

## آسیب های وارد بر DNA در بیماری آلزایمر

می شوند. به همین دلیل یکی از نشانه های اصلی بیماری آلزایمر عدم توانایی در تحکیم یک یادگیری تازه (مثل یادآوری آدرس تازه) و دشواری در جهت یابی است (۲). در این نوع بیماری ها، پروتئین های غیر طبیعی در داخل و خارج از سلول های عصبی انباشت می شود و با ارتباطات شبکه ی نورونی تداخل پیدا می کند و سرانجام نورون های خاصی را تباہ می کند. بیماری آلزایمر با انباشت دو پروتئین مختلف شناخته می شود، یکی خارج نورون ها و دیگری در داخل آن انباشته می شوند. پروتئینی که در خارج از نورون ها جمع می شود آمیلوئید بتا (amyloid-B) و پروتئینی که در داخل جمع می شود پروتئین تائو (tau protein) نام دارد. تجمع بزرگ تر آمیلوئیدهای بتا را پلاک های آمیلوئیدی می نامند که بسیار سمی است. در بیماری آلزایمر پروتئین تائو در (amyloid plaques) مقادیر غیر طبیعی زیادی داخل نورون ها وجود دارد که تجمع بسیار زیاد آن ها را کلافه های عصبی رشته ای می نامند. کلافه های عصبی رشته ای به تدریج در سلول تجمع می یابند تا همه ی سلول را پر کنند و آن را از بین ببرند (۳، ۴).

**پلاک های آمیلوئیدی:** به طور معمول به صورت پراکنده و یا متراکم هسته ای طبقه بندی می شوند. و بر اساس مورفولوژی و رنگ آمیزی مثبت و منفی با تیوفلاوین و یا قرمز کنگو رنگ آمیزی می شوند (۵).

**پروتئین تائو:** جز اصلی از دو لایه ی نوروفیبریلاتوری است، مانند پروتئین های بتا آمیلوئید، پروتئین تائو به طور معمول در بدن وجود دارد، اما این پروتئین زمانی که لخته شود مشکل ساز می شود. تائو با اتصال و تثبیت میکروتوبول ها حمل و نقل فیزیولوژیکی آکسون را تسهیل می کند. هنگامی که تائوها به هم می چسبند در

تعادل اکسیداتیو یک پدیده ی مهم در پاتوژنز بیماری آلزایمر است. بررسی مغز بیماران آلزایمر نشان داده است که اندازه زیادی از آسیب های اکسیداتیو با هر دو مشخصه پلاک های پیری و دو لایه نوروفیبریلاتوری در ارتباط است. این امر منجر به شکل گیری نورون های هر می می شود.

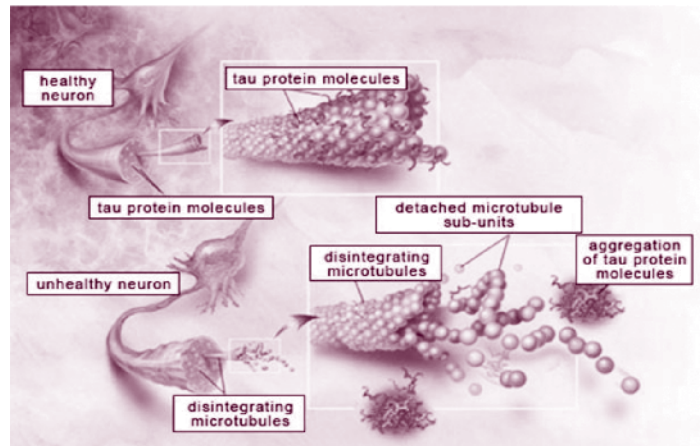
استرس اکسیداتیو یک رویداد پروگزیمال در پاتوژنز بیماری آلزایمر است، رادیکال های آزاد تولید شده منجر به نارسایی در میتوکندری و فرآیندهای تشکیل بتا آمیلوئید، انباشت فلزهای واسطه می شود. همچنین عوامل ژنتیکی، مانند آپولیپو پروتئین (مسوول عدم تعادل اکسیداتیو)، نارسایی در ژنوم میتوکندری و یا نقص در آنزیم های کلیدی سوخت و ساز بدن که می تواند منبع اکسیژن فعال در فرآیند اکسیداتیو را فراهم آورد.

