

بیماری آلزایمر

رادیکال‌های آزاد

دکتر مریم نیکوسخن

انجمن تحقیق و توسعه گیاهان دارویی و معطر ایران

مورد اذعان بوده است. علاوه بر تشریح نشانه‌های مربوط، درمان‌هایی نیز برای آن‌ها توصیه شده که ممکن است بر مبنای استفاده از عصاره‌های گیاهی می‌باشد. با این وجود، امروزه به عنوان یک بیماری شاخص توجه زیادی را از منظر علم پزشکی به خود معطوف کرده است. آمارهای جهانی نشان می‌دهند که در سال ۲۰۴۰ بیش از ۸۰ میلیون نفر در دنیا با علائم دمانس زندگی خواهند کرد. بنابراین لازم است هر نوع مداخله‌ای را که بر روند بیماری تأثیرگذار باشد مورد ارزیابی قرار داد. یک عمر طولانی موفق بستگی به راهبردهای بیولوژیکی مختلفی دارد تا بتواند بقا سلول را علیه بسیاری از محرک‌های پاتوبیولوژیک، تضمین کند. تغذیه دوران پیش‌زادی (Prenatal) و سال‌های اولیه

بیماری نورودژنراتیو (Neurodegenerative) یا استحال نرون یک اصطلاح ژنریک است و برای انواع مختلف وضعیت‌هایی به کار می‌رود که با تخریب مزمن نرون‌ها، به خصوص در سیستم عصبی مرکزی سروکار دارند. بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون بهترین انواع شناخته شده از این دسته بیماری‌ها محسوب می‌شوند که عموماً در افراد سالخورده‌ای که در کشورهای صنعتی و فراصنعتی زندگی می‌کنند و امید به زندگی در آن‌ها بالا است، دیده می‌شود. در مورد بیماری آلزایمر اگر چه فقط حدود صد سال است که به عنوان یک بیماری تعریف می‌شود اما نشانه‌های شایع آن مانند لرزش، از دست رفتن حافظه و کاهش شناخت مرتبط با سن، در بسیاری از نظام‌های طب سنتی

و عوامل استرس‌زایی است که روند پیری را در کل سیستم بدن به وجود می‌آورند و شامل برهم کنش‌های پیچیده‌ای میان محیط و ژنتیک است. آسیب به ثروت‌ها تحت تأثیر عوامل خطر مختلف آگزوژن و آندوژن طی سال‌های طولانی یک دهه یا حتی بیشتر، قبل از بروز علائم بالینی بیماری به وقوع می‌پیوندد (۴).

مطالعات اتیولوژیک نشان می‌دهند که استرس‌های اکسایشی یک رخداد اولیه و حیاتی در پاتولوژی بیماری آلزایمر محسوب می‌شوند. تلفیق فرضیه استرس‌های اکسایشی با سایر فتوتیپ‌های سلولی این بیماری، به خصوص فرضیه آمیلوئید نشان می‌دهد که توده‌های پپتیدی آمیلوئید - بتا که جز اصلی پلاک‌های سالمندی و مشخصه بیماری آلزایمر می‌باشد، به صورت مستقیم یا غیرمستقیم، استرس‌های اکسایشی را القا می‌کنند و در واقع مسؤول قسمتی از اثرات نوروتوکسیک این پپتید هستند. بنابراین، بسیاری از مؤلفان فرضیه آبشار آمیلوئید (Amyloid Cascade) و فرضیه استرس‌های اکسایشی در بیماری آلزایمر را یکی می‌دانند (۵).

■ **رادیکال‌های آزاد و سیستم‌های بیولوژیک**
 طی روند تکاملی موجودات زنده، وجود اکسیژن برای بقای ارگانسیم‌های هوازی اساسی است. متابولیسم اکسیژن در میتوکندری‌ها و پروکسیزوم‌ها (Peroxisomes)، رادیکال‌های آزاد و سایر گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن را تولید می‌کند که در مقادیر بالا به سلول‌ها آسیب می‌رسانند. رادیکال‌های آزاد، اتم‌ها، مولکول‌ها یا ترکیباتی

زندگی، حتی عوامل محیطی مختلف، اثرات قابل توجهی بر روی اپی‌ژنوم فرد دارند، این تأثیرات به گونه‌ای است که می‌تواند منجر به نقص‌های مادرزادی و بیماری‌هایی در سال‌های آتی عمر انسان شود.

