

آستاگزانتین به عنوان یک عامل محافظ اعصاب علیه بیماری های عصبی

چکیده

بیماری های عصبی، که شامل آسیب های حاد و مزمن نورودژنراتیو می شود، عامل مرگ و ناتوانی انسان می باشند. با این وجود، پاتوفیزیولوژی این بیماری ها هنوز به طور کامل روشن نشده است، و هنوز درمان موثری وجود ندارد. آستاگزانتین؛ عضوی از گروه xanthophyll، نوعی کارتنوئید قرمز-نارنجی با فعالیت های مختلف بر غشاء سلولی و فعالیت های بیولوژیکی متنوع است. مهم تر از همه، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد آستاگزانتین دارای اثرات محافظ اعصاب در مدل های آزمایشگاهی آسیب حاد، اختلالات نورودژنراتیو مزمن، و بیماری های عصبی است. اثرات مفید آستاگزانتین در ارتباط با خاصیت ضد اکسیداتیو، ضد التهابی و ضد آپاپتوزیس است. در این مقاله مروری، ما بر روی ویژگی های محافظ اعصاب آستاگزانتین تمرکز خواهیم کرد و مکانیسم های مربوطه به آن را در بیماری های عصبی بررسی خواهیم کرد.

کلید واژه ها: آستاگزانتین، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپاپتوزیس، محافظت از عصب، بیماری های عصبی

1. مقدمه

بیماری های عصبی، به عنوان مثال آسیب های حاد (مانند، سکته و جراحات های ضربه ای مغز) و تخریب مزمن اعصاب (مانند، بیماری آلزایمر، پارکینسون و هونتینگتون)، عامل اصلی مرگ و ناتوانی انسان هستند. استرس اکسیداتیو، التهاب، و آپاپتوزیس برخی از مکانیسم های دخیل در پاتوژنز این بیماری ها هستند. به عنوان مثال، توده های آمیلوئید بتا

پیتید به شدت غیر محلول و توپی های فیبریل عصبی عامل اصلی ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب در مغز افراد مبتلا به آلزایمر (AD) هستند که به طور چشمگیری به مرگ نورون ها در این بیماری منجر می شوند. بعلاوه، شواهدی وجود دارند که نشان می دهد نقص میتوکندریایی، استرس های اکسیداتیو و نیتروزاتیو، تجمع و گردآمدگی پروتئین های بد ریخت و نامعمول (مانند α -synuclein) و عملکرد نادرست سیستم ubiquitin-proteasome، مکانیسم مولکولی اصلی دخیل در پاتوژنز بیماری پارکینسون (PD) تک گیر و فامیلی است. بعلاوه، تکه کاملاً چند ریخت CAG tri-nucleotide در اکسون-1 ژن huntingtin تکه نامعمول و طویل poly-glutamine را کد می کند که با آسیب های مغزی ناشی از بیماری هانتینگتون (HD) مرتبط است. گسترش پلی-گلوتامین منجر به بدتر شدن هانتینگتین و تجمع آن در هسته می شود. این امر منجر به میانکنش های نامساعد با سایر پروتئین ها می شود که به تجمع داخل هسته ای موتان های هانتینگتین و تشکیل توده های نوروپیل می انجامد که نهایتاً باعث مرگ سلول عصبی می شود. بنابراین، عوامل دارویی چند هدفه ممکن است برای درمان این بیماری های تحلیل برنده موثر باشد.

آستاگزانتین، یک عضو بی همتای xanthophylls، نوعی ماده مغذی گیاهی است که می تواند توسط ریز جلبک *Haematococcus pluvialis* سنتز شود. برخلاف سایر اعضای خانواده xanthophylls، آستاگزانتین دارای دو گروه هیدروکسیل است. آستاگزانتین در کنار دو لایه لیپید قرار می گیرد و به اندازه کافی بلند است تا دو گروه هیدروکسیل در کنار فاز مایع قرار گیرد و هنگامی که الکترون ها از این گروه های هیدروکسیل توسط رادیکال های آزاد جدا شدند، رزونانس مولکولی پایدار باشد. در نتیجه، این ویژگی ها اجازه می دهد تا آستاگزانتین تا کارهای زیادی را در بدن انجام دهد. به عنوان مثال، آستاگزانتین می تواند به طور چشمگیری خطر ابتلا به بیماری قلبی-عروقی را کاهش دهد. یک جیره حاوی آستاگزانتین (75 یا 200 mg/kg در روز) به مدت 8 هفته باعث بهبود اتصاع عروقی وابسته به آندوتلیوم در عروق مقاوم شد، فشار خون کاهش یافت، و تغییر شکل قلبی در رتهای مبتلا به فشار خون بالا برطرف گردید. علاوه بر این، آستاگزانتین (100 و 500 میلی گرم در 100 گرم) به مدت 60 روز از اکسیداسیون پروتئین سرم در خرگوش های هایپر-کلسترلمی جلوگیری کرد. همچنین مطالعات نشان داده اند که آستاگزانتین می تواند به راحتی از سد خونی-مغزی عبور کند تا مغز را در برابر جراحات های نورودژنراتیو حاد و مزمن محافظت نماید.

ویژگی های محافظت از اعصاب این مولکول شامل، ضد-اکسیداسیون، ضد التهاب، و ضد-آپتوزیس است. بنابراین این مقاله مروری بر روی اثرات مفید آستاگزانتین متمرکز خواهد شد و مکانیسم های دخیل مشاهده شده در مدل های آزمایشگاهی بیماری های عصبی را بررسی خواهد کرد.

2. آستاگزانتین: منبع، بیوشیمی، فراهم زیستی، و سلامتی

Xanthophyll گروهی از رنگ دانه های کارتنوئیدی حاوی اکسیژن است که در گیاهان سنتز شده و از لیکوپن مشتق می گردد. آستاگزانتین یک رنگدانه قرمز است که به این خانواده تعلق دارد. این ترکیب به طور طبیعی در طیف وسیعی از ارگانسیم های زنده شامل، میکرو جلبک ها، گیاهان پیچیده و غذاهای دریایی وجود دارد. شکل تجاری آستاگزانتین اغلب از جلبک *Haematococcus pluvialis* و مخمر *Phaffia rhodozyma* سنتز می شود. به عنوان عضوی از گروه xanthophyll، آستاگزانتین بسیار مرتبط با سایر کرتنوئید ها مانند بتا-کاروتن، لوتئین و گزانتین است. به طور مشابهی، آنها دارای خواص فیزیولوژیک و متابولیک مشترکی دارند. برخلاف بتا-کاروتن، آستاگزانتین دارای خاصیت پیش ساز ویتامین A در بدن نیست.

جرم مولی آستاگزانتین 596.84 g/mol است و فرمول مولکی آن $C_{40}H_{52}O_4$ می باشد. آن نوعی مولکول متقارن حاوی دو حلقه انتهایی متصل به یک حلقه کوتاه پلی ان است. گروه هیدروکسیل در انتهای مولکول آن را قادر می سازد تا اسیدهای چرب را استریفیه کند تا مونو و دی استرها به وجود آیند. آستاگزانتین طبیعی عمدتاً به شکل استریفیه وجود دارد، در حالی که شکل مصنوعی آن به فرم آزاد تولید می شود. همچنین آستاگزانتین دارای باندهای دوگانه کونژوگه است که به این مولکول از طریق اهداء الکترون خاصیت آنتی-اکسیدانی قوی می دهد و با رادیکال های آزاد وارد واکنش می شود تا زنجیره واکنش داخلی سلولی را متوقف سازد.