گونه های اکسیژن فعال بیش از حد با انباشت ناهنجار پروتئین های آلفا، بتا و تاو همراه است که فسفوریلاسیون و پلیمریزاسیون پروتئین تائو که به شکل گیری یک چرخه معیوب و به ترویج و پیشرفت بیماری آلزایمر را می انجامد (۱).

جستار این مقاله در باره ی ساخت و انباشت پروتئین های ناهنجار، و استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری آلزایمر است، که به نارسایی در کارکرد سیناپسی و ناکارآمدی حافظه می شود.

بیماری آلزایمر یک گونه نارسایی کارکرد مغزی بوده که مایه تحلیل تدریجی توانایی های ذهنی بیمار است. برجسته ترین نشانه آن زوال عقل و اختلال حافظه است. اختلال حافظه بیشتر به تدریج روی می دهد و پیشرفت می کند. بیماری آلزایمر ۲ تا ۵ درصد اشخاص مسن را دربر می گیرد. گاهی هم بر اشخاص جوان تر حمله می کند. به نظر می رسد که بیماری آلزایمر در اثر فاسد شدن سلول های منطقه هیپو کامپ که مقدار زیادی استیل کولین تولید می کنند، به وجود می آید. در سلول مغزی یا نورون هایی آسیب دیده پلاک هایی جمع می شود و به فراوانی مایه ی تباہی آن ها می شود. این پدیده در منطقه ی آسیب دیده مغز و استیل کولین در تشکیل خاطرات جدید وارد عمل

نگه داشتن میکروتوبول ها که مواد مغذی نورون را حمل می کنند اختلال ایجاد کرده در نتیجه در سازش و بقای نورون ها تاثیر می گذارند. جهش در ژن این پروتئین و تغییراتی در بیان ژن ممکن است منجر به لخته شدن تاو شود. فسفریلاسیون پروتئین تاو منجر به جدا شدن آن از میکروتوبولها و چسبیدن به یکدیگر می گردد، در نتیجه یک چرخه معیوب شکل گرفته که به ترویج و پیشرفت آلزایمر کمک می کند (۶،۷).



تجمع پروتئین تاو در نورون ها و ایجاد لخته (۶،۷).

## انواع آسیب های وارد بر DNA

### ❖ آلکیلایسیون

متیلاسیون: S-آدنوزیل متیونین (SAM) (موجود در بدن)، اتیل متیل سولفات و دیتمیل سولفات) به عنوان نگهدارنده مواد غذایی)

مثال: دی متیل سولفات: متیله کردن گوانین و تبدیل آن به ۶-O-متیل گوانین؛ ترکیب مورد نظر به جای سیتوزین با سه پیوند هیدروژنی به تیمین متصل می شود. پس به مرور زمان، طی چندین بار همانندسازی، باز سیتوزین حذف می شود.

### ❖ تشکیل دایمرهای تیمین (پیریمیدین)

نور UV باعث ایجاد دایمرهای سیکلوبوتان بین دو تیمین متوالی می شود. هنگام رسیدن چنگال همانندسازی به این ناحیه، چنگال همانندسازی متوقف می شود.

### ❖ دامیناسیون

در شرایط طبیعی و داخل سلول، بازهای A، C، G در اثر دامیناسیون به ترتیب به بازهای U، هیپوگزانتین، گزانتین تبدیل می شود، ولی T نمی تواند دامینه شود. دامیناسیون بوسیله

ترکیبات شیمیایی مثل نیترو اسید و نیتروآمین ها می تواند رخ دهد. بی سولفیت سدیم تنها سیتوزین را دامینه می کند. (هیپوگزانتین در طی همانندسازی با سیتوزین جفت می شود و به مرور زمان T ها از ساختار DNA حذف می شوند).

### ❖ دپوریناسیون: در ساختار DNA، گاهی اوقات

هیدرولیز خودبه خودی پیوند  $\beta$ -N-گلیکوزیدی رخ می دهد. باز از فسفات و قند جدا می شود. با جدا شدن باز، ترکیب قند-فسفات نیز شکسته می شود و شکست تک رشته ای در DNA ایجاد می شود.

