجین< ژینستین< مورین< کوئرستین.

اثرات این ترکیبات وابسته به دوز است و بهترین غلظت به‌دست آمده در این بررسی برابر ۲۰۰ میکرومولار است.

بحث: این یافته‌ها بیانگر این است که به احتمال، برخی فلاونوئیدها با اثر بر روی تمایل LDL به رسپتورش می‌تواند از ایجاد آترواسکلروز پیشگیری نماید.

گل واژگان: LDL، رسپتور LDL، آترواسکلروز، فلاونوئید، آنتی‌اکسیدان

مجلهٔ پزشکی ارومیه، سال سیزدهم، شماره اول ص ۵۱-۶۰، بهار ۱۳۸۱

۱ـ مربی گروه بیوشیمی و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی همدان

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

LOW density lipoprotein (LDL) به‌عنوان اصلی‌ترین لیپوپروتئین پلاسمایی حامل کلسترول در خون می‌باشد. سرنوشت عمده LDL جذب آن توسط رسپتور کلاسیک LDL می‌باشد. رسپتور LDL یک گیلکوپروتئینی با وزن مولکولی ۱۶۰ کیلودالتون است که تقریباً در سطح تمام سلولهای بافتهای بدن یافت می‌شود(۱).

آترواسکلروزیس یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع بشری است که در طی آن یک فرایند دژنراتیو درگیر در انواع آسیب‌های دیواره عروق روی می‌دهد. مقادیر بالای پلاسمایی و تغییرات LDL به‌خصوص اکسیداسیون آن از اصلی‌ترین فاکتورهای موثر در این بیماری هستند (۲). LDL اکسیده، دارای خصوصیاتی متفاوت نسبت به LDL طبیعی است که مهمترین آنها عبارتند از: کاهش سرعت جذب توسط رسپتور کلاسیک LDL، تغییر در ترکیب لیپیدی آن، کاهش مقادیر اسیدهای چرب غیر اشباع آن، افزایش فرم کلسترول اکسیده، تکه‌تکه شدن مولکول پروتئین ApoB 100، کاهش مقادیر اسیدآمینه‌های بازی نظیر لیزین و هیستیدین، تشکیل قطعاتی از زنجیر اسیدهای چرب نظیر مالون دی آلدئید و ٤- هیدروکسی نونه‌نال و افزایش سرعت جذب توسط ماکروفاژها از طریق رسپتور خاصی به‌نام رسپتور رفتگر (scavenger receptor) که منجر به تشکیل سلول‌های کف مانند و تسهیل در تجمع لایه چربی در زیر لایه آندوتلیوم عروق و ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی می‌گردد (۲و۳).

شواهد زیادی نشان می‌دهد که LDL موجود در پلاکهای آترواسکلروزی در انسان، مشابه LDL است که در محیط آزمایشگاه (in vitro) توسط یون‌های فلزات واسطه مثل Cu++ و Fe+++ اکسیده می‌شود(٤).

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که مصرف ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان نظیر C و E به‌طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش آسیب‌های آترواسکلروزی می‌گردند. همچنین این ویتامین‌ها در in vitro نیز، از اکسید شدن LDL جلوگیری می‌نماید (۵).

لذا با توجه به تاثیر LDL اکسیده بر روی آترورُنز، لزوم مهار واکنش اکسیداسیون به شدت احساس می‌شود.

سالهاست که توجه محققان به شناسایی ترکیبات آنتی‌اکسیدان که دارای کمترین اثرات جانبی باشند متمرکز گردیده است و به همین منظور، امروزه فلاونوئیدها به‌عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدان مورد توجه قرار گرفته‌اند. این ترکیبات از آن جهت که دارای منشاء گیاهی هستند ممکن است که دارای اثرات بیولوژیکی گسترده و وسیعی باشند، اما احتمال ایجاد مسمومیت با آنها به‌خصوص در مقادیر کنترل شده، بسیار کم است (٦). در این تحقیق خواص آنتی‌اکسیدانی چهار فلاونوئید به‌نام‌های: ژینستین (Ginestin) و کوئرستین (Quercetin) و مورین (Morin) و نارینجین (Naringin) بر

www.SID.ir

Archive of SID

روی تمایل LDL طبیعی و اکسیده به رسپتورش در سلول‌های بافت آدرنال گوسفند مورد بررسی قرار گرفته است.

