IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۱، دوره ۶، پیاپی ۱۶، صفحه ۴۲-۲۸

مقاله مروری

مروری بر نقش آنزیم پرولیل ایزومراز Pin1 در بیماری آلزایمر

پریا خدابخش[۱]، افسانه عسگری طایی[۲]، سیاوش پرورده[۱]، صفورا پورنجف[۲]، لیلا درگاهی[۳*]

۱. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۱۷ بهمن ۱۴۰۰ پذیرش: ۲۷ فروردین ۱۴۰۱

چکیده

طی سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری نقش ضروری آنزیم پرولیل ایزومراز Pin1 در محافظت در برابر نورودژنراسیون وابسته به سن در بیماری آلزایمر مطرح کرده‌اند. این آنزیم در تغییر ساختار فضایی دو پروتئین کلیدی شامل پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و پروتئین تائو از شکلی با اختلال عملکردی (سیس) به شکلی دارای عملکرد صحیح (ترانس) دخیل است. پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک APP، بازیابی عملکرد تائو در پایداری میکروتوبول‌ها و تحریک دفسفریلاسیون تائو از نتایج اصلی عملکرد فیزیولوژیک این آنزیم است. در بیماری آلزایمر، با فقدان عملکرد Pin1 سرعت ایزومریزاسیون کاهش یافته که پیشبرد مسیر آمیلوئیدوژنیک و القای تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری (NFTs) را در پی دارد. هنوز راجع به مکانیسم‌های دقیق ملکولی اختلال تنظیم Pin1 در آلزایمر، اطلاعات دقیقی بدست نیامده است. با وجود این، یافته‌ها نشان می‌دهند که احتمالاً Pin1 یک هدف جدید در درمان بیماری آلزایمر در مراحل اولیه باشد و مطالعه تنظیم بیان آن در نورون‌ها می‌تواند در دستیابی به این هدف کمک کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، Pin1، پروتئین تائو، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید

مقدمه

در حال حاضر، بالغ بر ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان از زوال عقل رنج می برند و انتظار می‌رود این تعداد تا سال ۲۰۵۰ بیش از ۳ برابر شود. بیماری آلزایمر شایعترین نوع زوال عقل به‌حساب می‌آید که در ۶۰٪ تا ۷۰٪ افراد مبتلا به زوال عقل، مشاهده می‌شود [۱]. اگرچه پلاک‌های آمیلوئید بتا (Aβ)[1] و کلاف‌های نوروفیبریلاری (NFTs)[2] به‌عنوان عوامل نوروتوکسیک و مسئول از بین رفتن نورون‌ها و سیناپس‌ها در مغز بیماران آلزایمر درنظر گرفته می‌شوند، اما هنوز اتیولوژی این بیماری روشن نشده است [۲]. کشف مکانیسم‌های دخیل در بیماری‌زایی آلزایمر به منظور شناسایی و طراحی استراتژی‌های موفقیت آمیز برای به تأخیر انداختن و حتی متوقف‌کردن اختلال حافظه و سرانجام زوال عقل بسیار حائز اهمیت می‌باشد. بسیاری از مولکول‌های کلیدی در حفظ سلامت نورونی، با افزایش سن طی فرآیند انتروپی یا بی‌نظمی ترمودینامیک آسیب می‌بینند. این پدیده باعث از بین رفتن هماهنگی مولکولی آنزیم‌ها و سایر پروتئین‌ها شده و به نوبه‌خود اختلال در متابولیسم سلولی، ترمیم DNA، و بسیاری دیگر از عملکردهای حیاتی سلول را در پی دارد [۳]. Pin1[3] آنزیمی است که اخیراً مورد توجه قرار گرفته و به‌نظر می‌رسد ازطریق تصحیح تغییرات وابسته به سن در شکل پروتئین‌های کلیدی، نقش مهمی را در فرایند افزایش سن طبیعی و حفاظت نورونی ایفا می‌کند [۴]. موش‌هایی با نقص Pin1، در میانسالی طبیعی بوده و سپس به سرعت شروع به پیرشدن می‌کنند. این موش‌ها در کنار انواع شرایط مرتبط با افزایش سن همچون پوکی استخوان، پاتولوژی‌های وابسته به سن Aβ و تائو، و نیز انحطاط نورونی را نیز نشان می‌دهند. شواهد قابل قبولی مبنی

[1] Amyloid beta
[2] Neurofibrillary tangles
[3] Peptidylprolyl Cis/Trans Isomerase, NIMA-Interacting 1

* نویسنده مسئول مکاتبات: l.dargahi@sbmu.ac.ir (ORCID: 0000-0001-7777-5435)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

بر نقش اساسی Pin1 در حفظ تائو و پروتئین پیش از آمیلوئید (APP)[4] در یک شکل سالم و عملکردی در مواجهه با اختلالات نورونی وابسته به سن و بیماری وجود دارد [۸-۵]. در این مقاله مروری، سعی بر آن شده است که در ابتدا به بررسی بیماری آلزایمر، مشخصه‌های آسیب عصبی، و اهداف درمانی در این بیماری پرداخته شود. در ادامه، درمورد آنزیم ایزومراز Pin1 و نقش‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک آن در بیماری آلزایمر مباحثی ارائه می‌گردد.

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل است که اولین بار توسط روانپزشک آلمانی به نام Alois Alzheimer در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی شد. شیوع آلزایمر در کشور ما در بین جمعیت ۶۷-۷۸ سال، حدود ۲/۳ درصد تخمین زده شده است [۹]. با توجه به روند رو به رشد جمعیت سالمند و افزایش امید به زندگی، انتظار می‌رود که ۱۰-۸٪ افراد مسن در ایران طی دو دهه آینده تحت تأثیر بیماری آلزایمر قرار گیرند و بی‌شک این مسئله به غیر از اثرات اجتماعی عظیم خود، به یک معضل اقتصادی در نظام سلامت تبدیل خواهد شد [۱۰].

تظاهرات بالینی بیماری شامل کاهش پیش‌رونده حافظه، اختلالات شناختی و تغییرات رفتاری همچون آگنوزی[5]، آفازی[6]، آپراکسی[7]، توهم، کاهش فعالیت‌های اجتماعی، و ازدست‌دادن عملکردهایی مانند تفکر، قضاوت، و حل مشکلات است. این اختلالات تدریجی بوده و توانایی فرد برای انجام فعالیت‌های روزانه را مختل می‌کند [۱۱]. ناهنجاری‌های مورفولوژیکی شامل آتروفی منتشر، عمیق‌شدن و عریض شدن شیارها، کاهش ضخامت کورتیکال و حجم ماده سفید، بزرگ‌شدن بطن‌ها، و کوچک‌شدن شکنج‌ها در مغز بیماران مشاهده می‌شود [۱۲] که با مشخصه‌های آسیب عصبی از جمله رسوبات خارج سلولی متشکل از پلاک‌های Aβ و تجمعات داخل سلولی NFTs حاوی تائوی هیپرفسفریله[8]، مرگ نورون‌ها و ازبین‌رفتن اتصالات سیناپسی همراه است [۱۳].

[4] Amyloid precursor protein
[5] Agnosia
[6] Aphasia
[7] Apraxia
[8] Hyper-phosphorylated Tau

به‌طورکلی، این بیماری به دو نوع زودرس و دیررس طبقه‌بندی می‌شود. علائم بیماری آلزایمر زودرس (EOAD)[9] که قبل از سن ۶۰ سالگی آغاز شده، که حدود ۵٪ از بیماران را تشکیل می‌دهد و موتاسیون در ژن‌های پرسنیلین ۱ و ۲ (PS-1,2) و APP در ایجاد اشکال ژنتیکی بیماری آلزایمر زودرس نقش دارند [۱۴]. اما علائم آلزایمر دیررس (LOAD)[10] در سنین بالای ۶۵ سالگی بروز پیدا می‌کند و تقریبا ۹۵٪ از افراد مبتلا را در بر می‌گیرد. در این نوع آلزایمر، سن ریسک فاکتور اصلی است و بعد از ۶۵ سالگی به ازای هر ۵ سال افزایش سن، احتمال ابتلا به آلزایمر دو برابر می‌شود [۱]. علاوه‌بر سالخوردگی، مطالعات فاکتورهای خطر دیگری را نیز پیشنهاد می‌کنند. فاکتورهای ژنتیکی مانند هوموزیگوت بودن در واریانت 4ε ژن آپولیپوپروتئین (ApoE4)، بیماری‌های عروقی مثل آرترواسکلروز، هیپرکلسترومی و بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، فشار خون، افسردگی، چاقی، آسیب‌های تروماتیک مغزی، سکته‌های مغزی، استرس، سیگار کشیدن، عفونت، و دیابت نوع ۲ به عنوان فاکتورهای خطر بیماری آلزایمر مطرح شده‌اند [۱۵]. اگرچه ظهور پلاک‌های Aβ و NFTs در مناطق مختلف مغز نظیر کورتکس فرونتال و سیستم لیمبیک از بارزترین مشخصه‌های اصلی در نوروپاتولوژی آلزایمر هستند، اما اتیولوژی و زنجیره‌ی پاتوژنز بیماری هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. علاوه بر Aβ و NFTs، مسیرهای مولکولی بسیاری شامل عدم هومئوستاز کلسیم، اختلال در عملکرد میتوکندری، فاکتورهای نوروتروفیک، نوروترانسمیترها، استرس اکسیداتیو، عدم تعادل بین کیناز و فسفاتازها و غیره منجر به تخریب سیناپس و مرگ نورونی می‌شوند که این مسیرها با هم برهم‌کنش داشته و در نتیجه نمی‌توان فرضیهٔ واحدی را برای اتیولوژی مولکولی بیماری آلزایمر ارائه داد [۱۶].