### ❖ آسیب های اکسیداتیو: بسیاری از رادیکال های

آزاد مثل آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ),  $H_2O_2$ ,  $OH$  (رادیکال هیدروکسیل) می توانند باعث اکسیداسیون بازها یا شکست DNA شوند. مثال: تبدیل گوانین به ۸-اکسو گوانین که با دو پیوند هیدروژنی با آدنین جفت می شود. بنابراین، به مرور زمان، سیتوزین ها از DNA حذف می شوند.

### ❖ تشکیل کمپلکس های حجیم: ترکیبات شیمیایی

خاصی می توانند بین دو رشته DNA قرار گرفته و تشکیل کمپلکس های حجیم دهند. مثال: ترکیب آلفا بنزو پیرن که در دود سیگار وجود دارد بین جفت باز G-C قرار می گیرد. بسیاری از سرطانها نیز با همین مکانیزم به DNA صدمه می زند مثل: سم آفلاتوکسین

### ❖ شکست های دو رشته ای: این نوع آسیب،

خطرناکترین آسیب به DNA است که توسط اشعه های یونیزان مثل اشعه X،  $\gamma$ ،  $\beta$  و ... ایجاد می شود.

### ❖ عدم تطابق (Mismatch): این آسیب های ناهمخوانی

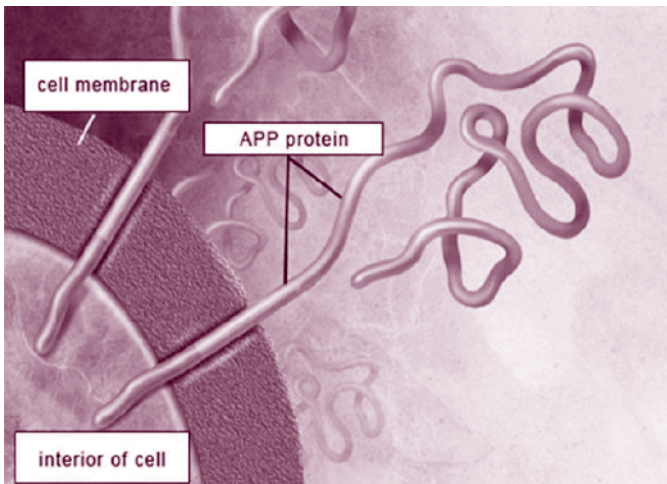
به علت اشتباه آنزیم DNA پلیمرارزوی می دهد.

### ❖ جهش در اثر آنالوگ های بازهای استاندارد: برای

مثال: ۵-برموپوراسیل از لحاظ ساختمانی شبیه T است و به جای T با آدنین جفت می شود و یا ۲-آمینو پورین که شبیه آدنین است با سیتوزین جفت می شود.

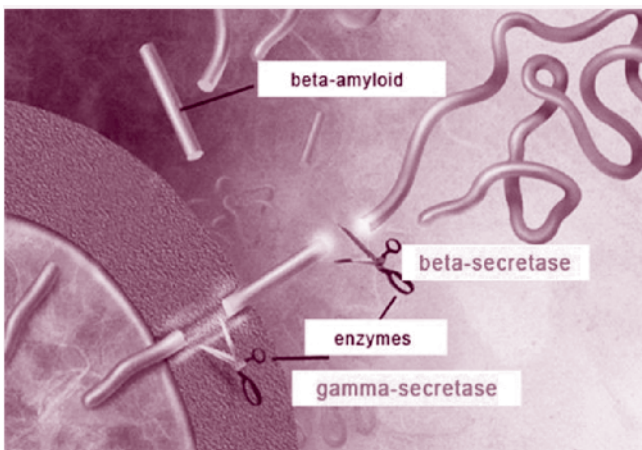
### ❖ اکسو گوانین.....آدنین، ۲-آمینوپورین (شبه

آدنین).....سیتوزین.



پروتئین پیش ساز آمیلوئیدو جایگاه آن در غشا سلول (۹).

برش دیگری را این بار در داخل غشای سلولی ایجاد می کند، در نتیجه پپتید بتا آمیلوئید آزاد می شود.



جایگاه برش آنزیم های بتا و گاما سکرناز (۹).

