

Molecular Mechanisms of Parkinson's Disease

Zeinab Rezaee¹, Sayed Mohammad Marandi^{1*}, Hojjatallah Alaei^{2*}, Fahimeh Esfarjani¹¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran²Department 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 Substantia 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

مکانیسم‌های مولکولی بیماری پارکینسون

زینب رضایی^۱، سید محمد مرندی^{۱*}، حجت الله علایی^۲، فهیمه اسفرجانی^۱^۱گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران^۲گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۷ مرداد ۱۳۹۸

اصلاحیه: ۲۲ تیر ۱۳۹۸

دریافت: ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک بیماری تحلیل برنده 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

مقدمه

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^۱ 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)^{۱۱} 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^{۱۱} (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 به تدریج 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

بیماری پارکینسون، یکی از اختلالات رایج تحلیل برندهٔ عصبی^۱ می‌باشد و پس از آلزایمر شایع‌ترین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان است که به وسیلهٔ کاهش نورون‌های دوپامینرژیک در نیگرا استریاتال و تخلیهٔ دوپامین در استریاتوم مشخص می‌شود (۱). با این حال، دیگر سیستم‌های ناقلین عصبی^۲ شامل سیستم‌های نورآدرنرژیک^۳ و سروتونرژیک^۴ نیز در این بیماری آسیب جدی می‌بینند (۲). بیماری‌زایی^۵ 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). به علاوه، 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)^۶ را افزایش می‌دهد. حتی بدون نقص میتوکندریایی هم، ROS یک محصول جانبی طبیعی تنفس سلولی است که در غیاب آنتی‌اکسیدان اندوژن^۷ 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 نیگرا^۸ 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^۹، 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،

¹ Neurodegenerative

² Neurotransmitter

³ Noradrenergic

⁴ Serotonergic

⁵ Pathogenicity

⁶ Reactive oxygen species

⁷ Endogenous

⁸ Levodopa

⁹ Substantia nigra

¹⁰ Bradykinesia

¹¹ Hypokinesia

درون سلولی و تنفس سلولی ایجاد می‌کنند. با این حال، نقش لوی‌بادی‌ها در مرگ نورونی، کاملاً مشخص نیست (۲۰). انکلوژین پروتئین‌ها، همچنین ممکن است سبب توقف عملکرد پروتئین‌های مهم برای بقای سلول شوند که در این صورت باید همبستگی مستقیمی بین تشکیل انکلوژین 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 نشان‌دهنده 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 (۲۲، ۲۳). اما، به نظر می‌رسد یک رابطه دو جانبه بین فعالیت آلفا-سینوکلئین با آسیب اکسیداتیو، رهايش ميتوكوندريایی سيتوكروم c و اختلال در عملکرد ميتوكوندريایی 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 پروتئین‌های 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 برنده 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 برنده عصبی مانند پارکینسون شود. پیشگیری از بروز نقص میتوکندریایی و یا بازسازی آن، سبب کاهش اختلالات تحلیل برنده عصبی می‌شود (۲۶).

به‌طور کلی، در هر میتوکندری، چندین کپی از ژنوم میتوکندریایی انسانی (mtDNA)^{۱۵}، وجود دارد که سبب

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 انکلوژین‌های^{۱۲} سیتوپلاسمیک است که لوی‌بادی (LBs)^{۱۳} نامیده می‌شوند (۱۴). بنابراین، این بیماری دو مشخصه 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^{۱۴} می‌باشند (۱۷). علاوه بر آن، اختلال در تنفس میتوکندریایی، مهار پروتئوزوم^{۱۵}، 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 فرضیه 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 برنده 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، به‌طور 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 اتوزینوفیلیک کروی می‌باشند که سبب تجمع پروتئین‌هایی مانند آلفا-سینوکلئین در نواحی مختلف مغز می‌شوند و آسیب در سیگنال‌های

