Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Alzheimer Disease

Shahnaz Babaei Abraki[1] *, Sara Chavoshi-Nezhad[2]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] Departments of Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **31 Dec, 2013** ***Accepted:*** **30 Jan, 2014**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer disease (AD) is the most common age-related neurodegenerative disease characterized by extracellular amyloid-β (Aβ) plaques and intracellular neurofibrillary tangles containing hyper-phosphorylated tau. As an important molecule in the pathogenesis of AD, Aβ interferes with multiple aspects of mitochondrial function, including energy metabolism failure, production of reactive oxygen species (ROS) and permeability transition pore formation. Recent studies have demonstrated that Aβ progressively accumulates within mitochondrial matrix and provides a direct link to mitochondrial toxicity. Convincing evidence demonstrates mitochondria as a crucial organel in ROS generation and links oxidative stress to the development of neuronal dysfunction and death, which suggests a key pathogenic role for oxidative stress in AD. In this review, we focus on changes in mitochondrial defects and oxidative stress in the pathogenesis of AD. Interaction of AD with Aβ exaggerates Aβ-mediated mitochondrial and neuronal perturbation, leading to impaired synaptic function and memory. ***Conclusion:*** Blockade of ROS generation may be a potential therapeutic strategy for treatment of AD.

Key words:

1.Antioxidants
2. Alzheimer Disease
3. Oxidative Stress
4. Free Radicals
5. Reactive Oxygen Species

* ***Corresponding Author:*** Shahnaz Babaei Abraki

E-mail: *babaei.shahnaz@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

نقایص میتوکندری و استرس اکسیداتیو در بیماری آلزایمر

شهناز بابایی آبراکی[۱*]، سارا چاوشی نژاد[۲]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۰ دی ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۱۰ بهمن ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر شایع ترین بیماری وابسته به سن می باشد که با تجمع خارج سلولی پلاک های آمیلوئید بتا (Aβ) و نوروفیبریل های در هم تنیده ی داخل سلولی تائو هایپر فسفریله مشخص می شود. از آنجایی که Aβ یک مولکول مهم در پاتوژنز بیماری آلزایمر می باشد، در تداخل با جنبه های بسیاری از عملکرد میتوکندری از جمله عدم سوخت و ساز انرژی، تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) و تشکیل منافذ عبور می باشد. مطالعات اخیر نشان داده اند که Aβ به تدریج در ماتریکس میتوکندری تجمع یافته و ارتباط مستقیمی با سمیت میتوکندری دارد. شواهد قانع کننده ای نشان می دهند که میتوکندری یک اندامک بسیار مهم در تولید ROS بوده و استرس اکسیداتیو را با مرگ نورون ها و اختلال عملکرد عصبی مرتبط می نماید که نقش پاتوژنیک کلیدی استرس اکسیداتیو را در بیماری آلزایمر نشان می دهد. در این مرور ما به تغییرات میتوکندری و استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری آلزایمر می پردازیم. اثر متقابل بیماری آلزایمر با Aβ، اختلال عصبی و میتوکندریایی ایجاد شده توسط Aβ را بیان می نماید که منجر به اختلال در عملکرد سیناپسی و ناکارآمدی حافظه می شود.
نتیجه گیری: مسدود نمودن تولید ROS می تواند یک راهکار درمانی برای بیماری آلزایمر باشد.

کلید واژه ها:
۱. آنتی اکسیدان ها
۲. بیماری آلزایمر
۳. استرس اکسیداتیو
۴. رادیکال های آزاد
۵. گونه های فعال اکسیژن

* **نویسنده مسئول:** شهناز بابایی آبراکی
آدرس الکترونیکی: *babaei.shahnaz@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