طول این پپتید ۳۸-۴۲ اسید آمینه متفاوت است. دو شکل اصلی بتا آمیلوئید ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه می باشد که بتا آمیلوئید ۴۲ تمایل بیشتری به ایجاد لخته دارد و در نتیجه پلاکهای آمیلوئیدی را تشکیل می دهد (۹).

### پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر

هیچ درمانی برای بیمار آلزایمر وجود ندارد. یعنی مرگ سلول های مغز را نمی توان متوقف کرد یا وضعیت آنها را به قبل بازگرداند. با این حال کمک های درمانی بسیاری وجود دارد که می تواند به افراد مبتلا کمک نماید زندگی توانمندانه تری در پیش بگیرند.

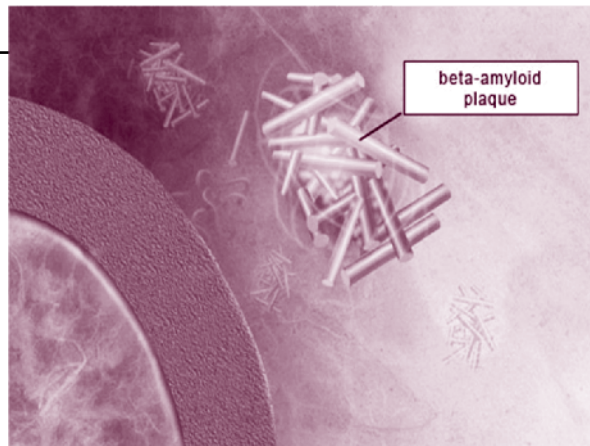
### استرس اکسیداتیو در بیماری ها Oxidative Stress In Disease

و رادیکال های آزاد می تواند باعث آسیب شدید ROS گونه های اکسیژن فعال یا به سلول های طبیعی بدن شود. این آسیب می تواند به پروتئین ها و دیگر مولکول ها باشد. بر همین اساس آسیب اکسیداتیو طیف گسترده ای از بیماری ها به ویژه بیماری های قلبی و سرطان را در بر می گیرد. مطالعات متعددی وجود دارد که ثابت می کند در بیماری های استرس اکسیداتیو عدم تعادل بین عوامل واسطه اکسیدان و آنتی اکسیدان وجود دارد به طوری که می تواند یک نقش محوری در جلوگیری و یا کند کردن پیشرفت این شرایط را بازی کند. رادیکال های آزاد می تواند به اعصاب و مغز آسیب برساند. از جمله بیماری هایی که استرس اکسیداتیو در آن ها دخیل است: آلزایمر و پارکینسون است (۸).

### روند آسیب به سیستم عصبی در بیماری آلزایمر و نقش

(PPA) پروتئین پیش ساز آمیلوئید: یکی از مهم ترین پروتئین هایی که در ایجاد آلزایمر نقش دارند، پروتئین پیش ساز آمیلوئید یا (APP) نام دارد. این پروتئین در سلول های دستگاه عصبی بیان می شود و در اتصال سلول ها به هم، تماس سلولها و پیوند به ماتریکس خارج سلولی و اسکلت سلولی نقش دارد. این پروتئین با سه نوع آنزیم پروتئولیتیک پردازش می شوند. آنزیم های آلفا، بتا و گاما سکرناز به ترتیب پروتئین را در اسید آمینه های ۶۷۸، ۶۷۱، ۷۱۱ برش می دهند. با اثر آنزیم های گاما و بتا سکرناز بر پروتئین به ترتیب پپتید هایی به نام آمیلوئید بتا ۴۰ (دارای ۴۰ اسید آمینه) و آمیلوئید APP ۴۲ (دارای ۴۲ اسید آمینه) ایجاد می شوند. در حالت عادی مقدار این قطعات در سلولها کم است و به سرعت تجزیه می شوند، اما اگر در پروتئوم سلول های عصبی این تعادل به هم بخورد و مقدار این قطعات افزایش یابد ساختارهای پروتئینی کروی و در نتیجه آلزایمر ایجاد می شود (۹).

