

Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's Disease

Shiler Khaledi, Shamseddin Ahmadi*

Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

Article Info:

Received: 26 Mar 2016

Accepted: 1 Jun 2016

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD), as the most common age-related neurodegenerative disease, affects 2% of general elderly populations. Amyloid plaques and neurofibrillary tangles are two main hallmarks of AD that are usually associated with cerebral amyloid angiopathy. Imbalance between A β production from an amyloid precursor protein and its removal from the brain is the main cause of A β accumulation and its pathogenesis. Intra-neuronal A β aggregates result in endolysosomal-autophagic dysfunctions followed by formation of authophagic vacuoles and damaged mitochondria in neurons. Studies have also shown that there is an intense crosstalk between A β and tau proteins. A β aggregates inside and outsides of neurons and intra-neuronal hyper-phosphorylated tau induce dendritic spines collapse and synaptic degeneration, which finally lead to memory loss in AD patients. The amyloid plaques at early stages of AD are detected in the neocortex and hippocampus which extended to the other brain areas associated with conversion from preclinical to symptomatic AD. Other pathologic factors, such as glia-mediated inflammation and neuronal death, in AD lead to decrease in neuronal functions leading to cognitive impairments. **Conclusion:** The better understanding of cellular and molecular mechanisms involved in AD and identifying sensitive and specific biomarkers can play main roles in early diagnosis, controlling the progression, and effective treatments of AD. In this study, we review the latest findings on pathophysiology of A β and tau proteins and their roles in pathogenesis of AD as well as their importance as targets for treatment of AD.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Amyloid beta-Peptides
3. Plaque, Amyloid
4. tau Proteins
5. Dendritic Spines

*Corresponding Author: Shamseddin Ahmadi

E-mail: sh.ahmadi@uok.ac.ir

doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.67

آمیلوئید بتا و تائو: از فیزیولوژی تا پاتولوژی در بیماری آلزایمر

شیلر خالدی، شمس الدین احمدی*

گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۲ خرداد ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۷ فروردین ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر به عنوان شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده عصبی وابسته به سن، دو درصد از جمعیت‌های سالخورده عمومی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پلاک‌های آمیلوئیدی و کلاف‌های رشته‌ای داخل نورونی دو نشانه اصلی بیماری آلزایمر هستند که معمولاً با آنزیوباتی آمیلوئید در مغز در ارتباط هستند. عدم تعادل بین تولید آمیلوئید بتا از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و حذف آن از مغز عامل اصلی تجمع آمیلوئید بتا و بیماری‌زایی آن است. تجمعات داخل نورونی آمیلوئید بتا منجر به تخریب سیستم آندولیزوزومی - اتوفاژی و به دنبال آن تشکیل واکوئل‌های اتوفاژی و میتوکندری‌های آسیب دیده در نورون‌ها می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده است که تداخل شدیدی بین آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو وجود دارد. تجمعات آمیلوئید بتا در داخل و خارج نورون‌ها و تائو هایپرفسفیریله داخل نورونی، تحلیل خارهای دندریتی و تخریب سیناپس را موجب می‌شوند که در نهایت منجر به از دست دادن حافظه در بیماران آلزایمری می‌گردد. پلاک‌های آمیلوئیدی در مراحل اولیه بیماری آلزایمر در قشر جدید و هیپوکامپ شناسایی می‌شوند با تغییر بیماری آلزایمر از مرحله پیش بالینی به مرحله بالینی، به سایر نواحی مغز گسترش می‌یابند. دیگر عوامل پاتولوژی مانند التهاب ایجاد شده با واسطه گلیا و مرگ نورون‌ها در بیماری آلزایمر منجر به کاهش در عملکردهای عصبی و در نتیجه اختلالات شناختی می‌شود. **نتیجه‌گیری:** درک بهتر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل در بیماری آلزایمر و شناسایی شانگرهای زیستی حساس و اختصاصی می‌تواند نقش مهمی را در تشخیص اولیه، کنترل پیشرفت و درمان‌های مؤثر بیماری آلزایمر ایفاء نماید. در این مطالعه ما به بررسی جدیدترین یافته‌ها در مورد پاتوفیزیولوژی آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو و نقش آن‌ها در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر و همچنین اهمیت آن‌ها به عنوان اهداف درمانی می‌پردازیم.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری آلزایمر
۲. پیتیدهای آمیلوئید بتا
۳. پلاک آمیلوئیدی
۴. پروتئین‌های تائو
۵. خارهای دندریتی

* نویسنده مسئول: شمس الدین احمدی

آدرس الکترونیکی: sh.ahmadi@uok.ac.ir .

مقدمه

معرفی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD)^۱ یک بیماری مغزی تحلیل برنده عصبی^۲ است که غیر قابل برگشت بوده و به تدریج حافظه و مهارت‌های شناختی را تخریب می‌کند. این بیماری با تشکیل تجمعات پروتئینی نامحلول و همچنین از بین رفتن سیناپس و مرگ نورون‌ها همراه است. تعیین دقیق شروع مرحله بالینی بیماری آلزایمر مشکل است ولی شروع بیماری اغلب با نقص‌های جزئی و متناوب در حافظه وقایع^۳ ظاهر می‌شود و بعد از چند ماه به تدریج نقص‌ها از حافظه بیانی^۴ به حافظه غیر بیانی^۵ گسترش می‌یابد. بعد از گذشت چند سال، دمانس^۶ یا زوال عقل شدیدی در افراد بیمار دیده می‌شود که روی فعالیت‌های شناختی و رفتاری مختلفی اثر می‌گذارد (۱-۳).

طبق گزارش جهانی در سال ۲۰۱۰ ۳۵/۶ میلیون نفر با بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط با آن زندگی می‌کنند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به علت روند رو به رشد جمعیت و افزایش امید به زندگی، میزان مبتلایان به این بیماری به ۱۱۵ میلیون نفر افزایش یابد (۳). بیماری آلزایمر کیفیت زندگی افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهد و هزینه اقتصادی و عاطفی زیادی را به بیماران، اطرافیان بیمار و جامعه تحمل خواهد کرد (۴)، آنچه که اهمیت دارد این است که سن یک عامل خطر عمده در این بیماری بوده (۴) و ۶۵ سالگی به عنوان سن شروع بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود و بعد از ۶۵ سالگی به ازای هر ۵ سال افزایش سن، احتمال ابتلاء افراد به این بیماری دو برابر می‌شود (۲، ۵). البته در موارد نادری نیز احتمال ابتلاء به آلزایمر در سنین میانسالی (قبل از سن ۶۵ سالگی) دیده می‌شود که بیماری آلزایمر زودرس (EOAD)^۷ نامیده می‌شود (۲).

با توجه به پیشرفت‌های قابل توجه در فهم مکانیسم‌های مرتبط با پیشرفت بیماری، هنوز داروهای موثر متوقف کننده بیماری شناخته نشده است. درمان‌های فعلی بیشتر بر اساس کاهش علایم بیماری آلزایمر استوار است. امروزه نیاز ضروری برای درمان‌های موثرتر این بیماری احساس می‌شود و برای رسیدن به این هدف، شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی این بیماری می‌تواند در تشخیص به موقع و درمان موثرتر آن کمک کننده باشد (۳).

تاریخچه کشف بیماری آلزایمر

روان‌پزشک و عصب‌شناس آلمانی به نام آلویز آلزایمر^۸ در سال ۱۹۰۶ مغز یک خانم ۵۴ ساله به نام آگوستی دتر^۹ را که بعد از یک دوره ۳ ساله رنج بردن از آسیب‌شناختی شدید و از دست دادن حافظه مرده بود، مورد آزمایش قرار داد. آقای آلزایمر متوجه تغییرات بافت‌شناسی مجزایی در قشر مغز او شد که شامل کلاف‌های رشته‌ای داخل نورونی (NFTs)^{۱۰} و رسوب خارج سلولی ماده‌ای ناشناخته بود. بعد از نشان داده شد که NFT‌ها، شامل شکل‌های برش‌خورده مختلف از پروتئینی مرتبط با میکروتوبول (MAP)^{۱۱} به نام تائو و تائو‌های پرسفوریله^{۱۲} شده بود و تجمعات بزرگ خارج سلولی از ماده ناشناخته‌ای تشکیل شده‌اند که به وسیله زواید نورونی تحلیل رفته^{۱۳} احاطه می‌شود و پلاک‌های نوریتیک^{۱۴} نامیده شد (۶، ۷). این ماده ناشناخته در سال ۱۹۸۴ به وسیله گلنر و وونگ^{۱۵} جداسازی و خالص گردید (۸). این دانشمندان نشان دادند که ماده تشکیل دهنده پلاک‌های نوریتیک، یک پیتید ۴۲ کیلو دالتونی با توالی ۴۰ تا ۴۲ اسید‌آمینه است و آن را پیتید آمیلوئید بتا^{۱۶} یا به اختصار A β نام‌گذاری نمودند. پیتید آمیلوئید بتا از برش یک پیش‌ساز اولیه به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)^{۱۷} حاصل می‌شود (۷، ۹).

ویژگی‌های آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر

اگرچه مطالعات متعددی نشان داده‌اند که آمیلوئید بتا و پروتئین پیش‌ساز آن در مغز دارای نقش‌های فیزیولوژی می‌باشند (۱۰-۱۲)، اما تجمع آن‌ها در مغز نیز عامل مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر می‌باشد. تصور می‌شود که تجمع آمیلوئید بتا در مغز در نتیجه عدم تعادل در تولید و پاکسازی^{۱۸} آن از مغز ایجاد می‌شود (۶، ۱۳، ۱۴). امروزه پلاک‌های آمیلوئیدی در محیط خارج سلولی و توده‌های NFT در داخل نورون (تصویر ۱)، دو ویژگی عمده بیماری‌شناسی بیماری آلزایمر در مغز هستند که معمولاً با آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA)^{۱۹} نیز همراه هستند (۳، ۴، ۶).

پلاک‌های آمیلوئید بتا و CAA شامل تجمعات رشته‌ای از پیتید آمیلوئید بتا هستند (۱، ۵) و امروزه اندازه‌گیری این تغییرات بیماری‌شناسی طی کالبدشکافی^{۲۰} برای سنجش ابتلاء شخص به آلزایمر و میزان پیشرفت بیماری استفاده

^۱ Alzheimer's disease

^۲ Neurodegenerative

^۳ Episodic memory

^۴ Declarative memory

^۵ Non-declarative memory

^۶ Dementia

^۷ Early-onset AD

^۸ Aloise Alzheimer

^۹ Auguste Deter

^{۱۰} Neurofibrillary tangles

^{۱۱} Microtubule-associated protein

^{۱۲} Tau and hyperphosphorylated tau

^{۱۳} Dystrophic neuritic

^{۱۴} Neuritic plaque

^{۱۵} Glenner and Wong

^{۱۶} Amyloid beta

^{۱۷} Amyloid precursor protein

^{۱۸} Clearance

^{۱۹} Cerebral amyloid angiopathy

^{۲۰} Autopsy

آنژیمهای پروتئولیتیک مانند نپریلیزین^{۲۶}، مولکول‌های چاپرون مانند آپولیپوپروتئین E، کلاستین^{۲۷}، مسیرهای لیزوزومی مانند اتوفازی و غیرلیزوزومی مانند پروتازامون انجام می‌شود (۱۳، ۱۷). پیری یا سن بالا عامل خطر عمده در ایجاد نوع پراکنده بیماری آلزایمر می‌باشد اما با این وجود، این نوع از بیماری زمینه ژنتیکی نیز دارد و تخمین زده می‌شود که ۵۰-۷۰ درصد از نوع پراکنده ناشی از اختلالات ژنتیکی می‌باشد. یکی از عوامل خطر اصلی در این نوع بیماری، هوموزیگوت بودن در واریانت ۴۸ زن آپولیپوپروتئین (ApoE4)^{۲۸} می‌باشد که منجر به کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا می‌گردد (۱۳، ۶، ۷). این نوع آپولیپوپروتئین سه آلر به نام‌های E4 و E3، E2 و E1 دارد و وجود آلر E4 که در ۱۰-۲۰ درصد جمعیت‌های مختلف وجود دارد (۷)، با خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر همراه است اما افراد با آلر E2 خطر کمتری در ابتلاء به بیماری آلزایمر دارند (۹). آپولیپوپروتئین غالب در لیپوپروتئین با تراکم بالا یا HDL^{۲۹} مغز، ApoE نام دارد. اگرچه ApoE نقش زیادی در فیزیولوژی مغز دارد اما نقش آن در بیماری آلزایمر به توانایی آن در اتصال به آمیلوئید بتا مربوط می‌شود. آلر های E2 و E3 به طور محکم به آمیلوئید بتا متصل می‌شوند، اما آپولیپوپروتئین E4 نمی‌تواند متصل شود و از طریق کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا نقش زیادی در رسواب آن در مغز دارد (۷).

ساختار پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید

APP یکی از اعضاء خانواده پروتئین‌های مشابهی است که شامل پروتئین‌های شبه پیش‌ساز آمیلوئید APLP1 و APLP2 در پستانداران و APP در مگس سرکه می‌باشند که به دلیل نقش آن در بیماری آلزایمر پیش از همه مطالعه شده است (۲۰-۲۲). همه این پروتئین‌ها یکبار از عرض غشاء می‌گذرند و دارای یک ناحیه خارج سلولی بزرگ هستند (تصویر ۲). همه اعضاء این خانواده به روش مشابه با APP پردازش می‌شوند ولی فقط APP می‌تواند قطعه آمیلوئیدی را تولید کند. پیرایش متنابوب mRNA منجر به تولید هشت ایزوفرم از آن می‌شود که سه فرم از آن‌ها معمول‌تر هستند. نوع ۶۹۵ آمینواسیدی APP غالباً در سیستم عصبی مرکزی^{۳۰} بیان می‌شود ولی انواع ۷۵۱ و ۷۷۰ آمینواسیدی در همه جا بیان می‌شوند (۷). APP دارای یک ناحیه N-ترمینال خارج سلولی بوده که از نظر زیستی بسیار فعل می‌باشد و بخش عمده‌ای از توالی آمیلوئید بتا در این محدوده قرار می‌گیرد، ناحیه عرض غشایی شامل بخش کوچکی از باقیمانده آمیلوئید بتا و یک ناحیه C-ترمینال کوتاه‌تر داخل سلولی می‌باشد.

²⁶ Neprilysin

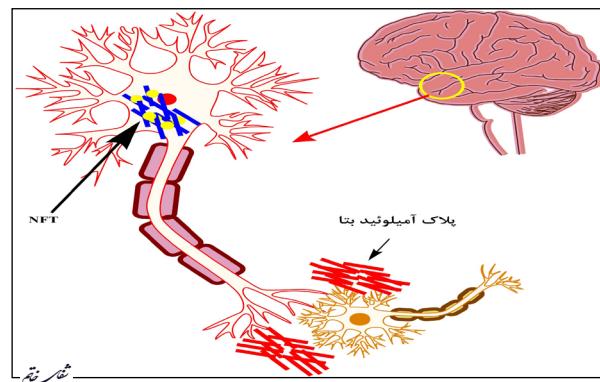
²⁷ Familial Alzheimer's disease

²⁸ Sporadic Alzheimer's disease

²⁹ Presenilin

³⁰ Late-onset AD

می‌شود (۶). از ویژگی‌های دیگر این بیماری می‌توان به تخریب سیناپسی، نوریت‌ها یا زواید نورونی تحلیل رفته، تجمع آندوزوم، لیزوزوم و میتوکندری‌های غیرطبیعی، از بن رفت نورون و التهاب با واسطه سلول‌های گلیال اشاره نمود. از بین رفتن سیناپس و مرگ انتخابی نورون در سیستم لیمبیک و قشر جدید^{۳۱} موجب نقص عملکردی‌های شناختی در بیماران آلزایمری می‌شوند (۱۴).



