Molecular Mechanisms of Parkinson's Disease

Zeinab Rezaee[1], Sayed Mohammad Marandi[1*], Hojjatallah Alaei[2*], Fahimeh Esfarjani[1]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2]Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article Info:

Received: **23 Apr 2019** ***Revised:*** **13 Jul 2019** ***Accepted*****: 18 Aug 2019**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder. In this disease, mitochondrial defects and oxidative stress lead to the enhancement of the free radicals and the death of dopamine neurons in the Sabstantia nigra. The clinical symptoms of this disease are including tremor, muscle stiffness, and inability to walk as well as cognition, memory and learning deficits. Aging increases the severity of Parkinson's disease. ***Conclusion:*** Any therapeutic strategy which can modulate antioxidant homeostasis and neuroprotection may increase the life expectancy and quality of life of patients with Parkinson's disease.

Key words:

1. Mitochondria
2. Oxidative Stress
3. Dopaminergic Neurons

Corresponding Author: Sayed Mohammad Marandi, Hojjatallah Alaei

E-mail: *s.m.marandi@spr.ui.ac.ir*, *alaei@med.mui.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

مکانیسم‌های مولکولی بیماری پارکینسون

زینب رضایی[۱]، سید محمد مرندی[۱*]، حجت الله علایی[۲*]، فهیمه اسفرجانی[۱]

[۱]گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۲۲ تیر ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۲۷ مرداد ۱۳۹۸

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک بیماری تحلیل برندهٔ عصبی شایع است. در این بیماری نقص میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو سبب افزایش رادیکال‌های آزاد و مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه می‌شود. علایم بالینی این بیماری شامل لرزش، سختی عضلات و ناتوانی در راه رفتن و همچنین نقص در شناخت، حافظه و یادگیری است. سالمندی شدت بیماری پارکینسون را افزایش می‌دهد. ***نتیجه‌گیری:*** هر راهکار درمانی که می‌تواند هموستاز آنتی‌اکسیدانی و حفاظت نورونی را تعدیل کند، باعث افزایش امید به زندگی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون می‌شود.

کلید واژه‌ها:

۱. میتوکندری
۲. استرس اکسیداتیو
۳. نورون‌های دوپامینرژیک

* **نویسنده مسئول:** سید محمد مرندی، حجت الله علایی

آدرس الکترونیکی: *s.m.marandi@spr.ui.ac.ir, alaei@med.mui.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

مقدمه

بیماری پارکینسون، یکی از اختلالات رایج تحلیل برندهٔ عصبی[1] می‌باشد و پس از آلزایمر شایع‌ترین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان است که به وسیلهٔ کاهش نورون‌های دوپامینرژیک در نیگرااستریاتال و تخلیهٔ دوپامین در استریاتوم مشخص می‌شود (۱). با این حال، دیگر سیستم‌های ناقلین عصبی[2] شامل سیستم‌های نورآدرنرژیک[3] و سروتونرژیک[4] نیز در این بیماری آسیب جدی می‌بینند (۲). بیماریزایی[5] بیماری پارکینسون مشخص نیست، اما آسیب نورون‌های دوپامینرژیک ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد یکی از مکانیسم‌های مهم شناخته شده می‌باشد. بیماران معمولاً مجموعه‌ای از آسیب‌های حرکتی شامل کندی حرکت، لرزش و سفتی عضلانی، ناتوانی در حفظ تعادل و راه رفتن و آسیب‌های غیر حرکتی مانند نقص در بویایی، حافظه و گوارش را نشان می‌دهند (۴، ۳). به‌علاوه، کاهش در نورون‌های دوپامینرژیک به همراه آسیب سایر ناقلین عصبی در مجموع سبب ایجاد افسردگی و اختلالات شناختی می‌شود (۲). حتی ممکن است، بروز علایم افسردگی زودتر از نقایص حرکتی ناشی از بیماری باشد. در بیماری پارکینسون نقص میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو نیز ایجاد می‌شود. تخریب کمپلکس I میتوکندریایی تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[6] را افزایش می‌دهد. حتی بدون نقص میتوکندریایی هم، ROS یک محصول جانبی طبیعی تنفس سلولی است که در غیاب آنتی‌اکسیدان اندوژنز[7] کافی و یا نقص در آن می‌تواند منجر به افزایش ROS و آسیب اکسیداتیو شود که در اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی ایجاد می‌شود (۵). علی‌رغم اینکه دلیل مرگ سلولی نیگرال و مکانیسم‌های آن در پارکینسون مشخص نیست، گزارش‌های زیادی نشان دادند که افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، نقص میتوکندریایی و نقص در پروتئوزوم‌ها نقش مهمی در آغاز و کنترل مرگ سلولی بازی می‌کند (۶).

کنترل دارویی بیماری پارکینسون بسیار پیچیده است. لوودوپا[8]، دارویی است که برای جلوگیری از کاهش دوپامین در مغز، استفاده می‌شود و مؤثرترین درمان برای کاهش لرزش، سفتی و سستی عضلانی، کنترل عضله، تعادل و راه رفتن می‌باشد. با این حال، متوقف کردن کامل تخریب نورونی ممکن نیست، به علاوه، پس از مدتی، مقاومت به دارو نیز ایجاد می‌گردد. بنابراین، روش‌های جدید درمانی مؤثر در این بیماری، مانند تمرین و فعالیت بدنی، اهمیت می‌یابند (۷، ۲). مطالعات نشان می‌دهد که افزایش سن و عدم شرکت در فعالیت اختلالات شناختی را افزایش می‌دهد (۸)، از طرفی، فعالیت بدنی می‌تواند سبب افزایش سلامت عمومی و محافظت در برابر اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی ناشی از افزایش سن شود و به این ترتیب کیفیت زندگی را افزایش دهد (۹، ۲).