کارکرد فیزیکی، عوامل نوروسایکولوژیک حمایت‌های اجتماعی و تغذیه مناسب، شاخص‌های مهم دستیابی به یک دوران سالمندی مثبت و موفق هستند. راهبردهایی که در حال حاضر پیشنهاد می‌شود، عبارتند از: تمرینات ورزشی و مصرف غذاهای سودمند و سالم (functional foods). مصرف این نوع غذاها، می‌تواند با اثرات منفی پیری و بروز بیماری‌های مرتبط با سن مقابله کند (۱).

■ اتیولوژی

عموماً اتیولوژی بیماری‌های نورودژنراتیو ناشناخته است. در مورد بیماری پارکینسون و بیماری آلزایمر، فرضیه‌های متفاوتی وجود دارد. به عنوان نمونه ارتباط مشهودی بین کاهش سطح میانجی‌های عصبی در بخش‌هایی از مغز مبتلایان وجود دارد و تاکنون یکی از موفق‌ترین راه‌های مقابله با آن افزایش سطح دوپامین در بیماری پارکینسون و سطح استیل‌کولین در بیماری آلزایمر در مغز بوده است (۲). در کنار افزایش سطح میانجی‌های عصبی، فعالیت‌های دیگری نیز به عنوان پیشگامان درمان آلزایمر کشف شده‌اند که شامل ترکیبات ضدالتهاب، مهارکنندگان سنتز آمیلوئید - بتا (A β) و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد (۳).

بیماری آلزایمر تحت تأثیر همان عوامل محیطی

هستند که دارای الکترون تکی بوده و می‌توانند دهنده یا گیرنده الکترون باشند. درجه واکنش‌پذیری این الکترون‌های جفت نشده بسیار بالا است. ضربات مکانیکی، نور و سایر منابع انرژی، فلزات آزاد آنزیم‌های کاتالیزوری سلول، ترکیبات مهمان زیست (Xenobiotics) تمرینات ورزشی سخت و شدید یا اعمالی که قوای بدن را تحلیل می‌برند و استرس‌های سایکولوژیک منابع اصلی تولید رادیکال‌های آزاد محسوب می‌شوند. رادیکال‌های آزاد اکسیژن (Reactive oxygen species) و رادیکال‌های آزاد نیتروژن (Reactive nitrogen species) فرآورده‌های متابولیسم طبیعی سلول‌ها هستند که می‌توانند یک نقش دوگانه را هم از نظر اثرات تخریبی و هم اثرات سودمند، داشته باشند. به خصوص در مکانیسم‌های بی‌شماری که در انتقال پیام‌های سلولی، دخیل هستند. تحت شرایط استرس‌زا، بدن ما رادیکال‌های سوپراکسید آنیونی هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن را تولید می‌کند. از میان گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن، نیتروژن یا کلر (Reactive chlorine species) می‌توان رادیکال‌های آزادی چون (کلر Cl)، آنیون‌های سوپراکسید (O₂^-)، هیدروکسیل (OH) پرهیدروکسیل (HO₂^-)، رادیکال‌های لیپیدپروکسیل اکسیدنیتریک (NO)، پراکسی‌نیتريت (ONOO) و مولکول‌های واکنش‌پذیر غیررادیکالی مانند پراکسید هیدروژن (H₂O₂)، اکسیژن مولکولی (O₂)، هیپوکلریت و باز مزدوج آن (HOCl, ClO) و رادیکال‌های تی ایل (Tyil: CH₂S) که این دسته از پپتیدهای سلولی تشکیل می‌شوند را نام برد (۶). مثلاً طی متابولیسم نرمال سلولی، آنیون‌های