تصویر ۱- ویژگی‌های بیماری‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر در نواحی قشر مخ پلاک‌های نوریتیک در محل اطراف سیناپس‌های عصبی شامل رسواب خارج سلولی تجمعات رشتله‌ای پرتید آمیلوئید بتا می‌باشند که به وسیله زواید عصبی تحلیل رفته احاطه شده است. توده‌های رشتله‌ای داخل نورونی (NFTs) نیز در داخل نورون‌ها دیده می‌شوند که اجزاء اصلی آن‌ها را تا تو هایپرفسفوریله شده تشکیل می‌دهند.

انواع بیماری آلزایمر و عوامل ایجاد آن‌ها

بیماری آلزایمر به طور کلی به دو نوع خانوادگی^{۲۲} (FAD) و پراکنده (SAD)^{۲۳} تقسیم می‌شود (۱۵). نوع خانوادگی بیماری آلزایمر که بیماری آلزایمر زودرس نیز نامیده می‌شود، به وسیله جهش در زن APP و یا جهش در زن‌های پرسنیلین^{۲۴} ۱، ۲ (PSEN 1, 2) (P) ایجاد می‌شود که در نهایت منجر به افزایش تولید انواعی از آمیلوئید بتا می‌شود که حلالیت کمتر و سمیت بیشتری دارد. لازم به ذکر است که زن‌های پرسنیلین کدکننده پروتئین پرسنیلین می‌باشند که پردازش کننده APP به آمیلوئید بتا هستند (۱۵-۱۷). زن کدکننده APP بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد و شواهد نشان می‌دهد که افراد دارای سندروم داون با تریزومی کروموزوم ۲۱، تغییرات پاتولوژی مشابه با بیماری آلزایمر را در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی نشان می‌دهند. نوع خانوادگی بیماری آلزایمر که با جهش‌های ژنتیکی در ارتباط است حدود ۵-۱۰ درصد از بیماران آلزایمری را شامل می‌شود (۶، ۷).

بیماری آلزایمر نوع پراکنده که نوع دیررس^{۲۵} بیماری آلزایمر (LOAD) نیز نامیده می‌شود، تقریباً ۹۰-۹۵ درصد موارد ابتلاء به بیماری آلزایمر را شامل می‌شود (۱۳، ۱۸). نقص در مکانیسم‌های پاکسازی آمیلوئید بتا نقش عمده‌ای را در ایجاد نوع پراکنده این بیماری بازی می‌کند (۱۳، ۶). پاکسازی آمیلوئید بتا به وسیله

²⁶ Neprilysin

²⁷ Clusterin

²⁸ Apolipoprotein ε4

²⁹ High density lipoprotein

³⁰ Central nervous system

عملکردهای فیزیولوژیک APP

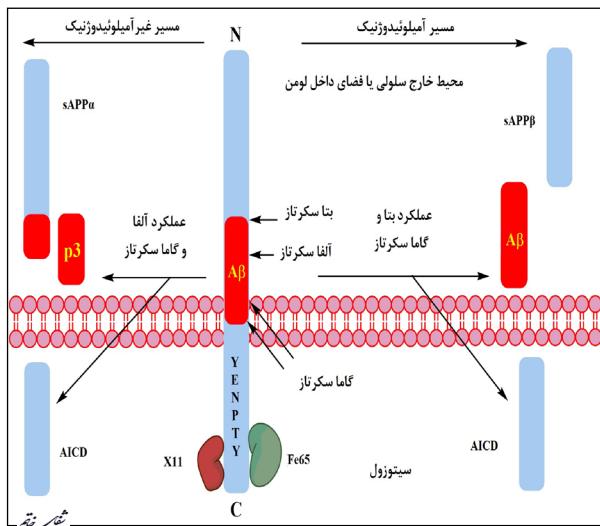
عملکرد فیزیولوژیکی APP به طور دقیق مشخص نشده است و به عنوان موضوعی اصلی در زمینه فیزیولوژی عصبی مطرح است (۲۱). با این وجود در چندین مطالعه عملکردهایی برای APP مانند نقش در اتصالات سلولی، رشد سلول، تحرک، رشد رو به جلو زواید عصبی، مهاجرت نورونی، تولید سیناپس، پلاستیسیتی سیناپسی و بقاء سلول گزارش شده است (۷، ۲۱، ۲۴، ۲۵). عقیده بر این است که این عملکردها به وسیلهٔ ناحیه خارجی محلول APP که در اثر برش مولکول کامل APP آزاد می‌گردد، انجام می‌شود. در مطالعات *In vivo* نیز نشان داده شده است که تزریق RNA مداخله‌گر با APP یا APP-RNAi به جنین جوندگان منجر به غیرطبیعی بودن مهاجرت نورونی می‌شود (۲۵). این شواهد نشان می‌دهند که پروتئین APP می‌تواند در توزیع طبیعی نورون‌ها در مغز نقش داشته باشد. در حیوانات بالغ، تزریق داخل مغزی ناحیهٔ خارجی APP می‌تواند عملکرد شناختی و تراکم سیناپسی را بهبود بخشد (۷)، که این موضوع نشان دهندهٔ نقش APP در تشکیل حافظهٔ نیز می‌باشد.

علاوه بر نقش فیزیولوژی APP، پیتید آمیلوئید بتا نیز نقش مهمی در فیزیولوژی سیناپسی داشته و تنظیم کنندهٔ دامنهٔ عملکرد سیناپسی و آزادسازی وزیکول‌های سیناپسی است (۷، ۲۱). همچنین مطالعات دیگری نقش‌های بالقوه‌ای را برای آمیلوئید بتا پیشنهاد داده‌اند که از آن جمله می‌توان به فعال کردن آنزیم‌های کینازی (۲۶، ۲۷)، محافظت در برای استرس اکسیداتیو (۱۲، ۲۸)، تنظیم کنندهٔ انتقال کلسیتروول (۲۹) و فعالیت ضدیکروبی (محرك تولید عوامل پیش‌التهابی) اشاره نمود (۳۰).

مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که حذف APP و در نتیجه حذف تولید آمیلوئید بتا در موش‌های بالغ اثر ضعیفی بر فوتیپ جانور بالغ دارد (۲۱)، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که در هر حال از دست دادن APP و آمیلوئید بتا نمی‌تواند برای جانور بالغ خیلی مخرب باشد. از طرف دیگر گزارش شده است که حذف سه‌گانهٔ APP، APLP1 و APLP2 باعث مهاجرت غیرطبیعی و پراکندهٔ نورون‌های قشری می‌شود و حذف دوگانهٔ APP و APLP2 جفت شدن ناجور بین نشانگرهای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی در اتصالات عصبی-عضلانی و جوانه‌زنی بیش از حد انتهای عصبی را نشان می‌دهد (۷). این گزارش‌ها نشان دهندهٔ نقش APP و اعضاء خانواده آن در تنظیم رشد رو به جلو نوریت‌ها و حذف زواید سیناپسی می‌باشد. با این وجود نقش APP در سیستم عصبی مرکزی بالغ به طور کامل شناخته نشده است و نیازمند مطالعات بیشتری است.

ناحیهٔ داخل سلولی APP شامل بخش بسیار حفاظت شده‌ای با توالی Tyr-Glu-Asn-Pro-Thr-Tyr نامیده می‌باشد که به اختصار YENPTY نامیده می‌شود (تصویر ۲) (۷).

پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید به دو روش پردازش غیرآمیلوئیدوزنیک و پردازش آمیلوئیدوزنیک بر ش داده می‌شود (۷، ۲۱، ۲۳). در پردازش غیرآمیلوئیدوزنیک یک پروتولیز دوگانه انجام می‌شود. ابتدا APP به وسیلهٔ اعضايی از خانواده ADAM^{۳۱} (یک دیس اینتگرین و متالوپروتئاز) به‌ویژه ADAM10 و ADAM17 که آنزیم α -سکرتاز نیز نامیده می‌شوند به دو قطعهٔ برش داده می‌شود. یکی از این قطعات، ناحیهٔ خارج سلولی و محلولی به نام sAPP α بوده و قطعهٔ دیگر با C83 اسیدامینه به نام قطعهٔ C83 نامیده می‌شود. قطعهٔ سپس به وسیلهٔ آنزیم گاما-سکرتاز برش داده می‌شود و در نهایت قطعهٔ P3 و قطعهٔ C-ترمینال داخل سلولی sAPP β ^{۳۲} (BACE1) به قطعهٔ خارج سلولی محلولی به نام و قطعهٔ ۹۹ اسیدامینه‌ای (C99) برش داده می‌شود. قطعهٔ C99 سپس به وسیلهٔ گاما-سکرتاز برش داده می‌شود که منجر به تولید قطعهٔ آمیلوئید بتا و قطعهٔ داخل سلولی یکسان یا قطعهٔ AICD می‌شود (تصویر ۲-۷، ۲۱-۲۴).



تصویر ۲- محل قرارگیری مولکول APP در غشاء و دو مسیر شکستن غیر آمیلوئیدوزنیک و آمیلوئیدوزنیک آن الف- نحوهٔ قرارگیری پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در غشاء شبکه‌ای آندوپلاسمی و محدوده‌ای آن شامل محدوده داخل سیتوپلاسمی مشخص شده است و نیز محل قرارگیری توالی مربوط به آمیلوئید بتا و قطعهٔ YENPTY در محدوده YENPTY نامیده می‌شود. محلهای برش به وسیلهٔ آنزیم‌های آندوپلاسمی، محدوده عرض غشایی و محدوده داخل سیتوپلاسمی مشخص شده است. بتا و گاما-سکرتاز بر روی مولکول APP نیز شاهده می‌شود ب- مسیر غیر آمیلوئیدوزنیک: پروتئین پیش‌ساز به وسیلهٔ آنزیم‌های آلفا-سکرتاز و سپس گاما-سکرتاز برش داده می‌شود و منجر به تولید قطعات APP α , APP β , P3, AICD و سیتوزول گامای-سکرتاز برش داده می‌شود و قطعهٔ آنزیم‌های بتا-سکرتاز و سپس گاما-سکرتاز برش داده می‌شود و قطعهٔ AICD تولید می‌شود.

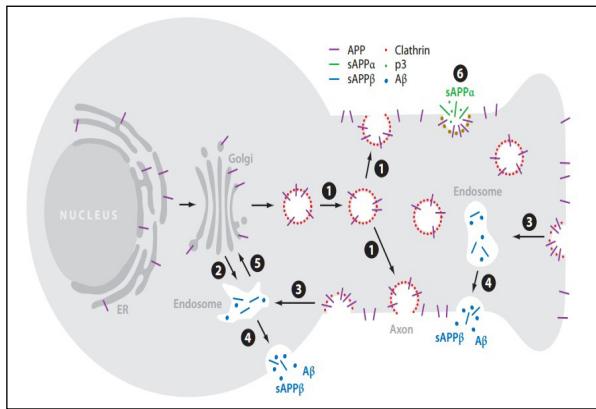
^{۳۱} A disintegrin and metalloproteinase

^{۳۲} Identical intracellular C-terminal domain

^{۳۳} β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme

شناخت

هستند که با شکستن مولکول APP منجر به تولید آمیلوبیند بتا می‌شوند. سپس آمیلوبیند بتا تولید شده به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود و به دنبال آن بازیافت وزیکول‌ها یا تجزیه آن‌ها در لیزوزوم‌ها انجام می‌شود. یک ارتباط برگشتی هم بین محفظه‌های آندوزومی و شبکهٔ ترانس گلزی اتفاق می‌افتد که به وسیلهٔ مولکول‌هایی به نام رترومر انجام می‌شود و به این ترتیب چرخهٔ APP کامل می‌شود (تصویر ۳).^(۳)



تصویر ۳- مسیر سنتز، انتقال و پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوبیند بتا در نورون‌ها.^(۷) مولکول‌های APP تازه سنتز شده در شبکهٔ آندوپلاسمی واقع در جسم سلولی نورون (رنگ نفیض) به دستگاه گلزی منتقل می‌شوند و در آنجا به سمت اکسون (مسیر ۱) و یا به سمت آندوزوم در جسم سلولی (مسیر ۲) منتقل می‌شود. بعد از قرارگیری در سطح سلول، بعضی از APP ها دوباره به آندوزوم‌ها جایی که آمیلوبیند بتا تولید می‌شود (رنگ آبی) بر می‌گردند (مسیر ۳) و بعد از پرتوتلریز در آندوزوم‌ها، دوباره به سطح سلول برミ‌گردد و آمیلوبیند بتا (رنگ آبی) و را از آد سAPPβ (مسیر ۴). همچنین انتقال از آندوزوم به سمت گلزی قبل از برش APP می‌تواند به وسیلهٔ رترومر انجام شود (مسیر ۵). بعد از قرارگیری در سطح سلول، برخی دیگر از APP ها به وسیلهٔ آلفا سکرتاز بربده می‌شوند و قطعهٔ sAPPα (رنگ سبز) را ایجاد می‌کنند که به بیرون سلول منتشر می‌شود (مسیر ۶).^(۷)

برخلاف ADAM که در همه جای بدن یافت می‌شود، آنزیم BACE1 به مقدار زیادی در نورون‌ها وجود دارد و از آنجا که بیان پایین BACE1 منجر به کاهش تولید آمیلوبیند بتا می‌شود، نقش آن در تولید آمیلوبیند بتا تأیید می‌شود.^(۷، ۱۴)

در حالی که گاما-سکرتاز یک کمپلکس چند پروتئینی است که شامل دو پروتئین فعال از نظر کاتالیتیکی به نامهای پرسنیلین ۱ و پرسنیلین ۲ و نیز نیکاسترین (NCT)^{(۳)، (۶)}، گلیکوپروتئین عرض غشایی نوع ۱ (APH-1)^(۷) و پروتئین افزایش دهندهٔ پرسنیلین (PEN-2)^(۸) می‌باشد. آنزیم گاما-سکرتاز در سطح سلول وجود دارد و فعالیت اما در محفظه‌های آندوزومی نیز وجود دارد و فعالیت بتا-سکرتاز را در شکستن مولکول APP در این غشاها کامل می‌کند.^(۲۱، ۳۲) شواهدی وجود دارد که بتا-سکرتاز در شبکهٔ ترانس گلزی نیز وجود دارد و این شواهد از وجود آمیلوبیند بتا داخل نورونی در بیماران مبتلا به آزمایم زوردرس حمایت می‌کند.^(۳۳، ۳۴)

ناحیه C-ترمینال داخل سلولی APP نیز برای عملکرد آن مهم است و دو نقش برای آن پیشنهاد شده است. یکی به عنوان تنظیم کنندهٔ عامل رونویسی و نقش دیگر آن مرتبط با ناحیه YENPTY است. این ناحیه از مگس سرکه تا انسان به طور کامل حفاظت شده است و به عنوان تنظیم کنندهٔ داخل سلولی APP عمل می‌کند. این ناحیه به داخل کشیده شدن وزیکول‌های پوشیده شده با کلاترین را از طریق اتصال پروتئین‌های متصل شونده به آن تنظیم می‌کند. جهش در این جایگاه، آندوسیتوز APP را تغییر داده و تولید آمیلوبیند بتا را کاهش می‌دهد.^(۷، ۲۱)

دو پروتئین متصل شونده به C-ترمینال APP شناسایی شده که شامل X11 و Fe65 است (تصویر ۲). X11 و Fe65 به میزان زیادی در مغز بیان می‌شوند و با همه APLP ها میان‌کنش می‌دهند. این دو پروتئین را به Sorla/LR11^(۹) در شبکهٔ ترانس گلزی جفت می‌کنند و از میان‌کنش APP با BACE1 جلوگیری می‌کنند.^(۷) SORLA/LR11 یک پروتئین آدآپتور است که انتقال APP داخل سلول را به وسیلهٔ ارتباط با رترومر و دیگر آدآپتورها کنترل می‌کند. در بیماران آزمایم‌ری میزان این پروتئین کاهش پیدا می‌کند.^(۴، ۷، ۱۷)

پردازش APP و تولید آمیلوبیند بتا

مولکول APP در نورون‌ها به مقدار زیاد تولید و به سرعت نیز متابولیزه می‌شود. چندین مسیر برای پرتوتلریز آن وجود دارد که برخی از آن‌ها به تولید آمیلوبیند بتا منجر می‌شود.^(۷) مولکول APP بعد از تولید در شبکهٔ آندوپلاسمی و گلزی به اکسون منتقل شده و در آنجا به وسیلهٔ انتقال سریع آکسونی به پایانه‌های سیناپسی منتقل می‌شود. مراحل پردازش مولکول APP در شبکهٔ ترانس گلزی (TGN)^(۱۰) و نیز در سطح سلول و وزیکول‌های آندوزومی اتفاق می‌افتد.