مقدمه

اکسیژن برای زندگی ضروری است و نقش اصلی را در چرخه ی انرژی موجودات زنده ایفا نموده و برای تنفس هوازی در سلول ها و بافت ها ضروری است. واکنشی که منجر به گرفتن الکترون می شود را احیا و واکنشی که منجر به از دست دادن الکترون می شود را واکنش اکسیداسیون می نامند (۱). مفاهیم اکسیداسیون - احیا (ردوکس)[1] بر اساس وقایع انتقال الکترون صورت می گیرند. ترکیبات پذیرنده ی الکترون را عوامل اکسید کننده و آن هایی که الکترون را از دست می دهند احیا کننده می نامند. هنگامی که اکسیژن الکترون خود را از دست می دهد، ایجاد گونه های اکسیژن فعال (ROS)[2] می نماید (۲). ROS، مولکول های کوچک بسیار فعال و با نیمه عمر کوتاه می باشند که در اثر احیاء ناکامل اکسیژن ایجاد می شوند. ROS شامل رادیکال های آزادی مانند سوپراکسید[3] (O_2^-)، هیدروکسیل[4] (OH^-) و همچنین پراکسیدهایی همانند پراکسید هیدروژن[5] (H_2O_2) می باشند (۳).

O_2^- در فرایندهای مختلف شکل می گیرد، فراوان ترین رادیکال های آزاد بوده و دارای نیمه عمر میلی ثانیه می باشد. اگر چه O_2^- به اندازه ی کافی برای حمله به مولکول ها فعال نمی باشد، اما می تواند شروع کننده ی شکل گیری زنجیره ی ROS باشد. H_2O_2، گونه ی اکسیژن غیر رادیکال، قادر به تولید ROS می باشد. H_2O_2 یک مولکول کوچک فاقد بار الکتروشیمیایی است که به آسانی منتشر شده و می تواند از طریق غشای سلولی عبور نموده و بر روی گونه های دیگر اثر نماید. رادیکال OH^- قدرتمند ترین و مضرترین گونه ی اکسیژن است. با این حال، نیمه عمر کوتاهی (۱۰ ثانیه) دارد (۴).

میتوکندری یکی از اندامک های درون سلولی است که جایگاه اصلی سنتز ROS می باشد. تجمع ROS منجر به استرس اکسیداتیو[6] می شود که عامل اصلی در بیماری آلزایمر[7] (AD) گزارش شده است (۶، ۵). در این مطالعه، ابتدا به بررسی ارتباط بیماری آلزایمر با استرس اکسیداتیو می پردازیم. سپس به نقش میتوکندری به عنوان منبع اصلی تولید ROS در ایجاد استرس اکسیداتیو خواهیم پرداخت.

استرس اکسیداتیو

تجمع ROS می تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود. ROS به همه ی مولکول های زیستی شامل لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک حمله می نماید. در واقع اختلال در تعامل ردوکس سلولی به دلیل افزایش ROS و اختلال در دفاع آنتی اکسیدان، منجر به تغییراتی در اکسیداتیو مولکول های فوق می شود (۸، ۷). از آنجائیکه همه ی غشاهای سلولی دارای لیپید دولایه می باشند، بنابراین توسط عوامل اکسید کننده تحت تأثیر قرار گرفته و اکسیداسیون رخ می دهد. ROS به غشای سلول حمله نموده لیپیدها را اکسید نموده و مالوندی آلدئید[8] (MDA)، لیپید هیدروکسی پر اکسیدها، ایزوپروستان ها و تیوباربیتوریک اسید باز فعال[9] (TBARS) را ایجاد می نماید (۹). MDA، یک آلدئید فعال است که میزان آن در استرس اکسیداتیو افزایش می یابد. TBARS در اثر پراکسیداسیون لیپیدها ایجاد می شود (۱۰). همچنین ROS به پروتئین ها حمله می کند و باعث شکل گیری کربونیل های پروتئین شده و سبب از بین رفتن عملکرد آن ها می شود (۱۱). گوانین باز مستعد در برابر استرس اکسیداتیو می باشد. میزان بیان ۸ هیدروکسیل گوانوزین[10] (8-OHdG) در مغز می تواند برای اندازه گیری آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک استفاده شود (۱۲). سنجش میزان 8-OHdG در مغز بیماران نشان می دهد که استرس اکسیداتیو در نوکلئوتیدها منجر به تغییرات در بازهای پورین و پریمیدین می شود. DNA میتوکندری به استرس القا شده توسط ROS بسیار حساس است چرا که در نزدیکی جایگاه تولید ROS قرار گرفته است و حذف هایی در DNA منجر به عدم عملکرد میتوکندری می شود (۱۴، ۱۳).

