The Role of Metals in Neurodegenerative Diseases of the Central Nervous System

Afshin Montazeri[1], Milad Akhlaghi[2*], Ahmad Reza Barahimi[3], Ali Jahanbazi Jahan Abad[4], Reza Jabbari[5]

[1]Department of Biochemistry, Payame Noor University of Yazd, Yazd, Iran
[2]Department of Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3]Department of Medical Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[5]Department of Neurology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **20 Jul 2019** ***Revised:*** **22 Aug 2019** ***Accepted*****: 17 Oct 2019**

ABSTRACT

Introduction: Metals have always proved their nature as integral parts of the Earth's crust, water, air and various ecosystems. Rare metals are commonly used as enzyme cofactors and act to regulate the cell functions. The accumulation of metals in the brain indicates the important role of these substances in the nervous system. The lack of these metals is associated with a variety of neurological diseases. On the other hand, enhancement of metal levels may lead to various harmful intracellular events, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, DNA fragmentation, protein falsity, endoplasmic endothelial stress, disturbance in autophagy and induction of apoptosis. To date, adverse effects of metal imbalances with multiple human diseases, such as Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, autism spectrum disorders, Guillen-Barre disease, Persian Gulf War syndrome, Huntington's disease, multiple sclerosis, Parkinson's disease, and Wilson's disease, have been reported. The role of some of these metal ions, especially in brain function, is important, which led to the introduction of the term metalloneurochemistry to describe the study of metallic ions in the nervous system at the molecular level. ***Conclusion:*** Various metals play an important role in the regulation of multiple vital processes of neurons. Deficiency or elevated levels of any of these metals have harmful effects on the human nervous system, which may contribute to different neurodegenerative diseases.

Key words:

1. Heavy Metal Poisoning
2. Nervous System
3. Nerve Degeneration

***Corresponding Author:** Milad Akhlaghi

E-mail: *milad70akhlaghi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

نقش فلزات در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی سیستم عصبی مرکزی

افشین منتظری[۱]، میلاد اخلاقی[۲*]، احمدرضا براهیمی[۳]، علی جهانبازی جهان آباد[۴]، رضا جباری[۵]

[۱]گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور یزد، یزد، ایران
[۲]گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران
[۳]گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۵]گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۹ تیر ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۳۱ مرداد ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۲۵ مهر ۱۳۹۸

چکیده

مقدمه: فلزات به‌عنوان اجزاء جدایی ناپذیر پوستهٔ زمین، آب، هوا و انواع اکوسیستم‌ها همواره ماهیت خود را به اثبات رسانده‌اند. فلزات کمیاب معمولاً به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌ها و برای تنظیم عملکرد سلول‌ها عمل می‌کنند. انباشته شدن فلزات در مغز بیانگر نقش مهم این مواد در سیستم عصبی می‌باشد. کمبود این فلزات با انواع بیماری‌های عصبی همراه است. به عبارت دیگر افزایش سطوح فلزات ممکن است حوادث داخل سلولی مضر مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری، قطعه قطعه شدن DNA، تاخوردگی اشتباه پروتئین، استرس شبکهٔ آندوپلاسمی، اختلال در نظم اتوفاژی و فعال شدن القاء آپوپتوز را به همراه داشته باشد. تا به امروز، عوارض ناشی از اختلال فلزات با بیماری‌های متعدد در انسان همانند بیماری آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، اختلالات طیف اوتیسم، بیماری گیلن باره، سندرم جنگ خلیج فارس، بیماری هانتینگتون، مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون و بیماری ویلسون گزارش شده است. نقش برخی از این یون‌های فلزی به‌ویژه در عملکرد مغز مهم است و منجر به معرفی اصطلاح متالونوروشیمی به‌منظور توصیف مطالعهٔ یون‌های فلزی در سیستم عصبی در سطح مولکولی گردیده است.
نتیجه‌گیری: فلزات متعدد در تنظیم فرایندهای حیاتی سلول‌های عصبی نقش مهمی دارند. کمبود و یا افزایش سطح هر کدام از این فلزات تأثیرات مضری بر روی سیستم عصبی انسان دارد که ممکن است بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ سیستم عصبی را به دنبال داشته باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. مسمومیت با فلزات سنگین
۲. سیستم عصبی
۳. ناهنجاری‌های عصبی

* **نویسنده مسئول:** میلاد اخلاقی
آدرس الکترونیکی: *milad70akhlaghi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

مقدمه

فلزات به‌عنوان اجزاء پوستهٔ زمین، آب، هوا و انواع اکوسیستم‌ها همواره ماهیت خود را به اثبات رسانده‌اند. به طور کلی فلزات می‌توانند به دو گروه فلزات ضروری و غیرضروری تقسیم شوند. فلزات ضروری شامل: یون‌های فلزی -قلیایی همانند سدیم (Na^+) و پتاسیم (K^+)، کروم (Cr)، کبالت (Co)، مس (cu)، آهن (Fe)، لیتیم (Li)، منیزیم (Mg)، منگنز (Mn)، نیکل (Ni)، سلنیوم (Se) و روی (Zn) می‌باشد (۱). این فلزات کمیاب معمولاً کوفاکتور آنزیم‌ها هستند و در جهت تنظیم عملکرد سلول‌ها عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، منگنز برای فعالیت آرژیناز، هیدرولاز، سولفات منیزیم و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)[1] مورد نیاز است (۳، ۲). یون‌های فلزات قلیایی همانند Na و K نقش مهمی را در انتقال ایمپالس‌های عصبی در مغز و از مغز به سایر قسمت‌های بدن ایفاء می‌کنند. باز و بسته شدن کانال‌های یونی، شیب الکتروشیمیایی را در غشای پلاسمایی نورون ایجاد می‌کند. یک پالس عصبی به وسیلهٔ یک موج دپولاریزاسیون / رپولاریزاسیون غشاء که سلول عصبی را در بر می‌گیرد تشکیل می‌شود و به‌عنوان یک پتانسیل عمل تعیین می‌شود (۵، ۴). باز و بسته شدن کانال‌های یونی در سراسر غشاء سلولی، شیب الکتروشیمیایی (پتانسیل عمل) را در این غشاها ایجاد می‌کند که اطلاعات را انتقال می‌دهد و همچنین عملکرد سلولی را تنظیم می‌کند (۵). بنابراین، این فلزات در یک میزبان در فرایندهای فیزیولوژیکی، مانند انتقال الکترون، حمل و نقل اکسیژن، اصلاح پروتئین، سنتز انتقال دهندهٔ عصبی، واکنش اکسیداسیون و احیا، پاسخ‌های ایمنی، چسبندگی سلولی و سوخت و ساز پروتئین و کربوهیدرات بدن درگیر هستند. از طرفی گروه دیگر فلزات تحت نام فلزات غیرضروری همانند سرب (Pb)، جیوه (Hg) و کادمیوم (Cd) نه تنها نقش مؤثری در فعالیت‌های بیولوژیک انسان ندارند بلکه گاهاً به‌عنوان فلزات سنگین سمیت‌های مختلفی را برای انسان و سایر موجودات ایجاد می‌کنند. ایجاد بیماری‌های عصبی به دنبال انباشته شدن فلزات در مغز بیانگر نقش مهم این مواد در سیستم عصبی می‌باشد. کمبود این فلزات با انواع بیماری‌های عصبی همراه است. به‌عنوان مثال، کمبود آهن با سندرم بی‌قراری پا[2]، سکتهٔ مغزی کودکان، تومورهای مغزی کاذب و فلج عصب جمجمه همراه است (۶). اگرچه فلزات برای حیوانات و گیاهان مهم هستند، اما معمولاً در مقادیر کم در این موجودات مورد نیاز هستند. ممکن است سطوح بیش از حد فلزات در اندام‌های مختلف، از جمله مغز، انباشته شود. افزایش فلزات ممکن است حوادث داخل سلولی مضر مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری، قطعه قطعه شدن DNA، تاخوردگی اشتباه پروتئین، استرس شبکهٔ آندوپلاسمی (ER)، اختلال در نظم اتوفاژی[3] و فعال شدن القاء آپوپتوز را به همراه داشته باشد (۱۰-۷). این اثرات ممکن است انتقال عصبی را دستخوش تغییر گردانند و منجر به تخریب نورون‌ها شود که به دنبال آن می‌توانند به‌عنوان مشکلات شناختی، اختلالات حرکتی، اختلال حافظه و یادگیری آشکار گردد. تا به امروز، عوارض ناشی از اختلال فلزات با بیماری‌های متعدد در انسان ارتباط داشته است، از جملهٔ این بیماری‌ها می‌توان آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)[4]، اختلالات طیف اوتیسم (ASD)[5]، بیماری گیلن باره (GBD)[6] ، سندرم جنگ خلیج فارس (GWS)[7]، بیماری هانتینگتون (HD)[8]، مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون (PD)[9] و بیماری ویلسون (WD)[10] را نام برد (۱۵-۱۱). بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ اعصاب، گروهی از بیماری‌های عصبی هستند که با دورهٔ بالینی پیشرفته و غالباً غیر قابل درمان شناخته می‌شوند. جهش‌های ژنتیکی نقش علمی شناخته شده‌ای در این بیماری‌ها ایفاء می‌کنند، اما اکثریت موارد ابتلا به دلیل علل مختلفی از جمله ژنوتیپ افراد، شیوهٔ زندگی و عوامل محیطی است. شکی نیست که مولکول‌های کاملاً آلی مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پورین‌ها و پیریمیدین‌ها و پلیمرهای ساخته شده از آن‌ها، پروتئین‌ها، پلی ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک RNA و DNA بسیار مهم هستند (۱۶، ۱۰). با این حال، موجودات زنده برای انجام یک سری از اعمال مهم مانند تولید انرژی و در ارگانیسم‌های بالاتر، به‌عنوان مثال، انتقال عصبی، انقباض عضلانی و حمل اکسیژن، نیازمند یون‌های فلزی بیان شده در بالا هستند. نقش برخی از این یون‌های فلزی به‌ویژه در عملکرد مغز مهم است و منجر به معرفی اصطلاح متالونوروشیمی به‌منظور توصیف مطالعهٔ یون‌های فلزی در مغز و سیستم عصبی در سطح مولکولی گردیده است. از آنجایی که مطالعات موردی در مورد نقش تعیین‌کنندهٔ فلزات در بیماریزایی[11] مولکولی اختلالات عصبی به‌سرعت در حال گسترش است، این مطالعهٔ مروری سمیت عصبی فلزات متعدد و همچنین نقش این فلزات در بیماری‌های عصبی انسان و تخریب نورون‌های عصبی و همچنین توجه به فلزات به‌عنوان اهداف درمانی برای بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ سیستم عصبی را مورد بررسی قرار داده است.