هدف از این مطالعه امکان پیشگیری یا درمان آترواسکلروز توسط داروهای گیاهی می‌باشد. با تجهیز LDL به این فلاونوئیدها که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بر علیه واکنش اکسیداسیون LDL می‌باشد می‌توان میزان تمایل LDL مربوطه را به رسپتورش تحت تاثیر قرار داد و در نتیجه مانع از افزایش غلظت و تغییرات LDL (مثل اکسیداسیون) گردید و بدین ترتیب عملاً با آتروژنز مقابله نمود. البته لازم است که مطالعات وسیعی در in vivo نیز صورت گیرد تا اثرات جانبی و دوز مناسب این ترکیبات کاملا شناسایی گردد.

مواد و روش

حیوان مورد استفاده: از گوسفند جهت تهیه بافت آدرنال استفاده شد.

مواد: تمامی مواد شیمیایی و هم‌چنین فلاونوئیدهای مورد نیاز از نوع خالص از شرکت‌های سیگما (Sigma) و مرک (Merck) تهیه گردید.

روش آزمایش: جداسازی LDL: LDL از سرم نرمال با استفاده از اولتراسانتریفوژ (۳۳۰۰۰ g به مدت ۳ ساعت در دمای ۱۶ درجه) جدا گردید (۷).

۱- جداسازی سلول‌های حاوی رسپتور LDL: سلول‌های بافت آدرنال گوسفند، به عنوان سلول‌های دارای رسپتور LDL جدا گردید(۸) و به‌وسیله روش ایمونودیفیوژن مورد تایید قرار گرفت.

۲- نشاندار کردن LDL با محلول فلوئورسین ایزوتیوسیانات (FITC):

FITC با داشتن گروه آنیونی در محیط قلیایی پایدار بوده و اغلب جهت اندازه‌گیری‌ها و واکنش‌های ایمونواسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب دارای شدت فلورسانس زیادی است. ابتدا مقدار ۵ میلی‌گرم از پودر FITC در ۵۰ میلی‌لیتر بافربیکربنات سدیم ۵۰Mm با ۸/۵ =PHحل شد. ۱۰ میلی‌لیتر از محلول LDL (۳/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) را برداشته و به همان حجم (۱۰ میلی‌لیتر) از محلول FITC تهیه شده، اضافه کرده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ٤ درجه انکوبه گردید. سپس فراکشن‌های ۲ میلی‌لیتری FITC-LDL توسط ستون تهیه شده از ژل سفادکس G-25 در بافر مذکور، جدا گردید(۹و۱۰).

۳-تهیه غلظت‌های مختلف از فلاونوییدها: محلول‌هایی از ٤ فلاونوئید شامل: ژینستین، موربن، کوئرستین و نارینجین، به طور جداگانه و با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار در حلال دی‌متیل سولفون اکسید تهیه گردید.

بررسی اثر فلاونوییدها بر روی تمایل LDL طبیعی رسپتورش در سلولهای بافت آدرنال:

ابتدا به هر میلی‌لیتر از محلول LDL طبیعی (۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر)، یک میلی‌لیتر از هر یک از غلظت‌های مختلف فلاونوییدهای تهیه شده، افزوده و در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه، نگه داشته

www.SID.ir

Archive of SID

شد. این نمونه‌ها، در مدت زمان انکوباسیون بطور دائم بهم زده شدند. از نمونه شاهد نیز که فقط شامل محلول LDL (بدون حضور فلاونویید) است، استفاده گردید. بر روی هر یک از نمونه‌های فوق، یک میلی‌لیتر از محلول LDL نشاندار (تهیه شده در روش ۳)، و یک میلی‌لیتر محلول سلول‌های حاوی رسپتور LDL اضافه گردید. در این هنگام، تمام نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در داخل بن‌ماری ۳۷ درجه قرار گرفتند و پس از آن در ٤۰۰۰ دور در دقیقه برای ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. در نهایت، عدد فلورسانس بخش‌های بالایی محلول‌های حاصل از سانتریفوژ در دستگاه اسپکتروفلوریمتر در طول موج‌های Emission = ٥۱٥nm و Excitation=٤۹٥nm خوانده شد و منحنی هیستوگرام هریک رسم گردید.

