

β -아밀로이드 단백질 생성에 대한 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*) 추출물의 효과

최민우 · 정차균¹ · 김형락 · 김재일*

부경대학교 식품영양학과, ¹나고야시립대학 대학원의학연구과 뇌신경생리학부

Effect of *Sargassum serratifolium* Extracts on β -Amyloid Production

Min-Woo Choi, Cha-Gyun Jung¹, Hyeung-Rak Kim and Jae-Il Kim*

Department of Food Science and Nutrition, Pukyong National University, Busan 48513, Korea

¹Department of Neurophysiology and Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder of insidious onset that causes gradual loss of memory and cognitive function, and it is the most common form of dementia in the elderly. AD is characterized by neuritic plaques and neurofibrillary tangles in the brain, together with loss of neuronal cells. The major neuropathological hallmark of AD is the accumulation of extracellular neurotoxic β -amyloid ($A\beta$) peptides, such as $A\beta_{1-42}$, in the brain. In the present study, we investigated the effect of sargachromenol (SCM), sargaquinoic acid (SQA) and sargahydroquinoic acid (SHQA) isolated from *Sargassum serratifolium* ethanol extract (SSE) on $A\beta$ production *in vitro* using APP751-transfected Chinese hamster ovary cells (CHO-751). CHO-751 cells were treated with various concentrations of SSE, SCM, SQA and SHQA, and the level of extracellular $A\beta_{1-42}$ was evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. SSE and SHQA reduced the production of $A\beta_{1-42}$ in CHO-751 cells. Therefore, SHQA isolated from *S. serratifolium* has potential as an inhibitor of neurotoxic $A\beta$ peptide production.

Key words: Alzheimer's disease, β -amyloid, Brown seaweeds, *Sargassum serratifolium*

서론

알츠하이머 질환은 노화와 관련하여 시간의 경과에 따라 행동과 기억, 인지장애를 동반하는 가장 일반적인 신경퇴행성 질환 중의 하나이다. 알츠하이머 환자의 사후 검사를 통해 뇌조직을 확인해 보면 일반인과 다른 특징들이 나타나는데, 주로 노인반(neuritic or senile plaques)과 신경섬유다발(neurofibrillary tangles)이 그것이다(Marr and Hafez, 2014). 병변의 원인들이 몇 가지 알려져 있기는 하지만, 그 중에서도 신경독성을 나타내는 베타아밀로이드(beta-amyloid, $A\beta$)라는 단백질이 뇌조직에 축적되는 것이 알츠하이머 질환을 발병시키는 주된 요인으로 알려져 있다(Dá Mesquita et al., 2016).

베타아밀로이드($A\beta$)는 type 1 막관통단백질인 아밀로이드 전구체(amyloid precursor protein, APP) 단백질로부터 효소의 작용으로 만들어진다. 일반적으로 정상인의 뇌조직에서는 a disintegrin and metalloprotease (ADAM)-10 또는 ADAM-

17와 같은 α -secretase의 작용으로 APP로부터 APPs- α 와 C83 (C-terminal 말단부위)을 생성하는 non-amyloidogenic 경로가 우세하게 나타난다(Endres and Fahrenholz, 2012). Non-amyloidogenic 경로를 거친 APP는 베타아밀로이드를 생성하지 않으며, 생성물인 APPs- α 는 오히려 신경영양성분과 신경보호 효과를 가진다고 보고되어 있다(Thornton et al., 2006; Corrigan et al., 2011). 반면에 알츠하이머 환자의 뇌에서는 $A\beta_{1-40}$ 또는 $A\beta_{1-42}$ 와 같은 베타아밀로이드 펩타이드의 생성이 많아지는 amyloidogenic 경로가 우세하게 나타나고 이들 펩타이드의 독성에 의해 신경세포의 소실을 일으키게 된다. 이러한 신경독성 베타아밀로이드는 β -secretase에 의해 APPs- β 와 C99로 잘리고 난 후, 생성된 C99는 γ -secretase의 작용에 의해서 베타아밀로이드를 생성하게 되는데, 이렇게 생성된 베타아밀로이드는 서로 쉽게 응집되어 oligomer나 fibril 구조를 형성하여 쉽게 분해되지 않는 성질을 가지게 된다(Kayed et al., 2003; Heneka et al., 2015). 따라서 많은 연구자들은 알츠하이머질환의 퇴행

<http://dx.doi.org/10.5657/KFAS.2017.0085>



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Korean J Fish Aquat Sci 50(1) 085-091, February 2017

Received 16 February 2017; Revised 20 February 2017; Accepted 21 February 2017

*Corresponding author: Tel: +82. 51. 629. 5849 Fax: +82. 51. 629. 5842

E-mail address: jikim@pknu.ac.krfs

성신경변화를 억제 또는 지연하기 위한 치료법으로 β -secretase 나 γ -secretase의 활성을 억제할 수 있는 저해제 개발에 힘쓰고 있는 상황이다(Na et al., 2007; Weggen et al., 2007).