آستاگزانتین دارای هر دو خصوصیت آبدوستی و آگریزی است، بنابراین آن قابل حل در چربی می باشد و می تواند، بوسیله مولکول های چربی به بافت ها و ارگان هایی که به آن بیشترین نیاز را دارند، مانند مغز، شبکه و عضلات اسکلتی به طور مستقیم حمل شود. آستاگزانتین، در ابتدا از طریق انتشار ساده، به سلول های روده جذب می شود، و

سپس در حضور لیپیدها تحت انتشار تسهیل یافته قرار می گیرند. اشکال غیر استریفیه به شیلومیکرون ها ملحق شده و از طریق سیستم لنفاوی به کبد منتقل می شود. کبد، این مولکول ها را به طور بیوشیمیایی به ویتامین A تبدیل نمی کند. در عوض، آن به لیپوپروتئین ها ملحق شده و از طریق گردش خون به ارگان ها و بافت ها منتقل می شود. آستاگزانتین برای مصرف به همراه غذا ایمن است، و تاکنون گزارشی از عوارض ناخواسته در ارتباط با آن وجود ندارد. یک مطالعه کارآزمایی بالینی دریافت که روزانه 6 میلی گرم از آستاگزانتین می تواند به طور ایمن توسط بزرگسالان سالم، مصرف شود. بعلاوه، چندین مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داده است که عصاره غنی از آستاگزانتین *Haematococcus pluvialis* همچنین ایمن و بی خطر است. Hoffman-La Roche ایمنی آستاگزانتین در تست های حاد، جهش زایی، ناقص الخلقه زایی، سمیت رویان و سمیت دستگاه تولید مثل اثبات کردند. همچنین، سازمان غذا و داروی آمریکا استفاده از آستاگزانتین را به عنوان مکمل غذایی در سال 1999 تایید کرد.

3. ویژگی های محافظت از عصب آستاگزانتین در بیماری های عصبی

مطالعات بسیاری در ارتباط با اثرات مفید آستاگزانتین وجود دارد. محافظت از عصب ناشی از آستاگزانتین در مدل های آزمایشگاهی اختلالات عصبی شامل مکانیسم های ضد-اکسیدانی، ضد-التهابی، و ضد 0 آپاپتوزیس است. این قسمت از مقاله به این مکانیسم های مولکولی خواهد پرداخت و از آنها به عنوان درمان بالقوه بیماری های عصبی یاد خواهد کرد.

3.1 تاثیر آنتی-اکسیدانتی

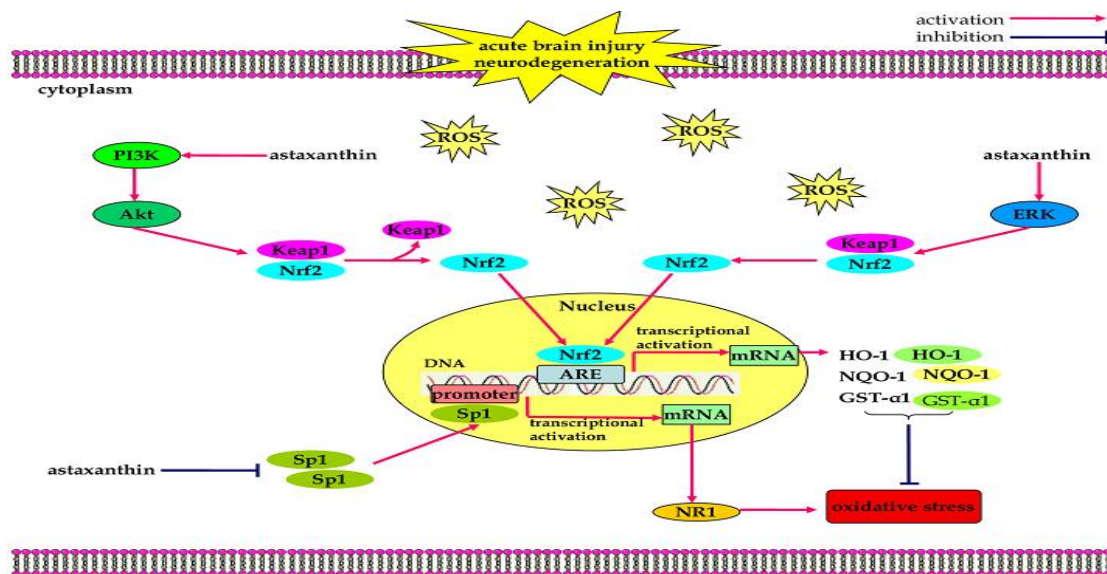
استرس اکسیداتیو یک میانجی اصلی در پاتولوژی بیماری های عصبی است. اختلال در تعادل وضعیت واکنش های پیش-اکسیدانتی/آنتی-اکسیدانتی در سلول ها منجر به استرس اکسیداتیو می شود که باعث تولید ریشه های فعال اکسیژن (ROS) و رادیکال های آزاد می گردد. هنگامی که این موارد در مقدار زیاد تولید می شوند، ROS مانند آنیون سوپراکسید (O_2^-) و محصول تجزیه آن، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) برای عملکردهای متابولیک مضر هستند.

رادیکال سوپراکسید می تواند آهن و گوگرد را اکسید کند و مانع آزاد سازی یون آهن شود. بنابراین یون آهن با هیدروژن پراکسید واکنش می دهد تا رادیکال بسیار قوی هیدروکسیل به دست آید. این مواد با سوبستراهای ارگانیک مانند DNA، پروتئین ها و لیپیدها واکنش های دیگری را ایجاد می کنند که منجر به اختلال در عملکرد و مرگ سلول می شود. لازم به ذکر است که آستاگزانتین می تواند به عنوان یک سپر علیه آسیب اکسیداتیو از طریق مکانیسم های مختلف مانند سرکوب اکسیژن تک الکترونی، حذف رادیکال های آزاد، ممانعت از پراکسیداسون چربی و تنظیم بیان ژن های مرتبط با استرس اکسیداتیو عمل کند. به عنوان مثال، آستاگزانتین اثرات مفیدی علیه آسیب کلیوی القاء شده توسط هیدروکلرید جیوه از طریق جلوگیری از اکسیداسون چربی و پروتئین اعمال می کند. یک مدل درون تنی حیوانی، نشان داد که تجویز آستاگزانتین مانع آسیب ناشی از N-Methyl-D-aspartate می شود که با کاهش پراکسیداسیون چربی و اکسیداسون DNA در ارتباط است. تیمار با آستاگزانتین استرس اکسیداتیو ناشی از cyclophosphamide و آسیب DNA متعاقب را در هپاتوسیت های موش رت کاهش می دهد. اثرات محافظتی این مولکول با فعالسازی فاکتور شماره 2 وابسته به هسته اریتروسیت (Nrf2) در ارتباط است که به واقع بیان ژن های وابسته به Nrf2 مانند heme oxygenase-1، NAD(P)H، و quinone oxidoreductase-1 را تسهیل می کند. در رنگدانه اپیتلیا شبکیه انسان (RPE) رده سلولی ARPE-19، آستاگزانتین مانع از تولید داخل سلولی ROS می شود و از کاهش زنده مانی رنگدانه های سلولی در اثر H_2O_2 جلوگیری می کند. همچنین آستاگزانتین جابجایی هسته ای Nrf2 را افزایش می دهد و بیان ژن های فاز 2 آنزیم های آنتی اکسیدانتی را از طریق فعالسازی مسیر فسفوااینوزیتول 3-کیناز (PI3K) افزایش می دهد که نهایتاً به محافظت از سلول ARPE-19 در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از H_2O_2 منجر می گردد.