پژوهش حاضر یک مطالعهٔ مروری است که به بررسی مطالعات انجام شده در زمینهٔ نقش فلزات در تنظیم

[1] Superoxide dismutase
[2] Restless leg syndrome
[3] Autophagy
[4] Amyotrophic lateral sclerosis
[5] Autism spectrum disorder
[6] Guillian barre
[7] Gulf war syndrome
[8] Huntington's disease
[9] Parkinson's disease
[10] Wilson's disease
[11] Pathogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

فرایندهای حیاتی سلول‌های عصبی و دخالت آن‌ها در بیولوژی بیماری‌های عصبی می‌پردازد. به‌منظور دستیابی به منابع مرتبط، به طور غیر سیستماتیک مقالات از پایگاه‌های Elsevier، Science Direct، Pubmed و Google Scholar با کلید واژه‌های فلزات، سیستم اعصاب مرکزی (CNS)[12]، اختلال عصبی، اختلال روانی، Metals, CNS, Neurological Disorders, Nervous System Diseases طی سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۸ مورد جستجو قرار گرفت. پس از جستجوی اولیهٔ مقالات، خلاصهٔ مقالات مطالعه شد و موارد مرتبط با موضوع پژوهش انتخاب شدند. در ادامه نقش فلزات ضروری مختلف در سیستم عصبی، ارتباط آن‌ها با بیماری‌های مخرب دستگاه عصبی همانند پارکینسون، آلزایمر، هانتیگتون، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و مالتیپل اسکلروز و همچنین اهمیت یون‌های فلزی در عملکرد مغز، تجزیه و تحلیل و گزارش گردید.

نقش فلز مس در بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی انسان

مس جزء فلزات کمیاب ضروری برای فعالیت‌های فیزیولوژیکی در پستانداران است و به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های مختلف (مانند سیتوکروم C اکسیداز[13] و سوپر اکسید دیسموتاز[14]) عمل می‌کند (۱۷). مس نقش مهمی در انتقال الکترون، زنجیرهٔ انتقال اکسیژن، اصلاح پروتئین و سنتز ناقلین عصبی[15] دارد. با این حال، افزایش سطح مس ممکن است منجر به تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن (ROS)[16]، آسیب DNA و اختلال عملکرد میتوکندری گردد. وجود بیش از حد مس در مغز با بیماری‌های آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، بیماری هانتینگتون، مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون و بیماری ویلسون در انسان در ارتباط است (۲۰-۱۸). ممکن است مس، خود تجمعی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و پپتید بتا آمیلوئید را افزایش دهد به طوری که در برخی از بیماران مبتلا به AD افزایش سطح مس در مایع مغزی نخاعی دیده می‌شود (۲۱). به طور مشابه، مس با α سینوکلین[17] تعامل می‌یابد و سبب افزایش تجمع آن گردیده که این امر می‌تواند منجر به ایجاد بیماری پارکینسون شود (۲۲). جهش‌های عملکردی در مسیر Cu / Zn سوپر اکسید دیسموتاز ممکن است منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق تولید رادیکال‌های آزاد شود و این امر احتمالاً باعث تخریب نورون حرکتی در بیماران مبتلا به ALS می‌شود. به طور مشخص، سطح مس در بیماران HD نسبت به گروه کنترل نیز بالاتر است (۲۳). بیماری‌های پریون با ساختارهای تغییر یافتهٔ خود مشخص می‌شوند. تغییر ساختار در این بیماری از یک ایزوفرم عادی سلولی (PrPC) به یک ایزوفرم اسکرپی[18] غیر طبیعی (PrPSc) متغییر است که این فرم غیر طبیعی حاوی سایت‌هایی با قابلیت اتصال بالا به مس است. بنابراین نقش مس در بیماری پریون نیز مشهود می‌باشد (۲۴). پیوند مس باعث افزایش پایداری پروتئین‌های پریون می‌شود و به دنبال آن باعث می‌شود که آن‌ها به تخریب پروتئازومال مقاوم گردند و در نتیجه منجر به تخریب عصبی می‌گردد (۲۵). مطالعات نشان داده است که مخلوط‌های فلزی مانند نقره و مس میل ترکیبی PrPC با مس را تغییر می‌دهد (۲۶). علاوه بر این، همبستگی معکوس بین مس و منگنز در بیماران مبتلا به بیماری پریون مشاهده شده است (۲۷). سرولوپلاسمین حاوی ۹۵ درصد از مس یافت شده در سرم است و برای سال‌های زیادی به‌عنوان پروتئین انتقال اصلی مس مطرح شده است. شش اتم مس شامل سه مرکز تک هسته‌ای و یک مرکز سه هسته‌ای در سرولوپلاسمین وجود دارد. آکروپلاسمینمیا[19] بیماری مخرب اعصاب است که همراه با عدم حضور اتصال مس -سرولوپلاسمین بوده و این امر نیز به دلیل وجود جهش‌های ارثی درون ژن سرولوپلاسمین است (۲۷). بسیاری از اطلاعات در دسترس در مورد پروتئین‌های مولکولی مؤثر در متابولیسم مس، حاصل مطالعات انجام شده بر روی مخمر نان، ساکارومایسس سرویسیه[20] می‌باشد (۲۸). جهش در یکی از دو ژن P-type ATPases وابسته به مس، باعث ایجاد بیماری‌های منکس و ویلسون در انسان است (۲۹). بیماران منکس دارای نقص در جذب مس در روده هستند، در این بیماران مس در سلول‌های روده انباشته می‌شوند و کمبود مس در کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به مس منعکس می‌شود. در بیماری ویلسون، مس در کبد تجمع می‌یابد، در نتیجهٔ این تجمع، سیروز کبدی ایجاد شده که نشت مایع بین بافتی به همراه مس از کبد را به دنبال خواهد داشت و این موضوع باعث انتقال و انباشته شدن مس در مغز می‌شود و به دنبال آن تخریب عصبی مغزی ایجاد خواهد شد (۳۰). در بیماری ویلسون حلقه‌های کایزر -فیشر[21] به نحوی مشابه از رسوب مس در قرنیهٔ چشم به وجود می‌آیند (۳۱). با توجه به اثرات دوگانهٔ مس در مغز (سودمند و سمیت عصبی مرکب)، نشانگرهای جدید زیستی و روش‌های بهبودیافتهٔ اندازه‌گیری مس برای پیش‌بینی خطرات احتمالی مورد نیاز است. همچنین درمان‌های جدید باید برای اختلالات ناشی از مس پیش‌بینی گردد.

[12] Central nervous system
[13] Cytochrome c oxidase
[14] Superoxide dismutase
[15] Neurotransmitters
[16] Reactive oxygen species
[17] α-Synuclein
[18] Scrapie isoform
[19] Aceruloplasminemia
[20] Saccharomyces cerevisiae
[21] Kayser-fleischer

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

نقش فلز آهن در بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی انسان

آهن یکی از فلزات ضروری است و به‌عنوان کوفاکتور برای انواع آنزیم‌ها و پروتئین‌ها شناخته می‌شود که بیشترین نقش آن در رابطه با هموگلوبین است. توانایی آهن برای اتصال به اکسیژن باعث انتقال اکسیژن در مسیر تنفسی سلولی و همچنین واکنش‌های مختلف ردوکتاز می‌شود (۳۲). قرار گرفتن در معرض آهن به طور عمده از طریق مصرف غذا است، هرچند تجمع سمی آهن معمولاً به علت اختلال در هموستازی و متابولیسم آن در مغز می‌باشد. همولیز یا شکست سلول‌های قرمز خون در مغزی جوان با سد خونی-مغزی نابالغ می‌تواند به تجمع نابجای آهن و در نتیجه خسارت‌های عصبی منجر شود (۳۳). تجمع آهن می‌تواند باعث افزایش سطح متابولیت‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپید، اکسیداسیون پروتئین، آسیب DNA، اکسیداسیون دوپامین و تکه تکه شدن میتوکندری شود (۳۴). تغییر در هموستاز آهن با انواع مختلفی از بیماری‌های اعصاب مانند پارکینسون، هانتینگتون، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، AD و همچنین تجمع آهن در مغز با تخریب سلول‌های عصبی همراه است. در بیماران مبتلا به پارکینسون مشاهده شده است که افزایش رسوبات مغزی آهن و تجمع α سینوکلین سبب بروز عوارض متعدد خواهد شد. افزایش تجمع آهن در مغز بیماران مبتلا به AD همراه با شواهدی از اینکه آهن به بیماریزایی بتا آمیلوئید کمک می‌کند مشاهده شده است (۳۶، ۳۵). همچنین مشاهده شده است که هانتینگتین که پروتئین اصلی در بیماریزایی بیماری هانتینگتون است با هموستاز آهن در ارتباط است و افزایش بار آهن در بیماران HD نیز به طور مشهود مشاهده شده است (۳۷). بیماران مبتلا به ALS نیز نشان‌دهندهٔ انباشت آهن در قشر مغزی هستند. در این بیماران SOD-1، یک ژن جهش یافته در بیماران مبتلا به ALS است که باعث ایجاد آسیب از طریق استرس اکسیداتیو ناشی از آهن می‌گردد (۳۸). مطالعات مختلف در مورد انباشت آهن در مغز بیان داشته است که اگرچه این عنصر نقش اساسی در بیماریزایی بیماری‌های تخریب اعصاب ندارد اما می‌تواند به‌عنوان یک عامل تسهیل‌گر مهم سبب بروز علایم و عوارض عصبی متعددی گردد.