¹² Inclusion

¹³ Lewy bodies

¹⁴ α-Sinuclein

¹⁵ Proteasomes

¹⁶ Human mitochondrial genome

سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، نقش بسیار مهمی در سازماندهی عملکردی عقده‌های قاعده‌ای^{۱۸} مغز و کنترل حرکتی دارد. عقده‌های قاعده‌ای، یک سیستم حرکتی فرعی هستند که در ارتباط با قشر مغز و سیستم قشری- نخاعی عمل می‌کنند (۳۱). اعمال این عقده‌ها برنامه‌ریزی و کنترل طرح‌های پیچیده حرکات عضلانی بوده و جهت‌های حرکت و توالی حرکات چندگانه پشت سر هم و موازی برای انجام این طرح‌ها را کنترل می‌کنند. در واقع، این بیماری به سبب اختلال در عملکرد مرکزی در مغز که به نام عقده‌های قاعده‌ای شناخته می‌شوند بروز می‌نماید (۳۰). از نقطه نظر فیزیولوژیک عقده‌های قاعده‌ای شامل یک قسمت هسته کودت، پوتامن و گلوبوس پالیدوس در مغز جلویی، هسته ساب تالاموس در دیانسفال و جسم سیاه در مزانسفال می‌باشد. جسم سیاه دارای دو بخش متراکم (SNc)^{۱۹} و مشبک (SNr)^{۲۰} می‌باشد. به مجموع هسته کودت و پوتامن، استریاتوم^{۲۱} می‌گویند. استریاتوم دریافت‌کننده اصلی آوران‌ها به عقده‌های قاعده‌ای است و گیرنده‌های دوپامین را بیان می‌کند (۳۱).

در واقع، با توجه به ترشح گیرنده‌های دوپامین، D1 (تحریکی) و D2 (مهاری)، دو مسیر برای عقده‌های قاعده‌ای تعریف می‌شود: مسیر مستقیم (حاوی گیرنده‌های D1) که سبب تسهیل حرکت می‌شوند و مسیر غیر مستقیم (حاوی گیرنده‌های D2) که نقش مهار در انجام حرکات دارد. آزادسازی دوپامین از پایانه‌های دوپامینرژیک استریاتوم، سبب تحریک مسیر مستقیم و مهار مسیر غیر مستقیم می‌شود (۳۲).

دلایل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک

ویژگی‌های فیزیولوژیک نورون‌های دوپامینرژیک

نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه مستعدترین نورون‌ها برای آسیب دیدن در اثر بیماری پارکینسون هستند که در این صورت، کاهش نورون‌های دوپامینرژیک سبب تضعیف مسیر مستقیم عقده‌های قاعده‌ای و افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم می‌گردد که نتیجه نهایی آن بروز اختلالات حرکتی می‌باشد (۳۳). هرچند، مسیرهای مولکولی سیستم‌های درگیر برای همبستگی بیشتر بین نورون‌های دوپامینرژیک و پارکینسون به خوبی مشخص نیست، با این حال، دلایل زیادی برای آسیب زیاد این نورون‌ها در پارکینسون وجود دارد (۲۸، ۱۴). به نظر می‌رسد از دلایل عمده آن جریان زیاد کلسیم نیاز بالا به انرژی، ریخت‌شناسی^{۲۲} پیچیده و متابولیسم دوپامین باشد. در نتیجه، این نورون‌ها به طور ویژه مستعد آسیب تحت انواع محرک‌های مختلف هستند. این نورون‌ها آکسون‌های بلند، باریک و تقریباً بدون

هزاران مولکول mtDNA در هر سلول می‌شود. در افراد سالم همه mtDNA ها، یکسان هستند اما در حالت‌های بیماری ممکن است بعضی از آن‌ها دچار جهش شوند. ROS، به طور مستقیم به آنزیم‌های میتوکندریایی آسیب می‌زند و سبب جهش در mtDNA می‌شود. همچنین، از طریق آسیب به پروتئین‌ها و DNA، در سلول اختلال ایجاد می‌کند (۲۶). در بافت‌هایی که بیشتر به متابولیسم اکسیداتیو وابسته هستند، مانند قلب، مغز یا عضلات اسکلتی بروز نقص میتوکندریایی ناشی از جهش‌های mtDNA بیشتر است (۲۷) و مغز، به دلیل محتوای بالای آهن، مصرف زیاد اکسیژن و حضور ناقلین عصبی، مستعد آسیب ناشی از ROS می‌باشد (۱۶).

