ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی و لیگاند آن ها: اهمیت بالینی وتغذیه ای: یک مقاله مروری

چکیده :

گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در بسیاری از بافت ها از چمله ادیپوسیت ها، هپاتوسیت ها، ماهیچه ها و سلول های اندوتلیال بیان می شوند. با این حال، وابستگی و قرابت بستگی به ایزوفرم PPAR و پروفیل های توزیع و بیان مختلف دارد که در نهایت منجر به برایند های بالینی متفاوتی می شود. چون آن ها نقش مهمی در هموستاز لیپید و گلومز دارند، موسوم به حسگر های لیپید و انسولین می باشند. فعالیت ان ها محدود به انواع بافت های خاص بوده و تاثیر بر روی سلول های هدف را نشان می دهند.PPARα بر روی متابولیسم اسید چرب اثر داشته و فعال سازی آن موجب کاهش سطوح لیپید، می شود در حالی که PPARγ در تنظیم ادیپوژنز، تعادل انرژی و بیوسنتز لیپید نقش دارد. PPARβ/δ در اکسیداسیون اسید چرب به خصوص در ماهیجه های قلبی و اسکلتی نقش دارد، با این حال سطوح کلسترول و گلوکز خون را تنظیم می کند. بسیاری از الیگاند های طبیعی و سنتتیک بر بیان این گیرنده ها اثر دارند. دارو های نسل جدید نظیر اگونیست های دوگانه PPARα/γ فعالیت هیپولمی، انتی تروژنیک، ضد التهابی و ضد انعقادی را نشان می دهند، در حالی که بیان بالای PPARβ/δ موجب پیش گیری از توسعه چاقی شده و انباشت لیپید را در سلول های قلبی کاهش می دهد. داده های دقیق در زمینه بیان و عملکرد اگونیست PPAR طبیعی بر روی متابولیسم لیپید و گلوکز کم است زیرا لیگاند های یکسان بر گیرنده های مختلف اثر دارند. PPAR ها توانایی اتصال به اسید های لیپوفیلیک سنتتیک و طبیعی را دارند نظیر اسید چرب ضروریف ایکوزانید ها، اسید فیتانیک و پالمیتول اتانولامید. درک اثرات PPAR، مکانیسم ملکولی انها و نقش این گیرنده ها در تیمار درمانی و تغذیه ای در این مقاله بررسی شده است.

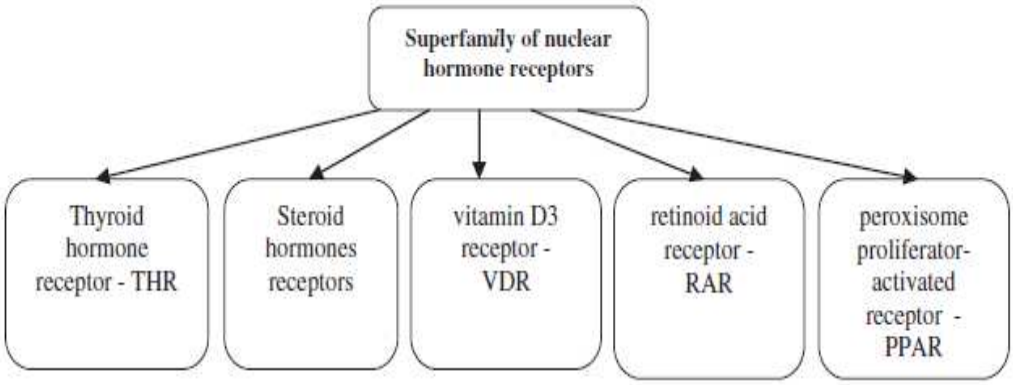
مقدمه

گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی، فاکتور های رونویسی فعال شده با لیگاند می باشند که ژن های مهم در تمایز سلول و فرایند های متابولیکی مختلف، به ویژه هموستاز لیپید و گلوکز را تنظیم می کنند. از دیدگاه مولکولی، PPAR یا گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی یک خانواده ای از گیرنده های هورمون هسته

ای فعال شده با لیگاند(NR) متعلق به ابر خانواده گیرنده استروییید(1-2)(شکل 1) می باشند. نمونه هایی از NR ها شامل گیرنده های هورمون های تیروییید، رتینوییید ها، 1-25- دیهیدروکسی- ویتامین D3، گیرنده های هورمون استروییید و طیف وسیعی از لیگاند های دیگر هستند. پس از فعل و انفعال با لیگاند های خاص، گیرنده های هسته ای به هسته انتقال داده می شوند و در آن جا ساختار خود را تغییر داده و رونویسی ژن را تنظیم می کنند(3-5).

ساختار و عملکرد گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی

ساختار سه بعدی گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی متشکل از یک دامنه اتصال دی ان ای در پایانه-N و یک دامنه اتصال لیگاند(LBD) در پایانه-C می باشد. پس از فعل و انفعال با آگونیست ها، گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی به هسته انتقال یافته و با سایر گیرنده هسته ای دیگر- گیرنده X رتینوییید(شکل 2) هترودیمرایز می شود. PXR تشکیل یک هترودیمر با تعدادی از گیرنده های دیگر می دهد (برای مثال، ویتامین D یا هورمون های تیروییید). مناطق ژن های هدف در DNA که به گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی متصل می شوند، موسوم به عناصر پاسخ هورمون تکثیر شونده پروکسی زوم می باشند(1).(PPREs). PPREs در پروموتر های ژن های PPAR نظیر پروتین اتصال اسید چرب یافت می شوند (ap2) (5). در بیشتر موارد، این فرایند، رونویسی ژن های مختلف دخیل در فرایند های فیزیوولژیکی و پاتوفیزیولوژیکی مختلف را تنظیم می کند.



		ابر خانواده گیرنده های هورمون هسته ای		

گیرنده هورمون تیرویید-THR	گیرنده های هورمون های استروییدی	گیرنده ویتامین VDR :D3	گیرنده اسید رتینویید-PAR	گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی

شکل 1: ابر خانواده گیرنده های هورمون هسته ای

عملکرد گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی با تعدادی از کمک فعال کننده ها و کمک مهار کننده ها اصلاح می شود که حضور آن ها به ترتیب موجب تحریک یا بازدارندگی عملکرد گیرنده می شود(6). لیگاند هایی که PPARγ-RXR را فعال سازی می کنند منجر به مبادله کمک مهار کننده ها برای کمک فعال کننده ها می شود(7-8). در سلول های انسانی، قابلیت دسترسی به کوفاکتور ها متغیر است که بستگی به نوع سلول و ارتباط کوفاکتور های خاص با سایر ژن ها دارد(7-9-10).