ویژگی‌های بالینی بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک بیماری ناتوان‌کننده با منشأ اختلالات نورونی می‌باشد که بین ۴/۱ تا ۴/۶ میلیون نفر از افراد بالای ۵۰ سال را درگیر می‌کند و دومین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان پس از آلزایمر می‌باشد (۱). علایم اولیهٔ بیماری بعد از تخریب ۶۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه[9] که سبب ایجاد نقص حرکتی می‌شود، مشخص می‌گردد (۱۰). مشخصه‌های کلی این بیماری شامل: نقص حرکتی، لرزش عضلانی در زمان استراحت، کندی حرکت (برادی کینزی)[10] به دلیل سفتی عضلانی، سختی عضلات و ناتوانی در حفظ قامت می‌باشد (۱۱، ۳). پژوهش‌ها نشان دادند که علایم غیر حرکتی مانند یبوست، اختلالات بویایی و افسردگی ممکن است چندین سال زودتر از نقص حرکتی نمایان شود (۱۳، ۱۲). به طور طبیعی با گذشت زمان، شرایط بیماری بدتر می‌شود و بیشتر جنبه‌های زندگی افراد مبتلا تحت تأثیر قرار می‌گیرد. به طوری که، اکثر بیماران از راه رفتن، کاهش طول گام، بلند شدن از صندلی، فقدان انرژی و نیاز به صرف انرژی اضافی برای انجام کارهای روزانه شکایت دارند (۱۰). از عوارض دیگر این بیماری، هایپوکینزی[11] (کاهش دامنهٔ حرکات)، بی‌حرکتی، کاهش حجم صدا، مشکل در بلعیدن و ... می‌باشند که با ایجاد اختلال در فعالیت‌های روزمره مانند لباس پوشیدن و غذا خوردن منجر به کاهش کیفیت زندگی می‌شوند. این بیماران به‌تدریج حالت خمیده به خود می‌گیرند که منجر به افتادن‌های مکرر می‌گردد و گاهی اوقات بیمار مجبور به استفاده از ویلچر می‌شود. همچنین، ناتوانی برای آغاز حرکت و ثابت ماندن در یک نقطه، مشکل شایع این بیماران می‌باشد که سرانجام منجر به افسردگی، عدم شرکت در فعالیت و اختلالات شناختی در این بیماران به‌ویژه در دورهٔ سالمندی می‌گردد (۱۴، ۸).

پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون

پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون به خوبی شناسایی نشده است. پژوهش‌های زیادی که در مورد علت ویروسی یا باکتریایی این بیماری انجام شده عدم ارتباط این نوع میکروب‌ها را با بیماری پارکینسون ثابت کرده است و بنابراین می‌توان گفت که پارکینسون یک بیماری عفونی نمی‌باشد (۱۵). پژوهش‌ها نشان می‌دهد وراثت

[1] Neurodegenerative
[2] Neurotransmitter
[3] Noradrenergic
[4] Serotonergic
[5] Pathogenicity
[6] Reactive oxygen species
[7] Endogenous
[8] Levodopa
[9] Sabstantia nigra
[10] Bradykinesia
[11] Hypokinesia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

نیز نمی‌تواند نقش مهمی در علت‌شناسی این بیماری داشته باشد. فرضیه‌ای در این زمینه وجود دارد که بیان می‌کند اختلالات ژنتیکی با محرک‌های محیطی همراه می‌شوند و پارکینسون را ایجاد می‌کنند (۱۶). مهم‌ترین علامت پاتولوژیکی پارکینسون، کاهش نورون‌های دوپامینرژیک و بروز انکلوزین‌های[12] سیتوپلاسمیک است که لوی‌بادی (LBs)[13] نامیده می‌شوند (۱۴). بنابراین، این بیماری دو مشخصهٔ پاتولوژیکی دارد، شامل: ۱- آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک ناشی از استرس اکسیداتیو و تولید ROS که سختی و کندی حرکات و ناتوانی در حفظ قامت را ایجاد می‌کند. ۲- تشکیل لوی‌بادی‌های درون سیتوپلاسمیک که حاوی پروتئین آلفا -سینوکلئین[14] می‌باشند (۱۷). علاوه بر آن، اختلال در تنفس میتوکندریایی، مهار پروتئوزوم[15]، جهش‌های ژنتیکی و سمیت‌های محیطی نیز در بروز بیماری مؤثرند (۱۸).

در مجموع دو فرضیه در مورد آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک وجود دارد. یک فرضیه بیان می‌کند که تا خوردن نادرست و انباشتگی پروتئین‌ها سبب مرگ نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود و فرضیهٔ دوم این است که عامل اصلی، نقص عملکرد میتوکندریایی و آسیب اکسیداتیو متعاقب آن است (۱۹).