پاتولوژی بیماری آلزایمر

پلاک‌های آمیلوئید بتا

حضور پلاک‌های Aβ در مغز یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آسیب عصبی در بیماری آلزایمر است. Aβ یک پپتید با وزن ملکولی ۴ کیلودالتون و دارای ۳۶ تا ۴۳ اسیدآمینه است که در اشکال مونومری، الیگومری و درنهایت تجمعات بزرگی از

[9] Early onset alzheimer's disease
[10] Late onset alzheimer's disease

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

پپتیدهای رشته‌ای دیده شده و در نتیجه برش آنزیمی از APP ایجاد می‌شود. ژن APP روی کروموزوم ۲۱ قرار داشته و پروتئین آن ۷۷۰ اسید آمینه دارد [۱۷]. APP یک پروتئین عرض غشایی است که در غشای‌سلولی در نواحی دندریت، جسم‌سلولی و آکسون نورون‌ها قرار دارد. در شرایط فیزیولوژیک، APP به‌عنوان یک مولکول چسبندگی عمل کرده و در اتصالات سلولی، رشد سلول، رشد زوائد نورونی، مهاجرت نورونی، سیناپتوژنز، پلاستیسیته سیناپسی و بقای سلول نقش دارد [۱۸]. این پروتئین به دو روش پردازش غیرآمیلوئید و ژنیک و پردازش آمیلوئیدوژنیک و به واسطه عملکرد سه پروتئاز آلفا، بتا، و گاما سکرتاز برش داده می‌شود. در پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک، ابتدا آلفا-سکرتاز APP را در داخل سکانس Aβ به دو قطعه برش می‌زند، درنتیجه از تولید آن جلوگیری می‌کند. یکی از این قطعات، ناحیه خارج سلولی و محلولی به نام sAPPα بوده و قطعه دیگر که ۸۳ اسید آمینه دارد، قطعه C83 می‌باشد که توسط آنزیم گاما–سکرتاز برش داده شده و در نهایت منجر به تولید قطعات P3 و قطعه C ترمینال داخل سلولی به‌نام AICD می‌شود [۱۹]. در پردازش آمیلوئیدوژنیک، در ابتدا، APP به‌وسیله آنزیم بتا-سکرتاز به قطعه خارج‌سلولی محلولی به نام sAPPβ و قطعه c ترمینال به نام C99 یا β-CTF که دارای ۹۹ اسید آمینه است، برش داده می‌شود. سپس C99 به وسیله گاما-سکرتاز برش داده می‌شود که پپتید Aβ و قطعهٔ داخل سلولی با نام AICD می شود. درنهایت، Aβ تولیدشده به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود [۱۷].

فراوانترین نوع پپتید Aβ دارای ۴۰ و ۴۲ آمینواسید می‌باشد که به‌اختصار Aβ40 و Aβ42 نامیده می‌شوند. Aβ42 عامل اصلی تخریب نورون در بیماری آلزایمر بوده و در پلاک‌های آمیلوئیدی قابل تشخیص است. به‌علت ماهیت آبگریزی، Aβ42 تجمع پیدا کرده و دایمر، الیگومر، پروتوفیبریل‌ها و فیبریل‌ها را تشکیل می‌دهد و سرانجام تجمعی از رشته‌ها باعث رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی می‌گردد [۲۰].

کلاف‌های نوروفیبریلاری

NFTs یکی از مهم‌ترین مارکرهای بیماری آلزایمر هستند. فیلامنت‌های مارپیچی جفت (PHFs)[11] مهم‌ترین جزء تشکیل‌دهنده‌ی آن‌ها بوده که از پروتئین‌های تائوی هیپرفسفریله تشکیل شده‌اند. تائو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP)[12] است که به‌طور عمده در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)[13]، به‌ویژه در آکسون و به مقدار کمتر در جسم سلولی و دندریت یافت می‌شود. تائو همچنین به مقدار خیلی کم در سلول‌های آستروسیت و اولیگودندروسیت نیز بیان می‌شود. این پروتئین ۳۵۲ تا ۴۴۱ آمینواسید دارد و توسط ژنی به نام MAPT بیان می‌شود [۲۱]. تائو در تنظیم پایداری میکروتوبول، انتقال آکسونی، تنظیم سیگنالینگ نورونی، حفظ ساختار و عملکرد سیناپسی نقش حیاتی دارد [۱]. در بیماری آلزایمر، پروتئین‌های تائو هیپرفسفریله و فسفریلاسیون‌های غیرطبیعی موجب کاهش اتصال تائو به میکروتوبول می‌شوند، این رویداد ازیک‌طرف منجر به دپلیمریزاسیون پروتئین تائو و از بین‌رفتن آن شده و از طرف دیگر منجر به تجمع آن، تشکیل الیگومر، فیبریل و در نهایت منجر به رسوب آن به صورت NFTs خواهد شد [۱۱] که ابتدا در کورتکس انتورینال و سپس در هیپوکمپ، آمیگدال و بسیاری از نواحی مغز ایجاد می‌شوند [۱۹]. شواهد متعدد نشان داده‌اند که تخریب نورونی و اختلال در عملکرد سیناپس ناشی از NFTs ارتباط نزدیکی با اختلالات شناختی در بیماری آلزایمر دارد. به خوبی به اثبات رسیده است که نقش آسیب‌رسان تائو در روند پیشرفت بیماری آلزایمر بعد از رسوب Aβ ظاهر می‌شود و NFTs، برخلاف پاتولوژی پلاک، ارتباط بهتری با شدت اختلالات شناختی دارد [۱].

اختلال سیناپسی و مرگ نورونی

علاوه‌بر پلاک‌های Aβ و NFTs، یکی دیگر از مارکرهای مهم شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر نقص اولیه در عملکرد سیناپسی و متعاقباً از دست دادن نورون‌ها در نظر گرفته می‌شود. ازدست‌دادن سیناپس‌ها و نورون‌ها در آتروفی ماکروسکوپی کورتیکال در آلزایمر نقش دارند که در اوایل بیماری در شکنج دندانه دار[14] روی می‌دهد [۱۹]. تعداد سیناپس‌های از بین رفته بیشتر از کاهش نورون‌های ناحیه کورتیکال است و درنتیجه به‌نظر می‌رسد که از دست دادن سیناپس‌ها از اولین نشانه‌های پیشرفت بیماری بوده و پیش از مرگ نورونی رخ می‌دهد [۲۲]. در بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تعداد سیناپس‌های کمتری در مقایسه با بیماران در مرحله

[11] Paired helical filaments

[12] Microtubule-associated protein
[13] Central nervous system
[14] Dentate gyrus

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

اختلال شناختی خفیف (MCI)[15] یا افراد سالم وجود دارد [۲۳]. کاهش دانسیته سیناپسی رابطه مستقیمی با شدت آلزایمر دارد. در واقع دانسیته سیناپسی در مقایسه با دو مشخصه NFTs و مرگ نورونی ارتباط بهتری با اختلالات شناختی دارد [۲۲].

مرگ نورونی پس از اختلال عملکرد سیناپسی اتفاق می‌افتد که در مرحله اولیه و پیش بالینی آلزایمر و قبل از تشکیل پلاک‌های Aβ و NFTs، شروع می‌شود و تعداد نورون‌های CA1، سابی‌کولوم و لایه ۲ کورتکس انتورینال کاهش می‌یابد [۱۹]. نواحی که بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند لایه‌های پیرامیدال هیپوکمپ، کورتکس انتوریال و بعضی مناطق نئوکورتکس تمپورال و فرونتال می‌باشند [۲۴]. در مراحل آخر بیماری، روند از دست دادن نورون بر کل مغز تاثیر می‌گذارد و کاهش تعداد نورون‌ها به ویژه در CA1 هیپوکامپ و کورتکس انتورینال، با شدت اختلالات حافظه ارتباط دارند [۲۵].

مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن طولانی‌مدت نورون‌ها در معرض الیگومرهای Aβ می تواند منجر به تجمع گلوتامات در فضاهای سیناپسی و تثبیت گیرنده‌های N–متیل–D–آسپارتات (NMDA)[16] شوند. بنابراین، ممکن است الیگومرهای Aβ بتوانند سمیت تحریکی و متعاقب آن مرگ عصبی را به دنبال داشته باشند. ازسوی‌دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که در معرض قرارگیری طولانی مدت نورون‌های هیپوکامپ با Aβ40 یا Aβ42، با تغییرات بیومکانیکی در این سلول‌ها همراه بوده (ازجمله کاهش الاستیسیته غشای سلولی) که ممکن است با طیف وسیعی از تغییرات عملکردی، ازجمله اختلال در انتقال وزیکولی و فعالیت‌های کانال‌های یونی مرتبط باشد و بنابراین بروز این تغییرات نیز احتمالاً در مرگ سلول‌های عصبی موثر است. همچنین پیشنهاد می‌شود که Aβ نقش مهمی در تحریک آپوپتوز نورونی و فعالسازی مسیرهای منتهی به آپوپتوز در بیماران ایفا می‌کند [۲۶].

مطالعات رابطه بین تعداد NFTs و میزان مرگ نورونی در هر ناحیه از مغز را نشان داده‌اند و از دست دادن نورون‌ها به موازات توزیع NFTs می‌باشد [۲۷]. کاهش قابل توجهی در تعداد نورون‌های هیپوکامپ و کورتکس بیماران زوال عقل مرتبط با آلزایمر وجود دارد که در افراد مبتلا بدون علامت مشاهده نمی‌شود [۲۸]. تائو در شکل هیپرفسفریله و ناکارآمد خود از میکروتوبول‌ها جدا شده و در نتیجه ساختار اسکلت سلولی نورون را به خطر می‌اندازد. پروتئین‌های تائوی جدا شده در سیتوزول مستعد تشکیل توده‌ها و تجمعات NFTs هستند، که نمی‌توانند توسط سیستم پروتئازوم یا سیستم اتوفاژیک تجزیه شوند و در نتیجه منجر به اختلالات جدی در نورون‌ها می‌شوند. علاوه بر این، تائو با پروتئین پیش سیناپسی سیناپتوگیرین۳[17] تعامل دارد. بنابراین، اختلال عملکرد تائو ممکن است منجر به نقص در آزادسازی سیناپسی شود. تائو همچنین می‌تواند با PSD-95 و Fyn جهت تثبیت گیرنده‌های NMDA در فضای پس‌سیناپسی تعامل داشته و سمیت تحریکی را تقویت می‌کند. ازسوی‌دیگر، فعال‌سازی طولانی‌مدت گیرنده NMDA ممکن است منجر به هجوم بیش‌ازحد Ca^{2+} ازطریق همان گیرنده شده که اختلال عملکرد میتوکندری و در نهایت مرگ سلولی را درپی دارد [۲۶].