برای آزاد شدن پپتید بتا آمیلوئید، APP باید در دو محل و از طریق دو نوع آنزیم خاص شکافته شود. نخست، آنزیم بتا سکرناز زنجیره ای از اسیدهای آمینه را در فاصله معینی از خارج غشای سلولی برش می دهد. سپس گاما سکرناز



شکل گیری و تجمع پلاک های آمیلوئیدی (۹).

بیماران آلزایمری که بیماری آنها پیشرفت کرده است و دارو مصرف می کنند نیز اگر پودر گل سرخ را به همان صورت هشت ساعت یکبار به مقدار یک قاشق چای خوری مصرف کنند موجب تخفیف در علائم بیماری آنها خواهد شد نه اینکه بیماری آنها کاملاً درمان شود، اما تا حدودی مشکل فراموشی آنها حل خواهد شد (۱۱).

### منابع:

1. Nunomura, A. et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(8):759-67.
2. Seyedian M. Diagnosis and treatment of dementia. *Genetics in the 3rd Millennium.* 2009; 7 (3): 1730-1731.
3. LaFerla, F.M. et al. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *CrossRef.* 2013; 37(3): 384-400.
4. Soto, C., Branes, M.C., Alvarez, J. & Inestrosa, N.C. Structural determinants of the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *J Neurochem.* 1994; 63: 1191-1198.
5. Hsiao, K.K. et al. Correlative memory deficits, A elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science.* 1996; 274: 99-102.
6. Khatoon, S., Grundke-Iqbal, I. & Iqbal, K. Brain levels of microtubule associated protein tau are elevated in Alzheimer's disease brain: A radioimmunoslot-blot assay for nanograms of the protein. *J. Neurochem.* 2009; 59: 753-750.
7. Köpke, E. et al. Microtubule associated protein tau: Abnormal phosphorylation of non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* 1993; 24384-24374: 268.
8. Multhaup G, Masters CL, Beyreuther K. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Alzheimer Rep.* 1998; 1: 147-54.
9. Kuo, Y.M. et al. The evolution of A $\beta$  peptide burden in the APP23 transgenic mice: implications for A $\beta$  deposition in Alzheimer disease. 2003; 9(3): 94-101.
10. Alzheimer's disease <https://fa.wikipedia.org/wiki/>
11. Preventio and Medicate with Rose <http://www.tebyan.net/newindex.aspx?id=302544>

### درمان های احتمالی

هیچ داروی خاصی برای درمان بیماری آلزایمر وجود ندارد، اما داروهای شیمیایی وجود دارد که به کاهش علائم و ارتقای کیفیت زندگی افراد مبتلا کمک می کند. در امریکا چهار دارو وجود دارد که به این منظور تجویز می شود:

✓ **آلانتامین:** با نام تجاری (Reminyl)

✓ **دونپزیل:** با نام تجاری (Aricept)

✓ **ریواستیگمین:** با نام تجاری (Exelon)

✓ **تاکرین:** با نام تجاری (Cognex)

✓ **ممورال:** ممورال همان ترکیب کندر و زنجبیل است، و این هر دو ماده، اثر مفید و موثری روی تقویت حافظه دارند ولی با مکانیسم متفاوت با گل سرخ، به گونه ای نمی تواند جایگزین همدیگر شوند ولی اگر با هم استفاده شوند، مسلماً اثرات همدیگر را تقویت می کنند.

✓ **اسید فولیک و ویتامین ب:** آلزایمر را کاهش می دهند و این عناصر در آسپرین یافت می شوند

✓ **علاوه بر این می توان به پودر گل سرخ به عنوان یک داروی گیاهی اشاره کرد (۱۰).**

### نقش پودر گل سرخ در بیماران آلزایمر پیشرفته

پودر گل سرخ به دلیل اثر پیشگیری کننده که دارد توصیه می شود که تمام افراد اعم از سالم و بیمار مصرف کنند زیرا که گل سرخ یک داروی گیاهی است که بیش از هزار سال در طب سنتی بدون هیچ گونه عارضه مهم جانبی مورد استفاده قرار گرفته است و مردم تجربه خوبی در استفاده از آن به عنوان یک ادویه رایج و بدون عارضه دارند، بنابراین گل سرخ برای پیشگیری از بیماری آلزایمر توصیه می شود.