تا خوردن نادرست و انباشتگی پروتئین‌ها

حدود ۵ تا ۱۰ درصد شیوع بیماری پارکینسون را موارد ارثی ایجاد می‌کنند که در اثر جهش یا انباشتگی پروتئین‌ها ایجاد می‌شود. قرارگیری غیر طبیعی و تغییرات غیر نرمال پروتئین‌ها در بافت مغزی، رخدادی است که در انواع بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی وابسته به سن ایجاد می‌شود که مخصوصاً برای نورون‌ها بسیار مضر است. این پروتئین‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متعدد، اثرات نوروتوکسیک داشته باشند و ایجاد بیماری نمایند (۲۰). هرچند، موقعیت و محل تجمع پروتئین (درون یا برون سلولی)، از یک بیماری به بیماری دیگر متفاوت است، با این حال، به طور کلی واضح است که تجمع پروتئین، عامل سمیت نورون و بروز آسیب محسوب می‌شود. شاید دلیل آن به هم خوردن شکل سلول یا تداخل با نورون‌های درون سلولی باشد (۲۱).

ژن‌های PARK1 تا PARK13، مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با شکل ارثی این بیماری هستند که دچار تغییر می‌شوند و بیماری را ایجاد می‌کنند. به‌علاوه، لوی‌بادی‌ها، پروتئین سیتوپلاسمیک ائوزینوفیلیک کروی می‌باشند که سبب تجمع پروتئین‌هایی مانند آلفا -سینوکلئین در نواحی مختلف مغز می‌شوند و آسیب در سیگنال‌های درون سلولی و تنفس سلولی ایجاد می‌کنند. با این حال، نقش لوی‌بادی‌ها در مرگ نورونی، کاملاً مشخص نیست (۲۰). انکلوزین پروتئین‌ها، همچنین ممکن است سبب توقف عملکرد پروتئین‌های مهم برای بقای سلول شوند که در این صورت باید همبستگی مستقیمی بین تشکیل انکلوزین و تخریب نورونی وجود داشته باشد (۱۴).

پروتئین پیش‌سیناپسی آلفا -سینوکلئین که در بیماری پارکینسون درگیر است به فسفولیپیدها متصل می‌شود و در متابولیسم چربی‌ها نقش دارد. آلفا -سینوکلئین یک پروتئین با ۱۴۰ آمینواسید است که به میزان بالایی در CNS و به‌ویژه در ترمینال‌های عصبی پیش‌سیناپسی بیان می‌شود و پروتئینی است که برای ارزیابی آسیب ناشی از پارکینسون اندازه‌گیری می‌شود (۲۰). تجمع آن در مغز نشان‌دهندهٔ ایجاد سمیت درون سلولی در بافت مغز می‌باشد. جهش یا افزایش بیان در این پروتئین سبب ایجاد پارکینسون می‌شود و یکی از اجزای اصلی لوی‌بادی‌ها می‌باشد. با این حال، مکانیسم‌هایی که جهش در ساختار یا بیان آلفا -سینوکلئین را ایجاد می‌کنند، مشخص نیستند. همچنین، روشن نشده که آیا این پروتئین سبب ایجاد سمیت می‌شود یا یک نقش تصادفی در این بیماری دارد (۲۳، ۲۲). اما، به نظر می‌رسد یک رابطهٔ دو جانبه بین فعالیت آلفا -سینوکلئین با آسیب اکسیداتیو، رهایش میتوکندریایی سیتوکروم c و اختلال در عملکرد میتوکندریایی وجود دارد (۲۴، ۱۶). به‌علاوه، تجمع غیر طبیعی آلفا -سینوکلئین می‌تواند منجر به عدم تعادل در هموستاز Ca^{2+} شود، کلسیم سیتوزولیک و تولید ROS را افزایش دهد و پروتئازهای وابسته به کلسیم را فعال کند (۲۰). همچنین، تجمع پروتئین‌های آلفا -سینوکلئین در نورون‌های دوپامینرژیک سبب تحریک آپوپتوز ناشی از افزایش ROS می‌شود و تزریق نوروتوکسین‌ها سبب تجمع این پروتئین می‌گردد (۲۵).

آسیب اکسیداتیو

نقص میتوکندریایی ممکن است با بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از طریق مسیرهای مختلف مانند تولید رادیکال‌های آزاد، نقص در آنزیم‌ها و نفوذپذیری کمپلکس‌های میتوکندریایی مرتبط باشد و مرگ آپوپتیک یا نکروتیک را ایجاد کند. مرگ سلولی از طریق نکروز یا آپوپتوز، می‌تواند سبب بروز بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مانند پارکینسون شود. پیشگیری از بروز نقص میتوکندریایی و یا بازسازی آن، سبب کاهش اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی می‌شود (۲۶).