مطالعات دیگر نیز شواهدی را در جهت حمایت از تاثیر وضعیت فسفوریلاسیون تائو بر القای مرگ سلولی آپوپتوز ارائه کرده‌اند. جالب اینجاست که در مخالفت با این تصور کلی که فسفوریلاسیون تائو می‌تواند تشکیل تجمعات NFTs را افزایش دهد و سمیت سلولی آن را تقویت کند، برخی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که فسفریل‌زدایی تائو روند آپوپتوز را تشدید کرده و برعکس، فسفوریلاسیون تائو می‌تواند از نورون‌ها در برابر مرگ حاد محافظت کند. با تمام این استدلال‌های اثبات نشده، باید تشخیص داد که آنچه که در واقعیت اتفاق می‌افتد، پیچیده‌تر خواهد بود، زیرا فسفوریلاسیون تائو در نواحی مختلف می‌تواند تأثیر متنوعی بر سیگنال‌دهی پایین دستی داشته باشد که احتمالاً مسیرهای مرگ سلولی را تغییر می‌دهد [۲۶].

آسیب اکسیداتیو

مغز بیشترین میزان مصرف اکسیژن را در مقایسه با سایر ارگان‌های بدن دارد، در نتیجه نسبت به آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیرتر است. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[18] نقش مهمی در آسیب اکسیداتیو به پروتئین‌ها داشته و به دلیل اثرات زیان‌بار خود بر پیشرفت فرآیندهای آمیلوئیدوزیس و تائوپاتی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند.

[15] Mild cognitive impairment
[16] N-methyl-D-aspartate
[17] synaptogyrin-3
[18] Reactive oxygen species

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

تجمعات Aβ باعث افزایش قابل‌توجهی در تولید ROS می‌شود که به شدت بر متابولیسم سلول‌های عصبی تأثیر می‌گذارد [۲۹]. سطوح بالای ROS باعث آسیب اکسیداتیو به پپتیدهای Aβ و مولکول‌های اطراف می‌شود. در عین حال، می‌تواند منجر به تجمع بیشتر ROS شده و در نهایت یک سیکل معیوب را تشکیل دهد. محققان دریافته‌اند که پروتئین‌های اکسید شده در مراحل اولیه بیماری آلزایمر قابل‌مشاهده هستند. اکسیداسیون پروتئین و لیپید عمدتاً در نواحی مغزی غنی از Aβ رخ می‌دهد، درحالی‌که در مناطق با سطوح Aβ پایین تر، سطوح قابل‌توجهی از مارکرهای استرس اکسیداتیو مشاهده نمی‌شود [۳۰]. به‌نظرمی‌رسد افزایش غلظت Aβ ارتباط نزدیکی با اکسیداسیون پروتئین، لیپید و اسید نوکلئیک در هیپوکامپ و قشر مغز دارد. اخیراً گزارش شده است که Aβ ازطریق nox2 استرس اکسیداتیو را القا می‌کند و مصرف گلوکز سلولی را به‌شدت کاهش می‌دهد که منجر به بیش‌فعالی شبکه عصبی و ناهنجاری‌های رفتاری در موش می‌شود [۳۱]. این مطالعات نشان می‌دهد که رابطه مستقیمی بین آسیب اکسیداتیو و تولید Aβ وجود دارد.

استرس اکسیداتیو در ایجاد تائوپاتی نیز نقش دارد. به‌نظر می‌رسد سلول‌هایی که پروتئین تائو را بیش از حد بیان می‌کنند، نسبت به ROS آسیب‌پذیرتر هستند، که احتمالاً ناشی از کاهش پراکسی‌زوم است [۳۲]. ازسویی‌دیگر، تائو می‌تواند به‌طور موثری تولید ROS را در میتوکندری القا کند. تائو به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بر عملکرد و انتقال میتوکندری در امتداد آکسون تأثیر گذاشته و منجر به کاهش و اختلال عملکرد میتوکندری‌ها در پایانه‌های پیش سیناپسی شده که با پیامدهای زیان‌آوری همراه است. براساس مطالعات صورت گرفته بر مغز بیماران، تائوی فسفریله با کانال آنیونی وابسته به ولتاژ نوع ۱ (VDAC1)[19] واکنش داده و باعث اختلال عملکرد میتوکندری می‌شود [۳۳]. همچنین فسفوریلاسیون بیش از حد تائو با کاهش فعالیت کمپلکس I همراه بوده و باعث کاهش تولید ATP، افزایش در ROS، اتلاف پتانسیل غشای میتوکندری، تجزیه میتوکندری می‌شود. علاوه بر این، مطالعاتی نیز تاثیر استرس میتوکندریایی در القای هیپرفسفوریلاسیون تائو نشان داده‌اند [۳۴]. بنابراین نتایج این مطالعات ارتباط پیچیده بین آسیب‌شناسی مرتبط با پروتئین تائو و اختلال عملکرد میتوکندری و نیز آسیب اکسیداتیو را در بیماری آلزایمر متذکر می‌شوند.

در انتقال‌دهنده‌های عصبی

تصور می‌شود که در بیماری آلزایمر ناهنجاری‌هایی نیز در سطح انتقال‌دهنده‌های عصبی، خصوصاً به‌دنبال ازدست‌دادن نورون‌ها، اتفاق می‌افتد که می‌توان به‌شرح زیر خلاصه کرد:

استیل کولین

در مغز بیماران آلزایمر عمدتاً انحطاط نورون‌های کولینرژیک در هسته مینرت[20]، بزرگترین هسته کولینرژیک، و سایر هسته‌های قاعده‌ای مشاهده می‌شود. این شرایط با کاهش فعالیت کولین‌استیل‌ترانسفراز، آنزیم مسئول سنتز استیل‌کولین، مرتبط بوده که با اختلالات شناختی نیز همراه است. بنابراین درمان‌هایی با هدف بهبود عملکرد سیستم کولینرژیک، ممکن است اختلال شناختی را در برخی از بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش دهند.

سروتونین

غلظت سروتونین و متابولیت‌های آن در نواحی قشر مغز و هیپوکامپ کاهش می‌یابد. علاوه‌براین تعداد گیرنده‌های سروتونینی $5HT_2$ نیز در مغز بیماران آلزایمر کمتر از افراد سالم تخمین زده می‌شود.

دوپامین

غلظت دوپامین در قشر مغز و گانگلیون‌های قاعده‌ای کاهش می‌یابد و احتمالاً دومی مسئول پارکینسونیسمی است که بیماران مبتلا به آلزایمر ممکن است تجربه کنند.

نوراپی نفرین

غلظت دوپامین هیدروکسیلاز در قشر مغزی کاهش یافته و متعاقباً از سطح نوراپی‌نفرین کاسته می‌شود.

اسیدهای آمینه تحریک کننده و بازدارنده

غلظت اسید آمینه تحریک‌کننده گلوتامات و گیرنده‌های NMDA آن، و همچنین سطوح انتقال‌دهنده‌عصبی

[19] Voltage-dependent anion-selective channel protein 1

[20] Meynert

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

مهارکننده اسیدگاماآمینوبوتیریک (GABA)[21] و گلوتامیک‌اسید دکربوکسیلاز در قشر مغز کاهش می‌یابد [۳۵].

التهاب عصبی

التهاب عصبی که به‌صورت پاسخی به محرک‌های التهابی که شامل فعال‌شدن بیش‌ازحد میکروگلیا و متعاقب آن تولید بیش‌ازحد سیتوکین‌های پیش‌التهابی، پروستاگلاندین‌ها و ROS مشخص می‌شود، یک عامل مهم در انحطاط عصبی است. التهاب عصبی نقشی برجسته و تعیین‌کننده در بیماری‌زایی آلزایمر ایفا می‌کند. مولکول‌های دخیل در پاسخ التهابی در مغز بیماران آلزایمر افزایش گلوتامات خارج سلولی را القا کرده و در نتیجه باعث فعال‌سازی گیرنده NMDA شوند. گونه‌های بیماری‌زای Aβ و عوامل دخیل در پاسخ التهابی نیز منجر به چرخه‌های معیوب تولید ROS می‌شوند [۳۶].