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)은 모자반과에 속하며 한국과 일본 연안에 서식하는 갈조류이다. 다른 모자반류와 비교했을 때, 기낭이 존재하여 이를 이용해 수면에서 광합성을 할 수 있다는 공통점을 가지며, 부착기가 반상형이고 줄기 가장자리에 끝이 뭉툭한 가시를 내고 있다는 차이점을 가지는 것이 특징이다(Oak and Lee, 2006). 이전의 연구에서는 톱니모자반 주정 추출물(ethanolic extract of *S. serratifolium*, SSE)로부터 사가크로메놀(sargachromenol, SCM)과 사가퀴노익산(sargaquinoic acid, SQA), 사가하이드로퀴노익산(sargahydroquinoic acid, SHQA)을 분리하였다(Gwon et al., 2015). 현재까지 이들 화합물들의 몇 가지 생리활성들이 보고되었는데, 세 화합물 모두 항산화(Pérez-Castorena et al., 2002)와 항염증(Kim et al., 2014; Joung et al., 2015; Jeon et al., 2014) 활성이 공통적으로 확인되었다. 각각의 생리활성에 대한 보고를 보면, SCM은 광노화억제(anti-photoaging, Kim et al., 2012; Fernando et al., 2016), 항콜린에스테라제(anti-cholinesterase, Choi et al., 2007), 신경생성 촉진(neurogenesis-promoting, Tsang et al., 2005)과 같은 활성이 보고되었고, SQA는 항비만(anti-adipogenic, Kim et al., 2008), 신경생성 촉진(Tsang and Kamei, 2004), 항암(anti-carcinogenic, de la Mare et al., 2012) 활성이 보고되었으며, SHQA는 항비만(Kim et al., 2008)과 항당뇨(Kim et al., 2012) 활성이 보고되었다. 또한 최근에는 SQA와 SHQA는 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α/γ 의 천연 작용물질(agonist)로 확인되었다(Wang et al., 2014). 이상과 같이 SCM과 SQA, SHQA의 몇몇 생리활성들이 보고되어 있지만 알츠하이머질환과 같은 퇴행성신경질환에 대한 효과에 대해서는 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 알츠하이머질환의 발병의 주요원인물질로 알려져 있는 베타아밀로이드 생성에 대한 억제효과를 구명하고자 하였다. APP751은 다른 isotypes (APP695, APP770)과 함께 베타아밀로이드 전구체 단백질의 주된 형태이며, 이를 과발현 시킨 chinese hamster ovary cell (CHO-751)의 경우 베타아밀로이드 생성과 관련된 다양한 연구가 보고되어 있다(Goldgaber et al., 1987; Pahlsson and Spitalnik, 1996; Xia et al., 1997). 따라서, 본 연구에서는 이러한 CHO-751 세포주를 이용하였고, 이에 톱니모자반 추출물 및 유래 화합물을 처리하고 이후 베타아밀로이드($A\beta_{1-42}$)의 생성량의 변화를 분석함으로써 퇴행성질환의 예방 또는 억제활성을 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)과 fetal bovine

serum (FBS)은 Life Technology (Carlsbad, CA, USA)에서 구입하였고 Dimethyl sulfoxide (DMSO)는 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. CellTiter96[®] Aqueous 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) kit는 Promega (Madison, WI, USA)에서 구입하였고 human β amyloid (1-42) ELISA kit는 Wako (Osaka, Japan)에서 구입하였다.