نقش فلز منگنز در بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی انسان

منگنز یک عنصر کمیاب و ماده‌ای مغذی لازم برای فرایندهای بیولوژیکی درون بدن انسان است. غلظت‌های پایین منگنز برای بدن ضروری است. منگنز به‌عنوان یک کوفاکتور در انواع متالوپروتئین‌ها، از جمله MnSOD و آرژیناز عمل می‌کند و در عملکرد آنزیم‌های مختلفی نظیر گلوتامین سنتتاز، هیدرولاز و لیاز نقش مهمی دارد. قرار گرفتن در معرض سطوح بالای منگنز ممکن است سمی باشد (۳۹). مصرف غذا راه اصلی برای ورود این عنصر به بدن است. منگنز می‌تواند مورد استنشاق قرار گیرد و به‌عنوان یک خطر شغلی برای کسانی که در صنایع جوشکاری و معدن کار می‌کند در نظر گرفته شود. فرمول تغذیهٔ نوزاد مبتنی بر سویا به‌عنوان یک روش قرار گرفتن در معرض بیش از حد این ماده در نظر گرفته شده است. این امر ممکن است منجر به نقص نورولوژیک خفیف در مراحل بحرانی تکامل گردد. افزایش بیش از حد مجاز منگنز منجر به ایجاد نوعی بیماری پارکینسون شناخته شده با نام manganism می‌گردد و همچنین می‌تواند از عوامل ایجاد بیماری پارکینسون در نظر گرفته شود (۴۱، ۴۰). بیماری منگانیسم با علایمی همچون لرزش، بی حالی، مشکلات گفتاری و همچنین با روانپریشی گاه به گاه همراه است. منگنز در نورون‌های دوپامینرژیک افزایش می‌یابد. همین امر اساس اولیهٔ ایجاد اختلالات حرکتی در بیماران پارکینسون منگانیسم می‌باشد. افزایش منگنز بر روی انواع پروسه‌های سلولی تأثیر می‌گذارد، از جملهٔ این اختلالات افزایش سطوح رونویسی برای ژن‌های مربوط به ER، تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن، اختلال عملکرد میتوکندری، اتوفاژی، تغییرات استیل کولین استراز، تغییر در پیام‌رسانی[22] cAMP و تغییر در هموستاز آهن می‌باشد (۴۵-۴۲). بسیاری از نشانگرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، از جمله افزایش TUNEL، تغییر در رنگ‌آمیزی‌های حیاتی به نفع آپوپتوز، فعال شدن ژن‌های JNK، p38، افزایش کاسپاز -۱۲ آغازگر آپوپتوتیک و کاسپاز -۳ پروآپوپتوتیک، در سلول‌های عصبی در حضور منگنز مشاهده شده است (۴۶). به طور خاص، منگنز باعث تجزیهٔ پروتئولیتیک پروتئین کیناز (PKC-δ) به‌عنوان یک عامل ضروری در مرگ مغزی و همچنین عامل اصلی فعالیت عصبی محافظتی پروتئین α سینوکلین می‌باشد (۴۹-۴۷). القای آپوپتوز احتمالاً از طریق استرس ER و به واسطهٔ اتوفاژی است. در سلول‌های SH-SY5Y که در معرض منگنز قرار دارند، سطوح پروتئین‌های مسئول استرس در شبکهٔ آندوپلاسمی، از جمله چاپرون GRP94 و پروتئین پروآپپتوپیک GADD153 / CHOP و همچنین eIF2α (عامل آغازکنندهٔ ترجمهٔ یوکاریوتی α ۲) به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۵۰). در نورون‌های DERGIC درمان شده با منگنز، افزایش لیزوزوم غیر طبیعی، کاهش بیان پروتئین Beclin1 وابسته به اتوفاژی احتمالاً منجر به تولید تخریب عصبی می‌شود. علاوه بر این، نشان داده شده که ژن جهش یافتهٔ مرتبط با پارکینسون مانند ATPase12A3 هوموستازی منگنز را تغییر می‌دهد (۵۲، ۵۱). این موضوع رابطهٔ بین تغییر در هموستاز منگنز و

[22] Signaling

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

پارکینسون را نشان می‌دهد. جالب توجه اینکه، جهش در حامل تازه شناسایی شدهٔ منگنز SLC30A10 با دیستونی، بیماری پارکینسون و هایپرمنیزمیما[23] در ارتباط است. این پروتئین در سطوح بالا در کبد و عقده‌های قاعده‌ای بیان می‌گردد (۵۳). جهش یافته‌هایی که فعالیت طبیعی خود را از دست داده‌اند سبب ممانعت از ترشح منگنز شده و به دنبال آن سبب افزایش مقدار پلاسمایی منگنز می‌شوند که این مقادیر افزایش یافتهٔ منگنز در عقده‌های قاعده‌ای در مغز تجمع خواهند یافت. به‌علاوه منگنز می‌تواند اتواکسیداسیون دوپامین را کاتالیز نماید، ماده‌ای که اثرات توکسیک آن می‌تواند در نورون‌های دوپامینرژیک[24] تخریب ایجاد کند که این امر نشان‌دهندهٔ آسیب‌شناسی مشابه بین بیماری پارکینسون و منگانیسم است. صرف نظر از بیماری پریون، نقش محافظتی برای پروتئین پریونی در هنگام مواجههٔ کوتاه‌مدت با منگنز پیشنهاد شده است، اگرچه در معرض قرار گرفتن طولانی‌مدت با منگنز تثبیت و تجمع پروتئین عفونی را تسریع می‌بخشد. نقش منگنز به‌عنوان یک عنصر ضروری در هموستاز و پیام‌رسانی عصبی مشخص شده است اما برای دریافت نقش این عنصر در بیماری‌هایی همچون پارکینسون و یا منگانیسم هنوز نیاز به مطالعات متعددی می‌باشد (۵۶-۵۴).

نقش فلز روی در بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی انسان

روی یک فلز ضروری مورد نیاز و دومین فلز انتقال‌دهنده بعد از آهن برای انسان و بسیاری دیگر از موجودات زنده است. روی یک کوفاکتور برای بیش از ۳۰۰ آنزیم و پروتئین فلزی تنظیم‌کنندهٔ رونویسی ژن و ساختارهای آنتی اکسیدانی است (۵۷). اکثریت مقادیر روی در بیضه، عضله، کبد و مغز است. در دوران کودکی، کمبود روی بر رشد جسمی و همچنین توانایی‌های یادگیری تأثیر می‌گذارد (۵۸). با این حال، سطوح بالای روی جذب مس و آهن را مهار می‌کند، تولید ROS در میتوکندری را افزایش می‌دهد، فعالیت‌های آنزیم‌های متابولیکی را مختل می‌کند و پروتئین‌های آپوپتوزی را فعال می‌کند. اختلال هوموستاز روی با AD، آسیب مغزی، ایسکمی مغزی، صرع و جنون ناشی از ضعف عروقی همراه است (۵۹). در غلظت‌های پایین (چند میکرومولار)، روی سمیت عصبی ناشی از بتا آمیلوئید را با رسوب انتخابی واسطه‌های تجمعی سرکوب می‌کند. با این حال، در غلظت‌های بالا، اتصال روی به بتا آمیلوئید ممکن است باعث تشکیل بتا آمیلوئید رشته‌ای[25] شود که منجر به تخریب عصبی می‌گردد. روی همچنین نقش مهمی در مرگ و میر عصبی ناشی از ایسکمی و بیماریزایی بیماری WD، ایجاد می‌کند (۶۰). مشخص شده است که به دنبال افزایش غلظت روی،گلوتامات در شکاف سیناپسی در طی دپلاریزاسیون غشا تحت شرایط ایسکمیک حبس می‌گردد و این امر سبب بیماریزایی بیماری می‌گردد (۶۱). آنچه مشخص است این موضوع می‌باشد که تحقیقات آینده باید فعالیت‌های داخل سلولی روی و موارد فعالیت‌های عصبی را در سیستم عصبی بررسی کند و دوزهای مطلوب روی مورد نیاز برای گروه‌های مختلف افراد، به‌ویژه نوزادان و کودکان را مورد بررسی قرار دهد.

اسکلروز جانبی آمیوتروپیک

اسکلروز جانبی آمیوتروپیک یک بیماری به‌سرعت در حال پیشروی عصبی است که اغلب نورون‌های حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در اروپا، بروز اسکلروز جانبی آمیوتروپیک حدود ۲-۳ نفر در هر ۱۰۰هزار نفر است. حدود ۱۰ درصد از موارد ژنتیکی هستند، در موارد باقیمانده، اتیولوژی به چند عامل وابسته است که با توجه به شرایط ژنتیکی و عوامل محیطی تعیین می‌شود (۶۴-۶۲). تعدادی از عوامل پیشنهادی برای اسکلروز جانبی آمیوتروپیک در نظر گرفته شده است؛ با این حال، تنها عوامل شناخته شده در حال حاضر عبارتند از سن بالاتر، جنس مذکر و سابقهٔ خانوادگی اسکلروز جانبی آمیوتروپیک. همانطور که در قسمت‌های قبل بیان شد نقش بالقوهٔ فلزات در مکانیزم‌های مولکولی که منجر به انحطاط نورون‌های حرکتی شده است به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است (۶۵). شواهد مربوط به رابطهٔ احتمالی فلزات و اسکلروز جانبی آمیوتروپیک عمدتاً از مطالعات شغلی و اکولوژیک و نیز مطالعات موردی که در آن متابولیت‌های فلزی در نمونه‌های مختلف بیولوژیک مانند مایع مغز و نخاعی، خون، مو، ناخن و ادرار می‌باشند به دست آمده است (۶۶). اکثر این شواهد مربوط به نقش بالقوهٔ سرب، سلنیوم، آهن، منگنز و جیوه می‌باشد.

نقش فلز سرب در اتیولوژی بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک

این موضوع که سرب می‌تواند در بیماریزایی اسکلروز جانبی آمیوتروپیک نقش مهمی داشته باشد از آنجایی نشأت می‌گیرد که بسیاری از موارد اسکلروز جانبی آمیوتروپیک با قرار گرفتن شغلی در معرض سرب در مقالات بیان شده‌اند. دخالت سرب در اسکلروز جانبی آمیوتروپیک پراکنده از لحاظ بیولوژیکی به دلیل نقش احتمالی آن در استرس اکسیداتیو، تحریک‌پذیری و اختلال عملکرد میتوکندری قابل قبول است (۶۶). ارتباط احتمالی بین مواجهه با سرب و اسکلروز جانبی آمیوتروپیک به طور مداوم توسط چندین مطالعهٔ پیشگیرانه و مورد -کنترل مورد بررسی قرار گرفته است که در این مطالعات امکان پیشگیری احتمالی شغلی

[23] Hypermanganesemia
[24] Dopaminergic neurons
[25] β-Amyloid fibrils

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

گذشته به سرب با استفاده از پرسشنامه‌های استاندارد شده مورد ارزیابی قرار گرفته است (۶۷). با توجه به مطالعات دیکرسون و همکاران، خطر ابتلا به اسکلروز جانبی آمیوتروپیک در افراد با سابقهٔ تماس با سرب با احتمال ۱/۸۱ تقریباً دو برابر است (۶۸). علاوه بر این، اخیراً در اسپانیا برای ارزیابی روند و الگوی جغرافیایی بیماری‌های ناشی از بیماری‌های مغز و اعصاب و تأثیرات سرب هوا بر این آسیب‌شناسی، مطالعات اکولوژیکی انجام شده است. در این مطالعه نویسندگان گزارش دادند که مرگ و میر بالاتر در میان افراد بالای ۶۵ سال در استان‌های شمالی ارتباط معنی‌دار با سطوح بالای سرب هوا در این مناطق دارا می‌باشد (P=۰/۴۵۲، CC=۰/۰۱)-(۶۹). چند مطالعهٔ شاهد -مورد غلظت سرب در نمونه‌های بیولوژیکی را ارزیابی کرده‌اند. افزایش غلظت سرب در خون و سیستم اعصاب مرکزی بیماران اسکلروز جانبی آمیوتروپیک با توجه به کنترل‌های سالم توسط هفت مطالعهٔ مورد -شاهد (چهار نمونه در نمونه خون و سه نمونه در سیستم اعصاب مرکزی) گزارش شده است. در حالی که عدم افزایش سطح سرب خون تنها در یک مطالعه گزارش شده است. در نمونه‌های ادرار، مو و ناخن هیچ‌گونه تفاوت در غلظت سرب وجود ندارد (۷۲-۷۰).