مقاومت به انسولین

با توجه به ارتباط انسولین در حفظ هومئوستاز مغزی و عملکرد آن، وجود ارتباط تغییرات مسیرهای سیگنالینگ انسولین با بیماری آلزایمر تعجب برانگیز نخواهد بود. بیماران مبتلا به آلزایمر، کاهش نسبت انسولین CSF به پلاسما را نشان داده و آنالیز مغز این بیماران پس از مرگ، با کاهش سطوح mRNA انسولین و گیرنده انسولین و نیز اختلالاتی در سیگنالینگ انسولین و سوبسترای گیرنده انسولین نوع ۱ (IRS-1)[22] همراه بوده است [۳۸، ۳۷]. براین‌اساس، تزریق داخل مغزی استرپتوزوسین به آسیب‌های شناختی، نورودژنراسیون مشابه آلزایمر و مقاومت به انسولین منجر می‌شود [۳۹]. سیگنالینگ انسولین/IGF[23] باعث پیشبرد ترافیکینگ APP-Aβ و نیز افزایش کلیرانس Aβ از طریق کنترل ترنسپورترها و حاملین Aβ در سد خونی-مغزی می‌شود. به علاوه انسولین/IGF بر رسوب داخل‌سلولی Aβ و فسفریلاسیون تائو تأثیر منفی دارد. اختلال تنظیم انسولین/IGF منجر به افزایش رسوب Aβ، فسفریلاسیون تائو، گونه‌های واکنشگر و کاهش جریان خون مغزی می‌شود. تجمع الیگومرهای Aβ، به‌دلیل کاهش تمایل اتصال انسولین به گیرنده‌اش، کاهش و حساسیت‌زدایی گیرنده‌های انسولینی سطح سلول و فسفریلاسیون IRS-1 نقص انسولین را تشدید می‌کند [۴۰]. ازآنجایی‌که سیگنالینگ انسولین در بافت مغز بیماران آلزایمری کاهش یافته و نیز به‌علت این‌که انسولین اثرات مثبتی را در فرآیندهای سلولی همچون رشد و بقا نشان داده است، تقویت فعالیت انسولین در نورون‌ها به‌عنوان یک هدف درمانی در بهبود عملکرد شناختی مطرح شده است [۴۳-۴۱]. ازطرفی، به تازگی مشاهداتی گزارش شده است مبنی براین‌که هیپرفسفریلاسیون تائو باعث افزایش بازجذب و تجمع انسولین به‌صورت تجمعات الیگومری نامحلول شده و سلول‌هایی با تجمعات انسولین، با کاهش گیرنده‌های انسولینی و نشانه‌هایی از مقاومت به انسولین همراه بوده‌اند. بنابراین، تجمع داخل نورونی انسولین به‌طورمستقیم به هیپرفسفریلاسیون تائو وابسته بوده و با پیشرفت تائوپاتی ارتباط مستقیم دارد. در نتیجه کاربرد انسولین به‌عنوان یک دارو در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو همراه با تائوپاتی می‌بایست با احتیاط صورت گیرد [۳۷].

درمان بیماری

درحال‌حاضر درمان قطعی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد و داروهای در دسترس تنها علائم بیماری را کاهش می‌دهند. بر طبق فرضیه کولینرژیک اختلال عملکرد نورون‌های کولینرژیک در بیماری آلزایمر منجر به اختلالات حافظه و شناخت می‌گردد و داروهای دونپزیل، ریواستیگمین، و گالانتامین ازطریق مهار فعالیت کاتالیتیک آنزیم استیل‌کولین-استراز باعث افزایش فعالیت استیل کولین در شکاف سیناپسی می‌شوند. اگرچه شواهدی وجود دارد که مهارکننده‌های استیل کولین استراز به‌صورت موقت منجر به تعدیل و تثبیت علائم بیماری می‌شوند. اما هیچ‌کدام از این داروها بیماری آلزایمر را درمان نمی‌کنند و حتی جلوی پیشرفت آن را نمی‌گیرند [۴۴]. فعالیت بیش‌ازحد گیرنده های NMDA[24] منجر به افزایش سطوح کلسیم، سمیت تحریکی[25] ناشی از گلوتامات، اختلال عملکرد سیناپسی، و مرگ سلولی می‌شود. آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA از فعالیت بیش‌ازحد این گیرنده گلوتامات جلوگیری می‌کند. ممانتین آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDAاست که در بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید تجویز می‌شود و بدون تاثیر بر فعالیت نرمال گیرنده NMDA،

[21] Gamma-aminobutyric acid
[22] Insulin receptor substrate 1
[23] Insulin like growth factor
[24] N-methyl-D-aspartate
[25] Excitotoxicity

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

از نورون‌ها در برابر سمیت تحریکی محافظت می‌کند. برطبق گزارشات ممانتین ب تنهایی اثرات مفید کمی در بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا شدید دارد و باید در ترکیب با مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز مورد استفاده قرار گیرد. با وجود تأثیر درمانی این دو کلاس، آن‌ها فقط در درمان علائم آلزایمر به‌صورت گذرا موثر هستند و در پیشگیری یا درمان بیماری سودمند نیستند [۴۵]. سازمان غذا و داروی آمریکا، اخیراً مجوز مصرف داروی آدوکانوماب[۲۶] را برای بیماران مبتلا آلزایمر صادر کرده است که البته همچنان با چالش‌های متعددی روبروست. این دارو نوعی آنتی بادی مونوکلونال برعلیه Aβ است و موجب کاهش پلاک‌ها در بیماران مبتلا به MCI و آلزایمر خفیف می‌شود [۴۶].

ساختار و عملکرد های Pin1

Pin1 یک آنزیم پپتیدیل-پرولیل سیس-ترانس ایزومراز است که در ناحیه N ترمینال خود دارای دامین WW برای میان‌کنش پروتئینی بوده و یک دامین C ترمینال کاتالیتیک PPIase جهت ایزومریزاسیون می‌باشد. این آنزیم اختصاصاً موتیف pSer/Thr-Pro را تشخیص داده و تغییر ساختاری پروتئین را به واسطه ایزومریزاسیون القا می‌کند. [۴۷]. مطالعات نشان داده است که پس از انواع خاصی از فسفریلاسیون در مجاورت اسید آمینه پرولین، سرعت تبدیل بین ایزومرهای سیس و ترانس به دلیل انرژی مورد نیاز برای این فرایند به شدت کاهش می‌یابد. آنزیم Pin1 این سرعت را تا بیش از ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌دهد [۴۸]. فسفریلاسیون آمینواسیدهای سرین یا ترئونین که قبل از پرولین قرار گرفته باشند، (pSer/Thr-Pro)، یکی از مکانیسم‌های اصلی مسیرهای سیگنالینگی است که فرآیندهای سلولی را تنظیم می‌کنند. این فسفریلاسیون معطوف به پرولین، توسط خانواده بزرگی از آنزیم‌ها به نام کینازهای پروتئینی صورت می‌گیرد، از جمله کینازهای وابسته به سایکلین(CDK)[۲۷] که لازمه فرآیند میتوز بوده، گلیکوژن سینتاز کیناز۳ (GSK3)[۲۸] که در متابولیسم گلوکز دخالت دارد، و خانواده بزرگی از کینازهای پروتئینی که با استرس فعال می‌شوند. ساختار پرولین شامل یک حلقه پنج‌تایی در زنجیره پپتیدی بوده که قابلیت منحصر به فردی را در برگرداندن شکل خود بین دو ایزومر سیس و ترانس ایجاد می کند. پیش از کشف Pin1 شناخت کمی از این تغییرات ساختاری وجود داشت [۴۹].

در شرایط طبیعی ایزومریزاسیون سیس-ترانس در پیوند پپتیدی در سرعت پایینی صورت می‌گیرد، چراکه هر دوی این اشکال پایدار بوده و انرژی مورد نیاز برای ایزومریزاسیون نسبتاً بالاست. اما چرخش پیوند پپتیدی بین فسفوسرین و پرولین احتمالاً توسط آنزیم‌هایی همچون Pin1 تسریع می‌شود. ازسویی‌دیگر، ساختار ترانس در بین دو ایزومر از فراوانی بیشتری برخوردار است. ایزومر سیس اغلب برای آنزیم‌هایی که مسئول اصلاحات بعدی هستند، از جمله یوبی‌کوئیتیناسیون و دفسفریلاسیون، غیرقابل‌دسترس است. بنابراین Pin1 می‌تواند به‌عنوان وسیله‌ای برای تسریع یا تأخیر در پردازش بیشتر پروتئین‌ها فعالیت کرده و نشان داده شده است که مکانیسم‌های مختلفی از جمله تنظیم سیکل سلولی، عملکرد گیرنده، و پایداری پروتئین را تنظیم می‌کند [۵۰]. درنتیجه، تغییرات ساختاری پس از فسفریلاسیون توسط Pin1، نقطه تنظیمی کلیدی برای بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ فسفریلاسیون محسوب می‌شود. Pin1 اثرات مختلفی بر پروتئین‌های هدف داشته و از این مکانیسم‌های متنوع جهت تنظیم بسیاری از فرآیندهای سلولی همچون سیکل سلولی، سیگنالینگ سلول، رونویسی و اسپلایسینگ، مسیرهای پاسخ آسیب DNA، رشد سلول جنسی، و بقای نورونی استفاده می‌کند [۴۸]. فعالیت و عملکرد Pin1 به‌دقت توسط چندین مکانیسم همانند رونویسی ژن، فسفریلاسیون، و اکسیداسیون پروتئین کنترل می‌شود و Pin1 قادر است فرآیندهای پیچیده سلولی را با کنترل چندین هدف در مسیرهای مختلفی در طول یک مسیر هدایت کند. براین‌اساس Pin1 قادر است به‌عنوان یک زمان‌سنج یا سوئیچ مولکولی، در زمان‌های مشخصی، پروتئین‌ها یا کل مسیر را روشن یا خاموش کند [۵۱].

