Underlying Mechanisms of Neuroprotective Actions of Klotho Against Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases

Tahereh Ghadiri*, Maryam Azarfarin, Gholamreza Namvar, Zeynab Samnia

Department of Neuroscience and Cognition, School of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Article Info:

Received: **5 Mar 2024** ***Revised:*** **27 Feb 2024** ***Accepted*****: 5 Feb 2024**

ABSTRACT

Introduction: Klotho, an elixir of life, beneficially affects several bodily systems, including the brain. During the past two decades, positive effects of klotho in systemic and neurodegenerative diseases have been frequently reported. In this review, we summarized published data addressing these protective effects in neurodegenerative diseases along with associated improvement in cognitive performance. Klotho, a product of the Klotho gene, is a pluripotent protein and exists in soluble, secretary, and transmembrane forms in various types (α, β, and γ). Klotho receptor is localized in several cerebral regions, including the choroid plexus, limbic system, Purkinje cells, hippocampus, and basal ganglia. Klotho has been shown to induce anti-aging effects through the activation of several pathways. Moreover, a growing body of evidence supports its protective and cognition-enhancing effects in different Alzheimer's models. These effects mainly emerged via enhanced synaptic plasticity and clearance of amyloid beta plus improving neuronal energy balance by affecting astrocytes metabolic pathways. Growth factors-related pathways along with Wnt signaling are the most important pathways relating to Klotho functions. Klotho also promotes antioxidant systems, such as superoxide dismutase, to diminish reactive oxygen species and consequently restricts apoptotic cell death. ***Conclusion:*** Due to its low regenerative capacity, the brain is of great importance for therapeutic explorations aiming to replace dead neurons. In sum, comprehension of precise mechanism of this protein actions could be promising tool to develop Klotho based-novel therapeutic approaches for treatment of neurodegenerative diseases in the future.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Memory
3. Cognition
4. Klotho Proteins

***Corresponding Author:** Tahereh Ghadiri

Email: *ghadiri21980@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

مکانیزم‌های دخیل در نقش حفاظتی کلوتو در مقابل اختلالات شناختی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی

طاهره قدیری*، مریم آذرفرین، غلامرضا نامور، زینب سام‌نیا

گروه علوم اعصاب و شناخت، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۶ بهمن ۱۴۰۲ اصلاحیه: ۸ سفند ۱۴۰۲ پذیرش: ۱۵ اسفند ۱۴۰۲

چکیده

مقدمه: کلوتوی به‌عنوان یک اکسیر ضد پیری اثرات مفیدی بر بیشتر دستگاه‌های بدن از جمله مغز دارد. در دو دهه اخیر گزارشات زیادی مبنی بر اثرات مفید کلوتو در بسیاری از بیماری‌های عمومی و نیز عصبی منتشر شده است. در مقاله حاضر، ما مجموعه گزارشات انتشار یافته در خصوص اثرات حفاظتی کلوتو در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی را به‌همراه بهبود عملکرد شناختی آنها خلاصه نمودیم. کلوتو محصول ژن (KL)، پروتئین پلوروی پوتنتی است که بصورت محلول، ترشحی و عرض غشایی و در فرم‌های مختلف (آلفا، بتا، و گاما) وجود دارد. گیرنده کلوتو در بیشتر قسمت‌های مخ، شامل شبکه کوروئید مغز، بخش‌های مختلف سیستم لیمبیک، سلول‌های پورکنژ، هیپوکامپ و اجسام قاعده‌ای بیان می‌شود. نشان داده شده است که این پروتئین از طریق فعال کردن مسیرهای متعدد اثرات ضد پیری القا می‌کند. همچنین گزارشات قابل توجهی مبنی بر نقش کلوتو در درمان و پیشگیری از بیماری آلزایمر و بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های پیش بالینی وجود دارد. این اثرات غالبا بواسطه افزایش پلاستیسیته سیناپسی و پاکسازی آمیلوئید بتا و همچنین بهبود ذخیره انرژی نورون‌ها با اثر بر روی مسیرهای متابولیکی آستروسیت ها رخ می‌دهد. مسیر فاکتورهای رشد و Wnt مهم‌ترین مسیرهای واسط اثرات کلوتو هستند. کلوتو همچنین از طریق تقویت دستگاه آنتی اکسیدانی با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر سوپراکسیداز دیسموتاز و مهار گونه‌های واکنشی اکسیژن میزان مرگ آپوپتوتیک نورونی را کاهش می‌دهد.
نتیجه‌گیری: مغز بدلیل قابلیت بسیار پایین در جایگزین کردن نورون‌های از دست رفته، در تحقیقات پیشرو درمانی حائز اهمیت بالایی است. در مجموع، فهم چگونگی دقیق عملکرد این پروتئین می تواند ابزار امید بخشی جهت ایجاد پروتکل های درمانی جدید مبتنی بر کلوتو برای درمان بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در آینده‌ای نزدیک فراهم نماید.

واژه‌های کلیدی:
۱- بیماری آلزایمر
۲- حافظه
۳- شناخت
۴- پروتیین‌های کلوتو

*نویسنده مسئول: طاهره قدیری
پست الکترونیک: *ghadiri21980@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

مقدمه

بشر از دیر باز به دنبال راهی برای جاودانگی و جلوگیری از پیری و عوارض ناشی از آن بوده است. در این راستا در جستجوی عناصر طبیعی موجود در طبیعت و ساختن عصاره های و اکسیرهای مختلف از گیاهان رفته و بعدها با پیشرفت علم پزشکی و داروسازی ساختن داروهای بر گرفته از عناصر بیولوژیک را در رأس کار قرار داده است.(۱) یکی از مهمترین عوارض پیری در دستگاه‌های مختلف بدن از دست دادن بخش وسیعی از سلول‌ها و همچنین نقص عملکرد صحیح سلول‌های باقیمانده می‌باشد. یکی از مهمترین دستگاه‌های بدن انسان که دستخوش تغییرات جبران ناپذیر با کهولت سن می‌گردد دستگاه عصبی می‌باشد. چنانچه می‌دانیم دستگاه عصبی به دلیل جایگاه ویژه‌اش در کنترل عملکرد بدن پستانداران و پیچیدگی بسیار زیادش تنها دستگاهی است که سلول‌های عملکردی آن (نورون‌ها) پس از زمان تولد قابلیت تکثیر خود را با استثنای چند نقطه جزئی در مغز، تقریباً بطور کامل از دست می‌دهند و این مساله اهمیت جلوگیری از روند پیری و از دست دادن آنها را در طول عمر چند برابر می‌کند. گذشته از روند پیری طبیعی، برخی بیماری‌های عمومی و به‌ویژه بیماری‌های مغزی نیز می‌توانند عوارضی شبیه به پیری ایجاد نموده و عملکرد مغز را بشدت متأثر سازند. پیری و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی با راه اندازی مکانیزم‌های مولکولی ویژه سبب افزایش استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو در سلول‌ها شده و در نهایت منجر به مرگ و از دست رفتن سلول‌های عصبی می‌شوند. در بلند مدت این پدیده سبب کاهش حجم مغز و بزرگ شدن بطن‌ها و کاهش عملکرد اجرایی مؤثر می‌گردد. بروز سکته مغزی (به دلایل اولیه و یا ثانویه)، بیماری‌های همچون پارکینسون و آلزایمر اغلب منجر به چنین مرگ‌های سلولی شده و از دست دادن سلول‌ها به‌ویژه در نواحی قشر پیشانی و هیپوکامپ اعمال شناختی و حافظه را بشدت تحت تأثیر قرار می‌دهد.

کلوتو پروتئین حاصل از ژنی بر روی کروموزوم ۱۳ است و ابتدا توسط کلیه‌ها تولید می‌شود. افرادی که به دلیل تنوع ژنتیکی میزان بالاتری از کلوتو را دارا می‌باشند، نسبت به افراد عادی در فرآیند پیری علاوه بر عملکردهای شناختی بهتر، در برابر بیماری‌های نظیر آلزایمر مقاوم‌تر هستند. تزریق فرم هورمونی (محلول) کلوتو در موش‌ها بلافاصله باعث بهبود عملکردهای شناختی می‌شود که نشان دهنده در گیر شدن مسیرهای متابولیکی در مغز است. از لحاظ ساختاری کلوتو یک پروتئین یک بار گذرنده از غشاء می‌باشد که بعد از شکستن از فرم غشایی خود، مانند یک هورمون وارد گردش خون می‌شود. این پروتئین از دو دامنه شامل کلوتو ۱ و کلوتو ۲ تشکیل شده است. بخش جدا شده، به صورت یک پروتئین درون‌زاد عمل کرده و نقش مهمی در عملکرد صحیح کلوتو در افزایش عملکرد شناختی و ضد تومور زایی دارد. از طرفی کلوتو ۲ توسط ADAM 10,17[1] شکسته شده و به فرم محلول در می‌آید و در دستگاه عروقی به گردش در آمده و وارد دستگاه عصبی می‌شود (تصویر ۱). فرم محلول در خون، ادرار و مایع مغزی نخاعی یافت شده و در تنظیم گیرنده‌ها و انتقال دهنده‌های یونی و همچنین تنظیم مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با فاکتورهای رشد نقش ایفا می‌کند. کلوتو غشایی در اندام‌هایی مانند غده پاراتیروئید، مغز، ماهیچه‌های اسکلتی، غدد هیپوفیز، بیضه‌ها، کلیه‌ها، گوش داخلی، تخمدان‌ها، کولون و سلول‌های اپیتلیال سینه هوموستاز کلسیم و فسفات را تنظیم می‌کند. جهش ژن کلوتو در موش‌ها باعث ایجاد نارسایی های متعدد در حیوان می‌شود که علائم آن ها مشابه با سندرم پیری زودرس در انسان می‌باشد. برعکس از افزایش بیان این ژن همراه با افزایش طول عمر گزارش شده است (۳، ۲).

این پروتئین نقش اساسی در تنظیم سوخت و ساز بدن، میلین‌سازی، عملکردهای شناختی و فرایندهای التهابی بازی می‌کند. میزان این پروتئین با افزایش سن در خون کاهش یافته و باعث سفتی شریان‌ها و در نتیجه باعث اختلال در دستگاه گردش خون و تصلب شرائین می‌شود. کاهش سطح آلفا کلوتوی خون بعد از ۴۰ سالگی منجر به بیماری‌های وابسته به سن نظیر سرطان، فشار خون، پوکی استخوان و بیماری‌های کلیوی می‌شود (۴). افزون بر این، کلوتو با ایجاد تغییرات مؤثر در ساختار سیناپس‌های موجود در هیپوکامپ و قشر نقش مهمی در کاهش سرعت کاهش کارایی شناختی ایفا می‌کند (۵). اگرچه کلوتو بعنوان پروتئینی مهم برای دستگاه عصبی است، اما از زمان کشف آن تا کنون با سایر بیماری‌های مرتبط با سن، مثل سرطان و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی، کلیوی و پوست ارتباط داده شده است (۶). فرم ترشحی کلوتو در مایع مغزی نخاعی، بیان سایتوکاین/کموکاین را سرکوب می‌کند و در نتیجه از سلول‌های عصبی در برابر عوامل التهابی حفاظت می‌کند. کلوتو در نورون‌های هیپوکامپ، سلول‌های اپاندیمی شبکه مشیمیه، سلول‌های پورکنژ و ماده سفید مغز به فراوانی یافت می‌شود. ارتباط کلوتو در توسعه الیگودندروسیت و یکپارچگی میلین و همچنین در محافظت در برابر تشکیل پلاک‌های عصبی آمیلوئید و سمیت گلوتاماتی نشان داده شده است (۳). مقادیر بالای بیان این پروتئین همراه با پردازش شناختی پویاتر و حافظه و قابلیت یادآوری بسیار بهتر بوده است. هنگامی که سطح کلوتو افزایش می‌یابد، باعث افزایش ژن‌های وابسته به گیرنده‌های NMDAR[2] از جمله FOS ها می‌شود که در تثبیت حافظه نقش دارند. تجزیه و تحلیل روی موش‌های که ژن کلوتو در آن‌ها غیر فعال شده بود، ناهنجاری‌های مرتبط با افزایش سن، از جمله اختلال در راه رفتن،