بررسی اثر فلاونوییدها بر روی تمایل LDL اکسیده به رسپتورش در سلول‌های بافت آدرنال:

یک میلی‌لیتر از محلول LDL طبیعی (۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) برداشته و به یک میلی‌لیتر از هریک از غلظت‌های فلاونوئیدهای تهیه شده، اضافه گردید.سپس به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد و در این مدت زمان، خوب به هم زده شد. در لوله شاهد نیز، فقط محلول LDL طبیعی ریخته شد. بر روی هر یک از محلول‌های LDL تیمار شده به فلاونوییدها، واکنش اکسیداسیون توسط یونهای مس (Cu) انجام گرفت بدین صورت که، به‌ازای هر میلی‌لیتر محلول LDL ، یک میلی‌لیتر محلول سولفات مس (۱۰ میکرومولار) در بافر فسفات سالین با PH=۷/٤ اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق، انکوبه گردید(۱۱).

پس از آن، بر روی هر یک از نمونه‌ها، یک میلی‌لیتر محلول LDL نشاندار و یک میلی لیتر از سولفات حاوی رسپتور LDL، افزوده شد و همگی به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری ۳۷ درجه قرار گرفتند. بعد از گذشت این زمان، برای ۲۰ دقیقه در ٤۰۰۰ دور سانتریفوژ شدند و شدت فلورسانس محلول رویی هر نمونه در طول موج‌های Emission = ٥۱٥nm و Excitation=٤۹٥nm در دستگاه اسپکتروفلوریمتر اندازه‌گیری شد و منحنی هیستوگرام هریک رسم گردید.

نتایج

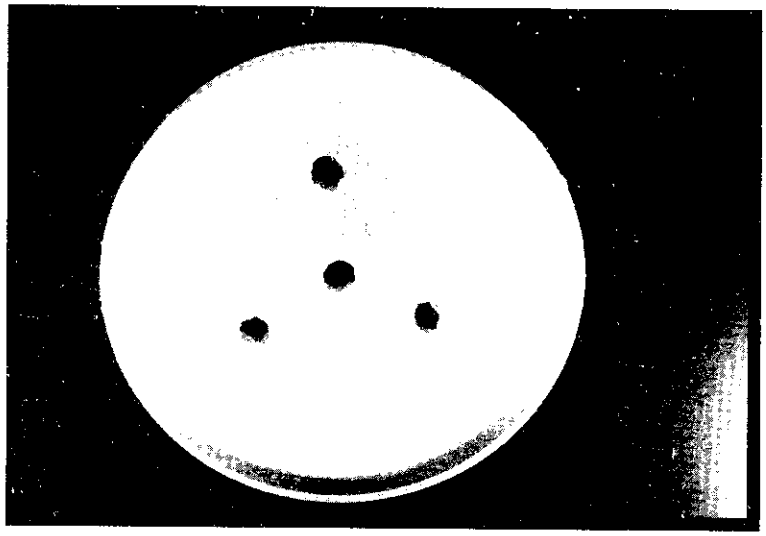
اثبات تخلیص رسپتور LDL:

برای اثبات جداسازی حاوی رسپتور LDL از روش ایمونودیفیوژن استفاده گردید. این روش برای تایید وجود رسپتور LDLدر سلول‌های بافت آدرنال انجام گرفت. همان گونه که در شکل ۱ مشخص شده است واکنش متقابل LDL و محلول سلول‌های حاوی رسپتور LDL ، از نوع واکنش بین دو مولکول با تمایل بالا (high affinity) است که مقدار ژل آگارز ۱/٥٪ و در حضور ۲۰ میکرولیتر LDL (۳/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و ۲۰ میکرو لیتر محلول سلول‌های بافت آدرنال، بعد از گذشت ۷۲ ساعت در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد به‌دست آمده است. در چاهک وسط، محلولLDL و در چاهک‌های کناری محلول سلول‌های بافت آدرنال است و تشکیل هاله

www.SID.ir

Archive of SID

کمانی شکل در اطراف چاهک وسط، نشانگر واکنش متقابل بین LDL و سلولهای حاوی رسپتور LDL است (بدلیل بیشتر بودن وزن مولکولی LDL که درچاهک وسط قرار گرفته است خم کمان نیز به سمت LDL است).