خاصیت آنتی اکسیداتیو آستاگزانتین همچنین در مدل های آزمایشگاهی بیماری های حاد عصبی نیز مشاهده شده است (شکل 1). لی و همکاران گزارش کرده اند که آستاگزانتین درای اثرات محافظ عصب علیه استرس اکسیداتیو القاء شده توسط محرومیت oxygen-glucose در سلول های SH-SY5Y و سلولهای ایسکمیک مخچه رت است. در مدل موشی سکتی ایسکمیک، پیش-تیمار با آستاگزانتین تولید ROS را کاهش داد و پراکسیداسیون چربی را در

همانسوی نیمکره مغز رت های تحت انسداد شریان میان مخچه ای (MCAO) تقلیل داد. به طور همزمان، آستازاتین آنفارکتوس مخی را کاهش داد و بازیابی عملکرد لوکوموتر را در رت های تحت MCAO بهبود بخشید. Zhang و همکاران دریافتند که تجویز آستازاتین دارای پتانسیل کاهش آسیب مغزی اولیه (EBI) پس خونریزی تحت زیر عنکبوتیه ای (SAH) از طریق خواص آنتی اکسیدانی خود است. این باور وجود دارد که اثرات محافظتی آستازاتین ناشی بهبود عملکرد آنزیم های درون زاد گلوپاتین (GSH) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) است. Wu و همکاران گزارش کردند که به دنبال SAH درمان با آستازاتین مسیر Nrf2-ARE را بهبود می بخشد و EBI در مدل پیش ایسکمیک SAH تقلیل می دهد. آستازاتین مسیر پیام رسانی Nrf2-ARE جهت افزایش بیان ژن تنظیمی Nrf2 تعدیل می کند تا سنتز آنزیم هایی مانند HO-1، NQO-1، GST-α1 (glutathione-S-transferase-α1) تا در برابر استرس اکسیداتیو مقاومت کند.

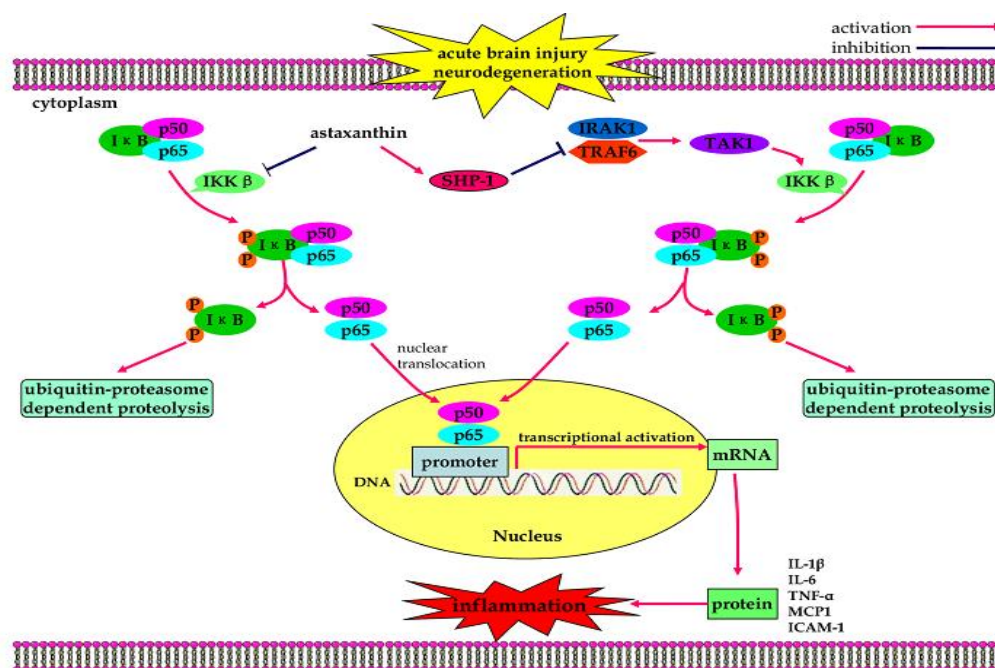
آستازاتین همچنین در جلوگیری از تخریب مزمن عصب نقش دارد. آن بیان ژن HO-1 را افزایش می دهد و از نورون در برابر سمیت القاء شده توسط Aβ محافظت می کند. مسیر پیام رسانی خارج سلولی فعال شده توسط آستازاتین پروتئین کیناز (ERK) را تعدیل می کند که باعث تسهیل تفکیک Nrf2 از Keap1 می شود که آن هم به نوبه خود باعث جابجایی هسته و فعالیت Nrf2 متصل شونده به DNA می گردد تا بیان ژن HO-1 را بیشتر کند و از آسیب ناشی از Aβ محافظت نماید. در مدل سلولی PD، آستازاتین تولید داخل سلولی ROS را کاهش می دهد و باعث حفاظت سلول علیه ROS تولید شده توسط methyl-4-phenylpyridinium-1 (MPP) می گردد. بعلاوه، آستازاتین بیان ژن HO-1 را افزایش می دهد و باعث محدود شدن استرس اکسیداتیو ناشی از NADPH در سلول های تیمار شده با MPP می گردد. آستازاتین استرس اکسیداتیو القاء شده توسط MPP را از طریق تعدیل مسیر پیام رسانی پروتئین مخصوص 1 (Sp1) و گیرنده NMDA تحت واحد 1 (NR1) آنتاگونیست می کند. پیش تیمار با آستازاتین به طور قابل توجهی مانع افزایش و انتقال Sp1 هسته ای می گردد، بدین ترتیب تولید ROS داخل سلولی و سمیت را در سلول های PC12 کاهش می دهد. بنابراین؛ آستازاتین باعث جلوگیری و محافظت در برابر حملا اکسیداتیو در مدل های تجربی بیماری های عصبی می شود.



شکل 1: اثرات ضد اکسیداتیو آستاگزاتین در بیماری های عصبی. آستاگزاتین تفکیک و انتقال Nrf2 را از طریق مسیر پیام رسانی PI3K/Akt و ERK تسهیل می کند که به افزایش بیان آنزیم های تنظیم شده توسط Nrf2 مانند HO-1, NQO-1, GST- α 1 علیه استرس اکسیداتیو مقابله می کنند. بعلاوه، آستاگزاتین به طور منفی مسیر Sp1/NR1 را تعدیل می کند که باعث تقلیل تولید داخل سلولی ROS و استرس اکسیداتیو می شود.

3.2 اثرات ضد التهابی

التهاب به عنوان یک سری از پاسخ های پیچیده ایمنی که به طور بیولوژیک در پاسخ به آسیب بدن رخ می دهد، تعریف می شود. آن به عنوان مکانسیم های دفاعی میزبان جهت حذف بافت های آسیب دیده از موضع جراحت و آغاز فرآیند ترمیم بافتی عمل می کند. با این وجود، التهاب بیش از اندازه و کنترل نشده مضر است و می تواند نجر به مرگ و تخریب بافت ها و سلول های میزبان گردد. در سیستم عصب مرکزی (CNS)، التهاب نقش حیاتی در هر دو فرم حاد (مانند سکته، آسیب های تروماتیک) و مزمن (مانند AD, PD و HD) دارد. به طور جالبی، آستاگزاتین خواص ضد التهابی در مدل تورم مشمیه القاء شده توسط لیپوپولی ساکارید از طریق انسداد مستقیم سنتز نیتریک اکساید (NOS) دارد (شکل 2).



شکل 2: اثرات ضد التهابی آستاگزاتین در بیماری های عصبی. از طریق سرکوب تجزیه $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ و انتقال هسته ای $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، آستاگزاتین مانع بیان مولکول های التهابی IL-6 ، ICAM-1 و MCP1 می شود. همچنین آستاگزاتین بیان $\text{NF-}\kappa\text{B}$ هسته ای را سرکوب می کند و تولید سیتوکین های پیش التهابی را از طریق بازیابی میزان فیزیولوژیک SHP-1 کاهش می دهد.