انواع گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی و بیان بافتی آن ها

خانواده گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در بر گیرنده سه ایزوفرم هستند:PPARα, PPARβ/δ و PPARγ(1). این سه ایزوتایپ از حیث توزیع بافتی، ویژگی های لیگاند و نقش فیزیولوژیکی تفاوت دارند. هر یک از آن ها، انواع ژن های مختلف را با تنها هم پوشانی جزیی از نظر فعالیت، فعال یا مهار می کنند(شکل 3)(5). همه ایزوفرم ها در هموستاز لیپید و تنظیم گلوکز(تعادل انرژی) مشارکت می کنندو اخیرا، فعالیت آن ها محدود به انواع بافت های خاص بوده است(شکل 4)(5-11).PPARα به شدت در بافت های فعال از نظر متابولیکی نظیر کبد، قلب، ماهیچه اسلکتی، موکوز روده و بافت چربی قهوه ای بیان می شود. این گیرنده در متابولیسم اسید چرب نقش دارد و فعال سازی آن موجب پایین آمدن سطوح لیپید می شود(12-15)

PPARγ در بافت آدیپوز (چربی) سفید و قهوه ای، روده بزرگ و طحال بیان می شود. با این حال، بیان آن در آدیپوسیت ها بسیار بالا بوده و نقشی کلیدی در تنظیم آدیپوژنز(تولید چربی)، تعادل انرژی و بیوسنتز لیپید ایفا می کند(14، 16-18). هم چنین این گیرنده در متابولیسم لیپوپروتین و حساسیت انسولین نقش دارد.

ناشناخته شده ترین ایزوفرم، PPARβ/δ می باشد که به اندازه PPARα وPPARα مطالعه نشده است. PPARβ/δ به طور فراگیر در همه بافت ها بیان می شود، با این حال در کبد، روده، کلیه، بافت چربی شکمی و ماهیچه اسکلتی که همگی آنها در متابولیسم لیپید نقش دارند، به فراوانی وجود دارد. PPARβ/δ در اکسیداسیون

اسید چرب، عمدتا در ماهیچه های اسکلتی و قلبی مشارکت کرده و غلظت کلسترول خون و سطوح کلسترول را تنظیم می کند(1-13-19-20).

در نتیجه، PPARβ/δ وPPARα عمدتا موجب تسهیل متابولیسم انرژی می شود، در حالی که PPARγ به ذخیره انرژی با بهبود آدیپوژنز کمک می کند(21).

لیگاند های PPAR

بسیاری از آگونیست های طبیعی و سنتتیک(مصنوعی) PPAR در درمان اختلالات گلوکز و لیپید استفاده می شوند. گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی فعالیت های متفاوتی از طریق لیگاند های درونزاد تولید شده در مسیر های متابولیکی اسید های چرب دراند و بنابر این آن ها موسوم به سنسور های لیپید هستند. آگونیست های گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی دارای ویژگی های متفاوتی برای گیرنده های PPAR فردی ، پروفیل توزیع- جذب و پروفیل های بیان ژن می باشند که در نهایت منجر به ایجاد برایند های بالینی مختلف می شود(1-5-17-22-23).

ویژگی بارز و مشخصه حفره پیوندی لیگاند گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی، اندازه آن است که 3 تا 4 برابر بزرگ تر از گیرنده های هسته ای دیگر است. بنابر این، گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی دارای توانایی اتصال به طیف وسیعی از اسید های لیپوفیلیک سنتتیک و طبیعی می باشند(شکل 5). این اسید ها به عنوان آگونیست های گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی عمل می کنند که ژن های دخیل در هموستاز گلوگز و لیپید را بیان می کنند(12-22-24). آن ها شامل اسید دوکوزاهگزانوئیک و ایکوزاپنتانوئیک مورد استفاده در پیش گیری و درمان بیماری های قلبی عروقی و متابولیکی می باشند(25). نه تنها EFA، بلکه ایکوزانوئیدها ، لیگاند های طبیعی PPAR می باشند- برای مثال لکوترین B4، PPARα را تحریک کرده و پروستوگلاندینPGJ2 ، PPARγ را فعال سازی می کند(22). با این حال، هر دو EFA و ایکوزانوئیدها در غلظت های نسبتا بالا(تقریبا 100 میکرو مول) برای فعال سازی PPAR نیاز هستند. هم چنین، لیگاند های سنتتیک به طور گسترده ای در عملیات بالینی استفاده می شوند برای مثال،فیبرات ها(لیگاند های PPARα) در حالت دیس لیپیدمی(هیپرتری کلیسریدمیا) و تیازولیدین دیون (اگونیست های PPARγ) در درمان دیابت شیرین(26-29) استفاده می شوند.