شکل ۱ـ برهمکنش متقابل سلولهای بافت ادرنال حاوی رسپتور LDL ولیگاند مربوطه یعنی محلول LDL نرمال و طبیعی را نشان می‌دهد.

نتایج اثرات فلاونوییدها بر روی تمایل LDL طبیعی و اکسیده به رسپتورش در سطح سلول‌های بافت آدرنال:

نتایج اثرات فلاونوئیدهای ژینستین، کوئرستین، موریـن و نارینجین به ترتیب در نمودارهای ۱،۲،۳و٤ مشخص گردیده است. در همه نمودارها اولین و دومین ستون از سمت چپ به‌ترتیب اعداد فلورسانس LDL نشاندار و سلول‌های بافت آدرنال است که برابر ٦۰۰ و ۲۵ بود و این نمایانگر ناچیز بودن میزان فلورسانس خود سلول‌های بافت آدرنال بودکه تداخلی در نتایج فلورسانس ایجاد نکرد. هریک از ستون‌های بعدی دارای دو بخش است که یکی شامل سلول‌های بافت آدرنال +LDL نشاندار +LDL طبیعی + غلظت معینی از فلاونوئید مورد نظر است ودیگری نیز شامل همین مخلوط آزمایش است با این تفاوت که بجای LDL طبیعی از LDL اکسیده استفاده شده است. غلظت و نام هر فلاونوئید مورد استفاده در زیر هر ستون درج گردیده است.

ژینستین: در غلظتهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار به ترتیب ۷، ۱۵ و ۲۰ درصد تمایل LDL طبیعی و ۲۰، ٤۲ و ۷۵ درصد تمایل LDL اکسیده به رسپتور LDL موجود در سطح سلول‌های بافت آدرنال را افزایش داد (مطابق نمودار ۲).

کوئرستین: در غلظتهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار به ترتیب ۱۸،۸و۳۰ درصد تمایل LDL

www.SID.ir

Archive of SID

طبیعی و ۴۲،۲۰و۷۵ درصد تمایل LDL اکسیده به رسپتور LDL در سطح سلول‌های بافت آدرنال را افزایش داد (مطابق نمودار ۲).

مورین: در غلظتهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار به ترتیب ۵، ۱۰ و ۲۲ درصد افزایش در تمایل LDL طبیعی و ۱۷، ۳۵ و ۶۳ درصد افزایش در تمایل LDL اکسیده به رسپتور LDL موجود در سطح سلول‌های بافت آدرنال را افزایش داد (مطابق نمودار ۳).

نارینجین: در غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار به ترتیب ۰، ۱۱ و ۱۸ درصد تمایل LDL طبیعی و ۱۰، ۳۲ و ۴۰ درصد تمایل LDL اکسیده به رسپتور LDL موجود در سطح سلول‌های بافت آدرنال را افزایش داد (مطابق نمودار ٤).

همانطوری‌که در نمودارها مشخص شده است از بین چهار فلاونوئید مورد مطالعه «کوئرستین» دارای بیشترین تاثیر مثبت بر روی افزایش اتصال LDL به رسپتورش می‌باشد (برای LDL طبیعی ۳۰ درصد و در LDL اکسیده ۷۵ درصد).

بحث

در این تحقیق اثرات غلظت‌های مختلف چهار فلاونوئید شامل: ژینستین و کوئرستین و مورین و نارینجین بر روی اتصال LDL طبیعی و اکسیده به رسپتور مربوطه در بافت آدرنال مورد بررسی قرار گرفته است. تمامی فلاونوئید در چهار غلظت (۰و۵۰و ۱۰و۲۰۰ میکرومولار) استفاده شد و در همه نمونه‌ها از LDL نشاندار شده (با FITC) برای تعیین میزان تغییرات عدد فلورسانس مورد استفاده قرار گرفت بدین ترتیب که افزایش عدد فلورسانس بیانگر بالا بودن میزان LDL نشاندار آزاد (غیر متصل به سلول‌ها) در محیط و افزایش جذب LDL غیر نشاندار (طبیعی و اکسیده) توسط سلول‌هاست و برعکس کاهش عدد فلورسانس نشانگر افزایش جذب LDL نشاندار و عدم برداشت LDL غیر نشاندار (طبیعی و اکسیده) توسط سلول‌هاست.