بخش مهمی از مطالعاتی که تاکنون به بررسی عملکرد Pin1 پرداخته‌اند، به نقش این آنزیم در تکثیر و تغییر شکل سلولی اشاره داشته اند. Pin1 تعدادی از تقویت‌کننده‌های رشد و انکوژن‌ها را فعال و در عین حال مهارکننده‌های رشد و ژن‌های تضعیف‌کننده تومور را غیرفعال کرده که خود باعث پیشبرد روند سرطان می‌شود. از اهداف پایین دست Pin1

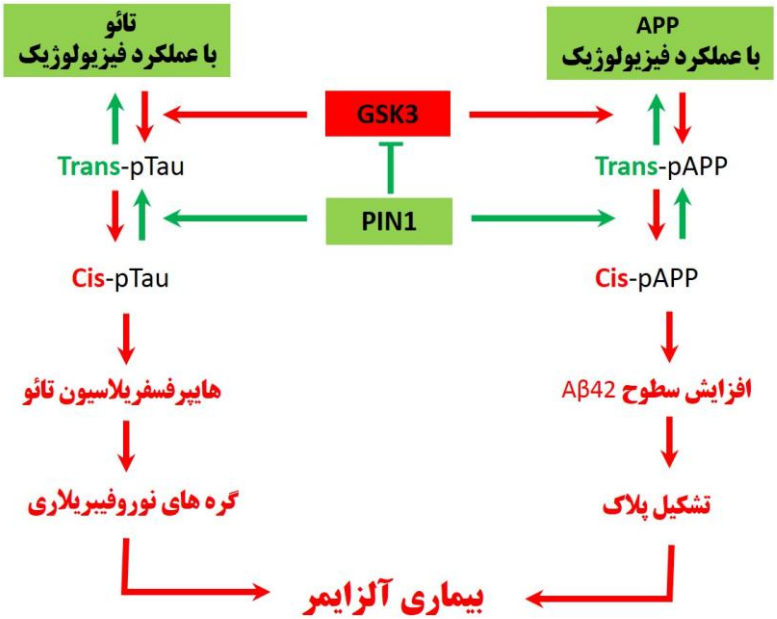
[26] Aducanumab
[27] Cyclin-dependent kinases
[28] Glycogen synthase kinase-3

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

می‌توان به فعال‌کننده و تنظیم‌کننده‌های رونویسی، کینازهای پروتئین، فسفاتازها، آنزیم‌های گلیکولیتیک، متیل ترنسفرازها، کینازهای لیپیدی، لیگازهای یوبی کوئیتین E_3، DNA اندونوکلئازها و RNA- پلی‌مرازها اشاره کرد [۵۲]. بنابراین Pin1 به‌دقت در سلول‌های پویا تنظیم می‌شود، درنتیجه بیان و فعالیت بیش‌ازحد آن می‌تواند ازطریق تعدادی از مکانیسم‌های همزمان، باعث کارسینوژنزیس شود. بیان بیش‌ازحد Pin1 مکرراً در سرطان‌های انسانی یافت شده که با پروگنوز ضعیفی همراه بوده است. بنابراین Pin1 احتمالاً یک هدف ضدسرطان منحصر به فرد جهت توقف همزمان چندین مسیر منتهی به سرطان خواهد بود [۵۳]. براساس مطالعات انجام‌گرفته، Pin1 در حفظ تائو، پردازش APP، پلاستیسیتی سیناپسی، حفاظت از نورون‌ها، و سیگنالینگ انسولین نقش دارد و بنابراین به‌نظر می‌رسد غیرفعال‌شدن آن یا کاهش بیان آن، می‌تواند در بیماری‌زایی آلزایمر دخیل باشد که در ادامه شرح داده خواهد شد (شکل ۱).

Pin1 و پردازش APP

همانطورکه گفته شد، در شرایط فیزیولوژیک APP به‌عنوان یک ملکول چسبندگی سلول در مراحل کلیدی رشد نورونی، همچون مهاجرت، رشد زوائد، سیناپتوژنز دخالت دارد [۵۴]. ازسویی‌دیگر، APP درپاتولوژی بیماری آلزایمر نقش داشته و Aβ تنها از پردازش آمیلوئیدوژنیک APP تولید می‌شود [۵۵]. جالب است که پردازش APP می‌تواند توسط فسفریلاسیون این پروتئین تنظیم شده و فسفریلاسیون معطوف به پرولین توسط CDK5 [۵۶] و GSK3β [۵۷] پاتولوژی آمیلوئید را افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون در این ناحیه ساختار APP را از ترانس به سیس تغییر داده که پس از پردازش منجر به شکل پاتوژن Aβ می‌گردد. خصوصاً فسفریلاسیون در ناحیه Thr668 درAPP سطوح محصول Aβ را با تسهیل تماس یا برش توسط بتاسکرتاز افزایش می‌دهد. این ایزوفرم از APP اختصاصی نورون بوده، در نوریت‌های دیستروفیک و پلاک‌های آمیلوئیدی بیماری آلزایمر به‌میزان زیادی بیان شده،



شکل ۱- نقش Pin1 در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با آلزایمر. Pin1 در شرایط فیزیولوژیک از طریق سرکوب آنزیم گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ (GSK3ß) به محافظت از دو پروتئین کلیدی تائو و APP در برابر فسفوریلاسیون که باعث اختلال عملکرد این پروتئین‌ها می‌شود، کمک می‌کند. هنگامی که تائو یا APP فسفریله می‌شوند، می‌توانند به دو شکل سیس یا ترانس حضور پیدا کنند. ایزومر ترانس این ساختارها همچنان عملکرد خود را حفظ می‌کند و می‌تواند دفسفوریله شود. لیکن، ترکیب سیس در برابر دفسفوریلاسیون مقاوم است. شکل سیس تائوی فسفریله (cis-pTau) شروع به تجمع کرده و قابل تجزیه نیست. ازسویی‌دیگر، ایزومر سیس APP فسفریله (cis-pAPP) به شکل بیماری زای آمیلوئید بتا پردازش می‌شود. آنزیم Pin1 تبدیل ایزومر سیس پاتولوژیک به ایزومر ترانس دارای عملکرد فیزیولوژیک را تسریع کرده و همچنین دفسفوریلاسیون ptau و pAPP را تسهیل می‌کند. در شرایط فقدان یا کمبود این آنزیم، GSK3 تائو را فسفریله کرده و اشکال سیس تائو و APP تجمع می‌یابند و درنهایت منجر به تشکیل پلاک، NFTs، تخریب عصبی و مرگ‌سلولی می‌شود.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

و نورودژنراسیون را القا می‌کند [۵۸]. در سال ۲۰۰۶، پاستورینو و همکارانش با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی برون‌تن و درون‌تن نشان دادند که Pin1 به Thr668 در APP متصل‌شده و ساختار آن را با تبدیل سیس به ترانس در مسیری که متمایل به پردازش صحیح آن است، تنظیم می‌کند (شکل ۱) [۸]. مطالعات پردازش APP در موش‌هایی با حذف ژن Pin1، تغییراتی در پردازش APP را نشان داده‌اند که منجر به ساخت مقادیر انبوهی از Aβ نامحلول می‌شود [۸]. آزمایشات بعدی نیز نشان داده است که Pin1 به APP کمک می‌کند تا در غشای پلاسمایی ثابت مانده، به‌سوی پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک APP متمایل شود، و درنتیجه، احتمال اینترنالیزه‌شدن و پردازش آمیلوئیدوژنیک آن کاهش می‌یابد [۵۹]. به علاوه، با مطالعاتی که بر موش‌های ترنس‌ژن فاقد ژن Pin1 صورت گرفت، نشان داده شد که این آنزیم قادر است با مهار فعالیت GSK3β در فسفریله‌کردن APP (موتیف pThr668-Pro)، از تمایل پروتئین APP به سوی مسیر آمیلوئیدوژنیک بکاهد [۶۰]. چنین یافته‌هایی بسیار حائز اهمیت هستند، چراکه افزایش بیان ژن APP علت آلزایمر از نوع خانوادگی با شروع سریع در نظر گرفته شده است [۶۰]. بنابراین مجدداً باید گفت Pin1 چندین مکانیسم را جهت تسریع تغییر ساختاری سیس به ترانس در APP به کار می‌گیرد تا از آن در برابر سمیت وابسته به سن Aβ محافظت کند [۴۹].

Pin1 و حفظ عملکرد تائو

پروتئین تائو در اجتماع و پایداری ساختارهای میکروتوبولی نقش دارد. میکروتوبول‌ها از اجزای اصلی اسکلت سلولی نورون‌ها بوده که لازمه بسیاری از فرآیندهای سلولی و تکاملی اولیه، همچون مهاجرت، قطبیت و تمایز نورونی، هستند و مانند مسیری برای انتقالات در مسافات طولانی عمل کرده، قابلیت‌های دینامیکی و مکانیکی فراهم نموده و وقایع سیگنالینگ موضعی را کنترل می‌کنند [۶۱]. عملکرد اصلی تائو دخالت در پلیمریزاسیون و پایداری میکروتوبول‌هاست و این قابلیت‌ها از طریق فسفریلاسیون کنترل می‌شود [۶۲]. همان‌طورکه پیش از این اشاره شد، در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر، تائو به‌صورت غیرطبیعی هیپرفسفریله می‌شود، عملکرد آن مختل شده و دیگر قادر به میان‌کنش با میکروتوبول نخواهد بود. عدم حضور تائو با عملکرد طبیعی منجر به تخریب و در نهایت مرگ سلول عصبی خواهد شد. همچنین، تائوی هیپرفسفریله تمایل زیادی به تجمع به‌صورت رشته‌های نامحلول داشته که در نهایت NFTs را تشکیل می‌دهند. زمانی‌که این تجمعات شکل بگیرند، تائو قادر به برگشت به شکل عملکردی خود نخواهد بود [۶۳]. فسفوریلاسیون تائو به وسیله چندین کیناز، از جمله GSK3β و CDK5 تنظیم می‌شود [۳۸]. این دو کیناز به واسطه Aβ خارج‌سلولی فعال می‌شوند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بین Aβ و تائو در بیماری‌زایی آلزایمر ارتباطات متقابلی وجود دارد [۶۴]. در طویلترین ایزوفرم تائو (2N4R) به تعداد ۸۵ جایگاه فسفریلاسیون (۸۰ سرین یا ترئونین و ۵ تیروزین) وجود دارد. در میان این جایگاه‌ها، تعداد ۱۷ موتیف Thr-Pro یا Ser-Pro توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند. این موتیف‌ها در آلزایمر و سایر اختلالات تائوپاتی به صورت غیرطبیعی هیپرفسفریله می‌شوند. فسفریلاسیون در جایگاه‌هایی همچون Ser214 و The231 می‌تواند باعث جداسازی تائو از میکروتوبول شود. تائوی فسفریله شده در Thr231 تحت ایزومریزاسیون ترانس به سیس قرار گرفته که منجر به تغییر ساختاری و کاهش تمایل آن به میکروتوبول‌ها می‌شود [۶۵]. بنابراین در اختیار داشتن مکانیسم‌هایی جهت کمک به جلوگیری یا برگرداندن هیپرفسفریلاسیون تائو، بسیار حائز اهمیت است. مطالعات نشان داده‌اند که Pin1 اساساً به موتیف pThr231-Pro در تائو متصل شده و به میزان قابل توجهی ایزومریزاسیون آن را از سیس به ترانس تسهیل نموده که منجر به بازیابی توانایی pThr231-Tau در پیشبرد اجتماع میکروتوبول‌ها [۶۶]، تسهیل دفسفریلاسیون pThr231-Tau و تخریب آن [۶۷، ۶]، و نیز جلوگیری از تجمع pThr231-Tau می‌شود (شکل ۱) [۶]. ازطرفی بررسی‌ها نشان می‌دهند در مغز بیماران آلزایمر و سایر انواع تائوپاتی‌ها Pin1 با تائوی فسفریله جایگیری مشابهی دارد [۶۸]. نکته قابل‌توجه‌دیگر این است که حذف ژن Pin1 و بیان بیش از حد آن در موش‌های ترنس‌ژن، اثرات مخالفی بر فسفریلاسیون Thr231 بیش از هر جایگاه دیگری داشته، که می‌تواند اثرات مخالف آن‌ها را بر پاتولوژی‌های مرتبط با تائو در محیط کشت نورون و در مدل‌های حیوانی توجیه کند [۶۷، ۸، ۶]. در واقع، Pin1 در شرایطی که Thr231 به‌صورت

