نقش هیومنین، یک پپتید میتوکندریایی، در بیماری‌های عروقی قلب و مغز

دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۹

فرزانه رستم‌زاده[۱]، معظمه السادات رضوی‌نسب [۲]، شادان صابری[۳*]

۱. استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۲. استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۳. استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: اختلالات عروقی به ویژه در ارگان‌های حیاتی مانند قلب و مغز مهمترین عامل مرگ و میر و ایجاد ناتوانی در جهان است. با توجه به شیوع بالا و هزینه‌های زیادی که به سیستم بهداشتی کشورها تحمیل می‌شود، تحقیقات گسترده‌ای به بررسی علل، راه‌های پیشگیری و درمان بیماری‌های عروقی اختصاص یافته است. در این مطالعه مروری نقش هیومنین در بیماری‌های عروق قلبی و مغزی بررسی شده است.

روش کار: در این مطالعه کلمات کلیدی Humanin, Peptide-derived mitochondria, Cardiovascular, Stroke, Cerebrovascular, Atherosclerosis و ترکیب این کلید واژه‌ها تا پایان سال ۲۰۲۳ به زبان انگلیسی و در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی PubMed و Google scholar, Scopus جستجو شده است.

یافته‌ها: میتوکندری‌ها پپتیدهایی تولید می‌کنند که عملکرد میتوکندری و سلول‌ها را تنظیم می‌کنند. این پپتیدها به داخل خون رهایش می‌شوند و با اتصال به گیرنده‌هایشان، عملکرد سایر سلول‌ها را تنظیم می‌کنند. هیومنین، یک پپتید میتوکندریایی، بدلیل اثرات ضد اکسیداتیو و ضدالتهابی عملکرد میتوکندری‌ها و سلول‌ها را بهبود می‌دهد. هیومنین ساختار و عملکرد سلول‌های اندوتلیال را حفظ و مانع از پیشرفت آترواسکلروز می‌شود. هیومنین همچنین عملکرد نورون‌ها را بهبود داده و با حفظ ساختار سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق، آسیب ناشی از سکته‌های مغزی را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: هیومنین عملکرد عروق را تنظیم و کاهش مقدار آن با بیماری‌های عروق قلبی و مغزی مرتبط است. هیومنین می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای بیماری‌های قلبی عروقی و عروق مغزی پیشنهاد شود. اگر چه تحقیقات بیشتری برای یافتن کاربردهای بالینی آن ضروری می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: هیومنین، پپتید میتوکندریایی، عروق قلبی، عروق مغزی

* **نویسنده مسئول:** استادیار گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

ایمیل: Sh_saberi@kmu.ac.ir **تلفن:** ۰۳۴-۳۲۲۳۶۸۳۹ **نمابر:** ۰۳۴-۳۳۲۵۷۶۷۱

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

مقدمه

میتوکندری اندامک داخل سلولی با غشاء دولایه است که تقریباً در تمام سلول‌های یوکاریوتی وجود دارد. میتوکندری مسئول تولید انرژی سلولی می‌باشد، بنابراین در حفظ حیات و مرگ سلولی نقش اساسی دارد (۱). میتوکندری‌ها علاوه بر نقشی که در تولید انرژی و متابولیسم دارند، نقش کلیدی در آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و هومئوستاز کلسیم بازی می‌کنند (۲). بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های وابسته به افزایش سن، در ارتباط با اختلال عملکرد میتوکندری می‌باشند که نشان از اهمیت این اندامک در حفظ هومئوستاز سلولی می‌باشد (۳).

ژنوم میتوکندری که منشا تکاملی باکتریایی دارد، حلقوی است و حاوی دو رشته با ۱۶۵۶۹ نوکلئوتید در انسان می‌باشد (۴). اگرچه اکثریت قریب به اتفاق پروتئین‌های موجود در میتوکندری توسط ژنوم هسته‌ای کدگذاری می‌شوند، میتوکندری‌ها ماشین‌های ترجمه و ژنوم منحصر به فرد خود را دارند. تعداد کمی از پروتئین‌های تنفسی و tRNAهای میتوکندری توسط ژنوم میتوکندری کدگذاری می‌شوند (۵). قبلاً اعتقاد بر این بود که mtDNA فقط ۱۳ پروتئین اساسی که در زنجیره انتقال الکترون دخیل هستند، را کد می‌کند (۶، ۷) اما مطالعات بعدی نشان داد که میتوکندری‌ها پپتیدهای خاص دیگری تولید می‌کنند که تنظیم کننده متابولیسم بوده و این پپتیدها، از طریق خواص ضد اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپوپتوزی، اثرات محافظتی بر سلول‌ها دارند (۸). این پپتیدها علاوه بر اینکه در میتوکندری‌ها فعالیت دارند، به سیتوزول هم منتقل شده و در پلاسما نیز یافت می‌شوند. در سلول‌های پستانداران، تغییر بیان ژن‌های هسته‌ای در پاسخ به اختلال عملکرد میتوکندری گزارش شده است. علاوه بر این عملکرد میتوکندری با مسیرهای سیگنال‌دهی رفت و برگشتی بین میتوکندری و هسته تنظیم می‌شود.

هیومنین، MOTS-c۱[2] و پروتئین‌های کوچک مشابه با هیومنین (SHLP)[3]، پپتیدهای مشتق شده از میتوکندری (MDPs)[4] هستند. هیومنین، اولین MDP کشف شده، اولین بار از لوب پس سری یک بیمار آلزایمری در سال ۲۰۰۱ جدا و شناسایی شد (۸). این نام براساس قابلیت این پپتید برای بازگرداندن "Humanity" در بیماران مبتلا به آلزایمر بود. مطالعات اثرات مفید هیومنین را در اختلالات مرتبط با افزایش سن، اختلالات متابولیکی مانند دیابت نوع دو و کبد چرب غیر الکلی[5] نشان داده‌اند. ژن هیومنین به صورت یک چارچوب باز خوانش کوچک[6] در ژن ۱۶S rRNA ژنوم میتوکندری یافت می‌شود و این ژن در گونه‌های مختلف حفظ شده است (۹). محصول بیان این ژن یک پپتید ترشحی کوچک با ۲۱ یا ۲۴ اسید آمینه است، بسته به اینکه ترجمه آن در میتوکندری و یا سیتوپلاسم باشد، اگر در داخل میتوکندری ترجمه شود، پپتید دارای ۲۱ اسید آمینه و اگر در سیتوپلاسم ترجمه شود، پپتید دارای ۲۴ اسید آمینه خواهد بود (۱۰). باید توجه داشت که هر دو واریانت اسید آمینه‌های پایه را در قسمت ترمینال C ,N دارند و عملکردشان مشابه می‌باشد.

هیومنین به صورت داخل سلولی با اتصال به مولکول‌های داخلی و یا به صورت خارج سلولی از طریق گیرنده‌های سطح سلول به روش اتوکرین، پاراکرین و اندوکرین عمل می‌کند. هیومنین در پلاسما، مایع مغزی نخاعی (CSF) و مایع منی در انسان قابل اندازه گیری است (۱۱). ویژگی ترشحی به هیومنین اجازه می‌دهد تا عملکرد سیگنالی متنوع‌تری انجام دهد و مهمتر از همه، به هیومنین اجازه می‌دهد تا پیام را از میتوکندری به سایر سلول‌های ارگانیسم انتقال دهد. سن عامل اولیه‌ای است که بر مقدار هیومنین در گردش خون انسان و جوندگان تأثیر منفی می‌گذارد. نشان داده شده است که در موش ها با افزایش سن مقدار هیومنین در مغز و ماهیچه های اسکلتی به مقدار قابل توجه‌ای کاهش می‌یابد (۱۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که هیومنین یک پپتید ضد پیری است. کاهش آن با افزایش سن معمولاً با افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد سلول-های اندوتلیوم همراه است.