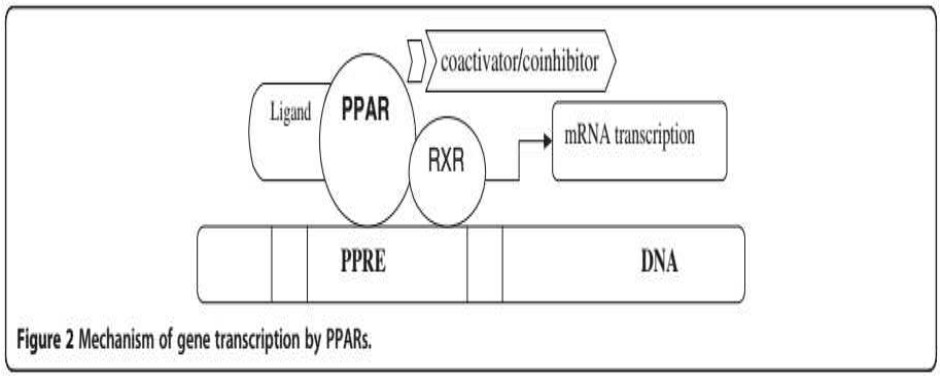
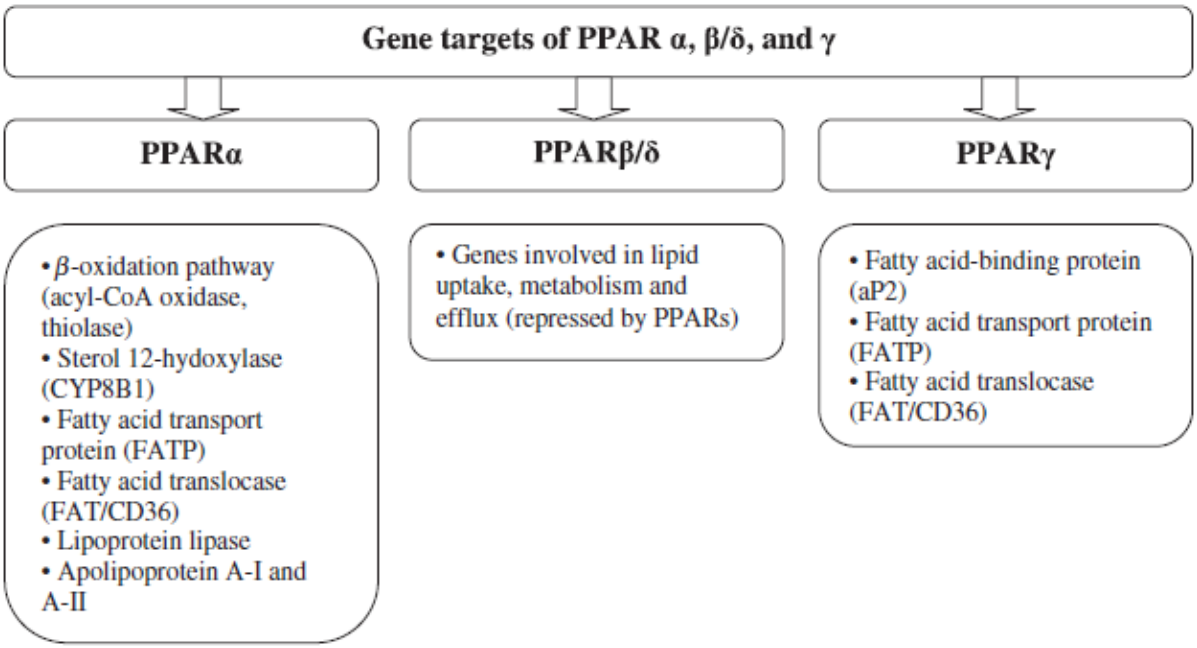


Figure 2 Mechanism of gene transcription by PPARs.

لیگاند، PPAR، RXR، PPRE، کمک مهار کننده- کمک فعال کننده، رونویسی m-RNA

شکل 2: مکانیسم رونویسی ژن توسط PPAR



اهداف ژن برای PPAR α, β/δ, و γ		
PPARγ	**PPARγ**	**PPARα**
پروتین اتصال اسید چرب(AP2) پروتین انتقال اسید چرب FATP - ترانسلوکاز اسید چرب(FAT-CD36)	ژن های دخیل در جذب لیپید، متابولیسم و توزیع لیپید(مهار شده با PPAR)	مسیر بتا-اکسیداسیون(اکسیداز، تیولاز اسیل کوانزیمA) - استرول12- هیدروکسیلاز(CYP8B1) - پروتین انتقال اسید چرب(FATP)

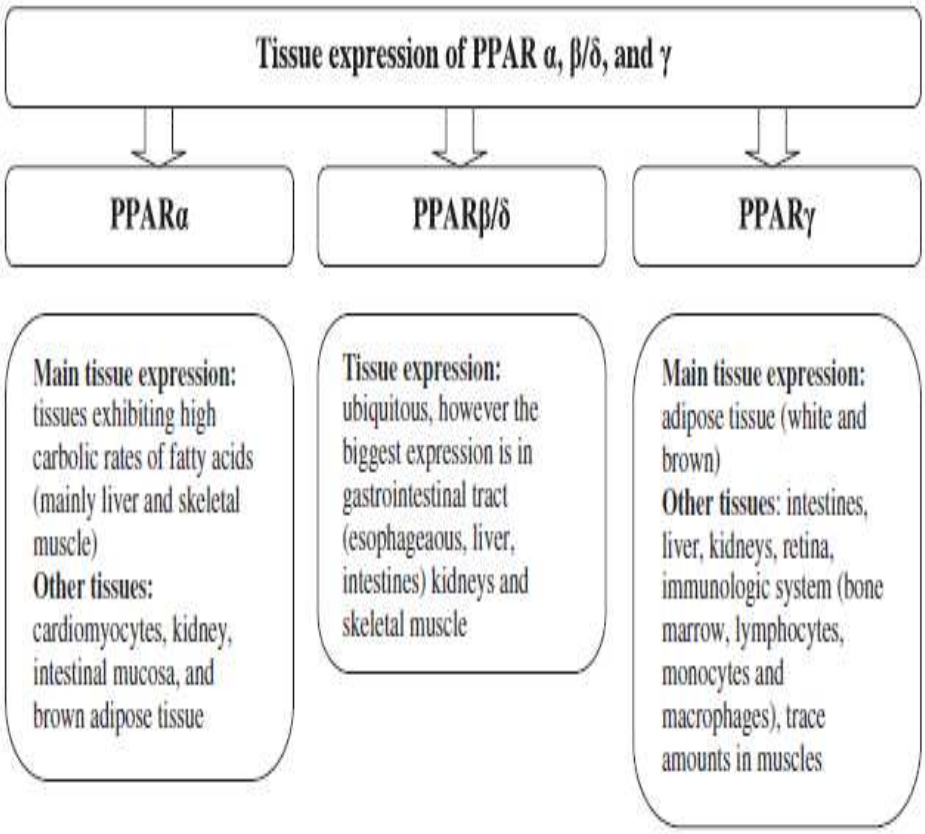
- ترنسلوکاز اسید چرب(FAT-CD36) - لیپاز لیپوپروتین - اپولیپوپروتین A-1 و A-2		