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

یک آمینواسید غیرقابل‌فسفریله موتاسیون پیدا می‌کند، نه تنها به تائو متصل نمی‌شود، بلکه بر عملکرد آن هم اثری نخواهد داشت [۶۵، ۶۷، ۶۶]. این نتایج نشان می‌دهند که موتیف pTh231-Pro جایگاه فعالیت اصلی Pin1 در تائو است. به‌علاوه Pin1 می‌تواند از هایپرفسفریلاسیون تائو از طریق تائو کینازهایی همچون GSK3β پیشگیری کند [۶۰]. بنابراین به‌نظر می‌رسد Pin1 با بکارگیری چندین مکانیسم شامل جلوگیری از هیپرفسفریله شدن تائو، بازیابی عملکرد بیولوژیکی تائوی هیپرفسفریله و مهار آسیب ناشی از آن، از پیشرفت آلزایمر ممانعت می‌کند [۴۹].

Pin1 و پلاستیسیتی سیناپسی

ازبین‌رفتن سیناپس‌ها اساس ساختاری آسیب حافظه در بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود. رفتهای غشایی پس سیناپسی همراه با تراکمات پس سیناپسی(PSD)[۲۹] جایگاه‌های اصلی سیگنالینگ، عملکرد و پلاستیسیتی پس‌سیناپسی هستند [۷۰]. یک مطالعه نشان داده است که پروتئین Pin1 در رفتهای دندریتی و کمپلکس‌های پروتئینی پس‌سیناپسی در جایگاه‌های ماکرومولکوهای کلیدی شامل گیرنده‌های NMDA، AMPA، متابوتروپیک گلوتاماتی (mGlu)، و پروتئین‌های Shank، جهت پلاستیسیتی سیناپسی حضور دارد. فقدان فعالیت Pin1 در مدل حیوانی ترنس‌ژنیک بیماری آلزایمر، احتمالاً اصلاحات یوبی‌کیتین را در پروتئین‌های کمپلکس‌های پروتئینی پس‌سیناپسی تغییر داده و باعث ازدست‌رفتن پروتئین‌های Shank3 و تشکیل سیناپس‌های نابجایی می‌شود که نسبت به اثرات سمی ملکول‌هایی همچون الیگومرهای Aβ و گلوتامات حساستر هستند. درنتیجه، این سمیت از Turnover پروتئین‌های Shank3 و PSD95 که باواسطه گیرنده NMDA انجام می‌گیرد، جلوگیری کرده و اتلاف این پروتئین‌ها را تشدید می‌کند. این فاکتورهای چندگانه می‌توانند با همکاری یکدیگر در جهت افزایش اختلال عملکرد سیناپسی عمل کنند. بنابراین در این تحقیق نشان داده شد که فقدان عملکرد Pin1 احتمالاً نقشی کلیدی در پاتوژنز اختلال عملکرد سیناپسی در آغاز بیماری آلزایمر بالینی خواهد داشت [۷۱].

Pin1 و حفاظت از نورون‌ها

بیان Pin1 در نورون‌ها طی تمایز سلولی افزایش یافته و در طول عمر سلول، در سطح بالایی باقی می‌ماند [۷۲، ۶]. هرچند هنوز ناشناخته‌های بسیاری درباره نقش Pin1 در نورون‌ها وجود دارد، اما همان‌طورکه پیش از این اشاره شد، مشخص شده است که این آنزیم در تنظیم پروتئین‌های مهمی، همچون تائو و APP دخالت دارد. حذف ژن Pin1 در موش سوری موجب بروز نوعی نورودژنراسیون زودرس وابسته به سن، مشابه آلزایمر در انسان شده که با هیپرفسفریلاسیون تائو و افزایش در پردازش پاتوژنیک APP همراه است [۶]. ازسوی‌دیگر، بیان بیش‌ازحد Pin1 در نورون‌های بالغ موش، آن‌ها را در برابر نورودژنراسیون ناشی از بیان بیش از حد تائو حفاظت می‌کند [۶۷]. Pin1 در نورون‌های تحت تأثیر بیماری آلزایمر به‌دلیل اکسیداسیون ناشی از استرس یا فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز همراه مرگ (DAPK1)[۳۰] که از لحاظ ژنتیکی با آلزایمر مرتبط بوده و بیان آن با آسیب‌پذیری نسبت به نورودژنراسیون همراه است، مهار می‌شود [۷۳، ۶]. بنابراین اختلال تنظیم Pin1 به‌موجب افزایش سن، بیانگر ارتباطی بین ناهنجاری‌های Aβ و تائو و نیز مسیری تا از بین رفتن نورون‌ها خواهد بود. شواهد ژنتیکی متعددی نیز پیرامون ارتباط Pin1 و ریسک بیماری آلزایمر وجود دارد. گزارشاتی نشان داده‌اند که واریانتی در پروموتر ژن Pin1 که بیان آن را افزایش می‌دهد، با سه سال تأخیر در سن شروع بیماری آلزایمر نوع اسپورادیک همراه است [۴۸]. در مجموع این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که تنظیم کاهشی یا غیرفعالسازی Pin1 نقشی تعیین‌کننده در روند پیشرفت آلزایمر دارد.

Pin1 و سیگنالینگ انسولین

طی مطالعاتی در سال‌های گذشته، به نقش مهم Pin1 به عنوان یک کنترل‌کننده مثبت سیگنالینگ انسولین اشاره شده است. نتایج این تحقیقات نشان می‌دهند تضعیف فعالیت Pin1 در سلول‌های چربی احتمالاً روشی پیشگیرانه و نوین در درمان چاقی خواهد بود [۷۴]. همچنین عوامل افزایش‌دهنده بیان Pin1 و یا فعالیت آنزیمی آن، ممکن است بتواند در درمان دیابت ملیتوس نوع دو ازطریق بهبود حساسیت انسولین کبدی

[29] Postsynaptic density

[30] Death associated protein kinase 1

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

کمک‌کننده باشد. Pin1 به‌عنوان آنزیم متصل‌شونده به IRS-1، تشخیص داده شده و گزارش شده است که فسفریلاسیون تیروزین را در IRS-1 در بافت‌های خاصی افزایش می‌دهد. بیان بیش‌ازحد این آنزیم در رده سلول‌های سرطانی HepG2 فسفریلاسیون تیروزین را در IRS-1 افزایش داده و باعث فعالسازی Akt می‌شود، درحالی‌که حذف Pin1 این اثرات را کاهش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد پرولیل ایزومریزاسیون IRS-1 توسط Pin1 جهت تنظیم IRS-1 ضروری است. اگرچه مکانیسم آن نامشخص است، پیشنهاد شده است که ایزومریزاسیون توسط Pin1 تماس IRS-1 را با گیرنده انسولین که مسئول فسفریلاسیون تیروزین در IRS هاست را تسهیل می‌کند. احتمال دیگر این است که تیروزین فسفاتازی که IRSها را دفسفریله می‌کند، ممکن است از دسترسی به IRS-1 ایزومریزه شده منع شود [۷۵]. براساس این یافته چنین استنتاج می‌شود که مقاومت به انسولین نیز احتمالاً نقش مهمی در پیشرفت روند آلزایمر در پی کاهش سطح Pin1 ایفا می‌کند.

پتانسیل تشخیصی و درمانی

وضعیت فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون پروتئین‌ها با ایجاد یک تغییر در گروه فسفات قابل تشخیص هستند و اهمیت آن‌ها در پاتوژنز، تشخیص و درمان کاملاً پذیرفته شده است. بااین‌حال تا پیش از کشف آنتی‌بادی‌های مختص ساختار سیس و ترانس، هیچ ابزاری جهت شناسایی تغییرات ساختاری پس از فسفریلاسیون توسط Pin1 و عملکرد وابسته به ساختار این آنزیم در سلول، وجود نداشت [۷]. با استفاده از آنتی‌بادی‌های مختص ساختار سیس و ترانس مشخص شد که (۱) تائوی در فرم ترانس عملکرد طبیعی خود را حفظ کرده و قادر به برهم‌کنش با میکروتوبول‌هاست، (۲) ایزومر سیس عملکرد بیولوژیکی خود را از دست داده و آسیب‌رسان است، (۳) Pin1 در مطالعات برون‌تن و درون‌تن، ازطریق برگرداندن فرم سیس به ترانس، از آسیب تائو در آلزایمر پیشگیری می‌کند. نکته مهم‌تر این‌که ایزومر سیس تائو، و نه ترانس، در مغز بیماران دچار MCI به‌سرعت ظاهر می‌شود. با پیشرفت بیماری، تائوی سیس انحصاراً در نورون‌های بیمار تجمع یافته و در نوریت‌های دیستروفیک جای گرفته، که در واقع از مشخصات اولیه آلزایمر بوده و قویاً با تضعیف شناختی در بیماران آلزایمر ارتباط دارد.