به طور کلی، در هر میتوکندری، چندین کپی از ژنوم میتوکندریایی انسانی (mtDNA)[16]، وجود دارد که سبب

[12] Inclusion
[13] Lewy bodies
[14] α-Sinuclein
[15] Proteosomes
[16] Human mitochondrial genome

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

هـزاران مولکـول mtDNA در هـر سـلول می‌شـود. در افـراد سـالم همـهٔ mtDNA هـا، یکسـان هسـتند امـا در حالت‌هـای بیمـاری ممکـن اسـت بعضـی از آن‌هـا دچـار جهـش شـوند. ROS، بـه طـور مسـتقیم بـه آنزیم‌هـای میتوکندریایـی آسـیب می‌زننـد و سـبب جهـش در mtDNA می‌شـود. همچنیـن، از طریـق آسـیب بـه پروتئین‌هـا و DNA، در سـلول اختـلال ایجـاد می‌کنـد (۲۶). در بافت‌هایـی کـه بیشـتر بـه متابولیسـم اکسـیداتیو وابسـته هسـتند، ماننـد قلـب، مغـز یـا عضـلات اسـکلتی بـروز نقـص میتوکندریایـی ناشـی از جهش‌هـای mtDNA بیشـتر اسـت (۲۷) و مغـز، بـه دلیـل محتـوای بـالای آهـن، مصـرف زیـاد اکسـیژن و حضـور ناقلیـن عصبی، مسـتعد آسـیب ناشـی از ROS می‌باشـد (۱۶).

تخریب نورونی پیشرونده

پاتولـوژی بیمـاری پارکینسـون در ابتـدا بـه وسـیلهٔ کاهـش نورون‌هـای دوپامینرژیـک در جسـم سـیاه مشـخص شـد، امـا امـروزه فاکتورهـای مهـم دیگـری در علت‌شناسـی و بـروز علایـم ایـن بیمـاری مطـرح هسـتند. بـرای مثـال، آسـیب سیسـتم‌های نورآدرنرژیـک، کولینرژیـک، گلوتاماترژیـک، سـروتونرژیک در ایـن بیمـاری گـزارش شـده اسـت (۲۱). ممکـن اسـت علایـم افسـردگی در یـک بیمـاری سـال‌ها قبـل از بـروز علایـم پارکینسـون بـروز کنـد و ایـن نشـان‌دهندهٔ درگیـری سیسـتم‌هایی بجـز دوپامینرژیـک می‌باشـد (۱۴). بـا ایـن حـال، آسـیب نورون‌هـای دوپامینرژیـک نقـش مهمـی در ایـن زمینـه بـازی می‌کنـد و منجـر بـه انـواع اختـلالات نورولوژیکـی و حرکتـی می‌شـود. هرچـه، میـزان تخریـب شـدیدتر باشـد، تأثیـر داروهـا بـرای درمـان و کاهـش علایـم پیچیده‌تـر می‌گـردد (۱۶). اقـدام اولیـه بـرای بازسـازی سـطوح دوپامیـن، اسـتفاده از داروی لوودوپـا (levodopa)[17] می‌باشـد. امـا، اسـتفاده از ایـن روش معمـولاً سـبب بـروز مقاومـت بـه دارو در بیمـار می‌شـود، ضمـن اینکـه اثـرات آن در درازمـدت نمایـان می‌گـردد. بنابرایـن، اسـتفاده از روش‌هـای جدیـد درمانـی، از اهمیـت بالایـی برخـوردار اسـت (۲۸، ۱۶).

سیستم دوپامینرژیک و عقده‌های قاعده‌ای

مسـیر دوپامینرژیـک، یکـی از چهـار مسـیر اصلـی نورونـی در مغـز و مسـئول اصلـی ایجـاد حرکـت در بـدن اسـت کـه از طریـق آن ناقـل عصبـی دوپامیـن از یـک طـرف مغـز بـه طـرف دیگـر حرکـت می‌کنـد. مسـیر نیگرااسـتریاتال، مسـیر نورونـی دیگـری در مغـز اسـت کـه اسـتریاتوم را بـه نیگـرا متصـل می‌کنـد. جسـم سـیاه مسـتعد نقـص میتوکندریایـی و التهـاب نورونـی ناشـی از اسـترس اکسـیداتیو می‌باشـد (۲۹). فقـدان نورون‌هـای دوپامینرژیـک در سـاختار نیگـرا کـه یکـی از علایـم اصلـی بیمـاری پارکینسـون اسـت، منجـر بـه کاهـش عملکـرد دوپامیـن می‌شـود (۳۰).

سیسـتم دوپامینرژیکـی نیگرواسـتریاتال، نقـش بسـیار مهمـی در سـازماندهی عملکـردی عقده‌هـای قاعـده‌ای[18] مغـز و کنتـرل حرکتـی دارد. عقده‌هـای قاعـده‌ای، یـک سیسـتم حرکتـی فرعـی هسـتند کـه در ارتبـاط بـا قشـر مغـز و سیسـتم قشـری- نخاعـی عمـل می‌کننـد (۳۱). اعمـال ایـن عقده‌هـا برنامه‌ریـزی و کنتـرل طرح‌هـای پیچیـده حـرکات عضلانـی بـوده و جهت‌هـای حرکـت و توالـی حـرکات چندگانـهٔ پشـت سـر هـم و مـوازی بـرای انجـام ایـن طرح‌هـا را کنتـرل می‌کننـد. در واقـع، ایـن بیمـاری بـه سـبب اختـلال در عملکـرد مراکـزی در مغـز کـه بـه نـام عقده‌هـای قاعـده‌ای شـناخته می‌شـوند بـروز می‌نمایـد (۳۰). از نقطـه نظـر فیزیولوژیـک عقده‌هـای قاعـده‌ای شـامل یـک قسـمت هسـتهٔ کـودت، پوتامـن و گلوبـوس پالیـدوس در مغـز جلویـی، هسـتهٔ سـاب تالامـوس در دیانسـفال و جسـم سـیاه در مزانسـفال می‌باشـد. جسـم سـیاه دارای دو بخـش متراکـم (SNc)[19] و مشـبک (SNr)[20] می‌باشـد. بـه مجمـوع هسـتهٔ کـودت و پوتامـن، اسـتریاتوم[21] می‌گوینـد. اسـتریاتوم دریافت‌کننـدهٔ اصلـی آوران‌هـا بـه عقده‌هـای قاعـده‌ای اسـت و گیرنده‌هـای دوپامیـن را بیـان می‌کنـد (۳۱).