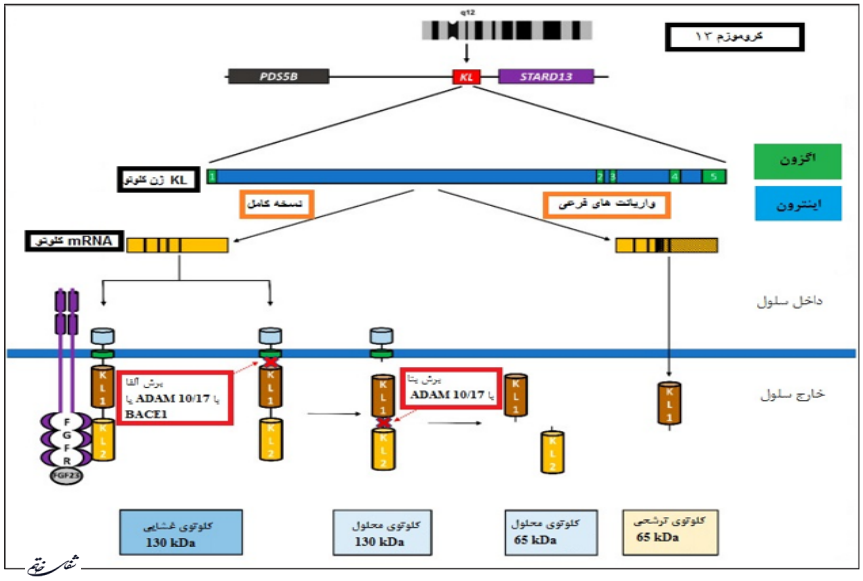
[1] A disintegrin and metalloproteinase
[2] N-methyl-D-aspartate receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

آمفیزم، پوکی استخوان، تصلب شرائین[3]، هیپومیلیناسیون، تخریب نورون‌های هیپوکامپ و نقص‌های شناختی را نشان داد به گونه‌ای که این موش‌ها بعد از دو تا سه ماه می‌مردند. در نقطه مقابل آزمایش‌ها نشان داد که بیان بالای کلوتو باعث اثرات حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو شده، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و طول عمر را ۲۰ و ۳۰ درصد در موش‌های ماده و نر افزایش می‌دهد (۷). با توجه به اثرات همه جانبه کلوتو در حفظ شرایط مناسب دستگاه‌های مختلف بدن به‌ویژه دستگاه عصبی مرکزی این مقاله قصد دارد که به اثرات مطلوب و محافظتی این پروتئین در عملکرد شناختی به‌ویژه یادگیری و حافظه بپردازد.

تاریخچه، بیوسنتز و مسیرهای سیگنالینگ

در افسانه‌های یونان باستان کلوتو، الهه‌ای است که ریسمان حیات را می‌ریسد و تقدیر انسان را معین می‌کند (۸، ۹). ژن کدکننده پروتئین کلوتو KL (با دو قطعه اینترون و سه قطعه اگزون) بر روی بازوی بلند کروموزم شماره ۱۳ قرار گرفته که اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط کورو و همکارانش کشف شد. خانواده ژن کلوتو از سه فرم آلفا، بتا و گاما تشکیل شده است (تصویر ۱) و چند تصویری‌های[4] مختلفی برای ژن کلوتو گزارش شده است (۱۵-۱۰). بطور کلی محصول این ژن یک پروتئین یکبار گذرنده از غشا است که دارای اثرات اندوکرین، اتوکرین و پاراکرین بروی سلول‌های هدف مختلف می‌باشد. کلوتو بطور ویژه به‌عنوان کوترانسمیتر فاکتور رشد فیبروبلاستی عمل می‌کند. آلفا کلوتو پروتئینی پُرتوان است که پیری را به تأخیر انداخته و شناخت را بهبود می‌بخشد. آلفا کلوتوی موشی ۱۰۱۴ و انسانی ۱۰۱۲ توالی آمینو اسیدی دارد. در اثر برش ژنی دو نسخه از آلفا کلوتو شامل طول کامل (شامل بخش عرض غشایی داخل و خارج سلولی) و فرم ترشحی (فقط دامنه خارج سلولی) تصویر می‌گیرد (۱۶). بطور کلی، این ژن یک پروتئین ۱۳۰ کیلو دالتونی عرض غشایی با یک قطعه کوچک سیتوپلاسمی و یک قطعه بزرگ خارج سلولی را کدگذاری می‌کند که بیشتر در کلیه‌ها ساخته می‌شود. قطعه داخل سلولی آن معمولاً از لحاظ عملکردی فعال نیست ولی قطعه خارج سلولی آن دو قسمت تکرار شونده داخلی به نام KL1 و KL2 دارد که از لحاظ توالی اسید آمینه دارای مشابهت با خانواده نوع ۱ گلیکوزیدازها بوده که پیوندهای β گلیکوزیدی در گلیکولیپیدها، گلیکوپروتئین‌ها و ساکاریدها را هیدرولیز می‌کنند. ناحیه ارتباطی بین این دو قطعه تکرار شونده از ۴ اسید آمینه (سه لایزین و یک آرژنین) تشکیل است است و به طور بالقوه محل عمل آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد. برای شروع فرآیند شکستن پروتئین عرض غشایی، آنزیم‌های متالوپروتئاز 10 و ADAM 17 به قسمت غشایی قطعه خارج سلولی متصل و آن را می‌شکنند و فرم محلول کلوتو تصویر می‌گیرد که در مایعات سرمی بدن مانند خون، ادرار و مایع مغزی نخاعی ترشح می‌شود. به نظر می‌رسد، حضور انسولین و کلسیم خارج سلولی از عوامل تسهیل‌کننده در فرآیند شکستن پروتئین کلوتوی عرض غشایی می‌باشند. فرم ترشحی کلوتو با وزن ۷۰ کیلو دالتون طی فرآیند برش ایجاد می‌شود (۱۷، ۱۸). بنابراین در نهایت سه تصویر اصلی کلوتو به صورت عرض غشایی، محلول و ترشحی می‌باشد. فرم کامل کلوتو همراه با گیرنده‌های FGFRs[5] در تنظیم هوموستاز انسولین و کلسیم نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۹). کلوتو پروتئینی است که نقش‌های مختلفی در فعالیت‌های بیولوژیکی ایفا می‌کند، اما مکانیسم‌های اثر آن به طور کامل شناخته نشده است. با این حال، تحقیقات چندین مسیر سیگنالینگ را که کلوتو از طریق آن‌ها تأثیرات خود را اعمال می‌کند، روشن کرده است.



تصویر ۱- تصویر شماتیک از ژن KL و محصولات آن. ژن KL واریانت های مختلف کلوتو را تولید می‌کند. پروتئین کلوتو در طول کامل (غشایی) یا کوتاه تر (ترشحی) حاصل می‌شود. پروتئین کامل غشایی پس از شکستن توسط آنزیم‌های ADAM۱۰/۱۷ و BACE۱ فرم‌های مختلف محلول با وزن سبک‌تر را به خارج سلول آزاد می‌کند.

[3] Atherosclerosis
[4] Polymorphism
[5] Fibroblast growth factor receptors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

ژن کلوتو به مقادیر چشمگیری درکلیه‌ها بیان می‌شود. بیان این ژن تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله فاکتور رونویسی SP1 قرار می‌گیرد. با افزایش بیان SP1 بیان ژن کلوتو افزایش یافته و مقدار استرس اکسیداتیو نیز کاهش می‌یابد. از طرف دیگر با مهار SP1 بیان ژن کلوتو و به تبع آن رونویسی از پروتئین کلوتو نیز کاهش می‌یابد. همچنین آنژیوتانسین ۲ در توبول‌های کلیوی از طریق فسفریلاسیون پروتئین کیناز C و مهار SP1 به صورت غیر مستقیم بیان ژن کلوتو را مهار می‌کند. جدا از عامل SP1، فاکتور TNFα[6] با تولید NFκB[7] نیز بیان ژن کلوتو را مهار می‌کند. از دیگر عوامل تأثیرگذار بر بیان ژن کلوتو ویتامین D و فاکتور رشد اپی درمال می‌باشد، جایی که ویتامین D با اتصال به ژن کلوتو، آن را فعال می‌کند. عوامل دیگری همچون اریتروپوئیتین، لوزارتان، فوزینوپریل[8] و راپامایسین[9] بر بیان ژن کلوتو اثر می‌گذارند (۱۷،۲۰).

TGF-β1[10] یکی از انواع فاکتور رشد است که در تنظیم تبدیل سلول‌های اپیتلیال به سلول‌های مزانشیمی[11] نقش مهمی ایفا می‌کند. سلول‌های مزانشیمی در فرآیندهایی مانند ترمیم بافت، بهبود زخم و رشد جنینی نقش دارند. کلوتو می‌تواند سیگنالینگ TGF-β1 را با اتصال مستقیم به گیرنده TGF نوع۲ و مهار اتصال لیگاند به TGF-β1 مختل کند. این مهار منجر به کاهش نرخ تبدیل سلول‌های اپی تلیال به سلول‌های مزانشیمی، در سلول‌های ویژه از جمله سلول‌های سرطانی می‌شود. مسیر بعدی p53/p21 است. این مسیر با توقف چرخه سلولی و مرگ سلولی مرتبط است. نشان داده شده است که کلوتو با مهار مسیر وابسته به p53/p21، پیری سلولی را در انواع ویژه‌ایی, از سلول‌ها کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های دقیقی که کلوتو از طریق آن این مسیر را مهار می‌کند، هنوز در دست بررسی است. یکی از مسیرهایی که در تنظیم فرآیندهای سلولی مختلف نقش دارد، آدنوزین مونوفسفات حلقوی می‌باشد. مشخص شده است که کلوتو این مسیر را با افزایش تولید سوپراکسیدها در سلول‌های ویژه تعدیل می‌کند. پروتئین کیناز C عضوی از خانواده‌ی سرین/ترئونین کینازها است که پروتئین‌های هدف مختلفی را تنظیم می‌کند. کلوتو می‌تواند هر دو مسیر سیگنالینگ آدنوزین مونو فسفات حلقوی و پروتئین کیناز C را فعال کند (۱۹).

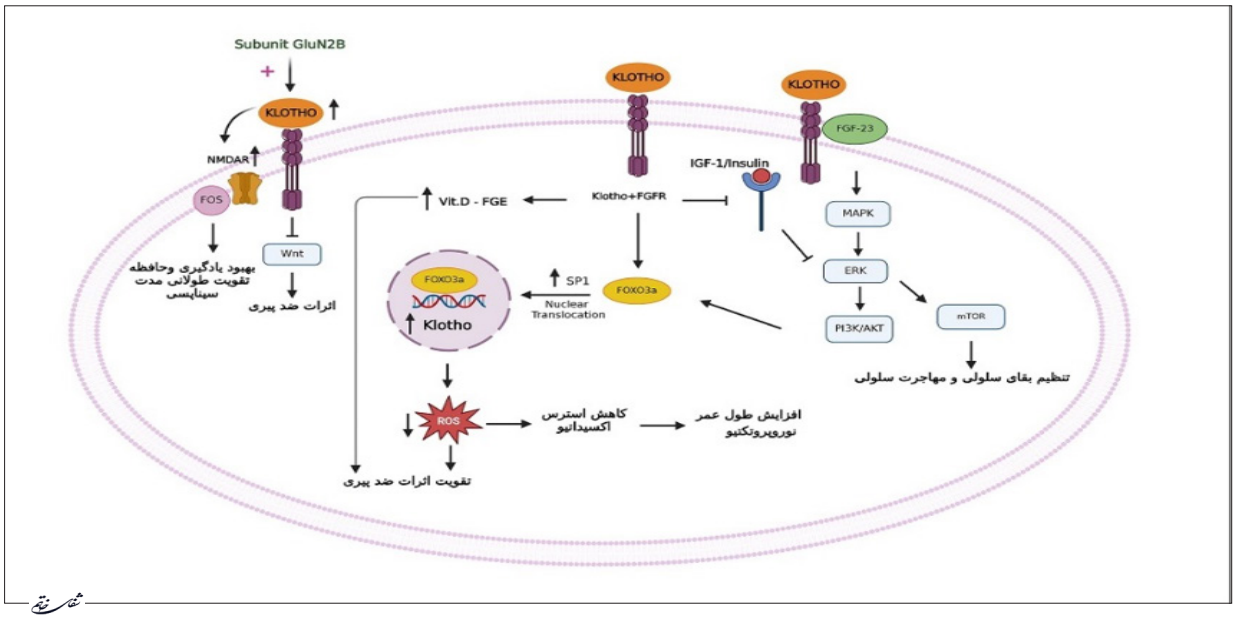
مسیر سیگنالینگ Wnt از مسیرهای دخیل در تکثیر و پایداری سلول‌ها می‌باشد. فعال شدن مداوم این مسیر می‌تواند منجر به پیری سلولی شود. کلوتو از طریق تعامل با این مسیر، فعالیت بیولوژیکی آن را مهار کرده و در نتیجه به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می‌کند. همچنین کلوتو در تنظیم مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF-23) نقش دارد. در واقع یکی از مکانیسم‌های اثر FGF-23 از طریق تعامل با فرم غشایی کلوتو است که منجر به شروع مسیرهای پایین دستی سیگنالینگ می‌شود، این مسیرها در نهایت بر بیان ژن‌ها تأثیر می‌گذارند. مشخص شده است کلوتو از طریق مسیر FGF-23 می‌تواند از مرگ سلولی ناشی از آتروفی بافت و همچنین مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) جلوگیری کند (تصویر ۲). از طرفی کلوتو با مسدود کردن آبشار سیگنالینگ انسولین و IGF-1 داخل سلولی طول عمر سلول را افزایش می‌دهد. با اتصال به گیرنده انسولین/IGF-1[12]، کلوتو فعالیت تیروزین کینازی آن را مهار می‌کند، که متعاقباً بر رویدادهای سیگنالینگ پایین دستی تأثیر می‌گذارد. این پروتئین همچنین بیان فاکتورهای رونویسی فوکسو[13] را تحریک و از این طریق منجر به تحمل استرس اکسیداتیو می‌شود. این امر به صورت بالقوه باعث تقویت اثرات ضد پیری کلوتو می‌شود (۲۱،۲۲). کلوتو به دلیل اثرات ضد پیری خود در تنظیم اعمال شناختی نقش دارد و سبب تغییر ساختار سیناپس‌ها در هیپوکامپ و قشر مغز شده و افت عملکرد شناختی را کند می‌کند. سطوح سرمی آلفا کلوتو با افزایش سن به‌ویژه پس از ۴۰ سالگی کاهش یافته منجر به بروز بیماری‌های مرتبط با کهولت سن مانند سرطان، افزایش فشارخون و بیماری‌های کلیوی می‌گردد (۱۹).

بیان و توزیع کلوتو در دستگاه عصبی مرکزی

با اینکه کلوتو به وضوح نقش قابل توجهی در مغز ایفا می‌کند، توزیع دقیق آن در سیستم عصبی مرکزی (CNS) انسان هنوز به طور کامل شناخته نشده است. در حال حاضر بیشتر اطلاعات مرتبط با چگونگی توزیع کلوتو در مغز مربوط به مطالعات صورت گرفته بر روی موش‌ها می‌باشد. طبق مطالعات در شبکه مشیمیه، به‌ویژه در غشای رأسی سلول‌های اپاندیمی،

[6] Tumor necrosis factor α
[7] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
[8] Fosinopril
[9] Rapamycin
[10] Transforming growth factor beta 1
[11] Epithelial-to-mesenchymal transition
[12] Insulin like growth factor-1
[13] FOXO

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]



تصویر ۲- نقش کلوتو در تنظیم عمکرد سیناپسی و حافظه. سطوح بالای کلوتو باعث افزایش کارایی عملکردهای وابسته به گیرنده های NMDA می‌شود، مانند افزایش بیان ژن‌های FOS در ناحیه شکنج دندانه‌ای، که نهایتا منجر به بهبود یادگیری و حافظه، و همچنین تقویت طولانی‌مدت سیناپسی در این ناحیه می شود. در اجرای این مراحل نقش زیر واحد گیرنده NMDA میانجی‌گری اثرات کلوتو ، یعنی GluN2B ، حیاتی است تا جایی که مهار این زیر واحد در هیپوکامپ باعث حذف اثرات تقویتی کلوتو بر حافظه و یادگیری می‌شود.

بیان کلوتو بیشترین میزان خود را دارد. همچنین فرم محلول کلوتو در مایع مغزی نخاعی انسان و موش شناسایی شده است، که نشان می‌دهد قطعه خارج سلولی کلوتو پس از برش پروتئولیتیک، از سلول‌های اپاندیم شبکه مشیمیه به داخل CSF آزاد می‌شود. در بیشتر نواحی مغز، سطوح mRNA کلوتو در مراحل اولیه رشد بالا است، در هفته دوم پس از تولد به‌شدت سطح آن کاهش می‌یابد و سپس به‌تدریج در دوره بزرگسالی به سطح اولیه دوران رشد می‌رسد. این تغییرات در نواحی آمیگدال بارزتر است، در حالی که سطح mRNA کلوتو در هیپوکامپ نسبتاً ثابت باقی می‌ماند. mRNA کلوتو در سراسر قشرمغز، هیپوکامپ، نواحی مختلف لیمبیک، آمیگدال، تالاموس، سلول‌های پورکنژ مخچه موش‌ها، بصل النخاع، بالب بویایی، جسم سیاه و هیپوتالاموس شناسایی شده است. علاوه بر مشیمیه، بالاترین سطوح mRNA ژن کلوتو در ناحیه پیش‌اپتیک داخلی، هسته پره‌اپتیک میانی، هیپوتالاموس شکمی و آمیگدال قاعده‌ای جانبی مشاهده شد. وجود کلوتو در غشای نورون‌های قشر مغز و هیپوکامپ ممکن است توضیحی برای تأثیر آن بر فرآیندهای شناختی باشد. طبق بررسی‌های بعمل آمده گزارش شده است که کلوتو در میکروگلیاها یا آستروسیت‌ها وجود ندارد اما در الیگودندروسیت‌ها بیان می‌شود، که نشان دهنده تأثیراحتمالی کلوتو بر میلینه شدن رشته‌های عصبی می‌باشد (۳، ۲۳). بر اساس داده‌های ایمونوهیستوشیمی مطالعه دکتر لیم و همکاران، جایگاه کلوتو در برخی نقاط دستگاه عصبی مرکزی انسان مشخص شد (۲۴). نورون‌های موجود در قشر مخچه و سلول‌های پورکنژ قرار گرفته مابین لایه مولکولی و گرانولار از جمله نقاطی هستند که حضور پررنگ کلوتو در آن‌ها دیده می‌شود. همچنین نورون‌های لایه خاکستری شاخ شکمی نخاع و نورون‌های گانگلیونی شبکه میانتریک دستگاه گوارش نیز مقادیر قابل توجهی از بیان و حضور پروتئین کلوتو را نشان می‌دهند (۲۴). سلول‌های اپاندیمال شبکه کوروئیدی از دیگر نقاطی می‌باشد که مقادیر فراوانی از کلوتو در آن‌ها یافت می‌شود (۲۵). نکته قابل توجه آن که چندتصویری فرم ترشحی کلوتو در مغز بسیار نسبت به سایر ارگان‌ها و همچنین در مغز انسان بسیار بیشتر از سیستم عصبی موش می‌باشد (۲۶).

شناخت، بیماری‌های تحلیل برنده عصبی و کلوتو

شناخت یک اصطلاح کلی جهت اشاره به اعمال عالی ذهنی مانند یادگیری، حافظه، استدلال، تصمیم‌گیری، توجه و تکلم است. طی فرآیندهای شناختی همچون یادگیری و حافظه امکان ایجاد دانش جدید از طریق دریافت، پردازش، ذخیره‌سازی و بازخوانی فراهم می‌شود. این فرایند همراه با تغییراتی در تصویر و عملکرد سیناپس و نورون‌های پیش و پس سیناپسی می‌باشد (۲۹-۲۷). عملکرد شناختی طی پیری طبیعی (۳۰،۳۱) و همچنین بیماری‌هایی مانند زوال عقل، آلزایمر، پارکینسون، تائوپاتی‌ها، صدمات مغزی و سکته مغزی دچار اختلال می‌شود (۳۳، ۳۲، ۲۷). از طریق پژوهش‌های صورت گرفته بر روی داده‌های ژنتیکی و عصب‌روان‌شناختی در انسان و ترکیب آن با مطالعات مولکولی، الکتروفیزیولوژیکی، دارویی و رفتاری صورت گرفته بر موش‌های تراریخته[14]، نقش کلوتو امروزه بیش از پیش در افزایش کارایی عملکردهای شناختی،

[14] Transgenic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

مشخص شده است. توالی‌های کلوتو در انسان و موش تا ۹۴ درصد مشابه یکدیگر می‌باشند. کلوتو در انسان به عنوان یک نشانگر زیستی در همبستگی و ارتباط کامل با سلامت و بیماری‌ها قرار دارد (۷، ۱۹، ۳۴).

مغز انسان یک سد قوی ایمنی جهت حفاظت از خود در برابر تهدیدهای احتمالی ناشی از عبور کنترل نشده مواد، باکتری‌ها ویروس‌ها و غیره دارد. کلوتو از نظر اندازه بسیار بزرگتر از آن است که بتواند به وسیله انتقال غیرفعال از سد خونی مغزی عبور کند. به نظر می‌رسد که علاوه برفرم ترشحی موجود در مایع مغزی نخاعی، کلوتوی موجود در اندام‌های محیطی نیز از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگی که قادر به عبور از سد مغزی هستند، اثرات مختلف خود را بر نواحی متنوعی ازدستگاه عصبی اعمال می‌کند. تغییرات سطح بیان و نیز فرم‌های مختلف کلوتو در مغز از عوامل تأثیرگذار بر روی عملکرد و کارایی شناختی فرد هم در حالت سلامت و هم بیماری است. بطوری که افراد دارای یک نسخه از چندتصویری Klotho-VS، قدرت شناختی بیشتری را از خود نشان داده‌اند. با این حال، افراد دارای دو نسخه یا فرم هموزیگوت Klotho-VS از همان سنین پایین ضریب هوشی کمتری از خود نشان می‌دهند. همچنین افزایش طول عمر، سلامت قلبی عروقی و توانایی‌های شناختی بهتر از دیگر مزیت‌های افراد دارای چندتصویری KL-VS می‌باشد (۳۵). همچنین چندتصویری G395A، که در آن گوانین با آدنین جایگزین می‌شود، بر اتصال فاکتور رونویسی پروموتر کلوتو تأثیر می‌گذارد. در بررسی افراد ۷۰ ساله و بالاتر، مشخص شد که افراد دارای چندتصویری G395A در مقایسه با افراد بدون این چندتصویری، اختلال شناختی کمتری از خود نشان دادند. علاوه بر این، افراد دارای چندتصویری G395A نمرات MMSE[15] بالاتری داشتند که گویای عملکرد شناختی نسبتاً بهتر آن‌ها است (۳۴،۳۶). علاوه بر این، در بیماری آلزایمر، افراد مسن‌تر سطوح کمتری از کلوتو را در مایع مغزی نخاعی خود نشان دادند و این امر در زنان بارزتر است (۳۷). در تطابق با این مطالعه، یک مطالعه آینده‌نگر نشان داد که افراد با کلوتوی پلاسمایی بالاتر، نمرات ارزیابی شناختی بالاتری را در آزمون شناختی (MMSE) کسب کردند (۳۸). همچنین یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر که برروی بزرگسالان ایتالیایی ۵۵ ساله یا بالاتر صورت گرفت نشان داد که کاهش سطح کلوتو پلاسمایی با احتمال بالاتری منجر به کاهش معنی دار نمرات کسب شده در آزمون (MMSE) خواهد شد (۳۹). طبق مطالعات انسانی و حیوانی در صرع لوب گیجگاهی بیان RNA کلوتو در ناحیه هیپوکامپ کاهش نشان می‌دهند (۴۰،۴۱). مطالعات پیش بالینی نیز نشان دهنده این است که کمبود کلوتو بر عملکرد حیوانات در آزمون‌های یادگیری و حافظه تأثیر منفی می‌گذارد، در حالی که بیان بالای کلوتو عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد (۴۲، ۴۳). جالب توجه است که اثرات کلوتو در نواحی مختلف مغز متفاوت بوده، به عنوان مثال، در نورون‌های هیپوکامپ موش احتمالاً بر حافظه فضایی[16] تأثیر می‌گذارد، در حالی که بیان آن در آمیگدال با یادگیری وابسته به ترس مرتبط می‌باشد(۲۶). در مدل ژنتیکی بیماری آلزایمر در موش کاهش سطح بیان کلوتو به همراه افت اعمال شناختی و ضعف یادگیری و حافظه دیده می‌شود (۴۳). نهایتاً، کلوتو در هیپوکامپ باعث تقویت سیناپسی می‌شود، بطوری که افزایش آنی و سراسری کلوتو منجر به افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی، بهبود شناخت، و افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌گردد (۴۴،۴۵). مداخلات دارویی یا ژنتیکی که منجر به افزایش بیان کلوتو شود سبب بهبود عملکرد شناختی و حافظه می‌شود. در یک مطالعه تزریق ژن کلوتو از طریق ناقل ویروسی در هیپوکامپ مدل ژنتیکی با ضعف عملکرد سیناپسی، سبب افزایش بیان کلوتو و متعاقباً بهبود عملکرد سیناپسی و پاسخ بهتر در آزمون‌های مربوط به حافظه شد (۱۶). یکی از یافته‌های مهم درباره کلوتو تأثیر آن بر شناخت بدون در نظر گرفتن عامل سن است. تحقیقات نشان می‌دهد موش‌های تراریخته‌ای که در آن‌ها بیان بالای کلوتو صورت می‌گیرد، در تمام سنین مورد آزمایش، از جمله ۳ ماهگی، در آزمون‌های مرتبط با یادگیری و حافظه نسبت به گروه‌های کنترل غیر تراریخته به طور معنی داری عملکرد بهتری از خود نشان می‌دهند. اما در انسان علیرغم افزایش KL-VS سرمی، از زوال شناختی مرتبط با افزایش سن کاسته نمی‌شود. در عوض، واریانت KL-VS باعث بهبود عملکردهای شناختی در طیف وسیعی از دامنه‌های سنی می‌شود، اگرچه این اثرات با افزایش بیشتر سن کاهش یافته است (۴۲). افزون بر این‌ها محققان بر این باورند که اگرچه کلوتو فعالیت‌های پایه شناختی را تنظیم می‌کند، اما با افزایش سن و کاهش سطح ترشح کلوتو، اثرات آن بر عملکردهای شناختی نیز تضعیف می‌شود. بنابراین کلوتو مستقیماً زوال شناختی را کاهش نمی‌دهد، بلکه اثرات تقویت‌کننده آن بر شناخت، مستقل از سن، می‌تواند به طور بالقوه «ذخایر شناختی[17]» فرد را افزایش دهد و در نتیجه توانایی آن‌ها را برای مقابله با اثرات نامطلوب شناختی ناشی از پیری، حداقل برای مدت معینی افزایش می‌دهد (۴۶).

کلوتو در مطالعات حیوانی

پیری

با افزایش طبیعی سن برخی از قابلیت‌های شناختی انسان از جمله توجه انتخابی، قابلیت انجام آزمون‌های پیچیده و برخی فرم‌های حافظه بلند مدت به‌ویژه یادگیری و فراخوانی اطلاعات جدید دچار اختلال می‌گردد (۴۷). اگرچه پیری بخودی خود بیماری محسوب نمی‌شود، ولی اختلالات شناختی یک ویژگی

[15] Mini-Mental State Examination
[16] Spatial Memory
[17] Cognitive Reserve

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

مشترک پیری و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی است. یکی از نشانگرهای زیستی شاخص نشان دهنده روند پیری طبیعی مغز در می‌مون‌های رزوس، کاهش سطح بیان کلوتو می‌باشد (۴۸). به صورت طبیعی افت سطح کلوتو از حد طبیعی خود در فرآیند پیری، با تسریع بالقوه نقص‌های شناختی همراه است. بنابر تحقیقات صورت گرفته یکی از فاکتورهای مؤثر در پیشگیری از اختلالات شناختی در افراد مسن، بیان طبیعی کلوتو می‌باشد (۴۸،۴۹). همچنین تجویز کلوتوی برونزاد سبب بهبود اختلال حافظه ناشی از افزایش سن در موش‌ها می‌گردد (۲۶). کاهش سطح کلوتو در موش‌ها اثرات قابل توجهی بر طول عمر نشان داده است و موش‌های فاقد کلوتو، سندرمی شبیه پیری انسان نشان می‌دهند (۱۹). حذف ژن کلوتو منجر به مرگ زودرس در بزرگسالی می‌شود، در حالی که بیان بیش از حد باعث افزایش طول عمر تقریباً تا ۳۰ درصد می‌شود. گزارش شده است که کلوتو بعنوان یک عامل "مهارگر پیری[18]" از طریق تنظیم منفی مسیر سیگنالینگ انسولین و IGF1 سبب بروز این اثرات می‌گردد (۵۰). گمان می‌رود این مکانیزم یک روش حفظ شده در روند تکامل برای کاهش پیری است. به نظر می‌رسد کلوتو به عنوان یک هورمون پپتیدی عمل می‌کند که چنین سیگنال دهی را تعدیل می‌کند و در نتیجه بر متابولیسم انسولین و روند پیری تأثیر می‌گذارد (۴۲، ۵۰). در مدل‌های آزمایشگاهی موشی بیان بیش از حد و سراسری کلوتو منجر به افزایش یادگیری و حافظه در آزمون‌های مختلف شناختی، مستقل از سن موش‌ها می‌شود. همچنین سطوح بالای کلوتو باعث افزایش کارایی عملکردهای وابسته به گیرنده‌های NMDA می‌شود، مانند افزایش بیان ژن‌های FOS در ناحیه شکنج دندانه‌ای، که نهایتاً منجر به بهبود یادگیری و حافظه، و همچنین تقویت طولانی‌مدت سیناپسی در این ناحیه می‌شود. لازم به ذکر است که در اجرای این مراحل نقش زیر واحد گیرنده NMDA میانجی‌گری اثرات کلوتو، یعنی GluN2B، حیاتی است تا جایی که مهار این زیر واحد در هیپوکامپ باعث حذف اثرات تقویتی کلوتو بر حافظه و یادگیری می‌شود (۵۱). علاوه بر این بیان افزایشی کلوتو در موش‌های مدل پیری سبب بهبود حافظه و محافظت از نورون‌های دوپامینرژیک در برابر استرس اکسیداتیو می‌شود (تصویر ۲) (۵۲).

همچنین شواهد دیگری اثرات ضد پیری کلوتو را نشان می‌دهد. بررسی‌های ژنتیکی انجام گرفته بر ماده سفید مغز می‌مون‌های رزوس سالخورده، تغییرات بیان ژن کلوتو را همراه با پیری روشن کرد. بیان کلوتو با افزایش سن تقریباً تا ۱. ۵ برابر در ماده سفید مغز می‌مون‌ها کاهش داشت. نکته مهم این است که این کاهش به طور ویژه در ماده سفید مغز مشاهده شد که نشان دهنده ارتباط کلوتو با پیری ماده سفید است. علاوه بر این در می‌مون‌های رزوس سالخورده افزایش معنی دار استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی در ماده سفید دیده شد که نشان دهنده از بین رفتن اثرات آنتی اکسیدانی و محافظتی کلوتو است (۸).

یکی از راه‌های پیشنهادی جهت اثرگذاری کلوتو بر فرایند پیری، تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt است (تصویر ۳). کلوتو به انواع مختلفی از لیگاندهای Wnt متصل شده و راه‌اندازی آبشارهای سیگنالینگ، در مسیرهای پایین دستی را سرکوب می‌کند. همچنین تحقیقات نشان می‌دهد حذف ژن کلوتو در موش منجر به تقویت مسیرهای سیگنالینگ Wnt می‌شود. فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt۳، چرخه سلولی را با متوقف کردن آن در فاز G2/M طولانی کرده و سایتوکاین‌های فیبروژنیک را تنظیم می‌کند. با این حال، درمان با کلوتو این فاز را دورزده و تولید سایتوکاین‌های فیبروژنیک را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، یکسری از ترکیبات نوترکیب کلوتو ساخته شده است که که درونی‌سازی[19] و سیگنالینگ Wnt5A را در سلول مهار می‌کند. شایان ذکر است حتی کاهش فعالیت مسیر Wnt در موش‌های جهش‌یافته فاقد کلوتو، تأثیری در روند پیری یا کند شدن آن ایجاد نمی‌کند. همچنین تزریق کلوتو به صورت محلول تأثیری بر فنوتیپ‌های مرتبط با پیری زودرس در این موش‌ها ندارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فرم غشایی کلوتو ممکن است نقش مهم‌تری در فرآیند پیری نسبت به کلوتو محلول داشته باشد (۵۱).

FOXO3a یک عامل تنظیم‌کننده افزایشی سوپراکسید دیسموتاز منگنز است و یک آنزیم مهم با اثرات آنتی اکسیدانی در می‌توکندری سلول‌های پستانداران است، این آنزیم به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن در می‌توکندری عمل می‌کند کلوتو فسفوریلاسیون FOXO3a را افزایش داده و در نتیجه باعث سرکوب استرس اکسیداتیو، ناشی از فعالیت رادیکال‌های اکسیژن می‌شود. مقدار بالای سوپراکسیداز دیسموتاز در موش‌های تراریخته با بیان بالای کلوتو، به تولید کمتر استرس اکسیداتیو منجر می‌شود. بیان بالای کلوتو آپوپتوز ناشی از پراکسیدهیدروژن، فعالیت β-گالاکتوزیداز، قطعه قطعه شدن DNA میتوکندری، تولید آنیون سوپراکسید، پراکسیداسیون لیپیدی و بیان پروتئین Bax را کاهش می‌دهد.

یکی از مکانیزم‌های احتمالی اثرات ضد پیری کلوتو از مسیر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ واسطه‌گری می‌گردد. هنگامی که FGF23 در حضور کلوتو به گیرنده‌های خود متصل می‌شود، یک آبشار سیگنالینگ را در سلول‌ها آغاز می‌کند که منجر به فعال شدن مسیرهای پایین دستی، از جمله مسیر پروتئین کیناز فعال شده با می‌توژن (MAPK) و مسیر فسفواینوزیتاید ۳-کیناز (PI3K) می‌شود. این مسیرها فرآیندهای

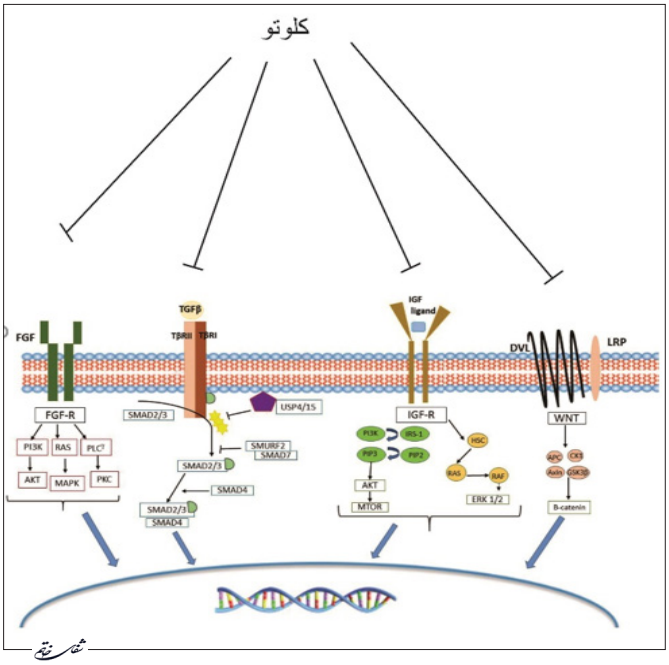
[18] Aging Suppressor
[19] Internalization

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

سلولی مختلف و بیان ژن را تنظیم می‌کنند. کلوتو در مسیر سیگنالینگ FGF23 نقش مهمی دارد. FGF۲۳ افزایش دفع فسفات در ادرار را تسهیل می‌کند. بنابراین، در موش‌های مبتلا به کمبود کلوتو، فسفات در مایع خارج سلولی تجمع می‌کند، غلظت‌های بالای فسفات منجر به تشکیل رسوبات کلسیم فسفات می‌شود. سپس این رسوبات توسط پروتئین سرم Fetuin-A جذب شده و ذرات کلسی پروتئین را تصویر می‌دهند که می‌تواند باعث آسیب سلولی، کلسیفیه شدن و التهاب شود. در نتیجه، کاهش کلوتو و افزایش ذرات کلسی پروتئین سبب تشدید پیری می‌شود (۵۳).

آلزایمر

آلزایمر شایع‌ترین فرم دمانس و بیماری تخریب‌کننده سیستم عصبی در سطح جهان است (۵۴). دمانس (زوال عقل) به گروهی از اختلالات مغزی اشاره دارد که همراه با از دست رفتن تدریجی قابلیت تفکر و به خاطر سپردن و بسیاری از کارکردهای شناختی دیگر می‌شود. بیش از ۳۵ میلیون نفر در جهان مبتلا به دمانس هستند و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۵۰ این رقم بیش از ۱۰۰ میلیون برسد. تجمع استرس اکسیداتیو عامل آغازگر اختلال شناخت هم در پیری و هم بیماری‌های مذکور می‌باشد (۲۷). بهترین فرضیه برای توضیح آلزایمر نظریه تجمع پلاک‌های خارج سلولی آمیلوئیدی[20] و تشکیل کلافه‌های داخل سلولی[21] پروتئین تائو[22] می‌باشد. از شکستن پروتئولیتیک پروتئین پیش ساز آمیلویید یک پپتید ۴۰ تا ۴۲ آمینو اسیدی به نام آمیلوئید بتا تولید می‌شود و در بیماری آلزایمر فعال شدن بیش از طبیعی آنزیم گاما سکرتاز منجر به افزایش تولید نوع نامحلول پروتئین آمیلوئید۴۲ آمینو اسیدی می‌شود که منجر به تجمع و تشکیل رسوب می‌شود. در یک فرد سالم این پلاک‌ها به صورت طبیعی توسط میکروگلیای مغز از مایع خارج سلولی پاکسازی می‌شود. ولی در یک بیمار مبتلا به آلزایمر آمیلوئیدهای بتا در نتیجه تولید بیش از حد و همچنین اختلال در سیستم پاکسازی، تجمع می‌یابند و در نهایت پلاک‌های الیگومری و رشته‌ای را ایجاد می‌کنند که باعث اختلال و مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند (۵۵). محققان گزارش کرده‌اند که بیان افزایش یافته کلوتو با افزایش پاکسازی[23] آمیلوئید بتا عملکرد شناختی موش را در مدل APP/PS1[24] آلزایمر بهبود می‌بخشد (۵۶). همانند افراد مبتلا به بیماری آلزایمر (AD)، موش‌های تراریخته hAPP-J20 دارای سطوح بالایی از پپتیدهای آمیلوئید بتا (Aβ) در مغز هستند. این موش‌ها همچنین مرگ و میر زودرس، نقص‌های شناختی، ناهنجاری‌های رفتاری،



تصویر ۳- مهم‌ترین مسیرهای سیگنالینگ دخیل در اثرات فیزیولوژیک کلوتو. کلوتو همانگونه که در متن به تفصیل توضیح داده شده است از طریق گیرنده‌های فاکتورهای رشد و نیز Wnt سبب راه افتادن آبشاری از تغییرات داخل سلولی و سپس فعال شدن فاکتورهای نسخه برداری می‌گردد. این مسیرها سبب بقاء شده و همچنین آثار حفاظتی کلوتو را واسطه‌گری می‌کنند.

[20] Extracellular amyloid beta plaque
[21] Intracellular neurofilbrillary tangle
[22] Tau
[23] Clearance
[24] Amyloid precursor protein/presenelin 1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

اختلال در عملکرد سیناپسی و وجود پلاک‌های آمیلوئید عصبی را از خود بروز می‌دهند. مشخص شد افزایش بیان سطح کلوتو در این دسته از موش‌ها به طور قابل‌توجهی مرگ و میر زودرس، نقص‌های شناختی، ناهنجاری‌های رفتاری، اختلالات سیناپسی و اختلال عملکرد شبکه‌های عصبی را کاهش می‌دهد. بر اساس داده‌های بیوشیمیایی و الکتروفیزیولوژیکی به دست آمده، محققان پیشنهاد می‌کنند تقویت سیناپس‌های گلوتاماتی NMDA زیر واحد GluN2B می‌تواند مکانیزم بالقوه‌ای باشد که از طریق آن کلوتو عملکردهای سیناپسی و شناختی را تقویت می‌کند و در عین حال با اثرات مضر ناشی از سطح بالای آمیلوئید بتا مقابله می‌کند. همچنین از طریق مشاهده عملکرد این موش‌ها در تست‌های شناختی حافظه نظیر MWM[25]، NOR[26] و آزمون‌های اجتنابی غیرفعال عملکرد بهتری دارند (۴۳).

موش مدل SAMP[27] یک مدل حیوانی شبیه ساز پیری می‌باشد که با اختلال یادگیری و حافظه و ویژگی‌های پاتولوژیک مشابه با بیماری آلزایمر مشخص می‌شود. مطالعات اخیر شواهدی را ارائه می‌دهند که نشان دهنده ارتباط مستقیم بین کاهش بیان ژن کلوتو با آلزایمر در مدل موش‌های سالخورده SAMP8 است. کاهش معنی‌دار سطح mRNA کلوتو در شبکه مشیمیه و کاهش سطح سرمی کلوتو در موش‌های ۱۲ ماهه SAMP8 در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. علاوه بر این، کاهش بیان کلوتو با پیری مغز، تغییرات پاتولوژیک شبه آلزایمر و اختلال حافظه در موش‌های سالخورده SAMP8 مرتبط بود. همچنین بتا گالاکتوسیداز[28]، آمیلوئید بتای ۱-۴۲ و فسفوریلاسیون تائو به طور معنی داری افزایش یافتند. اختلالات عصبی رفتاری نیز در آزمون‌های اجتنابی غیرفعال[29] و ماز Y در این دسته از موش‌ها مشاهده شد. جالب توجه است که تجویز یک داروی گیاهی با نام Ligustilide، با افزایش سطح mRNA کلوتو و بیان آن در شبکه مشیمیه بطنی و افزایش سطح سرمی کلوتو همراه بود. این نتایج نشان می‌دهد که اثر محافظت‌کننده عصبی این داروی گیاهی در برابر آسیب‌های عصبی دخیل در آلزایمر و کمبود حافظه ناشی از پیری احتمالاً از طریق تنظیم رونویسی ژن کلوتو باشد(۵۷).

آزمایش‌های ایمونوهیستو شیمی روی موش‌های تاریخته با سرکوب کلوتو مشخص کرد میزان پروتئین‌های سیناپتوفیزین برای اتصال به آنتی‌بادی در هیپوکامپ کاهش می‌یابد (۵). این امر نشان‌دهنده کم شدن تعداد وزیکول‌های سیناپسی است. این تأثیر در لایه شفاف[30]، یعنی مسیری که در آن انشعابات فیبرهای خزه‌ای با سلول‌های گرانولی موجود در شکنج دندانه‌ای مغز به همراه سلول‌های هرمی موجود در ناحیه CA3 شبکه‌ای از ارتباطات را تصویر می‌دهد، آشکارتر است. این مسیر برای عملکرد طبیعی هیپوکامپ در ذخیره و تثبیت خاطرات جدید اساسی است. با بررسی ریخت‌شناسی نورون‌های لایه شفاف این موش‌ها، مشخص شد آکسون‌های این ناحیه از نظر اندازه و تعداد وزیکول‌ها طبیعی هستند، اما تعداد کل سیناپس‌ها در لایه شفاف به‌طور قابل‌توجهی کاهش دارد. همچنین وجود ناهنجاری‌های ساختاری در هیپوکامپ این موش‌ها قابل مشاهده بود. اگرچه مکانیزم دقیق اثر کلوتو در این زمینه ناشناخته است اما به نظر می‌رسد، کلوتو برای حفظ ساختار و عملکرد طبیعی هیپوکامپ ضروری است (۵). طبق مطالعه‌ای کلوتو به عنوان بخشی از سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی درون‌زا عمل می‌کند و نقش محافظت‌کننده عصبی مهمی در هیپوکامپ بر عهده دارد. آن چه باعث تقویت این نظریه می‌شود آن است که نشانگرهای DNA، اکسیداسیون لیپید و بیان پروتئین پروآپوپتوز Bax در هیپوکامپ موش‌های سرکوب کلوتو افزایش می‌یابد در حالی که بیان پروتئین های آنتی‌آپوپتوز Bcl-2 و Bcl-Xl کاهش می‌یابد. این یافته‌ها با کاهش ۵۰ درصدی اکسیداسیون DNA در موش‌های با بیان بالای کلوتو مطابقت دارد (۴۵). از منظر عملکردی موش‌های با کمبود کلوتو نمره حافظه بلندمدت[31] بدتری نسبت به همنوعان طبیعی (WT) خود کسب کردند. این موش‌ها در تشخیص‌اشیاء جدید، و همچنین آزمون‌های شرطی‌سازی ترس مبتنی بر نشانه‌های صوتی و تصویری عملکرد ضعیف‌تری داشتند، که نشان دهنده اختلال عملکرد هیپوکامپ و آمیگدال است. چنین اختلالات حافظه‌ای در موش‌های با کمبود کلوتو توسط درمان با آنتی‌اکسیدان قدرتمندی به نام α-توکوفرول بهبود نشان داده و عملکرد آنتی‌اکسیدانی کلوتو را تأیید می‌کند (۴۵).

تحقیق دیگری که روی موش‌های تاریخته APP/PS1 با بیماری آلزایمر صورت گرفت، ناقل‌های ویروسی میزان بیان کلوتو را در مایع مغزی نخاعی و بافت مغز افزایش دادند. کارایی این موش‌ها در آزمون‌های شناختی مانند MWM و ماز Y به طرز چشمگیری بهبود پیدا کرد که نشانگر نقش حفاظتی کلوتو در برابر اختلالات شناختی ناشی از آلزایمر است. همچنین بیان بالای کلوتو تغییرات پاتولوژیکی نظیر تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی، آسیب نورونی و سیناپسی و هایپرفسفریلاسیون پروتئین‌های تائو را بهبود بخشید و از تصویرگیری کلافه‌های نوروفیبریلاری جلوگیری کرد. سمیت حاصل از تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی در عروق مغزی به‌شدت عملکرد عروقی مغز و سد خونی مغزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیان بالای کلوتو تجمع پلاک‌ها در عروق مغزی را کاهش داده و با افزایش پوشش پری سایتی[32] عروق مغزی و مایع مغزی نخاعی نقش حفاظتی خود را بر سیستم خون‌رسانی مغز اعمال می‌کند (۵۸). از مهم‌ترین مکانیزم‌های سیستم عصبی برای حفظ

[25] Morris Water Maze
[26] Novel Object Recognition
[27] Senescence Accelerated Mouse-Prone 8
[28] Senescence-associated beta-galactosidase
[29] Passive Avoidance
[30] Stratum Lucidum
[31] Long Term Memory
[32] Pericyte

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

و پایداری هوموستاز، اتوفاژی و حذف پروتئین‌های مربوط به پیری و اندامک‌های آسیب دیده می‌باشد. اختلال در اتوفاژی با پیشرفت بیماری آلزایمر ارتباط مستقیم دارد. P62 و LCB-2 از نشانگرهای مهم اتوفاژی هستند که سطح آن‌ها به موازات اختلال اتوفاژی در بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد. افزایش بیان کلوتو سطح P62 را به طور معنی داری کاهش داده و سطح اتوفاگوزوم[33]، اتولیزوزوم‌ها و نسبت LCB2 /LCB1 را افزایش می‌دهد. میکروگلیاها از طریق تقویت سیستم اتوفاژی-لیزوزم در پاکسازی پلاک‌های آمیلوئیدی نقش دارند. گزارشات حاکی از آن است که فرم محلول کلوتو باعث افزایش فاگولیزوزم و تخریب پلاک‌های آمیلوئیدی تجمع یافته در فضای خارج سلولی توسط میکروگلیاها می‌شود. مسیر سینگالینگ mTOR[34] یک مسیر کلیدی در تنظیم فعالیت اتوفاژی می‌باشد. به نظر می‌رسد کلوتو از طریق مهار مسیر Akt/mTOR و تقویت اتوفاژی پاکسازی پلاک‌های آمیلوئیدی را تسهیل می‌کند (۵۸). همچنین $A\beta_{1-40}$ یکی از عوامل اصلی ایجاد آنژیوپاتی ناشی از آلزایمر می‌باشد که مقدار آن به طور معنی داری توسط کلوتو کاهش می‌یابد (۵۸،۵۹).

در تحقیقی بر روی مدل آزمایشگاهی آلزایمر در موش‌های صحرایی، Vildagliptin با کنترل التهاب، آپوپتوز و استرس اکسیداتیو از طریق تنظیم افزایش مسیر Akt و بیان کلوتو گردید. نشانگرهایی مانند TNF-α، Caspase 3، FOXO1 و BAX کاهش نشان دادند (۶۰). در مطالعه دیگری روی مدل موشی القای آلزایمر با کمک استرپتوزوسین، تجویز استاتین سبب بهبود عملکرد شناختی و حافظه شد، همچنین میزان بیان کلوتو در هیپوکامپ و نیز فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی در این حیوانات افزایش داشت (۶۱).

پارکینسون و سایر بیماری‌های دستگاه عصبی

پارکینسون یکی دیگر از بیماری‌های تحلیل برنده عصبی پیشرونده شایع در سطح دنیا می‌باشد. این بیماری با اختلالات حرکتی نظیر کندی حرکات[35]، لرزش حین استراحت، سفتی عضلات و سختی در هماهنگی حرکات مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش آنتی اکسیدان‌ها و تقویت فرآیندهای التهابی که به واسطه آبشارهای سلولی وابسته پروتئین کیناز A واسطه‌گری می‌شود از عوامل اصلی پیشروی این بیماری می‌باشد. تخریب نورون‌های دوپامینرژیک موجود در قسمت متراکم[36] جسم سیاه هسته قاعده‌ای شاخص اصلی پاتولوژیک بیماری است. چندین مطالعه سعی در پیدا کردن ارتباط بین کلوتو و بیماری پارکینسون داشته‌اند (۶۲، ۶۳). مسیر مخططی- سیاهی[37] یک مسیر دوپامینرژیک است که بخش متراکم جسم سیاه را به بخش پشتی استریاتوم متصل می‌کند، این مسیر منبع اصلی دوپامین در اجسام قاعده‌ای بوده و در پاتولوژی بیمار دخیل است. سینوکلئین یک پروتئین غشایی مهم در تنظیم فرآیند اگزوسیتوز است و جهش در آن در مکانیزم مرگ سلولی در بیماری پارکیسنون دخیل می‌باشد. در یک تحقیق تجربی کلوتوی برونزاد به موش‌های صحرایی پارکینسونی مدل 6-OHDA تجویز شد. سپس معلوم شد کلوتو آسیب های وارده به نورون‌های دوپامینرژیک را به صورت چشمگیری کاهش می‌دهد. در موش‌های صحرایی تیمار شده با کلوتو بهبود در رفتارهای حرکتی دورانی[38] و تعادل[39] مشاهده شد. در سطح سلولی، کلوتو از تخریب نوروهای تیروزین هیدروکسیلاز مثبت بخش متراکم جسم سیاه جلوگیری کرد (۶۴). علاوه بر این، کلوتو به صورت مؤثری تأثیرات مخرب آلفا- سینوکلئین‌ها، صدمات DNA و استرس اکسیداتیو به همراه CREB را بهبود می‌دهد. برخی تحقیقات کاهش تأثیر گذاری کلوتو را در پی تزریق مهارکننده‌های پروتئین کیناز A و Cam-KII گزارش کرده‌اند. بنابراین به نظر می‌رسد تأثیرات حفاظتی کلوتو بر نورون‌ها در موش‌های صحرایی 6-OHDA وابسته به آبشارهای پروتئین کیناز A، CamKII و CREB باشد (۶۴). افزایش بیان آلفا-سینوکلئین انسانی در موش‌های تراریخته باعث تجمع این پروتئین در نورون‌ها و سیناپس‌ها و بروز علائم اختلالات شناختی و حرکتی مانند پارکینسون در آنها می‌شود. لئون و همکاران نشان دادند فرم محلول کلوتو با اثرات مضر شناختی در این موش‌ها مقابله کرده و عملکرد سیناپس‌ها را بهبود می‌دهد و در نهایت باعث افزایش تاب آوری سیستم عصبی در برابر بیماری پارکینسون می‌شود (۲۳،۶۵).

مطالعاتی بر روی انواع دیگر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی صورت گرفته است. در یکی از این تحقیقات اثرات حفاظت کننده عصبی کلوتو در مدل موش SOD1 که شبیه ساز بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروفیک[40] (ALS) هستند بررسی شد. مقادیر بالای کلوتو با به تأخیر انداختن شروع بیماری، کند کردن پیشرفت بیماری، کاهش نقص حرکتی و طولانی کردن طول عمر در این مدل موش، نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داد. این یافته‌ها با مطالعات اخیر در سایر مدل‌های حیوانی شبیه ساز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مطابقت دارد، همچنین نشان می‌دهد کلوتو ممکن است نقش مهمی در بهبود علائم پاتولوژیک بیماری داشته باشد (۶۶). طبق گزارشات موجود از بیماران مبتلا به اسکلروز متعدد[41] (MS) مقدار کلوتوی خون محیطی و مایع مغزی-نخاعی در این بیماران کاهش پیدا می‌کند (۶۷،۶۸). اگرچه پژوهشی نتیجه مخالف ارائه کرده و افزایش سطح سرمی کلوتو را در بیماران

[33] Autophagosomes
[34] Mammalian target of rapamycin
[35] Bradykinesia
[36] Pars Compacta
[37] Nigrostriatal
[38] Rotational behavior
[39] Narrow Beam
[40] Amyotrophic Lateral Sclerosis
[41] Multiple Sclerosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

مبتلا به اسکلروز متعدد نشان داده است (۶۹).

از آنجایی که مشخصه این بیماری از دست رفتن پوشش میلینی آکسون‌ها است، در موش‌های تراریخته‌ای که بیان کلوتو بالایی دارند، در مقایسه با موش‌های کنترل، تعداد و تراکم آکسون‌های تازه میلینه شده، به‌طور قابل‌توجهی افزایش نشان می‌دهد. طبق این گزارش، کلوتو با فعال کردن مسیرهای ERK و Akt و تسریع بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت منجر به فعال‌سازی پروتئین mTOR می‌شود. در نتیجه فعالیت این پروتئین اتوفاژی کاهش یافته و مقدارکلی توده بافتی و رشد سلولی افزایش می‌یابد. این مسیر فعال شده توسط کلوتو در تنظیم بقای سلولی، سازماندهی اسکلت سلولی و مهاجرت سلولی نقش دارد (۷۰).

در مطالعه دیگری موش‌های تراریخته دارای بیان بالای فرم غشایی کلوتو با نوزادان نوع طبیعی مقایسه شدند. میلین‌سازی مجدد در موش‌ها به مدت ۶ هفته با استفاده از یک غذای ترکیبی حاوی کوپریزون، یک شلاته‌کننده[42] مس با سمیت عصبی و مهارکننده مونوآمین اکسیداز القا شد. علاوه بر این، تزریق روزانه راپامایسین برای مهار تکثیر سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت انجام شد. در هفته هفتم، تجویز راپامایسین و کوپریزون قطع شد و ۳ هفته بعد در هر دو گروه مجدداً میلین‌سازی بررسی شد. مشخص شد موش‌های تراریخته افزایش قابل توجهی در میلین‌سازی مجدد نشان می‌دهند. به طور خاص، تعداد و تراکم آکسون‌های میلینه‌شده در موش‌های تراریخته بیشتر از نوع طبیعی بود (۷۱). این نتایج اثر مفید کلوتو را در سرعت بخشیدن به میلین‌سازی مجدد نشان داد.افسردگی عمده بعنوان یک اختلال خلق شایع بار اقتصادی-اجتماعی زیادی به جوامع تحمیل می‌کند. علاوه بر این به علت تهدید حیات و ریسک خودکشی در پزشکی مورد توجه ویژه است. حیوانات بدون ژن کلوتو علائمی شبیه افسردگی همراه با کاهش بیان GluN2B نشان دادند. برعکس، بیان افزایشی کلوتو با بهبود علائم افسردگی و تنظیم گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی نوع GluN2B همراه بود. در هسته آکومبنس مغز موش‌ها افزایش بیان کلوتو این کاهش بیان GluN2B را معکوس کرد. در حضور مهارکننده زیر واحدهای GluN2B گیرنده گلوتامات، آثار مثبت کلوتو بر حیوانات مستعد افسردگی دیده نشد.

کلوتو در بیماری‌های دستگاه عصبی انسان

نسبت به مطالعات پیش بالینی تحقیقات بالینی کمتری درمورد کلوتو در نمونه‌های انسانی وجود دارد. محققان در مطالعه کوهورت انجام گرفته بر روی جمعیت در خطر برای آلزایمر در ایالت ویسکانسین آمریکا نشان دادند که افراد دارای ژنوتیپ APOE4/E4 میزان پلاک‌های بتا آمیلوئیدی بیشتری نسبت به افراد هتروزیگوت یا فاقد این آلل هستند. جالب اینکه اثر منفی آپو E4 در افراد هتروزیگوت برای سویه‌ی KL-VS تضعیف یا ناپدید می‌شود. این موضوع نشان دهنده اثر حفاظتی کلوتو در برابر اثرات منفی ناشی از آپو E4 در پیدایش بیماری آلزایمر است (۷۲). تحقیقات تکمیلی بر روی جمعیت‌های انسانی دیگر در مناطق جغرافیایی متفاوت نشان دهنده این است که سویه‌ی KL-VS کلوتو در افرادی که حامل ژن آن هستند، بدون توجه به سن آن‌ها، باعث بهبود شناخت در این افراد می‌شود (۷۳). طبق فرمول کوهن اندازه اثر کلوتو در افراد حامل حدود ۰,۳۴است. برای مقایسه اندازه مؤثر مؤثر آلل آپو E4 که قوی‌ترین عامل ژنتیکی مؤثر بر شناخت در پیری است ۰,۲۷ می‌باشد. این اندازه اثر نشان‌گر تأثیر شگرف این سویه‌ی کلوتو بر جنبه‌های شناختی است (۷۳).

پژوهش‌ها حاکی از اختلال بیان ژن کلوتو در بیماران صرعی می‌باشد (۴۱). در همین راستا، کلوتو از طریق کنترل مسیر Nrf2 سبب بهتر شدن التهاب در مدل صرع لوب گیجگاهی می‌گردد (۷۴). از یک سو، افزایش سطح گلوتامات در شکاف سیناپسی و از سوی دیگر افزایش کلسیم داخل سلولی از عوامل مطرح در پاتوفیزیولوژی صرع است. پروتئین کلوتو با افزایش بیان پروتئین ناقل اسید آمینه‌های تحریکی مانند گلوتامات منجر به باز جذب آن‌ها از شکاف سیناپسی شده و تحریک عصبی را کاهش می‌دهد. بنابراین، افزایش سطح پروتئین کلوتو اثرات مفیدی در بیماران مبتلا به صرع دارد. علاوه بر این، کلوتو از طریق تنظیم هوموستاز کلسیم به وسیله فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و کاهش مرگ سلول‌های عصبی در ناحیه هیپوکامپ نقش حافظتی در بیماران مبتلا به صرع ایفا می‌کند. عوامل محیطی مانند استرس و فشارهای روانی اجتماعی منجر به کاهش کلوتو همراه با افزایش سن می‌شود (۷۵). طبق گزارشات، کلوتو اختلال شناختی را در بیماران مبتلا به صرع به وسیله مهار فروپتوزیز[43] بهبود می‌بخشد (۴۰).

علاوه بر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی پاره‌ای از تحقیقات نیز به نقش کلوتو در اختلالات روان پرداخته‌اند. اسکیزوفرنی به‌عنوان یک اختلال شایع روان ۱ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری همراه با افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز است. همچنین عدم بلوغ صحیح مدارهای عصبی، سلول‌های پیش ساز الیگو دندروسیت و کاهش تشکیل میلین توسط الیگودندروسیت‌های بالغ و اختلال در عملکرد طبیعی دستگاه عصبی در اسکیزوفرنی دیده

[42] Chelator
[43] Ferroptosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

می‌شود. همانطور که بالاتر بحث شد، ثابت شده است که کلوتو از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن سطح استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. به‌علاوه، افزایش سطح پروتئین کلوتو باعث تسریع تولید الیگودندروسیت‌ها از سلول‌های پیش ساز آن می‌شود. این افزایش، تشکیل میلین را تسهیل می‌کند و منجر به بهبود کارایی سیستم عصبی می‌شود. کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش بلوغ الیگودندروسیت‌ها احتمالاً از اثرات مفید کلوتو در اسکیزوفرنی است (۷۰). علاوه بر این، همراهی سویه‌ی ویژه از کلوتو با استرس‌های روانی در افرادی که از استرس پس از سانحه[44] (PTSD) و مشکلات خواب رنج می‌برند، مشاهده شده است. به بیان دیگر استرس روانی با آلل کمتر شایع KL و پیری سلولی همراه است (۷۶). سطح کلوتو به میزان استرسی روانی که فرد تجربه می‌کند حساس است.

همانطور که در بالا اشاره شد، افسردگی عمده به‌عنوان یک اختلال خلق شایع بار اقتصادی- اجتماعی زیادی به جوامع تحمیل می‌کند. علیرغم درمان‌های دارویی در دسترس دو سوم بیماران معمولاً دچار عود بیماری می‌شوند. این بیماران دچار افسردگی مزمن غالباً اختلال شناختی را نیز تجربه می‌کنند. کلوتو همچنین سبب کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در قشر پیش پیشانی بیماران افسرده شد. بطور کلی، کلوتو مسیرهای پیام رسانی دخیل در پیدایش افسردگی مانند استرس اکسیداتیو، التهاب و انتقال سیناپسی گلوتاماتی را تنظیم می‌کند (۷۴).

کلوتو در مطالعات برون تنی[45]

در مدل برون تنی آلزایمر نیز کلوتو اثرات مفیدی را در مقابله با مرگ ناشی از سمیت با آمیلوئید بتا نشان داد. در رده سلولی SH-SY5Y کلوتو این اثر را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی انجام می‌دهد (۷۷). اهمیت عملکرد آنتی اکسیدانی کلوتو و نقش محافظت کننده عصبی آن با استفاده از آزمایش بر رده سلولی مشتق شده از هیپوکامپ (HT22) و کشت اولیه نورون‌های هیپوکامپ نیز تأیید شده است. افزودن اس-کلوتو به این سلول‌ها به طور قابل توجهی بیان تیوردوکسین/پراکسی ردوکسین (Trx/Prx) و اکسایش[46] سلولی را افزایش داد. و از این طریق در نهایت بسیاری از فرآیندهای زیستی سلول مانند تولید انرژی، جذب و انتقال اکسیژن، مقابله با استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم‌ها و مولکول‌های نشانه پرداز بهبود پیدا کرد (۷۸).

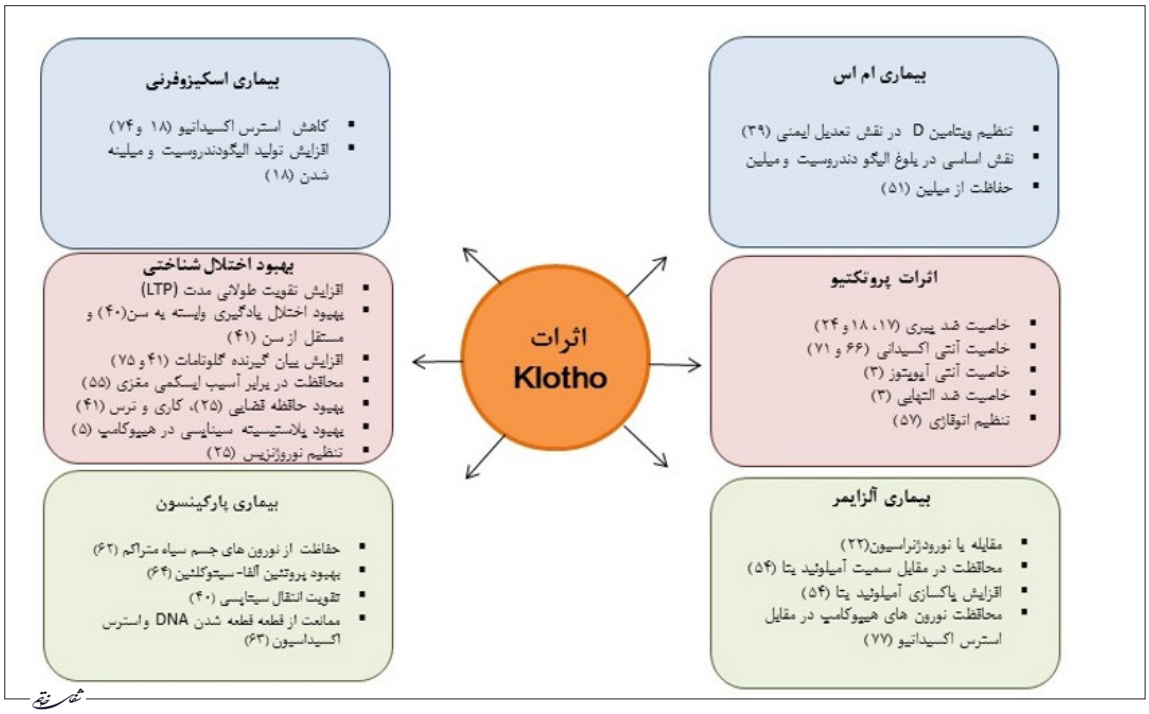
در مطالعه برون تنی دیگری که روی نورون‌های مشتق از هیپوکامپ موش نژاد اسپراگو-داولی و رده سلولی موشی HT22 انجام شد، درمان قبلی با کلوتوی نوترکیب سلول‌ها را از مرگ و سمیت عصبی ناشی از گلوتامات و آمیلوئید بتا حفاظت کرد. همچنین نورون‌های کشت شده هیپوکامپ موش‌های با بیان افزایشی کلوتو مقاومت بیشتری در برابر این نوع آسیب‌ها داشتند. کلوتو سبب تقویت سیستم آنتی اکسیدانی از طریق افزایش بیان تیوردوکسین/پراکسی ردوکسین (Trx/Prx) و به‌ویژه باعث القای بیان Prx-2 شد. کلوتو با فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt و سپس فسفریله و فعال کردن فاکتور نسخه برداری FoxO3a[47] سبب بیان Prx-2 و حفاظت سلولی می‌شود (۷۹). همچنین در مطالعه‌ای که با استفاده از تکنولوژی CRISPR[48] ژن های کلوت را به‌منظور بررسی نقش آن بر توانایی‌های شناختی فعال کردند مشخص شد که این فناوری به صورت درونزاد، بیان کلوتو در رده سلول‌ها عصبی برون تنی S5Y5 را افزایش می‌دهد. از آن جایی که تزریق این دست پروتئین‌ها به صورت محیطی با متصویر سد خونی مغزی روبرو می‌باشند، استفاده از این فناوری می‌تواند با افزایش تولید کلوتو به صورت طبیعی یک پروتکل درمانی جدید برای کاهش علائم مرتبط با برخی بیماری‌های دستگاه عصبی و اختلالات دمیلینه‌کننده باشد (۸۰).

نتیجه‌گیری

از آنچه گفته شد می‌توان نتیجه گرفت که کلوتو بعنوان یک پروتئین پرتوان طیف وسیعی از اعمال بیولوژیک و فیزیولوژیک را تحت تأثیر قرار داده (تصویر ۴) و سبب کند شدن روند پیری و حتی جوانسازی سلولی می‌شود. چنین ویژگی در بیماری‌های مربوط به دستگاه عصبی مرکزی به‌ویژه مغز و نخاع بسیار اهمیت پیدا می‌کند. این پروتئین در مدل‌های پیش بالینی بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از جمله درون و برون تنی اثرات حفاظتی قابل توجهی نشان داده و از طریق مسیرهای سیگنالینگ وابسته به انسولین و فاکتورهای رشد سبب تنظیم متابولیسم می‌شود. همچنین کلوتو مسیر Wnt، مسیر التهاب و نیز تجهیزات آنتی اکسیدانی سلول را به نفع کند شدن روند آسیب و پیری تلفیق می‌کند. اثرات حفاظتی کلوتو در مطالعات آلزایمر نشان دهنده اثر مطلوب آن در بازیابی عملکرد شناختی و بهبود حافظه است. با بکارگیری دانش ناشی از تحقیقات پایه‌امید است به زودی درمان‌های مبتنی بر کلوتو راه را به بالین بیماران بیایند.

[44] Post-Traumatic Stress Disorder
[45] In vitro
[46] Redox system
[47] Factor forkhead box O3a
[48] Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]
[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]



تصویر ۴- اثرات بیولوژیک و بهبود دهنده شناخت کلوتو در پیری و بیماری ها. فرم کامل کلوتو دارای اثرات چشمگیری در بدن بخصوص در بهبود کارکرد شناختی است. بیان بالای کلوتو به روش های آزمایشگاهی سبب بهبود علایم هم شناختی و غیر شناختی در بیماران افسرده، پارکینسونی و مخصوصا آلزایمری می شود. کلوتو این اثرات را از طریق تقویت سیناپس، افزایش بیان گیرنده های گلوتاماتی، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، تنظیم اتوفاژی و غیره.. انجام می دهد.

منابع

1. Shabani Z, Mohammad Nejad D, Ghadiri T, Karimipour M. Evaluation of the neuroprotective effects of Vitamin E on the rat substantia nigra neural cells exposed to electromagnetic field: An ultrastructural study. Electromagn Biol Med. 2021;40:428-37.

2. Kuro-o M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. Clinical Science. 2021;135:1915-27.

3. Abraham C, Mullen P, Tucker-Zhou T, Chen C, Zeldich E. Klotho is a neuroprotective and cognition-enhancing protein. Vitamins & hormones. 2016;101:215-38.

4. Xu X, Liang X, Hu G, Zhang J, Lei H. Renal function and klotho gene polymorphisms among Uygur and Kazak populations in Xinjiang, China. Med Sci Monit. 2015;21:44-51.

5. Li Q, Vo HT, Wang J, Fox-Quick S, Dobrunz LE, King GD. Klotho regulates CA1 hippocampal synaptic plasticity. Neuroscience. 2017;347:123-33.

6. Cararo-Lopes MM, Mazucanti CHY, Scavone C, Kawamoto EM, Berwick DC. The relevance of α-KLOTHO to the central nervous system: some key questions. Ageing research reviews. 2017;36:137-48.

7. Abraham CR, Li A. Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics. Ageing Research Reviews. 2022:101766.

8. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. Endocrine reviews. 2015:36:91-174.

9. Ananya FN, Ahammed MR, Lahori S, Parikh C, Lawrence JA, Sulachni F, et al. Neuroprotective Role of Klotho on Dementia. Cureus. 2023;15(6).

10. Kim HK, Jeong BH. Lack of functional KL-VS polymorphism of the KLOTHO gene in the Korean population. Genet Mol Biol. 2016;39:370-3.

11. Luo L, Hao Q, Dong B, Yang M. The Klotho gene G-395A polymorphism and metabolic syndrome in very elderly people. BMC Geriatr. 2016;16:46.

12. Marchelek-Mysliwiec M, Rozanski J, Ogrodowczyk A, Dutkiewicz G, Dolegowska B, Salata D, et al. The association of the Klotho polymorphism rs9536314 with parameters of calcium-phosphate metabolism in patients on long-term hemodialysis. Ren Fail. 2016;38:776-80.

13. Ozdem S, Yilmaz VT, Ozdem SS, Donmez L, Cetinkaya R, Suleymanlar G, et al. Is Klotho F352V Polymorphism the Missing Piece of the Bone Loss Puzzle in Renal Transplant Recipients? Pharmacology. 2015;95:271-8.

14. Telci D, Dogan AU, Ozbek E, Polat EC, Simsek A, Cakir SS, et al. KLOTHO gene polymorphism of GA is associated with kidney stones. Am J Nephrol. 2011;33:337-43.

15. Yilmaz VT, Ozdem S, Donmez L, Cetinkaya R, Suleymanlar G, Ersoy FF. FGF-23, alpha-Klotho Gene Polymorphism and Their Relationship with the Markers of Bone Metabolism in Chronic Peritoneal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

Dialysis Patients. Eurasian J Med. 2015;47:115-25.

16. Li D, Jing D, Liu Z, Chen Y, Huang F, Behnisch T. Enhanced Expression of Secreted alpha-Klotho in the Hippocampus Alters Nesting Behavior and Memory Formation in Mice. Front Cell Neurosci. .2019;13:133.

17. Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S, Kong ID, Cha S-K. Biological role of anti-aging protein Klotho. Journal of lifestyle medicine. 2015;5:1.

18. Birdi A, Tomo S, Yadav D, Sharma P, Nebhinani N, Mitra P, et al. Role of Klotho Protein in Neuropsychiatric Disorders: A Narrative Review. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2023;38:13-21.

19. Ananya FN, Ahammed MR, Lahori S, Parikh C, Lawrence JA, Sulachni F, et al. Neuroprotective Role of Klotho on Dementia. Cureus. 2023;15:e40043.

20. Vo HT, Laszczyk AM, King GD. Klotho, the key to healthy brain aging? Brain Plasticity. 2018;3:183-94.

21. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L, Chen J, et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science. 2007;803.

22. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annual review of medicine. 2010;61:91-104.

23. Leon J, Moreno AJ, Garay BI, Chalkley RJ, Burlingame AL, Wang D, et al. Peripheral elevation of a klotho fragment enhances brain function and resilience in young, aging, and α-synuclein transgenic mice. Cell reports. 2017;20:1360-71.

24. Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, et al. α-Klotho expression in human tissues. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100:1308-18.

25. Duce JA, Podvin S, Hollander W, Kipling D, Rosene DL, Abraham CR. Gene profile analysis implicates Klotho as an important contributor to aging changes in brain white matter of the rhesus monkey. Glia. 2008;56:106-17.

26. Laszczyk AM, Fox-Quick S, Vo HT, Nettles D, Pugh PC, Overstreet-Wadiche L, et al. Klotho regulates postnatal neurogenesis and protects against age-related spatial memory loss. Neurobiology of aging. 2017;59:41-54.

27. Bahlakeh G, Gorji A, Soltani H, Ghadiri T. MicroRNA alterations in neuropathologic cognitive disorders with an emphasis on dementia: Lessons from animal models. J Cell Physiol. 2021;236:806-23.

28. Nassireslami E, Nikbin P, Payandemehr B, Amini E, Mohammadi M, Vakilzadeh G, et al. A cAMP analog reverses contextual and tone memory deficits induced by a PKA inhibitor in Pavlovian fear conditioning. Pharmacol Biochem Behav. 2013;105:177-82.

29. Soltani Zangbar H, Ghadiri T, Seyedi Vafaee M, Ebrahimi Kalan A, Fallahi S, Ghorbani M, et al. Theta Oscillations Through Hippocampal/Prefrontal Pathway: Importance in Cognitive Performances. Brain Connect. 2020;10:157-69.

30. Shafqat A, Khan S, Omer MH, Niaz M, Albalkhi I, AlKattan K, et al. Cellular senescence in brain aging and cognitive decline. Front Aging Neurosci. 2023;15:1281581.

31. Chen LK. Editorial: Aging, Body Composition, and Cognitive Decline: Shared and Unique Characteristics. J Nutr Health Aging. 2023;27:929-31.

32. Prigatano GP, Russell S, Meites TM. Studying lack of awareness of cognitive decline in neurodegenerative diseases requires measures of both anosognosia and denial. Front Aging Neurosci. 2023;15:1325231.

33. Kanbay M, Copur S, Ozbek L, Mutlu A, Cejka D, Ciceri P, et al. Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease-a comprehensive review from the ERA CKD-MBD working group. Clin Kidney J. 2024;17:sfad276.

34. Abulizi P, Zhou XH, Keyimu K, Luo M, Jin FQ. Correlation between KLOTHO gene and mild cognitive impairment in the Uygur and Han populations of Xinjiang. Oncotarget. 2017;8:75174-85.

35. De Vries CF, Staff RT, Noble KG, Muetzel RL, Vernooij MW, White T, et al. Klotho gene polymorphism, brain structure and cognition in early-life development. Brain Imaging Behav. 2020;14:213-25.

36. Xiang T, Luo X, Zeng C, Li S, Ma M, Wu Y. Klotho ameliorated cognitive deficits in a temporal lobe epilepsy rat model by inhibiting ferroptosis. Brain Research. 2021;1772:147668.

37. Kundu P, Zimmerman B, Quinn JF, Kaye J, Mattek N, Westaway SK, et al. Serum Levels of alpha-Klotho Are Correlated with Cerebrospinal Fluid Levels and Predict Measures of Cognitive Function. J Alzheimers Dis. 2022;86(3):1471-81.

38. Shardell M, Semba RD, Rosano C, Kalyani RR, Bandinelli S, Chia CW, et al. Plasma Klotho and Cognitive Decline in Older Adults: Findings From the InCHIANTI Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71:677-82.

39. Scazzone C, Agnello L, Sasso BL, Ragonese P, Bivona G, Realmuto S, et al. Klotho and vitamin D in multiple sclerosis: an Italian study. Arch Med Sci. 2020;16:842-7.

40. Xiang T, Luo X, Zeng C, Li S, Ma M, Wu

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

Y. Klotho ameliorated cognitive deficits in a temporal lobe epilepsy rat model by inhibiting ferroptosis. Brain Res. 2021;1772:147668.

41. Teocchi MA, Ferreira AE, da Luz de Oliveira EP, Tedeschi H, D'Souza-Li L. Hippocampal gene expression dysregulation of Klotho, nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor in temporal lobe epilepsy patients. J Neuroinflammation. 2013;10:53.

42. Gupta S, Moreno AJ, Wang D, Leon J, Chen C, Hahn O, et al. KL1 domain of longevity factor klotho mimics the metabolome of cognitive stimulation and enhances cognition in young and aging mice. Journal of Neuroscience. 2022;42:40:16-25.

43. Dubal DB, Zhu L, Sanchez PE, Worden K, Broestl L, Johnson E, et al. Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. Journal of Neuroscience. 2015;35:2358-71.

44. Dias GP, Murphy T, Stangl D, Ahmet S, Morisse B, Nix A, et al. Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. Molecular psychiatry. 2021;26:6365-79.

45. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A, et al. Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. The FASEB Journal. 2003;17(1):50-2.

46. Linghui D, Simin Y, Zilong Z, Yuxiao L, Shi Q, Birong D. The relationship between serum klotho and cognitive performance in a nationally representative sample of US adults. Frontiers in Aging Neuroscience. 2023;15:1053390.

47. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. Semin Hear. 2015;36:111-21.

48. Castner SA, Gupta S, Wang D, Moreno AJ, Park C, Chen C, et al. Longevity factor klotho enhances cognition in aged nonhuman primates. Nat Aging. 2023;3:931-7.

49. Sanz B, Arrieta H, Rezola-Pardo C, Fernandez-Atutxa A, Garin-Balerdi J, Arizaga N, et al. Low serum klotho concentration is associated with worse cognition, psychological components of frailty, dependence, and falls in nursing home residents. Sci Rep. 2021;11:9098.

50. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005;309:1829-33.

51. Chen C-D, Li Y, Chen AK, Rudy MA, Nasse JS, Zeldich E, et al. Identification of the cleavage sites leading to the shed forms of human and mouse anti-aging and cognition-enhancing protein Klotho. PLoS One. 2020:e0226382.

52. Zhou HJ, Zeng CY, Yang TT, Long FY, Kuang X, Du JR. Lentivirus-mediated klotho up-regulation improves aging-related memory deficits and oxidative stress in senescence-accelerated mouse prone-8 mice. Life Sci. 2018;200:56-62.

53. Chen C-D, Sloane JA, Li H, Aytan N, Giannaris EL, Zeldich E, et al. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. Journal of Neuroscience. 2013;33(5):1927-39.

54. Ruis J. [Alzheimer type dementia]. Rev Infirm. 2008.

55. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. Front Aging Neurosci. 2022;14:742408.

56. Zhao Y, Zeng CY, Li XH, Yang TT, Kuang X, Du JR. Klotho overexpression improves amyloid-beta clearance and cognition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. Aging Cell. 2020;19:e13239.

57. Long F-Y, Shi M-Q, Zhou H-J, Liu D-L, Sang N, Du J-R. Klotho upregulation contributes to the neuroprotection of ligustilide against cerebral ischemic injury in mice. European Journal of Pharmacology. 2018;820:198-205.

58. Zeng C-Y, Yang T-T, Zhou H-J, Zhao Y, Kuang X, Duan W, et al. Lentiviral vector–mediated overexpression of Klotho in the brain improves Alzheimer's disease–like pathology and cognitive deficits in mice. Neurobiology of aging. 2019;78:18-28.

59. Li C, Siragy HM. (Pro) renin receptor regulates autophagy and apoptosis in podocytes exposed to high glucose. American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2015;309:E302-E10.

60. Yossef RR, Al-Yamany MF, Saad MA, El-Sahar AE. Neuroprotective effects of vildagliptin on drug induced Alzheimer's disease in rats with metabolic syndrome: Role of hippocampal klotho and AKT signaling pathways. Eur J Pharmacol. 2020;889:173612.

61. Adeli S, Zahmatkesh M, Tavoosidana G, Karimian M, Hassanzadeh G. Simvastatin enhances the hippocampal klotho in a rat model of streptozotocin-induced cognitive decline. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;87:72-94.

62. Kakar RS, Pastor JV, Moe OW, Ambrosio F, Castaldi D, Sanders LH. Peripheral Klotho and Parkinson's Disease. Mov Disord. 2021;36:1274-6.

63. Sancesario GM, Di Lazzaro G, Grillo P, Biticchi B, Giannella E, Alwardat M, et al. Biofluids profile of alpha-Klotho in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2021;90:62-4.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]

64. Baluchnejadmojarad T, Eftekhari SM, Jamali-Raeufy N, Haghani S, Zeinali H, Roghani M. The anti-aging protein klotho alleviates injury of nigrostriatal dopaminergic pathway in 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: Involvement of PKA/CaMKII/CREB signaling. Exp Gerontol. 2017;100:70-6.

65. Pathare GV, Shalia KK. Klotho: an emerging factor in neurodegenerative diseases. Biomedical Research Journal. 2019;6:1.

66. Zeldich E, Chen C-D, Boden E, Howat B, Nasse JS, Zeldich D, et al. Klotho is neuroprotective in the Superoxide Dismutase (SOD1 G93A) mouse model of ALS. Journal of Molecular Neuroscience. 2019;69:264-85.

67. Karami M, Mehrabi F, Allameh A, Pahlevan Kakhki M, Amiri M, Emami Aleagha MS. Klotho gene expression decreases in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2017;381:305-7.

68. Emami Aleagha MS, Siroos B, Ahmadi M, Balood M, Palangi A, Haghighi AN, et al. Decreased concentration of Klotho in the cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2015;281:5-8.

69. Ahmadi M, Emami Aleagha MS, Harirchian MH, Yarani R, Tavakoli F, Siroos B. Multiple sclerosis influences on the augmentation of serum Klotho concentration. J Neurol Sci. 2016;362:69-72.

70. Yamate-Morgan H, Lauderdale K, Horeczko J, Merchant U, Tiwari-Woodruff SK. Functional Effects of Cuprizone-Induced Demyelination in the Presence of the mTOR-Inhibitor Rapamycin. Neuroscience. 2019;406:667-83.

71. Zeldich E, Chen C-D, Colvin TA, Bove-Fenderson EA, Liang J, Zhou TBT, et al. The neuroprotective effect of Klotho is mediated via regulation of members of the redox system. Journal of Biological Chemistry. 2014;289:24700-15.

72. Erickson CM, Schultz SA, Oh JM, Darst BF, Ma Y, Norton D, et al. KLOTHO heterozygosity attenuates APOE4-related amyloid burden in preclinical AD. Neurology. 2019;92:e1878-e89.

73. Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Dichgans M, Brendel M, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, et al. KL-VS heterozygosity is associated with lower amyloid-dependent tau accumulation and memory impairment in Alzheimer's disease. Nat Commun. 2021;12:382.

74. Xiang T, Luo X, Ye L, Huang H, Wu Y. Klotho alleviates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in a temporal lobe epilepsy rat model by activating the Nrf2 signaling pathway. Epilepsy Behav. 2022;128:108509.

75. Torbus-Paluszczak M, Bartman W, Adamczyk-Sowa M. Klotho protein in neurodegenerative disorders. Neurological Sciences. 2018;39:1677-82.

76. Wolf EJ, Morrison FG, Sullivan DR, Logue MW, Guetta RE, Stone A, et al. The goddess who spins the thread of life: Klotho, psychiatric stress, and accelerated aging. Brain Behav Immun. 2019;80:193-203.

77. Sedighi M, Baluchnejadmojarad T, Afshin-Majd S, Amiri M, Aminzade M, Roghani M. Anti-aging Klotho Protects SH-SY5Y Cells Against Amyloid beta1-42 Neurotoxicity: Involvement of Wnt1/pCREB/Nrf2/HO-1 Signaling. J Mol Neurosci. 2021;71:19-27.

78. Cheng M-F, Chen L-J, Niu H-S, Yang T-T, Lin K-C, Cheng J-T. Signals mediating Klotho-induced neuroprotection in hippocampal neuronal cells. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2015;75:60-71.

79. Zeldich E, Chen CD, Colvin TA, Bove-Fenderson EA, Liang J, Tucker Zhou TB, et al. The neuroprotective effect of Klotho is mediated via regulation of members of the redox system. J Biol Chem. 2014;289:24700-15.

80. Chen C-D, Zeldich E, Li Y, Yuste A, Abraham CR. Activation of the anti-aging and cognition-enhancing gene klotho by CRISPR-dCas9 transcriptional effector complex. Journal of Molecular Neuroscience. 2018;64:175-84.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.61186/shefa.12.1.94]