بنابراین تائوی سیس باعث پیشبرد تجمع تائو و اختلال حافظه در آلزایمر شده و یک هدف تشخیصی و درمانی جدید را برای این بیماری پیشنهاد می‌کند [۷]. همچنین برخی مطالعات گزارش داده‌اند که آنتی بادی‌هایی که اختصاصاً ساختارهای آسیب رسان تائو را هدف قرار داده و درعین‌حال نوع سالم را حفظ می‌کنند، می‌توانند در جهت پیشگیری یا درمان آلزایمر در مراحل قبل ازشروع علائم مورد استفاده قرار گیرند [۷]. از سویی دیگر استراتژی‌های افزایش بیان Pin1 یا کاهش مهار آن در نورون‌ها احتمالاً در کاهش تولید ساختارهای آسیب‌رسان هر دو پروتئین کلیدی آلزایمر، مؤثر خواهند بود. ملکول‌های کوچک مهارکننده آنزیم DAPK1 ازجمله استراتژی‌های درمانی مطرح شده در این زمینه هستند [۴۹].

نتیجه‌گیری

Pin1 یک پپتیدیل–پرولیل سیس ترانس ایزومراز است که با ایجاد تغییر شکل فضایی در پروتئین‌های مختلف در انواع فرآیندهای نوروفیزیولوژیکی از جمله رشد عصبی، عملکرد نورونی، و پلاستیسیته سیناپسی دخالت دارد. نتایج حاصل از مطالعات متعدد نشان می دهد که اختلال در سطح بیان و فعالیت Pin1 نقش مهمی در بیماری‌های مرتبط با افزایش سن و اختلالات نورودژنراتیو همچون بیماری آلزایمر دارد. به‌نظر می‌رسد که Pin1، اثرات مثبتی در پیشگیری از شرایط پاتولوژیک مرتبط با تائوی هایپرفسفریله و Aβ در این بیماری داشته و ممکن است یک کاندید جدید و امیدوارکننده برای کشف مکانیسم‌های مولکولی، تشخیص و درمان بیماری آلزایمر باشد. کشف استراتژی‌های درمانی با هدف محافظت از Pin1 در برابر استرس اکسیداتیو و مطالعاتی در جهت ارزیابی پتانسیل Pin1 به عنوان یک هدف درمانی جدید در جلوگیری از تخریب عصبی در بیماری آلزایمر ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود واجب می‌دانند که از حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کمال تشکر را داشته باشند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

پ.خ.: طراحی و نگارش مقاله؛ ا.ع.ط. و ص.پ.: نگارش مقاله؛ س.پ و ل.د.: نظارت و ویرایش.

فهرست منابع

[1] Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, Sun H, Fan Y, Dong Y, Yang J, New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. ***Front Neurol*** 10 (2020) 1312.

[2] Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG, Current and future treatments in alzheimer disease: an update. ***J Cent Nerv Syst Dis*** 12 (2020) 1179573520907397.

[3] Demetrius LA, Driver J. Alzheimer's as a metabolic disease. ***Biogerontology*** 14 (2013) 641-649.

[4] Liou Y-C, Zhou XZ, Lu KP, Prolyl isomerase Pin1 as a molecular switch to determine the fate of phosphoproteins. ***Trends Biochem Sci*** 36 (2011) 501-514.

[5] Lee TH, Tun-Kyi A, Shi R, Lim J, Soohoo C, Finn G, Balastik M, Pastorino L, Wulf G, Zhou XZ, Essential role of Pin1 in the regulation of TRF1 stability and telomere maintenance. ***Nat Cell Biol*** 11 (2009) 97-105.

[6] Liou Y-C, Sun A, Ryo A, Zhou XZ, Yu Z-X, Huang H-K, Uchida T, Bronson R, Bing G, Li X, Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration. ***Nature*** 424 (2003) 556-561.

[7] Nakamura K, Greenwood A, Binder L, Bigio EH, Denial S, Nicholson L, Zhou XZ, Lu KP, Proline isomer-specific antibodies reveal the early pathogenic tau conformation in Alzheimer's disease. ***Cell*** 149 (2012) 232-244.

[8] Pastorino L, Sun A, Lu P-J, Zhou XZ, Balastik M, Finn G, Wulf G, Lim J, Li S-H, Li X, The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid-β production. ***Nature*** 440 (2006) 528-534.

[9] Navipour E, Neamatshahi M, Barabadi Z, Neamatshahi M, Keykhosravi A, Epidemiology and risk factors of Alzheimer's disease in Iran: a systematic review. ***Iran J Public Health*** 48 (2019) 2133-1139.

[10] Zali H, Samaneh Sadat S, Rashidy Pour A, Rezaei Tavirani M, Epidemiology and Etiology of Alzheimer's disease. ***Koomesh*** 24 (2014) 119-127.

[11] Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C, Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: an update. ***Ann Neurosci*** 24 (2017) 46-54.

[12] Liu T, Lipnicki DM, Zhu W, Tao D, Zhang C, Cui Y, Jin JS, Sachdev PS, Wen W, Cortical gyrification and sulcal spans in early stage Alzheimer's disease. ***PloS one*** 7 (2012) e31083.

[13] Ittner LM, Götz J, Amyloid-β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. ***Nat Rev Neurosci*** 12 (2011) 67-72.

[14] Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP, Alzheimer's disease: past, present, and future. ***J Int Neuropsychol Soc*** 23 (2017) 818-831.

[15] Armstrong RA, Risk factors for Alzheimer's disease. ***Folia Neuropathol*** 57 (2019) 87-105.

[16] Thakur A, Kamboj P, Goswami K, Ahuja K, Pathophysiology and management of alzheimer's disease: An overview. ***J Anal Pharm Res*** 9.2 (2018): 226-235.

[17] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M, Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. ***Int J Nanomedicine*** 14 (2019) 5541-5554.

[18] Sosa LJ, Cáceres A, Dupraz S, Oksdath M, Quiroga S, Lorenzo A, The physiological role of the amyloid precursor protein as an adhesion molecule in the developing nervous system. ***J Neurochem*** 143 (2017) 11-29.

[19] Chen X-Q, Mobley WC, Alzheimer disease pathogenesis: insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric Aβ and tau species. ***Front Neurosci*** 13 (2019) 659.

[20] Thal DR, Walter J, Saido TC, Fändrich M, Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. ***Acta Neuropathol*** 129 (2015) 167-82.

[21] Derisbourg M, Leghay C, Chiappetta G, Fernandez-Gomez F-J, Laurent C, Demeyer D, Carrier S, Buee-Scherrer V, Blum D, Vinh J, Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by newendogenous truncated forms. ***Sci Rep*** 5 (2015) 1-10.

[22] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT, Neuropathological alterations in Alzheimer disease. ***Cold Spring Harb Perspect Biol*** 1 (2011) a006189.

[23] Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, A Dean R, Neurobiology of Alzheimer's disease: integrated molecular, physiological, anatomical, biomarker, and cognitive dimensions. ***Curr Alzheimer Res*** 12 (2015) 712-722.

[24] Holtzman DM, Morris JC, Goate AM, Alzheimer's disease: the challenge of the second century. ***Sci Transl Med*** 3 (2011) 77sr1-sr1.