در واقـع، بـا توجـه بـه ترشـح گیرنده‌هـای دوپامیـن، D1 (تحریکـی) و D2 (مهـاری)، دو مسـیر بـرای عقده‌هـای قاعـده‌ای تعریـف می‌شـود: مسـیر مسـتقیم (حـاوی گیرنده‌هـای D1) کـه سـبب تسـهیل حرکـت می‌شـوند و مسـیر غیـر مسـتقیم (حـاوی گیرنده‌هـای D2) کـه نقـش مهـاری در انجـام حـرکات دارد. آزادسـازی دوپامیـن از پایانه‌هـای دوپامینرژیـک اسـتریاتوم، سـبب تحریـک مسـیر مسـتقیم و مهـار مسـیر غیـر مسـتقیم می‌شـود (۳۲).

دلایل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک

ویژگی‌های فیزیولوژیکی نورون‌های دوپامینرژیک

نورون‌هـای دوپامینرژیـک در جسـم سـیاه مسـتعدترین نورون‌هـا بـرای آسـیب دیـدن در اثـر بیمـاری پارکینسـون هسـتند کـه در این صـورت، کاهـش نورون‌هـای دوپامینرژیک سـبب تضعیـف مسـیر مسـتقیم عقده‌هـای قاعـده‌ای و افزایـش فعالیـت مسـیر غیـر مسـتقیم می‌گـردد کـه نتیجـهٔ نهایـی آن بـروز اختـلالات حرکتـی می‌باشـد (۳۳). هرچنـد، مسـیرهای مولکولـی سیسـتم‌های درگیـر بـرای همبسـتگی بیشـتر بیـن نورون‌هـای دوپامینرژیـک و پارکینسـون به خوبی مشـخص نیسـت، بـا ایـن حـال، دلایـل زیـادی بـرای آسـیب زیـاد ایـن نورون‌هـا در پارکینسـون وجـود دارد (۲۸، ۱۴). بـه نظـر می‌رسـد از دلایـل عمـدهٔ آن جریـان زیـاد کلسـیم، نیـاز بـالا بـه انـرژی، ریخت‌شناسـی[22] پیچیـده و متابولیسـم دوپامیـن باشـد. در نتیجـه، ایـن نورون‌هـا بـه طـور ویـژه مسـتعد آسـیب تحـت انـواع محرک‌هـای مختلـف هسـتند. ایـن نورون‌هـا آکسـون‌های بلنـد، باریـک و تقریبـاً بـدون

[17] l-3,4-dihydroxyphenylalanine
[18] Basal ganglia
[19] Pars compacta
[20] Pars reticulate
[21] Striatum
[22] Morphology

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

میلین دارند و تا حدود ۱۵۰۰۰۰ ترمینال پیش‌سیناپسی در هر نورون دوپامینرژیک وجود دارد. در نتیجه، نیاز به انرژی زیاد در آن‌ها برای حمایت از فعالیت‌های سیناپتیک، ایجاد پتانسیل جبرانی برای دپلاریزه در غشاهای بدون میلین و انتقال در مسیر طولانی آکسونی ضروری است که فشار سنگینی روی میتوکندری‌ها ایجاد می‌کند. همچنین، مواد سمی که به تولید انرژی و انتقال آکسونی آسیب می‌زند سبب بروز پارکینسون و کاهش انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۲۸). به‌علاوه، نورون‌های دوپامینرژیک به طور مستقل عمل می‌کنند و کانال‌های کلسیمی نوع L ویژه دارند. در اثر افزایش غلظت کلسیم درون سیتوزول، نیاز به بافر کلسیم که از طریق رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری صورت می‌گیرد، افزایش می‌یابد. حفظ هموستاز کلسیم در چنین شرایطی مجدداً سبب افزایش نیاز به انرژی و اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها می‌شود (۳۴). نقص انرژی مرتبط با میتوکندری‌ها نیز، ممکن است به ذخایر وزیکولار دوپامین آسیب بزند (۱۴). به طور کلی، افزایش غلظت نورون‌های دوپامینرژیک سبب افزایش سمیت در آن‌ها می‌شود. به‌علاوه، متابولیسم دوپامین در تعدادی از مسیرهای درگیر در پارکینسون مؤثر است که می‌تواند به عملکرد سیناپسی آسیب بزند و فعالیت میتوکندری‌ها را به وسیلهٔ مهار عملکرد پروتئین پارکین[23]، تخریب کند (۲۸).