هیومنین به صورت خارج سلولی از طریق دو نوع گیرنده مختلف عمل می‌کند: یک گیرنده شبه پپتید فرمیل ۱[7] (FPRL1) جفت شده با G پروتئین و دیگری گیرنده سه واحدی متشکل از گیرنده فاکتور نوروتروفیک مژگانی[8] (CNTFR)، گیرنده سیتوکین WSX-1[9] و گلیکوپروتئین ۱۳۰ عرض غشایی[10] (CNTFR/WSX-1/gp130). هیومنین پس از اتصال به گیرنده سه واحدی (تریمر) چند مسیر را تنظیم می-کند: ۱- پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)[11] را

[1] mitochondrial ORF of the twelve S c
[2] mitochondrial ORF of the 12S rRNA type-c
[3] Small humanin-like peptides
[4] Mitochondrial derived peptides
[5] non-alcoholic fatty liver disease
[6] Small open reading frame
[7] formyl peptide receptor-like 1
[8] iliary neurotrophic factor receptor
[9] cytokine receptor WSX-1,
[10] transmembrane glycoprotein 130
[11] AMP-activated protein kinase

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

فعال کرده، و مسیرهای سیگنالی راپامایسین[1] (mTOR) و فاکتور هسته ای کاپا β[2] (NF-kβ) را سرکوب می‌کند. ۲- مسیر سیگنالی فسفواینوزیتید ۳-کیناز[3] / پروتئین B (PI3K/AKT) و جانوس کیناز۲[4] / مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی ۳[5] (JAK2/STAT3) را فعال می‌کند. ۳- مسیرهای سیگنالی c-jun NH2 terminal kinase (JNK) / پروتئین کیناز فعال شده با p38 mitogen[6] (p38MAPK) را مهار می‌کند و از این طریق عملکردهای سلولی و میتوکندریایی را حفظ می‌کند. علاوه بر این، هیومنین گیرنده FPRL1و کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK1/2)را فعال می‌کند (۱۳-۲۰). روی هم رفته، فعال-سازی STAT3 برای بسیاری از اثرات هیومنین ضروری است، که نشان می‌دهد گیرنده هیومنین ممکن است به خانواده گیرنده های سیتوکین تعلق داشته باشد.

هیومنین از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالی داخل سلولی و مهار انتقال پروتئین‌های پروآپوپتوز به میتوکندری، آپوپتوز را مهار می‌کند (۲۱، ۲۲). این پپتید اثرات محافظتی قوی در برابر محرک‌های سمیت سلولی در بسیاری از انواع سلول‌ها اعمال می‌کند و نقش محوری در پاسخ به استرس سلولی دارد (۲۳)، زیرا در پاسخ به استرس تولید آن افزایش می‌یابد. هیومنین هموستاز میتوکندری‌ها را تنظیم می‌کند و اثرات ضد التهابی، ضد پیری، ضد فیبروز دارد و تنظیم کننده سیستم رودوکس، متابولیسم و اتوفاژی می‌باشد (۲۴).

بیان هیومنین با استرس، IGF-1[7] و هورمون رشد تنظیم می‌شود. افزایش استرس منجر به افزایش تولید هیومنین می-شود. IGF-1 به طور مستقیم و هورمون رشد از مسیر IGF-1 بیان هیومنین را کاهش می‌دهد. هیومنین به طور گسترده در بافت‌های مختلف مانند سسیستم قلبی-عروقی، کلیه، ماهیچه-های اسکلتی و روده بزرگ بیان می‌شود (۲۵). در سیستم قلبی-عروقی هیومنین در قلب و بخصوص در کاردیومیوسیت‌ها بیان می‌شود. در عروق، این پروتئین در سلول‌های اندوتلیوم شریان‌ها (پستانی) و وریدها (سافن)، شریان‌های عروق کرونر بیان می-شود. هیومنین در سلول‌های اندوتلیوم مشتق شده از بند ناف نیز بیان می‌شود (۲۱).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که این پپتید با بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط است. برای مثال نشان داده‌اند که هیومنین آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسید هیدروژن را در سلول‌های میوکارد کاهش داده و آسیب به میتوکندری‌های میوکارد را با افزایش بیان پروتئین‌های سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی (۲۶) و مهار فعالیت کمپلکس‌های I و III زنجیره انتقال الکترون کاهش می‌دهد (۲۷). استرس اکسیداتیو و آسیب به میتوکندری‌ها نقش مهمی در بروز نارسایی قلبی دارد (۲۸). هیومنین همچنین عملکرد قلب را پس از آسیب ناشی از ایسکمی- خونرسانی مجدد، با کاهش مرگ سلول‌های قلبی و کاهش ناحیه انفارکته حفظ می‌کند (۲۹) . هیومنین تولید ROS[8] را کاهش داده و سلول های اندوتلیوم را از آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از متابولیسم غیرطبیعی گلیکولیپیدها محافظت می‌کند (۳۰).

بیماری‌های وابسته به عروق منجر به افزایش فشار خون و آسیب اندام‌های حیاتی مانند مغز و قلب می‌شوند. این بیماری‌ها اغلب بدلیل التهاب و استرس اکسیداتیو که منجر به آسیب و اختلال در ساختار و عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود، ایجاد می‌شوند. احتمال دارد هیومنین به دلیل اثرات ضد اکسیداتیو، ضد التهاب و ضد آپوپتوزی، نقشی در حفظ ساختار سلول‌های اندوتلیال عروق و بهبود اختلال عملکرد عروق و آسیب‌های وارده به عروق مانند آترواسکلروز و بازساختاری عروق داشته باشد. بنابراین در این مقاله مروری نقش هیومنین در بیماری‌های وابسته به عروق در قلب و مغز بررسی می‌شود.

روش کار

مطالعات انسانی و آزمایشگاهی نمایه شده در PubMed، Scopus، Embase، Science Direct، Web of Sciences و Google Scholar تا پایان سال ۲۰۲۳ بررسی شدند. محدودیتی در زمان انتشار و نوع طراحی مطالعات وجود نداشت. برای جلوگیری از دست دادن مقالات مرتبط، ارجاعات مقالات نیز بررسی شد.

[1] Mammalian target of rapamycin
[2] nuclear factor kappa B
3 phosphoinositide 3-kinase
4 Janus kinase 2
5 signal transducer and activator of transcription 3
[6] p38 mitogen activated protein kinase
[7] Insulin-like growth factor 1
[8] Reactive oxygen species

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

نقش هیومنین در بیماری عروق کرونر، عملکرد اندوتلیوم عروقی، و بازساختاری عروق

بیماری عروق کرونر عامل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. التهاب مزمن و اختلال عملکرد اندوتلیوم شریان‌های کرونر با تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی باعث تنگ شدن عروق کرونر و کاهش جریان خون به قلب می‌شود. ایسکمی ناشی از آن ممکن است باعث آنژین صدری، سکته حاد قلبی و یا حتی مرگ ناگهانی شود.

اگرچه منشا هیومنین در گردش خون مشخص نشده است اما مطالعات نشان داده‌اند که هیومنین به مقدار زیادی در بافت قلب بیان می‌شود. مقدار هیومنین در افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر و افراد مبتلا به آنژین صدری کاهش می‌یابد. سطح هیومنین در افرادی که سکته قلبی کرده بودند پایین‌تر از سایر مبتلایان بود و مقدار آن ارتباط منفی با میزان التهاب و استرس اکسیداتیو و رابطه مثبت با کسر تخلیه داشت. سطح هیومنین با شدت بیماری عروق کرونر رابطه مستقیم دارد، بنابراین می‌تواند به عنوان یک عامل پیش بینی کننده بیماری‌های عروق کرونر مطرح باشد (۳۱). همچنین مطالعه‌ی دیگری اثرات محافظتی هیومنین بر سیستم قلبی–عروقی را در بیماران مبتلا به اختلال عروق کرونر از طریق اثر آنتی اکسیدانی تایید کرد (۱۰۰). مطالعات اولیه نشان داد که هیومنین در سلول‌های اندوتلیوم عروق و نه در سلول‌های عضله صاف عروق بیان می‌شوند. مقدار هیومنین با عملکرد اندوتلیوم عروق کرونر رابطه مثبت دارد (۹۹). آنالوگ‌های هیومنین فعال شدن پلاکت‌ها را کاهش و از تشکیل ترومبوز از طریق تثبیت میکروتوبول‌ها جلوگیری می‌کند (۳۲) و بدین صورت نقش حفاظتی در جلوگیری از ایسکمی ناشی از تشکیل ترمبوز دارد. با توجه به مطالعات فوق هیومنین می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی بیماری‌های عروق کرونر قلب در آینده محسوب شود.

مقدار هیومنین در گردش خون بیماران مبتلا به اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیوم عروق ریز گردش خون به طور قابل توجهی کمتر از افراد سالم بود (۳۱). یک مطالعه آزمایشگاهی همچنین کاهش بیان ژن هیومنین را در سلول‌های اندوتلیوم ورید ناف انسان (HUVECs) [1] تحریک شده با غلظت‌های بالای لیپوپروتئین با دانسیته پایین اکسیده شده Ox LDL نشان داد (۳۳).