톱니모자반으로부터 화합물의 분리

톱니모자반 시료의 처리는 이전의 보고(Gwon et al., 2015; Jeong et al., 2015)의 방법으로 수행하였다. 2015년 5월에 부산 기장에서 채취하였고, 종의 확인은 부경대학교 생태공학과 최창근 교수가 수행하였다. 톱니모자반 시료의 처리는 톱니모자반을 음지 또는 양지에서 자연건조 후, 마쇄하여 얻은 분말 2.0 kg을 주정(95% 에탄올) 8 L에 넣고 70°C에서 4시간 2회 반복하여 환류냉각 추출한 후, 진공회전 농축기로 40°C에서 주정을 제거한 후, 추출된 잔사로서 조추출물 204.9 g을 얻었다(Gwon et al., 2015). 이렇게 얻은 톱니모자반 주정추출물(SSE)은 4°C 온도에서 냉장보관하면서 실험의 시료로 사용하였다. 농축된 추출물 15 g을 물/에탄올(9:1, v/v)의 혼합용매에 녹인 후 Phenomenex Luna RP-18 (2) column (250×21.2 mm, 15 μ m, Phenomenex, Torrance, CA, USA)이 장착된 HPLC로 3개의 획분(fraction 1-3)으로 분리하였다. 크로마토그래피의 이동상으로는 0.1% formic acid가 함유된 에탄올이 사용되었고, 유속은 7 mL/min로 설정하였으며 270 nm에서 피크를 확인하였다. 크로마토그래피 조건은 처음 A/B (90/10)-A/B (94/6)의 농도로 33분간, A/B (94/4)-A/B (100/0) 농도로 2분간 칼럼을 평형화하였다. 획분들은 순도를 높이기 위하여 Luna RP-18 (2) column (250×10 mm, 5 μ m)이 장착된 HPLC로 유속 3 mL/min으로 진행하였고, 각 획분의 정제 조건은 다음과 같다. Fraction 1 (SHQA)은 A/B (85/15)-(87/13)에서 26분간, A/B (87/13)-(100/0)에서 2분간, A/B (100/0)으로 6분간 씻어준 후에 A/B (87/13) 농도로 10분간 평형화하였고, fraction 2 (SCM)는 A/B (91.5/8.5)-A/B (92.2/7.8) 농도로 26분간, A/B (92.2/7.8)-A/B (100/0) 농도로 2분간, A/B (100/0)로 6분간 씻어준 후에 A/B (91.5/8.5) 농도로 10분간 칼럼을 평형화하였다. Fraction 3은 A/B (93.4/6.6)-A/B (93.8/6.2) 농도로 20분간, A/B (93.8/6.2)-A/B (100/0) 농도로 2분간, A/B (100/0)로 6분간 씻어준 후에 A/B (93.8/6.2) 농도로 10분간 칼럼을 평형화하였다. 크로마토그래피는 autosampler로 자동으로 시료를 주입하는 방식으로 50-100회 실시하여 대량의 분리물을 얻었다.

세포배양 및 처리

CHO-751 세포는 10% FBS와 penicillin (100 unit/mL), streptomycin (100 μ g/mL)을 첨가한 DMEM을 사용하였고, 5% CO₂, 37°C에서 배양하였다. 배양접시에 CHO-751 세포가

70-80% 정도 채워지면 phosphate-buffered saline (PBS)로 한번 씻어낸 후, 계대배양하였다. SSE와 SCM, SQA, SHQA는 DMSO에 녹여 사용하였고, 배양세포 처리 전에 배지에 희석하여 처리하였다.

세포독성 시험

CHO-751 세포를 96-well plate에 2×10^4 cells/well로 분주하고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 이후에 SSE와 SCM, SQA, SHQA가 농도별로 희석된 DMEM 배지로 교체하여 30시간 동안 배양한 후에 제조사의 방법에 따라 세포생존율을 분석하였다. MTS 용액은 FBS-free DMEM에 5% (v/v)의 농도로 섞어 100 μ L씩 처리하였다. 1시간 후에 microplate reader (Glomax Multi Detection System, Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 490 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

효소면역분석법 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

CHO-751 세포를 100 mm plate에 2×10^6 cells/well로 분주하고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 이후에 SSE와 SCM,

SQA, SHQA가 농도별로 희석된 DMEM 배지로 교체하여 30시간 동안 배양한 후에 상층 배지를 모아 실험 전까지 -80°C에 보관하였다. 상층배지에 존재하는 $A\beta_{1-42}$ 의 양은 ELISA kit를 사용하여 제조사의 방법에 따라 실험을 진행하였고 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

통계 처리

본 연구의 세포 외 $A\beta_{1-42}$ 수준의 데이터는 평균값과 표준편차 (mean \pm SD)를 계산하여 나타내었다. 실험군 간의 유의성 검증은 $P < 0.05$ 와 $P < 0.01$ 수준에서 일원분산분석(one-way ANOVA)을 이용하여 검증하였다.