شکل 3: PPAR و اهداف ژنی آن ها

نقش عملکردی گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی

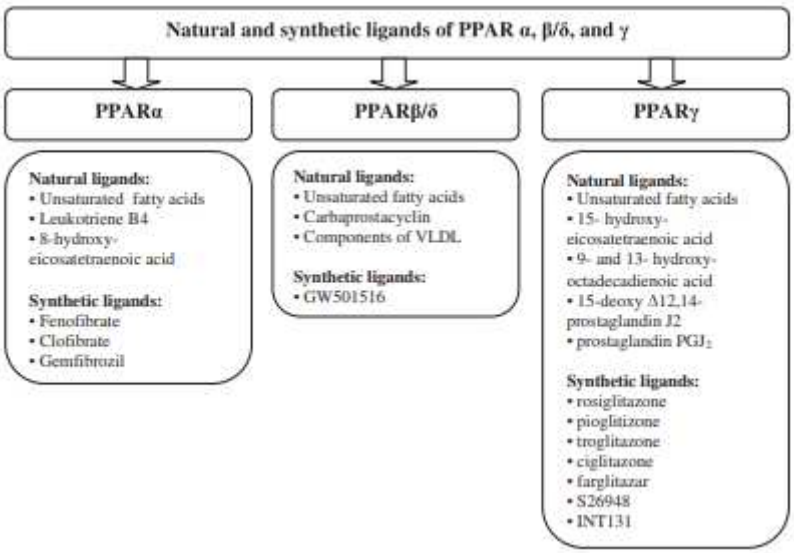
همان طور که در بالا گفته شد، گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی عمدتا در بافت های با ظرفیت بالا برای اکسیداسیون اسید چرب بیان می شوند برای مثال، کبد، قلب و ماهیچه اسلکتی. هم چنین، گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در هموستاز گلوکز و توسعه مقاومت انسولین ایفای نقش می کند(شکل 6)(29). لیگاند های طبیعی و فارماکولوژیک(به ترتیب اسید های چرب و فیبرات ها)، عمدتا، بیان ژن های دخیل در متابولیسم لیپید را کنترل می کنند. در صورتی که غلظت اسید های چرب افزایش یابد، گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی فعال سازی شده و اشکال اکسید شده این اسید ها را جذب می کند(30-31). اکسیداسیون اسید های چرب، تشکیل این اسید ها را می دهد(30-31). اکسیداسیون اسید های چرب عمدتا در کبد صورت گرفته و مانع از استئاتوز در زمان گرسنگی می شود. در طی جریان اسید های چرب، رونویسی ژن های تنظیم شده گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی تحریک شده و سیستم های اکسیداسیون فعال سازی می شوند(سیستم امگا-اکسیداسیون میکروزومی و بتا اکسیداسیون میتوکندری و پرومسی زوم) فعال سازی می شوند(شکل 7).(21-32). این فعال سازی و افزایش گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در کبد منجر به افزایش متابولیسم انرژی و کاهش ذخیره چربی می شود. بر عکس سنجش ناکارامد گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی یا کاهش اکسیداسیون اسید چرب منجر به کاهش در سوخت و ساز انرژی می شود که منجر به استئاتوز هپاتیک و استئاتوهپاتیت در طی شب هنگام یا گرسنگی بلند مدت می شود(32-33). کاهش اثر بخشی و کارایی سیستم های اکسیداسیون ناشی از عوامل سمی یا ژنتیکی(از جمله عوامل مربوط به دارو) و اختلالات متابولیکی است. در مدل حیوانی، سنجش گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی ناکارمد، امکان اکسیداسیون اسید های چرب را داده و منجر به توسعه استئاتوز هپاتیک شدید می شود. تجویز اگونیست های گیرنده های فعال

کننده تکثیر پراکسی زومی مانع از این فرایند ها شده و موجب معکوس شدن فیبروزیس هپاتیک می شود(در مدل های حیوانی)(34).



بیان بافتی PPAR α, β/δ, γ		
PPARα	**PPARβ/δ**	**PPARγ**
بیان بافت اصلی: بافت ها نرخ کربولیک بالایی از اسید های چرب(ماهیچه های اسکلتی و کبد) را نشان می دهند بافت های دیگر: کاردیومیست ها، کلیه، موکوز روده و بافت ادیپوز قهوه ای	بیان بافت: فراگیر، ولی بیشترین بیان، در دستگاه گوارشی و (مری، کبد، روده) کلیه و ماهیچه های اسکلتی می باشد.	بیان بافت اصلی: بافت ادیپوز(سفید و قهوه ای) سایر بافت ها: روده، کبد، کلیه ها، شبکیه چشم، سیستم ایمنی (مغز استخوان، لنفوسیت ها، مونوسیت ها و ماکروفاژها)، مقدار بسیار کم در عضلات

شکل 4: بیان PPAR در بافت های خاص

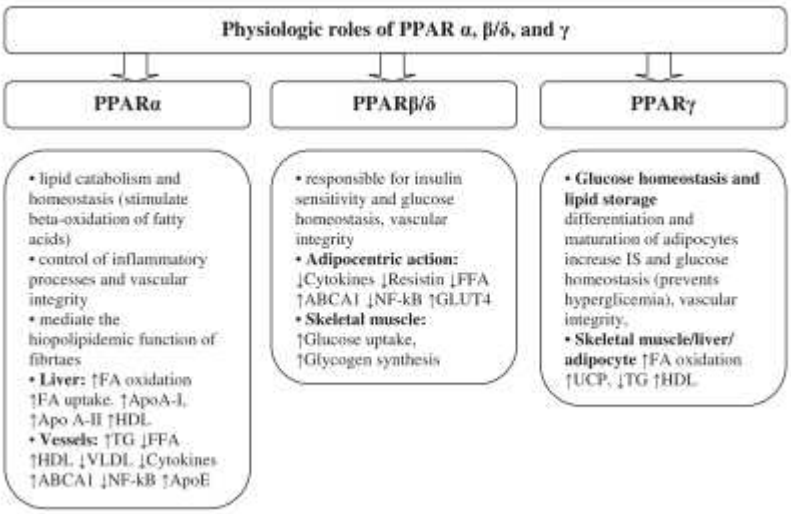


لیگاند های طبیعی و سنتتیک PPAR α, β/δ, γ		
PPARα	**PPARβ/δ**	**PPARγ**
لیگاند های طبیعی: • اسیدهای چرب غیر اشباع • لوکوترین B4 • اسید 8-هیدروکسی اکوزاترونویک	لیگاند های طبیعی: • اسیدهای چرب غیر اشباع • کربوپروستاسایکلین • قطعات VLDL	لیگاند های طبیعی: اسید های چرب غیر اشباع 15- هیدروکسی ایکسترانوییک اسید 9 و 13 هیدروکسی ایکسترانوییک اسید 15- دزوکسی Δ12,14- پروستوگلاندین J2 پروستوگلاندین PGJ_2 لیگاند های سنتتیک: • رزیگلیتازون • پیوگلیتزون • تروگلیتازون • سیگلاتوزون • ،فارگالیتزار • S26948 • INT131