پرفشاری خون یکی از بیماری‌های شایع در جوامع توسعه یافته و در حال توسعه می‌باشد (۳۴). بازساختاری شریان‌ها یک تغییر پاتولوژی اساسی در پر فشاری خون می‌باشد و تغییر فنوتیپی سلول‌های عضله صاف دیواره عروق یک فرآیند کلیدی در بازساختاری شریان است. بدین صورت که عملکرد انقباضی اولیه از بین می‌رود و سلول عضله صاف دیواره عروق قابلیت تکثیر، مهاجرت و ترشح ماتریکس خارج سلولی را بدست می‌آورد. مهار تغییر فنوتیپی سلول عضله صاف دیواره عروق ممکن است یک درمان بالقوه مهم برای بهبود بازساختاری شریان‌ها و پرفشاری خون باشد. در مطالعه‌ای گزارش شده که هیومنین از تکثیر، مهاجرت و بیان فاکتورهای التهابی در سلول‌های عضله صاف دیواره آئورت تحریک شده با آنژیوتانسین II (AngII) جلوگیری می‌کند و ماهیت انقباضی سلول‌های عضله صاف دیواره عروق را حفظ می‌کند (۳۵). عواملی مانند AngII، فاکتورهای التهابی و استرس‌های مکانیکی روی دیواره عروق، NAD(P)H اکسیداز[2] داخل سلولی را در سلول‌های دیواره عروق فعال کرده و منجر به تولید گسترده ROS می‌شود (۳۶). هیومنین می‌تواند NADPH اکسیداز داخل سلولی را مهار و تولید ROS را با مهار مسیر سیگنالی JAK/STAT سرکوب کند (شکل ۱) (۳۵).

یکی از دلایل عمده مرگ و میر و ناتوانی در بیماران مبتلا به دیابت و افزایش قند خون (هیپرگلیسمی) آسیب‌های عروقی می‌باشد (۳۷). آسیب به سلول‌های اندوتلیوم و بدعملکردی آنها اولین گام در جهت ایجاد اختلالات کوچک و بزرگ عروق است (۳۸). افزایش گلوکز با کاهش بیان فاکتور ترجمه، KLF2[3] و در نتیجه کاهش تولید نیتریک اکسید (NO) و افزایش اندوتلین–۱ (ET-1) عملکرد اندوتلیوم را مختل می‌کند (۳۹). درمان با هیومنین با فعال کردن مسیر سیگنالی ERK5، بیان mRNA و پروتئین KLF2 را افزایش داده و اثرات منفی گلوکز را جبران می‌کند. علاوه بر این درمان با هیومنین اتصال مونوسیت‌های THP-1[4] به اندوتلیوم را با کاهش بیان mRNA mRNAو پروتئین VCAM-1[5] ، E-selectin و بتا سلکتین کاهش می‌دهد. هیومنین همچنین تولید سیتوکین‌های پیش التهابی TNF-α [6] و IL-1β را کاهش می‌دهد (۴۰). بنابراین به به نظر می‌رسد که هیومنین بدعملکردی سلول‌های اندوتلیوم در پاسخ به افزایش گلوکز را مهار می‌کند. به دلیل همبستگی سطح

[1] Human umbilical vein endothelial cells

[2] nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase

[3] Krüppel-like Factor 2

[4] Tohoku Hospital Pediatrics-1

[5] Vascular cell adhesion protein 1

[6] Tumor necrosis factor α

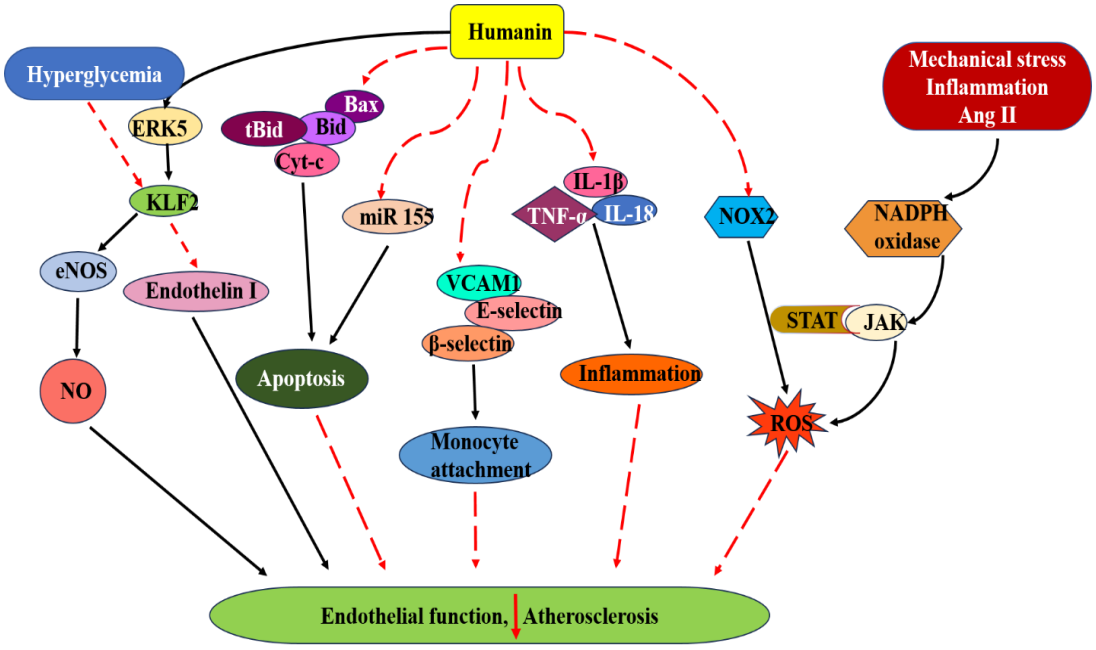
دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

هیومنین با اختلال قند ناشتا، این پپتید میتوکندریایی به عنوان یک بیومارکر اختلال گلوکز ناشتا پیشنهاد شده است (۴۱) (شکل ۱).



شکل ۱. تصویر شماتیک از نقش هیومنین در حفظ عملکرد سلول های اندوتلیال عروق و بهبود ضایعات آترواسکروز. خطوط نقطه چین: مهاری، خطوط توپر: تحریکی.

Bax: Bcl-2-associated X protein, Bid: Bcl-2-associated X protein to B-cell lymphoma 2 ratio, eNOS: Endothelial nitric oxide synthase, JAK: Janus kinase, KLF2: Krüppel-like Factor 2, NADPH oxidase: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox2: NADPH oxidase 2, ROS: Reactive oxygen species, STAT: Signal transducer and activator of transcription 3, TNF-α:Tumour necrosis factor α, VCAM1:Vascular cell adhesion protein 1.

نقش هیومنین در تنظیم استرس اکسیداتیو و آپوپتوز

آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که به عنوان مکانیسم اصلی برای تنظیم دقیق تعداد سلول‌ها و به عنوان مکانیسم دفاعی برای از بین بردن سلول‌های ناخواسته و بالقوه خطرناک عمل می‌کند. آپوپتوز از دو مسیر بیرونی و درونی (میتوکندریایی) فعال می‌شود (۴۲). هیومنین با مهار فعال‌سازی پروتئین‌های پروآپوپتوتیک مانند Bid[1] و tBid[3] Bax[2] مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را تنظیم می‌کنند (۲۹). گرچه هیومنین آپوپتوز وابسته به میتوکندری را با کاهش انتقال پیش فاکتورهای آپوپتوز مانند mitochondrial ORF of the twelve و Bax از سیتوزول به میتوکندری سرکوب می‌کند، اما آپوپتوز ناشی از محرک‌های مستقل از Bax مهار نمی‌شوند. هیومنین همچنین رهایش سیتوکروم C و تشکیل اجسام آپوپتوزی را مهار می‌کند (۴۳، ۴۴). هیومنین با کاهش مقدار miRNA-155 در سلول‌های اندوتلیوم که در معرض گلوکز قرار گرفته بودند، مقدار آپوپتوز این سلول‌ها را کاهش داد (شکل ۱) (۴۵).

استرس اکسیداتیو عامل طیف وسیعی از رویدادهای مضر درون سلولی، از جمله آسیب به DNA در هسته می‌باشد. این آسیب در نهایت ممکن است باعث مرگ سلولی و اختلال عملکرد بافت شود.