نقش فلز سلنیوم در اتیولوژی بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک

قرار گرفتن بیش از حد در معرض سلنیوم که یک عنصر کمیاب با خواص سمی و نیز تغذیه‌ای است جزء علل التهاب در بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک می‌باشد (۷۳). در مطالعات متعدد ثابت شده است که سلنیوم، در هر دو ترکیب آلی و غیر آلی نقش مهمی در مکانیزم‌های پاتوژنیک درگیر در فرایندهای عصبی دارا می‌باشد (۷۶-۷۴). مشاهدات دامپزشکی متعدد سمیت اختصاصی از سلنیوم در مورد تومورهای عصبی در گوسفند و گاو نشان داده‌اند. مسمومیت تصادفی سلنیوم، نیز توانسته آسیب انتخابی به نورون‌های حرکتی در خوک و برخی از نشانگان‌های حرکتی مانند اختلالات راه رفتن یا فلج و مرگ ناشی از نارسایی تنفسی، نیز در گاو ایجاد نماید (۷۹-۷۷). دو مطالعهٔ اپیدمیولوژیک رابطهٔ بین افزایش میزان سلنیوم محیط و افزایش ابتلا به بیماری‌های عصبی به‌خصوص اسکلروز جانبی آمیوتروپیک را بیان داشته‌اند. مطالعهٔ اول چهار مورد اسکلروز جانبی آمیوتروپیک را در یک منطقهٔ کوچک حدود ۴۰۰۰ نفری در غرب و مرکز داکوتای جنوبی گزارش داد، منطقه‌ای که با شیوع بالا سلنیوم در حیوانات مزرعه مشخص شده است. یک رصد اپیدمیولوژیک دیگر در مورد ارتباط احتمالی بین سطوح بالای زیست محیطی سلنیوم و افزایش بروز اسکلروز جانبی آمیوتروپیک در سال ۱۹۹۶ در شهری در شمال ایتالیا با نام رجیو امیلیا[26] انجام شد، جایی که سطح سلنیوم بالا در آب‌های دو چاه که منبع آب شیر شهری از سال ۱۹۷۲ تا ۱۹۸۸ بودند شناسایی شد. نویسندگان بروز ۹ سالهٔ اسکلروز جانبی آمیوتروپیک در یک گروه ۵۱۸۲ نفری از ساکنان که حداقل پنج سال از آب شیرین چاه با سلنیوم بالا مصرف کرده بودند، را مورد ارزیابی قرار دادند و در این مطالعه افزایش میزان ابتلا به اسکلروز جانبی آمیوتروپیک را با چهار مورد ابتلا گزارش نمودند در حالی که میزان ابتلا برآورد شده در این شهر طبق آمار باید ۰/۶۴ مورد باشد. همان نویسندگان نیز مرگ و میر بیش از حد ناشی از پارکینسون و بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک در طول سال‌های ۱۹۹۷-۱۹۸۶ در میان ساکنان همان منطقه که در معرض آب آشامیدنی با محتوای سلنیوم معدنی بالا بودند را گزارش دادند (۸۲-۸۰). با این حال، علی‌رغم این شواهد اپیدمیولوژیک، تنها یک مطالعه غلظت بالایی از سلنیوم را در سیستم اعصاب مرکزی بیماران اسکلروز جانبی آمیوتروپیک با توجه به کنترل‌ها ثبت کرد و دیگری غلظت بالای سلنیوم در نمونه‌های خون را بیان داشته است (۸۲).

نقش فلزات میتوکندریایی در اتیولوژی بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک

پس از کشف موتاسیون در ژن SOD_1 در سال ۱۹۹۳ افزایش چشمگیر جهش در ژن‌های مرتبط با این ژن همچون موارد TDP-43، FUS و VCP و موارد ابتلا فامیلی بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک مشاهده گردید. در حالی که علل اسکلروز جانبی آمیوتروپیک پراکنده هنوز مشخص نشده است (۸۳). اگرچه جهش در SOD_1 تنها ۲۰ درصد از موارد خانوادگی را تشکیل می‌دهد. یکی از ویژگی‌های متداول بیماران اسکلروز جانبی آمیوتروپیک وجود میتوکندری‌های غیر طبیعی در سلول‌های ستون فقرات است. علاوه بر این، یک جهش نقطه‌ای در ژن CHCHD10 شناسایی شده است که کدگذاری پروتئینی خاص از میتوکندری را به عهده دارد و به نظر می‌رسد برای ساختار و عملکرد میتوکندری مهم است به تازگی مشخص شده است این جهش با آلزایمر و دمانس مرتبط بوده است و فیبرهای عضلانی این بیماران ناهنجاری‌های میتوکندریایی را نشان می‌دهند (۸۴). علاوه بر ناهنجاری‌های میتوکندری که به خوبی شناخته شده‌اند، در چند مدل موش که دارای بیان بیش از حد SOD_1 جهش یافته بودند ALS گزارش شده است. ناهنجاری‌های میتوکندری در مدل‌های موشی فاقد ژن‌های VCP، TDP-43(Tar DNA-binding protein) و FUS نیز گزارش شده است (۸۶، ۸۵). آنچه در این مطالعات حائز اهمیت بود این موضوع بود که برای

[26] Reggio emilia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

عملکرد ژن SOD_1 نیاز به کمپلکس‌های فلزی Cu/Zn می‌باشد و هموستاز این عناصر فلزی درون میتوکندری در ارتباط مستقیم با ژن SOD_1 و در نتیجه بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک می‌باشد. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اختلالات آهن نیز در اسکلروز جانبی آمیوتروپیک مشهود است. تجمع آهن در سیستم اعصاب مرکزی هر دو شکل خانوادگی و اسپورادیک بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروپیک و در میتوکندری‌های نخاع موش‌های ترانسژنیک مدل ALS SOD_{1G37R} گزارش شده است (۸۷). تغییر غلظت پروتئین‌های آهن میتوکندریایی شامل پروتئین داربست خوشه‌ای آهن، میتوفرین و فراتاکسین در مدل‌های in vivo و in vitro اسکلروز جانبی آمیوتروپیک مشهود است. مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض سلنیوم سبب مسمومیت، افزایش MN SOD و باعث انتقال SOD_1 به میتوکندری در سلول‌های نوروبلاستوما می‌شود (۸۸، ۸۹).

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال نوروژنراتیوژیک است که با کاهش پیشرفت حافظه و عملکرد شناختی مشخص می‌شود که منجر به اختلال شدید در فعالیت‌های زندگی روزمره می‌شود. بر اساس گزارش جهانی آلزایمر در سال ۲۰۱۵، ۴۶/۸ میلیون نفر از این بیماری رنج می‌برند و در سال ۲۰۳۰ تعداد آن‌ها به ۷۴/۷ میلیون نفر می‌رسد (۹۰). برای جلوگیری از پیشرفت بیماری که نشانهٔ پاتولوژیک آن در انقباض پیشرونده در بافت‌های مغز پلاک بتا آمیلوئید و پلاکت‌های نوروفیبریلاسیون است، درمان مؤثری وجود ندارد. بیماریزایی بیماری هنوز ناشناخته است، اما پیش‌بینی شده است که بهم خوردن هموستاز فلزی ممکن است در تسریع تشکیل بتا آمیلوئید در مغز، به‌عنوان بخشی از "فرضیهٔ آمیلوئید" مؤثر باشد. ارتباط بین فاکتورهای خطر زیست محیطی و زوال عقل به تازگی بررسی شده است. نشان می‌دهد که آلودگی هوا و فلزات در آسیب‌شناسی مکانیسم‌هایی که منجر به بیماری آلزایمر می‌شوند نقش دارند (۹۳-۹۱).

نقش فلز سرب در اتیولوژی بیماری آلزایمر

سرب یک فلز سنگین سمی است. اثر سمی آن از تولید متابولیت‌های فعال اکسیژن و افزایش آسیب سلولی به سبب افزایش فرایندهای اکسیداتیو و تخریب سلول توسط رسوبات آنتی اکسیدان‌های سلولی متأثر می‌شود. یک ارتباط احتمالی بین سطوح سرب خون و بیماری آلزایمر در مطالعات موردی شاهد مورد بررسی قرار گرفته است که با این وجود ارتباط معنی‌داری بین افزایش میزان غلظت سرب در خون با بیماری آلزایمر وجود ندارد (۹۴).

نقش فلز جیوه در اتیولوژی بیماری آلزایمر

شواهد مطالعات آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی نشان داده است که ممکن است جیوه به‌عنوان یک عامل در بیماریزایی بیماری آلزایمر نقش داشته باشد. مکانیسم عمل آن احتمالاً به افزایش تولید و کاهش تخریب بتا آمیلوئید مرتبط است. مطالعات شغلی در کارگران در معرض، رابطهٔ معکوس بین دفع جیوه و عملکردهای شناختی را نشان داد. تا به امروز، چهار مطالعهٔ مورد-شاهدی که ارزیابی خونی سطح جیوه را انجام داده‌اند بیان داشته‌اند که سطوح بالاتر جیوه در بیماران AD نسبت به گروه شاهد وجود دارد (۹۵). این موضوع در حالی است که سایر مطالعات غلظت‌های پایین‌تر را نیز گزارش کرده‌اند. فقط دو گروه جیوه در مایع مغزی-نخاعی (CSF)[27] را مورد بررسی قرار دادند و تفاوت غلظت را در آن‌ها مشاهده نکردند. غلظت جیوهٔ ناخن نیز به طور قابل توجهی در دو مطالعه کاهش می‌یابد. مطالعات بر روی مو نتایج متناقضی را نشان داد (۹۸-۹۶).