سوپراکسید عمدتاً در میتوکندری‌ها و زنجیره انتقال الکترون تولید می‌شوند. رادیکال‌های پروکسیل (ROO) از طریق واکنش رادیکال‌های هیدروکسیل با لیپیدهای غیراشباع به وجود می‌آیند. اکسید نیتریک (NO) یکی از رادیکال‌های فعالی است که به وفور یافت شده و به عنوان یک مولکول پیام‌رسان در پدیده‌های متفاوت فیزیولوژیک منجمله تنظیم سیستم ایمنی، به عنوان ناقل عصبی، تنظیم فشارخون و ... عمل می‌کند. زمانی که سیستم‌های بدن با تولید بیش از حد آن‌ها قادر به حذف یا خنثی‌سازی نباشند، زیان‌آور خواهند بود (۷). علت اصلی آسیب‌های اکسایش پراکسیداسیون (Peroxidation) لیپیدها است که توسط گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن با یک اتم هیدروژن از کربوهیدرات‌های زنجیر جانبی اسیدهای چرب غیراشباع موجود در فسفولیپیدهای غشایی، آغاز می‌شود.

واکنش‌های کاکس یا ردوکس (Redox) اغلب در میتوکندری‌ها انجام می‌شود. به علت وجود کاتالیزورهایی چون آهن و مس، محتوای بالای اسیدهای چرب غیراشباع در غشاهای درونی میتوکندری‌ها و مصرف زیاد اکسیژن در واقع این اندامک مهم‌ترین مکان شروع پراکسیداسیون لیپیدها محسوب می‌شود. تولید بیش از حد گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن تحت شرایط پاتولوژیک با فعال‌سازی آنزیم‌های وابسته به کلسیم مانند پروتئازها، فسفولیپازها، نوکلئازها مرتبط است و همچنین سبب تغییر در مسیرهای پیام‌دهی سلول می‌شود که متعاقباً منجر به تجزیه سلول و آپوپتوز می‌گردد (۸). سرعت تولید

پروستاگلاندین سنتتاز و آنزیم‌هایی که در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری‌ها شرکت می‌کنند همگی در ایجاد رادیکال‌های آزاد دخیل‌اند. از آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی می‌توان به آنزیم‌هایی چون سوپراکسید دسموتاز (SOD) کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) اشاره کرد. آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی درون سلولی نیز عبارتند از گلوکاتیون، ویتامین E و C و کوآنزیم Q- برای افزایش سیستم حفاظتی آنتی‌اکسیدانی سلول یا می‌توان مقدار مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها را افزایش داد یا درجه استرس‌های پراکسیدانی را کاهش داد که منجر به تنظیم افزایشی (Upregulation) سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد شده و ظرفیت سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول برای پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد (۱). در فاز اولیه بیماری‌های نورودژنراتیو، سلول‌های عصبی مکانیسم‌های حفاظتی موثری را به منظور مقابله با استرس‌ها و آسیب‌های اکسایشی ماشه‌کشی می‌کنند.

■ تعیین رادیکال‌های آزاد در سلول‌های عصبی استحاله یافته

سیستم عصبی مرکزی تقریباً ۱۵ درصد از برون ده قلب را دریافت کرده و تا ۳۰ درصد از میزان متابولیسم در حال استراحت را به خود اختصاص می‌دهد. نیاز بالای مغز به اکسیژن غنای اسیدهای چرب غیراشباع در فسفولیپیدهای غشایی، محتوای بالای آهن و فراوانی نسبتاً کم آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی همگی عواملی

آنیون‌های سوپراکسید در میتوکندری‌ها با افزایش سن نیز افزایش می‌یابد (۹). سلول‌ها طی نمو و گذشت زمان از یک وضعیت تکثیری به مرحله آپوپتوز می‌رسند، در واقع سلول از وضعیت تعادلی ردوکس (اکسایش کاهش) به سمت اکسید شدن پیش می‌رود و همان فرآیندهایی که باعث پیری می‌شوند، اتفاق می‌افتد یا با اختلال در عملکرد سلول و صدمه به بیومولکول‌های حیاتی سبب پیدایش بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو خواهد شد. مهم‌ترین شاخص تعادل گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن و سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول را نسبت گلوکاتیون (GSH) به فرم اکسیده آن (GSSG) در نظر می‌گیرند. بنابراین، گستره پاسخ سلول‌ها به اکسایش از بقاء، ترمیم، تخریب و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی در یک سمت و پیرسالی، آپوپتوز و نکروز در سمت دیگر قرار دارد.

■ سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در بدن موجود زنده

همان‌طور که ذکر شد، رادیکال‌های آزاد در سیستم‌های مختلف سلولی از طریق واکنش‌های آنزیمی و غیرآنزیمی تولید می‌شوند. خوش‌بختانه تشکیل رادیکال‌های آزاد را می‌توان به صورت طبیعی توسط آنتی‌اکسیدان‌های مختلف که رادیکال‌های آزاد را تخریب کرده یا آن‌ها را غیرفعال می‌کنند، قبل از حمله به اهداف بیولوژیک و صدمه به تشکیلات سلولی تحت کنترل درآورد. گزانتین / گزانتین اکسیداز، NADPH اکسیداز سیتوکروم - P450، نیتریک اکسید سنتتاز

عصبی مرکزی مشاهده شده است. این التهاب به اکسیداسیون نیز کمک می‌کند اما جنبه‌هایی از التهاب که با سیستم‌های اکسایشی ارتباطی ندارند مانند فعال‌سازی کمپلمان نیز در پاتوژنز این بیماری دخیل هستند. التهاب و استرس‌های اکسایشی به واسطه میکروگلیای فعال شده نقش کلیدی در بیماری‌های نورودژنراتیو دارد، چرا که منبع قابل توجهی از اکسیدان‌ها، پروستانوئیدها و سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ و عامل نکروز بافتی - آلفا هستند که میانجی‌های خود می‌تواند سمیت ناشی از گلوتامات را تقویت کند. میانجی اصلی میکروگلیای فعال شده که پراکسی نیتریت (ONOO) می‌باشد بسیار سمی است. نسبت میکروگلیاهای فعال در مغز با افزایش سن و پیری زیاد می‌شود (۱۴). از طرفی، سایتوکین‌های التهابی مانند اینترفرون و عامل نکروز بافتی آلفا نیز می‌تواند بیان APP (Amyloid precursor protein) یا پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را افزایش داده و تشکیل آمیلوئید - بتا را تسریع کنند.

■ خاتمه

به طور خلاصه می‌توان گفت که رادیکال‌های آزاد و سایر گونه‌های واکنش‌پذیر / آنتی‌اکسیدان‌ها در بسیاری از فرآیندهای زندگی و اگر نگوییم همه بیماری‌ها در ایجاد بسیاری از آن‌ها شرکت می‌کنند. تمام جنبه‌های حیات بی‌هوازی با رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها سروکار دارد که چشم‌پوشی از آن‌ها غیرممکن است. حتی نیاز رو به رشد صنایع داروسازی برای ساخت داروهایی که جنبه پیشگیرانه داشته و ترویج سلامتی را به دنبال دارند

هستند که سلول‌های سیستم عصبی مرکزی را در برابر استرس‌های اکسایشی آسیب‌پذیر می‌کنند (۱۰). از آنجایی که نرون‌ها برای اعمال حیاتی خود به انرژی بالایی نیاز دارند، از زنجیره‌هایی انتقال الکترون نیز آنیون‌های سوپراکسید بیشتری تولید می‌شود (۱۱). افزایش فرآورده‌های حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها مانند ۴- هیدروکسی نونال (nonenal)، پراکسیداسیون پروتئین کربونیل مانند ۳- نیتروتیروزین و فرآورده‌هایی که ناشی از آسیب DNA می‌باشد مانند ۸- هیدروکسی - داکسی‌گوانوزین، به عنوان نشانگرهای مشخصی در بافت پس از مرگ افراد مبتلا به بیماری آلزایمر دیده شده‌اند. نشانگر آخری علاوه بر بافت مغز، در لکوسیت‌های بیماران مبتلا به پارکینسون و افرادی که دمانس خفیف مربوط به افزایش سن را دارند نیز، یافت می‌شود (۱۲).