اکثر ROS های درون سلولی از متابولیسم انرژی در میتوکندری منشاء می‌گیرند. تخمین زده می‌شود که حدود ۰/۲ تا ۲٪ از اکسیژن مصرف شده توسط میتوکندری‌ها به سوپراکسید تبدیل می‌شود (۴۶). شواهدی وجود دارد که ROS/RNS[4] نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های مختلف ایفاء ایفاء می‌کند. استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد ROS/RNS و یا کمبود آنتی اکسیدان‌های آنزیمی (سوپراکسید دیسموتازها، کاتالازها، گلوتاتیون پراکسیدازها، گلوتاتیون) و یا

[1] BH3 interacting-domain death agonist
[2] Bcl-2-associated X protein
[3] truncated Bid
[4] reactive nitrogen specious

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]
دسترسی آزاد

عوامل آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی است (۴۷، ۴۸). مطالعات نشان داده‌اند که رابطه منفی بین استرس اکسیداتیو و سطح هیومنین وجود دارد (۲۴). هیومنین تولید ROS را کاهش داده و از سلول‌های اندوتلیوم در برابر آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از متابولیسم غیر طبیعی گلیکولیپیدها محافظت می‌کند. هیومنین استرس اکسیداتیو را نیز با کاهش بیان NOX2[1] القاء شده با اسیدهای چرب آزاد در سلول‌های اندوتلیوم کاهش می‌دهد (شکل ۱) (۴۹).

نقش هیومنین در تشکیل پلاک های آترواسکلروزی

آترواسکلروز یک بیماری التهابی مزمن و پیشرونده است که با تجمع پلاک‌های تشکیل شده از لیپیدها، کلسیم، و فیبرین در دیواره شریان‌ها شناخته می‌شود (۵۰). پلاک‌ها در صورت جدا شدن و حرکت در عروق باعث ترومبوز عروقی می‌شود، از این رو آترواسکروز علت اصلی حوادث و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی–عروقی است (۵۱). بسیاری از مطالعات التهاب را به عنوان عامل کلیدی در شروع و پیشرفت آترواسکروز معرفی می‌کنند (۵۲). التهاب سلول‌های اندوتلیال توسط oxLDL، باعث بسیج شدن مونوسیت‌ها و لکوسیت‌ها و آزاد شدن کموکین‌ها می‌شود که نهایتا منجر به تبدیل مونوسیت‌ها به ماکروفاژ و سلول‌های کف آلود (Foam cells) می‌شود (۵۳). سلول‌های کف آلود (Foam cells) و ماکروفاژ سیتوکین‌های التهابی و ROS را آزاد می‌کنند. سلول‌های کف آلود مرده، هسته لیپیدی یا نکروزی پلاک را به وجود می‌آورند. رسیدن سلول‌های التهابی جدید به محل پلاک باعث تقویت پاسخ التهابی و تضعیف پلاک و افزایش احتمال پاره شدن آن می‌شود (۵۴). نقش رادیکال‌های آزاد در سال ۱۹۵۰ برای اولین بار مطرح شد و مشاهدات بیشتر منجر به ارائه فرضیه نقش استرس اکسیداتیو در فرآیندهایی که به آتروژنز و ناپایداری پلاک می‌شود، شد (۵۵). در پایان قرن بیستم، مطالعات به بیان نقش رادیکال آزاد دیگری تحت عنوان نیتریک اکسید (NO) به عنوان یک واسطه‌گر مهم در هموستاز عروق پرداختند. NO با وجود نیمه عمر کوتاه عملکردهای عروقی متعددی مانند تکثیر سلول‌های عضلات صاف، التهاب عروق، فعال شدن پلاکت‌ها و تون عروقی را کنترل می‌کند (۵۶). کاهش فراهمی زیستی NO با افزایش فعالیت پلاکت، کاهش وازوموشن، التهاب و با شروع پیشرفت و عوارض آترواسکروز همراه است. استفاده از عوامل دهنده NO به عنوان درمان یا پیشگیری آترواسکروز مورد توجه قرار گرفته است (۵۷).

آپوپتوز سلولی در دیواره شریانی دژنره شده بروز می‌کند. برخی فاکتورهای پیش برنده آپوپتوز شامل ROS، oxLDL، TNF-α، و استرس شبکه اندوپلاسمی هستند (۵۸–۶۰). آپوپتوز باعث بی‌ثباتی و پاره شدن پلاک و ایجاد علائم بالینی می‌شود (۶۱–۶۳). در نتیجه مهار آپوپتوز ممکن است باعث کند کردن سرعت پیشرفت پلاک آترواسکروزی و یا معکوس کردن آن شود (۶۴).

هیومنین در انسان در بسترهای عروقی نیز بیان می‌شود و تجویز آن در شرایط برون تنی[2] باعث کاهش تولید ROS و آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال آئورت انسان که در معرض oxLDL قرار گرفته بودند، شد (۲۱). اثر حفاظتی هیومنین و آنالوگ آن (HNG) HNGF6A (۶۵)، در مقابل اختلال اندوتلیال در مراحل اولیه آترواسکروز به‌واسطه تعدیل استرس اکسیداتیو و آپوپتوز گزارش شده است (۲۱, ۶۶). اینفلامازوم NLRP3[3] که باعث فعال شدن IL-1β و IL-18 می‌شود در پیشرفت آترواسکروز نقش مهمی دارد (۶۷–۶۹). هیومنین با مهار TxNIP[4] باعث تنظیم کاهشی استرس اکسیداتیو و اینفلامازوم NLRP3 می‌شود (۴۹). TxNIP باعث تعدیل بیان ژن‌های پیشبرنده آتروژنز می‌شود (۷۰). سرکوب NLRP3 به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای بیماری‌های التهابی متعدد شامل آترواسکروز شناخته می‌شود (۴۹).

پیش درمانی سلول‌های اندوتلیال آئورت انسان با آنالوگ هیومنین، آپوپتوز ناشی از oxLDL و تشکیل سرامیدهایی که در آبشار سیگنال دهی آپوپتوز نقش دارند را کاهش داد (۷۱). علاوه بر آپوپتوز، پیش درمانی HAECs با آنالوگ هیومنین در شرایط برون تنی[5] باعث کاهش تشکیل ROS که یکی از مهمترین مکانیسم‌های آترواسکروز است می‌شود (۴۹). به همین دلیل محققین احتمال وجود نقش محافظتی هیومنین در ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال و آترواسکلروز در داخل بدن را پیشنهاد کردند. تجویز مزمن HNGF6A از اختلال عروقی جلوگیری می‌کند و قویاً باعث تأخیر پیشرفت آترواسکروز در موش‌های فاقد ApoE که با رژیم پر کلسترول تغذیه شده‌اند، می‌شود. این اثرات با خاصیت ضد آپوپتوز، ضد استرس

[1] NADPH oxidase 2

[2] Ex vivo

[3] NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein inflammasome

[4] Thioredoxin-interacting protein

[5] in-vitro

دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

اکسیدانی، و افـزایش بیـان نیتریـک اکسـید سـنتاز انـدوتلیومی (eNOS)[1] همراه بود (۶۶). مطالعه‌ای بیان بالاتر هیـومنین را در ماکروفاژها، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست و دندریت‌های پلاک‌های کاروتیدی بیماران علامت‌دار به نسبت بیماران بدون علامت را نشان داد. این مطالعه نیز تأیید کننده نقش هیـومنین در آترواسکروز به عنوان یک پاسخ جبرانی احتمالی درون زاد به فرآیندهای التهاب و آپوپتوز در پلاک آترواماتوز است (شـکل ۱) (۷۲).

نقش هیومنین در بیماری‌های وابسته به عروق مغز

سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهـان است که اغلب به دلیل انسداد شریان (سکته مغزی ایسکمی) یا خونریزی در مغز (سکته مغزی هموراژی) ایجاد می‌شـود. پیامـد سکته مغزی آسیب به بافت مغز و از دست دادن کنترل عضلات بدن و عملکردهای حافظه است (۷۳, ۷۴).

سکته مغزی ایسکمی، پروتئازهایی را فعال می‌کنـد کـه بـه تخریب پروتئین‌های اتصالات محکم و تغییر در نفوذپذیری سـد خونی–مغزی می‌انجامد. افزایش نفوذپذیری سد خـونی–مغـزی منجر به فعال شدن سلول‌های ایمنـی و نفـوذ در بافـت مغـز و شروع آبشار التهابی و در نتیجه آسیب عصـبی و مـرگ سـلولی می‌شود (۷۵). عوامل زیادی، به‌ویژه اختلالات عروقی، در بـروز سکته مغزی ممکن است نقش داشته باشند. با توجه بـه اینکـه هیومنین در اندوتلیوم عروق بیان می‌شود و اثر محافظت سلولی آن در مطالعات زیادی مشخص شده است، بنابراین تغییـرات در سطح هیومنین نیـز بـه عنـوان یکـی از عوامـل مـؤثر در بـروز سکته‌های مغزی مطرح شده است.علاوه بر این هیومنین دارای اثرات محافظت کننده عصبی متعددی اسـت. نشـان داده شـده است که سطح هیـومنین در پلاسـما بـا افـزایش سـن کـاهش می‌یابد که احتمالاً اثرات محافظتی آن را در برابـر آسـیب‌هـای سکته مغزی در افراد مسن محدود می‌کند. بنـابراین اسـتفاده از آنالوگ‌های آن ممکن است نقش محافظتی در مقابل آسیب‌های ناشی از سکته مغزی در شرایط با خطر بالا داشته باشد. در یـک مدل ایسکمی–خونرسانی مجدد با شرایط محرومیت از اکسـیژن و گلوگز و برقراری مجدد اکسیژن، اثرات محافظتی هیومنین بـر نورون‌ها گزارش شد که بـا فعـال کـردن مجـدد سـیگنال‌هـای JAK/STAT3 از طریـق مسـیر PI3K/AKT باعـث افـزایش بقای سلول‌ها می‌شود (۶۵).