결과 및 고찰

본 연구에 사용된 톱니모자반유래 화합물들은 이전의 다른 갈조식물 모자반속(*Sargassum*)에도 존재하는 것으로 확인되었다. 그러한 갈조류로는 큰열매모자반(*Sargassum macrocarpum*) (Tsang et al., 2001; Kamei and Tsang, 2003), 비틀대모자반(*Sargassum micracanthum*) (Hur et al., 2008), 잔가

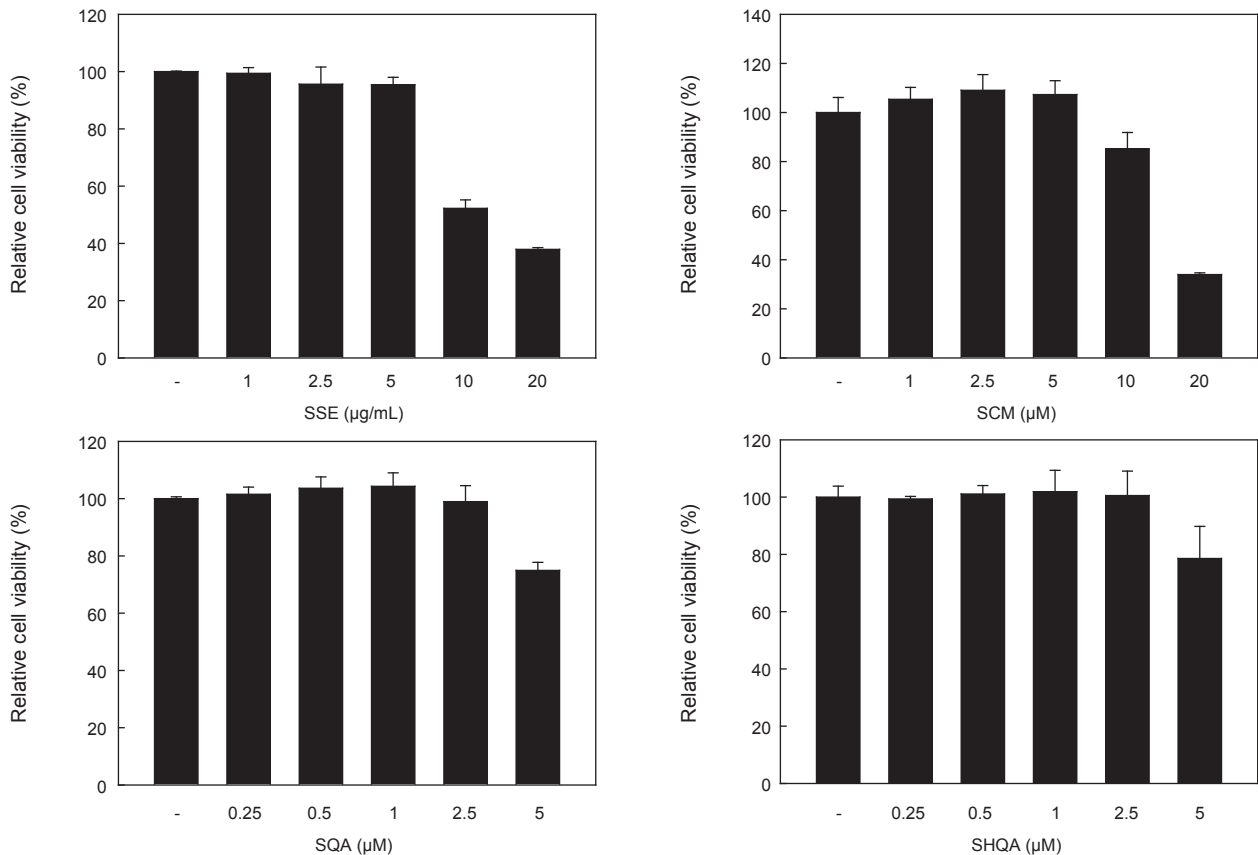


Fig. 1. Cytotoxicity of SSE, SCM, SQA and SHQA in CHO-751 cells. Cells were treated with SSE (*Sargassum serratifolium* ethanol extract), SCM (sargachromenol), SQA (sargaquinoic acid) and SHQA (sargahydroquinoic acid) for 30 h. Viabilities of the cells were measured by MTS assay and their relative viabilities are shown.