درون سلول ها سیستم های آنزیمی و غیر آنزیمی جهت جلوگیری از استرس اکسیداتیو وجود دارند. در شرایط فیزیولوژیکی سطح شکل گیری ROS در تعادل با ظرفیت آنتی اکسیدان سلول می باشد. در صورتی که سلول به مدت طولانی در معرض استرس های محیطی مانند گرما،UV و... قرار بگیرد و یا در فعالیت دفاعی آنتی اکسیدان بدن اختلالی ایجاد شود، این تعادل به هم می خورد و سطح شکل گیری ROS بیش تر از ظرفیت آنتی اکسیدان بدن خواهد بود. نتیجه ی چنین حالتی ایجاد استرس اکسیداتیو خواهد بود (۱۵، ۷). این سیستم های حفاظتی شامل گلوتاتیون، تیوردوکسین، سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز و پراکسیداز می باشند (۱۶). گلوتاتیون در سیتوزول واقع شده است و بافر ردوکس اصلی در سلول می باشد (۱۷). تیوردوکسین به طور مستقیم بسیاری از فاکتورهای رونویسی را کنترل می نماید (۱۸)، درحالی که SOD هم در سیتوزول و هم در میتوکندری وجود داشته و سوپراکسید را به H_2O_2 تبدیل می نماید. اما H_2O_2 توسط آنزیم کاتالاز به اکسیژن و آب تبدیل می شود.

استرس اکسیداتیو و بیماری های تخریب نورونی[11]

هر ساله بیماری های عصبی میلیون ها نفر از مردم را تحت تأثیر قرار می دهد که این آمار با افزایش سن رو به رشد است (۲۰، ۱۹). در طول چند دهه ی گذشته، مطالعات گسترده ای در زمینه ی ارتباط بیماری های وابسته به سن با کاهش آنتی اکسیدان ها و همچنین افزایش آسیب اکسیداتیو به پروتئین، DNA و لیپیدها صورت گرفته است (۲۳-۲۱). استرس اکسیداتیو نه تنها در بافت های مغزی بلکه در بافت های محیطی افرادی که تحت تأثیر بیماری آلزایمر قرار گرفته اند مشاهده شده است. به علاوه در دیگر بیماری های نورودژنراتیو شامل بیماری پارکینسون[12] (PD)، هانتینگتون[13] (HD) و آمیو تروفیک اسکلروزیز[14] (ALS) نیز دیده

[1] Redox
[2] Reactive Oxygen Species (ROS)
[3] Superoixe (O_2^-)
[4] Hydroxyl (OH^-)
[5] Hydrogene Peroxide (H_2O_2)
[6] Oxidative Stress
[7] Alzheimer's Disease (AD)
[8] Malondialdehyde (MDA)
[9] Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)
[10] 8-Oxo-2`-deoxyguanosine (8-OHdG)
[11] Neurodegenerative Diseases
[12] Parkinson Disease (PD)
[13] Huntington Disease (HD)
[14] Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

شده است (۲۶-۲۴).

در این بیماری ها استرس اکسیداتیو ابتدا در محل های محدودی از قبیل: Aβ در کورتکس مغز بیماران AD، synuclein در ساقه ی مغز بیماران PD و کانال Ca^{2+} گیرنده گلوتامات در سیستم طناب نخاعی بیماران ALS رخ می دهد. در چنین بیماری هایی، تخریب نورون ها در اثر تقابل میان آسیب اکسیداتیو، عدم عملکرد پروتئین های حیاتی و فاکتورهای ژنتیکی گزارش شده است (۲۷).

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین بیماری های دوران پیری است. آلزایمر یک بیماری تخریب نورونی است که به وسیله ی فقدان حافظه و ادراک تشخیص داده می شود و این زوال حافظه در عملکرد روزانه و زندگی فرد دخیل می باشد. امروزه در کشورهای صنعتی بیماری آلزایمر با یک سرعت هشدار دهنده در حال افزایش است (۲۸). شاخصه های اصلی این بیماری شامل تشکیل پلاک های آمیلوئیدی خارج سلولی متشکل از رسوب آمورف پروتئین آمیلوئیدی بتا[15] (Aβ) در خارج سلول و رشته های در هم تنیده ی داخل نورونی متشکل از رشته های حاوی فرم فسفریله ی پروتئین میکروتوبولی تائو (Tau) می باشد (۲۹).