استرس اکسیداتیو

نشت الکترون‌ها از زنجیره‌های انتقال الکترون به‌ویژه از کمپلکس I میتوکندریایی، مولکول سوپراکسید را تولید می‌کند که توسط آنزیم سوپراکسید دسموتاز[24] به پراکسید هیدروژن (H_2O_2)[25] تبدیل می‌شود. به دنبال آن، توسط آنزیم‌های کاتالاز[26] و پراکسی ردوکسین[27] به آب و اکسیژن تجزیه می‌گردد (۲۶). در شرایط نقص میتوکندریایی و آسیب کمپلکس I این فرایند دچار مشکل می‌شود و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد. همچنین، در شرایط التهاب نورونی، سلول‌های گلیال فعال می‌شوند که سبب تولید بیشتر ROS شده و به نورون‌های دوپامینرژیک آسیب شدیدتری وارد می‌کنند (۲۸). نکتهٔ دیگر اینکه دوپامین در درون سلول از طریق آنزیم مونوآمین اکسیداز A (MAO-A)[28] یا اتواکسیداسیون تجزیه می‌شود. در نتیجه، دهیدروکسی فنیل استیک اسید[29] و هیدروژن پراکسید تولید شده و با تبدیل به رادیکال‌های هیدروکسیل به ماکرومولکول‌ها آسیب می‌زند (۵، ۳۵). دوپامین سیتوزولیک، همچنین مستعد آسیب زدن به نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد. زیرا، متابولیسم آن استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو را با افزایش سن تحریک می‌کند (۲۸).

از طرفی، نورون‌های دوپامینرژیک، یک محیط مستعد برای تولید ROS می‌باشند به طوری که متابولیسم دوپامین، هیدروژن پراکساید و رادیکال‌های سوپراکساید ایجاد می‌کند. اتواکسیداسیون دوپامین، مولکولی را تولید می‌کند که به وسیلهٔ واکنش با باقیمانده‌های سیستئین، به پروتئین‌ها آسیب می‌زند (۱۴).

ناکارآمدی میتوکندریایی و آسیب اکسیداتیو

میتوکندری‌ها، یکی از اصلی‌ترین ارگانل‌های سلولی تولید انرژی و از اجزای قدرتمند سلول هستند که از چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها به‌عنوان سوخت استفاده می‌کنند و انرژی را از طریق چرخهٔ تری کربوکسیلیک اسید (TCA)[30] و فسفوریلاسیون اکسیداتیو به شکل ATP تولید می‌کنند (۲۷). در مقایسه با گلیکولیز که تنها ۲ مولکول ATP تولید می‌کند، فسفوریلاسیون اکسیداتیو منجر به تولید ۳۶ مولکول ATP از یک مولکول گلوکز می‌شود. هزینهٔ این تمایز در تولید ATP، افزایش تولید ROS، ایجاد سمیت و آنیون‌های سوپراکساید (O_2^-) می‌باشد (۳۶). میتوکندری‌ها از طریق فعال کردن سیستم آنتی‌اکسیدانی شامل گلوتاتیون، کوآنزیم Q10 و سیتوکروم C، O_2^- را به H_2O_2 و سرانجام به H_2O و O_2 تبدیل می‌کنند و سبب از بین رفتن ROS می‌شوند. هنگام ایجاد نقص عملکردی در این سیستم، تولید ROS افزایش می‌یابد در نتیجه می‌تواند به ماکرومولکول‌ها مانند mtDNA، پروتئین‌ها و چربی‌ها آسیب وارد شود و به دنبال آن استرس اکسیداتیو، نقص متابولیک و حتی مرگ سلولی آپوپتوتیک افزایش یابد. این خطر برای نورون‌های دوپامینرژیک بیشتر است (۲۷، ۳۷).

بنابراین، میتوکندری‌ها نه تنها نقش کلیدی در انتقال الکترون و فسفوریلاسیون اکسیداتیو دارند، بلکه آن‌ها منبع اصلی سلولی رادیکال‌های آزاد هستند و در هموستاز کلسیم و در تنظیم و تحریک مسیرهای مرگ سلولی مؤثر می‌باشند (۲۴). آسیب میتوکندریایی موجب نکروز و آپوپتوز نورون‌ها می‌شود. این آسیب‌ها در سه دستهٔ کلی بحث می‌شوند: الف- اختلالات اولیه ناشی از جهش ژنی میتوکندریایی، ب- اختلالات مرتبط با جهش ژنی هسته‌ای که سبب اختلال در عملکرد میتوکندریایی می‌شود و ج- اختلالات ثانویه که با گذشت زمان سبب افزایش آسیب میتوکندریایی می‌گردد. بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی در دستهٔ سوم قرار می‌گیرند (۳۴). در واقع، تعدادی از ژن‌های درگیر در بیماری پارکینسون، در این مسیرها و در نقص عملکرد میتوکندریایی مؤثرند،

[23] Parkin
[24] Superoxide dismutase
[25] Hydrogen peroxide
[26] Catalas
[27] Peroxy-redoxin
[28] Monoamine oxidase A
[29] Dihydroxyphenylacetic acid
[30] Three carboxylic acid cycle

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

بنابرایـن، روی شـبکه‌های پویـای سـاختار میتوکندریایـی تأثیـر می‌گذارنـد (۲۴).