시모자반(*Sargassum micracanthum*), 그리고 왜모자반(*Sargassum yezoense*) (Kim et al., 2008; Kim et al., 2012; Jeon et al., 2014). 그리고 육상식물로서 남미에 분포하는 *Roldana barba-johannis*에도 존재하는 것으로 확인되었다(Perez-Castroena et al., 2002). 큰열매모자반에서 분리한 SQA는 신경 돌기 성장효과를 나타내고(Tsang et al., 2001), 특히 PC12D 세포에서 nerve growth factor (NGF)에 의한 신경세포로의 분화에 대한 효과가 SQA 처리에 의해서 증가하는 것으로 확인되었다 (Kamei and Tsang, 2003). 비틀대모자반에서 분리한 SQA와 SCM의 경우 과잉증식하는 피부세포의 apoptosis를 촉진시키는 것이 확인되었고, 이는 과잉증식에 의한 피부질환의 치료에 효과적인 것으로 보고되었다(Hur et al., 2008). 잔가시모자반의 SHQA는 토끼를 이용한 모델에서 뇌기저동맥의 확장을 유도함으로써 대뇌의 혈액흐름을 원활하게 하는 것이 확인되었다(Park et al., 2008). 이러한 활성은 뇌출혈 및 뇌허혈에 따른 뇌손상을 완화시키는데 유용할 것으로 보고되었다. 왜모자반의 메탄올(methanol) 추출물 및 분리된 SQA와 SHQA의 활

성은 전사인자의 일종인 PPAR α/γ 두가지에 동시에 작용함으로써 PPAR γ 활성화에 의한 부작용은 줄여주면서 인슐린감수성(insulin sensitivity)은 높여주는 효과를 나타내는 것으로 확인되었다(Kim et al., 2008, 2012). 이러한 활성은 2형당뇨병 및 관련 대사성질환의 예방에 효과적일 것으로 제시되었다. 또한 왜모자반유래 SHQA를 이용한 연구에서 피부노화를 억제할 수 있는 항염증활성 및 그 기전이 보고되었다(Jeon et al., 2014).

본 실험에서는 먼저 CHO-751 세포에 처리하는 시료의 독성을 확인하기 위해 세포생존율을 확인하였고 독성을 나타내지 않는 범위의 농도를 실험 농도로 설정하였다(Fig. 1). CHO-751 세포에서 생성되는 A β_{1-42} 에 대한 SSE와 SCM, SQA, SHQA의 효과를 평가하기 위해서 SSE를 2.5, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, SCM을 2.5, 5 μM , SQA와 SHQA를 1, 2.5 μM 의 농도로 30시간 동안 처리하였고, 상층배지를 모아 효소면역분석법을 실시하였다. 결과에 따르면 배양 배지에 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 SSE와 2.5 μM 의 SHQA를 처리했을 때, 세포 외 A β_{1-42} 의 생성이 약 20% 정도 감소하는 것을 확인할 수 있었으나 SCM과 SQA에서는 유의적인 감소