علاوه براین، بیان ژن های واسطه های التهابی (مانند $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-1}\beta$) را سرکوب می کند و التهاب مشمیه ناشی از آندوتوکسین را از طریق انسداد مسیر پیام رسانی وابسته به $\text{NF-}\kappa\text{B}$ تحلیل می دهند. تحت شرایط طبیعی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، یک هترودایمر متشکل از تحت واحدهای p50 و p65 ، با ممانعت کننده $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ($\text{I}\kappa\text{B}$) میانکنش می دهد و به طور غیر فعال در سیتوزول باقی می ماند. به محض تحریک، $\text{I}\kappa\text{B}$ دچار فسفریلاسیون بوسیله ($\text{IKK}\beta$ $\text{I}\kappa\text{B kinase } \beta$) می شود و از طریق مسیر ubiquitin proteasome تجزیه می گردد. تفکیک $\text{I}\kappa\text{B}$ از هترودایمر p50/p65 باعث در معرض قرارگیری پیام های هسته به $\text{NF-}\kappa\text{B}$ می شود که به دنبال آن منجر به انتقال $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (p65) به داخل هسته می شود تا رونوشت برداری از ژن های التهابی تنظیم کند. تیمار با آستاگزاتین به طور موثری التهاب ناشی از $\text{NF-}\kappa\text{B}$ در کبد موش های تحت دزهای بالای فروکتوز و جیره پرچرب از طریق سرکوب فسفرسیلاسیون $\text{IKK}\beta$ و انتقال هسته ای $\text{NF-}\kappa\text{B}$ تقلیل می دهد. آستاگزاتین همچنین بیان هسته ای ($\text{NF-}\kappa\text{B}$)

p65 ناشی از ROS را سرکوب می کند و تولید سیتوکین های پیش التهابی (مانند IL-1 β , IL-6 and TNF- α) را در سلول های تک هسته ای U937 از طریق بازیابی میزان فیزیولوژیکی پروتئین تیروزین فسفات-1 (SHP-1) کاهش می دهد. در مدل موشی تجربی، رگزایی کروئیدی، Izumi-Nagai نشان داد که تیمار با آستاگزاتین منجر به مهار چشمگیر فیلتراسیون ماکروفاژ به داخل مایع کروئیدی می شود. همچنین، آستاگزاتین تجزیه I κ B- α و انتقال NF-K κ B هسته ای را سرکوب کرد منجر به کاهش بیان مولکول های التهابی (مانند، IL-6، فاکتور رشد آندوتلیالی (VEGF)، فاکتور عامل چسبندگی داخل سلولی (ICAM-1) و پروتئین شماره 1 کموتاکتیک مونوسیتی (MCP1)) گردید. آستاگزاتین همچنین تولید نیتریک اکسید (NO) و سنتز نیتریک اکسید قابل القاء (iNOS) را در ماکروفاژها کاهش می دهد، که باعث مهار سیکلواکسیژناز و کاهش بیان پروستاگلندین E2 (PGE2) و TNF- α در موش شد. تجویز خوراکی آستاگزاتین به طور چشمگیری فعال سازی نا معمول NF-K κ B در موکوس کولون سرکوب کرد که باعث کاهش بیان ژن IL-1 β , IL-6، و COX-2، که به کاهش التهاب کولون ناشی از dextran sulfate sodium (DSS) کمک می کند. لی و همکاران پی بردند که آستاگزاتین مانع فرآیندهای التهابی از طریق سرکوب فعال سازی پیام رسانی NF- κ B و تولید سیتوکین های پیش التهابی (مانند TNF- α and IL-1 β) با استفاده از مدل های درون تنی و برون تنی می شود. در کراتینوسیت های انسانی، Terazawa و همکاران نشان دادند که آستاگزاتین در فسفوریلاسیون خودکار و فعال سازی میتوژن و پروتئین کیناز فعال شده توسط (MSK1) تداخل ایجاد می نماید که منجر به کاهش فسفوریلاسیون NF- κ B و کمبود NF- κ B متصل شونده به DNA می گردد. در نتیجه، بیان و ترشح القاء شده توسط-UVB، PGE2، و IL-8 در سلول های کراتینوسیت انشان کاهش می یابد.

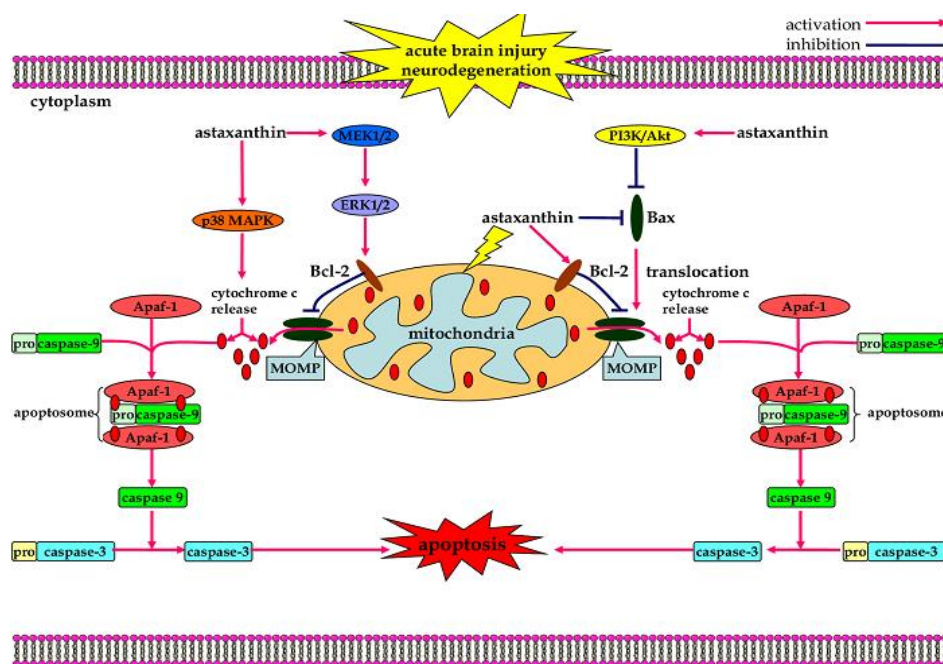
در مدل پیش ایسکمیک SAH، آستاگزاتین از طریق سرکوب التهاب مغزی باعث حفاظت نورون علیه EBI می شود. پس از درمان با آستاگزاتین باعث کاهش نفوذ نوتروفیل، سرکوب فعالیت NF- κ B، کاهش میزان پروتئین و mRNA میانجی های التهابی، TNF- α , IL-1 β , ICAM-1 و کاهش چشمگیر التهاب مغزی می شود. به دنبال آبشار آسیب مغزی ثانویه، آسیب های نورونی، اختلال در سد خونی-مغزی، ادم مخم و اختلالات نورولوژیک، همه گی به دنبال درمان با آستاگزاتین کاهش یافت. با این وجود، همچنان در مورد اثرات ضد التهابی آستاگزاتین در درمان اختلالات

عصبی کمبود تحقیق و اسناد علمی کافی وجود دارد. چندین مطالعه، گزارش کرده اند که آستاگزاتین می تواند هر دو نوع پاسخ ایمنی سلولی و هومرال را تقویت کند. تجویز مکمل خوراکی آستاگزاتین می تواند سلول های B و T را تحریک کند، فعالیت سلول های کشنده طبیعی را بیشتر کند و تولید $IFN-\gamma$ و IL-6 در افراد سالم و زنان بزرگ سال بیشتر کند. بعلاوه، Balietti و همکاران تفاوت های وابسته به جنسیت را در اثرات التهابی آستاگزاتین در مغز موش های مسن نشان دادند. با این وجود، هنوز مشخص نیست که آیا اثرات ضد التهابی آستاگزاتین در مغزها افراد مونث و مذکر تحت شرایط پاتولوژیک، تفاوتی با یکدیگر دارد یا نه. بنابراین، به تحقیقات بیشتری جهت روشن ساختن مکانیسم های ضد التهابی آستاگزاتین لازم است.