نقش فلز آلومینیوم در اتیولوژی بیماری آلزایمر

رابطهٔ بین آلومینیوم و بیماری آلزایمر از ابتدای مطالعات آناتوموپاتولوژی شناخته شده است. بررسی‌های سیستماتیک اخیر نشان می‌دهد آلومینیوم به‌عنوان فلز مورد مطالعه در مطالعات اپیدمیولوژیک و مطالعات زیست محیطی مطرح می‌باشد. ارتباط بین قرار گرفتن در معرض سطح بالای آلومینیوم و خطر ابتلا به بیماری آلزایمر به راحتی در این مطالعات بیان شده است (۹۹). آلومینیوم احتمالاً از طریق افزایش تولید پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[28] و در نتیجه افزایش ذخایر بتا آمیلوئید در بیماریزایی بیماری آلزایمر در مغز تأثیرگذار است (۱۰۰). با این حال، در مدل حیوانی بیماری آلزایمر با دریافت مقادیر بالای آلومینیوم از طریق رژیم غذایی تغییرات مرتبط با غلظت بافتی فلزات سنگین در مقایسه با موش‌های وحشی مشاهده نشد. حتی اگر ارتباط مناسب سطح بالای دریافتی آلومینیوم با مسیر آمیلوئیدوژنیک مشخص نشده باشد، بجای آن فرضیهٔ ایجاد نقصی ناشی از آلومینیوم در یادگیری و عملکرد حافظه مطرح خواهد بود (۱۰۱). اگرچه ممکن است آلومینیوم به‌عنوان عامل اکسیدکننده به تنهایی منجر به تخریب سلول‌های عصبی شود، اما ملاتونین در حضور آلومینا اثر آنتی اکسیدانی خود را با افزایش سطح mRNA آنزیم‌های آنتی اکسیدانی اعمال می‌کند که این امر بهبود عملکرد یادگیری و حافظهٔ فضایی در موش تراریخته در معرض آلومینیوم را به دنبال داشته است. در واقع شواهدی از فعالیت آنتی اکسیدان‌های بیشتر در مغز موش‌های در معرض Al و ملاتونین در دست است (۱۰۲). یک ارتباط احتمالی بین در معرض

[27] Cerebrospinal fluid
[28] Amyloid precursor protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

آلومینیوم بودن و ایجاد بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[29] در انسان با تحلیل غلظت فلز آلومینیوم در آب آشامیدنی در یک منطقهٔ خاص مشخص شده است که نشان‌دهندهٔ میزان بالای موارد بیماری آلزایمر در سالمندان در معرض غلظت آلومینیوم بالا است. مطالعات انسانی معمولاً میزان بالای غلظت آلومینیوم در خون بیماران را نشان داده است (۱۰۳).

نقش فلزات میتوکندریایی در اتیولوژی بیماری آلزایمر

از لحاظ آسیب‌شناختی، بیماری پارکینسون به دنبال یک کاهش انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ جسم سیاه (SN)[30] مغز و تجمع گستردهٔ پروتئین سینوکلین در اجسام لوی[31] تعریف شده است. بروز بیماری پارکینسون با قرار گرفتن در معرض مهارکننده‌های نوع I میتوکندریایی و به‌خصوص در سلول‌های جسم سیاه همراه می‌باشد. مشخصهٔ پاتولوژیک اصلی در بیماری پارکینسون، انباشت آهن در ناحیهٔ جسم سیاه است (۱۰۴). در این بیماری همراه با افزایش آهن، کاهش مقدار مس را خواهیم داشت. تجمع آهن میتوکندری نورونی می‌تواند با قرار گرفتن در معرض مهارکننده‌های نوع I مانند راتنون، پاراکوات، ۱-متیل-۴-فنیل پریدین (MPP+) و پیش‌ساز آن MPTP، از طریق تنظیم مقادیر پروتئین‌های وارد کنندهٔ آهن به سلول مانند گیرندهٔ ترانسفرین -۲ و میتوفرین -۲ القا گردد (۱۰۶، ۱۰۵). این تجمع آهن منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت باعث مرگ سلول‌های دوپامینرژیک می‌شود. به‌عنوان مثال، آهن موجب آسیب‌های میتوکندری در سلول‌های دوپامینرژیک SK-N-SH می‌شود، در حالی که ترکیب ژنتیک و داروهای شلاته کنندهٔ آهن باعث افزایش طول عمر نورون دوپامینرژیک در پاسخ به MPTP در موش صحرایی می‌شود. اگرچه مکانیسم تجمع آهن در نورون‌های دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون هنوز ناشناخته است، یک فرضیه نشان می‌دهد که کلاسترهای آهن -گوگرد درون سلول به‌عنوان سنسورهای میتوکندری حساس به آهن عمل می‌کنند. هنگامی که کمپلکس I میتوکندریایی مهار می‌شود، خوشه‌های آهن قلیایی اکسید می‌شوند، این امر سبب جلوگیری از اتصال آهن و در نتیجه هجوم غیر مجاز آهن به میتوکندری را باعث می‌گردد (۱۰۷). آنزیم میتوکندریایی MnSOD حاوی منگنز در رابطه با بیماری پارکینسون مورد مطالعه قرار گرفته است. MnSOD در مدل‌های ژنتیکی بیماری پارکینسون افزایش دارد. علاوه بر این، دوپامین کینون‌ها مانع از فعالیت MnSOD می‌گردد و تولید ROS میتوکندریایی را افزایش می‌دهد. این مطالعات نشان می‌دهد فعالیت MnSOD برای جلوگیری از استرس اکسیداتیو در مدل‌های بیماری پارکینسون مهم است (۱۰۹، ۱۰۸).

روش‌های درمانی وابسته به فلزات برای درمان بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی

دفریپرون

یکی از روش‌های درمانی وابسته به فلزات در درمان بیماری‌های مخرب سیستم عصبی استفاده از شلاتورهای فلزی دارای فعالیت‌های آنتی اکسیدانی می‌باشد. سد خونی -مغزی نسبت به سیدروفور آهن و دفروپرون نفوذپذیر است و این موضوع به‌عنوان یک روش درمانی برای بیماری‌های مخرب سیستم عصبی در دو کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. تیمار سلول‌های HEK-293 با استفاده از دفریپرون سبب حفظ عملکرد میتوکندریایی، کاهش متابولیت‌های فعال اکسیژن و واکنش اکسیداسیون و احیا میتوکندریایی می‌گردد (۱۱۱، ۱۱۰).

پلی فنول‌های طبیعی گیاهی

نقش محافظت نورونی ترکیبات مختلف طبیعی پلی فنولیک گیاهی در مدل‌های سلولی و حیوانی متعددی از نورون‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. از جملهٔ این موارد گیاهی عبارتند از بایکلی از گل فرنجمشک ،توکوتریونول از روغن نخل، اپیکلوکاتچین از چای سبز)، روزمارینیک از رزماری، اسید تانیک (از منابع مختلف گیاهی)، اسید نویدی هیدروگالیاریت (از بوز کریوزوت)، کورکومین (از زردچوبه)، میریستین (از منابع متعدد از جمله انواع توت‌ها، آجیل، میوه، سبزیجات) و کپسفل (از منابع مختلف از جمله چای، انواع توت‌ها، میوه‌ها و سبزیجات)-(۱۱۵-۱۱۲). این ترکیبات، شلاتورهای قوی فلزی و جاروکننده‌های رادیکال‌های آزاد هستند و گزارش شده‌اند که پارامترهای متعددی از عملکردهای میتوکندری شامل پراکسیداسیون لیپید میتوکندری، پتانسیل غشاء، تورم میتوکندری و انتشار سیتوکروم C را در میتوکندری حفظ می‌نمایند. این بررسی بر روی دو مورد کاتچین چای سبز و کورکومین زردچوبه تمرکز دارد (۱۱۶).

چای سبز

چای سبز که برای بسیاری از مزایای بهداشتی شناخته شده است شامل تعدادی از فلاونوئیدهای پلی فنولی است که به نام کاتچین‌ها شامل اپیگلوکاتچین، اپی کاتچین و اپی کاتچین -۳ گالات به ترتیب فراوانی می‌باشد. این ترکیبات طبیعی آنتی اکسیدان قوی هستند و به‌عنوان شلاتورهای آهن با اثربخشی مشابه دفروپرون می‌باشند. مصرف چای سبز با افزایش عملکرد شناختی ارتباط

[29] Neurodegenerative
[30] Substantia nigra
[31] Lewy bodies

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

دارد و گزارش شده است که خطر ابتلا به پارکینسون را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد (۱۱۷). علاوه بر این، اپیگلوکاتچین هم می‌تواند تجمع α سینوکلین فیبرلر را کاهش دهد و باعث انحلال فیبرهای تشکیل شده گردد. همانند دیگر داروهای آنتی اکسیدان ،کاتچین‌ها دارای فعالیت دوگانه هستند، در حالی که در غلظت‌های پایین‌تر باعث محافظت از عصب می‌شوند در دوزهای بالاتری باعث آپوپتوزیس می‌شوند که نشانگر پتانسیل بالقوهٔ درمانی برای ایجاد نورون‌زایی[۳۲] و سرطان است. از پلی فنول‌های چای سبز، اپیگلوکاتچین قوی‌ترین فعالیت عصبی را نشان می‌دهد و از این رو بهترین مورد مطالعه در میان کاتچین‌ها است. مکانیزم مولکولی عمل اپیگلوکاتچین شامل فعالیت آنتی اکسیدانی مستقیم از طریق تخلیهٔ رادیکال آزاد و همچنین از طریق القاء شدید سیستم‌های آنتی اکسیدانی داخلی مانند SOD1 و کاتالاز می‌باشد (۱۱۸). در یک بررسی در مورد ظرفیت تخلیهٔ رادیکال آزاد توسط اپیگلوکاتچین و مولکول‌های مرتبط با آن، مشخص شد که گروه تری هیدروکسیل بر روی حلقهٔ معطر موجود در ساختار این ماده مسئول خواص قوی بازسازی اپیگلوکاتچین هستند. علاوه بر تأثیر مستقیم بر عملکرد میتوکندری، اپیگلوکاتچین مسیرهای پیام‌رسانی سلولی عصبی از جمله پاسخ آنتی اکسیدانی وابسته بهم اکسیژناز nrf2 را فعال می‌کند (۱۱۹).