مولکول APP تازه ساخته شده از شبکهٔ ترانس گلزی یا به سطح سلول منتقل می‌شود و یا به طور مستقیم به محفظه‌های آندوزومی انتقال می‌یابد (تصویر ۳). هر دو مسیر با واسطهٔ وزیکول‌های مرتبط با کلاترین میانجی‌گری می‌شوند. اگرچه پردازش APP در غشاء سلول انجام می‌شود اما تعداد کمی از مولکول‌های APP در هر زمان در سطح سلول وجود دارند. برخی از مولکول‌های APP روی سطح سلول می‌توانند به طور مستقیم به وسیلهٔ آلفا-سکرتاز و سپس گاما-سکرتاز پرتوتلریز شوند که این فرایند منجر به تولید آمیلوبیند بتا نمی‌شود. برخی دیگر از مولکول‌های APP به صورت وزیکول‌های پوشیده شده با کلاترین دوباره به داخل محفوظه‌های آندوزومی کشیده می‌شوند.^(۱۷، ۳۱) این محفوظه‌ها شامل پرتوتازهای بتا-سکرتاز و گاما-سکرتاز

³⁷ Anterior pharynx defective 1

³⁸ Presenilin enhancer 2

³⁴ Sorting protein-related receptor

³⁵ Trans-golgi network

³⁶ Nicastrin

تغییرات پیتید آمیلوئید بتا، تجمع و سمیت آن

آمیلوئید بتا

تنوع زیادی از تغییرات پس از ترجمه برای آمیلوئید بتا مانند میان کنش‌های غیرکووالان با یون‌های فلزی، لیپیدها و پروتئین‌ها و پیتیدهای دیگر شناخته شده است (۴۱). اتصال آمیلوئید بتا به این لیگاندها می‌تواند روی رفتار تجمعی آن و ارتباط آن با بیماری آلزایمر تأثیر بگذارد. پیتید آمیلوئید بتا می‌تواند به وسیلهٔ اکسیداسیون^{۳۹}، راسمیزاسیون^{۴۰}، ایزومریزاسیون^{۴۱}، اتصال پیروات به گلوتامات (تشکیل پیروغلوتامات)^{۴۲} و فسفوریله شدن تغییر یابد. انواع آمیلوئید بتا با پیروغلوتامات و سرین فسفوریله شده به وفور در مغز بیماران آلزایمری و نیز در موش‌های تاریخت بیان کننده APP جهش یافته وجود دارد (۱).

اضافه شدن پیروات به گلوتامات در آمیلوئید بتا نیازمند قطع انتهای آمینی آن به وسیلهٔ اگزوبیتیداز یا برش دیگری از APP به وسیلهٔ آندوپروتاز است تا بنیان گلوتامات در موقعیت ۳ یا ۱۱ نمایان شود (تصویر ۴). آنزیم گلوتامینیل سیکلاز تشکیل حلقهٔ لاکتم را کاتالیز می‌کند که منجر به تشکیل آمیلوئید بتا با پیروغلوتامات در انتهای آمینی جدید در موقعیت ۳ یا ۱۱ A β N3pE می‌نماید (۱). در مقایسه با آمیلوئید بتا تغییر نیافته، نوع A β N3pE تمايل بیشتری به تشکیل الیگومر و تجمعات رشته‌ای دارد (۱، ۳). همچنین با مطالعهٔ موش‌های تاریخت و نورون‌های کشت داده شده مشخص شده است که A β N3pE سمیت بیشتری داشته و رسوب زودرس در پلاک‌های خارج سلولی و تجمعات داخل نورونی را اعمال می‌کند. آمیلوئید بتا در اسیدآمینه سرین^{۴۳} به وسیلهٔ پروتئین کیتاز A وابسته به cAMP فسفوریله می‌شود (تصویر ۴) و این نوع از آمیلوئید بتا رفتاری بسیار شبیه به رفتار تجمعی آمیلوئید بتا دارای پیروغلوتامات دارد که به طور شدیدی موجب تشکیل الیگومر و تجمعات آمیلوئید بتا رشته‌ای می‌گردد (۱).

انواع آمیلوئید بتا ۴۲ آمینواسیدی و انواع تغییر یافته آن یعنی A β N3pE و A β N11pE در پلاک‌های مرحلهٔ پیش‌باليینی^{۴۴} و تمام موارد بیماری اغلب وجود دارند. اگرچه مواردی از عدم وجود A β N3pE در مرحلهٔ پیش‌باليینی نیز دیده شده است، اما آمیلوئید بتا فسفوریله شده در سرین^{۴۵} در پلاک‌های مرحلهٔ پیش‌باليینی، نسبت به A β N3pE و A β N11pE کمتر مشاهده می‌شود و عمدتاً مربوط به مرحلهٔ علامت دار^{۴۶} بیماری هستند (۴۲). قطعه P3 که از برش به وسیلهٔ

توالی مربوط به آمیلوئید بتا در مولکول APP موجود در غشاء به صورت آلفا هلیکس می‌باشد اما آمیلوئید بتا پس از پردازش APP و آزاد شدن، به صورت پیتیدی ۳۶ تا ۴۳ آمینواسیدی است که به صورت صفحات بتا تاخوردگی پیدا می‌کند (۱، ۳، ۴). فراوان ترین نوع آمیلوئید بتا دارای ۴۰ و ۴۲ آمینواسید می‌باشد که به طور خلاصه A β 40 و A β 42 نامیده می‌شوند (۱، ۳، ۹). انواع ۴۲ و ۴۳ آمینواسیدی آمیلوئید بتا تمايل بیشتری به تجمع داشته و بنابراین برای نورون سمیت بیشتری دارند. اعتقاد بر این است که این دو نوع آمیلوئید بتا محرك‌های اصلی تخریب نورون در بیماری آلزایمر می‌باشند و در پلاک‌های مرتبط با بیماری قابل تشخیص هستند (۱، ۴).

ماهیت آب‌گریزی پیتیدهای آمیلوئید بتا بهویژه انواع ۴۲ و ۴۳ آمینواسیدی به آن‌ها اجازه می‌دهد که خود تجمعی پیدا کرده و هزاران گونه از دایم را الیگومرهای با وزن مولکولی کم، پروتوفیبریل‌ها و فیبریل‌ها را تشکیل دهنده و سرانجام تجمعی از رشته‌ها منجر به رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود (۱۸، ۳۵). فیبریل‌ها از ارتباط بین مولکولی صفحات بتا به وجود می‌آیند و پیتیدهای مونومر آمیلوئید بتا عمود بر محور اصلی فیبریل قرار می‌گیرند و از طریق پیوندهای هیدروزنسی که به موازات هم قرار گرفته‌اند، به هم متصل می‌شوند. افزایش تولید آمیلوئید بتا و کاهش حذف آن از مغز عامل عمدهٔ تجمع آن در مغز و آسیب‌پذیری ناشی از آن می‌باشد (۳، ۳۶).

اگرچه آمیلوئید بتا به طور عمده در فضای خارج سلولی وجود دارد ولی می‌تواند در داخل نورون هم یافت شود (۶، ۳۳). تجمعات داخل نورونی آمیلوئید بتا همراه با تائو بسیار فسفوریله شده^{۴۷}، عملکرد نورون را تخریب و منجر به تحلیل نورون می‌شوند (۱). به طور کامل مشخص نیست که کدام گونه‌های آمیلوئید بتا برای نورون سمی هستند (۷) اما شواهد در حال افزایشی وجود دارد که الیگومرهای با وزن مولکولی کم ارتباط بیشتری با بیماری آلزایمر دارند. الیگومرها و پروتوفیبریل‌ها سمیت خود را در سیناپس از طریق اتصال به سطح سلول اعمال می‌کنند و باعث تخریب و از بین رفتن سیناپس می‌شوند (۳۷-۳۹). فرضیهٔ آبشاری آمیلوئید بتا بیان می‌کند که تشکیل آمیلوئید بتا شروع کننده اولیهٔ بیماری آلزایمر بوده و طی سال‌ها رسوب آمیلوئید به عنوان عامل بیماری تلقی می‌شود (۳۶، ۴۰).

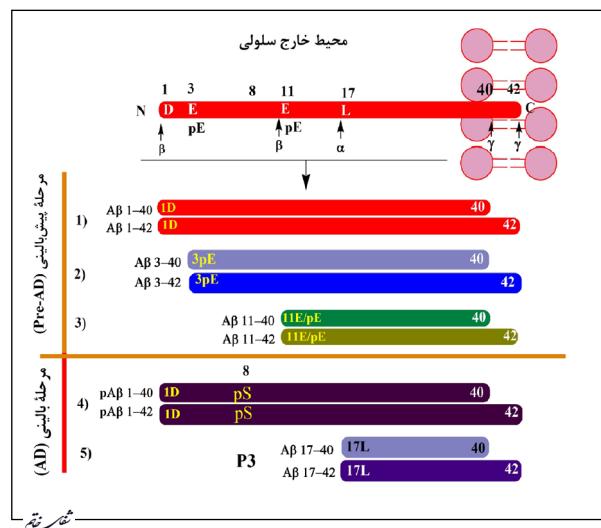
³⁹ Phosphorylation⁴⁰ Oxidation⁴¹ Racemization⁴² Isomerization⁴³ Pyroglutamate formation⁴⁴ P-pre AD⁴⁵ Symptomatic

سمی شناسایی شده‌اند. برخی از این الیگومرها مانند دایمراه، وارد مسیر تشکیل فیبریل می‌شوند در حالی که انواع تریمر و گلوبولومرها به صورت پایدار و خارج از مسیر تشکیل رشته باقی می‌مانند. الیگومرها نسبت به رشته‌های آمیلوئید بتا در مطالعات *In vitro* سمیت بیشتری نشان می‌دهند اما با این وجود، فیبریلها و پلاک‌ها با بیماری آلزایمر مرتبط می‌باشند (۳۴، ۹، ۱). اگرچه گونه‌های الیگومری محلول آمیلوئید بتا بیش از ۲۰ سال قبل در بیماران آلزایمری تشخیص داده شدند، ولی نقش آن‌ها فقط در تشکیل رشته مطرح بود. اما با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی نقش سمی آمیلوئیدهای بتا محلول که فقد رشته بودند، مشخص شده است (۱۸). در موش‌های تاریخت بیان کننده APP، الیگومرها یا پروتوفیبریل‌های مرتبط با پلاک، تغییرات نوریتی را در نزدیک پلاک‌های آمیلوئیدی القاء می‌کنند. چنین اطلاعاتی از نقش حیاتی حدواسطه‌ای آمیلوئید بتا مانند الیگومرها و پروتوفیبریل‌ها در بیماری‌شناسی آلزایمر همراه با نقش NFTs حمایت می‌کنند.

شواهد متقادع کننده‌ای مبنی بر وجود خارج سلولی و داخل سلولی الیگومرها آمیلوئید بتا به دست آمده است. توزیع داخل سلولی الیگومرها در مراحل اولیه بیماری دیده می‌شود و با ارتباط خارج سلولی آن‌ها با سطح غشاها سازگار می‌باشد (۷، ۱۸). همچنین شواهد اخیر مبنی بر استفاده از آنتی بادی‌ها علیه الیگومرها و کاهش الیگومرها و پلاک‌ها و بهبود عملکرد حافظه، اهمیت آسیب‌شناسی عصبی الیگومرهای خارج سلولی را نشان می‌دهد. اگرچه الیگومرها آمیلوئید بتا می‌توانند از تجمع مونومرهای خارج سلولی ایجاد شوند، به نظر می‌رسد آن‌ها از ذخایر داخل نورونی نیز آزاد می‌شوند. به علاوه الیگومرها در آستروسیت‌های مغز بیماران تجمع می‌یابند و همچنین به وسیله میکروگلیا جذب می‌شوند (۱۸).

تجمع داخل نورونی الیگومرها در سندرم داون و همچنین مراحل اولیه بیماری آلزایمر دیده شده است. در افراد مسن دارای سندرم داون و همچنین مراحل آخر بیماری آلزایمر که پلاک‌ها در مغز موجود هستند، تجمع داخل نورونی آمیلوئید بتا کمتر مشاهده می‌شود (۶). مطالعاتی نشان داده‌اند که تجمع داخل نورونی آن‌ها وابسته به ژنتیک ApoE4 می‌باشد (۶، ۱۸). اگرچه ثابت نشده و به طور واحد پذیرفته نشده است، احتمال زیادی وجود دارد که الیگومرها نقش اصلی را در تحریک بیماری آلزایمر ایفاء کنند (۳۶، ۱۸). همچنین تجمع داخل نورونی آن‌ها در بالادست بیماری‌زاوی تأثیر قرار دارد بدین معنی که الیگومرها آمیلوئید بتا ممکن است باعث ایجاد اشکال تغییر یافته تائو و بیماری‌زاوی آن شوند (۶، ۱۸).

آلفا سکرتاز حاصل می‌شود (تصویر ۴)، عمدهاً مربوط به پلاک‌های مرحله علامت‌دار بیماری می‌باشد (۱). یک مسیر بلوغ که شامل افزایش غلظت آمیلوئید بتا محلول، تغییرات پس از ترجمه و تجمعات نامحلول است، با پیشرفت بیماری از قشر جدید به سمت مناطق دیگر مغز و همچنین تبدیل از مرحله پیش‌بالینی به مرحله علامت‌دار بیماری آلزایمر همراه است (۱). تجمع گونه‌های تغییر یافته آمیلوئید بتا (شامل انواع فسفوریله شده و پپروگلوتاماتی) منجر به شکل‌گیری ساختارهایی می‌شود که در مقایسه با فرم مونومر، مقاومت زیادی در برابر تجزیه پروتئولیتیک یا دیگر مکانیسم‌های حذف مانند فاگوسیتیز و تجزیه داخل سلولی دارند. این تغییرات، پایداری زیستی آمیلوئید بتا و در نهایت غلظت آن را در مغز افزایش می‌دهند (۱).



تصویر ۴- محل‌های برش آنزیمی توسط هر یک از سکرتازها بر روی توالی اسید‌آمینه‌ای آمیلوئید بتا و انواع تغییر یافته آن در پلاک‌های آمیلوئیدی. گونه‌های تغییر یافته آمیلوئید بتا به ترتیب مخصوص در پلاک‌های آمیلوئیدی مطابق با مراحل پیشرفت بیماری با شماره ۱ تا ۵ در سمت چپ مرتب شده‌اند. گونه‌های آمیلوئید بتا موجود در مرحله پیش‌بالینی شامل انواع ۲، ۱ و ۳ هستند و در مرحله بالینی بیماری آلزایمر انواع ۴ و ۵ از مولکول‌های آمیلوئید بتا مخصوص شوند. حرف D نمایانگر اسید‌آمینه اسپیراتات، حرف E معرف بینان اسید‌آمینه گلوتامات است که پس از فسفوریل‌اسپیرون به شکل pE دیده می‌شود و حرف L معرف اسید‌آمینه لوسین است. حرف P نمایانگر فسفوریله شدن بنیان سرین در مولکول آمیلوئید بتا در مرحله بالینی بیماری می‌باشد.