شکل 5: لیگاند های طبیعی و سنتتیک PPAR

آگونیست های طبیعی گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی

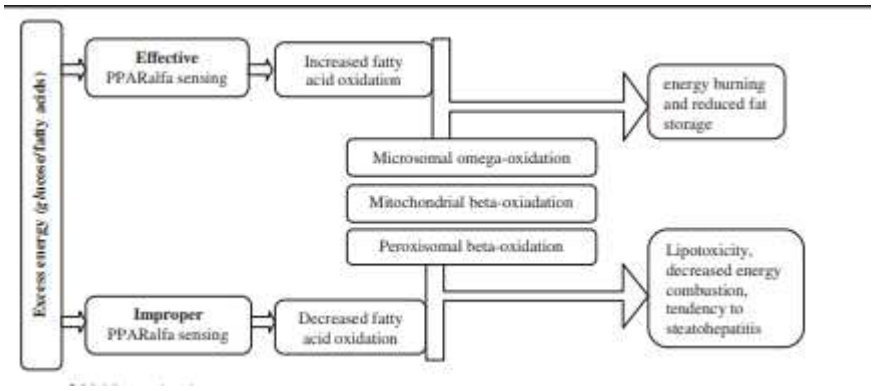
لیگاند های طبیعی گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی، اسید های چرب امگا 3 می باشند. این اسید ها حاوی سه عنصر اصلی برای اتصال بهینه می باشند: یک گروه سر قطبی(یک گروه کربوکسیلیک در مولکول اسید دوکوزاهگزانوئیک –DHA و ایکوزاپنتانوئیک اسید-EPA)، یک منطقه لینکر(زنجیره بلند) و یک دو آب گریز می باشد(16). چون اسید های چرب امگا 3 به شدت فوق اشباع هستند، تحت اکسیداسیون قرار گرفته و گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی را تحریک می کنند. ستی و همکاران اثبات کرده اند که نه تنها EPA، بلکه EPA اکسید شده موجب فعال سازی PPARα. می شود. به علاوه، EPA اکسید شده بیش از EPA بومی، این گیرنده را در سلول های اندوتلیل تحریک می کند. از این روی، اکسیداسیون اسید های چرب امگا 3 ، آن ها را به اگونیست گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی قوی تر تبدیل می کند(30). به طور مشابه، اکسیداسیون LDL، آن ها را به تحریک کننده های بالقوه گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی در سلول های اندوتلیال تبدیل می کند(31). از این روی، امکان اکسیداسیون لیپید یکی از نخستین گام ها در تولید آگونیست های گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسی زومی است.



نقش های فیزیولوژیکی PPAR α, β/δ, γ		
PPARα	**PPARβ/δ**	**PPARγ**
کاتابولیسم و هموستاز لیپید(تحریک ↑UCP, ↓TG ↑HDL بتا اکسیداسیون اسید های چرب) - کنترل فرایند های التهابی و سلامت رگ ها	- کنترل کننده حساسیت انسولین وهموستاز گلوکز - عمل ادیپوسنتریک:سیتوکین، رزیستین، FFA، ↑ABCA1 ↓NF-kB ↑GLUT4 - ماهیچه اسکلتی:	هموستاز گلوکز و ذخیره لیپید تمایز و بلوغ ادیپوسیت ها موجب افزایش IS و هموستاز گلوکز می شود(

تعدیل عملکرد هیپوپلیپیدمی - کبد: اکسیداسیون اسید های چرب، جذب اسید چرب، ↑Apo A-II ↑HDL ↑ApoA-I, رگ ها: ↑TG ↓FFA ، سیتوکین ↓HDL ↓VLDL↑، و ↑ABCA1 ↓NF-kB ↑ApoE	- جذب گلوکز، سنتز گلیکوژن	از هیپرگلیسمی پیش گیری می کند) ماهیچه اسکلتی/کبد/ ادیپوسیت ، اکسیداسیون ↑FA،

شکل 6: نقش PPAR(افزایش، کاهش)



انرژی مازاد(گلوکز/اسید چرب)	سنجش موثر PPARalfa	افزایش اکسیداسیون اسید چرب	سوخت و ساز انرژی و کاهش ذخیره چربی
	اکسیداسیون امگا میکروزومی بتااکسیداسیون میتوکندری بتا اکسیداسیون پروکسی زوم		
سنجش PPARalfa نامناسب	کاهش اکسیداسیون اسید چرب	لیپوتوکسیتی، کاهش سوخت و ساز انرژی، تمایل برای استئاتوهپاتیت	

شکل 7: نتیجه فعال سازی PPAR

علاوه بر فعال سازی PPAR، EPA و DHA دارای اثرات سودمند بسیاری برای سلامت است که از مشخصه های بارز لیگاند های PPAR نیستند. آن ها موجب کاهش خطر بیماری های قلبی کرونر، فشار خون، حمله قلبی،

ارتریت روماتویید شده و نقش مهمی در توسعه اختلال بیش فعالی و کمبود توجه ایفا می کنند(25). این اثرات سودمند با سایر لیگاند های PPAR مشاهده نمی شود. با این حال EPA و DHA، تعدادی از اثرات PPAR نظیر کاهش مقاومت انسولین، نشان نمی دهند که ناشی از تفکیک و تمایز بین اسید های چرب پلی اشباع N-3 و متابولیسم لیپید در حالت هیپر گلیسمی است(35).

اسید های چرب امگا 3 ، اثر ضد التهابی را نشان می دهند که ناشی از بازدارندگی اکسیداسیون آن ها با NF-κB در مسیر وابسته به PPAR است(14-16). به علاوه، PPARα موجب تعدیل اقدامات ضد التهابی پالمیتو اتانولامید می شود که در میان اسید پلامتیک و اتانولامین(15) حضور دارند.