پاتولـوژی بیماری‌هـای تحلیـل برنـدۀ عصبـی همبسـتگی نزدیکـی بـا تولیـد رادیکال‌هـای آزاد، نقـص در آنزیم‌هـا، نفوذپذیـری و آسـیب کمپلکس‌هـای میتوکندریایـی دارد. وقتـی کـه تولیـد ROS، OH^-، $O2^-$، H_2O_2 و گونه‌هـای فعـال نیتـروژن (RNS)[31] افزایـش می‌یابـد، اسـترس اکسـیداتیو اتفـاق می‌افتـد (۳۴). حـدود ۲ تـا ۴ درصـد اکسـیژن مصرفـی در میتوکنـدری، بـرای تولیـد ایـن محصـولات صـرف می‌شـود. کمپلکس‌هـای I و III، محل‌هـای اصلـی تولیـد سوپراکسـیدها و ROS طـی فسفوریلاسـیون اکسـیداتیو هسـتند (۲۸). نتیجـۀ عـدم تعـادل بیـن تولیـد ROS و فعالیـت آنتی‌اکسـیدانی، اسـترس اکسـیداتیو نامیـده می‌شـود (۳۸). یافته‌هـا نشـان می‌دهـد کـه فعالیـت کمپلکـس I میتوکندریایـی، در جسـم سـیاه و قشـر پیشـانی[32] بیمـاران پارکینسـونی کاهـش می‌یابـد و افزایـش آسـیب اکسـیداتیو و کاهـش سـرعت انتقـال الکتـرون از طریـق زیـر واحدهـای کمپلکـس I ایجـاد می‌شـود. همچنیـن، هموسـتاز کلسـیم بـه هـم ریختـه، رهایـش سـیتوکروم C از میتوکندری‌هـا و آسـیب DNA در نورون‌هـا و تولیـد ROS افزایـش می‌یابـد (۳۴). بـه طـور کلـی، ROS/RNS می‌تواننـد بـه همـۀ بیومولکول‌هـای اصلـی آسـیب بزننـد، مـرگ سـلولی آپوپتیـک یـا نکروتیـک را آغـاز کننـد و زمینـه بـرای بـروز بیماری‌هـای تحلیـل برنـدۀ عصبـی ماننـد پارکینسـون فراهـم شـود (۳۴).

نتیجه‌گیری

نقـص در شـکل و عملکـرد میتوکندریایـی و افزایـش اسـترس اکسـیداتیو کـه آغازگـر آپوپتـوز در بسـیاری سـلول‌ها و مدل‌هـای حیوانـی اسـت، محـور افزایـش سـندروم متابولیـک، دیابـت و چندیـن اختـلال بـا منشـأ تخریـب نورونـی ماننـد بیمـاری پارکینسـون و آلزایمـر می‌باشـد (۲۱). بـه طـور ویـژه، کاهـش فزاینـدۀ نورون‌هـای دوپامینرژیـک در ناحیۀ اسـتریاتوم و جسـم سـیاه سـبب بروز علایـم بیماری پارکینسـون می‌شـود (۱۸). از آنجـا کـه در مراحـل ابتدایـی بیمـاری، نورون‌هـای دوپامینرژیـک باقیمانـده، کاهـش دوپامیـن ناشـی از مـرگ نورونـی را جبـران می‌کننـد، در نتیجـه، اغلـب علایـم بیمـاری زمانـی آشـکار می‌شـوند کـه تقریبـاً ۶۰ درصـد نورون‌هـای جسـم سـیاه از بیـن رفتـه باشـد و روش‌هـای درمانـی بعـداز ایـن مرحلـه بـه کار مـی‌رود (۲). بـه همیـن دلیـل، در اکثـر اوقـات بـه دلیـل شـدت یافتـن بیمـاری، بهبـود شـرایط بـه کنـدی و سـخت صـورت می‌گیـرد. به‌عـلاوه، بـروز مقاومـت دارویـی سـبب پیشـرفت بیشـتر بیمـاری می‌شـود و نتایـج ناشـی از درمـان را محـدود می‌کنـد. مطالعـات در سـال‌های اخیـر نشـان می‌دهـد هـر روشـی کـه سیسـتم آنتی‌اکسـیدانی را تقویـت کنـد و در جهـت هموسـتاز اکسـیداتیو مؤثـر باشـد، ماننـد تمریـن منظـم، می‌توانـد به‌عنـوان یـک روش درمانـی در مقابـل بیمـاری پارکینسـون مطـرح گـردد (۵،۶)، بنابرایـن، بـا توجـه بـه تنـوع عوامـل مؤثـر در بـروز بیمـاری از سـویی و همچنیـن شـیوع آن، حتـی در سـنین جوانـی، از سـویی دیگـر بـه نظـر می‌رسـد تحقیـق در ایـن زمینـه بتوانـد در جهـت بهبـود کیفیـت زندگـی افـراد مبتـلا مؤثـر باشـد.

منابع

1. Hosseini M Rajaei Z, Alaei H. Effects of crocin on rotational behavior, lipid peroxidation and nitrite levels in rat's brain striatum in an experimental model of parkinson's disease. Journal of Isfahan Medical School. 2015; 33(336): 780-91.

2. Tuon T, Valvassori SS, Dal Pont GC, Paganini CS, Pozzi BG, Luciano TF, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain Res Bulletin. 2014; 108: 106-12.

3. Goes A, Souza L, Del Fabbro L, De Gomes M, Boeira S, Jesse C. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Neuroscience. 2014; 256: 61-71.