[25] Mukhin V, Pavlov K, Klimenko V, Mechanisms of neuron loss in Alzheimer's disease. ***Neurosci Behav Physiol*** 47 (2017) 508-516.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[26] Chi H, Chang HY, Sang T, Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. ***Int J Mol Sci*** 19 (2018) 3082.
[27] DeTure MA, Dickson DW, The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. ***Mol Neurodegener*** 14 (2019) 1-18.
[28] Andrade-Moraes CH, Oliveira-Pinto AV, Castro-Fonseca E, da Silva CG, Guimaraes DM, Szczupak D, Parente-Bruno DR, Carvalho LR, Polichiso L, Gomes BV. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. ***Brain*** 136 (2013) 3738-3752.
[29] Sotolongo K, Ghiso J, Nrf2 activation through the PI3K/GSK-3 axis protects neuronal cells from Aβ-mediated oxidative and metabolic damage. ***Alzheimer's Res Ther*** 12 (2020) 1-22.
[30] Butterfield D, The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. ***Free Radic Biol Med*** 74 (2014) 157-174.
[31] Malkov A, Popova I, Ivanov A, Jang SS, Yoon SY, Osypov A, Huang Y, Zilberter Y, Zilberter M, Aβ initiates brain hypometabolism, network dysfunction and behavioral abnormalities via NOX2-induced oxidative stress in mice. ***Commun Biol*** 4 (2021) 1-2.
[32] Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow E, Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. ***J Cell Biol*** 156 (2002) 1051-1063.
[33] Manczak M, Reddy P, Abnormal interaction of VDAC1 with amyloid beta and phosphorylated tau causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. ***Hum Mol Genet*** 21 (2012) 5131-5146.
[34] Eckert A, Nisbet R, Grimm A, Götz J, March separate, strike together—Role of phosphorylated TAU in mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. ***Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*** 1842 (2014) 1258-1266.
[35] Wright P, Stern J, Phelan M, Core Psychiatry E-Book. ***Elsevier Sci,*** 2012: 172-175
[36] Dincer Y, Pharmacoepigenetics of Memantine in Dementia. 1st ed. ***Pharmacoepigenetics: Elsevier***, 2019: 827-835.
[37] Rodriguez-Rodriguez P, Sandebring-Matton A, Merino-Serrais P, Parrado-Fernandez C, Rabano A, Winblad B, Ávila J, Ferrer I, Cedazo-Minguez A, Tau hyperphosphorylation induces oligomeric insulin accumulation and insulin resistance in neurons. ***Brain*** 140 (2017) 3269-3285.
[38] Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A, Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. ***Mol Neurobiol*** 47 (2013) 1045-1065.
[39] Javadpour P, Askari S, Rashidi FS, Dargahi L, Ahmadiani A, Ghasemi R, Imipramine alleviates memory impairment and hippocampal apoptosis in STZ-induced sporadic Alzheimer's rat model: Possible contribution of MAPKs and insulin signaling. ***Behav Brain Res*** 408 (2021) 113260.
[40] Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T, Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. ***Front Neurosci*** 9 (2015) 204.
[41] Morris JK, Burns JM. Insulin: an emerging treatment for Alzheimer's disease dementia? ***Curr Neurol Neurosci Rep*** 12 (2012) 520-527.
[42] Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A, Insulin in the brain: sources, localization and functions. ***Mol Neurobiol*** 47 (2013) 145-171.
[43] Beirami E, Oryan S, Seyedhosseini Tamijani SM, Ahmadiani A, Dargahi L, Intranasal insulin treatment restores cognitive deficits and insulin signaling impairment induced by repeated methamphetamine exposure. ***J Cell Biochem*** 119 (2018) 2345-2355.
[44] Marucci G, Buccioni M, Dal Ben D, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. ***Neuropharmacology***
[45] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. ***Molecules*** 25 (2020) 5789.
[46] Rabinovici GD, Controversy and Progress in Alzheimer's Disease—FDA Approval of Aducanumab. ***N Engl J Med*** 385.9 (2021) 771-774.
[47] Miya Shaik M, Tamargo IA, Abubakar MB, Kamal MA, Greig NH, Gan SH, The Role of microRNAs in Alzheimer's Disease and Their Therapeutic Potentials. ***Genes*** 9 (2018) 174.
[48] Lu KP, Zhou XZ, The prolyl isomerase PIN1: a pivotal new twist in phosphorylation signalling and disease. ***Nat Rev Mol Cell Biol*** 8 (2007) 904-916.
[49] Driver JA, Zhou XZ, Lu KP, Regulation of protein conformation by Pin1 offers novel disease mechanisms and therapeutic approaches in Alzheimer's disease. ***Discov Med*** 17 (2014) 93-99.
[50] Ettelaie C, Collier ME, Featherby S, Greenman J, Maraveyas A, Peptidyl-prolyl isomerase 1 (Pin1) preserves the phosphorylation state of tissue factor and prolongs its release within microvesicles. ***Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*** 1865 (2018) 12-24.
[51] Lu KP, Finn G, Lee TH, Nicholson LK, Prolyl cis-trans isomerization as a molecular timer. ***Nat Chem Biol*** 3 (2007) 619-629.
[52] Lu Z, Hunter T, Prolyl isomerase Pin1 in cancer. ***Cell Res*** 24 (2014) 1033-1049.
[53] Bao L, Kimzey A, Sauter G, Sowadski JM, Lu KP, Wang D-G, Prevalent overexpression of prolyl isomerase Pin1 in human cancers. ***Am J Pathol*** 164 (2004) 1727-1737.
[54] Marcello E, Borroni B, Pelucchi S, Gardoni F, Di Luca M, ADAM10 as a therapeutic target for brain diseases: from developmental disorders to Alzheimer's disease. ***Expert Opin Ther Targets*** 21 (2017) 1017-1026.
[55] Bignante EA, Heredia F, Morfini G, Lorenzo A, Amyloid β precursor protein as a molecular target for amyloid β–induced neuronal degeneration in Alzheimer's disease. ***Neurobiol Aging*** 34 (2013) 2525-2537.
[56] Cruz JC, Kim D, Moy LY, Dobbin MM, Sun X, Bronson RT, Tsai L-H, p25/cyclin-dependent kinase 5 induces production and intraneuronal accumulation of amyloid β in vivo. ***J Neurosci*** 26 (2006) 10536-10541.
[57] Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM-Y, Klein PS. GSK-3α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-β peptides. ***Nature*** 423 (2003) 435-439.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[58] Triaca V, Sposato V, Bolasco G, Ciotti MT, Pelicci P, Bruni AC, Cupidi C, Maletta R, Feligioni M, Nisticò R. NGF controls APP cleavage by downregulating APP phosphorylation at Thr668: relevance for Alzheimer's disease. ***Aging cell*** 15 (2016) 661-672.

[59] Pastorino L, Ma SL, Balastik M, Huang P, Pandya D, Nicholson L, Lu KP, Alzheimer's disease-related loss of Pin1 function influences the intracellular localization and the processing of AβPP. ***J Alzheimer's Dis*** 30 (2012) 277-297.

[60] Ma SL, Pastorino L, Zhou XZ, Lu KP, Prolyl isomerase Pin1 promotes amyloid precursor protein (APP) turnover by inhibiting glycogen synthase kinase-3β (GSK3β) activity: novel mechanism for Pin1 to protect against Alzheimer disease. ***J Biol Chem*** 287 (2012) 6969-9673.

[61] Kapitein LC, Hoogenraad CC. Building the neuronal microtubule cytoskeleton. ***Neuron*** 87 (2015) 492-506.

[62] Kametani F, Hasegawa M, Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. ***Front Neurosci*** 12 (2018) 25.

[63] Zhou Y, Shi J, Chu D, Hu W, Guan Z, Gong C-X, Iqbal K, Liu F, Relevance of Phosphorylation and Truncation of Tau to the Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease. ***Front Aging Neurosci*** 10 (2018) 27.

[64] Khaledi S, Ahmadi S, Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's Disease. ***Shefaye Khatam*** 4.4 (2016) 67-88.

[65] Wang Y, Mandelkow E, Tau in physiology and pathology. ***Nat Rev Neurosci*** 17 (2016) 5-21.

[66] Lu PJ, Wulf G, Zhou XZ, Davies P, Lu KP, The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. ***Nature*** 399 (1999) 784-788.

[67] Lim J, Balastik M, Lee TH, Nakamura K, Liou Y-C, Sun A, Finn G, Pastorino L, Lee VM-Y, Lu KP, Pin1 has opposite effects on wild-type and P301L tau stability and tauopathy. ***J Clin Investig*** 118 (2008) 1877-1889.

[68] Ramakrishnan P, Dickson DW, Davies P, Pin1 colocalization with phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. ***Neurobiol Dis*** 14 (2003) 251-264.

[69] Zhou XZ, Kops O, Werner A, Lu P-J, Shen M, Stoller G, Küllertz G, Stark M, Fischer G, Lu KP, Pin1-dependent prolyl isomerization regulates dephosphorylation of Cdc25C and tau proteins. ***Mol Cell*** 6 (2000) 873-883.

[70] Suzuki T, Yao W, Molecular and structural bases for postsynaptic signal processing: interaction between postsynaptic density and postsynaptic membrane rafts. ***J Neurorestoratol*** 2 (2014) 1-14.

[71] Xu L, Ren Z, Chow FE, Tsai R, Liu T, Rizzolio F, Boffo S, Xu Y, Huang S, Lippa CF, Pathological Role of Peptidyl-Prolyl Isomerase Pin1 in the Disruption of Synaptic Plasticity in Alzheimer's Disease. ***Neural Plast*** 2017 (2017) 3270725.

[72] Hamdane M, Dourlen P, Bretteville A, Sambo A-V, Ferreira S, Ando K, Kerdraon O, Bégard S, Geay L, Lippens G, Pin1 allows for differential Tau dephosphorylation in neuronal cells. ***Mol Cell Neurosci*** 32 (2006) 155-160.

[73] Kim N, Chen D, Zhou XZ, Lee TH, Death-associated protein kinase 1 phosphorylation in neuronal cell death and neurodegenerative disease. ***Int J Mol Sci*** 20 (2019) 3131.

[74] Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue M-k, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiyama A, Prolyl isomerase Pin1 suppresses thermogenic programs in adipocytes by promoting degradation of transcriptional co-activator PRDM16. ***Cell Rep*** 26 (2019) 3221-30. e3.

[75] Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue Y, Mori K, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Kushiyama A, Physiological and pathogenic roles of prolyl isomerase Pin1 in metabolic regulations via multiple signal transduction pathway modulations. ***Int J Mol Sci*** 17 (2016) 1495.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Review paper

A review on the role of prolyl isomerase Pin1 in Alzheimer's disease

Pariya Khodabakhsh[1], Afsaneh Asgari Taei[2], Siavash Parvardeh[1], Safura Pournajaf[2], Leila Dargahi[2*]

1. Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
2. Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Neurobiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 6 February 2022 Accepted: 16 April 2022

Abstract

In recent years, many studies have suggested the essential role of the prolyl isomerase Pin1 enzyme in protecting against age-related neurodegeneration in Alzheimer's disease (AD). This enzyme is involved in the conformational changes of the two key proteins including amyloid precursor proteins (APP) and tau protein from dysfunctional (cis) to properly functional (trans) form. Promoting non-amyloidogenic degradation of APP, restoring tau function in microtubule assembly, and inducing tau dephosphorylation are among the main results of the Pin1 physiological functions. In AD, the lack of Pin1 activity slows down the rate of isomerization, which promotes the amyloidogenic pathway and induces the formation of neurofibrillary tangles (NFTs). The exact molecular mechanisms of Pin1 dysregulation in AD have not yet been elucidated. However, the findings suggest that Pin1 may be a new target in managing AD at early stages, and investigating the regulation of its expression in neurons could help achieve this goal.

Keywords: Alzheimer's disease; Pin1; Tau; Amyloid precursor protein

Please cite this article as follows:

Khodabakhsh P, Asgari Taei A, Parvardeh S, Pournajaf S, Dargahi L, A review on the role of prolyl isomerase Pin1 in Alzheimer's disease. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 28-42.

*Corresponding author: l.dargahi@sbmu.ac.ir (ORCID: 0000-0001-7777-5435)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]