کورکومین زردچوبه

کورکومین، یک پلی فنل گیاهی طبیعی مشتق شده از ادویهٔ زردچوبه، نشان داده است که فعالیت ضد سرطان قوی را اعمال می‌کند. کورکومین قادر به اتصال یون‌های فلزی است و به‌عنوان یونوفور فلزی عمل می‌کند. از این رو، اثربخشی عصبی حفاظتی کورکومین در بیماری‌های مختلف اختلال عملکرد از جمله آلزایمر، پارکینسون و مدل سکتهٔ مغزی بررسی شده است (۱۲۰). اگرچه کورکومین قادر به عبور از سد خونی-مغزی است، حذف سریع آن از مغز باعث شده است که روش‌های مختلف طراحی دارو برای بهبود قابلیت فراهمی زیستی این ماده به وجود آید. نشان داده شده است که کورکومین با اتصال به یون Fe^{2}، مانع از تولید رادیکال هیدروکسیل توسط آهن می‌شود. کورکومین به‌شدت Fe^{3+} را نیز تثبیت می‌کند و در نتیجه مانع از چرخهٔ آهن ردوکس می‌شود (۱۲۱). کورکومین و مشتقات آن در مدل‌های متعدد سلولی و حیوانی بیماری پارکینسون مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. درمان نورون‌های دوپامینرژیک N27 با اسید گلوتامیک، مشتق شده از کورکومین از طریق محافظت از عصب وکاهش استرس اکسیداتیو عمل‌گر می‌گردد. نورون‌های N27 همچنین از سیتوتوکسی سمی ناشی از MPP^{+} به وسیلهٔ دی -گلوتاموییل کورکومین محافظت می‌گردند. علاوه بر این، کورکومین باعث زنده ماندن نورون‌های دوپامینرژیک در SN در موش‌های C57BL / 6 مبتلا به MPTP می‌گردد و این کار را از طریق مهار N27 ، تورم میتوکندری و انتشار سیتوکروم C به وسیلهٔ JNK انجام می‌دهد (۱۲۲).

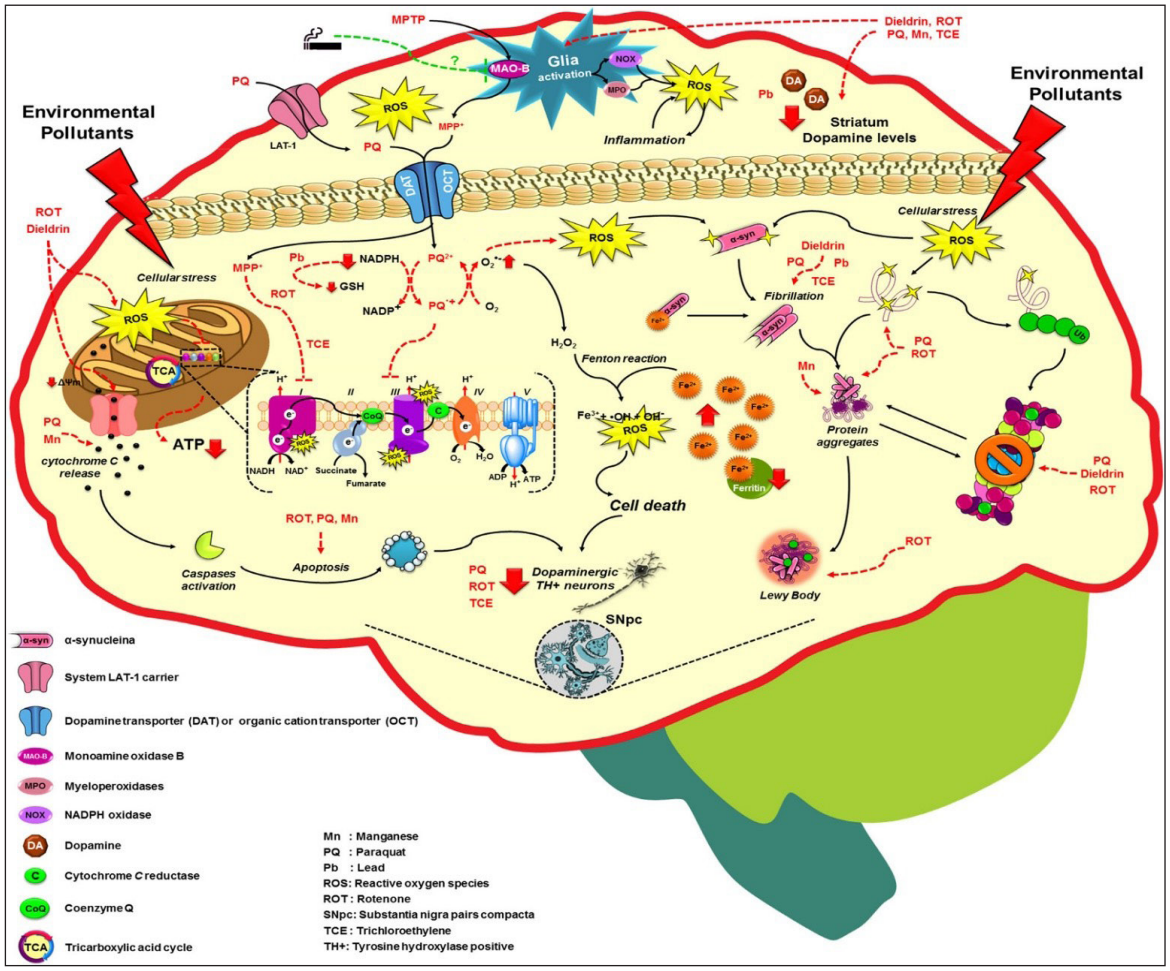
نتیجه‌گیری

فلزات نقش مهمی در زندگی روزمرهٔ ما ایفاء می‌کنند و به طور گسترده‌ای در فعالیت‌های مختلف آنزیمی دخیل هستند. برخی از این فلزات در مقادیر بسیار کم ضروری هستند؛ با این حال، مقدار بیش از حد فلزات در بدن انسان به طور معمول منجر به آسیب عصبی می‌شوند. آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و پارکینسون به طور متداول در درجات بالای ابتلا قرار دارند. هنگامی که فلزات در سیستم عصبی انباشته شده‌اند، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و تغییر در پیچ خوردگی و ساختمان پروتئین‌ها شایع‌ترین نارسایی‌ها در ارتباط با سمیت ناشی از فلزات است. پس از آسیب، نورون‌ها باید انرژی بیشتری مصرف کنند تا بتوانند انتقال دهنده‌های عصبی ایجاد کنند و هوموستازی را حفظ کنند. هنگامی که برخی از نورون‌ها از بین می‌روند، کار باید به سلول‌های دیگر منتقل شود و یک سیکل زنجیره‌ای از سمیت سلولی ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه سیستم عصبی مانند سیستم‌های دیگر بازسازی نمی‌شود، اختلالات عصبی معمولاً با افزایش سن افزایش می‌یابد و به طور معمول در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون دیده می‌شود. با افزایش طول عمر در میان عموم جمعیت، احتمالاً مدت طولانی‌تر قرار گرفتن در معرض سطوح بالاتر فلزات برای افراد و افزایش احتمال بروز بیماری‌های عصبی وجود دارد. بر این اساس، امروزه تقاضای رو به رشدی برای بررسی تغییرات عصبی ناشی از قرار گرفتن در معرض فلزات وجود دارد. مطالعات آینده نیاز به تمرکز بیشتر بر روی تأثیر مشترک ترکیبات فلزی، شناسایی حاملان خاص از هر فلز و همچنین توسعهٔ درمان‌های خاص هدف برای بیماران مبتلا به مسمومیت فلزی را می‌طلبد.

[32] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]



تصویر ۱- مکانیزم‌های مولکولی ابتلا به بیماری پارکینسون با افزایش عوامل محیطی تغییر می‌کند. قرار گرفتن در معرض سموم محیطی عمدتاً آفت‌کش‌ها، فلزات و حلال‌ها از طریق اختلال در تنظیم / تغییر مکانیسم‌های مولکولی پارکینسون، اختلال عملکرد میتوکندری، اختلال در کیفیت پروتئین، تولید استرس اکسیداتیو به‌عنوان عوامل اصلی در بیماری پارکینسون تأثیرگذار هستند (۱۲۳).

منابع

1. Chen P, Parmalee N, Aschner M. Genetic factors and manganese-induced neurotoxicity. Front Genet. 2014; 5: 265. doi: 10.3389/fgene.2014.00265.

2. Banci L, Bertini I. Metallomics and the cell: some definitions and general comments. Metallomics and the Cell: Springer. 2013; p. 1-13.

3. Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, Robinson NJ. Metalloproteins and metal sensing. Nature. 2009; 460(7257): 823.

4. Canepari M. Dopamine and action potential generation in the axon initial segment. J Physiol. 2019; 597(13): 3251-2.

5. McCaig CD, Song B, Rajnicek AM. Electrical dimensions in cell science. J Cell Sci. 2009; 122(23): 4267-76.

6. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of res tless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Medicine. 2018; 41: 27-44.

7. Maity P, Bepari M, Pradhan A, Baral R, Roy S, Choudhury SM. Synthesis and characterization of biogenic metal nanoparticles and its cytotoxicity and anti-neoplasticity through the induction of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2018; 161:111-20.

8. Cortés-Eslava J, Gómez-Arroyo S, Risueño MC, Testillano PS. The effects of organophosphorus insecticides and heavy metals on DNA damage and programmed cell death in two plant models. Environmental Pollution. 2018, 240: 77-86.

9. Kwakye GF, Jiménez JA, Thomas MG, Kingsley BA, McIlvin M, Saito MA, et al. Heterozygous huntingtin promotes cadmium neurotoxicity and neurodegeneration in striatal cells via altered metal transport and protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

kinase C delta dependent oxidative stress and apoptosis signaling mechanisms. Neuro Toxicology. 2019; 70: 48-61.

10. Bloom GS, Norambuena A. Alzheimer's disease as a metabolic disorder. OCL. 2018; 25(4): D403.

11. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. Neuroepidemiology. 2006; 27(3): 130-5.

12. Long M, Ghisari M, Kjeldsen L, Wielsøe M, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen EL, et al. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: a case-control study. Molecular Autism. 2019; 10(1): 1.