تخریب نورونی پیشرونده

پاتولوژی بیماری پارکینسون در ابتدا به وسیله کاهش نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه مشخص شد، اما امروزه فاکتورهای مهم دیگری در علت‌شناسی و بروز علائم این بیماری مطرح هستند. برای مثال، آسیب سیستم‌های نورآدرنرژیک، کولینرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک در این بیماری گزارش شده است (۲۱). ممکن است علائم افسردگی در یک بیماری سال‌ها قبل از بروز علائم پارکینسون بروز کند و این نشان‌دهنده درگیری سیستم‌هایی بجز دوپامینرژیک می‌باشد (۱۴). با این حال، آسیب نورون‌های دوپامینرژیک نقش مهمی در این زمینه بازی می‌کند و منجر به انواع اختلالات نورولوژیک و حرکتی می‌شود. هرچه، میزان تخریب شدیدتر باشد، تأثیر داروها برای درمان و کاهش علائم پیچیده‌تر می‌گردد (۱۶). اقدام اولیه برای بازسازی سطوح دوپامین، استفاده از داروی لوودوپا (levodopa)^{۱۷} می‌باشد. اما، استفاده از این روش معمولاً سبب بروز مقاومت به دارو در بیمار می‌شود، ضمن اینکه اثرات آن در درازمدت نمایان می‌گردد. بنابراین، استفاده از روش‌های جدید درمانی، از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۸، ۱۶).

سیستم دوپامینرژیک و عقده‌های قاعده‌ای

مسیر دوپامینرژیک، یکی از چهار مسیر اصلی نورونی در مغز و مسئول اصلی ایجاد حرکت در بدن است که از طریق آن ناقل عصبی دوپامین از یک طرف مغز به طرف دیگر حرکت می‌کند. مسیر نیگرواستریاتال، مسیر نورونی دیگری در مغز است که استریاتوم را به نیگرا متصل می‌کند. جسم سیاه مستعد نقص میتوکندریایی و التهاب نورونی ناشی از استرس اکسیداتیو می‌باشد (۲۹). فقدان نورون‌های دوپامینرژیک در ساختار نیگرا که یکی از علائم اصلی بیماری پارکینسون است، منجر به کاهش عملکرد دوپامین می‌شود (۳۰).

¹⁷ 1-3,4-dihydroxyphenylalanine

¹⁸ Basal ganglia

¹⁹ Pars compacta

²⁰ Pars reticulata

²¹ Striatum

²² Morphology

افزایش سن تحریک می‌کند (۲۸).

از طرفی، نوروں‌های 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 وسیله واکنش با باقیمانده‌های سیستمین، 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 چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) 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. هزینه 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 گلوکاتایون، کوآنزیم Q10 و سیتوکروم C، O_2^- را به H_2O_2 و سرانجام به H_2O 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 نوروں‌های دوپامینرژیک بیشتر است (۳۷، ۲۷).

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 نکرز و آپوپتوز نوروں‌ها می‌شود. این آسیب‌ها در سه دسته 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 برنده عصبی در دسته سوم قرار می‌گیرند (۳۴). در واقع، تعدادی از ژن‌های درگیر در بیماری پارکینسون، در این مسیرها و در نقص عملکرد میتوکندریایی مؤثرند،

میلیون دارند و تا حدود ۱۵۰۰۰۰ ترمینال پیش‌سیناپسی در هر نوروں 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 نوروں‌های دوپامینرژیک می‌شود (۲۸). به‌علاوه، نوروں‌های 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 ریتیکولوم 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 و زیگولار دوپامین آسیب بزند (۱۴). به طور کلی، افزایش غلظت نوروں‌های 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 وسیله مهار عملکرد پروتئین پارکین^{۲۳}، 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^{۲۴} به پراکسید هیدروژن (H_2O_2)^{۲۵} تبدیل می‌شود. به دنبال آن، توسط آنزیم‌های کاتالاز^{۲۶} و پراکسی ردوکسین^{۲۷} 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 نوروںی، سلول‌های گلیال فعال می‌شوند که سبب تولید بیشتر ROS شده و به نوروں‌های دوپامینرژیک آسیب شدیدتری وارد می‌کنند (۲۸). نکته دیگر اینکه دوپامین در درون سلول از طریق آنزیم مونوآمین اکسیداز A (MAO-A)^{۲۸} یا اتواکسیداسیون تجزیه می‌شود. در نتیجه، دهیدروکسی فنیل استیک اسید^{۲۹} و هیدروژن پراکسید تولید شده و با تبدیل به رادیکال‌های هیدروکسیل به ماکرومولکول‌ها آسیب می‌زند (۵، ۳۵). دوپامین سیتوزولیک، همچنین مستعد آسیب زدن به نوروں‌های دوپامینرژیک می‌باشد. زیرا، متابولیسم آن استرس اکسیداتیو و نیتروژاتیو را با