3.3 اثرات ضد آپاپتوزیس

آپاپتوزیس یک رونده بسیار پیچیده وابسته به انرژی مرگ برنامه ریزی شده سلول است. از لحاظ ریخت شناسی، آن با تحلیل سلول، برآمدگی غشا، قطعه بندی هسته و فشرده سازی کروماتین مشخص می گردد. تحت شرایط طبیعی فیزیولوژیک، آپاپتوزیس برای بلوغ جنین و تعادل بافت ها حیاتی است. تحت شرایط پاتولوژیک، آپاپتوزیس کنترل نشده مضر است و می تواند منجر به انواع بیماری های انسان، مانند اختلالات عصبی شود. Kim و همکاران نشان دادن که آستاگزاتین باعث محافظت سلول های عصبی در مدل تجربی آپاپتوز القا شده توسط H_2O_2 در سلول های پیش ساز نورون های موش می شود. این باور وجود دارد که آستاگزاتین مانع آپاپتوز سلولی ناشی از H_2O_2 بوسیله حفظ یک پارچگی میتوکندری، کاهش رهاسازی سیتوکروم C از میتوکندری و جلوگیری از فعال سازی کاسپاز در سلول های پیش تیمار با آستاگزاتین از طریق تعدیل p38 و مسیر پیام رسانی پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (MEK) در سلول های پیش ساز عصبی موش می شود. Dong و همکاران گزارش کردند که آستاگزاتین به طور چشمگیری مرگ آپاپتوتیک سلول های گانگلیون شبکیه را کاهش می دهد و آسیب شبکیه ناشی از دیابت را از طریق مهار استرس اکسیداتیو تا حد زیادی تقلیل می بخشد. علاوه بر، تجویز آستاگزاتین Akt افزایش داد، فسفریلاسیون Bad را بهبود بخشید و فعالسازی پروتئین های پیش-آپاپتوز (مانند سیتوکروم C و کاسپاز 9/3) مهار کرد که همگی

منجر به کاهش آپاپتوز مربوط به میتوکندری و تحلیل اولیه آسیب حاد کلیه به دنبال سوختگی شدید شد. آستاگزاتین همچنین اثرات ضد آپاپتوز نورون ها را در مجموعه ای از اختلالات عصبی اعمال می کند (شکل 3).



شکل 3: اثرات ضد آپاپتوزی آستاگزاتین بر بیماری های عصبی. آستاگزاتین فعالسازی مسیر بقاء PI3K/Akt القاء می کند، که باعث افزایش غیر فعالسازی وابسته به فسفریلاسیون Bad می شود که منجر به کاهش آپاپتوز وابسته به کاسپاز نورونی می گردد. آستاگزاتین همچنین یک پارچگی میتوکندری را از طریق تعدیل مسیرهای پیام رسانی p38 و MEK حفظ می کند که باعث کاهش رهاسازی سیتوکروم C و ممانعت از مرگ سلولی وابسته به کاسپاز می شود.

به عنوان مثال آستاگزاتین فعالسازی مسیر بقاء PI3K/Akt میانجی گری می کند، غیر فعالسازی وابسته به فسفریلاسیون Bad افزایش می دهد و آپاپتوز وابسته به کاسپاز را به دنبال SAH کاهش می دهد. در نتیجه آسیب ثانویه مغزی در مراحل اولیه SAH، اختلالات سد خونی-مغزی، ادم مخی، نقایص عصبی به دنبال درمان با آستاگزاتین همگی کاهش می یابند. تجویز داخل جمجمه ای آستاگزاتین رهاسازی سیتوکروم C ناشی از ischemia/reperfusion از میتوکندری به سیتوپلاسم آنتاگونیزه می کند و مانع آپاپتوزیس در مدل گزرا سخته ایسکمیک MCAO می شود. Lu و همکاران علاوه بر گزارش موارد مشابه، نشان دادند که آستاگزاتین محافظت

نورونی چشمگیری علیه ischemia-reperfusion از طریق نقش ضد-آپتوزی خود اعمال می کند. بعلاوه، پیش- تیمار با آستاگزاتین همچنین به طور چشمگیری پتانسیل غشاء میتوکندری را بازیابی کرد و مانع آپتوز ناشی از H_2O_2 شد، حجم انفارکتوس مخی را کاهش داد و عملکرد سیستم عصبی را به دنبال MCAO بهبود بخشید. در یک مدل درون تنی PD، Ikeda و همکاران نشان دادند که آستاگزاتین آپتوز ناشی از 6-hydroxydopamine (OHDA-6) در سلول نوروبلاستمای SH-SY5Y نشن دادند. پیش تیمار با آستاگزاتین به طور چشمگیری مانع تولید ROS و فسفریلاسیون متعاقب p38 MAPK عملکرد ناکافی میتوکندری را اصلاح می کند. Lee و همکاران دریافتند که باعث بهبود وضعیت Bax و کلاپس $\Delta\Psi_m$ در سلول های SH-SY5Y می شود. Liu و همکاران نشان دادند که آستاگزاتین اثرات محافظتی علیه سمیت سلولی ناشی از OHDA-6 دارد و می تواند مرگ سلول های SH-SY5Y را کاهش دهد.

آستاگزاتین مسیر 1 Janus kinase (JAK1)/STAT3 را میانجی گری می کند که آن هم بیان ژن های Bcl-2 و Bcl-xl را دچار وقفه می کند و بدین ترتیب بیان ژن Bax منجر به آپتوزیس می شود. گزارش شده است که آستاگزاتین می تواند مسیر آپتوز درون زاد در مدل همستر سرطان دهان از طریق غیر فعالسازی ERK/MAPK و PI3K/Akt القا کند که منجر به ممانعت از NF- κ B و Wnt/ β -catenin می شود. بنابراین، بسته شرایط پاتولوژیک، آستاگزاتین ممکن است هم اثر ضد آپتوز داشته باشد و هم اثر پیش آپتوز.

4. نتیجه گیری و چشم اندازهای آتی

آستاگزاتین دارای اثرات مختلف محافظ عصب در مدل های آزمایشگاهی اختلالات عصبی از هر دو نوع حاد و مزمن است. خاصیت محافظ آستاگزاتین با ویژگی های ضد-اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپتوزیس در ارتباط است. آستاگزاتین یک ماده غذایی بی خطر و ایمن است، و هیچ اثر سمی در صورت مصرف با غذا ندارد. علاوه براین، به عنوان یک ترکیب قابل حل در چربی، آستاگزاتین قدر است تا به طور موثری از سد خونی-مغزی عبور کند. بنابراین، آستاگزاتین یک کاندید عالی برای درمان بیماری های عصبی است. ضروری است تا تحقیقات بیشتری در مورد ارزیابی

خواص محافظتی و مکانیسم های مرتبط با آن صورت گیرد، شاید که روزی آستازانتین به عامل جدید محافظ نورون معرفی گردد.

گرچه اثرات محافظ نورونی آستازانتین در مدل های مختلف آزمایشگاهی اختلالات عصبی تست شده است، در برخی از زمینه ها فقدان پژوهش وود دارد. مطالعات بیشتری باید بر روی پتانسیل فارماکولوژیک و اثرات فرم استری آستازانتین در درمان اختلالات عصبی تمرکز کند، خصوصا از آنجایی که استرهای آستازانتین می تواند به راحتی جذب متابولیسم شود و ممکن است فعالیت بیولوژیکی آن نسبت به فرم آزاد دو چندان شود. علاوه براین، توجه به این مطلب که اغلب داده های کنونی مرتبط با اثرات محافظ اعصاب آستازانتین اصولا از سکنه های ایسکیمیک، SAH، AD و PD منشاء می گیرد، بسیار مهم است. شواهد بسیار اندکی در مورد سایر بیماری های عصبی مانند آسیب تروماتیک مغز، خونریزی های داخل جمجمه ای و HD در دسترس است. بنابراین، پژوهش های آتی باید این مدل های عصبی را نیز شامل کنند. پنجره زمان درمانی، نحوه مطمئن تجویز دارو، و دز بهینه آستازانتین زمینه های دیگری هستند که نیاز به تحقیق و تایین بیشتر دارند. بسیار مهم تر، توسعه کارآزمایی های بالینی جهت دست یابی به آستازانتین به عنوان درمان بیماری عصبی توجیه کننده است، چرا که تعداد زیادی از نیایج بی خطر بودن آن را نشان می دهند.