با مقایسه نتایج به‌دست آمده برای این چهار فلاونوئید مشخص شد که «کوئرسنین» دارای بیشترین اثر بر روی افزایش تمایل LDL اکسیده و طبیعی به رسپتورش می‌باشد (در LDL اکسیده برابر ۷۵٪ و در LDL طبیعی برابر ۳۰٪) ترتیب اثرات فلاونوئیدهای به‌کار رفته برای LDL اکسیده و طبیعی به‌صورت زیر است:

نارینجین < ژینستین< مورین < کوئرستین.

دو فلاونوئید «کوئرستین» و «موریـن» که دارای بالاترین تاثیر مثبت بر روی اتصال LDL به رسپتور مربوطه می‌باشد از نظر ساختمانی جزء دسته «فلاونول‌ها» هستند و به‌نظر می‌رسد که حضور ساختمان «فلاونول» در این دو فلاونوئید در بروز خاصیت آنتی‌اکسیدانی آنها موثر است. نکته دیگر این‌است که حضور دو گروه هیدروکسیل (OH) مجاور هم در این دو فلاونوئید باعث افزایش قدرت احیاکنندگی و در نتیجه زیاد شدن خاصیت آنتی‌اکسیدانی آنها نسبت به فلاونوئیدهای دیگر شده است. هم‌چنین فلاونوئیدهای «نارینجین» و

www.SID.ir

Archive of SID

«ژنیستین» در دسته «فلاونول‌ها» قرار دارند و هر دو دارای اثرات ضعیف‌تری بر روی اتصال LDL به رسپتورش هستند (۱۲و۱۳).

در بررسی‌های انجام شده توسط Magl Hetrog و همکارانش مشخص گردید که دو فلاونوئید «کوئرستین» و «موریـن» می‌توانند با یون‌های فلزات واسطه نظیر آهن و مس کمپلکس‌های بی‌اثر تشکیل داده و در نتیجه اکسیداسیون LDLدر in vitro مهار شود (۱٤). امروزه خاصیت جمع‌کنندگی انواع رادیکال‌های آزاد (به‌ویژه رادیکال‌های گروه اکسیژن فعال مانند رادیکال پراکسیل. ROO) توسط بسیاری از فلاونوئیدها به اثبات رسیده است (۱۵).

نتایج این تحقیق نشان داده است که برخی از فلاونوئیدهای گیاهی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خوب سبب افزایش تمایل LDL طبیعی و اکسیده به رسپتور مربوطه گردیده‌اند که این امر می‌تواند اثرات مفیدی در درمان بیماری‌هایی مثل آترواسکلروز و کاهش میزان کلسترول پلاسما داشته باشد. البته پیشنهاد می‌شود که این آزمایشها نیز در in vitro با دقت و شدت بیشتری دنبال شود تا اثرات جانبی این ترکیبات و دوز مناسب هر یک آشکار شود و راه برای استفاده‌های بالینی از این ترکیبات فراهم گردد.