در هر دو شکل رسوب ها متشکل از تجمع پروتئین های با تاخوردگی اشتباه[16] می باشند. این رسوب ها در مغز افراد نرمال نیز در ابعاد بسیار کم دیده شده اند. پردازش تغییر یافته پروتئین آمیلوئید از پیش سازش[17] (APP) عامل اصلی پاتوژنز بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود (۳۰). APP، یک پروتئین عرض غشایی[18] با عملکرد ناشناخته است که در انواع سلول ها مانند نورون ها وجود دارد (۳۱) و به پروتئین های شبه APP مانند APL1 و APL2 متصل می شود (۳۲). APP می تواند توسط آنزیم های γ- سکرتاز و β- سکرتاز پروتئولیز شود که منجر به تولید پپتید هایی با ۳۸ تا ۴۳ اسید آمینه می شود (آمیلوئیدوژنیک). این پلاک های آمیلوئیدی به عنوان مارکر بیماری آلزایمر می باشند. در ابتدا، β- سکرتاز پیشرفت این پپتیدهای سمی را مهار می نماید و منجر به شکستن[19] توالی Aβ می شود (مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک) (۳۴، ۳۳). فعالیت بیولوژیکی Aβ وابسته به تغییر شکل فضایی[20] این پروتئین می باشد. مونومر های $Aβ_{1-40}$ یا $Aβ_{1-42}$ دارای شکل فضایی مارپیچ یا α- هلیکس می باشند و رشد نورونی را تحریک می کنند (۳۵). تغییر این حالت به شکل فضایی صفحه ی بتا منجر به تجمع فیبریل ها می شود (۳۶) و ایجاد حالت سمیت در سلول می نماید.

مونومرهای Aβ و یا الیگومرهای کوچک آن با تولید استرس اکسیداتیو در بیماری وابسته به سن شرکت دارند و باعث تخریب رشد به بیرون نورونی خواهد شد (۳۷).

امروزه مدل های ترانس ژنیک ارزش بالایی در بررسی درمان های دارویی احتمالی با هدف ایجاد تأخیر در روند تخریب نورونی دارند. بیان ژن های جهش یافته در حیوانات آزمایشگاهی ترانس ژنیک سبب تشکیل پلاک ها، تخریب نورونی و همچنین افزایش حساسیت نورون های سیستم عصبی مرکزی به سایر عوامل تخریبی از جمله ایسکمی، سمیت تحریکی و استرس اکسیداتیو می شود که این افزایش آسیب پذیری می تواند سبب تخریب نورونی تصاعدی در بیماری آلزایمر شود (۳۸، ۳۹).

در بررسی های ژنتیکی انواع خاص و نادر بیماری آلزایمر خانوادگی[21]، جهش ژن APP و سایر ژن های کنترل کننده پردازش آمیلوئید کشف شده اند. مشخص شده است که ژن APP بر روی کروموزوم شماره ۲۱ قرار دارد. در این سندرم نیز دمانس شبه آلزایمر همراه با افزایش بیان APP دیده می شود (۴۰، ۴۱). مطالعات بیوشیمیایی و سلولی انجام شده بر روی مغزهای بیماران آلزایمری پس از مرگ و نیز موش های ترانس ژنیک AD آشکار کرد که استرس اکسیداتیو، تخریب میتوکندری و عدم عملکرد سیناپسی اولین رویدادهای اولیه ی سلولی در تکوین AD و پیشرفت آن است (۴۲).

بررسی هایی که بر روی موتان های APP صورت گرفتند، نشان دادند که پرسنیلین۱[22] (PS1) و پرسنیلین۲ (PS2) به عنوان یک فاکتور ایجاد کننده و مهم در تعداد کمی از بیماران AD می باشند اما برای اکثریت نمونه های AD، فاکتورهای ایجاد کننده ناشناخته است (۴۴، ۴۳). بیومارکرهای استرس اکسیداتیو نه تنها در مغز بیماران AD، بلکه در مایع های بیولوژیکی از قبیل ادرار، خون و CSF دیده شده است (۴۸-۴۵).