اثر محافظت سلولی هیومنین با کاهش سیتوکاین‌های پیش التهـابی IL-6, IL-1β, TNF-α، کمـوکین‌هـا، مولکـول‌هـای چسبنده عروقی مانند VCAM-1,ICAM-1 و همچنین کاهش اتصال مونوسیت به سلول‌های اندوتلیال عروق مغز، ارتبـاط دارد (۷۶). همچنین اثر محافظتی این پپتید در سکته مغزی می‌توانـد از طریق سرکوب مسیر NF-Kβ و از طریق مسیرهای داخـل و خارج سلولی باشد. مطالعات نشـان داده‌انـد کـه اثـر محـافظتی هیومنین، از مسیر داخل سلولی عمدتاً با مهار آپوپتوز نـورون بـه واسطه پـروتئین Bax و جلـوگیری از آزاد شـدن سـیتوکروم C انجام می‌شود (۹، ۷۷، ۷۸).

مطالعه‌ی دیگری نشان داد که آنالوگ هیـومنین (HNG) برای فعـال کـردن مسـیر AKT بـه گیرنـده GP130/IL6ST متصل می‌شود و باعث راه انداختن آبشار سیگنال دهـی سـلولی در مسیرهای ERK1/2 و STAT3 در هیپوکامپ می‌شود (۱۷). نقش مسیر سـیگنالینگ PI3K و AKT در خصـوص عملکـرد NF-kB مسیری شناخته شده است، بنابراین می‌توان متصور شد کـه هیـومنین احتمـالاً بـا فعـال کـردن مسـیر سـیگنالی PI3K/AKT، بیان NF-kB را در سلول‌های انـدوتلیوم عـروق مغز سرکوب می‌کند. نشان داده شده است که gp130 موجود در سلول‌های اندوتلیوم برای فعال‌سازی این سلول‌هـا و آزادسـازی سیتوکین‌ها حیاتی است (۷۹). بنـابراین احتمـال آن بسـیار زیـاد است که نقش محافظتی هیومنین در سلول‌های اندوتلیوم مغزی با واسطه مسیر gp130، PI3K/AKT و NF-kB صورت گیرد. یافته‌ها نقش هیومنین را بـه‌عنـوان یـک درمـان پیشـگیرانه در بیماران مستعد سکته مغزی نشان می‌دهد.

نقش حفاظتی هیومنین در ایسکمی مغزی ممکـن اسـت از طریق تعدیل کردن مسیرهای درگیر در آپوپتوز از جمله کـاهش سطح کاسپاز ۳ باشد (۷۸، ۸۰). شـواهد زیـادی وجـود دارد کـه ایسکمی مغزی باعث افزایش سطح گلوتامات می‌شود. افـزایش گلوتامات با افزایش کلسیم و رادیکال‌های آزاد منجر به نکروز و آپوپتوز سلول‌های عصبی می‌شود (۸۱، ۸۲). در ایسکمی مغـزی افزایش بیان کاسپاز ۳ به عنوان یکی از دلایل پیشرفت آپوپتـوز گزارش شده اسـت. آسـیب ایسکمی/خونرسـانی مجـدد، باعـث افزایش فعالیت PARP[2] که شاخصی از افزایش بیان کاسـپاز ۳ است، شد. تجویز هیـومنین از طریـق مهـار PARP و کـاهش فسفریلاسیون ERK آپوپتوز نورونی در قشر مغـز را کـاهش داد (۸۳).

[1] Endothelial NOS

[2] Poly (ADP-ribose) polymerase

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

اثر محافظتی هیومنین در ایسکمی مغزی ممکن است با مهار فعالیت پروتئین کیناز ERK انجام شود. شواهد اخیر نشان می‌دهد که فعال شدن ERK1/2 به مرگ سلول‌های عصبی می‌انجامد (۸۴) و مهار فعال‌سازی ERK1/2 اثرات مفیدی را پس از آسیب کانونی ایسکمی/خونرسانی مجدد، ایجاد می‌کند (۸۵). دقیقاً مشخص نیست که مهار ERK توسط هیومنین چگونه با اثرات محافظت عصبی آن مرتبط است. گزارش شده است که مهار فسفریلاسیون ERK فسفوسیناپسینI را تضعیف می‌کند، که یک سوبسترا ERK است و برای حفظ تماس وزیکول‌های سیناپسی با رشته‌های اکتین ضروری است (۸۶، ۸۷). حفظ تماس وزیکول سیناپسی منجر به کاهش آزادسازی اسیدهای آمینه اکسیتوتوکسیک مانند گلوتامات می‌شود، بنابراین احتمالاً هیومنین از این طریق با مهار آزادسازی گلوتامات، مغز را در برابر آسیب ناشی از ایسکمی/ خونرسانی مجدد، محافظت می‌کند (۸۱). از طرف دیگر، مهار مسیر ERK1/2 پس از ایسکمی کانونی مغزی ممکن است منجر به کاهش برخی از محصولات رونویسی ژن‌های پروآپوپتوز مانند c-fos شود (۸۳).

خونریزی داخل مغزی یکی دیگر از دلایل سکته‌های مغزی است که در اثر پاره شدگی رگ‌های خونی مغز در پارانشیم مغز ایجاد می‌شود. هماتوم توسط میکروگلیا/ ماکروفاژها از طریق فاگوسیتوز پاک می‌شود. خونریزی داخل مغزی سطح mRNA و پروتئین هیومنین را کاهش می‌دهد (۸۸) .در خونریزی مغزی، بیان ژن پروتئین هیومنین در میتوکندری کاهش می‌یابد. آستروسیت‌ها جزء جدایی‌ناپذیر واحد عصبی عروقی هستند که به عنوان تنظیم کننده هموستاز، به‌ویژه پس از آسیب‌های مغزی، مانند سکته، عمل می‌کنند. یکی از فرآیندهایی که توسط آن آستروسیت‌ها هموستاز را تعدیل می‌کنند، آزادسازی میتوکندری‌های عملکردی (Mt) است که توسط سلول‌های دیگر برای بهبود عملکرد خود جذب می‌شوند. آستروسیت‌ها، هم میتوکندری عملکردی و هم هیومنین را آزاد می‌کنند. میتوکندری عملکردی ترشح شده توسط آستروسیت، وارد میکروگلیا می‌شود و همراه با هیومنین باعث تقویت فاگوسیتوز شده و در نهایت باعث کاهش پاسخ‌های پیش التهابی می‌شوند. یک مدل آزمایشگاهی نشان داد که هیومنین در حذف هماتوم با افزایش فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز نقش دارد و همچنین باعث افزایش بیان PPAR[1] به عنوان یک فاکتور رونویسی تقویت کننده عملکرد فاگوسیتی میکروگلیا/ ماکروفاژ می‌شود (۸۹، ۹۰).

هیومنین به عنوان یک پپتید درون زا در مغز بیماران دارای آلزایمر یافت می‌شود. این پپتید در سلول‌های عضله صاف عروق مغزی از سمیت القاء شده توسط آمیلوئید بتا در افراد آلزایمری جلوگیری می‌کند (۹۱). هیومنین با اتصال به گیرنده‌اش که یک کمپلکس تریمر IL6R شامل: CNTFR آلفا، WSX-1 و gap130 است، با فعال کردن مسیر PI3K/AKT اثرات محافظتی خود را در آلزایمر ایفا می‌کند (۹۲). هیومنین از مجموعه کمپلکس تریمر، میزان gap130 را تنظیم می‌کند و سلول را از آسیب ناشی از آمیلوئید بتا محافظت می‌کند (۹۳).