گلوتامات یکی از میانجی‌های عصبی اصلی در سیستم عصبی مرکزی است که مقادیر بیش از حد آن سبب مرگ سلول‌های نورونی شود. گلوتامات با فعال‌سازی گیرنده‌های یونوتروپیک (Ionotropic) و افزایش ورود مقادیر زیادی یون کلسیم به درون سلول، تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن یا همان ROS را افزایش می‌دهد و از طرفی آنزیم کاسپاز - ۳ را نیز فعال می‌کند که منجر به آپوپتوز سلول‌های نورونی خواهد شد. مهارکنندگان این آنزیم می‌توانند به عنوان عامل محافظت‌کننده نرون‌ها (neuroprotection) مورد استفاده باشند (۱۳). گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن به عنوان یک پیامبر ثانویه در التهاب نیز نقش دارند. به طوری که در پاتوژنز بیماری آلزایمر پاسخ‌های التهابی سیستم

و مقادیر کم اما طولانی مدت آنتی‌اکسیدان‌ها تاثیر مثبت و قابل توجهی در بروز بسیاری از بیماری‌ها دارد که این مساله اهمیت گیاهان و درمان‌های گیاهی را به خصوص در مورد بیماری آلزایمر بیش از پیش مشخص می‌کند.

می‌تواند از طریق مصرف آنتی‌اکسیدان‌های مناسب و طبیعی باشد. امروزه برای مقابله با بیماری آلزایمر مسیرهای متعددی وجود دارد و نشانه‌گیری اهداف متفاوت بیولوژیکی می‌تواند موفقیت‌آمیز باشد، از طرفی مطالعات نشان می‌دهند که مصرف تدریجی

منابع

1. Ferrari CKB. Functional food and physical activities in health promotion of aging people. *Maturitas* 2007; 58: 327-339.
2. Fraria A. Proenca C. Serralheiro M. Araujo M. The in-vitro screening for acetylcholine esterase inhibitor and antioxidant activity of medicinal plants from portugal. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 31-37.
3. Houghton PJ. Howes MJ. Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to AD and PD. *Neurosignals* 2005; 14: 240-246.
4. Maccioni RB. Rajo LE. Fernandez JA. Kuljis RO. The role of neuroimmunomodulation in AD. *Neuroimmunomodulation* 2009; 1153: 240-246.
5. Behl CH. Moosmann B. serial Review: Causes and Consequences of oxidative stress in AD. *Free Rad Biol Med* 2002; 33(2): 182-191.
6. Krishnaiah D. Sarbatly R. Nithynandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plants. *Food Bioproducts Processing* 2010, ARTICLE IN PRESS, CORRECTED PROOF.
7. Singh M. Arsenault M. Senderson T. Murthy W. Challenges for research on polyphenols from foods in AD. *J Agri Food Chem* 2008; 56: 4855-4873.
8. Sun AYO. Wang SA. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 259-274.
9. Bie W. Zang L. Guo J. Neuroprotective effect of a standardized flavonoid extract from *Diospyros kaki* leaves *J Ethnopharmacol* 2009; 126: 134-142.
10. Zhao B. Natural antioxidant protect neurons in AD and PD. *Neurochem Res* 2009; 34: 630-638.
11. Sarkar S. Das N. Mannosylated liposomal flavonoid in combating age-related ischemia-reperfusion induced oxidative damage in rat brain, Mechanism of aging and development. 2006; 126: 391-397.
12. Gackowski D. Rozalski R. Siomek A. Oxidative DNA damage is characteristic of mixed AD / vascular dementia, *J Neurol Sci* 2008; 280: 57-62.
13. Shimmyo S. Kihara T. Akaike A. Niidome T. Sugimoto H. Three distinct neuroprotective functions of myricetin against glutamate. *J Neurosci Res* 2008; 86: 1836-1845.
14. Mccarty MF. Down regulation of microglial activation may represent a practical strategy for combating neurodegenerative disorders. *Med Hypothesis* 2006; 67: 251-269.
15. Halliwell B. the wandering of a free radical, *Free radical in biology and Medicine* 2009; 46(5): 531-542.