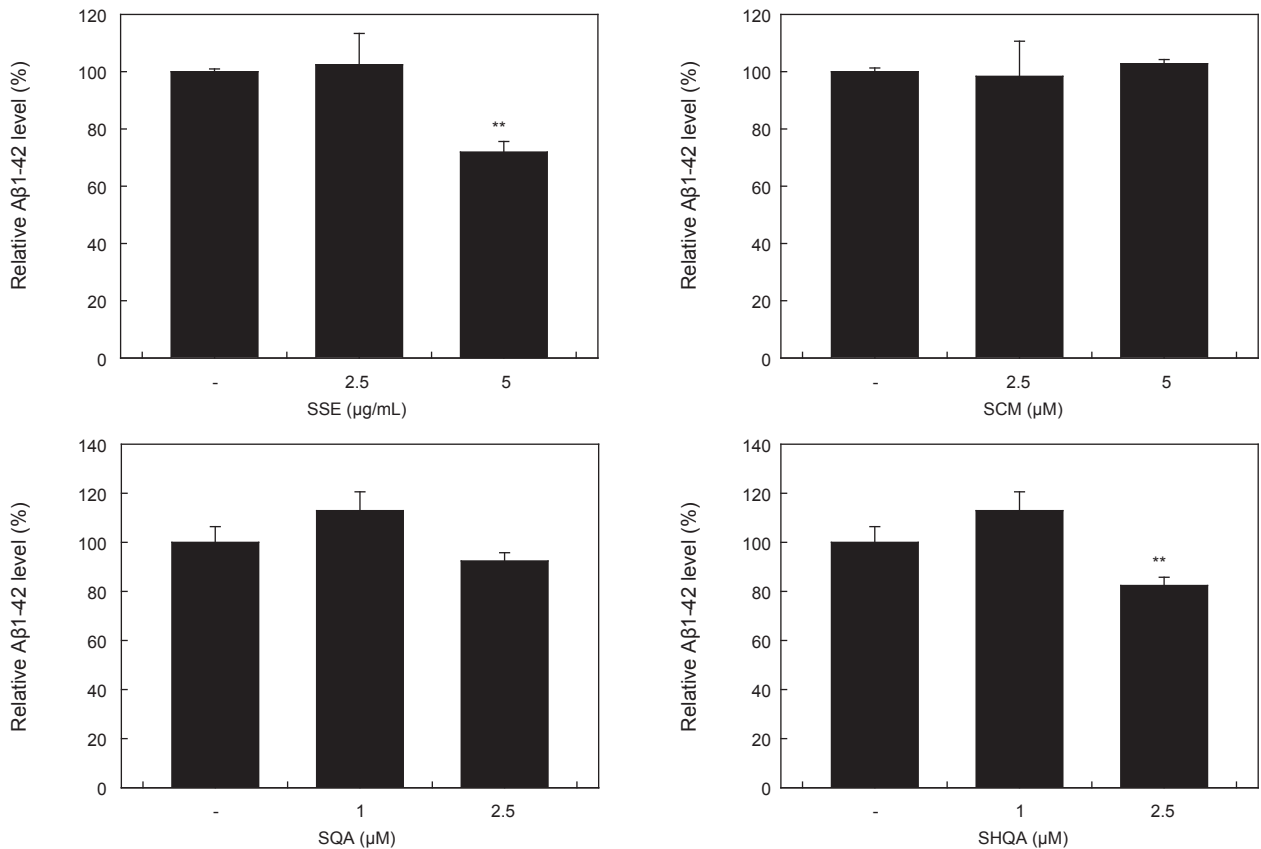


Fig. 2. Effect of SSE, SCM, SQA and SHQA on A β_{1-42} production in CHO-751 cells. Cells were treated with SSE (*Sargassum serratifolium* ethanol extract), SCM (sargachromenol), SQA (sargaquinoic acid) and SHQA (sargahydroquinoic acid) for 30 h. Extracellular level of A β_{1-42} was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. All data are presented as mean \pm SD of three independent experiments. ** P <0.01 indicate significant difference compared to non-treated control.

는 나타나지 않았다(Fig. 2). 따라서 SSE 처리에 의해 나타나는 베타아밀로이드 생성 억제 효과는 SSE의 구성 성분인 SHQA에 의한 것이라 추측할 수 있었다. 베타아밀로이드는 APP로부터 β -와 γ -secretase의 endoproteolytic 활성화에 의해 생성된다. APP의 한 부위만을 자르는 β -secretase와 다르게, γ -secretase는 여러 부분에 작용하는 것으로 알려져 있으며, 주로 Val40과 Ala42에 작용하여 각각 $A\beta_{1-40}$ 와 $A\beta_{1-42}$ 를 생성한다(Sisodia and St George-Hyslop, 2002; Weggen et al., 2007). 이전의 보고에 따르면 아나타빈이 β -secretase인 BACE1의 발현을 억제시킴으로써 베타아밀로이드의 생성을 감소시킨다는 내용(Paris D et al., 2011)과 니코틴이 BACE1과 γ -secretase인 presenilin-1 (PSEN-1)의 발현 억제를 통해 베타아밀로이드의 생성을 감소시킨다는 내용(Nie et al., 2011), 그리고 녹차의 카테킨 성분들이 BACE1 효소 활성 억제를 통해 베타아밀로이드의 생성을 줄인다는 내용(Jeon et al., 2003)의 논문들이 보고되어 있다. 따라서 SHQA가 이러한 secretase의 발현이나 효소활성을 억제시키는지에 대해서는 더 연구가 필요하지만 위의 보고들과 비슷한 방식으로 베타아밀로이드의 생성을 억제할 것이라 생각된다. 또한 서론에 언급한 것처럼, 알츠하이머 환자의 세포 외 베타아밀로이드의 축적은 만성염증이나 산화적 손상과 많은 관련이 있다. 이전의 보고에서 SHQA가 tumor necrosis factor (TNF)- α 로 유도되는 HaCaT 세포의 염증반응을 억제시킨다는 내용(Jeon et al., 2014)과 항산화 활성을 가진다는 내용의 논문(Pérez-Castorena et al., 2002)에서 알 수 있듯이, 이러한 SHQA의 항염증과 항산화적 특성이 항아밀로이드(anti-amyloidogenic) 활성과 함께 알츠하이머 발병을 예방하거나 진행을 지연시키는데 유용하게 이용될 것이라 생각된다.