References

1. Getto AM, Pownal HY, Havel RA: Introduction to the plasma lipoprotein. Meth Enzym, 1996,109: 3-7.
2. Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoportein in artherosclerosis. J clin Invest, 1991, 88: 1785-91.
3. Jialal I, Deraraj S: Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and artherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. Clin chem, 1996, 42(4): 498-506.
4. Yla-Hettuala S, palinksi W: Evidence for the presence of oxidatively modified LDL in artherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest , 1989, 248: 1086-96.
5. Retsky KL, Frei B: Vitamin C pevents metal ion-dependent initiation and propagation of lipid peroxidation in human LDL. Biochem Biophys Acta, 1995, 1257: 279-87.
6. Bors W, Heller W, Michel C: Flavonoids as antioxidants, determination of radical scavengering efficiencies. Meth Enzym, 1990, 186: 343-55.
7. Graham JM, Joan A , Higgins T, et al: A novel method for the rapid separation of plasma lipoprotein using self-generating gradients of iodixanal. Artherosclerosis, 1996, 124 (1): 125-134.
8. Schneider WJ, Goldstein JL, Brown MS: Purification of the LDL-receptor. Meth Enzym, 1995, 109: 405-17.
9. Feurstein DL, Sellek RE: The chemical stability of fluoresein under normal fluorometric condition. J sanit Eng Dir Am Soc, 1965, 89:1-10.
10. Kronick MN , little WA: fluorescent

www.SID.ir

Archive of SID

immunoassay employing total reflection foractivation. J Immunol method, 1975, 8: 250-6.

11. Lodgy JK, Salder PJ, kus ML, et al: Copper-induced LDL peroxidation Investigated by H–NMR spectroscopy. Biochem Biophys Acta, 1995, 1256: 130- 40.

12. Cook NC, Samman S: Flavonoids: chemistry metabolism, cardioprotective effects and dietary sources. J Nutr Biochem 1996, 45: 67-75.

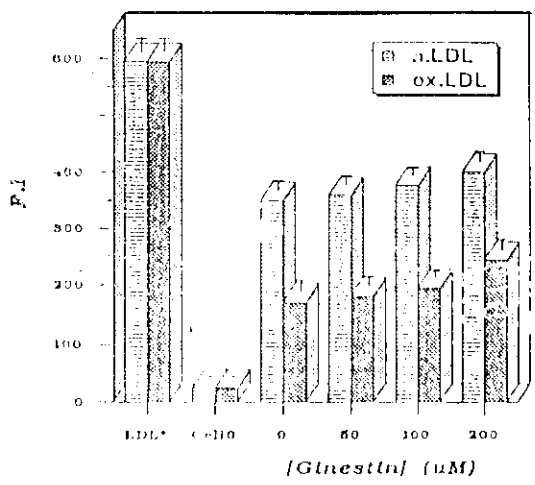
13. Rankin SM, Whalleg CV, Hoult JRS: The modification of LDL by the Flavonoids myricetin and gossypetin. Biochem pharmacol, 1993, 45: 67-75.

14. Hetrog M. Kromher D, Aravanis C, Emanial RS: Dietary antioxidants and risk of coronery heart disease. Lancet, 1993, 342: 1007-12.

15. Darut K: Study of antioxidative activity of natural poly - phenolic using a model chain reaction oxidation.Zdrawookhr Kaz, 1995, 2: 40-4

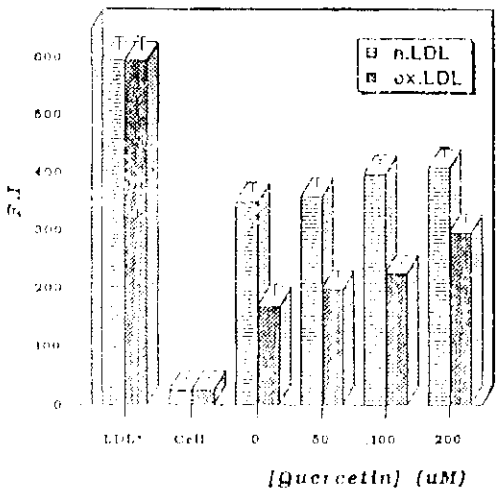
www.SID.ir

Archive of SID



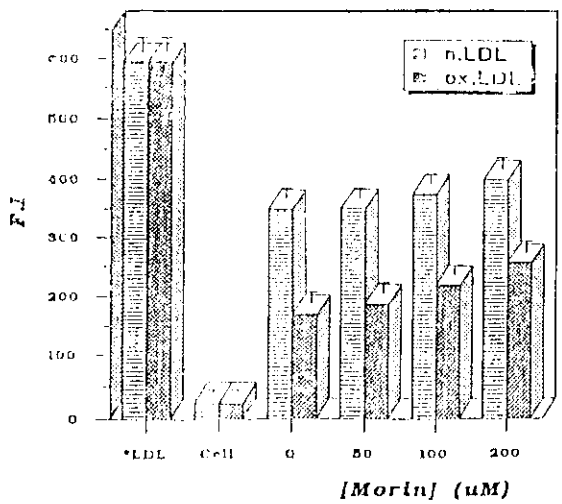
نمودار۱ – اثر غلظتهای مختلف ژینستین

هر داده بصورت میانگین + (SD است (۰/۰۵ > P معنی دار است).