4. Eshraghi-Jazi F, Alaei H, Azizi-Malekabadi H, Gharavi-Naini M, Pilehvarian A, Ciahmard Z. The effect of red grape juice and exercise, and their combination on parkinson's disease in rats. Avicenna J Phytomed. 2012; 2(2): 90-6.

5. Clark J, Silvaggi JM, Kiselak T, Zheng K, Clore EL, Dai Y, et al. Pgc-1α overexpression downregulates Pitx3 and increases susceptibility to MPTP toxicity associated with decreased Bdnf. PloS One. 2012; 7(11): e48925.

6. Uppalapati D, Das NR, Gangwal RP, Damre MV, Sangamwar AT, Sharma SS. Neuroprotective Potential of peroxisome proliferator activated receptor-α agonist in cognitive impairment in parkinson's disease: behavioral, biochemical, and PBPK profile. PPAR Res. 2014; 2014. doi: 10.1155/2014/753587.

7. Rezaee Z, Marandi S-M, Ghaedi K, Esfarjani F. Molecular mechanisms of neurotrophins actions on diseases of nervous system. Genetics in the Third Millennium. 2015; 12(4): 3778-93.

8. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat

[31] Reactive nitrogen species
[32] Frontal cortex

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

with morris water maze test. J Bodyw Mov Ther. 2008; 12(1): 72-5.

9. Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Walsh JP, Hoffman MV, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2014; 63: 201-9.

10. Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate parkinson's disease. Brain Sci. 2013; 3(1): 87-100.

11. Cho H-S, Shin M-S, Song W, Jun T-W, Lim B-V, Kim Y-P, et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. J Exerc Rehabil. 2013; 9(3): 354-61.

12. Archer T, Fredriksson A. Delayed exercise-induced functional and neurochemical partial restoration following MPTP. Neurotox Res. 2012; 21(2): 210-21.

13. Archer T, Garcia D, Fredriksson A. Restoration of MPTP-induced deficits by exercise and Milmed® co-treatment. PeerJ. 2014; 2:e531. doi: 10.7717/peerj.531.

14. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003; 39(6): 889-909.

15. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. Transl Neurodegener. 2014; 3(1): 5 . doi: 10.1186/2047-9158-3-5.

16. Cohen AD. Role of exercise and GDNF in an animal model of parkinson's disease: implications for neuroprotection. University of Pittsburgh. 2006.

17. Subramaniam SR, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2013; 106: 17-32.

18. Bayod S DVJ, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, Escorihuela RM, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. J Appl Physiol. 2011; 111(5): 1380-90.

19. Lau Y-S, Patki G, Das-Panja K, Le W-D, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Eur J Neurosci. 2011; 33(7): 1264-74.

20. Tuon T, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Luciano T, Trom CB, Silva LA, et al. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2012; 227: 305-312.

21. Zhang P, Tian B. Metabolic syndrome: an important risk factor for parkinson's disease. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014. doi: 10.1155/2014/729194.

22. Ellis CE, Murphy EJ, Mitchell DC, Golovko MY, Scaglia F, Barceló-Coblijn GC, et al. Mitochondrial Lipid Abnormality and Electron Transport Chain Impairment in Mice Lacking α-Synuclein. Mol Biol Cell. 2005; 25(22): 10190-201.

23. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. BBA-Mol Basis Dis. 2010; 1802(1): 29-44.

24. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol. 2008; 4(11): 600-9.

25. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nat Neurosci. 2003; 6(7): 736-42.

26. Lin T-K, Liou C-W, Chen S-D, Chuang Y-C, Tiao M-M, Wang P-W, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. Chang Gung Med J. 2009; 32(6): 589-99.

27. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(2): a009332. doi: 10.1101/cshperspect.a009332.

28. Fujita KA, Ostaszewski M, Matsuoka Y, Ghosh S, Glaab E, Trefois C, et al. Integrating pathways of Parkinson's disease in a molecular interaction map. Mol Neurobiol. 2014; 49(1): 88-102.

29. LaHue SC, Comella CL, Tanner CM. The best medicine? the influence of physical activity and inactivity on Parkinson's disease. Mov Disorder. 2016; 31(10): 1444-54.

30. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev. 2012; 64(2): 238-58.

31. Landers MR, Kinney JW, Allen DN, Van Breukelen F. A comparison of voluntary and forced exercise in protecting against behavioral asymmetry in a juvenile hemiparkinsonian rat model. Behav Brain Res. 2013; 248(0): 121-8.

32. Hou L, Chen W, Liu X, Qiao D, Zhou F-M. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in parkinson's disease. Front Aging Neurosci.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]

2017; 9(358). doi: 10.3389/fnagi.2017.00358.

33. Ang E-T, Dawe GS, Wong PTH, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res. 2006; 1113(1): 186-93.

34. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? Neuromolecular Med. 2016; 18(1): 1-15.

35. Ciron C, Lengacher S, Dusonchet J, Aebischer P, Schneider B. Sustained expression of PGC-1α in the rat nigrostriatal system selectively impairs dopaminergic function. Hum Mol Genet. 2012; 21(8): 1861-76.

36. Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017.

37. Ottolini D, Calì T, Brini M. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease: role of mitochondrial pathology. Res Rep Biochem. 2013; 2013: 55-70.

38. De Moura MB, Dos Santos LS, Van Houten B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. Environ Molecular Mutagen. 2010; 51(5): 391-405.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.120]