الیگومرهای آمیلوئید بتا

در حالی که پیتیدهای مونومر نقطه شروع و تشکیل رشته‌های آمیلوئید بتا نقطه پایان هستند، واسطه‌هایی نیز وجود دارند که وضعیت ساختاری بین این دو را نشان می‌دهند. آن‌ها یا در طول تشکیل رشته‌ها حاصل می‌شوند یا از نظر ساختاری حد واسطه شامل مونومر و رشته‌ها می‌باشند. این حد واسطه شامل پروتوفیبریل یا الیگومرهای با وزن مولکولی کوچک و بزرگ هستند که در مغز بیماران آلزایمری وجود دارند (۱، ۴۳). چندین نوع الیگومر خاص از آمیلوئید بتا مانند انواع دایمیر، تریمر، A β *56 و گلوبولومر با ویژگی‌های

معمولًاً شروع به تشکیل می‌کنند. در فاز ۲، ناحیه قشر قدیمی^{۴۸} مانند قشر انتورینال^{۴۹}، هیپوکامپ^{۵۰} و شکنج سینگولی^{۵۱} بیشتر در گیر می‌شوند. در فاز ۳، پلاک‌ها در استریاتوم^{۵۲}، هیپوکامپ، تalamوس و مغز جلویی قاعده‌ای^{۵۳} قابل تشخیص هستند. در فاز ۴، پلاک‌های بیشتری در مغز میانی^{۵۴} و بصل النخاع^{۵۵} وجود دارد و سرانجام پلاک‌ها در فاز ۵ در مخچه^{۵۶} و پل مغز^{۵۷} دیده می‌شوند (تصویر ۵)-(۱).

به طور مشابهی در مرحله ۱ CAA در رگ‌های قشری و لپتومنزثیال^{۵۸} ناحیه قشر مخ شروع می‌شود، سپس در مرحله ۲، به ناحیه آلوكورتیکال و مخچه توسعه پیدا می‌کند. در مرحله ۳، رسوب آمیلوئید بتا در رگ‌های عقده‌ای قاعده‌ای^{۵۹}، دیانسفالون^{۶۰}، ساقه مغز^{۶۱} و ماده سفید^{۶۲} دیده می‌شود (تصویر ۵)-(۱).

مکانیسم تجمع آمیلوئید بتا وابسته به سن در مغز

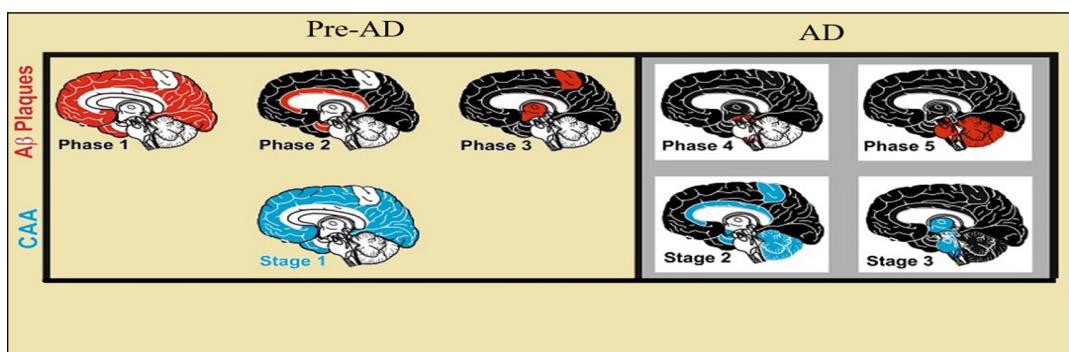
تجمع خارج سلولی آمیلوئید بتا نتیجه عدم تعادل در تولید و پاکسازی آن از بافت مغز است (۲۰، ۶، ۱۲). مقادیر زیاد APP در مغز به طور مداوم به آمیلوئید بتا متabolیزه می‌شود. در مراحل اولیه شروع بیماری آزمایمر، غلظت آمیلوئید بتا در مایع مغزی-نخاعی شروع به کاهش می‌کند در حالی که غلظت A β 42 در بافت مغز در حال افزایش است و این نشان دهنده کاهش انتقال آمیلوئید بتا از بافت مغز به مایع مغزی-نخاعی و به عبارت دیگر کاهش پاکسازی آن است. مکانیسم دیگر، تغییر در نسبت A β 40 به A β 42 در داخل مغز و یا هرگونه تغییر در تولید مایع مغزی-نخاعی و یا مولکول‌های بافری یا چاپرون مانند ApoE و کلاسترین که آمیلوئید بتا را تعدیل می‌کنند، احتمالاً منجر به تجمع آمیلوئید بتا و

پلاک‌های آمیلوئید بتا

پلاک‌های آمیلوئید، تجمعات خارج سلولی پپتید آمیلوئید بتا هستند که در همه نواحی مغزی بیماران آزمایمری یافت می‌شوند (۴۴). اگرچه الیگومرها عمده ترین گونه‌های سمی آمیلوئید بتا هستند، الیگومرها و قطعات محلول رشته‌های بلندی را تشکیل می‌دهند که بیشتر تجمع می‌یابند و رسوبات نامحلولی را در فضای خارج سلولی تشکیل می‌دهند. این رسوبات به دو صورت پلاک‌های منتشر^{۴۶} که حاوی رشته نیستند و پلاک‌های مرکز^{۴۷} از نوع رشته‌ای که احتمالاً به وسیله انسواع غیررشته‌ای منتشر احاطه شده‌اند، وجود دارند (۴۴، ۳۵، ۴۶). اکثر مطالعات آزمایشگاهی و بالینی بر روی نوع رشته‌ای مرکز بوده و شواهد زیادی آمیلوئید رشته‌ای را علت آسیب سیناپسی می‌دانند (۶). بیماری آزمایمر به وسیله پلاک‌های آمیلوئید بتا و تجمعات داخل نورونی تأثیر مشخص می‌شود که معقولاً مرتبط با CAA است (۱). CAA در تمام انسواع رگ‌ها به ویژه موبرگ‌ها وجود دارد. لازم به ذکر است که پلاک‌ها و CAA فقط خاص مرحله علامت‌دار بیماری نیستند و در افراد با عدم دمانس نیز دیده می‌شوند (۱). علی‌رغم وضعیت بالینی بیماران، تمام مواردی که پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز تشخیص داده می‌شود با بیماری زایی آزمایمر مرتبط می‌باشد (۱).

توزیع آناتومی آمیلوئید بتا در مغز بیماران آزمایمری

مراحل بیماری آزمایمر به دو مرحله پیش‌بالینی و مرحله علامت‌دار تقسیم می‌شود. پلاک‌های آمیلوئیدی ابتدا در ناحیه قشر جدید و در فاز ۱ بیماری زایی آمیلوئید



تصویر ۵- پیشرفت و توسعه پراکنده‌گی آناتومیکی پلاک‌های آمیلوئید بتا در نواحی مختلف قشر مخ (به رنگ قرمز در نیمکره‌های مخ ردیف بالا) و رسوب آمیلوئید بتا در رگ‌های نواحی قشری مغز (به رنگ آبی در نیمکره‌های مخ ردیف پایینی) با در نظر گرفتن مراحل مختلف پیشرفت بیماری در مراحل پیش‌بالینی و علامت‌دار بیماری آزمایمر نشان داده است. توضیح پراکنده‌گی‌ها در متن آمده است (۱).

⁴⁶ diffuse plaques

⁴⁷ cored plaques

⁴⁸ Allocortical

⁴⁹ Entorhinal cortex

⁵⁰ Hippocampus

⁵¹ Cingulate gyrus

⁵² Striatum

⁵³ Basal forebrain

⁵⁴ Midbrain

⁵⁵ Medulla oblongata

⁵⁶ Cerebellum

⁵⁷ Pons

⁵⁸ Cortical and leptomeningeal vessels

⁵⁹ Basal ganglia

⁶⁰ diencephalon

⁶¹ Brain stem

⁶² White matter

و فیزیولوژی، سیستم‌های محافظتی در برابر استرس اکسیدانتیو در سلول وجود دارد و سطح شکل‌گیری ROS در تعادل با ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول می‌باشد. اما وقتی سلول به مدت طولانی در معرض عوامل استرس زا مانند گرمای نور ماوراء بنفش، آمیلوئید بتا و غیره قرار گیرد یا سیستم‌های محافظتی و آنتی اکسیدانی بدن مختل شوند، این تعادل به هم خورد و باعث تجمع ROS در میتوکندری و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد. ROS تولید شده توسط میتوکندری طیف وسیعی از ماکرومولکول‌ها شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را هدف قرار می‌دهد و چون DNA میتوکندری فاقد هیستون است، بنابراین نسبت به استرس اکسیداتیو بسیار حساس‌تر و آسیب‌پذیرتر می‌باشد (۴۶). میتوکندری‌ها در بسیاری از فرایندهای سلولی مانند تولید ATP و انرژی، بقاء سلولی و آپوپتوز نقش دارند. بنابراین آمیلوئید بتا باعث کاهش تولید ATP و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود. پرسنیلین ۱ (PS1) و پرسنیلین ۲ (PS2) و دیگر پروتئین‌های گاما-سکرتاز علاوه بر غشاء سلولی در غشاء شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری نیز قرار دارند. این پروتئین‌ها آپوپتوز را به وسیله کاهش سطح بیان می‌دهند (۴۸). در تأیید این موضوع، نشان داده شد که مهار کننده‌های کاسپاز و بیان بالای پروتئین‌های ضدآپوپتوزی Bcl2، سمتی آمیلوئید بتا را در مosh‌های تاریخت بهبود می‌بخشد. صرف‌نظر از علل اولیه یا ثانویه، عدم عملکرد میتوکندری می‌تواند موجب پیشرفت بیماری آزادیمر شود. بنابراین بهبود عملکرد میتوکندری و مهار تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌دهنده می‌تواند یک راهبرد درمانی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری آزادیمر باشد (۴۵، ۴۸).

التهاب ایجاد شده توسط آمیلوئید بتا با واسطه سلول‌های میکروگلیا

میکروگلیاهای سد دفاعی اولیه در برابر پاتوژن‌های مهاجم و انواع دیگری از آسیب‌های بافت مغز هستند. سلول‌های میکروگلیا تحت شرایط بیماری‌زایی مانند بیماری‌های تحلیل برندۀ عصبی، ضربه و تومور فعلّ می‌شوند و در ناحیه آسیب تجمع پیدا می‌کنند (میکروگلیوزیس)^{۶۳} و بقایای سلول‌های آسیب دیده را از آن ناچیه پاک می‌کنند. یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که آمیلوئید بتا باعث آسیب و مرگ سلولی می‌شود، ایجاد التهاب با واسطه میکروگلیاهای می‌باشد (۴۷، ۴۹). پروتوفیریل‌های آمیلوئید بتا، میکروگلیاهای را فعل کرده و پاسخ‌های التهابی را تحریک می‌کنند و نوروتوکسین یا سایتوکین‌های آن‌ها را آزاد می‌کنند که همگی با تحریک نورون و مرگ سلول مرتبط هستند (۴۷، ۵۰). میکروگلیاهای فعل

کاهش پاکسازی آن در مایع مغزی-نخاعی می‌شود (۷). حذف آمیلوئید بتا خارج سلولی به وسیله آنزیمهای نپریلازین، آنزیم تجزیه کننده انسولین و P-گلیکوپروتئین انتقال دهنده آندوتیال با عملکرد چندگانه^{۶۴} و گیرنده برای محصولات دارای انتهای گلیکوزیله شده (RAGE)^{۶۵} و گیرنده شبه لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LRP1)^{۶۶} انجام می‌شود. تغییر در هر کدام از این پروتئین‌ها، تجزیه آمیلوئید بتا و انتقال آن به مایع مغزی-نخاعی را کاهش و منجر به تجمع آن در بافت مغز می‌شود (۷، ۱۳). مکانیسم سوم برای توضیح تجمع آمیلوئید بتا در مغز، تغییر در برش APP به علت جهش در زن آن طی مرحله پردازش است که منجر به ایجاد نوع زودرس و خانوادگی بیماری می‌شود و یا تولید گونه‌های مختلف آمیلوئید بتا در اثر پردازش متغیر APP می‌باشد (۱، ۷). استیلاسیون زن آلفا سکرتاز نیز احتمالاً منجر به کاهش فعالیت این آنزیم و تضعیف مسیر پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک می‌شود، در حالی که موجب افزایش فعالیت بتا-سکرتاز و در نتیجه تقویت مسیر پردازش تولید کننده آمیلوئید و تجمع آن می‌شود (۷، ۳۶).

مکانیسم سمیت آمیلوئید بتا

مطالعات اولیه در آزمایش‌های کشت بافت نشان داد که رشته‌های آمیلوئید بتا برای نورون‌ها بسیار سمی بوده و باعث مرگ کامل نورون‌ها در عرض ۲۴ ساعت مواجهه با آن‌ها می‌شود. به نظر می‌رسد که مکانیسم مرگ در این سلول‌ها در اثر آپوپتوز بوده و ناشی از اثرات اکسیداتیو آمیلوئید بتا می‌باشد (۷، ۴۵). آمیلوئید بتا از طریق مکانیسم‌های مختلفی باعث سمیت می‌شود. این مکانیسم‌ها شامل جذب آن‌ها به وسیله میکروگلیا و در نهایت ایجاد التهاب، تولید گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده (ROS)^{۶۷} و آسیب سیناپسی می‌باشد (۷، ۴۶، ۴۷). گفته می‌شود که آمیلوئید بتا با تغییرات میتوکندریایی، علایم آپوپتوز و آسیب محلول آمیلوئید بتا نیز می‌تواند برش و فسفوریلاسیون تأثیر را که هر دو فرایند برای تولید NFTs مهم هستند، کنترل کند (۷). بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که انواع غیر محلول آمیلوئید بتا زمینه‌ساز تشکیل NFTs و آسیب‌های ناشی از آن نیز خواهد بود.

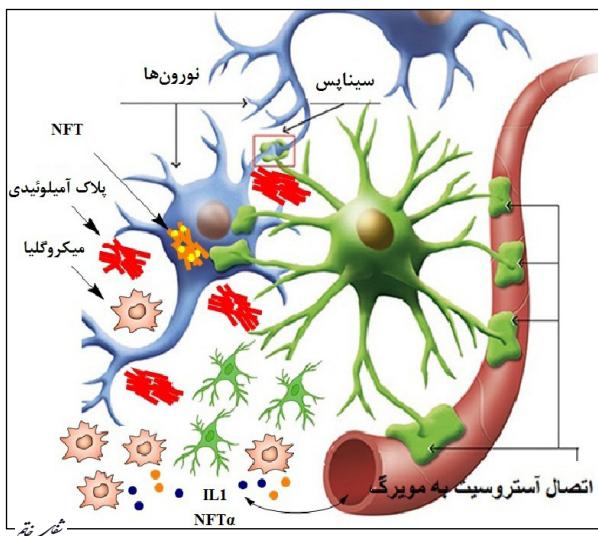
اختلال در عملکرد میتوکندری توسط آمیلوئید بتا

شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتا داخل نورونی می‌تواند وارد میتوکندری شده، زنجیره انتقال الکترون را تخریب و باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده، شامل رادیکال‌های هیدروکسیل (OH)، سوپراکسید (O2⁻)، و پراکسید هیدروژن (H2O2) شود (۴۵). در حالت طبیعی

^{۶۳} Polyfunctional endothelial transporter proteins P-glycoprotein

^{۶۴} Receptor for advanced glycation endproducts

^{۶۵} Low density lipoprotein-like Receptor



تصویر ۶- پاسخ التهابی موضعی ایجاد شده به وسیله آمیلوئید بتا. رسوپ آمیلوئید بتا باعث فعال شدن میکروگلیا و فراخواندن آستروسیت‌ها و سپس آزاد شدن مولکول‌های سایتوکین و کموکاین شده که برای نورون مضر می‌باشند.