آگونیست های سنتتیک PPARα

لیگاند های سنتتیک PPARα نظیر فیبرات ها(کلوفیبرات، فنوفیبرات وبزافیبرات) موجب کاهش لیپوپروتین های تری گلیسرید در خون از طریق افزایش در بیان ژن دخیل در بتااکسیداسیون اسید چرب و بیان ژن c-111 اپولیپروپرتین (26-9) می شود. آنها به طور گسترده ای در درمان فارماکولوژیکی هیپر تری گلیسریدمی استفاده می شوند. پس از فعال سازی از طریق فیبرات ها، گیرنده های PPARα با گیرنده اسید رتینویک 9-سیس و سپس با عناصر پاسخ تکثیر شونده پروکسی زوم پیوند برقرار می کنند.فیبرات ها نه تنها دارای اثر کاهنده تری گلیسرید می باشند، بلکه موجب افزایش کلسترولHDL (با افزایش اپولی پوپروتین A-1 و بیان ژن a-11) می شود. فعالیت آن ها منجر به کاهش دسترسی سیستمیک اسید های چرب و کاهش جذب اسید چرب در ماهیچه می شود. آن ها هم چنین موجب افزایش حساسیت انسولین و کاهش سطوح گلوکز پلاسما(12-26-29) می شود. در نتیجه، آنها پیشرفت تصلب شرایین را کند کرده و موجب کاهش رویداد های قلبی عروقی می شوتد(36). با این حال، دو مطالعه بزرگ مقیاس در زمینه فیبرات ها در بیماران با دیافت، کاهشی را در شرایط قلبی عروقی کشنده و یا در انفارکتوس میوکاردیال غیر کشنده و سکته در مقایسه با سیمواستاتین(37-38) نشان می دهد. لازم به ذکر است که مصرف فیبرات منجر به افزایش سطوح کراتین خون می شود. با این حال، مطالعاتب لند مدت موجب کند شدن کاهش در عملکرد کلیه می شود(37-39).

متابولیت های فعال فیبرات ها نظیر اسید کلوفیبریک و اسید فنوفیبریک، فعال کننده هایPPARα وPPARγ با انتخاب پذیری 10 برابری برای PPARγ می باشند. اثر بزافیبرات، که دیگر ترکیب مربوط به این گروه است گسترده تر است زیرا موجب فعال سازی همه زیر انواع PPAR 3 در دوز های مشابه با سایر فیبرات ها می شود(1-5). از این روی، بزافیبرات برای همه سه ایزوفرم PPAR با پتانسیل بهبود حساسیت انسولین از طریق فعال سازی PPARγ به عنوان یک پروتاگونیست محسوب می شود.

نقش کارکردی PPARβ/δ

PPARβ/δ(که اشاره به PPARδ, PPARβ, hNUC1 یا FAAR) دارد، نقشی کلیدی در متابولیسم لیپید و کلسترول ایفا می کند. این خود در اکسیداسیون اسید چرب، بهبود پروفیل لیپید و کاهش چربی نقش دارد و در نتیجه منجر به پیش گیری از چاقی می شود(19-42). در حیوانات PPARβ/δ، به عنوان تنظیم کننده مصرف چربی در نظر گرفته می شود. موش های دارای کمبود PPARβ/δ، با رژیم غذایی پر پرچرب، کاهش ازاد سازی انرژی را نشان داده و در معرض چاقی قرار گرفتند، در حالی که، فعال سازی PPARβ/δ منجر به مقاومت به چاقی ژنتیکی یا غذایی می شود(در موش های اصلاح شده از نظر ژنتیک)(19).

کاهش بیان PPARβ/δ نیز در ماهیچه قلبی در طی حالت هیپر گلیسمی در دیابت شیرین مشاهده می شود(43-44). بر عکس، بیان افزایشی این گیرنده در سلول های قلبی موجب کاهش تجمع لیپید در حضور رژیم غذایی پرچرب و افزایش متابولیسم گلوکز می شود. در نتیجه، قلب در برابر اسیب ایسکمی- برقراری مجدد جریان خون حفاظت شده و این نشان می دهد که فعال سازی این گیرنده می تواند در کاردیومیوپاتی دیابت مفید باشد(45).

هم چنین فعال سازی PPARβ/δ در ادیپوسیت ها و ماهیچه های اسلکتی سودمند است که منجر به اکسیداسیون اسید چرب و مصرف آن می شود(مطالعات برون تنی)(19). از این روی، PPARβ/δ یک هدف بالقوه در درکان اختلالات چاقی است. این گیرنده، یک عامل واسطه ای در پیوند جنین و رشد سرطان است(42-46). بیان بالای آن در روده بزرگ در توسعه سرطان روده بزرگ اهمیت دارد(11-47). در این فرایند،PPARβ/δ توسط اسید آراشیدونیک تحریک شد که منجر به بیان افزایشی سیکلوکسی ژناز(COX-2) و تولید بیش از حد پروستوگلاندین (PG)E2 می شود- که یک فعال کننده سلول های سرطان روده است. به طور مشابه، فعال سازی PPARβ/δ موجب تحریک تکثیر سلولی سرطان پروستات و سینه انسان می شود(20).

آگونیست های PPARβ/δ

آگونیست دوگانه PPARβ/δ موجب بهبود حساسیت انسولین در هر دو مدل موش و انسان می شود. به این ترتیب، آن ها یک هدف بالقوه در درمان چاقی محسوب می شود. تنها، بزافیبرات، که یک اگونیست سنتی PPARβ/δ است، یک پان آگونیست ایمن برای همه ایزوتایپ های PPAR می باشد با این حال برای PPARβ/δ دارای قدرت پایین تری است(48).

نقش بالینی و تغذیه ای PPARγ

PPARγ توجه علمی و بالینی زیادی را به دلیل نقش خود در متابولیسم عناصر غذایی ماکرو جلب کرده است. این هدف حساس کننده های انسولین سنتتیک- تیازولیدین دیون می باشد که در درمان دیابت شیرین نوع2 استفاده می شود. گیرنده، به فراوانی در بافت چربی بیان می شود که در آن ها نقش مهمی در ادیپوژنز ایفا کرده و در تنظیم متابولیسم لیپید نیز نقش دارد.

چون ژن PPARγ دارای پروموتور ها و 5'exon های جداگانه می باشد، سه m-RNA را تولید می کند: PPARγ1, PPARγ2 وPPARγ3 . پروتین های تولید شده از PPARγ1 و PPARγ3 mRNAs مشابه می باشند، در حالی که محصول PPARγ2 حاوی منطقه پایانه NH2 متشکل از 30 امینو اسید است. همه ایزوفرم های PPARγ2 نقش مهمی در تمایز ادیپوسیت ها و متابولیسم کلوکز ایفا می کنند. با این حال، بیان آنها متفاوت است. ایزوفرم PPARγ1 در تقریبا همه سلول ها بیان می شود، در حالی که PPARγ2 تنها محدود به بافت چربی است. با این وجود PPARγ2 یک فعال ساز رونویسی قوی است.