사 사

이 논문은 부경대학교 자율창의학술연구비(2015년)에 의하여 연구되었음.

References

Bonet-Costa V, Herranz-Pérez V, Blanco-Gandía M, Mas-Bargues C, Inglés M, Garcia-Tarraga P, Rodriguez-Arias M, Miñarro J, Borrás C, Garcia-Verdugo JM and Viña J. 2016. Clearing amyloid- β through PPAR γ -/ApoE activation by genistein is a treatment of experimental Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 51, 701-711. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-151020>.

Choi BW, Ryu G, Park SH, Kim ES, Shin J, Roh SS, Shin HC and Lee BH. 2007. Anticholinesterase activity of plastoquinones from *Sargassum sagamianum*: lead compounds for Alzheimer's disease therapy. *Phytother Res* 21, 423-426. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2090>

Corrigan F, Pham CL, Vink R, Blumbergs PC, Masters CL, van den

Heuvel C and Cappai R. 2011. The neuroprotective domains of the amyloid precursor protein, in traumatic brain injury, are located in the two growth factor domains. *Brain Res* 1378, 137-143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.077>.

Dá Mesquita S, Ferreira AC, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N and Marques F. 2016. Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: the crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 547-562. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.014>.

de la Mare JA, Lawson JC, Chiwakata MT, Beukes DR, Edkins AL and Blatch GL. 2012. Quinones and halogenated monoterpenes of algal origin show anti-proliferative effects against breast cancer cells in vitro. *Invest New Drugs* 30, 2187-2200. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-011-9788-0>.

Endres K and Fahrenholz F. 2012. Regulation of alpha-secretase ADAM10 expression and activity. *Exp Brain Res* 217, 343-352. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-011-2885-7>.

Fernando PM, Piao MJ, Hewage SR, Kang HK, Yoo ES, Koh YS, Ko MH, Ko CS, Byeon SH, Mun SR, Lee NH and Hyun JW. 2016. Photo-protective effect of sargachromenol against UVB radiation-induced damage through modulating cellular antioxidant systems and apoptosis in human keratinocytes. *Environ Toxicol Pharmacol* 43, 112-119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2016.02.012>.

Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U and Gajdusek DC. 1987. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235, 877-880. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3810169>.

Gwon WG, Lee B, Joung EJ, Choi MW, Yoon N, Shin T, Oh CW and Kim HR. 2015. Sargaquinoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B Signaling, thereby contributing to decreased monocyte adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem* 63, 9053-9061. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04050>.

Heneka MT, Golenbock DT and Latz E. 2015. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol* 16, 229-235. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.229>.

Hur S, Lee H, Kim Y, Lee BH, Shin J and Kim TY. 2008. Sargaquinoic acid and sargachromenol, extracts of *Sargassum sagamianum*, induce apoptosis in HaCaT cells and mice skin: its potentiation of UVB-induced apoptosis. *Eur J Pharmacol* 582, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.025>.

Jeon SY, Bae K, Seong YH and Song KS. 2003. Green tea catechins as a BACE1 (beta-secretase) inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 13, 3905-3908. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.09.018>.

Jeon Y, Jung Y, Kim MC, Kwon HC, Kang KS, Kim YK and Kim SN. 2014. Sargahydroquinoic acid inhibits TNF α -induced AP-1 and NF κ B signaling in HaCaT cells through PPAR α activation. *Biochem Biophys Res Commun* 450, 1553-1559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.026>.