References

1. Corrigan, J.D.; Selassie, A.W.; Orman, J.A. The epidemiology of traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* **2010**, *25*, 72–80.
2. Mayeux, R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* **2003**, *26*, 81–104.
3. Bramlett, H.M.; Dietrich, W.D. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2004**, *24*, 133–150.
4. Bossy-Wetzel, E.; Schwarzenbacher, R.; Lipton, S.A. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat. Med.* **2004**, *10*, S2–S9.
5. Manczak, M.; Anekonda, T.S.; Henson, E.; Park, B.S.; Quinn, J.; Reddy, P.H. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: Implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum. Mol. Genet.* **2006**, *15*, 1437–1449.
6. Cutler, R.G.; Kelly, J.; Storie, K.; Pedersen, W.A.; Tammara, A.; Hatanpaa, K.; Troncoso, J.C.; Mattson, M.P. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 2070–2075.
7. Hanzel, C.E.; Pichet-Binette, A.; Pimentel, L.S.; Iulita, M.F.; Allard, S.; Ducatenzeiler, A.; do Carmo, S.; Cuello, A.C. Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **2014**, *35*, 2249–2262.

8. Moore, D.J.; West, A.B.; Dawson, V.L.; Dawson, T.M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.* **2005**, *28*, 57–87.
9. Dawson, T.M.; Dawson, V.L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* **2003**, *302*, 819–822.
10. Ross, C.A.; Tabrizi, S.J. Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 83–98.
11. Bano, D.; Zanetti, F.; Mende, Y.; Nicotera, P. Neurodegenerative processes in Huntington's disease. *Cell Death Dis.* **2011**, *2*, e228.
12. Regnier, P.; Bastias, J.; Rodriguez-Ruiz, V.; Caballero-Casero, N.; Caballo, C.; Sicilia, D.; Fuentes, A.; Maire, M.; Crepin, M.; Letourneur, D.; et al. Astaxanthin from *Haematococcus Pluvialis* Prevents Oxidative Stress on Human Endothelial Cells without Toxicity. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 2857–2874.
13. Ambati, R.R.; Phang, S.M.; Ravi, S.; Aswathanarayana, R.G. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 128–152.
14. Fassett, R.G.; Coombes, J.S. Astaxanthin: A potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 447–465.
15. Monroy-Ruiz, J.; Sevilla, M.A.; Carron, R.; Montero, M.J. Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol. Res.* **2011**, *63*, 44–50.
16. Augusti, P.R.; Quattrin, A.; Somacal, S.; Conterato, G.M.; Sobieski, R.; Ruviano, A.R.; Maurer, L.H.; Duarte, M.M.; Roehrs, M.; Emanuelli, T. Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredoxin reductase and paraoxonase in hypercholesterolemic rabbits. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2012**, *51*, 42–49.
17. Shen, H.; Kuo, C.C.; Chou, J.; Delvolve, A.; Jackson, S.N.; Post, J.; Woods, A.S.; Hoffer, B.J.; Wang, Y.; Harvey, B.K. Astaxanthin reduces ischemic brain injury in adult rats. *FASEB J.* **2009**, *23*, 1958–1968.
18. Ying, C.J.; Zhang, F.; Zhou, X.Y.; Hu, X.T.; Chen, J.; Wen, X.R.; Sun, Y.; Zheng, K.Y.; Tang, R.X.; Song, Y.J. Anti-inflammatory Effect of Astaxanthin on the Sickness Behavior Induced by Diabetes Mellitus. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2015**, doi:10.1007/s10571-015-0197-3.
19. Zhang, X.S.; Zhang, X.; Zhou, M.L.; Zhou, X.M.; Li, N.; Li, W.; Cong, Z.X.; Sun, Q.; Zhuang, Z.; Wang, C.X.; et al. Amelioration of oxidative stress and protection against early brain injury by astaxanthin after experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **2014**, *121*, 42–54.
20. Zhang, X.S.; Zhang, X.; Wu, Q.; Li, W.; Wang, C.X.; Xie, G.B.; Zhou, X.M.; Shi, J.X.; Zhou, M.L. Astaxanthin offers neuroprotection and reduces neuroinflammation in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Surg. Res.* **2014**, *192*, 206–213.
21. Zhang, X.S.; Zhang, X.; Wu, Q.; Li, W.; Zhang, Q.R.; Wang, C.X.; Zhou, X.M.; Li, H.; Shi, J.X.; Zhou, M.L. Astaxanthin alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: Possible involvement of Akt/bad signaling. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 4291–4310.
22. Higuera-Ciampara, I.; Felix-Valenzuela, L.; Goycoolea, F.M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2006**, *46*, 185–196.
23. Hussein, G.; Nakamura, M.; Zhao, Q.; Iguchi, T.; Goto, H.; Sankawa, U.; Watanabe, H. Antihypertensive and neuroprotective effects of astaxanthin in experimental animals. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 47–52.
24. Stahl, W.; Sies, H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, *1740*, 101–107.
25. Guerin, M.; Huntley, M.E.; Olaizola, M. *Haematococcus* astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol.* **2003**, *21*, 210–216.
26. Jyonouchi, H.; Sun, S.; Gross, M. Effect of carotenoids on *in vitro* immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells: Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, enhances *in vitro* immunoglobulin production in response to a T-dependent stimulant and antigen. *Nutr. Cancer* **1995**, *23*, 171–183.
27. Yuan, J.P.; Chen, F. Hydrolysis kinetics of astaxanthin esters and stability of astaxanthin of *Haematococcus pluvialis* during saponification. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 31–35.
28. Yuan, J.P.; Peng, J.; Yin, K.; Wang, J.H. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 150–165.
29. Okada, Y.; Ishikura, M.; Maoka, T. Bioavailability of astaxanthin in *Haematococcus* algal extract: The effects of timing of diet and smoking habits. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 1928–1932.
30. Coral-Hinostroza, G.N.; Ytrestoyl, T.; Ruyter, B.; Bjerkeng, B. Plasma appearance of unesterified astaxanthin geometrical E/Z and optical R/S isomers in men given single doses of a mixture of optical 3 and 3'R/S isomers of astaxanthin fatty acyl diesters. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* **2004**, *139*, 99–110.
31. Kistler, A.; Liechti, H.; Pichard, L.; Wolz, E.; Oesterheld, G.; Hayes, A.; Maurel, P. Metabolism and CYP-inducer properties of astaxanthin in man and primary human hepatocytes. *Arch. Toxicol.* **2002**, *75*, 665–675.
32. Parker, R.S. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J.* **1996**, *10*, 542–551.
33. Rao, A.R.; Reddy, R.L.R.; Baskaran, V.; Sarada, R.; Ravishankar, G.A. Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 8553–8559.

34. Stewart, J.S.; Lignell, A.; Pettersson, A.; Elfving, E.; Soni, M.G. Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats. *Food. Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 3030–3036.
35. Spiller, G.A.; Dewell, A. Safety of an astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* algal extract: A randomized clinical trial. *J. Med. Food* **2003**, *6*, 51–56.
36. Satoh, A.; Tsuji, S.; Okada, Y.; Murakami, N.; Urami, M.; Nakagawa, K.; Ishikura, M.; Katagiri, M.; Koga, Y.; Shirasawa, T. Preliminary Clinical Evaluation of Toxicity and Efficacy of A New Astaxanthin-Rich *Haematococcus Pluvialis* Extract. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2009**, *44*, 280–284.
37. Katagiri, M.; Satoh, A.; Tsuji, S.; Shirasawa, T. Effects of astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract on cognitive function: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2012**, *51*, 102–107.
38. Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern. Med. Rev.* **2011**, *16*, 355–364.
39. Yamagishi, R.; Aihara, M. Neuroprotective effect of astaxanthin against rat retinal ganglion cell death under various stresses that induce apoptosis and necrosis. *Mol. Vis.* **2014**, *20*, 1796–1805.
40. Gasche, Y.; Copin, J.C.; Sugawara, T.; Fujimura, M.; Chan, P.H. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2001**, *21*, 1393–400.
41. Giasson, B.I.; Duda, J.E.; Murray, I.V.; Chen, Q.; Souza, J.M.; Hurtig, H.I.; Ischiropoulos, H.; Trojanowski, J.Q.; Lee, V.M. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* **2000**, *290*, 985–989.
42. Wu, D.C.; Teismann, P.; Tieu, K.; Vila, M.; Jackson-Lewis, V.; Ischiropoulos, H.; Przedborski, S. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 6145–6150.
43. Valko, M.; Leibfriz, D.; Moncol, J.; Cronin, M.T.; Mazur, M.; Telser, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39*, 44–84.
44. Jilani, K.E.B.; Panee, J.; He, Q.; Berry, M.J.; Li, P.A. Overexpression of selenoprotein H reduces Ht22 neuronal cell death after UVB irradiation by preventing superoxide formation. *Int. J. Biol. Sci.* **2007**, *3*, 198–204.
45. Kamsler, A.; Segal, M. Hydrogen peroxide as a diffusible signal molecule in synaptic plasticity. *Mol. Neurobiol.* **2004**, *29*, 167–178.
46. Fridovich, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 97–112.
47. Sutton, V.R.; Mettert, E.L.; Beinert, H.; Kiley, P.J. Kinetic analysis of the oxidative conversion of the [4Fe-4S]²⁺ cluster of FNR to a [2Fe-2S]²⁺ Cluster. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 8018–8025.
48. Tripathi, D.N.; Jena, G.B. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: A study in mice. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 398–406.
49. Stahl, W.; Sies, H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol. Asp. Med.* **2003**, *24*, 345–351.
50. Naito, Y.; Uchiyama, K.; Aoi, W.; Hasegawa, G.; Nakamura, N.; Yoshida, N.; Maoka, T.; Takahashi, J.; Yoshikawa, T. Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *Biofactors* **2004**, *20*, 49–59.
51. Camera, E.; Mastrofrancesco, A.; Fabbri, C.; Daubrawa, F.; Picardo, M.; Sies, H.; Stahl, W. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp. Dermatol.* **2009**, *18*, 222–231.
52. Nishigaki, I.; Rajendran, P.; Venugopal, R.; Ekambaram, G.; Sakthisekaran, D.; Nishigaki, Y. Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 54–59.
53. Augusti, P.R.; Conterato, G.M.; Somacal, S.; Sobieski, R.; Spohr, P.R.; Torres, J.V.; Charao, M.F.; Moro, A.M.; Rocha, M.P.; Garcia, S.C.; et al. Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 212–219.
54. Nakajima, Y.; Inokuchi, Y.; Shimazawa, M.; Otsubo, K.; Ishibashi, T.; Hara, H. Astaxanthin, a dietary carotenoid, protects retinal cells against oxidative stress *in vitro* and in mice *in vivo*. *J. Pharm. Pharmacol.* **2008**, *60*, 1365–1374.
55. Tripathi, D.N.; Jena, G.B. Astaxanthin intervention ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, DNA damage and early hepatocarcinogenesis in rat: Role of Nrf2, p53, p38 and phase-II enzymes. *Mutat. Res.* **2010**, *696*, 69–80.
56. Li, Z.; Dong, X.; Liu, H.; Chen, X.; Shi, H.; Fan, Y.; Hou, D.; Zhang, X. Astaxanthin protects ARPE-19 cells from oxidative stress via upregulation of Nrf2-regulated phase II enzymes through activation of PI3K/Akt. *Mol. Vis.* **2013**, *19*, 1656–1666.
57. Lee, D.H.; Lee, Y.J.; Kwon, K.H. Neuroprotective Effects of Astaxanthin in Oxygen-Glucose Deprivation in SH-SY5Y Cells and Global Cerebral Ischemia in Rat. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2010**, *47*, 121–129.
58. Wu, Q.; Zhang, X.S.; Wang, H.D.; Zhang, X.; Yu, Q.; Li, W.; Zhou, M.L.; Wang, X.L. Astaxanthin activates nuclear factor erythroid-related factor 2 and the antioxidant responsive element (Nrf2-ARE) pathway in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats and attenuates early brain injury. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 6125–6141.
59. Wang, H.Q.; Sun, X.B.; Xu, Y.X.; Zhao, H.; Zhu, Q.Y.; Zhu, C.Q. Astaxanthin upregulates heme oxygenase-1 expression through ERK1/2 pathway and its protective effect against beta-amyloid-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Brain Res.* **2010**, *1360*, 159–167.
60. Motterlini, R.; Green, C.J.; Foresti, R. Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide. *Antioxid. Redox Signal.* **2002**, *4*, 615–624.
61. Bae, J.W.; Kim, M.J.; Jang, C.G.; Lee, S.Y. Protective effects of heme oxygenase-1 against MPP(+)-induced cytotoxicity in PC-12 cells. *Neurol. Sci.* **2010**, *31*, 307–313.

62. Ye, Q.; Huang, B.; Zhang, X.; Zhu, Y.; Chen, X. Astaxanthin protects against MPP(+)-induced oxidative stress in PC12 cells via the HO-1/NOX2 axis. *BMC Neurosci.* **2012**, *13*, 156.
63. Ye, Q.; Zhang, X.; Huang, B.; Zhu, Y.; Chen, X. Astaxanthin suppresses MPP(+)-induced oxidative damage in PC12 cells through a Sp1/NR1 signaling pathway. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1019–1034.
64. Turrin, N.P.; Rivest, S. Molecular and cellular immune mediators of neuroprotection. *Mol. Neurobiol.* **2006**, *34*, 221–242.
65. Brown, G.C.; Neher, J.J. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol. Neurobiol.* **2010**, *41*, 242–247.
66. Lucas, S.M.; Rothwell, N.J.; Gibson, R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, S232–S240.
67. Ohgami, K.; Shiratori, K.; Kotake, S.; Nishida, T.; Mizuki, N.; Yazawa, K.; Ohno, S. Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2003**, *44*, 2694–2701.
68. Suzuki, Y.; Ohgami, K.; Shiratori, K.; Jin, X.H.; Ilieva, I.; Koyama, Y.; Yazawa, K.; Yoshida, K.; Kase, S.; Ohno, S. Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Exp. Eye Res.* **2006**, *82*, 275–281.
69. Ghosh, S.; May, M.J.; Kopp, E.B. NF- κ B and Rel proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* **1998**, *16*, 225–260.
70. Yamamoto, Y.; Yin, M.J.; Gaynor, R.B. IkappaB kinase alpha (IKKalpha) regulation of IKKbeta kinase activity. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 3655–3666.
71. Poyet, J.L.; Srinivasula, S.M.; Lin, J.H.; Fernandes-Alnemri, T.; Yamaoka, S.; Tsichlis, P.N.; Alnemri, E.S. Activation of the Ikappa B kinases by RIP via IKKgamma /NEMO-mediated oligomerization. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37966–37977.
72. Shao, A.W.; Wu, H.J.; Chen, S.; Ammar, A.B.; Zhang, J.M.; Hong, Y. Resveratrol attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NF-kappaB-dependent inflammatory/MMP-9 pathway. *CNS Neurosci. Ther.* **2014**, *20*, 182–185.
73. Bhuvaneswari, S.; Yogalakshmi, B.; Sreeja, S.; Anuradha, C.V. Astaxanthin reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and nuclear factor-kappaB-mediated inflammation in high fructose and high fat diet-fed mice. *Cell Stress Chaperones* **2014**, *19*, 183–191.
74. Speranza, L.; Pesce, M.; Patruno, A.; Franceschelli, S.; de Lutiis, M.A.; Grilli, A.; Felaco, M. Astaxanthin treatment reduced oxidative induced pro-inflammatory cytokines secretion in U937: SHP-1 as a novel biological target. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 890–899.
75. Izumi-Nagai, K.; Nagai, N.; Ohgami, K.; Satofuka, S.; Ozawa, Y.; Tsubota, K.; Ohno, S.; Oike, Y.; Ishida, S. Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2008**, *49*, 1679–1685.
76. Bennedsen, M.; Wang, X.; Willen, R.; Wadstrom, T.; Andersen, L.P. Treatment of *H. pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulates cytokine release by splenocytes. *Immunol. Lett.* **1999**, *70*, 185–189.
77. Yasui, Y.; Hosokawa, M.; Mikami, N.; Miyashita, K.; Tanaka, T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chem. Biol. Interact.* **2011**, *193*, 79–87.
78. Lee, S.J.; Bai, S.K.; Lee, K.S.; Namkoong, S.; Na, H.J.; Ha, K.S.; Han, J.A.; Yim, S.V.; Chang, K.; Kwon, Y.G.; *et al.* Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I(kappa)B kinase-dependent NF-kappaB activation. *Mol. Cells* **2003**, *16*, 97–105.
79. Terazawa, S.; Nakajima, H.; Shingo, M.; Niwano, T.; Imokawa, G. Astaxanthin attenuates the UVB-induced secretion of prostaglandin E2 and interleukin-8 in human keratinocytes by interrupting MSK1 phosphorylation in a ROS depletion-independent manner. *Exp. Dermatol.* **2012**, *21*, S11–S17.
80. Chew, B.P.; Wong, M.W.; Park, J.S.; Wong, T.S. Dietary beta-carotene and astaxanthin but not canthaxanthin stimulate splenocyte function in mice. *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 5223–5227.
81. Chew, B.P.; Mathison, B.D.; Hayek, M.G.; Massimino, S.; Reinhart, G.A.; Park, J.S. Dietary astaxanthin enhances immune response in dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2011**, *140*, 199–206.
82. Jyonouchi, H.; Sun, S.; Iijima, K.; Gross, M.D. Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action. *Nutr. Cancer* **2000**, *36*, 59–65.
83. Kurihara, H.; Koda, H.; Asami, S.; Kiso, Y.; Tanaka, T. Contribution of the antioxidative property of astaxanthin to its protective effect on the promotion of cancer metastasis in mice treated with restraint stress. *Life Sci.* **2002**, *70*, 2509–2520.

84. Park, J.S.; Chyun, J.H.; Kim, Y.K.; Line, L.L.; Chew, B.P. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr. Metab. (Lond.)* **2010**, *7*, 18.
85. Ballelli, M.; Giannubilo, S.R.; Giorgetti, B.; Solazzi, M.; Turi, A.; Casoli, T.; Ciavattini, A.; Fattoretti, P. The effect of astaxanthin on the aging rat brain: Gender-related differences in modulating inflammation. *J. Sci. Food Agric.* **2015**, doi:10.1002/jsfa.7131.
86. Elmore, S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* **2007**, *35*, 495–516.
87. Wu, H.J.; Pu, J.L.; Krafft, P.R.; Zhang, J.M.; Chen, S. The molecular mechanisms between autophagy and apoptosis: Potential role in central nervous system disorders. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2015**, *35*, 85–99.
88. Nijhawan, D.; Honarpour, N.; Wang, X. Apoptosis in neural development and disease. *Annu. Rev. Neurosci.* **2000**, *23*, 73–87.
89. Shao, A.; Wang, Z.; Wu, H.; Dong, X.; Li, Y.; Tu, S.; Tang, J.; Zhao, M.; Zhang, J.; Hong, Y. Enhancement of Autophagy by Histone Deacetylase Inhibitor Trichostatin A Ameliorates Neuronal Apoptosis After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Mol. Neurobiol.* **2014**, doi:10.1007/s12035-014-8986-0.
90. Kim, J.H.; Choi, W.; Lee, J.H.; Jeon, S.J.; Choi, Y.H.; Kim, B.W.; Chang, H.I.; Nam, S.W. Astaxanthin inhibits H₂O₂-mediated apoptotic cell death in mouse neural progenitor cells via modulation of P38 and MEK signaling pathways. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *19*, 1355–1363.
91. Dong, L.Y.; Jin, J.; Lu, G.; Kang, X.L. Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 960–974.
92. Guo, S.X.; Zhou, H.L.; Huang, C.L.; You, C.G.; Fang, Q.; Wu, P.; Wang, X.G.; Han, C.M. Astaxanthin attenuates early acute kidney injury following severe burns in rats by ameliorating oxidative stress and mitochondrial-related apoptosis. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 2105–2123.
93. Lu, Y.P.; Liu, S.Y.; Sun, H.; Wu, X.M.; Li, J.J.; Zhu, L. Neuroprotective effect of astaxanthin on H₂O₂-induced neurotoxicity *in vitro* and on focal cerebral ischemia *in vivo*. *Brain Res.* **2010**, *1360*, 40–48.
94. Ikeda, Y.; Tsuji, S.; Satoh, A.; Ishikura, M.; Shirasawa, T.; Shimizu, T. Protective effects of astaxanthin on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 1730–1740.
95. Gomez-Lazaro, M.; Galindo, M.F.; Concannon, C.G.; Segura, M.F.; Fernandez-Gomez, F.J.; Llecha, N.; Comella, J.X.; Prehn, J.H.; Jordan, J. 6-hydroxydopamine activates the mitochondrial apoptosis pathway through p38 MAPK-mediated, p53-independent activation of Bax and PUMA. *J. Neurochem.* **2008**, *104*, 1599–1612.
96. Lee, D.H.; Kim, C.S.; Lee, Y.J. Astaxanthin protects against MPTP/MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction and ROS production *in vivo* and *in vitro*. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49*, 271–280.
97. Liu, X.; Shibata, T.; Hisaka, S.; Osawa, T. Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism. *Brain Res.* **2009**, *1254*, 18–27.
98. Song, X.D.; Zhang, J.J.; Wang, M.R.; Liu, W.B.; Gu, X.B.; Lv, C.J. Astaxanthin induces mitochondria-mediated apoptosis in rat hepatocellular carcinoma CBRH-7919 cells. *Biol. Pharm. Bull.* **2011**, *34*, 839–844.
99. Song, X.; Wang, M.; Zhang, L.; Zhang, J.; Wang, X.; Liu, W.; Gu, X.; Lv, C. Changes in cell ultrastructure and inhibition of JAK1/STAT3 signaling pathway in CBRH-7919 cells with astaxanthin. *Toxicol. Mech. Methods* **2012**, *22*, 679–686.
100. Kavitha, K.; Kowshik, J.; Kishore, T.K.; Baba, A.B.; Nagini, S. Astaxanthin inhibits NF- κ B and Wnt/beta-catenin signaling pathways via inactivation of Erk/MAPK and PI3K/Akt to induce intrinsic apoptosis in a hamster model of oral cancer. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 4433–4444.