هر دو PPARγ2 و PPARγ1 برای توسعه بافت چربی و کنترل حساسیت انسولین ضروری هستند. با این حال، PPARγ2 یک ایزوفرم تنظیم شده در پاسخ به مصرف عناصر مغذی و چاقی(9-10) است. مطالعه مدیناگومز و همکاران بر اساس مدل حیوانی نشان داد که حذف PPARγ2 از موش های چاق ژنتیکی POKO موجب کاهش انباشت چربی در ادیپوسیت ها در مقایسه با موش های چاق در یک رژیم غذایی می شوند. این مطالعه نشان داد که ایزوفرم PPARγ2 مانع از لیپوتوکسیسیتی در مکانیسم های مختلف از جمله بهبود توسعه بافت چربی، تشدید قدرت خنثی سازی لیپید در اندام های جانبی (کبد، ماهیچه، سلول های بتای پانکراس) و پاسخ سلول های B به مقاومت انسولین(18) می شود. به غیر از این فعالیت چربی زایی، PPARγ2 در متابولیسم لیپید مهم است و ژن

های دخیل در ازاد سازی، انتقال و ذخیره اسید چرب نظیر لیپاز لیپوپروتین و انتقال دهنده اسید چرب CD36 را بیان می کنند.PPARγ2 یک تنظیم کننده عملکرد قوی نه تنها در بافت چربی، بلکه در سلول های اندوتلیال و سلول های ماهیچه ای صاف عروقی می باشد. در سلول های اندوتلیال، PPARγ2 اهداف مربوط به التهاب و تصلب شریان را تنظیم می کند(50).PPARγ2 علی رغم کنترل متابولیسم لیپید موجب تسریع بیان توسعه سرطان می شود. آگونیست های آن ها موجب منع یا بهبود رشد سرطان بسته به شرایط سلولی و تحریک مسیر های سیگنالینگ می شود(ضد تکثیری و اپوپتوتیک).(8-31). آن ها بر ماکروفاژ های مرتبط با تومور و سیستم مویرگی مربوطه تاثیر داشته و موجب کاهش پیشرفت تومور می شوند. این داده ها نشان داد که لیگاند های PPARγ2 به اصلاح کننده های درمانی جدید تبدیل شده اند که هم زمان تومور ها و خرد محیط آن ها را بیان می کند.

آگونیست های طبیعی PPARγ2

تنظیم کننده های انتخابی PPARγ2 اغلب موسوم به SPARM نسبت به تنظیم کننده های گیرنده استروژن انتخابی باشند (SRMS). فعالیت متمایز SPARMS در محیط سلولی و انطباق گیرنده ها، منجر به ایجاد فعل و انفعالات متنوع ژنی می شود(52).

اسید های چرب منتخب، تنظیم کننده های طبیعی PPARγ2 می باشند، با این حال، ارتباط آنها با گیرنده منجر به فعال سازی PPAR و رونویسی ژن هدف نمی شود. فعال سازی PPARγ2 توسط لیگاند های طبیعی نظیر PUFA(اسید دوکوزاهگزانوئیک و ایکوزاپنتانوئیک) منجر به پاسخ عملکردی در سلول های تومور می شود. بسیاری از مطالعات، شواهدی را ارایه کرده اند که نشان می دهد DHA موجب مهار رشد تومور از طریق فعال سازی PPAR می شود. در صورتی که DHA به سلول های سرطان سینه از طریق البومین یاLDL غنی سازی شده با n- PUFA 3 ارسال شود، مانع از تکثیر این سلول ها شده و موجب تحریک اپوپتوزیس می شود(54-56). سیدنکان-1(پر پروتئوگلیکان هپاران سولفات، که فاکتور اپوپتوزیس را فعال سازی می کند، در این فرایند مشارکت می کند. پس از تحریکPPARγ توسط DHA، تنظیم افزایشی رونویسی ژن هدف سیندکان-1 موجود است(56). در مطالعات حیوانی، اسید های چرب مونواشباع زنجیره بلند با طول زنجیره بیش از 18(ایزومر های C20:1 و C22:1) موجب اصلاح اختلال متابولیکی مربوط به چاقی از طریق افزایش بیان PPARγ و کاهش بیان نشانگر التهابی در بافت

ادیپوز سفید می شود. در مطالعات برون تنی، فعال سازی PPARα و PPARβ/δ در سلول های سرطان سینه انسان موجب تحریک تکثیر سلولی می شود، در حالی که لیگاند ها برای PPARγ مانع از این فرایند می شود(20). به غیر از اسید های چرب پلی اشباع، فیتانیک اسید یک اگونیست طبیعی PPARγ در رژیم غذایی انسان است که فعالیت مشابهی با PUFA داشته و موجب افزایش جذب گلوکز و حساسیت انسولین می شود با این حال توانایی کمی برای تمایز ادیپوسیت دارد(60).

آگونیست های فارماکولوژیکی PPARγ

PPARγ یک تنظیم کننده متابولیسم گلوکز و لیپید بوده و از این روی لیگاند های سنتتیک آن نظیر گلیتوزون ها- مشتقات تیازولیدیندیون ها (تروگلیتازون، روزیگلیتازون و پیوگلیتازون) موجب بهبود پارامتر های گلومز و انسولین و افزایش حساسیت انسولین بدن می شوند. بنابر این ف آن ها موسوم به دارو های حساس کننده انسولین می باشند که در درمان دیابت استفاده می شوند. آن ها به طور غیر مستقیم موجب افزایش جذب گلوکز تحریک شده با انسولین در سلول های ماهیچه ای اسکلتی، ادیپوسیت ها و هپاتوسیت ها می شوند(62-63). اثرات فعال سازی PPARγ فارماکولوژیکی توسط تیازلودیندیون به کاهش اسید چرب ازاد و افزایش ذخیره لیپید در بافت چربی نسبت داده شده است که در آن به شدت بیان می شود. در نتیجه، سمیت لیپیدی در ماهیچه ها و کبد کاهش می یابد. اگونیست های PPARγ نیز توانایی توزیع مجدد چربی را از نقاط ویسرال(احشایی) به زیرپوستی و افزایش ادیبونکتین و کاهش عوامل نکروزیس بافتی(63-64) دارند. به علاوه، روزیگلیتازون و پیوگلیتازون در درمان بیماران با دیابت نوع 2 استفاده می شوند زیرا آن ها موجب کاهش تولید گلوکز و طولانی شدن عملکرد سلول بتای پانکراس با پیش گیری از اپوپتوزیس سلول های بتا می شود(62-63). آن ها موجب کاهش گلوکز پلاسما و هموگلوبین A1C می شوند(پیوگلیتازون 15-45 میلی گرم بر روز، روزیگلیتازون -6 میلی گرم/ دو بار در روز). با این حال، تاثیر تیازولیدینون بر روی برایند های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت شیرین متفاوت است. اثر مثبت پیوگلیتازون در مطالعه ای کاهش 16 درصدی عوارض قلبی عروقی را در نقطه پایانی ثانویه در مقایسه با تیمار پلاسبو یا شاهد نشان داده است(68). بر عکس، روزیگلیتازون با افزایش معنی دار در انفارکتوس میوکاردیال و مرگ و میر از عوامل قلبی عروقی پس از مواجهه نسبتا کوتاه مدت ارتباط داشته است(69). تفاوت های بین تیازولیدینیون، ناشی از اثرات متنوع آن ها بر روی بخش های مختلف لیپید است(63). پیوگلیتازون