- Joung EJ, Lee B, Gwon WG, Shin T, Jung BM, Yoon NY, Choi JS, Oh CW and Kim HR. 2015. Sargaquinoic acid attenuates inflammatory responses by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 29, 693-700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.09.007>.
- Kamei Y and Tsang CK. 2003. Sargaquinoic acid promotes neurite outgrowth via protein kinase A and MAP kinases mediated signaling pathways in PC12D cells. *Int J Dev Neurosci* 21, 255-262.
- Kayed R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW and Glabe CG. 2003. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 300, 486-489. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1079469>.
- Kim JA, Ahn BN, Kong CS and Kim SK. 2012. Protective effect of chromene isolated from *Sargassum horneri* against UV-A-induced damage in skin dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 21, 630-631. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01535.x>.
- Kim SN, Choi HY, Lee W, Park GM, Shin WS and Kim YK. 2008. Sargaquinoic acid and sargahydroquinoic acid from *Sargassum yezoense* stimulate adipocyte differentiation through PPARalpha/gamma activation in 3T3-L1 cells. *FEBS Lett* 582, 3465-3472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2008.09.011>.
- Kim SN, Lee W, Bae GU and Kim YK. 2012. Anti-diabetic and hypolipidemic effects of *Sargassum yezoense* in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 424, 675-680. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.005>.
- Marr RA and Hafez DM. 2014. Amyloid-beta and Alzheimer's disease: the role of neprilysin-2 in amyloid-beta clearance. *Front Aging Neurosci* 6, 187-193. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00187>.
- Na CH, Jeoun SH, Zhang G, Olson GL and Chae CB. 2007. Inhibition of amyloid β -peptide production by blockage of β -secretase cleavage site of amyloid precursor protein. *J Neurochem* 101, 1583-1595. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04441.x>.
- Nie HZ, Li ZQ, Yan QX, Wang ZJ, Zhao WJ, Guo LC and Yin M. 2011. Nicotine decreases beta-amyloid through regulating BACE1 transcription in SH-EP1- α 4 β 2 nAChR-APP695 cells. *Neurochem Res* 36, 904-912. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-011-0420-7>.
- Oak JH and Lee IK. 2006. Taxonomy of the Genus *Sargassum* (Fucales, Phaeophyceae) from Korea II. Subgenus *Bactrophyucus* section *Halochloa* and *Repentia*. *Algae* 21, 393-405.
- Påhlsson P and Spitalnik SL. 1996. The role of glycosylation in synthesis and secretion of beta-amyloid precursor protein by Chinese hamster ovary cells. *Arch Biochem Biophys* 331, 177-186. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1996.0296>.
- Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Bachmeier C, Reed J, Ait-Ghezala G, Bishop A, Chao J, Mathura V, Crawford F and Mulan M. 2011. Anatabine lowers Alzheimer's A β production in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 670, 384-391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.019>.
- Park BG, Shin WS, Um Y, Cho S, Park GM, Yeon DS, Kwon SC, Ham J, Choi BW and Lee S. 2008. Selective vasodilation effect of sargahydroquinoic acid, an active constituent of *Sargassum micracanthum*, on the basilar arteries of rabbits. *Bioorg Med Chem Lett* 18, 2624-2627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.034>.
- Pérez-Castorena AL, Arciniegas A, Apan MT, Villaseñor JL and de Vivar AR. 2002. Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of the plastoquinone derivatives isolated from *Roldana barba-johannis*. *Planta Med* 68, 645-647. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32890>.
- Sisodia SS and St George-Hyslop PH. 2002. Gamma-secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3, 281-290. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn785>.
- Thornton E, Vink R, Blumbergs PC and van den Heuvel C. 2006. Soluble amyloid precursor protein alpha reduces neuronal injury and improves functional outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 1094, 38-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.107>.
- Tsang CK, Ina A, Goto T and Kamei Y. 2005. Sargachromenol, a novel nerve growth factor-potentiating substance isolated from *Sargassum macrocarpum*, promotes neurite outgrowth and survival via distinct signaling pathways in PC12D cells. *Neuroscience* 132, 633-643. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.028>.
- Tsang CK and Kamei Y. 2004. Sargaquinoic acid supports the survival of neuronal PC12D cells in a nerve growth factor-independent manner. *Eur J Pharmacol* 488, 11-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.01.033>.
- Tsang CK, Sagara A and Kamei Y. 2001. Neurite outgrowth promoting substance from a marine alga, *Sargassum macrocarpum*. In: *Animal Cell Technology: From Target to Market*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 20-22.
- Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, Blazevic T, Schwaiger S, Rollinger JM, Heiss EH, Schuster D, Kopp B, Bauer R, Stuppner H, Dirsch VM and Atanasov AG. 2014. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochem Pharmacol* 92, 73-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.06.008>.
- Weggen S, Rogers M and Eriksen J. 2007. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? *Trends Pharmacol Sci* 28, 536-543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2007.09.004>.
- Xia W, Zhang J, Kholodenko D, Citron M, Podlisny MB, Teplow DB, Haass C, Seubert P, Koo EH and Selkoe DJ. 1997. Enhanced production and oligomerization of the

42-residue amyloid beta-protein by Chinese hamster ovary cells stably expressing mutant presenilins. *J Biol Chem* 272, 7977-7982. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.12.7977>.