مطالعات گسترده ای نشان دادند که آسیب نورونی، شکست سیناپسی، مرگ نورونی و رشته های در هم پیچیده ی نوروفیبریلی[23] (NFT) نشانه های پاتولوژیکی بیماری AD می باشند (۳۶، ۲۸). تخریب نورون های کولینرژیک در هیپوکمپ و کورتکس پیشانی مشخصه ی بیماری بوده و به نظر می رسد عامل اصلی کاهش شناختی و از دست دادن حافظه ی کوتاه مدت در بیماری آلزایمر باشد. در سال ۱۹۷۰ گزارش شد که مغز بیماران AD دچار کمبود استیل کولین[24] هستند (۴۹). استیل کولین یک نوروترنسمیتر مهم است که موجب تسهیل در یادگیری می شود (۵۰).

گفته شده است که نقص رفتاری و عملکردی وابسته به AD ممکن است به دلیل عدم توانایی برای انتقال ایمپالس های عصبی در طول سیناپس های کولینرژیکی باشد (۵۱). برای مدت طولانی تصور می شد که کاهش Ach و مارکرهای کولینرژیکی به از دست رفتن حافظه مربوط می شود. غلظت های استیل کولین ترانسفراز[25] (AChT) و استیل کولین استراز[26] (AChE) (آنزیم هایی هستند که به ترتیب در سنتز و تجزیه

[15] Amyloid Beta (Aβ)
[16] Misfolding
[17] Amyloid precursor protein
[18] Transmembrane Protein
[19] Cleavage
[20] Conformation
[21] Familial Alzheimer's Disease (FAD)
[22] Presenilin (PS)
[23] Neurofibrillary Tangles
[24] Acetylcholine (Ach)
[25] Acetylcholinetransferase (AChT)
[26] Acetylcholinesterase (AChE)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

استیل کولین درگیر هستند) اندازه گرفته شده است، که نشان دهنده ی این است که سطح AChE افت می کند که می تواند کاهش استیل کولین را جبران نماید.

کمبود کولینرژیکی در مراحل اولیه ی بیماری AD احتمالاً مربوط به کم شدن انتقال سیگنال کولینرژیکی می باشد. جهت بهبود نوروترنسمیتر کولینرژیک، استراتژی های مختلفی از جمله افزایش سنتز استیل کولین، افزایش آزادسازی پیش سیناپسی Ach، تحریک رسپتورهای موسکارینی و نیکوتینی پس سیناپسی کولینرژیک در حال انجام است (۵۲). شکست و عدم کارایی سیناپس فرآیندهایی اند که در مراحل اولیه در AD اتفاق می افتند و در واقع هدف های مهمی برای درمان های محافظتی جهت کاهش روند پیشرفت بیماری و حفظ توانایی درک و توانایی های عملکردی محسوب می شود.

استرس اکسیداتیو و بیماری آلزایمر

عدم تعادل بین گونه های اکسیژن فعال (ROS) تولید شده و سیستم داخل سلولی جهت از بین بردن آن ها منجر به استرس اکسیداتیو می شود (۱۴، ۷). مطالعات گوناگون نشان می دهد که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی AD دارد. ارتباط بسیار قوی بین تخریب نورونی و مرگ سلولی وجود دارد (۲۴). بطور کلی، شواهد بسیاری ارتباط بین بیماری آلزایمر و استرس اکسیداتیو را گزارش نموده اند. در مغز بیماران AD، فلزاتی همچون آهن، آلومینیوم و مس بیشتر است که قادرند تولید رادیکال های آزاد را تحریک کنند و یک منبع مهم تولید ROS می باشد و در هیپوکمپ و کورتکس مغزی و هسته ی قاعده ای تجمع یافته و لوکالیزه می شود. پراکسیداسیون لیپید در مغز AD افزایش یافته است و موجب ایجاد مقدار زیادی آلدئیدها و به طور خاص ۴ هیدروکسی آلکناز که محصول اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع است، می شود.