موجب افزایش کلسترول HDL و کاهش تری گلیسیرید و اسید های پرب ازاد پلاسما(بدون تاثیر بر روی کلسترول LDL و کلسترول کل می شود)(64-70-71). روزیگلیتازون به طور معنی داری موجب تشدید سطوح HDL(64، 70-71)، کلسترول کل و LDL(71) می شود.

در دیابت شیرین، فعال سازی بلند مدت PPARγ از طریق تیازولیدین دیون ها نه تنها موجب کاهش گلیسمی و انسولینمی، بلکه موجب تضعیف اختلال عروقی می شود(72).PPARγ در رگ ها و به ویژه در سلول های ماهیچه ای صاف و اندوتلیوم بیان می شود. مطالعات اخیر نشان می دهد که فعال ساز های PPARγ نه تنها اختلالات متابولیکی را اصلاح می کنند، بلکه از عملکرد عروقی در بیماران دیابتی محافظت می کند(72). با استفاده از یک مدل حیوانی، باگی و همکاران اثبات کردند که درمان کوتاه مدت موش های مبتلا به دیابت نوع 2 با روزیگلیتازون موجب گشاد تر شدن عروق کرونر با کاهش تولید سوپراکسید عروقی از طریق تغییر فعالیت های انزیم اکسیدان-انتی اکسیدان می شود(73). اگونیست های PPARγ موجب کاهش فشار خون و کاهش سطوح CRP و PAI1- در بیماران با دیابت می شوند(27-28).

جدا از این اثرات مثبت، فعال سازی PPARγ از طریق گلیتازون موجب تضعیف التهاب سیستمی می شود(3-4) و در نتیجه رشد تومور و آنژیوژنز را کاهش می دهد. فعال سازی PPARγ توسط اگونیست RS5444 مانع از رشد سرطان تیرویید اناپلاستیک می شود. تنها تروگلیتازون، خواص آنژیوژنز و بهبود رشد تومور را نشان داد و سرطان کبد و لیپو سارکوماس را بهبود بخشیده و از این روی این اگونیست از درمان کنار گذاشته شد(72-75).

علی رغم بسیاری از ویژگی های سودمند گلیتازون ها(فعالیت متابولیکی و ضد تصلب شرایین)، آنها برخی اثرات جانبی را نظیر افزایش وزن، ورم، شکستگی استخوان، نارسایی قلبی و افزایش ریسک انفارکتوس میوکاردیال را نشان می دهند که موجب محدود شدن استفاده از این دارو ها در بیماران دیابتی با سطوح لیپید بالا (76) شده است. خوشبختانه، مدولاتور ها یا تنظیم کننده های PPARγ انتخابی امروزه در حال توسعه بوده(نظیر S26948 [77] و INT131 [78]) و موجب تحریک مسیر های متابولیکی گلوکز و کاهش اثرات جانبی اگونیست PPARγ می شود.

آگونیست دوگانه PPARα/γ

سنتز نسل جدید دارو ها-PPARα/γ - که اثرات مثبتی بر روی هر دو متابولیسم گلوکز و لیپید دارند، اخیرا به عنوان پاسخی به چالش درمانی دیابت شیرین نوع 2 با دیس لیپیدمی مطرح شده است. این آگونیست های دوگانه نه تنها دارای توانایی ضد دیابتی می باشند، بلکه موجب کاهش تصلب شرایین می شوند. آنها اثرات ضد انعقاد و ضد التهابی را نشان داده و موجب بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش اسید های چرب ازاد پلاسما و کاهش فشار خون شده و نشان دهنده اثرات سودمند بر روی وازوکالچر است. با این حال، مطالعات اخیر اثرات جانبی یکسان را نشان می دهند برای مثال افزایش وزن و ورم(48-79). هیچ یک از آن ها به طور ایمن در درمان بالینی به دلیل افزایش خطر سرطان مثانه و هیپرپلازی(راگاگلیتزار و ناوگلیتازار) یا(80)، اختلال کلیوی(81) و افزایش ریسک قلبی عروقی(82) استفاده نشده است. مطالعه اخیر(در کارازمایی های مرحله 3) الگلیتازار موجب کاهش HbA1c شده و اثرات سودمندی را بر روی پروفیل های لیپید نشان داده و تری گلیسرید، LDL و افزایش کلسترول HDL را نشان دادند. این موجب تغییر ذرات LDL کوچک و متراکم به مولکول های بزرگ تر DLD(108) و شده و در نتیجه موجب کاهش خطر قلبی عروقی/التهابی شد(83). این تیازولیدین دیون با وابستگی متعادل برای زیر نوع گیرنده الفا و گاما، بسیار مفید می باشد با این حال، مطالعات بیشتری نیاز هستند.

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن طیف وسیعی از فعالیت ها بر روی گلوکز، متابولیسم لیپید و اپوپتوزیس/ تکثیر سلول، تنظیم کننده های PPAR برای درمان اختلالات متابولیکی نظیر هیپر گلیسمی، دیس لیپیدمی و تصلب شریان پیشنهاد می شود. پیش گیری و درمان هر دو اختلالات لیپید و قند بایستی پیوستگی و شباهت PPAR ها و اثرات سرطان زایی آن ها را در نظر بگیرد. از این روی، ترکیبات طبیعی و مشتقات نزدیک آن ها به صورت دارو های اینده در برابر بیماری متابولیکی در نظر گرفته می شوند. اگرچه داده های بالینی اولیه مفید هستند، با این حال ارزیابی خواص بالینی اگونیست های PPAR و اثرات آن ها بر روی سلامت بیمار لازم است.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی