Seladin-1: A Possible Neuroprotective Agent in Alzheimer's Disease

Sepideh Ghasemi[1], Sara Abdolahi[1, 2], Hoda Pasand Mojdeh[3], Maryam Borhani-Haghighi[1, 4*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[3]School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran
[4]Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **10 Oct 2016** ***Revised:*** **29 Oct 2016** ***Accepted*****: 21 Dec 2016**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive brain dysfunction, which damages and destroys neurons and results in memory loss. Selective Alzheimer's disease indicator-1 (seladin-1) is a gene and protein that is found to be down-regulated in specific areas of the brain affected by Alzheimer's disease. Seladin-1 has neuroprotective properties and inhibits caspase-3 activity, a key mediator of apoptosis. Seladin-1 is a multi-functional protein and independently of its activity as a caspase-3 inhibitor, it acts as a cholesterol biosynthetic enzyme. Cholesterol enhances the formation of lipid rafts inhibits the production of β-amyloid in the membrane of neural cell. Cholesterol homeostasis disorder in neural cells may enhance susceptibility of cells to the toxic agents. ***Conclusion:*** Studies have shown that the level of seladin-1 increases during brain development to prevent the loss of neuronal precursor cells. Estrogen and thyroid hormones stimulate the expression of seladin-1. It seems that seladin-1 may act as a mediator of these hormones.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Neuroprotective Agents
3. Cholesterol

***Corresponding Author:** Maryam Borhani-Haghighi

E-mail: *borhanihm@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

سلادین -۱: یک عامل احتمالی حفاظت نورونی در بیماری آلزایمر

سپیده قاسمی[۱]، سارا عبدالهی[۱،۲]، هدی پسند مژده[۳]، مریم برهانی حقیقی[۱،۴*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۲]گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۳]دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۴]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۹ مهر ۱۳۹۵ **اصلاحیه:** ۸ آبان ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۱ دی ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر یک اختلال پیشروندهٔ عملکرد مغز است که نورون‌ها را تخریب و از بین می‌برد و منجر به از دست دادن حافظه می‌شود. نشانگر انتخابی بیماری آلزایمر -۱ (سلادین -۱)، ژن و پروتئینی است که در مناطق خاصی از مغز بیماران آلزایمری دچار تنظیم کاهشی می‌شود. سلادین -۱ دارای خواص حفاظت نورونی است و فعالیت کاسپاز ۳ را به‌عنوان میانجی کلیدی آپوپتوز مهار می‌کند. سلادین -۱ یک پروتئین چند منظوره است و به طور مستقل از فعالیت مهارکنندگی کاسپاز ۳، به‌عنوان یک آنزیم بیوسنتزکنندهٔ کلسترول عمل می‌کند. کلسترول تشکیل لیپیدرفت را افزایش می‌دهد و در غشاء سلول عصبی تولید بتا آمیلوئید را مهار می‌کند. اختلال هموستاز کلسترول در سلول‌های عصبی ممکن است حساسیت سلول‌ها به عوامل سمی را افزایش دهد. ***نتیجه‌گیری:*** مطالعات نشان داده است که سطح سلادین -۱ در طول تکامل مغز جهت جلوگیری از، از دست دادن سلول‌های پیش‌ساز عصبی افزایش می‌یابد. استروژن و هورمون‌های تیروئید بیان سلادین -۱ را تحریک می‌کنند. به نظر می‌رسد که سلادین -۱ به‌عنوان میانجی این هورمون‌ها عمل می‌کند.

کلید واژه‌ها:
۱. بیماری آلزایمر
۲. عوامل حفاظت نورونی
۳. کلسترول

* **نویسنده مسئول:** مریم برهانی حقیقی
آدرس الکترونیکی: *borhanihm@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

مقدمه

در سال ۲۰۰۰ ژن جدیدی به نام سلادین -۱ (نشانگر-۱ انتخابی بیماری آلزایمر)[1] توسط Greeve و همکاران شناسایی شد و مشخص شد این ژن که ۲۴-دهیدروکسی کلسترول ردوکتاز۲ (DHCR24)[2] نیز نامیده شده، با نورون‌زایی[3] مغز ارتباط دارد (۱). سلادین -۱ ژنی است که در ناحیهٔ مغزی تحت تأثیر بیماری آلزایمر دچار تنظیم کاهشی می‌شود. این ژن به میزان بالایی در سلول‌های عصبی مغز پستانداران بیان می‌شود، از طرفی مشاهده شده است که بیان سلادین -۱ در مغز در حال تشکیل در دوران جنینی افزایش یافته و آپوپتوز سلول‌های پیش‌ساز نورونی را مهار می‌کند. پروتئین سلادین -۱ به‌عنوان آنزیم کلیدی در مسیر سنتز کلسترول شناخته می‌شود و فرایند تبدیل دسموسترول[4] به کلسترول را کاتالیز می‌کند (۲).

علاوه بر این سلادین -۱ به طور مؤثری فعالیت کاسپاز ۳ را که به‌عنوان یک میانجی کلیدی در آپوپتوز نقش دارد، مهار کرده و سلول را در مقابل فرایند آپوپتوز محافظت می‌کند (۳). سلادین -۱ دارای خواص محافظت نورونی می‌باشد اما مشخص شده است که در مناطقی از مغز که تحت تأثیر بیماری آلزایمر قرار گرفته‌اند بیان آن کاهش می‌یابد. شناسایی اولیهٔ سلادین -۱ در نواحی آسیب‌پذیر مغز افراد آلزایمری منجر به پیدایش یک رابطهٔ نزدیک‌بین این پروتئین و بیماری آلزایمر گردید. بنابراین سلادین -۱ می‌تواند به‌عنوان یک شاخص تحلیل برندهٔ نورونی مطرح شود (۳). در چند سال اخیر هدف اصلی از مطالعات انجام شده، روشن کردن جنبه‌های مختلف و زیر بنایی ارتباط ژن و پروتئین سلادین -۱ با تغییرات نورون‌زایی در مغز بوده است. به طور مثال محققان در پی کشف دلیل کاهش بیان این ژن در مناطق آسیب‌پذیر مغز افراد آلزایمری، تعیین رابطهٔ بین سلادین - ۱و نقش نوروپروتکتیو[5] کلسترول و هورمون استروژن هستند. در این مقالهٔ مروری با توجه به مطالعاتی که تاکنون بر روی این پروتئین انجام شده است به بررسی این ارتباطات می‌پردازیم.

معرفی ژن سلادین -۱

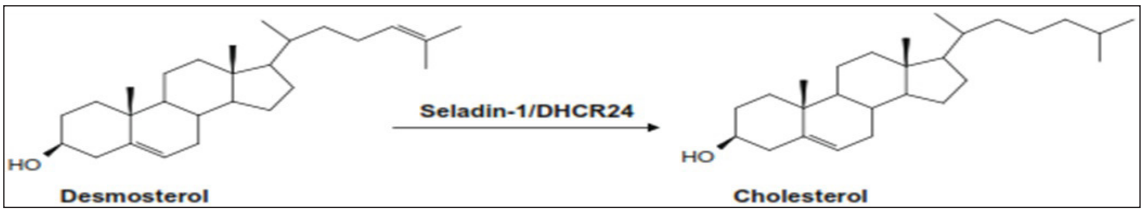
در انسان ژن سلادین -۱ همولوگ ژن گیاهی DIMINUTO/DWARF1 می‌باشد که ابتدا در گیاه آرابیدوپسیس[6] شناخته شد. این ژن برای سنتز براسینواستروئید[7] ضروری می‌باشد. براسینواستروئید نوعی استرول است و سبب رشد و نمو طبیعی گیاه می‌شود (۴، ۵). در سال ۲۰۰۰ ژن سلادین -۱ با استفاده از روش RNA افتراقی[8] در طی مطالعه بر روی بیان ژن‌های متمایز در نواحی از مغز مانند هیپوکامپ، آمیگدال، قشر گیجگاهی[9] و قشر ناحیهٔ انتورینال که در روند بیماری آلزایمر آسیب می‌بینند، شناسایی شد (۶). این ژن با نقشهٔ کروموزومی P33.1-P31.1، دارای ۹ اگزون و ۸ اینترون می‌باشد (۷). ژن سلادین -۱ به طور شاخص در مغز افراد سالم بیان می‌شود، از طرفی نشان داده شده است که این ژن در سلول‌های بنیادی نیز به فراوانی بیان شده و با تمایز سلول‌های بنیادی به نورون بالغ، سطح بیان این ژن به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۲). بر اساس این یافته، فرضیه‌ای مبنی بر ارتباط بین بیان ناقص سلادین -۱ در نواحی آسیب‌پذیر مغز افراد آلزایمری و اختلال مرتبط با سلول‌های بنیادی عصبی مغز این افراد پیشنهاد شد که بر اساس این فرضیه تغییرات بیان سلادین -۱ می‌تواند به‌عنوان یک ریسک فاکتور بالقوه در ایجاد این بیماری مطرح شود (۸، ۳).

نقش سلادین -۱ به‌عنوان یک آنزیم

سلادین -۱ دارای فعالیت آنزیمی نیز می‌باشد. این پروتئین در فرایندهای بیولوژیکی مختلف از جمله بیوسنتز و متابولیسم کلسترول، لیپید، آستروئید و استرول نقش دارد. به طور مثال دسموسترول به واسطهٔ فعالیت آنزیم سلادین -۱ به کلسترول تبدیل می‌شود (تصویر ۱).

فعالیت کاتالیزوری آنزیم سلادین به صورت زیرمی باشد:

5-alpha-cholest-7-en-3-beta-ol + $NADP^+$ = 5-alpha-cholesta-7,24-dien-3-beta-ol+NADPH



تصویر ۱- تبدیل دسموسترول به کلسترول توسط آنزیم سلادین -۱ (۹).

[1] Selective Alzheimer's disease (AD) indicator 1
[2] 24-Dehydrocholesterol reductase
[3] Neurogenesis
[4] Desmosterol
[5] Neuroprotective
[6] Arabidopsis thaliana
[7] Brassinosteroids
[8] Differentialm RNA
[9] Temporal cortex

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

پروتئین سلادین -۱ عمدتاً در غشاء شبکهٔ آندوپلاسمی خشن و غشاء دستگاه گلژی قرار دارد، این پروتئین در هسته، سیتوزول، اسکلت سلولی و غشای پلاسمایی نیز دیده می‌شود.

ساختار آنزیم سلادین -۱ دارای ۵ ناحیهٔ اصلی می‌باشد که به ترتیب عبارتند از: ۱- دومین توپولوژیکی[10] لومینال ۲- ناحیهٔ عرض غشایی با ساختار مارپیچی ۳- دومین توپولوژیکی سیتوزولی ۴- ناحیهٔ اتصال به FAD[11] ۵- ناحیهٔ اتصال به نوکلئوتید (۱۰). بالاترین میزان بیان بافتی سلادین -۱ در مغز و غدهٔ آدرنال گزارش شده است، علاوه بر این در اندام‌های درون‌ریز از جمله: هیپوفیز، تیروئید، پروستات، تخمدان و بیضه نیز سلادین -۱بیان می‌شود. این ژن بیان بسیار بالایی در نواحی قشر، جسم سیاه، هستهٔ دم‌دار، هیپوکامپ، بصل‌النخاع و پونز[12] مغز دارد. بیان متوسط این ژن در کبد، ریه، طحال، پروستات و نخاع نیز گزارش شده است، در حالی که در قلب و رحم بیان بسیار کمی داشته و در سلول‌های خونی قابل ردیابی نیست (۷، ۱۰). سلادین -۱ به واسطهٔ نقش آنزیمی که در بیوسنتز کلسترول دارد، سبب افزایش تشکیل کاوئول[13] و lipid raft می‌شود. این سازه‌های غشایی در حفظ مسیرهای پیام‌رسانی و فرایندهای متابولیک، مانند تخریب پروتئین آمیلوئید که به طور قابل توجهی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر افزایش یافته، نقش دارند. اختلال در هموستاز کلسترول در سلول‌های عصبی ممکن است حساسیت سلول به عوامل سمی را افزایش دهد (۱۱).

در ارتباط با اهمیت نقش آنزیمی سلادین -۱ مطالعاتی بر روی بیان این ژن در بیماری دسموسترولوزیس[14] انجام شد و مشخص گردید که بیان این ژن به طور قابل توجهی در این بیماری کاهش می‌یابد. دسموسترولوزیس یک اختلال نادر اتوزومی مغلوب می‌باشد و در این بیماران به واسطهٔ نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی بتا استرول دلتا ۲۴ ردوکتاز (DHCR24)، بیوسنتز کلسترول دچار اختلال می‌شود، در نتیجه سطح دسموسترول به‌عنوان پیش‌ساز کلسترول در سرم خون این بیماران به علت عدم تبدیل دسموسترول به کلسترول افزایش می‌یابد (۱۴-۱۲). این بیماری ژنتیکی با ناهنجاری‌های زیادی همراه است و در اغلب موارد سبب تغییرات عصبی زیادی شده که نشان دهندهٔ اهمیت نقش کلسترول در هموستاز مغز است (۱۵). Cecchi و همکاران مشاهده کردند که بیان بالای سلادین -۱ مقاومت سلول را در برابر سمیت آمیلوئید بتا بالا برده و از ورود بیش از حد کلسیم در سلول‌های نوروبلاستوما جلوگیری می‌کند (۱۶). از طرفی میزان کلسترول سلول ممکن است بر ایجاد آمیلوئید اثر بگذارد. در غشاء نورون‌های قشر مغز بیماران آلزایمری یا در نورون‌های ناحیهٔ هیپوکامپ جوندگان، با کاهش متوسط کلسترول، واکنش بین آنزیم بتا سکرتاز[15] و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تسهیل یافته و در نتیجه منجر به تولید بالای آمیلوئید بتا می‌شود (۱۷). در مطالعهٔ Ishida و همکاران نیز نشان داده شد که تنظیم افزایشی سلادین -۱ تجمع آمیلوئید بتا و مرگ نورون‌ها را کاهش می‌دهد (۱۸).

شناسایی واریانت آللی ε۴ آپولیپوپروتئین E (APOE)[16] به‌عنوان یک ریسک فاکتور مهم ژنتیکی برای آلزایمر، ارتباط کلسترول را با بیماریزایی این بیماری نشان می‌دهد (۱۹). آپولیپوپروتئین نوع E یک کلاس از آپولیپوپروتئین‌های موجود در شیلومیکرون است که برای کاتابولیسم طبیعی ترکیبات لیپوپروتئینی غنی از تری گلیسرید ضروری است (۲۰). در سیستم عصبی مرکزی، APOE عمدتاً توسط آستروسیت تولید شده و سبب انتقال کلسترول به نورون از طریق گیرندهٔ APOE می‌شود (۱۹).

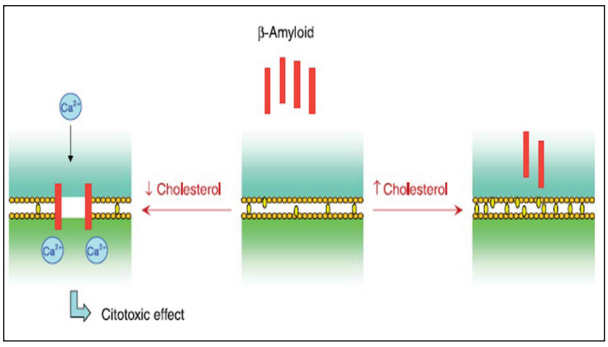
در مورد جایگاه کلسترول در بیماری آلزایمر بین محققین اختلاف نظر وجود دارد، گروهی بر این عقیده‌اند که کلسترول در شروع بیماری آلزایمر نقش دارد، به طور مثال Puglielli و همکاران نشان دادند که سطح بالای کلسترول، تشکیل آمیلوئید بتا را در شرایط In vitro و در حیوانات آزمایشگاهی مدل آلزایمری افزایش می‌دهد (۲۱). اما گروه دیگر از محققین احتمال می‌دهند که کلسترول یک نقش حفاظتی در برابر آلزایمر داشته باشد (۸). اگر کلسترول غشای سلول به میزان مناسب وجود داشته باشد به‌عنوان سدی در برابر ورود مواد سمی به سلول عمل می‌کند، اما با کاهش کلسترول در غشای سلول مواد سمی مانند آمیلوئید بتا سبب باز شدن کانال‌های کلسیمی غشا شده که منجر به تجمع میزان بالای کلسیم درون سلول و سمیت آن می‌شود (تصویر ۲)-(۲۲). همچنین Yao و همکاران نشان دادند که میزان لیپیدهای غشاء در سلول‌های قشر مغز موش‌های تراریخت آلزایمری کاهش می‌یابد (۲۳). با توجه به اهمیت کلسترول در سلول‌های عصبی و نقش آنزیمی که سلادین -۱ در بیوسنتز کلسترول دارد، مطالعات گسترده‌تر جهت شناسایی مکانیسم‌های مرتبط با کلسترول و سلادین -۱ در بیمارهای سیستم عصبی ضروری به نظر می‌رسد.

ارتباط سلادین -۱ با بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک بیماری مزمن، پیشرونده و تحلیل

[10] Topological domain
[11] Flavinadenine dinucleotide
[12] Pons
[13] Caveolae
[14] Desmosterolosis
[15] Beta-secretase
[16] Apolipoprotein E

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]



تصویر ۲- نقش حفاظتی کلسترول غشاء در برابر ورود مواد سمی. با کاهش کلسترول در غشای سلول مواد سمی مانند آمیلوئید بتا سبب باز شدن کانال‌های کلسیمی غشا شده که منجر به تجمع میزان بالای کلسیم درون سلول و سمیت آن می‌شود (۲۳).

برندهٔ سلول‌های مغزی است که به اختلال شناختی در فرد منجر می‌شود. در این بیماری دو پروتئین متفاوت در داخل و خارج از سلول‌های عصبی به طور غیر طبیعی تجمع یافته و نهایتاً منجر به تخریب نورون‌های خاصی می‌شوند. این پروتئین‌ها عبارتند از پروتئین آمیلوئید بتا که در خارج از نورون‌ها تجمع می‌یابد و پروتئین تائو که میزان آن درون نورون افزایش می‌یابد. تجمع بزرگ‌تر آمیلوئیدهای بتا را پلاک‌های آمیلوئیدی[17] می‌نامند که بسیار سمی بوده و درعملکرد و ارتباطات نورون‌ها تداخل ایجاد می‌نمایند (۲۴). همچنین تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی و تشکیل تانگل‌های نوروفیبریل[18] در بافت مغز، از ویژگی‌های بیماری آلزایمر است. در بیماری آلزایمر از دست دادن سلول در مناطقی از مغز مانند سلول‌های هرمی لوب گیجگاهی تحتانی، هیپوکامپ، آمیگدال و قشر انتورینال به وضوح مشاهده می‌شود (۱۰). همان‌طور که قبلاً ذکر شد در بیماری آلزایمر بیان ژن سلادین - ۱کاهش می‌یابد. این ژن در نواحی هیپوکامپ، آمیگدال، قشر گیجگاهی تحتانی و قشر انتورینال مغز بیماران آلزایمری دچار تنظیم کاهشی می‌شود (۲۵، ۲۴). همچنین Liongو همکاران کاهش معنی‌دار mRNA این ژن را در هیپوکامپ بیماران آلزایمر گزارش دادند (۲۵). کاهش سطح mRNA و پروتئین سلادین -۱در قشر لوب گیجگاهی بیماران آلزایمر نیز گزارش شده است (۳). کاهش بیان ژن سلادین -۱ سبب افزایش فعالیت بتا سکرتاز و کاسپاز ۳ و در نهایت افزایش تولید آمیلوئید بتا می‌شود. از آنجا که سلادین -۱ مقاومت در برابر تشکیل آمیلوئید بتا را القاء می‌کند، تنظیم افزایشی این ژن می‌تواند به‌عنوان مداخلهٔ درمانی بیماری آلزایمر در آینده به کار رود.

مطالعات نشان داد که تنظیم کاهشی بیان ژن سلادین -۱ در نواحی آسیب‌پذیر مغز افراد آلزایمری به موازات افزایش میزان هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو[19] رخ می‌دهد. تاو یک پروتئین وابسته به میکروتوبول[20] است

[21] Reactive oxygen species
[22] Scavenger activity
[23] Tumor suppressor

که سبب پایداری میکروتوبول‌ها شده و به فراوانی در نورون‌های بالغ سیستم عصبی مرکزی و به میزان کمتر در آستروسیت‌ها و اولیگودندروسیت‌ها وجود دارد. در این بیماری، نقص در پروتئین‌های تاو سبب اختلال در پایداری میکروتوبول‌ها می‌شود. همچنین هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو سبب تجمع خودبخودی کلاف‌های نوروفیبریلاری نیز می‌شود (۱۰).

نقش محافظت نورونی سلادین -۱

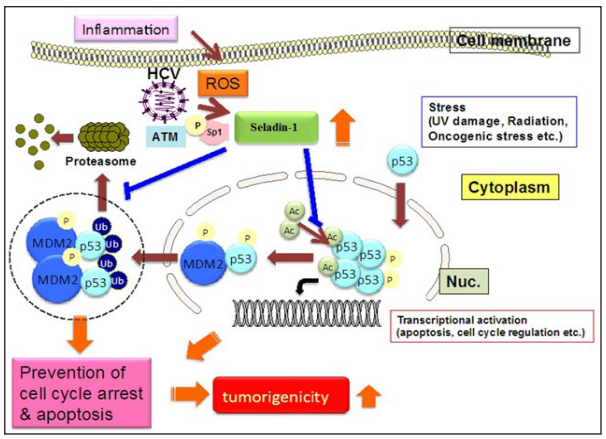
سلادین -۱ یک پروتئین چند منظوره است و با توجه به فعالیت‌های آنزیمی، آنتی اکسیدانی و ضد آپوپتوزی آن به‌عنوان عامل محافظت نورونی نیز در نظر گرفته می‌شود (۱۱). Wu و همکاران در سال ۲۰۰۴ مشاهده کردند که در سلول‌های فیبروبلاستی جنین موش که سلادین -۱ را بیان می‌کنند، تولید داخل سلولی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[21] در پاسخ به H_2O_2 در این سلول‌ها کاهش می‌یابد (۲۶). از طرفی Lu و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که توانایی سلادین -۱ جهت محافظت از سلول در برابر آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو، به فعالیت روبندگی[22] این پروتئین مربوط است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پروتئین سلادین -۱ دارای نقش روبندگی ROS می‌باشد (۷).

سلادین -۱ در سلول‌های فیبروبلاست به دنبال استرس‌های اکسیداتیو به پروتئین P53 متصل شده و سبب جدا شدن کمپلکس P53 و MDM2 از هم می‌شوند. پروتئین P53 در ارتباط با DNA بوده و به نام سرکوبگر تومور[23] نامیده می‌شود. این پروتئین در ارگانیسم‌های پرسلولی در تنظیم سیکل سلولی نقش دارد و عملکرد آن به‌عنوان سرکوبگر تومور در جلوگیری از بروز سرطان به اثبات رسیده است. در حالت طبیعی پروتئین P53 به مولکول MDM2 متصل بوده و غیر فعال می‌باشد. با جدا شدن MDM2، مهار P53 برداشته شده و P53 فعال باعث توقف چرخهٔ سلولی می‌شود (۲۷). تخریب وکاهش سلادین -۱ سبب می‌شود ROS فرایند پیری را در سلول‌ها القاء کند. این یافته‌ها نقش غیر قابل پیش‌بینی سلادین -۱ را در یکپارچه سازی پاسخ سلولی به استرس اکسیداتیو نشان می‌دهند (تصویر۳)-(۲۷).

در بررسی نقش محافظت نورونی سلادین -M،۱ Hernández-Jiménez و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثر سلادین - ۱را روی مدل موشی سکتهٔ مغزی بررسی کردند. در این مطالعه نشان داده شد حجم ضایعهٔ ایسکمی در مغز موش‌هایی با انسداد شریان مغزی میانی که مهارکنندهٔ سلادین -۱ به نام U18666A را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند نسبت به موش‌هایی که مهارکنندهٔ سلادین -۱ را دریافت

[17] Amyloid plagues
[18] Neurofibrillary tangle
[19] Tau
[20] Microtubule associated protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]



تصویر ۳- ارتباط سلادین -۱ و پروتئین P53.
سلادین -۱ به دنبال استرس‌های اکسیداتیو به پروتئین P53 متصل شده و سبب جدا شدن کمپلکس P53 و MDM2 از هم می‌شوند. در حالت طبیعی پروتئین P53 به مولکول MDM2 متصل بوده و غیر فعال می‌باشد. با جدا شدن MDM2، مهار P53 برداشته شده و P53 فعال باعث توقف چرخهٔ سلولی می‌شود (۲۸).

نکرده بودند بیشتر بود. بنابراین سلادین -۱ دارای نقش محافظتی مهمی در مغز با عارضهٔ ایسکمی ایفاء می‌کند (۲۹).

ارتباط بین سلادین -۱ و هورمون استروژن

شواهد آزمایشگاهی به خوبی نشان داده است که استروژن‌ها به واسطهٔ تحریک بیان نوروتروپین‌ها[24] و فاکتورهای حفظ کنندهٔ حیات سلول دارای اعمال مختلفی از جمله فعالیت نوروتروپیک و حفاظت از نورون‌ها می‌باشند. استروژن‌ها سبب افزایش شکل‌پذیری سیناپسی می‌شوند و به‌عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می‌کنند (۳۰، ۳۱). حضور گیرنده‌های استروژن در نواحی مانند هیپوکامپ، قشر جدید و هیپوتالاموس در مغز مشخص شده است. این نواحی در بیماری آلزایمر به‌شدت درگیر می‌شوند (۳۲). علاوه بر این، مطالعات In vitro نشان می‌دهد که استروژن می‌تواند به طور مؤثری تولید آمیلوئید بتا را به‌عنوان شاخص هیستوپاتولوژی بیماری آلزایمر در مغز کاهش دهد (۹). از طرفی مطالعات آماری نشان می‌دهد که بیماری آلزایمر در زنان نسبت به مردان دارای شیوع بالاتری است و کاهش سطح هورمون استروژن بعد از دوران یائسگی در زنان به‌عنوان یک عامل خطرزا محسوب می‌شود (۳۳، ۳۲).

مطالعات متعددی از جمله مطالعهٔ filit و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که استفاده از استروژن می‌تواند سبب کاهش احتمال ابتلاء به این بیماری شود و یا شروع این بیماری را در زنان یائسه به تأخیر بیاندازد (۳۳، ۳۴). بر این اساس، محققین در تلاش هستند تا از روش استروژن درمانی به‌عنوان یکی از گزینه‌های درمانی بیماری آلزایمر استفاده کنند، اگرچه عواملی مانند سن، استعمال دخانیات، وضعیت یائسگی، میزان و نوع مصرف هورمون استروژن بر میزان اثربخشی هورمون درمانی تأثیر می‌گذارند (۳۶، ۳۵). درمان با هورمون استروژن در مراحل اولیهٔ بیماری و به مدت طولانی به میزان مؤثری ابتلاء به بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد (۳۷).

نشان داده شده است که 17β-estradiol می‌تواند تکثیر سلول‌ها را تحریک کند و به نحو چشمگیری بتا آمیلوئید و سمیت وابسته به H_2O_2 را خنثی کند. اثر حفاظتی استروژن در سلول‌های بنیادی عصبی جنینی کشت شده در محیط آزمایشگاه با مهار فعالیت آپوپتوزی القاء شده در اثر بتا آمیلوئید همراه است و سبب مهار فعالیت کاسپاز ۳ می‌شود، همچنین بیان سلادین -۱ در این سلول‌ها نشان داده شده است (۸). Peri و همکاران نشان دادند سلادین -۱ یک میانجی اساسی برای عملکرد محافظتی استروژن در مغز است (۹). استروژن‌ها دارای نقش حفاظتی برای نورون می‌باشند و بیان سلادین -۱ را تحریک می‌کند (۳۹، ۳۸).

رابطهٔ سلادین -۱ و هورمون تیروئید

هورمون تیروئید در دوران جنینی به‌خصوص در طی روند تشکیل مغز نقش بسیار مهمی دارد. این هورمون سبب بیان ژن‌هایی شده که در مهاجرت سلول، میلین‌سازی و تمایز نورونی نقش دارند (۴۰). سلادین -۱ ممکن است جهت عملکرد هورمون تیروئید در بافت عصبی به‌عنوان واسطه عمل کند (۸، ۴). T3 و به میزان کمتری T4 به طور قابل ملاحظه‌ای بیان سلادین -۱ را در نورون‌های تمایز یافته از سلول‌های بنیادی عصبی و مزانشیمی افزایش می‌دهند و به دنبال آن فرایند آپوپتوز را در این سلول‌های تمایز یافته مهار می‌کند (۸).

رابطهٔ سلادین -۱ و پروتئین S100ß

S100ß یک نوع پروتئین متصل شونده به کلسیم است و عمدتاً از زیر گروهی از آستروسیت‌های بالغ احاطه کنندهٔ عروق خونی ترشح می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی در حال تکوین، S100ß به‌عنوان یک عامل نوروتروفیک عمل می‌کند. در بالغین میزان این پروتئین معمولاً به دلیل آسیب به سیستم عصبی افزایش می‌یابد. بنابراین پروتئین S100ß به‌عنوان نشانگری برای ارزیابی این آسیب مطرح بوده و نتایج قابل توجهی به لحاظ عامل پیشگویی کنندهٔ آسیب مغزی توسط این پروتئین در تحقیقات مختلف نشان داده شده است (۴۱). میزان S100ß در بیماری‌های التهابی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[25] افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده شده که بیان این ژن در بیماری آلزایمر تغییر می‌کند (۴۲). در مطالعهٔ Hosseinzadeh و همکاران ارتباط بین کاهش سطح سرمی پروتئین S100ß و کاهش بیان ژن سلادین -۱در مدل موشی بیماری آلزایمری تعیین شد. از آنجایی که اندازه‌گیری و سنجش شاخص‌های

[24] Norditropin
[25] Neurodegenerative

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

آسیب نورونی در بافت مغز به آسانی امکان پذیر نیست در این مطالعه پیشنهاد شد که بررسی تغییرات سطح سرمی پروتئین S100ß به واسطهٔ ارتباط با بیان سلادین -۱ می‌تواند به‌عنوان معیاری برای تشخیص صدمهٔ نورونی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد (۴۳).

سلادین -۱ و سلول‌های بنیادی

مناطق هیپوکامپ و ناحیهٔ تحت بطنی در مغز بیماران آلزایمری تحت تأثیر قرار می‌گیرند و این مناطق در مغز انسان سالم دارای سلول‌های بنیادی با فعالیت بالقوهٔ نوروژنیک و قابلیت مهاجرت به نواحی مختلف مغز می‌باشند این دو مسئله منجر به پیشنهاد فرضیه‌ای شد که سلادین -۱ ممکن است یک محصول غالب سلول‌های بنیادی این نواحی باشد. از این رو محققین به مقایسهٔ بیان این ژن در سلول‌های بنیادی و سلول‌های عصبی تمایز یافته از آن‌ها پرداختند. Peri و همکاران نشان دادند که در سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی ژن سلادین -۱ بیان می‌شود و با تمایز این سلول به نورون بالغ سطح بیان آن به صورت چشمگیری کاهش می‌یابد. Benvenuti و همکاران نشان دادند که بیان سلادین -۱ در طی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عصبی کاهش می‌یابد. همچنین آن‌ها نشان دادند که میزان کلسترول بعد از تمایز کاهش می‌یابد. از آن جا که سلادین -۱ به فراوانی توسط سلول‌های بنیادی بیان می‌شود، کاهش بیان سلادین -۱ در آلزایمر ممکن است به علت تغییر در تعداد سلول‌های چند توان باشد (۲). از طرفی با توجه به این مسئله که هیپوکامپ و ناحیهٔ تحت بطنی مناطق منحصر به فردی در مغز بزرگسالان بوده که حاوی سلول‌های بنیادی با پتانسیل نوروژنیک هستند و در روند بیماری آلزایمر دچار تغییر می‌شوند، این فرضیه تقویت می‌شود که این نواحی منبع غالب سلادین -۱ در مغز طبیعی می‌باشد (۳). گیلانچی و همکاران بیان ژن سلادین -۱ را در سلول‌های بنیادی مشتق از فولیکول مو بررسی کردند و مطالعهٔ آن‌ها نشان داد که این سلول‌ها سلادین -۱ را بیان می‌کنند (۴۴). نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته بر روی بیان سلادین -۱ در سلول‌های بنیادی نشان می‌دهد که این سلول‌ها احتمالاً می‌توانند در آینده در سلول درمانی برای بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

Greeve و همکاران برای اولین بار در سال ۲۰۰۰ ژن سلادین -۱ را معرفی کردند. این ژن به میزان بالایی در سلول‌های عصبی مغز پستانداران بیان می‌شود. سلادین -۱ علاوه بر فعالیت آنزیمی دارای اثرات آنتی اکسیدانی نیز می‌باشد. همچنین این پروتئین به دلیل داشتن خواص ضد آپوپتوزی به‌عنوان یک عامل محافظ نورونی جدید در نظر گرفته می‌شود (۹). این پروتئین از سلول‌های عصبی در برابر بتا آمیلوئید و آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو با مهار کاسپاز ۳ محافظت می‌کند. با توجه به ویژگی‌های این پروتئین می‌توان از آن به‌عنوان معیاری برای شناسایی تحلیل سلول‌های عصبی نام برد (۴۵). Benvenuti و همکاران سطح بالایی از بیان سلادین - ۱در هیپوکامپ انسان بالغ و نخاع را نشان دادند و همان‌طور که می‌دانیم این نواحی دارای سلول‌های بنیادی عصبی با فعالیت نوروژنیک هستند (۲). این یافته‌ها منجر به ایجاد این فرضیه شد که نقص در بیان سلادین -۱ در مناطق آسیب‌پذیر مغز در افراد آلزایمری ممکن است به علت اختلال در سلول‌های بنیادی این مناطق باشد و کاهش بیان سلادین -۱ در بیماری آلزایمر ممکن است به دلیل تغییر در ویژگی‌های نوروژنیک و به دنبال آن آسیب عصبی مغز افراد بزرگسال باشد (۹). یکی دیگر از فرضیاتی که برای کاهش بیان سلادین -۱ در بیماری آلزایمر مطرح می‌شود تغییر در الگوی متیلاسیون در ژن سلادین -۱ در مغز این افراد است (۴۶).

بررسی‌های متعددی نشان دادند که میزان کلسترول سلول می‌تواند در تشکیل آمیلوئید بتا اثر بگذارد. همچنین در غشاء نورون‌های قشر مغز بیماران آلزایمری و در نورون‌های ناحیهٔ هیپوکامپ جوندگان، با کاهش متوسط کلسترول، واکنش بین آنزیم بتا سکرتاز و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تسهیل یافته و در نتیجه منجر به تولید بالای آمیلوئید بتا می‌شود. Samara و همکاران نشان دادند که علاوه بر تغییرات بیان این ژن در مغز افراد آلزایمری بیان آن در مغز بیماران هانتیگتونی نیز تغییر می‌یابد (۴۷) Ramos و همکاران نشان دادند سیمواستاتین[26] که از گروه داروهای استاتین است و باعث کاهش کلسترول خون می‌شوند، بیان ژن سلادین -۱ را تعدیل می‌کند (۴۸). تحقیقات بر روی بیان ژن سلادین -۱ در سلول‌های بنیادی نشان داد که این ژن به میزان زیادی در سلول‌های بنیادی بیان می‌شود. از طرفی سطح بیان آن به محض القاء شدن سلول‌های بنیادی برای تمایز به نورون بالغ به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. بنابراین این فرضیه مطرح می‌شود که فقدان بیان سلادین -۱ در نواحی آسیب دیدهٔ مغز افراد مبتلا به آلزایمر می‌تواند ناشی از تغییرات ایجاد شده در سلول‌های عصبی نواحی آسیب دیده باشد (۴۹).

[26] Simvastatin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

منابع

1. Waterham HR, Koster J, Romeijn GJ, Hennekam RC, Vreken P, Andersson HC, et al. Mutations in the 3beta-hydroxysterol Delta24-reductase gene cause desmosterolosis, an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis. Am J Hum Genet. 2001; 69(4): 685-94.

2. Benvenuti S, Saccardi R, Luciani P, Urbani S, Deledda C, Cellai I, et al. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells: changes in the expression of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. Exp Cell Res. 2006; 312(13): 2592-604.

3. Greeve I, Hermans-Borgmeyer I, Brellinger C, Kasper D, Gomez-Isla T, Behl C, et al. The human DIMINUTO/DWARF1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer's disease-associated neurodegeneration and oxidative stress. J Neurosci. 2000; 20(19): 7345-52.

4. Benvenuti S, Luciani P, Cellai I, Deledda C, Baglioni S, Saccardi R, et al, Thyroid hormones promote cell differentiation and up-regulate the expression of the seladin-1 gene in in vitro models of human neuronal precursors. J Endocrinol. 2008; 197(2): 437-46.

5. Miller LD, Park KS, Guo QM, Alkharouf NW, Malek RL, Lee NH, et al. Silencing of Wnt signaling and activation of multiple metabolic pathways in response to thyroid hormone-stimulated cell proliferation. Mol Cell Biol. 2001; 21(19): 6626-39.

6. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiology News. 2001; 81(2): 741-66.

7. Lu X, Kambe F, Cao X, Kozaki Y, Kaji T, Ishii T, et al. 3β-Hydroxysteroid-Δ24 reductase is a hydrogen peroxide scavenger, protecting cells from oxidative stress-induced apoptosis. Endocrinology. 2008; 149(7): 3267-73.

8. Peri A. Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. J Mol Endocrinol. 2008; 41(5): 251-61.

9. Peri A, Danza G, Benvenuti S, Luciani P, Deledda C, Rosati F, et al. New insights on the neuroprotective role of sterols and sex steroids: the seladin-1/DHCR24 paradigm. Front Neuroendocrinol. 2009; 30(2): 119-29.

10. Iivonen S, Hiltunen M, Alafuzoff I, Mannermaa A, Kerokoski P, Puoliväli J, et al. Seladin-1 transcription is linked to neuronal degeneration in Alzheimer's disease. Neuroscience. 2002; 113(2): 301-10.

11. Drzewińska J, Pułaski L, Soszyński M, Bartosz G. Seladin-1/DHCR24: a key protein of cell homeostasis and cholesterol biosynthesis. Postepy Hig Med Dosw. 2008; 63: 318-30.

12. Fitz Patrick DR, Keeling JW, Evans MJ, Kan AE, Bell JE, Porteous ME, et al. Clinical phenotype of desmosterolosis. Am J Med Genet. 1998; 75(2): 145-52.

13. Schaaf CP, Koster J, Katsonis P, Kratz L, Shchelochkov OA, Scaglia F, et al. Desmosterolosis-phenotypic and molecular characterization of a third case and review of the literature. Am J Med Genet A Part A? 2011; 155(7): 1597-604.

14. Herman GE. Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformation syndromes. Hum Mol Genet. 2003; 12(1): R75-R88.

15.Klahre U, Noguchi T, Fujioka S, Takatsuto S, Yokota T, Nomura T, et al. The arabidopsis DIMINUTO/DWARF1 gene encodes a protein involved in steroid synthesis. Plant Cell. 1998; 10(10): 1677-90.

16. Cecchi C, Rosati F, Pensalfini A, Formigli L, Nosi D, Liguri G, et al. Seladin-1/DHCR24 protects neuroblastoma cells against Aβ toxicity by increasing membrane cholesterol content. J Cell Mol Med. 2008; 12(5b): 1990-2002.

17. Abad-Rodriguez J, Ledesma MD, Craessaerts K, Perga S, Medina M, Delacourte A. Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. J Cell Biol. 2004; 167(5): 953-60.

18. Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M. Crosstalk between thyroid hormone receptor and liver X receptor in the regulation of selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression. PloS One. 2013; 8(1): e54901.

19. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G .Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol. 2013; 9(2): 106-18.

20. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. Int Psychogeriatr. 2016: p. 1.

21. Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. Nat Rev Neurosci. 2011; 12(5): 284-96.

22. Arispe N1, Doh M, Plasma membrane cholesterol controls the cytotoxicity of Alzheimer's disease AβP (1-40) and (1-42) peptides. FASEB J. 2002; 16(12): 1526-36.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

23. Yao JK, Wengenack TM, Curran GL, Poduslo JF. Reduced membrane lipids in the cortex of Alzheimer's disease transgenic mice. Neurochem Res. 2009; 34(1): 102-8.

24. Alipour F, Borhani Haghighi M, Pasand Mojdeh H.The Role of stem cell therapy in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2016; 4(2): 87-97

25. Liang WS, Dunckley T, Beach TG, Grover A, Mastroeni D, Ramsey K, et al. Altered neuronal gene expression in brain regions differentially affected by Alzheimer's disease: a reference data set. Physiol Genomics. 2008; 33(2): 240-56.

26. Wu C, Miloslavskaya I, Demontis S, Maestro R, Galaktionov K. Regulation of cellular response to oncogenic and oxidative stress by Seladin-1. Nature. 2004; 432(7017): 640-5.

27. Kuehnle K, Crameri A, Kälin RE, Luciani P, Benvenuti S, Peri A, et al. Prosurvival effect of DHCR24/Seladin-1 in acute and chronic responses to oxidative stress. Mol Cell Biol. 2008; 28(2): 539-50.

28. Tsukiyama-Kohara K. Role of oxidative stress in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis C virus. Int J Mol Sci. 2012; 13(11): 15271-8.

29. Hernández-Jiménez M, Martínez-López D, Gabandé-Rodríguez E, Martín-Segura A, Lizasoain I, Ledesma MD. Seladin-1/DHCR24 is neuroprotective by associating EAAT2 glutamate transporter to lipid rafts in experimental stroke. Stroke. 2016; 47(1): 206-13.

30. Behl C. Estrogen can protect neurons: modes of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002; 83(1): 195-7.

31. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. Endocrine Reviews. 2006; 27(6): 575-605.

32. Lee JH, Jiang Y, Han DH, Shin SK, Choi WH, Lee MJ. Targeting estrogen receptors for the treatment of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2014; 49(1): 39-49.

33. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. Horm Behav Hormones and Behavior. 2013; 63(2): 301-7.

34. Fillit HM. The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease. Arch Intern Med. 2002; 162(17): 1934-42.

35. LeBlanc A. Estrogen and Alzheimer's disease. CURR OPIN INVEST DR (London, England: 2000). 2002; 3(5): 768-73.

36. Silva I, Naftolin F, Brain health and cognitive and mood disorders in ageing women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013; 27(5): 661-72.

37. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the cache county study. JAMA. 2002; 288(17): 2129-3.

38. Peri A, Serio M. Estrogen receptor-mediated neuroprotection: The role of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4(4): 817-24.

39. Peri A. Neuroprotective effects of estrogens: the role of cholesterol. J Endocrinol Invest. 2016; 39(1): 11-8.

40. Luciani P, Deledda C, Rosati F, Benvenuti S, Cellai I, Dichiara F, et al. Seladin-1 is a fundamental mediator of the neuroprotective effects of estrogen in human neuroblast long-term cell cultures. Endocrinology. 2008; 149(9): 4256-66.

41. Anderson DC. Alzheimer's disease biomarkers: more than molecular diagnostics. Drug Dev Res. 2013; 74(2): 92-111.

42. Cirillo C, Capoccia E, Iuvone T, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L, et al. S100B inhibitor pentamidine attenuates reactive gliosis and reduces neuronal loss in a mouse model of alzheimer's disease. Biomed Res Int. 2015.

43. Hosseinzadeh S, Zahmatkesh M, Hassanzadeh Gh-R, Karimian M, Heidari M, Karami M. The correlation of serum S100β protein levels and hippocampal Seladin-1 gene expression in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. Tehran Univ Med J. 2015; 73(8): 569-76.

44. Gilanchi S, Esmaeilzade B, Eidi A, Barati M, Mehrabi S, Moghani Ghoroghi F, et al. Neuronal differentiation of rat hair follicle stem cells: the involvement of the neuroprotective factor Seladin-1 (DHCR24). Iran Biomed J. 2014; 18(3): 136.

45. Kodukula Anderson DC, Kodukula K, Biomarkers in pharmacology and drug discovery. Biochem Pharmacol. 2014; 87(1): 172-88.

46. Simi L, Malentacchi F, Luciani P, Gelmini S, Deledda C, Arvia R, et al. Seladin-1 expression is regulated by promoter methylation in adrenal cancer. BMC Cancer. 2010; 10(1): 201.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]

47. Samara A, Galbiati M, Luciani P, Deledda C, Messi E, Peri A, et al. Altered expression of 3-betahydroxysterol delta-24-reductase/selective Alzheimer's disease indicator-1 gene in Huntington's disease models. J Endocrinol Invest. 2014; 37(8): 729-37.

48. Ramos MC, Sierra S, Ramirez C, Velasco J, Burgos JS. Simvastatin modulates the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. J Alzheimers Dis. 2012; 28(2): 297-301.

49. Benvenuti S, Luciani P, Vannelli GB, Gelmini S, Franceschi E, Serio M, et al. Estrogen and SERMs exert neuroprotective effects and stimulate the expression of seladin-1, a recently discovered anti-apoptotic gene, in human neuroblast long-term cell cultures. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 1775-82.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.88]