

## اثر مهار سنتز سرامید بر سمیت ناشی از بتا آمیلوئید در نورون‌های هیپوکمپ جنین موش بزرگ آزمایشگاهی

پگاه جوادپور<sup>۱\*</sup>، سحر عسکری<sup>۲</sup>، رسول قاسمی<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دپارتمان فیزیولوژی و نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

پگاه جوادپور: pegah.javadpour@sbmu.ac.ir

### چکیده

هدف: علی‌رغم شیوع بالای بیماری آلزایمر در سال‌های اخیر، هنوز علت اصلی این بیماری و در نتیجه درمان مناسب برای این بیماران شناخته نشده است. یکی از اختلالات بارز در بیماری آلزایمر، اختلال در متابولیسم اسفنگولیپیدها و افزایش سطح سرامید به‌ویژه در نواحی مستعد مغز است. با توجه به دخالت سرامید در مرگ سلولی که بیشتر در ارگان‌های محیطی نشان داده شده است، هدف از این مطالعه این بود که در مغز مهار سنتز سرامید در یک مسیر، توانایی حفاظت از نورون‌ها در برابر سمیت  $A\beta$  دارد یا خیر. در همین راستا، سرین پالمیتوئیل ترانسفراز، آنزیم اصلی مسیر سنتز *denovo* مورد هدف قرار گرفت و فعالیت پروتئین Caspase-3 در سلول‌های هیپوکامپ ایزوله بررسی شد.

مواد و روش‌ها: سلول‌های هیپوکامپ جنینی از جنین‌های ۱۸ تا ۱۹ روزه موش بزرگ آزمایشگاهی به‌دست آمد. سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در معرض  $A\beta_{25-35}$  با دوز  $10 \mu M$  و یا بدون مایریوسین به‌عنوان بازدارنده آنزیم سرین پالمیتوئیل ترانسفراز، در دو دوز  $50 \text{ nM}$  و  $1 \mu M$  قرار گرفتند. بعد از این زمان، تست MTT و وسترن بلات انجام شد.

یافته‌ها: مایریوسین در دوز  $1 \mu M$  به‌طور قابل‌توجهی سبب جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از  $A\beta_{25-35}$  شد. در همین راستا فعالیت پروتئین caspase-3 در این گروه به‌طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که جلوگیری از افزایش سرامید در سلول، حتی با مهار تنها یکی از مسیرهای سنتز آن، می‌تواند از سلول‌ها در برابر سمیت  $A\beta_{25-35}$  محافظت کند. بنابراین، این‌طور به‌نظر می‌رسد که هدف قرار دادن مسیرهای سنتز سرامید در بیماری آلزایمر در کنار سایر استراتژی‌های پیش‌گیرانه و درمانی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: بتا آمیلوئید، بیماری آلزایمر، سرامید، مایریوسین، مرگ سلولی



## Investigating the effect of ceramide synthesis inhibition on hippocampal neurons exposed to A $\beta$

Pegah Javadpour<sup>1\*</sup>, Sahar Askari<sup>2</sup>, Rasoul Ghasemi<sup>2</sup>

1- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology and Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Pegah Javadpour: pegah.javadpour@sbmu.ac.ir

**Introduction:** Despite the high prevalence of Alzheimer's disease (AD) in recent years, the main cause and therefore the appropriate treatment for these patients is still unknown. Disruption of sphingolipids metabolism and increase in ceramide levels have been reported in the affected areas of the brain. According to the involvement of ceramide in cell death shown mostly in peripheral organs, we aimed that inhibition of ceramide synthesis in one pathway can protect neurons against A $\beta$  toxicity. In this study, serine palmitoyl transferase (SPT), rate limiting enzyme of the denovo synthesis pathway was targeted and caspase-3 activity was investigated in isolated hippocampal cells.

**Methods and Materials:** The embryonic hippocampal cells were obtained from 18–19 day rat embryos. The cells were exposed to A $\beta_{25-35}$  (10  $\mu$ M) in the absence or presence of myriocin (50 nM and 1  $\mu$ M) as SPT inhibitor for 24 hours. After that, MTT assay and Western blot were done.

**Results:** Myriocin at the dose of 1  $\mu$ M significantly prevented the cell loss and caspase-3 cleavage caused by A $\beta_{25-35}$ .

**Conclusion:** These results imply that preventing the increase of ceramide in the cell, even partly, can protect cells against A $\beta_{25-35}$  toxicity. So, targeting ceramide synthesis pathways besides other protective and treatment strategies might be helpful in AD.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Amyloid beta-Peptides, Ceramide, Cell Death, Myriocin