²³ Parkin

²⁴ Superoxide dismutase

²⁵ Hydrogen peroxide

²⁶ Catalase

²⁷ Peroxy-redoxin

²⁸ Monoamine oxidase A

²⁹ Dihydroxyphenylacetic acid

³⁰ Three carboxylic acid cycle

نتیجه‌گیری

نقص در شکل و عملکرد میتوکندریایی و افزایش استرس اکسیداتیو که آغازگر آپوپتوز در بسیاری سلول‌ها و مدل‌های حیوانی است، محور افزایش سندروم متابولیک، دیابت و چندین اختلال با منشأ تخریب نورونی مانند بیماری پارکینسون و آلزایمر می‌باشد (۲۱). به طور ویژه، کاهش فزاینده نوروپاتی‌های دوپامینرژیک در ناحیه استریاتوم و جسم سیاه سبب بروز علائم بیماری پارکینسون می‌شود (۱۸). از آنجا که در مراحل ابتدایی بیماری، نوروپاتی دوپامینرژیک باقیمانده، کاهش دوپامین ناشی از مرگ نورونی را جبران می‌کنند، در نتیجه، اغلب علائم بیماری زمانی آشکار می‌شوند که تقریباً ۶۰ درصد نوروپاتی جسم سیاه از بین رفته باشد و روش‌های درمانی بعد از این مرحله به کار می‌رود (۲). به همین دلیل، در اکثر اوقات به دلیل شدت یافتن بیماری، بهبود شرایط به کندی و سخت صورت می‌گیرد. به علاوه، بروز مقاومت دارویی سبب پیشرفت بیشتر بیماری می‌شود و نتایج ناشی از درمان را محدود می‌کند. مطالعات در سال‌های اخیر نشان می‌دهد هر روشی که سیستم آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند و در جهت هموستاز اکسیداتیو مؤثر باشد، مانند تمرین منظم، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی در مقابل بیماری پارکینسون مطرح گردد (۶، ۵)، بنابراین، با توجه به تنوع عوامل مؤثر در بروز بیماری از سویی و همچنین شیوع آن، حتی در سنین جوانی، از سویی دیگر به نظر می‌رسد تحقیق در این زمینه بتواند در جهت بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا مؤثر باشد.

بنابراین، روی شبکه‌های پویای ساختار میتوکندریایی تأثیر می‌گذارند (۲۴).

پاتولوژی بیماری‌های تحلیل برنده عصبی همبستگی نزدیکی با تولید رادیکال‌های آزاد، نقص در آنزیم‌ها، نفوذپذیری و آسیب کمپلکس‌های میتوکندریایی دارد. وقتی که تولید ROS ، OH^- ، O_2^- ، H_2O_2 و گونه‌های فعال نیتروژن (RNS) افزایش می‌یابد، استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد (۳۴). حدود ۲ تا ۴ درصد اکسیژن مصرفی در میتوکندری، برای تولید این محصولات صرف می‌شود. کمپلکس‌های I و III، محل‌های اصلی تولید سوپراکسیدها و ROS طی فسفوریلاسیون اکسیداتیو هستند (۲۸). نتیجه عدم تعادل بین تولید ROS و فعالیت آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود (۳۸). یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی، در جسم سیاه و قشر پیشانی^{۳۲} بیماران پارکینسونی کاهش می‌یابد و افزایش آسیب اکسیداتیو و کاهش سرعت انتقال الکترون از طریق زیر واحدهای کمپلکس I ایجاد می‌شود. همچنین، هموستاز کلسیم به هم ریخته، رهایش سیتوکروم C از میتوکندری‌ها و آسیب DNA در نوروپاتی‌ها و تولید ROS افزایش می‌یابد (۳۴). به طور کلی، ROS/RNS می‌توانند به همه بیومولکول‌های اصلی آسیب بزنند، مرگ سلولی آپوپتیک یا نکروتیک را آغاز کنند و زمینه برای بروز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مانند پارکینسون فراهم شود (۳۴).

منابع

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

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. Hencheliffe 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.*

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

33. Ang E-T, Dawe GS, Wong PTH, Moomhala 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 PGC1 α /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-1 α 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.