13. Bjorklund G, Stejskal V, Urbina MA, Dadar M, Chirumbolo S, Mutter J. Metals and Parkinson's disease: mechanisms and biochemical processes. Current Medicinal Chemistry. 2018; 25(19): 2198-214.

14. Krishnan N, Felice C, Rivera K, Pappin DJ, Tonks NK. DPM-1001 decreased copper levels and ameliorated deficits in a mouse model of Wilson's disease. Genes & Development. 2018; 32(13-14): 944-52.

15. Deng H, Gao K, Jankovic J. The VPS35 gene and Parkinson's disease. Movement Disorders. 2013; 28(5): 569-75.

16. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. Nutrition in Clinical Practice. 2019; 34(4): 504-13.

17. Siotto M, Squitti R. Copper imbalance in Alzheimer's disease: Overview of the exchangeable copper component in plasma and the intriguing role albumin plays. Coordination Chemistry Reviews. 2018; 371: 86-95.

18. Lyons TJ, Gralla EB, Valentine JS. Biological chemistry of copper-zinc superoxide dismutase and its link to amyotrophic lateral sclerosis. Metal ions in biological systems. Routledge. 2018; 125-77.

19. Ouzounidou G, Ilias I, Tranopoulou H, Karataglis S. Amelioration of copper toxicity by iron on spinach physiology. Journal of Plant Nutrition. 1998; 21(10): 2089-101.

20. Squitti R, Mendez A, Ricordi C, Siotto M, Goldberg R. Copper in glucose intolerance, cognitive decline, and Alzheimer disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2019; 33(1): 77-85.

21. Li S, Kerman K. Electrochemical detection of interaction between copper (II) and Peptides related to pathological α-synuclein mutants. Analytical Chemistry. 2019; 91(6): 3818-26.

22. Giampietro R, Spinelli F, Contino M, Colabufo NA. The pivotal role of copper in neurodegeneration: a new strategy for the therapy of neurodegenerative disorders. Molecular Pharmaceutics. 2018; 15(3): 808-20.

23. Sigurdsson EM, Brown DR, Alim MA, Scholtzova H, Carp R, Meeker HC, et al. Copper chelation delays the onset of prion disease. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(47): 46199-202.

24. Perera WSS, Hooper NM. Ablation of the metal ion-induced endocytosis of the prion protein by disease-associated mutation of the octarepeat region. Current Biology. 2001; 11(7): 519-23.

25. Kozlowski H, Luczkowski M, Remelli M, Valensin D. Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases). Coordination Chemistry Reviews. 2012; 256(19-20): 2129-41.

26. Sánchez-López C, Rossetti G, Quintanar L, Carloni P. Structural determinants of the prion protein N-terminus and its adducts with copper ions. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(1): 18.

27. Huang X-Y, Deng F, Yamaji N, Pinson SR, Fujii-Kashino M, Danku J, et al. A heavy metal P-type ATPase OsHMA4 prevents copper accumulation in rice grain. Nature Communications. 2016; 7: 12138.

28. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. The Lancet Neurology. 2015; 14(1): 103-13.

29. Selvaraj R, Kaliaperumal S, Kumari P. Kayser fleischer ring: A strong clinical indicator of neuro-wilson. TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research. 2017; 55(4): 307-9.

30. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. Exp Neurobiol. 2015; 24(4): 325-40.

31. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. Annals of Neurology. 2013; 74(6): 848-61.

32. Hasanuzzaman M, Fotopoulos V, Nahar K, Fujita M. Reactive Oxygen, Nitrogen and Sulfur Species in Plants: Production, Metabolism, Signaling and Defense

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

Mechanisms. Robello E, Galatro A, Puntarulo S. Iron and its catalytic properties on radical generation: role of chelators on the labile iron pool (LIP). 2019; p. 39-52.

33. Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with brain iron accumulation disorders: valuable models aimed at understanding the pathogenesis of iron deposition. Pharmaceuticals (Basel). 2019; 12(1): 27. doi: 10.3390/ph12010027.

34. Gong N-J, Dibb R, Bulk M, van der Weerd L, Liu C. Imaging beta amyloid aggregation and iron accumulation in Alzheimer's disease using quantitative susceptibility mapping MRI. NeuroImage. 2019; 191: 176-85.

35. Agrawal S, Fox J, Thyagarajan B, Fox JH. Brain mitochondrial iron accumulates in Huntington's disease, mediates mitochondrial dysfunction, and can be removed pharmacologically. Free Radic Biol Med. 2018; 120: 317-29.

36. Gajowiak A, Styś A, Starzyński RR, Bednarz A, Lenartowicz M, Staroń R, et al. Mice overexpressing both non-mutated human SOD1 and mutated SOD1G93A genes: a competent experimental model for studying iron metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Front Mol Neurosci. 2016; 8: 82. doi: 10.3389/fnmol.2015.00082.

37. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional aspects of essential trace elements in oral health and disease: an extensive review. Scientifica (Cairo). 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/5464373.

38. Kwakye G, Paoliello M, Mukhopadhyay S, Bowman A, Aschner M. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease: shared and distinguishable features. Int J Environ Res Public Health. 2015; 12(7): 7519-40.

39. Bouabid S, Tinakoua A, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Manganese neurotoxicity: behavioral disorders associated with dysfunctions in the basal ganglia and neurochemical transmission. J Neurochem. 2016; 136(4): 677-91.

40. Pittman JK. Managing the manganese: molecular mechanisms of manganese transport and homeostasis. New Phytol. 2005; 167(3): 733-42.

41. Zhang J, Cao R, Cai T, Aschner M, Zhao F, Yao T, et al. The role of autophagy dysregulation in manganese-induced dopaminergic neurodegeneration. Neurotox Res. 2013; 24(4): 478-90.

42. Dieter HH, Bayer TA, Multhaup G. Environmental copper and manganese in the pathophysiology of neurologic diseases (Alzheimer's disease and Manganism). Acta Hydrochimica et Hydrobiologica. 2005; 33(1): 72-8.

43. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease? Toxicol Rev. 2005; 24(4): 237-57.

44. Racette BA. Manganism in the 21st century: The hanninen lecture. Neurotoxicology. 2014; 45: 201-7.

45. Remelli M, Peana M, Medici S, Ostrowska M, Gumienna-Kontecka E, Zoroddu MA. Manganism and Parkinson's disease: Mn (II) and Zn (II) interaction with a 30-amino acid fragment. Dalton Trans. 2016; 45(12): 5151-61.

46. Smith MR, Fernandes J, Go YM, Jones DP. Redox dynamics of manganese as a mitochondrial life-death switch. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 482(3): 388-98.

47. Latchoumycandane C, Anantharam V, Kitazawa M, Yang Y, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Protein kinase Cδ is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 313(1): 46-55.

48. Sarkar S, Malovic E, Harischandra DS, Ngwa HA, Ghosh A, Hogan C, et al. Manganese exposure induces neuroinflammation by impairing mitochondrial dynamics in astrocytes. Neurotoxicology. 2018; 64: 204-18.

49. Liang G, Qin H, Zhang Le, Ma S, Huang X, Lv Y, et al. Effects of chronic manganese exposure on the learning and memory of rats by observing the changes in the hippocampal cAMP signaling pathway. Food Chem Toxicol. 2015; 83: 261-7.

50. Alaimo A, Gorojod RM, Kotler ML. The extrinsic and intrinsic apoptotic pathways are involved in manganese toxicity in rat astrocytoma C6 cells. Neurochem Int. 2011; 59(2): 297-308.

51. Kitazawa M, Anantharam V, Yang Y, Hirata Y, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Activation of protein kinase Cδ by proteolytic cleavage contributes to manganese-induced apoptosis in dopaminergic cells: protective role of Bcl-2. Biochemical pharmacology. 2005; 69(1): 133-46.

52. Choi CJ, Anantharam V, Martin DP, Nicholson EM, Richt JA, Kanthasamy A, et al. Manganese upregulates cellular prion protein and contributes to altered stabilization and proteolysis: relevance to role of metals in pathogenesis of prion disease. Toxicol Sci. 2010; 115(2): 535-46.

53. Xu B, Wu S-W, Lu C-W, Deng Y, Liu W, Wei Y-G, et al. Oxidative stress involvement in manganese-induced

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

alpha-synuclein oligomerization in organotypic brain slice cultures. Toxicology. 2013; 305: 71-8.

54. Stephenson AP, Schneider JA, Nelson BC, Atha DH, Jain A, Soliman KF, et al. Manganese-induced oxidative DNA damage in neuronal SH-SY5Y cells: attenuation of thymine base lesions by glutathione and N-acetylcysteine. Toxicol Lett. 2013; 218(3): 299-307.

55. Latchoumycandane C, Anantharam V, Kitazawa M, Yang Y, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Protein kinase Cδ is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 313(1): 46-55.

56. Zhao F, Cai T, Liu M, Zheng G, Luo W, Chen J. Manganese induces dopaminergic neurodegeneration via microglial activation in a rat model of manganism. Toxicol Sci. 2008; 107(1): 156-64.

57. Stamelou M, Tuschl K, Chong W, Burroughs AK, Mills PB, Bhatia KP, et al. Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. Mov Disord. 2012; 27(10): 1317-22.

58. Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From manganism to manganese-induced parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure. Neuromolecular Med. 2009; 11(4): 311-21.

59. Milatovic D, Zaja-Milatovic S, Gupta RC, Yu Y, Aschner M. Oxidative damage and neurodegeneration in manganese-induced neurotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2009; 240(2): 219-25.

60. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. Ann N Y Acad Sci. 2004: 1012: 115-28.

61. Lee SR. Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018. doi: 10.1155/2018/9156285.

62. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: A brief overview. J Inorg Biochem. 2019; 195: 120-9.

63. Afolabi OB, Balogun BD, Oloyede OI, Akinyemi AJ. Zinc and neurodegenerative disorders. handbook of research on critical examinations of neurodegenerative disorders. IGI Global. 2019; p. 176-93.

64. Qi Z, Liu KJ. The interaction of zinc and the blood-brain barrier under physiological and ischemic conditions. Toxicol Appl Pharmacol. 2019; 364: 114-9.

65. Paoletti P, Vergnano A, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. Neuroscience. 2009; 158(1): 126-36.

66. Portaro S, Naro A, Giorgianni R, Mazzon E, Calabrò RS. Heavy metal intoxication and amyotrophic lateral sclerosis: causal or casual relationship? Aging Clinical and Experimental Research. 2019: 1-2.

67. Sheykhansari S, Kozielski K, Bill J, Sitti M, Gemmati D, Zamboni P, et al. Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review. Cell Death & Disease. 2018; 9(3): 348.