اثر می‌گذارند و رسوپ آمیلوئید مغزی تحت شرایط التهابی افزایش می‌یابد. سایتوکین‌ها قادر هستند سبب افزایش mRNA، پروتئین و فعالیت آنزیمی بتا-سکرتاز شوند. تیمار آستروسیت‌های انسانی با mRNA TGF- β مربوط به APP را بالا برده و نیمه عمر پیام APP را افزایش می‌دهد. IL-1 α و IL-1 β روی افزایش سنتز APP تأثیر دارند (۴۰). بنابراین کنترل التهاب ایجاد شده به وسیله آمیلوئید بتا نیز می‌تواند یک هدف درمانی برای درمان بیماری آزمایمر باشد.

از بین رفتن عملکرد سیستم آندولیزوژومی اتوفاژی به وسیله آمیلوئید بتا

لیزوژوم‌ها در تجزیه پروتئین‌های بد تا خوده، انداmek‌های پیر و آسیب دیده از طریق مسیر اتوفاژی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند. فرایند اتوفاژی در بسیاری از بیماری‌های تحلیل برندۀ عصبی به‌ویژه آزمایمر و پارکینسون مختل می‌گردد و به عنوان یک عامل بیماری‌زاوی تلقی می‌گردد. شواهد زیادی نشان می‌دهند که نقص در سیستم لیزوژومی طی اتوفاژی با بسیاری از ویژگی‌های بیماری آزمایمر از جمله تجمع آمیلوئید بتا، تورم زواید عصبی، آپوپتوز و بیماری‌زاوی تائو مرتبط می‌باشد (۴۰، ۵۱).

تجمعات آمیلوئید بتا نامحلول می‌تواند به غشاء آندولیزوژوم و لیزوژوم آسیب وارد کرده و منجر به از بین رفتن عملکرد آن‌ها شود. همچنین از بین رفتن عملکرد لیزوژوم‌ها به عنوان یک فرایند اولیه پیری مغز در پستانداران، می‌تواند منجر به تجمع آمیلوئید بتا در

شده، باعث افزایش بیان تنوعی از گیرنده‌های سطحی شامل مولکول‌های اصلی ناسازگاری بافتی (MHC)^{۶۸} و گیرنده‌های کمپلمان می‌شوند (۴۹).

آمیلوئید بتا با ورود به میکروگلیاهای، مسیر واپسی به NF κ B را که برای ترشح سایتوکین لازم است، تحریک کرده و سپس با فعال شدن مسیر ERK MAPK^{۶۹} و ۴۰، ۲۱، التهاب باعث ترشح اینتلکوکین ۱ β نیز شده که عملکرد آن مخالف عمل BDNF^{۷۰} بوده و منجر به از بین رفتن خارهای سیناپسی می‌شود (۴۹). همچنین TNF α مترشحه از میکروگلیاهای فعال شده، باعث فسفوریلاسیون و بیان بالای گیرنده AMPA گلوتامات می‌شود که به نوبه خود، باعث سمیت تحریکی^{۷۱} و از بین رفتن خارهای سیناپسی می‌شود. بخش C-ترمینال مولکول APP نیز که در پلاک‌های پیری دیده می‌شود، می‌تواند تورم آستروسیتی و مرگ نورونی را القاء کند (۴). با این وجود، در برخی مواقع نقش میکروگلیا مفید است و میکروگلیاهای فعال شده می‌توانند به وسیله افزایش فاگوسیتوز آمیلوئید بتا و در نتیجه با تجزیه و پاکسازی آن از تجمع آمیلوئید بتا کم کنند و A β 42 به وسیله نپریلایزین و آنزیم تجزیه کننده انسولین تجزیه می‌شوند. آنزیم اخیر، یک متالوپروتئاز آزاد شده به وسیله میکروگلیا و دیگر سلول‌های نورونی است و فعالیت آنزیمی آن به وسیله وقایع التهابی مانند تحریک ناشی از لیپو پلی ساکاریدها افزایش می‌یابد. میکروگلیاهای همچنین یکسری عوامل محلول مانند عامل رشد عصبی مشتق از میکروگلیا (GDNF)^{۷۲} را که برای بقاء نورون مفید است، ترشح می‌کنند (۴۷، ۵۰).

سلول‌های عصبی در پاسخ به آسیب‌های وارد شده توسط آمیلوئید بتا، مولکول‌های جاذب شیمیایی یا کموکاین‌ها را تولید می‌کنند که باعث فراخوانی آستروسیت‌ها می‌شود (آستروسیتوزیس)^{۷۳}. تحت شرایط خاص مانند استرس‌های مزمن، تجمع آستروسیتی ایجاد شده باعث پیشرفت التهاب عصبی و سمیت نورونی ناشی از نیتریک اکساید می‌شود. همچنین آستروسیت‌ها در پاسخ به استرس‌های مزمن، بتا-سکرتاز را بیان کرده و می‌توانند منشاء تشکیل آمیلوئید بتا باشند (تصویر ۶-۴۰).

سایتوکین‌های التهابی شامل IL-6، IL-8، TNF- β و پروتئین التهابی ماکروفاز (MIP-1 α)^{۷۴} در بیماران آزمایمری نسبت به افراد کنترل بیان بیشتری دارند. سایتوکین‌های پیش التهابی روی تشکیل آمیلوئید بتا نیز

⁶⁸ Major Histocompatibility Complex

⁶⁹ Extracellular signal-regulated kinase

⁷⁰ Brain-derived neurotrophic factor

⁷¹ Excitotoxicity

⁷² Glial-derived neurotrophic factor

⁷³ Astrocytosis

⁷⁴ Macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)

سلولی ۱ و ۲ یا (ERK1,2) و کیناز گلیکوزن سنتاز ۳ بتا (GSK3 β)^{۷۷} اثرات مخربی بر نورون می‌گذارد. بنابراین کالپین از طریق تغییر در مسیر پیامرسانی داخل سلولی NFTs می‌تواند باعث فسفوریلاسیون نابجایی تأوی و تشکیل NFTs نیز شود (۵۱). به این ترتیب جهش در پرسنیلین ۱ و به دنبال آن اختلال در عملکرد آنژیم کالپین می‌تواند به طور مستقل از پردازش پروتولیک APP و از طریق اختلال در عملکرد لیزوژوم و کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا یا از طریق تغییر اهداف سکرتازی پرسنیلین و در نتیجه تغییر متabolیت‌های آن منجر به ایجاد آزادیمر نوع خانوادگی شود (۴، ۱۴).

پروتئین تأوی و نقش آن در بیماری آزادیمر

تأوی یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP) است که به طور عمده در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (۵۲)، بهویژه در آکسون و به مقدار کمتر در جسم سلولی و دندریت (۳، ۴) یافت می‌شود. تأوی همچنین به مقدار خیلی کم در سلول‌های آستروسیت و اولیگو دندروسیت نیز بیان می‌شود (۵۲). این پروتئین ۳۵۲ تا ۴۴۱ آمینواسید طول داشته و از یک ژن منفرد به نام MAPT مشتق می‌شود (۳، ۵۲). این پروتئین شامل یک ناحیه انتهایی آمینی و سپس دو ناحیه غنی از پرولین و یک ناحیه کربوکسی می‌باشد که شامل تکرارهای اتصال به میکروتوبول است (۳، ۵۲). چندین جهش در ژن تأوی شناخته شده که منجر به نوع دیگری از دمانس به نام دمانس پیشانی-گیجگاهی خانوادگی با عالیم پارکینسون مرتبط با کروموزوم ۱۷ (FTDP-17^{۷۸}) می‌شود (۱۴، ۵۲). این بیماری نیز یک زیر گروه از بیماری‌های تحلیل برنده عصبی است (۱۴). تأوی اساساً در تنظیم پایداری میکروتوبول و همچنین انتقال آکسونی محموله‌های مولکولی بین جسم سلولی و سیناپس‌های دور نقش دارد (۴، ۵۲). تأوی همچنین به عنوان یک پروتئین داربستی^{۷۹} اختصاصی عمل می‌کند و بدین وسیله در گرفتن بخشی از پیام‌های مختلف و در هدایت آبشار پیامرسانی نقش دارد (۴). در کنار نقش آن به عنوان یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول، تأوی موقعیت‌های سلولی و عملکردی دیگری نیز دارد (۵۲). سمتی مرتبط با تأوی در بیماری آزادیمر، ناشی از موقعیت اشتباه آن در جسم سلولی یا دندریت و یا فسفوریلاسیون زیاد آن می‌باشد که موجب میان‌کنش آن با مولکول‌های نابجا می‌شود (۴).

فسفوریلاسیون تأوی

فسفوریلاسیون پروتئین تأوی یکی از عمدترین تغییرات پس از ترجمه است که با تنظیم دقیق عملکرد فیزیولوژیک تأوی مرتبط است (۴، ۵۴). الگوی فسفوریلاسیون فیزیولوژیکی تأوی موقعیت داخل سلولی

مغز شود. با توجه به اینکه مسیر اتفاژی یکی از روش‌های حذف آمیلوئید بتا داخل سلولی می‌باشد، از بین رفتن لیزوژوم‌ها می‌تواند منجر به کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا و در نتیجه الیگومریزه شدن آن‌ها و القاء سمیت ناشی از آن‌ها شود. از طرف دیگر اختلال در عملکرد لیزوژوم می‌تواند موجب اختلال در مسیر اتفاژی و تجمع اندامک‌های پیر و آسیب دیده مانند میتوکندری و آزاد شدن عوامل مربوط به مرگ سلولی و تجمع واکوئل‌های اتفاژی شود (۱۴).

در مراحل اولیه بیماری آزادیمر واکوئل‌های اتفاژی نقش محافظتی دارند و موجب حذف آمیلوئید بتا می‌شوند، اما وقتی بار سمیت آمیلوئید بتا افزایش می‌یابد نقش در تجزیه و نشت پروتئین‌های لیزوژومی از واکوئل‌های اتفاژی غیرطبیعی، موجب تخریب نورونی می‌شود که نشان‌دهنده عملکرد مخرب آن‌ها در بیماری آزادیمر می‌باشد (۴). مطالعات در مورد علل بیماری در بیماران آزادیمری پس از مرگ نیز نشان داده است که هیدرولیز لیزوژومی در اطراف پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز افزایش یافته بود (۱۴).

همانطور که قبلاً اشاره شد پرسنیلین ۱ و ۲، اجزای کاتالیک کمپلکس گاما سکرتاز هستند. علاوه بر نقش آن‌ها در پروتولیز پروتئین‌های عرض غشایی نوع ۱ بهویژه APP، در عملکردهای دیگری نیز شامل پیامرسانی سلولی، هومئوستاز کلسیم داخل سلولی، انتقال بین آندوزوم و لیزوژوم و اتفاژی نیز نقش دارند. یکی از عملکردهای مستقل از عمل سکرتازی آنژیم پرسنیلین ۱ این است که به عنوان یک مولکول چاپرون در شبکه آندوپلاسمی برای پمپ پروتون موجود در غشاء آندوزوم و لیزوژوم و تنظیم pH داخل آن‌ها عمل می‌کند (۳۲). جهش در این آنژیم که در نوع خانوادگی بیماری آزادیمر دیده می‌شود، علاوه بر تغییر در فعالیت کاتالیک آن، از طریق از بین رفتن عملکردهای دیگر نیز موجب پیشرفت بیماری آزادیمر می‌شود (۱۷، ۳۲). به عنوان مثال جهش در آن به علت ایجاد نقش در اسیدی شدن لیزوژوم و آندوزوم موجب بالا رفتن pH و از بین رفتن عملکرد تجزیه‌ای آن می‌شود. همچنین نقش در این آنژیم از طریق کاهش ذخیره کلسیم و یا افزایش آزادسازی کلسیم از شبکه آندوپلاسمی و لیزوژوم، موجب افزایش کلسیم داخل سلولی و فعل شدن آنژیم‌های وابسته به کلسیم مانند کالپین^{۷۵} بهویژه کالپین ۱ و ۲ می‌شود. مولکول‌های هدف آنژیم کالپین شامل پروتئین‌های اسکلت سلولی، پروتئین‌های پیامرسانی، پروتئین‌های سیناپسی و عوامل رونویسی هستند. کالپین از طریق افزایش فعالیت کیناز وابسته به سایکلین ۵ یا CDK5^{۷۶}، کیناز تنظیم شده به وسیله سیگنال خارج

⁷⁸ Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17

⁷⁹ Scaffold protein

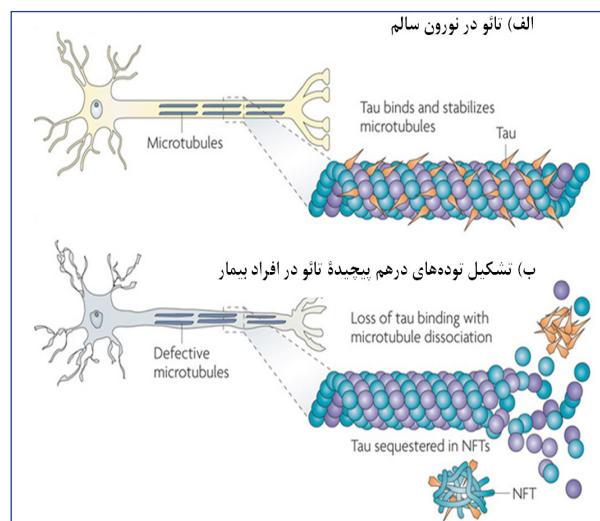
دارد. همه آن‌ها به صورت بالقوه توانایی فسفوریله شدن دارند ولی در وضعیت بیماری، این بنیان‌ها سه بار بیشتر از تائو موجود در مغز طبیعی فسفوریله می‌شوند. برخی جایگاه‌ها با درجه بیشتری از شرایط فیزیولوژی فسفوریله می‌شوند و برخی جایگاه‌ها به صورت جدید فسفوریله می‌شوند (۳، ۵۶). فسفوریلاسیون‌های غیرطبیعی از اتصال تائو به میکروتوپول ممانعت می‌کنند که از یک طرف منجر به دپلیمریزاسیون و از بین رفتن آن می‌شود و از طرف دیگر منجر به تشکیل گونه‌هایی از تجمعات سمی تائو از الیگومر تا فیبریل شده و در نهایت منجر به رسوب آن به صورت NFT می‌شود (۵۲، ۳). شواهدی وجود دارد که فسفوریلاسیون تائو احتمالاً به وسیله APP میانجی‌گری می‌شود (۶).