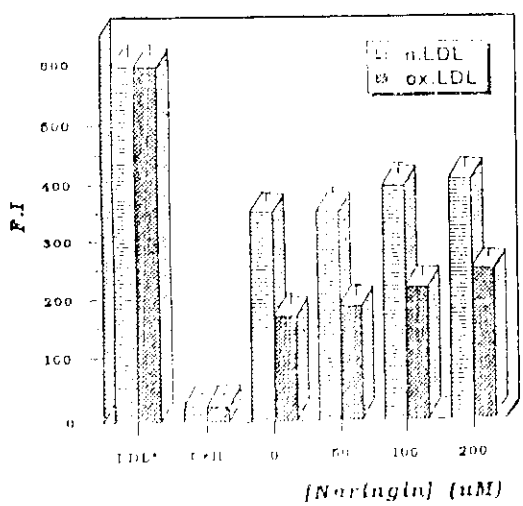
نمودار۲ – اثر غلظتهای مختلف کوئرستین

هرداده بصورت میانگین +SD است(۰/۰۵ > P معنی دار است).



نمودار ۳ – اثر غلظتهای مختلف مورین

هر داده بصورت میانگین + (SD است (۰/۰۵ > P معنی دار است).



نمودار ۴ – اثر غلظتهای مختلف نارینجین

هر دارو بصورت میانگین +SD است(۰/۰۵ > P معنی دار است).

www.SID.ir

Archive of SID

STUDIES ON FLAVONOIDS AS ANTIOXIDANTS ON THE AFFINITY OF LDL TO ITS RECEPTOR:A MODEL FOR PRENTION OF ATHEROSCLEROSIS

MR Safari, M.S.

Abstract

Introduction: *There are many evidences that the low density lipoprotein (LDL) oxidation displays the key role in atherogenesis. When LDL is oxidized, the affinity LDL to its receptor is decreased. The accumulation of the oxidized-LDL in macrophages loads to the appearance of foam cells and formation of artherosclerosis. For several years, scientists tried to find antioxidant compounds that inhibit the oxidation of LDL but have no destructive effects. Recently, the flavonoids have reserved attention as antioxidant agents. The aim of this study is possible use of these compounds in preventing or treating atherosclerosis.*

Materials & Methods: *In this study, the effects of various concentrations of four flavonoids including: "Ginestin, Morin, Naringin and Quercetin" on the affinity of natural-LDL and oxidized-LDL (with Cu+2) to its receptor bovine adrenal tissue cells have been investigated in the presence of labeled-LDL with fluorescein isothiocyanate (FITC). First, after purification of LDL-solvent of normal serum and incubation, oxidation reaction performed and LDL-solvent was labeled with FITC, and then all solvents were addad to the medium that contains adrenal tissue cells (with LDL-receptor). Finally, fluorescence intensity of supernatant of each sample was determined in spectrofluorometer.*

Results: *Results showed that among flavonoids used, "Quercetin," was the best compound that was increased the affinity of LDL to its receptor (for natural-LDL 30% and for oxidized-LDL 75%). The effects of them were dose-dependent and the best concentration was 200 micromolar.*

Discussion: *These finding showed that the flavonoids probably can change the affinity of LDL to its receptor and thus may prevent formation of atherosclerosis.*

Key words: *LDL,LDL receptor,atherosclerosis,flavonoid*

Address: *Department of Biochemistry and Nutrition , Hamadan university of Medical sciences , Hamadan , Iran.*

Source: *UMJ 2002; 13(1): ISSN: 1027 – 3727.*

---

1. Instructor of Biochemistry and Nutrition , Hamadan University of Medical Sciences

www.SID.ir