Wang و همکارانش گزارش کردند که HNG از طریق مهار آپوپتوز و اتوفاژی باعث بهبود عملکرد مغز موش‌ها و کاهش آسیب‌های مورفولوژی آنها در برابر آسیب مغزی ناشی از تروما TBI [2] می‌شود. آنها در این مطالعه نشان دادند که تجویز داخل صفاقی و داخل مغزی هیومنین باعث کاهش نفوذپذیری غشاء پلاسمایی، کاهش حجم آسیب و بهبود فعالیت‌های حرکتی و شناختی در موش‌های TBI شد (۹۳).

یکی از مهمترین مسیرهای محافظتی برای بسیاری از فاکتورهای محافظت کننده نورونی از طریق دخالت در تولید ROS می‌باشد (۲۴، ۹۴). شواهدی وجود دارد که ممکن است هیومنین عملکرد محافظت نورونی خود را در برخی از بیماری‌های تخریب کننده نورونی و آسیب‌های عصبی با عبور از سد خونی-مغزی و نهایتاً با تعدیل کردن میزان ROS پیگیری کند. ژو و همکارانش گزارش کردند که هیومنین با محدود کردن تولید ROS با فعالیت بیشتر SOD2، نورون‌های قشر مغز را از آسیب محافظت می‌کند (۹۴). علاوه بر این Krejcova و همکارانش با تزریق HNG به صورت داخل صفاقی و بهبود حافظه و یادگیری نشان دادند که این پپتید می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند (۹۵). به نظر می‌رسد که عبور آن از طریق انتقال دهنده‌ها یا گیرنده‌های هیومنین صورت می‌گیرد (شکل ۲).

[1] Peroxisome proliferator-activated receptor

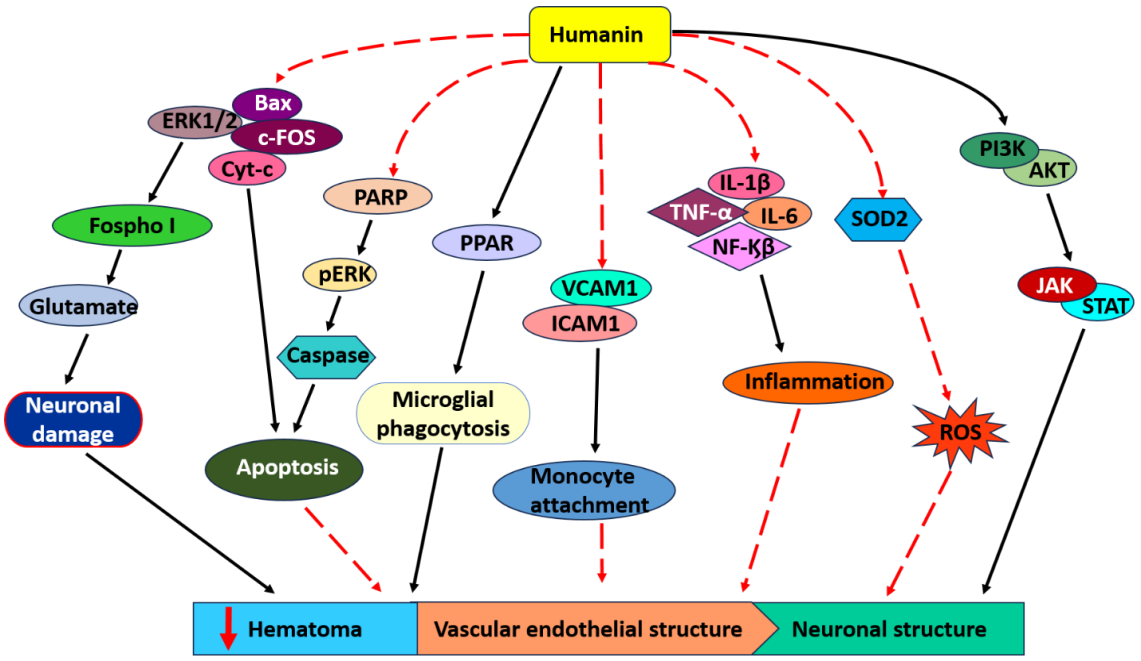
2 Traumatic brain injury

دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]



شکل ۲. تصویر شماتیک از نقش هیومنین در حفظ عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق مغز و حفظ ساختار و عملکرد نـورون‌هـا. خطـوط نقطـه‌چـین: مهاری، خطوط توپر: تحریکی

Bax: Bcl-2-associated X protein, Cytc: Cytochrome c, Fospho I: Phospho-Synapsin, ICAM1: intercellular adhesion molecule, JAK: Janus kinase, NF-κB: Nuclear factor kappa B
PARP: poly (ADP-ribose) polymerase, PI3Ks: Phosphoinositide 3-kinases, PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptors, ROS: Reactive oxygen species, SOD2: Superoxide dismutase 2, STAT: Signal transducer and activator of transcription 3, TNF-α: Tumour necrosis factor α, VCAM1: Vascular cell adhesion protein 1

نتیجه‌گیری

هیومنین یکی از پپتیدهای مشتق شده از میتوکندری می‌باشد که مقدار آن با افزایش سن کاهش می‌یابد. هیومنین در تنظیم فرایندهای از جمله التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز نقش دارد. در سیستم عروقی، هیومنین در سلول‌های اندوتلیال عروق بیان شده و با فعال کردن مکانیسم‌های متعدد از جمله تحریک ساخت نیتریک اکسید، کاهش تولید ROS، تنظیم بیان فاکتورهای پیش التهابی مانند IL-1β و TNF-α، کاهش اتصال مونوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال و کاهش آپوپتوز، عملکرد سلول‌های اندوتلیال را حفظ و خطر آترواسکلروز را کاهش می‌دهد. هیومنین همچنین با کاهش تکثیر سلول‌های عضله صاف دیواره عروق، بازساختاری عروق را کاهش داده و فشارخون را تنظیم می‌کند. در سیستم عروق مغز نیز هیومنین عملکرد سلول‌های اندوتلیال را با مکانیسم‌های مشابه حفظ می‌کند و آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ خونرسانی مجدد را کاهش می‌دهد. علاوه بر این هیومنین، حذف هماتوم ایجاد شده در اثر خونریزی در مغز را با تحریک فعالیت فاگوسیتوزی میکروگلیاها افزایش می‌دهد. هیومنین با کاهش گلوتامات و کاهش میزان کلسیم، در حفظ ساختار و عملکرد نورون‌ها نقش مهمی دارد. بررسی اثرات هیومنین بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال در شرایط مختلف بیماری از جمله دیابت، پرفشاری خون، چاقی، و پیری می‌تواند مفید باشد. علاوه بر این، مطالعات کمی در مورد تأثیر هیومنین بر تکثیر سلول‌های عضله صاف دیواره عروق، نقش آن در بازساختاری عروق و مسیرهای سیگنالی مربوطه وجود دارد که می‌تواند در مطالعات آینده بررسی شوند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مادرانی که با صرف وقت گران‌بهای خود در راستای تکمیل پرسشنامه‌های پژوهش یاریگر ما بودند و همچنین مدارسی که در این پژوهش به ما کمک کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

حمایت مالی

ندارد

ملاحظات اخلاقی

این مقاله مروری می‌باشد. همه مطالب بـا رفـرنس ارائـه شـده است. همه اصول اخلاقی نشر رعایت شده است.

مشارکت نویسندگان

فرزانه رستم زاده و شادان صابری در ایده و طراحی مطالعه شرکت داشتند. فرزانه رستم زاده، شادان صابری و معظمه السادات رضوی نسب مقالات را جمع‌آوری نموده و نگارش نسخه اولیه را انجام دادند. همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند

References

1. Yong CQY, Tang BL. A mitochondrial encoded messenger at the nucleus. Cells. 2018;7(8):105.

2. Nargund AM, Pellegrino MW, Fiorese CJ, et al. Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation. Science. 2012;337(6094):587-90

3. Fiorese CJ, Schulz AM, Lin Y-F, et al. The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR. Current Biology. 2016;26(15):2037-43.

4. Cobb LJ, Lee C, Xiao J, et al. .Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. Aging (Albany NY). 2016;8(4):796.

5. Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, et al. The genome sequence of Rickettsia prowazekii and the origin of mitochondria. Nature. 1998;396(6707):133-40.

6. Calvo SE, Clauser KR, Mootha VK. MitoCarta2. 0: an updated inventory of mammalian mitochondrial proteins. Nucleic Acids Research. 2016;44(D1):D1251-D7.

7. Smith AC, Blackshaw JA, Robinson AJ. MitoMiner: a data warehouse for mitochondrial proteomics data. Nucleic Acids Research. 2012;40(D1):D1160-D7.

8. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(11):6336-41.

9. Guo B, Zhai D, Cabezas E, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. Nature. 2003;423(6938):456-61.

10. Dillin A, Hsu A-L, Arantes-Oliveira N, et al. Rates of behavior and aging specified by mitochondrial function during development. Science. 2002;298(5602):2398-401.

11. Gong Z, Tas E, Muzumdar R. Humanin and age-related diseases: a new link? Frontiers in Endocrinology. 2014;5:210.

12. Maximov VV, Martynenko AV, Arman IP, et al. Humanin binds MPP8: mapping interaction sites of the peptide and protein. Journal of Peptide Science. 2013;19(5):301-7.

13. Ying G, Iribarren P, Zhou Y, et al. Humanin, a newly identified neuroprotective factor, uses the G protein-coupled formylpeptide receptor-like-1 as a functional receptor. The Journal of Immunology. 2004;172(11):7078-85.

14. Matsuoka M, Hashimoto Y. Humanin and the receptors for humanin. Molecular Neurobiology. 2010;41:22-8.

15. Hoang PT, Park P, Cobb LJ, et al. The neurosurvival factor Humanin inhibits β-cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. Metabolism. 2010;59(3):343-9.

16. Hashimoto Y, Suzuki H, Aiso S, et al. Involvement of tyrosine kinases and STAT3 in Humanin-mediated neuroprotection. Life Sciences. 2005;77(24):3092-104.

17. Kim S-J, Guerrero N, Wassef G, et al. The mitochondrial-derived peptide humanin activates the ERK1/2, AKT, and STAT3 signaling pathways and has age-dependent signaling differences in the hippocampus. Oncotarget. 2016;7(30):46899.

18. Kwon C, Sun JL, Jeong JH, et al. Humanin attenuates palmitate-induced hepatic lipid accumulation and insulin resistance via AMPK-mediated suppression of the mTOR pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020;526(2):539-45.

19. Kang N, Kim KW, Shin DM. Humanin suppresses receptor activator of nuclear factor-κB ligand-induced osteoclast differentiation via AMP-activated protein kinase activation. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2019;23(5):411-7.

20. Yang X, Zhang H, Wu J, et al. Humanin attenuates NMDA-induced excitotoxicity by inhibiting ROS-dependent JNK/p38 MAPK pathway. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(10):2982.

21. Bachar AR, Scheffer L, Schroeder AS, et al. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

induced oxidative stress. Cardiovascular Research. 2010;88(2):360-6.

22. Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, et al. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor α/WSX-1/gp130. Molecular Biology of The Cell. 2009;20(12):2864-73.

23. Zaman F, Zhao Y, Celvin B, et al. Humanin is a novel regulator of Hedgehog signaling and prevents glucocorticoid-induced bone growth impairment. The FASEB Journal. 2019;33(4):4962.

24. Cai H, Liu Y, Men H, et al. Protective mechanism of humanin against oxidative stress in aging-related cardiovascular diseases. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:683151.

25. Hazafa A, Batool A, Ahmad S ,et al. Humanin: A mitochondrial-derived peptide in the treatment of apoptosis-related diseases. Life Sciences. 2021;264:118679.

26. Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. Atherosclerosis. 2006;185(2):219-26.

27. Li D, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized LDL (LOX-1) by oxidized LDL and implications in apoptosis of human coronary artery endothelial cells: evidence from use of antisense LOX-1 mRNA and chemical inhibitors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000;20(4):1116-22.

28. Rostamzadeh F, Najafipour H, Aminizadeh S, et al. Therapeutic effects of the combination of moderate-intensity endurance training and MitoQ supplementation in rats with isoproterenol-induced myocardial injury: the role of mitochondrial fusion, fission, and mitophagy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024;170:116020.

29. Choi J, Zhai D, Zhou X, et al. Mapping the Specific Cytoprotective Interaction of Humanin with the Pro-apoptotic Protein Bid. Chemical Biology & Drug Design. 2007;70(5):383-92.

30. Zmijewski JW, Moellering DR, Goffe CL, et al. Oxidized LDL induces mitochondrially associated reactive oxygen/nitrogen species formation in endothelial cells. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(2):H852-H61.

31. Cai H, Cao P, Sun W, et al. Circulating humanin is lower in coronary artery disease and is a prognostic biomarker for major cardiac events in humans. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2022;1866(1):130010.

32. Ren L, Li Q, You T, et al. Humanin analogue, HNG, inhibits platelet activation and thrombus formation by stabilizing platelet microtubules. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020;24(8):4773-83.

33. Ding Y, Feng Y, Zou Y, et al. [Gly14]-humanin restores cathepsin D function via FPRL1 and promotes autophagic degradation of Ox-LDL in HUVECs. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2020;30(12):2406-16.

34. Najafipour H, Nasri HR, Rostamzadeh F, et al. Prevalence and incidence of pre-hypertension and hypertension (awareness/control) in Iran: findings from Kerman coronary artery diseases risk factors study 2 (KERCADRS). Journal of Human Hypertension. 2022;36(5):461-72.

35. Xie Y, Zhang J, Zhang M, et al. [Gly14]-Humanin inhibits an angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell phenotypic switch via ameliorating intracellular oxidative stress. Human & Experimental Toxicology. 2022;41:09603271221136208.

36. Badran A, Nasser SA, Mesmar J, et al. Reactive oxygen species: modulators of phenotypic switch of vascular smooth muscle cells. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(22):8764.

37. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34(5):575-84.

38. Park K-H, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. Journal of Korean Medical Science. 2015;30(9):1213-25.

39. Lee H-Y, Youn S–W, Oh B-H, et al. Krüppel-like factor 2 suppression by high glucose as a possible mechanism of diabetic vasculopathy. Korean Circulation Journal. 2012;42(4):239-45.

40. Wang X, Wu Z, He Y, et al. Humanin prevents high glucose–induced monocyte adhesion to endothelial cells by targeting KLF2. Molecular Immunology. 2018;101:245-50.

41. Boutari C, Pappas PD, Theodoridis TD, et al. Humanin and diabetes mellitus: A review of in vitro and in vivo studies. World Journal of Diabetes. 2022;13(3):213.

42. Estaquier J, Vallette F, Vayssiere J-L, et al. The mitochondrial pathways of apoptosis. Advances in Mitochondrial Medicine. 2012:157-83.

43. Zhai D, Luciano F, Zhu X, et al. Humanin binds and nullifies Bid activity by blocking its activation of Bax and Bak. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(16):15815-24.

44. Ma Z-w, Liu D-x. Humanin decreases mitochondrial membrane permeability by inhibiting the membrane association and

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

oligomerization of Bax and Bid proteins. Acta Pharmacologica Sinica. 2018;39(6):1012-21.

45. Shen M-Y, Wang M, Liu Z, et al. [Gly14]-Humanin Ameliorates High Glucose-Induced Apoptosis by Inhibiting the Expression of MicroRNA-155 in Endothelial Microparticles. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2021:2335-47.

46. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005;120(4):483-95.

47. Rochette L, Lorin J, Zeller M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? Pharmacology & Therapeutics. 2013;140(3):239-57.

48. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Redox functions of heme oxygenase-1 and biliverdin reductase in diabetes. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018;29(2):74-85.

49. Li W, Zhang D, Yuan W, et al. Humanin ameliorates free fatty acid-induced endothelial inflammation by suppressing the NLRP3 inflammasome. ACS Omega. 2020;5(35):22039-45.

50. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. Circulation. 2001;104(14):1598-603.

51. Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: the path to prevention and control. 2018. p. 143-63.

52. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2012;1(1):60-74.

53. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135-43.

54. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. European Journal of Pharmacology. 2017;816:93-106.

55. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation Research. 2017;120(4):713-35.

56. Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. Cardiovascular Journal of Africa. 2009;20(5):303-10.

57. Gori T. Exogenous NO therapy for the treatment and prevention of atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(8):2703.

58. Dickhout JG, Hossain GS ,Pozza LM, et al. Peroxynitrite causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human vascular endothelium: implications in atherogenesis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25(12):2623-9.

59. Mannheim D ,Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. Stroke. 2008;39(5):1448-55.

60. Zadelaar ASM, von der Thüsen JH, Boesten LS, et al. Increased vulnerability of pre-existing atherosclerosis in ApoE-deficient mice following adenovirus-mediated Fas ligand gene transfer. Atherosclerosis. 2005;183(2):244-50.

61. Lutgens E, De Muinck ED, Kitslaar PJ, et al. Biphasic pattern of cell turnover characterizes the progression from fatty streaks to ruptured human atherosclerotic plaques. Cardiovascular Research. 1999;41(2):473-9.

62. Xu F, Sun Y, Chen Y, et al. Endothelial cell apoptosis is responsible for the formation of coronary thrombotic atherosclerotic plaques. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2009;218(1):25-33.

63. Yuan X-M, Osman E, Miah S, et al. p53 expression in human carotid atheroma is significantly related to plaque instability and clinical manifestations. Atherosclerosis. 2010;210(2):392-9.

64. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nature Reviews Immunology. 2006;6۱۹.–۵۰۸:(۷)

65. Alonso AdC, Zaidi T, Novak M, et al. Hyperphosphorylation induces self-assembly of τ into tangles of paired helical filaments/straight filaments. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(12):6923-8.

66. Oh YK ,Bachar AR, Zacharias DG, et al. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. Atherosclerosis. 2011;219(1):65-73.

67. Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. Trends in Cell Biology. 2015;25(5):308-15.

68. Civelek M, Manduchi E, Riley RJ, et al. Chronic endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response in arterial endothelium in regions of susceptibility to atherosclerosis. Circulation Research. 2009;105(5):453-61.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

69. Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice. Mediators of Inflammation. 2014;2014.

70. Wang X-Q, Nigro P, World C,et al. Thioredoxin interacting protein promotes endothelial cell inflammation in response to disturbed flow by increasing leukocyte adhesion and repressing Kruppel-like factor 2. Circulation Research. 2012;110(4):560-8.

71. Ding Y, Feng Y, Zhu W, et al. [Gly14]-Humanin Prevents Lipid Deposition and Endothelial Cell Apoptosis in a Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1-Dependent Manner. Lipids. 2019;54(11-12):697-705.

72. Zacharias DG, Kim SG, Massat AE, et al. Humanin, a cytoprotective peptide, is expressed in carotid artherosclerotic plaques in humans. PloS One. 2012;7(2):e310۶۵.

73. Bachevalier J, Meunier M. Cerebral ischemia: are the memory deficits associated with hippocampal cell loss? Hippocampus. 1996;6(5):553-60.

74. Ekinci Akdemir FN, Gülçin İ, Karagöz B, et al. Quercetin protects rat skeletal muscle from ischemia reperfusion injury. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2016;31(sup2):162-6.

75. Kassner A, Merali Z. Assessment of blood–brain barrier disruption in stroke. Stroke. 2015;46(11):3310-5.

76. Peng T, Wan W, Wang J, et al .The Neurovascular Protective Effect of S14G-Humanin in a Murine MCAO Model and Brain Endothelial Cells. IUBMB Life. 2018;70(7):691-9.

77. Gao GS, Li Y, Zhai H, et al. Humanin analogue, S14G-humanin, has neuroprotective effects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation by reactivating Jak2/Stat3 signaling through the PI3K/AKT pathway. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;14(4):3926-34.

78. Gao G, Fan H, Zhang X, et al. Neuroprotective effect of G14-humanin on global cerebral ischemia/reperfusion by activation of SOCS3–STAT3–MCL–1 signal transduction pathway in rats. Neurological Research. 2017;39(10):895-903.

79. Yao L, Yago T, Shao B, et al. Elevated CXCL1 expression in gp130-deficient endothelial cells impairs neutrophil migration in mice. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;122(23):3832-42.

80. Abozaid ER, Abdel-Kareem RH, Habib MA. A novel beneficial role of humanin on intestinal apoptosis and dysmotility in a rat model of ischemia reperfusion injury. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2023;475(5):655-66.

81. Neves D, Salazar IL, Almeida RD, et al. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. Life Sciences. 2023;328:121814.

82. Shindo Y, Fujimoto A, Hotta K, et al. Glutamate-induced calcium increase mediates magnesium release from mitochondria in rat hippocampal neurons. Journal of Neuroscience Research. 2010;88(14):3125-32.

83. Xu X, Chua CC, Gao J, et al. Humanin is a novel neuroprotective agent against stroke. Stroke. 2006;37(10):2613-9.

84. Stanciu M, Wang Y, Kentor R, et al. Persistent activation of ERK contributes to glutamate-induced oxidative toxicity in a neuronal cell line and primary cortical neuron cultures. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(16):12200-6.

85. Namura S, Iihara K, Takami S, et al. Intravenous administration of MEK inhibitor U0126 affords brain protection against forebrain ischemia and focal cerebral ischemia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(20):11569-74.

86. Matsubara M, Kusubata M, Ishiguro K, et al. Site-specific phosphorylation of synapsin I by mitogen-activated protein kinase and Cdk5 and its effects on physiological functions. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(35):21108-13.

87. Jovanovic JN, Benfenati F, Siow YL, et al. Neurotrophins stimulate phosphorylation of synapsin I by MAP kinase and regulate synapsin I-actin interactions. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996;93(8):3679-83.

88. Jung JE, Sun G, Garrido JB, et al. The mitochondria–derived peptide humanin improves recovery from intracerebral hemorrhage: implication of mitochondria transfer and microglia phenotype change. Journal of Neuroscience. 2020;40(10):2154-65.

89. Zhao X, Sun G, Zhang J, et al. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor γ in microglia/macrophages. Annals of Neurology. 2007;61(4):352-62.

90. Zhao XR, Gonzales N, Aronowski J. Pleiotropic Role of PPAR γ in Intracerebral Hemorrhage: An Intricate System Involving Nrf2, RXR, and NF-κB. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2015;21(4):357-66.

91. Jung SS, Van Nostrand WE. Humanin rescues human cerebrovascular smooth muscle cells from

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]
[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

Aβ-induced toxicity. Journal of Neurochemistry. 2003;84(2):266-72.

92. Xu X, Chua CC, Gao J, et al. Neuroprotective effect of humanin on cerebral ischemia/reperfusion injury is mediated by a PI3K/Akt pathway. Brain Research. 2008;1227:12-8.

93. Nashine S ,Cohen P, Chwa M, et al. Humanin G (HNG) protects age-related macular degeneration (AMD) transmitochondrial ARPE-19 cybrids from mitochondrial and cellular damage. Cell Death & Disease. 2017;8(7):e2951-e.

94. Zhao S-T, Huang X-t, Zhang C, et al. Humanin protects cortical neurons from ischemia and reperfusion injury by the increased activity of superoxide dismutase. Neurochemical Research. 2012;37:153-60.

95. Krejcova G, Patocka J, Slaninova J. Effect of humanin analogues on experimentally induced impairment of spatial memory in rats. Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society. 2004;10(10):636-9.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]

The Role of Humanin, a Mitochondrial Peptide, in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

Received: 24 Jul 2024 Accepted: 20 Oct 2024

Farzaneh Rostamzadeh[1], Moazamehosadat Razavinasab[2], Shadan Saberi[3*]

1. Assistant Professor of Physiology, Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran 2. Assistant Professor of Physiology, Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran 3. Assistant Professor of Physiology, Cardiovascular Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Abstract

Introduction: Vascular disorders, particularly in vital organs such as the heart and brain, are the most important reasons of disability and mortality worldwide. Extensive studies have been devoted to investigating causes of vascular disease and prevention and treatment strategies due to the high prevalence and burden on health services of the countries. In this review, the role of humanin was assessed in cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Materials and Methods: This study involved searching international databases including PubMed, Google Scholar, and Scopus for the keywords of humanin, peptide-derived mitochondria, cardiovascular, stroke, cerebrovascular, and atherosclerosis, either individually or in combination, up to the end of 2023.

Results: Mitochondria produce peptides that regulate mitochondrial and cell function. These peptides are released into the blood and regulate the function of other cells by binding to their receptors. Humanin, a mitochondrial-derived peptide, improves mitochondrial and cell function through its anti-oxidative and anti-inflammatory properties. Humanin preserves the structure and function of endothelial cells and prevents the progression of atherosclerosis by alleviating oxidative stress and inflammation. Humanin also improves the function of neurons and reduces the damage caused by stroke by maintaining the integrity of endothelial cells of the vessel walls.

Conclusion: Humanin regulates the function of blood vessels and its reduction is related to cardiovascular and cerebrovascular diseases. Humanin can be suggested as a potential therapeutic target for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Further research is needed to explore its clinical applications.

Keywords: Humanin, Peptide-derived mitochondria, Heart vessels, Brain vessels

***Corresponding Author:** Assistant Professor of Physiology, Cardiovascular Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Email: Sh_saberi@kmu.ac.ir **Tel:** 034-32236839 **Fax:** 034-33257671

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-16]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1403.11.3.4.8]

[DOI: 10.61882/jjums.11.3.1641]