گفته می‌شود که تائو سمت تحریکی وابسته به گیرنده NMDA^{۸۲} را از طریق کیناز Fyn که از خانواده تیروزین کینازهای Src است، به یک روش وابسته به فسفوریلاسیون میانجی‌گری می‌کند (۳، ۶، ۵۷). نکته جالب این است که خود Fyn به وسیله اتصال الیگومرهای آمیلوئید بتا به پروتئین‌های پریونی فعال می‌شود (۶، ۱۳). فسفوریلاسیون تائو باعث میان‌کنش آن با Fyn می‌شود. تائو موجود در دندربهای، Fyn را در دندربهای و جایگاه پسیناپسی قرار می‌دهد و در آنجا زیر واحدی از گیرنده NMDA به نام GluN2B را فسفوریله کرده و موجب افزایش عملکرد آن می‌شود (۶). بنابراین قرار گیری نابهای تائو، فسفوریلاسیون و میان‌کنش آن با Fyn در دندربهای، همگی در ایجاد بیماری آلزایمر دخالت دارند (۵۸، ۵۹).

mekanisem‌های هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو

mekanisem‌های کلیدی مسئول هایپرفسفوریلاسیون تائو به طور دقیقی مشخص نشده است اما به احتمال زیاد ناشی از بر هم خوردن تعادل بین کینازها و فسفاتازهایی است که فسفوریلاسیون تائو را تنظیم می‌کند (۴، ۶۱) (۴). بر اساس تشابه ظاهری بیماری نیمان‌پیک نوع C^{۸۳} با آلزایمر، فرض شده است که نقص در سیستم اتوفاژی-اندولیزوژومی احتمالاً مبنای فعالیت غیرطبیعی آنزیم‌های کنترل‌کننده فسفوریلاسیون تائو باشدند (۴). از آنجا که نه در بیماری آلزایمر و نه در بیماری نیمان‌پیک، جهشی در تائو رخ نداده است، به نظر می‌رسد که تخریب لیزوژوم در این بیماری‌ها نتیجه عدم تنظیم فعالیت کینازها و فسفاتازهای تائو باشد. بسیاری از این آنزیم‌ها در آبشارهای پیامرسانی سلولی مختلفی نقش دارند و غشاهاي آندوزومی به عنوان سطوح پیامرسانی عملکرد تنظیمی مهمی دارند. بنابراین نقص در سیستم آندوزومی-اتوفاژی می‌تواند حداقل مسئول بخشی از فعالیت نابهای آنزیم‌های

آن را تعیین می‌کند (۶). در بیماری‌های تحلیل برندۀ عصبی از جمله آلزایمر، فسفوریلاسیون‌های غیرطبیعی تائو عملکرد طبیعی آن را مختل کرده و منجر به تشکیل خود تجمعی به صورت رشته‌های نامحلولی به نام رشته‌های ماربیچی جفت (PHF)^{۸۴} می‌شود، که در نهایت توده‌های در هم پیچیده داخل نورونی را تشکیل می‌دهند (تصویر ۷-۴، ۵۲). فسفوریلاسیون تائو برای تشکیل NFT ضروري است (۷). فسفوریلاسیون تائو به وسیله چندین کیناز، از جمله CDK5 و GSK3β تنظیم می‌شود. این دو کیناز به وسیله آمیلوئید بتا خارج سلولی فعال می‌شوند (۷). همچنین مسیرهای برش تائو از جمله GSK3β، کاسپاز ۳، کاسپاز ۹ و کالپین به وسیله گونه‌های آمیلوئید بتا محلول فعال می‌شوند (۷). بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که بین آمیلوئید بتا و تائو در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر ارتباطات متقابلی وجود دارد (۵۵).



تصویر ۷-۱- فسفوریله شدن تائو و تشکیل NFT. الف) در نورون‌های افراد سالم تائو با میکروتوپول در ارتیباط بوده و موجب تشکیل منظم میکروتوپول‌ها می‌شود. ب) در افراد با بیماری آلزایمر، تائو دچار هایپرفسفوریلاسیون می‌شود و تجمعات نامحلول (NFTs) را تشکیل می‌دهند و ساختار میکروتوپول و به تبع آن نورون و سیناپس‌ها دچار تخریب خواهد شد (۶۰).

به تازگی مطالعاتی نشان داده است که پیشرفت تخریب نورونی ناشی از تشکیل رشته (NFD)^{۸۵} در نواحی قشری مغز ارتیباط نزدیکی با اختلال شناختی در بیماری آلزایمر دارد و این موضوع از نقش مرکزی تائو در ایجاد بیماری آلزایمر حمایت می‌کند (۵۲). یک دلیل علیه نقش حیاتی پلاک‌های آمیلوئید بتا این است که رشته‌های در هم پیچیده نورونی یا NFTs ارتباط بیماری‌زایی بهتری با پیشرفت بالینی بیماری نسبت به پلاک‌ها دارند (۱). عامل تشخیصی که تائو طبیعی را از نوع مشاهده شده در بیماری آلزایمر جدا می‌کند، هایپرفسفوریله شدن آن است (۳). طولانی‌ترین ایزوفرم تائو انسانی؛ ۸۰ بنیان سرین و ترئونین و ۵ بنیان تیروزین

^{۸۰} Paired helical filaments

^{۸۱} Neurofibrillary degradation

^{۸۲} N-methyl D-aspartate receptor

^{۸۳} Niemann picks disease type-C

تغییر در تعداد گیرنده‌های AMPA مربوط به ناقلین عصبی^{۸۰} گلوتامات میانجی‌گری می‌شود. این تغییرات با تغییر در شکل و تعداد خارهای دندritی همراه است که پلاستیسیتی ساختاری^{۸۱} نامیده می‌شود. تغییر در ظاهر خارها بر روی ویژگی‌های عملکردی نورون تأثیر می‌گذارد. افزایش در اندازه خار کمک می‌کند که تعداد گیرنده‌های بیشتری را در خود جای دهد. از بین رفتمن خارها در بسیاری از اختلالات تحلیل برنده عصبی دیده می‌شود (۶).

واسطه کلیدی تغییر در تراکم خارها، عامل رشد مشتق از مغز یا BDNF می‌باشد. تنظیم کننده اصلی پلاستیسیتی ساختاری، آنزیم GSK3β است که هدف بسیاری از داروهای روانپردازی است. فرایند LTP که ارتباط مستقیمی با پلاستیسیتی سیناپسی دارد، منجر به مهار GSK3β می‌شود و در نتیجه پلاستیسیتی ساختاری یا تعداد و تراکم خارهای دندritی را افزایش می‌دهد (۶). بنابراین با از بین رفتمن خارهای دندritی، سطح کاهش می‌باید در حالی که آنزیم GSK3β افزایش می‌باید و زمینه را برای فسفوریلاسیون پروتئین تائو نیز مهیا می‌کند.

از بین رفتمن خارها می‌تواند به علت عوامل مربوط به خود نورون یا عوامل خارج از نورون ایجاد شود. از عوامل مربوط به خود نورون می‌توان به حذف آوران‌ها و ورودی‌های حسی به نورون اشاره کرد که باعث از بین رفتمن کامل دندritی یا جایگزینی کامل خارها در نواحی قشری می‌شود (۶). تائو بسیار فسفوریل شده نیز که خود نتیجه فرایند آمیلوئیدزایی در بیماران آلزایمری است احتمالاً با از بین رفتمن خارها در ارتباط باشد (۹۰، ۵۹). از عوامل خارج نورون هم می‌توان ضربه و التهاب را نام برد. التهاب باعث ترشح اینترلوکین ۱-بتا می‌شود که از عمل BDNF جلوگیری کرده و منجر به از بین رفتمن خارها می‌شود. TNFα ترشح شده از میکروگلیاهای فعل شده، منجر به فسفوریلاسیون و بیان بالای گیرنده‌های AMPA گلوتامات می‌شود که به نوبه خود موجب سمیت تحریکی می‌شود (۶).

مکانیسم مولکولی همکاری آمیلوئید بتا و تائو در بیماری آلزایمر

از آنجا که ارتباط متقابلی بین دو مولکول آمیلوئید بتا و تائو وجود دارد، این دو مولکول به صورت مستقل از هم عمل نمی‌کنند (۳، ۵۵، ۶۴). موش‌های تاریخت دارای جهش در ژن‌های APP، پرسنیلین ۱ و پروتئین تائو باعث ایجاد رسب آمیلوئید بتا قبل از ظاهر شدن اثرات بیماری‌زایی NFT می‌شوند. محققین همچنین نشان داده‌اند که کاهش دادن سطح آمیلوئید بتا به

کنترل کننده فسفوریلاسیون تائو باشد (۵۴).

عملکرد غیرطبیعی سیستم‌های آندولیزومی-اتوفازی با واسطه اختلال در پاکسازی گونه‌های سمی تائو نیز باعث تجمع این گونه‌های سمی می‌شود. به علاوه در مدل‌های موس آلزایمری (بدون تائو جهش یافته)، تجمع داخل سلولی الیگومرهای آمیلوئید بتا باعث نقص در سیستم آندولیزومی-اتوفازی می‌شود که این تغییر با افزایش اولیه تائو فسفوریله شده غیرطبیعی همزمان بود (۴). فرضیه‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی مقدم بر تشکیل NFT هستند. با این وجود تحلیل عصبی، از بین رفتمن سیناپس و علایم شناختی در بیماران آلزایمری بیشتر با تشکیل و توسعه NFT نسبت به رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی مرتبط است (۴۴).

تخرب سیناپس‌های عصبی در اثر آمیلوئید بتا و تائو

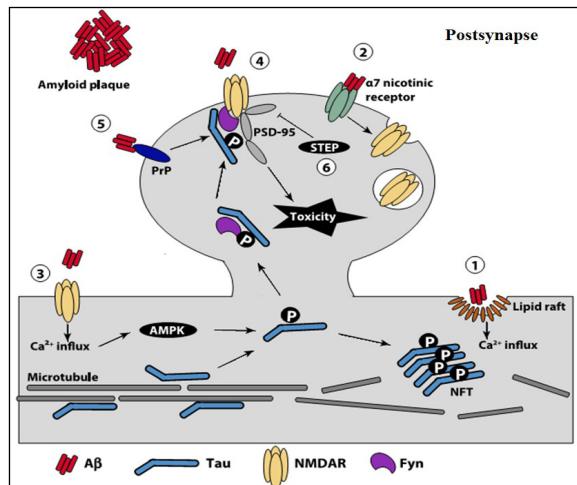
یکی دیگر از ویژگی‌های بیماری آلزایمر تخریب سیناپس‌های عصبی است که احتمالاً اساس از دست دادن حافظه در این بیماری می‌باشد (۳۷، ۳۸، ۶۲). صرف‌نظر از وضعیت اجتماعی و آموزشی افراد، تعداد بسیار کمی از افراد جامعه از نقص حافظه و استه به سن در امان خواهند بود. اما در بیماری آلزایمر، یک نوع نقص حافظه شدید و تسریع شونده وجود دارد و به محض اینکه شروع شود به سرعت سیر بیماری‌زایی را طی می‌کند به نحوی که این وضعیت در افراد مسن طبیعی دیده نمی‌شود (۲، ۳۹). امروزه با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و رنگ‌آمیزی ایمونوھیستوشیمی برای نشانگرهای سیناپسی، کاهش قابل توجهی در تراکم سیناپسی نواحی قشر مخ و هیپوکامپ مغز بیماران آلزایمری نشان داده شده است (۲). همچنین از بین رفتمن اجزاء پیش‌سیناپسی (۲، ۶) و پس‌سیناپسی به کمک روش‌های مذکور آشکار شده است (۲). کاهش اولیه در تعداد و تراکم سیناپس با از دست دادن جسم سلولی نورون تناسب ندارد که این موضوع نشان می‌دهد از دست دادن پایانه‌های سیناپسی مقدم بر از دست دادن نورون می‌باشد. ویژگی تخریب حافظه در بیماران آلزایمری، اختلال در توانایی تثبیت حافظه‌های جدید است. در حالی که توانایی بازخوانی اطلاعات از گذشته دور حفظ می‌شود و این وضعیت مشابه با فراموشی ناشی از آسیب لوب گیجگاهی^{۸۴} و تخریب دو طرفه هیپوکامپ^{۸۵} است (۲). بنابراین این احتمال را تقویت می‌کند که نقص حافظه و استه به سن با کاهش پلاستیسیتی سیناپسی هیپوکامپ در ارتباط است (۳۷، ۶۳). بخشی از پلاستیسیتی نورونی به وسیله

^{۸۴} Temporal lobe amnesia

^{۸۵} Bilateral hippocampal damage

^{۸۶} Neurotransmitter

^{۸۷} Structural plasticity



تصویر ۸- الگومرها و پروتوفیبریل های آمیلوئید بتا سمیت خود را در سیناپس از طریق اتصال به سطح سلول و اختلال در گیرنده های عملکردی اعمال می کند و باعث تخریب سیناپس در محل خارهای دندریتی می شوند. (۱) اتصال آمیلوئید بتا به غشاء پلاسمایی ناحیه لیپیدرفت منجر به ورود کلسیم به داخل سلول و فعال شدن کینازهای پایین دست دخیل در فسفوریلاسیون تائو می شود. (۲) آمیلوئید بتا از طریق اتصال به گیرنده ^{۰۷}Nicotinی استیل کولین باعث اینترنالیزه شدن NMDA و بدین وسیله تعادل بین فعالیت سیناپسی را از بین Fyn و باعث کشیده شدن تعادل به سوی گیرنده NMDA خارج سیناپسی می شود. (۳) فعال شدن گیرنده NMDA خارج سیناپسی به وسیله گیرنده بتا، باعث ورود کلسیم به نورون شده که آن هم به نوبه خود کیناز AMPK را فعال می کند. کیناز فعال شده، تائو موجود در دندریت را فسفوریله می کند که نه فقط باعث جدا شدن آن از میکروتوبول شده بلکه اتصال آن را به Fyn افزایش داده و منجر به مهاجرت تائو و Fyn به خار دندریتی می شود. تحت شرایط فیزیولوژیک، تائو نقش مهمی در کشاندن Fyn به خارهای دارد و در آنجا زیر واحد NMDA از گیرنده GluN2B و القاء سمیت تحریکی می شود. (۴) در داخل خار دندریتی، Fyn گیرنده NMDA را فسفوریله کرده و میان کشیده شدن آن را با PSD-95 میانجی گری می کند که برای سمیت آمیلوئید بتا مورد نیاز است و در حضور سطح بالایی از آمیلوئید بتا گیرنده NMDA بسیار فعال شده و باعث سمیت پایین دست می شود. (۵) به علاوه، اتصال مستقیم آمیلوئید بتا به بروتین های پروتئینی Fyn را فعال می کند تا گیرنده NMDA را فسفوریله کند. (۶).

سمیت پایین دست خار دندریتی و ناحیه سیناپس می شود که در نهایت منجر به تخریب سیناپس می گردد (۳، ۶۳). به علاوه اتصال مستقیم آمیلوئید بتا به پروتین های پروتئینی (PrPc) (Fyn) نیز Fyn را فعال می کند تا گیرنده NMDA را فسفوریله کند. به محض پیشرفت بیماری، آمیلوئید بتا می تواند فسفاتاز Fyn را به نام ^{۹۰}STEP ^{۹۱}فعال کند که Fyn را غیرفعال کرده و منجر به از بین رفتن سیناپس و جمع شدن خار دندریتی شود (تصویر ۸)-(۳). در مجموع این یافته ها نشان می دهد که احتمالاً آمیلوئید بتا در بیماری زایی آلزایمر به عنوان مашه تفنگ عمل کرده و تائو نقش گلوله ای را بازی می کند که ضربه می زند (۶۶).

تجمع آمیلوئید بتا یک آبشار بیماری زایی را به راه می اندازد که منجر به تشکیل NFT و دیگر عوامل بیماری زایی شود و به این ترتیب، تشکیل NFT و دیگر گونه های سمی آمیلوئید بتا مانند الگومرها و همچنین شروع آبشارهای آپوپتوزی دیگر منجر به آسیب نورونی وسیع و مرگ سلولی و سپس علایم بالینی مرتبط با بیماری آلزایمر می شود (۴۴، ۵۹، ۶۷).

^{۸۸} Lipid raft

^{۸۹} Adenosine monophosphate-activated protein kinase

وسیله ایمونو تراپی از بیماری زایی تائو جلوگیری می کند و مشکلات مربوط به حافظه فضایی را از بین می برد (۷). بنابراین می توان نتیجه گیری نمود که تشکیل آمیلوئید بتا مقدمه ای برای اثرات بیماری زایی تائو می باشد و جلوگیری از تشکیل آمیلوئید بتا می تواند به کاهش تشکیل تائو منجر شود. اگرچه پروتئین تائو در مسیر ایجاد بیماری آلزایمر، در پایین دست آمیلوئید بتا قرار گرفته است (۳، ۷)، اما شواهدی نیز وجود دارد که نشان داده اند مولکول تائو در القاء آبشار پیام رسانی ناشی از آمیلوئید بتا نقش دارد (۳).