68. Peters TL, Beard JD, Umbach DM, Allen K, Keller J, Mariosa D, et al. Blood levels of trace metals and amyotrophic lateral sclerosis. Neurotoxicology. 2016; 54: 119-26.

69. Roos PM. Metals and motor neuron disease. Biometals in Neurodegenerative Diseases. 2017; 175-93.

70. Bocca B, Alimonti A, Senofonte O, Pino A, Violante N, Petrucci F, et al. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. Journal of the Neurological Sciences. 2006; 248(1-2): 23-30.

71. Oh J, Shin SH, Choi R, Kim S, Park HD, Kim SY, et al. Assessment of 7 trace elements in serum of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. J Trace Elem Med Biol. 2019; 53: 84-90.

72. Dickerson AS, Hansen J, Specht AJ, Gredal O, Weisskopf MG. Population-based study of amyotrophic lateral sclerosis and occupational lead exposure in Denmark. Occup Environ Med. 2019; 76(4): 208-14.

73. Royé D, Zarrabeitia MT, Riancho J, Santurtún A. A time series analysis of the relationship between apparent temperature, air pollutants and ischemic stroke in Madrid, Spain. Environmental Research. 2019; 173: 349-58.

74. Oggiano R, Solinas G, Forte G, Bocca B, Farace C, Pisano A, et al. Trace elements in ALS patients and their relationships with clinical severity. Chemosphere. 2018; 197: 457-66.

75. Agah E, Saleh F, Moghaddam HS, Saghazadeh A, Tafakhori A, Rezaei N. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews. 2018; 7(1): 237.

76. Varikasuvu SR, Prasad S, Kothapalli J, Manne M. Brain selenium in Alzheimer's disease (BRAIN SEAD study): a systematic review and meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2019; 189(2): 361-9.

77. Loef M, Schrauzer GN, Walach H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. Journal of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

Alzheimer's Disease. 2011; 26(1): 81-104.

78. Cardoso BR, Roberts BR, Bush AI, Hare DJ. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. Metallomics. 2015; 7(8): 1213-28.

79. Zafar KS, Siddiqui A, Sayeed I, Ahmad M, Salim S, Islam F. Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral and neurochemical evidences. Journal of Neurochemistry. 2003; 84(3): 438-46.

80. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. Journal of Neurochemistry. 2003; 86(1): 1-12.

81. Sanmartín C, Plano D, Font M, Palop JA. Selenium and clinical trials: new therapeutic evidence for multiple diseases. Current Medicinal Chemistry. 2011; 18(30): 4635-50.

82. Burk R, Hill K, Motley A, Winfrey V, Kurokawa S, Mitchell S, et al. Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and within the brain to protect against neurodegeneration (374.6). The FASEB Journal. 2014; 28(1): 374-6.

83. Ince P, Shaw P, Candy J, Mantle D, Tandon L, Ehmann W, et al. Iron, selenium and glutathione peroxidase activity are elevated in sporadic motor neuron disease. Neuroscience Letters. 1994; 182(1): 87-90.

84. Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Brätter P, Alber D, et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case–control study. Environmental Research. 2002; 89(2): 116-23.

85. Vinceti M, Nacci G, Rocchi E, Cassinadri T, Vivoli R, Marchesi C, et al. Mortality in a population with long-term exposure to inorganic selenium via drinking water. Journal of Clinical Epidemiology. 2000; 53(10): 1062-8.

86. Vinceti M, Ballotari P, Steinmaus C, Malagoli C, Luberto F, Malavolti M, et al. Long-term mortality patterns in a residential cohort exposed to inorganic selenium in drinking water. Environmental Research. 2016; 150: 348-56.

87. Seilhean D, Cazeneuve C, Thuriès V, Russaouen O, Millecamps S, Salachas F, et al. Accumulation of TDP-43 and α-actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K17I ANG mutation. Acta Neuropathologica. 2009; 118(4): 561-73.

88. Silani V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretti A, Ticozzi N, et al. The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. Archives Italiennes de Biologie. 2011; 149(1): 5-27.

89. Ling S-C, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. Neuron. 2013; 79(3): 416-38.

90. Chen H-J, Anagnostou G, Chai A, Withers J, Morris A, Adhikaree J, et al. Characterization of the properties of a novel mutation in VAPB in familial amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Biological Chemistry. 2010; 285(51): 40266-81.

91. McAllum EJ, Lim NK-H, Hickey JL, Paterson BM, Donnelly PS, Li Q-X, et al. Therapeutic effects of CuII (atsm) in the SOD1-G37R mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2013; 14(7-8): 586-90.

92. Zimmerman MC, Oberley LW, Flanagan SW. Mutant SOD1-induced neuronal toxicity is mediated by increased mitochondrial superoxide levels. Journal of Neurochemistry. 2007; 102(3): 609-18.

93. Ezzi SA, Urushitani M, Julien JP. Wild-type superoxide dismutase acquires binding and toxic properties of ALS-linked mutant forms through oxidation. Journal of Neurochemistry. 2007; 102(1): 170-8.

94. Gholamzadeh S, Heshmati B, Mani A, Petramfar P, Baghery Z. The prevalence of Alzheimer's disease; its risk and protective factors among the elderly population in Iran. Shiraz E-Medical Journal. 2017; 18(9).

95. da S H-M, Lorane I, Ferreira JV, de Oliveira NK, Correia LC, Almeida MR, et al. The impact of natural compounds on the treatment of neurodegenerative diseases. Current Organic Chemistry. 2019; 23(3): 335-60.

96. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. J Environ Public Health. 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/472751.

97. He Y. Association between air pollution and the prevalence of Alzheimer's disease in four metropolitan areas in the United States of America. Master's Thesis. Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019.

98. Hare DJ, Faux NG, Roberts BR, Volitakis I, Martins RN, Bush AI. Lead and manganese levels in serum and erythrocytes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle flagship study of ageing. Metallomics. 2016; 8(6): 628-32.

99. Bjørklund G, Tinkov AA, Dadar M, Rahman MM, Chirumbolo S, Skalny AV, et al. Insights into the potential

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

role of mercury in Alzheimer's disease. J Mol Neurosci. 2019; 67(4): 511-33.

100. Cariccio VL, Samà A, Bramanti P, Mazzon E. Mercury involvement in neuronal damage and in neurodegenerative diseases. Biol Trace Elem Res. 2019; 187(2): 341-56.

101. Meleleo D, Notarachille G, Mangini V, Arnesano F. Concentration-dependent effects of mercury and lead on Aβ42: possible implications for Alzheimer's disease. Eur Biophys J. 2019; 48(2): 173-87.

102. Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H. Mercury and Alzheimer's disease. Fortschr Neurol Psychiatr. 2007; 75(9): 528-38.

103. Bondy SC. Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. Neurotoxicology. 2016; 52: 222-9.

104. Kandimalla R, Vallamkondu J, Corgiat EB, Gill KD. Understanding aspects of Aluminum exposure in a lzheimer's disease development. Brain Pathol. 2016; 26(2): 139-54.

105. Liaquat L, Sadir S, Batool Z, Tabassum S, Shahzad S, Afzal A, et al. Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. Life Sci. 2019; 217: 202-11.

106. Gómez M, Esparza JL, Nogués MR, Giralt M, Cabré M, Domingo JL. Pro-oxidant activity of aluminum in the rat hippocampus: gene expression of antioxidant enzymes after melatonin administration. Free Radic Biol Med. 2005; 38(1): 104-11.

107. Ahmed MF, Mokhtar MB, Alam L, Mohamed CAR, Ta GC. Non-carcinogenic Health Risk Assessment of Aluminium Ingestion Via Drinking Water in Malaysia. Exposure and Health. 2019: 167-80.

108. Bergsland N, Zivadinov R, Schweser F, Hagemeier J, Lichter D, Guttuso Jr T. Ventral posterior substantia nigra iron increases over 3 years in Parkinson's disease. Mov Disord. 2019; 34(7): 1006-13.

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

110. Xu H, Wang Y, Song N, Wang J, Jiang H, Xie J. New progress on the role of glia in iron metabolism and iron-induced degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease. Front Mol Neurosci. 2018; 10: 455. doi: 10.3389/fnmol.2017.00455.

111. Rouault TA, Tong W-H. Iron-sulphur cluster biogenesis and mitochondrial iron homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005; 6(4): 345-51.

112. Bresciani G, da Cruz IBM, González-Gallego J. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation. Adv Clin Chem. 2015; 68: 87-130.

113. Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Coburn J, Garrick JM. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. Pharmacology & Therapeutics. 2020: 107523.

114. Benoit-Biancamano MO, Connelly J, Villeneuve L, Caron P, Guillemette C. Deferiprone glucuronidation by human tissues and recombinant UGT1A6: an in vitro investigation of genetic and splice variants. Drug Metab Dispos. 2009; 37(2): 322-9.

115. Benoit-Biancamano M-O, Connelly J, Villeneuve L, Caron P, Guillemette C. Deferiprone glucuronidation by human tissues and recombinant UDP glucuronosyltransferase 1A6: an in vitro investigation of genetic and splice variants. Drug Metabolism and Disposition. 2009; 37(2): 322-9.

116. Kovacsova M, Barta A, Parohova J, Vrankova S, Pechanova O. Neuroprotective mechanisms of natural polyphenolic compounds. Act Nerv Super Rediviva. 2010; 52(3): 181-6.

117. Prasanth MI, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C, Tencomnao T. A review of the role of green tea (camellia sinensis) in anti photoaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. Nutrients. 2019; 11(2): 474. doi: 10.3390/nu11020474.

118. Farkhondeh T, Yazdi HS, Samarghandian S. The protective effects of green tea catechins in the management of neurodegenerative diseases: a review. Curr Drug Discov Technol. 2019; 16(1): 57-65.

119. Xing L, Zhang H, Qi R, Tsao R, Mine Y. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols. J Agric Food Chem. 2019; 67(4): 1029-43.

120. Monroy A, Lithgow GJ, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. Biofactors. 2013 Jan;39(1):122-32.

121. Goozee KG, Shah TM, Sohrabi HR, Rainey-Smith SR, Brown B, Verdile G, et al. Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]

of Alzheimer's disease. Br J Nutr. 2016; 115(3): 449-65.

122. Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, Carr JA, Bardien S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, ageing, oxidative and nitrosative stress: a review. Neuroscience. 2019; 406: 1-21.

123. Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. Front Cell Neurosci. 2015; 9: 124. doi: 10.3389/fncel.2015.00124.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.130]