الیگومرها آمیلوئید بتا اثر سمیت خود را در سیناپس از طریق تعدادی از مکانیسم ها اعمال می کنند. اتصال آمیلوئید بتا به غشاء پلاسمایی در نواحی لیپیدرفت ^{۸۸} غشاء که غنی از کلسیترول و اسفنگوکولیپید هستند منجر به ورود کلسیم به داخل سلول و فعال شدن کینازهای پایین دست دخیل در فسفوریلاسیون تائو می شود (۶۳، ۶۵). آمیلوئید بتا از طریق اتصال به گیرنده ^{۰۷}Nicotinی، تعادل گیرنده های NMDA را در جایگاه پس سیناپسی کاهش داده و بدین وسیله تعادل بین فعالیت NMDA سیناپسی و خارج سیناپسی را از بین NMDA می برد و باعث کشیده شدن تعادل به سمت خارج سیناپسی می شود (۷).

مواجهه نورون ها با الیگومرها آمیلوئید بتا، باعث به داخل کشیده شدن گیرنده های NMDA شده و بیان سیناپسی آن ها کاهش می یابد که این امر منجر به کاهش ورود کلسیم به خارهای دندریتی و در نتیجه باعث چروکیده شدن خار و جمع شدن آن می شود (تصویر ۸)-(۲، ۳، ۳۷، ۴۳).

همچنین فعال شدن گیرنده NMDA خارج از محل خار سیناپسی به وسیله آمیلوئید بتا باعث ورود کلسیم به نورون شده که آن هم به نوبه خود کیناز AMPK را فعال می کند. این کیناز پس از فعال شدن، تائو دندریتی را فسفوریله می کند که نه تنها باعث جدا شدن آن از میکروتوبول شده بلکه اتصال آن را به Fyn افزایش داده و منجر به مهاجرت تائو و Fyn به خار دندریتی و ناحیه سیناپس می شود (۳).

تائو نقش مهمی در کشاندن کیناز Fyn به خارها دارد و در آنجا زیر واحد GluN2B گیرنده NMDA را فسفوریله کرده که باعث فراخوانده شدن PSD-95 ^{۹۰} و القاء سمیت تحریکی می شود. بدین ترتیب در داخل خار دندریتی، کیناز Fyn گیرنده NMDA را فسفوریله کرده و میان کشیده شدن آن را با PSD-95 میانجی گری می کند که برای سمیت آمیلوئید بتا مورد نیاز است و در حضور سطح بالایی از آمیلوئید بتا میکروتوبول شده بلکه اتصال آن را به Fyn بسیار فعال شده و باعث تائو نقش مهمی در کشاندن کیناز Fyn به خارها دارد و در آنجا زیر واحد GluN2B گیرنده NMDA را فسفوریله کرده که باعث فراخوانده شدن PSD-95 ^{۹۰} و القاء سمیت تحریکی می شود. بدین ترتیب در داخل خار دندریتی، کیناز Fyn گیرنده NMDA را فسفوریله کرده و میان کشیده شدن آن را با PSD-95 میانجی گری می کند که برای سمیت آمیلوئید بتا مورد نیاز است و در حضور سطح بالایی از آمیلوئید بتا، گیرنده NMDA بسیار فعال شده و باعث

^{۹۰} Post-synaptic density-95

^{۹۱} Striatal enriched phosphatase

آلزایمر نه فقط نورون‌های بالغ را هدف قرار می‌دهد بلکه در فرایند نورون‌زایی در نواحی خاصی از مغز نیز مداخله می‌کند (۱۳). شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتا از طریق فعل کردن کالپین و کاهش بیان P35، نورون‌زایی را تخریب می‌کند (۱۳).

علایم بالینی و تشخیص بیماری آلزایمر

اولین علایم بالینی مربوط با بیماری آلزایمر، نتیجه مستقیم تخریب مناطقی از مغز شامل لوب گیجگاهی میانی^{۹۲} می‌باشد که در مراحل اولیه بیماری آسیب می‌بینند. تخریب حافظه بهویژه حافظه مربوط به حوادث^{۱۰۰} و حافظه مربوط به دانش و حقایق^{۱۰۱} و همچنین نقص در زبان و عملکرد اجرایی، علائم عمومی در دوره اولیه بیماری هستند (۴۴، ۶۳).

تشخیص بالینی آلزایمر بر اساس آسیب‌شناختی و تأثیر نسبی آن روی کارهای روزانه است. سندروم بالینی به نام تخریب شناختی خفیف (MCI)^{۱۰۲} به عنوان مرحله مقدماتی بیماری آلزایمر تلقی می‌شود (۶۷) و سالانه با سرعت ۱۰ تا ۱۵ درصدی به سمت تبدیل به بیماری آلزایمر پیش می‌رود. تشخیص بالینی MCI بر اساس معیارهای زیر می‌باشد: ۱- نگرانی در مورد تغییر در ادراف به وسیله خود بیمار یا توسط یک متخصص بالینی ماهر ۲- اختلال در مورد یک یا چند عملکرد شناختی مانند حافظه، توجه و زبان به میزان بیشتر از آنچه که از گذشت سن یا سطح آموزشی فرد انتظار می‌رود-۳- فعالیت‌های عملکردی را به صورت مستقل حفظ می‌کنند اما در انجام کارهای پیچیده مقداری مشکل دارند. البته اختلال زیادی در عملکردهای شغلی و اجتماعی این افراد وجود ندارد اما بیماران آلزایمری از نوع متوسط تا شدید در عملکرد و انجام وظایف روزانه حتی غذا خوردن و لباس پوشیدن به صورت مستقل ناتوان می‌شوند.

به تازگی تعیین سطح پروتئین موجود در مایع مغزی-نخاعی به عنوان نشانگرهای زیستی و نیز انواع تصویربرداری عصبی در تشخیص MCI استفاده می‌شوند. با توجه به اینکه فاصله زمانی ۱۰ تا ۱۵ سال بین شروع بیماری‌زایی اولیه بیماری آلزایمر و ظهور علایم بالینی آن وجود دارد، محققان در تلاش برای شناسایی تغییرات مرتبط با بیماری و پیش‌بینی پیشرفت آن حتی قبل از مرحله MCI یعنی مرحله پیش‌بالینی هستند. محققان دیگری مرحله پیش‌بالینی را بر اساس ویژگی‌های دیگر مانند زنوتیپ APOE و تاریخچه خانوادگی دمانس تعریف می‌کنند (۶۹، ۱۹). این عوامل با افزایش خطر تبدیل به بیماری آلزایمر همراه هستند (۴۴).

^{۹۲} Olfactory bulbs

^{۹۳} Sub-ventricular zone

^{۹۴} Hippocampal dentate gyrus

^{۹۵} Nestin

^{۹۶} Synapsin

^{۹۷} Axonal growth cone

تائو با ممانعت از میان کنش‌های tau/Fyn یا PSD-95 یک راهبرد مناسب برای جلوگیری از سمیت تحریکی مسیر پیامرسانی پایین‌دست گیرنده‌های NMDA می‌باشد (۳).

مکانیسم جلوگیری از نورون‌زایی توسط آمیلوئید بتا و تائو در بیماری آلزایمر

نورون‌زایی در سیستم عصبی مرکزی افراد بالغ سالم در پیازهای بوبایی^{۹۸}، ناحیه زیر بطنی^{۹۹} و شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ^{۱۰۰} در طول زندگی فرد انجام می‌شود. بیماری آلزایمر علاوه بر ایجاد تغییر در پلاستیسیتی سیناپسی و یکپارچگی نورون، با تغییر در نورون‌زایی در نواحی با توانایی تولید نورون‌های جدید نیز همراه است (۶۸، ۱۳). فرایند تخریب نورونی در بیماری آلزایمر با افزایش فعالیت CDK5 و فعل کننده آن یعنی P35 و P25 همراه است. کیناز CDK5، فراوان ترین نوع CDK در مغز بوده و به وفور در نورون‌ها بیان می‌شود که نقش مهمی در پلاستیسیتی سیناپسی و تکوین نورون دارد. CDK5، یک سرین-ترؤنین کیناز با فعالیت پس از میتوز است که پروتئین‌های اسکلت سلولی (تائو، نوروفیلامنت و نستین)^{۱۰۱}، پروتئین‌های سیناپسی (سیناپسین^{۱۰۲}، کاده‌رین و PSD-95) و عوامل رونویسی (MEF2) را فسفوریله می‌کند. کینازهای وابسته به سایکلین‌ها فعال می‌شوند و در سیستم عصبی مرکزی به وسیله تشکیل یک کمپلکس با P35 یا P39 فعال می‌شوند. اما فعال کننده اصلی آن‌ها P35 است که تحت شرایط افزایش کلسم القاء شده به وسیله آمیلوئید بتا و به دنبال آن با فعال شدن آنزیم پروتئاز کالپین به P25 برش داده می‌شود (۱۳). تشکیل کمپلکس CDK5 با P35 با فعالیت فیزیولوژیک CDK5 مرتبط است اما شکل کوتاه شده P35 یعنی P25، CDK5 را بسیار فعال کرده و منجر به فسفوریلاسیون غیرطبیعی سوبستراهای آن از جمله تائو می‌شود (۱۳).

اگرچه فعالیت بیش از حد CDK5/P35/P25 با بیماری‌زایی بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی در ارتباط است، اما در عملکردهای فیزیولوژی مانند مهاجرت نوروبلاست و پلاستیسیتی سیناپسی نیز نقش دارد. به علاوه CDK5/P35 در انتهای مخروط رشد آکسون^{۱۰۳} قرار می‌گیرد و رشد زوائد عصبی را در نورون‌های قشری بالغ تنظیم می‌کند و بنابراین برای مرحله بلوغ نورون‌زایی لازم است (۱۳). نقص در نورون‌زایی در بیماری آلزایمر با تغییر فعالیت CDK5 در سلول پیش‌ساز عصبی^{۱۰۴} مرتبط است. بنابراین فرایند تحلیل نورون در بیماری

^{۹۸} Neural progenitor cell

^{۹۹} Medial temporal lobe

^{۱۰۰} Episodic memory

^{۱۰۱} Semantic memory

^{۱۰۲} Mild cognitive impairment

و شیمیایی-عصبی در *In vivo* استفاده می‌شود. دو نوع از لیگاند‌های معروف مورد استفاده در روش PET، فلوروداکسی گلوکز (FDG)^{۱۰۹} که متابولیسم گلوکز مغز را اندازه می‌گیرد و ردیاب‌های آمیلوئید شامل PIB^{۱۱۰} و فلوبتاپیر^{۱۱۱} که به پلاک‌های آمیلوئید رشته‌ای متصل می‌شوند، در تشخیص بیماری آلزایمر به کار می‌روند. عمول ترین آن‌ها ردیاب آمیلوئید بتا به نام PIB است که به پلاک‌های منتشر و نوریتیک و همچنین به آمیلوئید بتای مغزی داخل رگی متصل می‌شود (۴۴، ۵).

عمده ترین گونه‌های پروتئین که در مطالعات مایع مغزی-نخاعی بیماران آلزایمری ارزیابی می‌شود، سطح Aβ40 و Aβ42، میزان کل تائو و تائو هایپرفسفوریله شده هستند. بیماران آلزایمری کاهش معنی‌داری در سطح هر دو نوع آمیلوئید فوق الذکر و افزایش تائو کلی و تائو هایپرفسفوریله شده را نسبت به کنترل‌های سالم نشان می‌دهند. ایزوپروستاتن^{۱۱۲} و هوموسیستئن^{۱۱۳} نیز از دیگر پروتئین‌های اندازه‌گیری شده در مایع مغزی-نخاعی هستند که مقداری در بیماران آلزایمری زیاد می‌شوند (۴۴، ۵). ارزیابی‌های جدید، الیگومرها را در مایع مغزی-نخاعی اندازه‌گیری می‌کند. ارزیابی آن‌ها احتمالاً افراد با نقص شناختی خفیف را که خطر بالای پیشرفت به بیماری آلزایمر را دارند، مشخص می‌کند. با دانستن اینکه کدام گونه‌های آمیلوئید بتا در بیماران بدون علامت هدف قرار بگیرد می‌توان از پیشرفت بیماری به آلزایمر جلوگیری کرد (۱۸).

راهبردهای درمانی بیماری آلزایمر

تلاش‌ها برای درمان بیماری آلزایمر به سه دسته شامل: درمان علایم عمومی، درمان روانپریشکی عصبی و راهبردهای اصلاح کننده بیماری طبقه‌بندی می‌شوند (۳). گروه اول شامل مهارکننده‌های کولیناستراز و ممانتنین به عنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA می‌باشد (۷۰). گروه دوم شامل داروهای ضدتشنج، ضدافسردگی و داروهای غیرمعمول ضد روانپریشی مانند ریسپریدون^{۱۱۴} است و گروه سوم شامل محصولات طبیعی از جمله ویتامین E، gingko biloba، اسیدهای چرب امگا، تنظیم کننده‌های روی و مس، مهار کننده‌های بتا و گاما سکرتاز (۳) یا افزایش دهنده‌های فعالیت آلفا سکرتاز (۱۳)، مهار کردن تجمعات آمیلوئید بتا و تائو و متوقف کردن مسیرهای پیامرسانی و گیرنده‌های فعلی شده به وسیله الیگومرها آمیلوئید بتا مانند (GSK3β، Fyn، CDK5 و گیرنده گلوتامات)، ایمونوتراپی و ژن درمانی می‌باشد (۳).

نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر

یک سنجش قوی و منحصر به فرد برای تشخیص بیماری آلزایمر وجود ندارد. تشخیص‌های اخیر بر اساس ارزیابی وضعیت ذهنی افراد MMSE^{۱۱۵}، سنجش مایع مغزی-نخاعی برای میزان تائو و آمیلوئید بتا، تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی MRI^{۱۱۶} برای بررسی حجم مغز و نیز اسکن مغز به روش ساطع نمودن پوزیترون PET^{۱۱۷} برای بررسی پلاک‌های آمیلوئید بتا و یا متابولیسم گلوکز در مغز می‌باشد، اگر این بررسی‌ها به صورت ترکیبی استفاده شوند آزمایشات تشخیصی نسبتاً دقیق‌تری خواهند بود (۱۸).

نشانگرهای زیستی^{۱۱۸} حساس و اختصاصی برای تشخیص اولیه بیماران در مراحل اولیه و پیش‌بالینی بیماری آلزایمر مورد نیاز است تا به طور مؤثرتری میزان پیشرفت بیماری پیش‌بینی و مشاهده شود. نشانگرهای زیستی همچنین برای بررسی‌های بالینی مداخلات دارویی جدید مهم هستند تا نتیجه درمان بیماران در معرض خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر بررسی شود (۴۴).

با توجه به نقش الیگومرها آمیلوئید بتا در بیماری‌زایی آلزایمر، شناسایی و اندازه‌گیری آن‌ها بسیار با ارزش است. از آن جایی که الیگومرها در مراحل اولیه بیماری شناسایی بیماری آلزایمر مطرح بوده و سنجش آن‌ها در شروع بیماری مفید خواهد بود. همچنین اندازه‌گیری آن‌ها به عنوان محرك‌های آسیب سلولی مغز، کارایی درمان‌های اصلاح کننده بیماری را دریابی می‌کند (۱۸). وسیع ترین روش مورد استفاده برای بررسی تغییرات ساختاری و تحلیل عصبی مرتبط با آلزایمر، تصویربرداری MRI ساختاری است. تفاوت بین افراد آلزایمری، MCI و کنترل‌های سالم بر اساس اندازه‌گیری حجم موضعی کلی، شکل بافت و سرعت آتروفی مشخص می‌شود (۴۴).

اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی MRS^{۱۱۹} نیز یک روش غیرتهاجمی است که اجرازه اندازه‌گیری متabolیت‌های زیستی را در بافت هدف می‌دهد. دو متabolیت عمده که تغییرات را در بیماران آلزایمری و افراد مبتلا به تخریب شناختی خفیف نشان می‌دهد، N-استیل آسپارتات و میواینویزیتول می‌باشند. MRI عملکردی^{۱۲۰}، فعالیت مغز را طی انجام وظایف حرکتی، حسی و شناختی یا در حال استراحت به وسیله اندازه‌گیری جریان خون و سطح اکسیژن خون می‌سنجند (۴۴). در روش PET، از لیگاند نشاندار شده با رادیواکتیو، برای اندازه‌گیری فرایندهای متabolیکی

¹⁰³ Mini mental state examination

¹⁰⁴ Magnetic resonance imaging

¹⁰⁵ Positron emission tomography

¹⁰⁶ Biomarkers

¹⁰⁷ Magnetic resonance spectroscopy

¹⁰⁸ Functional MRI

¹⁰⁹ Flurodeoxyglucose

¹¹⁰ Pittsburgh compound B

¹¹¹ Flobetapir

¹¹² Isoprostane

¹¹³ Homocysteine

¹¹⁴ Risperidone

مربوط می‌باشد. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و مولکول آمیلوئید بتا در عملکردهای فیزیولوژیکی سیستم عصبی مانند رشد سلول عصبی، بقاء نورونی، مهاجرت نورونی، کنترل رشد زواید عصبی و تشکیل سیناپس وغیره نقش دارند. پروتئین تائو نیز به عنوان یک داربست مولکولی در انتقال محموله‌ها در اکسون سلول عصبی نقش دارد. اما افزایش غلظت آمیلوئید بتا و تغییرات پس از ترجمه در آمیلوئید بتا و تائو سرعت تجمع آن‌ها را به صورت انواع سمی و نامحلول تسريع می‌بخشد که با گسترش آن‌ها از یک ناحیه از مغز به نواحی دیگر و پیشرفت بیماری آزمایم را مرحله پیش‌بالینی به بالینی همراه است. آمیلوئید بتا و تائو به شکل رشته‌ای به ترتیب اجزاء اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی و کلاف‌های در هم پیچیده نورونی هستند، که دو نشانه اصلی آسیب بافتی و ایجاد بیماری آزمایم نیز به حساب می‌آیند.

فرضیه آبشری آمیلوئید بتا بیش از چند دهه است که این مولکول را عامل اصلی بیماری آزمایم می‌داند و جهش در ژن‌های مرتبط با نوع خانوادگی بیماری آزمایم نیز این فرضیه را تأیید می‌کند. به دنبال آن فرضیه الیگومرهای آمیلوئید بتا مطرح شد و بیش از چندین دهه تحقیقات در این زمینه پیشرفت‌های قابل توجهی در مورد فهم مکانیسم‌های تخریب سیناپس و مرگ نورونی مرتبط با آن حاصل شده است. به دلیل نقش تخریب لیزوژوم و فرایند اتوفاژی در بیماری آزمایم، فرضیه‌های دیگری برای تخریب سیناپس و مرگ نورون مطرح شدند. با وجود اینکه آمیلوئید بتا در بالا دست آبشری بیماری‌زایی آزمایم قرار دارد اما در ایجاد تائو هایپرسفریله شده و تشکیل NFT نیز نقش دارد و امروزه عقیده بر این است که آمیلوئید بتا و تائو دارای ارتباطات متقابل و اثرات توأم می‌باشند. بسیاری از مسیرهای مولکولی که منجر به تخریب سیناپس و مرگ نورون می‌شوند، با هم میان‌کنش دارند و فرضیه واحدی را برای عوامل مولکولی القاء بیماری آزمایم نمی‌توان ارائه کرد.

به طور کلی بیماری آزمایم یک بیماری چند عاملی است، تعداد زیاد مقالات چاپ شده در این زمینه که هر کدام جنبه خاصی از عملکرد سلولی و مولکولی آن را مورد توجه قرار می‌دهند، نشان دهنده دخالت مسیرهای مختلفی می‌باشد که در این بیماری نقش دارند. امروزه محققان تلاش می‌کنند با استفاده از فناوری‌های جدید الیگومرهای آمیلوئید بتا را هدف قرار دهند تا تشخیص اولیه و کنترل بیماری بهتر صورت گیرد. با این حال چالش موجود عدم توافق عمومی در مورد فرضیه الیگومرهای آمیلوئید بتا است. از آنجا که تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و

در سال‌های گذشته، در درمان بیماری آزمایم تمرکز اصلی روی افزایش میزان ناقلین عصبی مغزی مانند استیل کولین و فعال کردن سیستم انتقال عصبی کولینرژیک بوده است (۲۰، ۷۰، ۱۳). در سال ۱۹۷۰ گزارش شد که مغز بیماران آزمایمی دچار کمبود استیل کولین^{۱۱۵} می‌باشد. استیل کولین یک ناقل عصبی مهم در فرایند حافظه و یادگیری است و عقیده بر این است که نقص رفتاری و عملکردی در بیماری آزمایم به دلیل عدم توانایی در انتقال تکانه‌های عصبی^{۱۱۶} در طول سیناپس‌های کولینرژیکی می‌باشد (۶۲). جهت بهبود انتقال کولینرژیکی راهبردهای مختلفی شامل افزایش سنتز استیل کولین، افزایش آزادسازی پیش‌سیناپسی استیل کولین، تحریک گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی پس‌سیناپسی کولینرژیک انجام شده است (۴۸). به کارگیری مهارکننده‌های استیل کولین استراز^{۱۱۷} و کاهش سطح این آنزیم و در نتیجه کاهش تجزیه استیل کولین در شکاف سیناپس‌های کولینرژیک می‌تواند استیل کولین کاهش یافته را در محل سیناپس‌های کولینرژیکی جبران نماید (۷۰).

در مطالعات دیگری مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی به کار رفته‌اند ولی در سال‌های اخیر بیشتر کارها روی کاهش سطح آمیلوئید بتا و تائو متمرکز بوده است (۱۳). به خاطر پیچیدگی در بیماری آزمایم و ناتوانی در تشخیص و درمان زودرس آن، روش‌های مصنوع سازی ضد آمیلوئید بتا بهویژه در مرحله بالینی کمتر نتایج مورده دلخواهی را به دست داده است (۷۱). بنابراین پیشنهاد شده است که درمان‌های ضد تائو یا ترکیبی علیه آمیلوئید بتا و تائو در مرحله پیش‌بالینی احتمالاً موثرتر باشند (۳، ۶۰). اما به دلیل موقعیت داخل نورونی تائو، افزایش کارایی این روش نیز نیازمند مهندسی آنتی‌بادی و توانایی نفوذپذیری آنتی‌بادی‌ها به داخل سلول‌های در معرض آسیب است. البته باید اشاره نمود که امروزه روش‌های ژن‌درمانی به کمک ویروس‌ها نیز در تحقیقات آزمایشگاهی مورد توجه هستند (۳).

نتیجه‌گیری

ما در این مقاله مروری تلاش کردیم اهمیت دو پروتئین آمیلوئید بتا و تائو را با تأکید بر نقش آن‌ها در فیزیولوژی سیستم عصبی و همچنین دخالت آن‌ها را در بیماری‌زایی آزمایم بر اساس جدیدترین یافته‌ها بررسی و مرور نمائیم.

آنچه که مسلم است این یافته‌ها نشان می‌دهند که اساس بیماری‌زایی بیماری آزمایم و اختلالات شناختی ناشی از آن به از بین رفتن سیناپس و به دنبال آن مرگ نورون‌ها در نواحی مختلفی از سیستم عصبی مرکزی

^{۱۱۵} Acetylcholin

^{۱۱۶} Neural impulses

^{۱۱۷} Acetylcholin esterase

مراحل قبل از شروع و یا مرحله پیش‌بالینی بیماری بسیار مؤثر خواهند بود. در درمان اشخاص مبتلا به بیماری نیز علاوه بر درمان‌های با هدف افزایش میزان ناقلین عصبی، درمان‌های ترکیبی با هدف قراردادن هر دو مسیر تولید آمیلوئید بتا و تأثیر می‌تواند اثرات درمانی کارآمدتری را به دنبال داشته باشد.

هایپرفسفزیله شدن تائو اساس بیماری‌زایی آلزایمر را تشکیل می‌دهند، بنابراین هدف قرار دادن یکی از این دو مولکول باید علاجیم بیماری آلزایمر را کاهش دهد. به طور خلاصه می‌توان پیشنهاد نمود که مجموعه‌ای از روش‌های تشخیص بیماری که امروزه در حال پیشرفت هستند، برای تشخیص و کنترل بیماری آلزایمر در

منابع

- Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of A β and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2015; 129: 167-82.
- Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Abeta. *Mol Neurodegener.* 2009; 4: 48. doi: 10.1186/1750-1326-4-48.
- Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid- β . *Acta Neuropathol.* 2015; 129(2): 207-20.
- Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? *Acta Neuropathol.* 2015; 129(3): 363-81.
- Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol.* 2015; 10: 291-319.
- Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. *Acta Neuropathol.* 2015; 130(1): 1-19.
- O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34: 185-204.
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 120(3): 885-90.
- Dumery L, Bourdel F, Soussan Y, Fialkowsky A, Viale S, Nicolas P, et al. beta-Amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. *Pathol Biol (Paris).* 2001; 49(1): 72-85.
- Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. Amyloid-beta as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci.* 2009; 12(12): 1567-76.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borczielt D, Iwatsubo T, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron.* 2003; 37(6): 925-37.
- Zou K, Gong JS, Yanagisawa K, Michikawa M. A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *J Neurosci.* 2002; 22(12): 4833-41.
- Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R12-20.
- Bi X. Alzheimer disease: update on basic mechanisms. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(9): S3-9.
- Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron.* 2010; 68(2): 270-81.
- Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R4-R11.
- Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. *JAMA Neurol.* 2016; doi: 10.1001/jamaneurol. 2016.0301.
- Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2015; 129(2): 183-206.
- Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci.* 2014; 37: 79-100.
- Bayer TA, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. It all sticks together--the APP-related family of proteins and Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(6): 524-8.
- Jacobsen KT, Iverfeldt K. Amyloid precursor protein

- and its homologues: a family of proteolysis-dependent receptors. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66(14): 2299-318.
22. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011; 4:3. doi: 10.1186/1756-6606-4-3.
23. Chen M. The maze of APP processing in Alzheimer's disease: where did we go wrong in reasoning? *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:186. doi: 10.3389/fncel.2015.00186.
24. Cummings BJ, Su JH, Geddes JW, Van Nostrand WE, Wagner SL, Cunningham DD, et al. Aggregation of the amyloid precursor protein within degenerating neurons and dystrophic neurites in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 1992; 48(8): 763-77.
25. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci.* 2007; 27(52): 14459-69.
26. Bogoyevitch MA, Boehm I, Oakley A, Ketterman AJ, Barr RK. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1697(1-2): 89-101.
27. Tabaton M, Zhu X, Perry G, Smith MA, Giliberto L. Signaling effect of amyloid-beta (42) on the processing of AbetaPP. *Exp Neurol.* 2010; 221(1): 18-25.
28. Baruch-Suchodolsky R, Fischer B. Abeta40, either soluble or aggregated, is a remarkably potent antioxidant in cell-free oxidative systems. *Biochemistry.* 2009; 48(20): 4354-70.
29. Yao ZX, Papadopoulos V. Function of beta-amyloid in cholesterol transport: a lead to neurotoxicity. *FASEB J.* 2002; 16(12): 1677-9.
30. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One.* 2010; 5(3): e9505. doi: 10.1371/journal.pone.0009505.
31. Cirrito JR, Kang JE, Lee J, Stewart FR, Verges DK, Silverio LM, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid- β in vivo. *Neuron.* 2008; 58(1): 42-51.
32. Bergmans BA, De Strooper B. Gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2010; 9(2): 215-26.
33. Huse JT, Liu K, Pijak DS, Carlin D, Lee VM, Doms RW. Beta-secretase processing in the trans-Golgi network preferentially generates truncated amyloid species that accumulate in Alzheimer's disease brain. *J Biol Chem.* 2002; 277(18): 16278-84.
34. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(7): 499-509.
35. Dimakopoulos AC. Protein aggregation in Alzheimer's disease and other neopathological disorders. *Curr Alzheimer Res.* 2005; 2(1): 19-28.
36. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016; 8(6): 595-608.
37. Mota SI, Ferreira IL, Rego AC. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease - A focus on NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 2014; 76 Pt A:16-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.013.
38. Sheng M, Sabatini BL, Sudhof TC. Synapses and Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(5): doi: 10.1101/cshperspect.a005777.
39. Viola KL, Velasco PT, Klein WL. Why Alzheimer's is a disease of memory: the attack on synapses by A beta oligomers (ADDLs). *J Nutr Health Aging.* 2008; 12(1): 51S-7S.
40. Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci.* 2006; 24(2-3): 167-76.
41. Duce JA, Bush AI. Biological metals and Alzheimer's disease: implications for therapeutics and diagnostics. *Prog Neurobiol.* 2010; 92(1): 1-18.
42. Saido TC, Iwatsubo T, Mann DM, Shimada H, Ihara Y, Kawashima S. Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques. *Neuron.* 1995; 14(2): 457-66.
43. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci.* 2010; 13(7): 812-8.
44. Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9: 621-48.
45. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative

- stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep.* 2016; 4(5): 519-22.
46. Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, Munoz FJ, Ruiz F, Leighton F, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2000; 62(6): 633-48.
47. Wes PD, Sayed FA, Bard F, Gan L. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's Disease. *Glia.* 2016; doi: 10.1002/glia.22988.
48. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease. *Shefaye Khatam.* 2014. 2(1): 85-94.
49. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016; 352(6286): 712-6.
50. McGeer PL, McGeer EG. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(4): 497-506.
51. McBrayer M, Nixon RA. Lysosome and calcium dysregulation in Alzheimer's disease: partners in crime. *Biochem Soc Trans.* 2013; 41(6): 1495-502.
52. Derisbourg M, Leghay C, Chiappetta G, Fernandez-Gomez FJ, Laurent C, Demeyer D, et al. Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. *Sci Rep.* 2015; 5: 9659-69.
53. Kim DH, Yeo SH, Park JM, Choi JY, Lee TH, Park SY, et al. Genetic markers for diagnosis and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Gene.* 2014; 545(2): 185-93.
54. Rodriguez-Martin T, Cuchillo-Ibanez I, Noble W, Nyenya F, Anderton BH, Hanger DP. Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(9): 2146-57.
55. Han P, Shi J. A theoretical analysis of the synergy of amyloid and Tau in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016; 52(4): 1461-70.
56. Beharry C, Cohen LS, Di J, Ibrahim K, Briffa-Mirabella S, Alonso Adel C. Tau-induced neurodegeneration: mechanisms and targets. *Neurosci Bull.* 2014; 30(2): 346-58.
57. Noble W, Hanger DP, Miller CC, Lovestone S. The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. *Front Neurol.* 2013; 4: 83. doi: 10.3389/fneur.2013.00083.
58. Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 381-405.
59. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology.* 2014; 76 Pt A: 1-8.
60. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8(10): 783-93.
61. Simic G, Babic Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milosevic N, et al. Tau Protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules.* 2016; 6(1): 6. doi: 10.3390/biom6010006.
62. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2000; 55(9): 1278-83.
63. Tampellini D, Gouras GK. Synapses, synaptic activity and intraneuronal abeta in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2010; 2. doi: 10.3389/fnagi.2010.00013.
64. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2014; 82(4): 756-71.
65. Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol.* 2003; 160(1): 113-23.
66. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4): 505-8.
67. Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *Eur J Neurosci.* 2014; 39(7): 1202-13.
68. Lippa CF, Hamos JE, Pulaski-Salo D, DeGennaro LJ, Drachman DA. Alzheimer's disease and aging: effects on perforant pathway perikarya and synapses. *Neurobiol Aging.* 1992; 13(3): 405-11.
69. Wang C, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Tan CC, Meng XF,

et al. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89041. doi: 10.1371/journal.pone.0089041.

70. Nalivaeva NN, Turner AJ. AChE and the amyloid precursor protein (APP) - Cross-talk in Alzheimer's

disease. *Chem Biol Interact.* 2016; doi: 10.1016/j.cbi.2016.04.009.

71. Aguzzi A, O'Connor T. Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(3): 237-48.