عدم عملکرد میتوکندری و تخریب نورون در بیماری آلزایمر

دو منبع بسیار مهم تولید ROS در سلول، میتوکندری و NADPH اکسیداز[۲۷] (NOX) می باشند. در میتوکندری، ROS در طی زنجیره ی تنفس تولید می شود در حالی که در NOX در طول غشای نوتروفیل ها و فاگوزوم ها تولید می شود. میتوکندری ها اندامک های منحصر به فردی هستند که برای انواع عملکردهای سلولی از جمله سنتز ATP، همئوستاز کلسیم، بقای سلول و مرگ سلول ضروری هستند. میتوکندری ها منبع مهم تولید انرژی در سلول های یوکاریوت می باشند و همچنین جایگاه مهمی در تولید لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای آمینه می باشند (۵۶-۵۳). میتوکندری ها نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب پذیر می باشند (۱۴).

شواهد نشان می دهد که Aβ ممکن است به طور مستقیم عملکرد میتوکندری را مختل سازد و کمبود انرژی و مرگ نورون ها را در AD می توان مشاهده نمود (۵۷). از آنجایی که مغز به مقدار بسیار زیادی انرژی مصرف می نماید، بنابراین هر گونه آسیب به میتوکندری در سلول های مغزی می تواند پیامدهای بدی را در پی داشته باشد. میتوکندری ها فرآیندهای آنابولیک و کاتابولیک را در بسیاری از انواع سلولی و فرایندهای سلولی مانند تکثیر سلولی را میانجیگری می نمایند (۷).

در شرایط خاص، تولید رادیکال های آزاد مانند OH^-، H_2O_2 و O_2^- نتایج آسیب پذیری را در پی خواهد داشت (۴، ۳). ROS تولید شده توسط میتوکندری، دارای هدف های بسیاری از جمله لیپید ها، پروتئین ها، DNA، RNA و DNA میتوکندری (mtDNA) می باشد که با توجه به فقدان هیستون ها، یک هدف آسیب پذیر استرس اکسیداتیو می شود (۵۸). شواهد بسیاری ارتباط بین میتوکندری و فعالیت مغز را بیان می نمایند، چرا که استرس اکسیداتیو به عنوان یک محصول فعالیت میتوکندری بوده و در ارتباط با تخریب نورونی و به ویژه AD می باشد (۵۹). در طول دوره ی بیماری، کاهش بارزی در میتوکندری های سالم و همچنین در میکروتوبول ها رخ می دهد (۶۰). گزارش شده است که مارکرهای استرس اکسیداتیو، حذف mtDNA و ناهنجاری در ساختار میتوکندری، در دیواره ی عروق افراد دارای AD افزایش یافته است (۶۱). تغییر در آنزیم های میتوکندریایی، ساختار میتوکندری، محل و تحرک آن ها در بیماری آلزایمر دخیل هستند (۵۹).

مکانیسم های مولکولی که سبب AD می شود هنوز شناخته نشده است و تخمین زده می شود که تخریب اکسیداتیو در مغز AD قبل از شروع انباشته شدن Aβ، عدم عملکرد سیناپسی و التهاب مغز رخ می دهد. در این بیماران سطوح آنزیم هایی مانند کمپلکس پیروات دهیدروژناز، کمپلکس کتوگلوتارات دهیدروژناز و سیتوکروم اکسیداز کاهش یافته است. دانشمندان سیپریدهایی (سیتوپلاسم هیبرید) از تعدادی از بیماران AD ایجاد نموده و تکوین دادند. عملکرد میتوکندری را در این سیپریدها (تکنیکی برای توضیح نقش اکسیدی سیتوکروم در آلزایمر و...) مطالعه کردند. این مطالعات بیان نمودند که در سیپرید های میتوکندریایی جدا شده از این بیماران AD، تولید ROS افزایش یافته و فعالیت سیتوکروم اکسیداز کاهش می یابد. ناهنجاری های میتوکندری شامل متورم شدن میتوکندری در سیپریدهای AD در مقایسه با سیپریدهای جدا شده از نمونه های کنترل افزایش یافته است. این یافته ها عدم عملکرد میتوکندری را در AD تأیید می کند و همچنین بیان می کند که سیپرید ها مدل های خوب برای مطالعه ی عملکرد میتوکندری در بیماران نورودژنراتیو هستند. مطالعات سلولی، بیوشیمیایی مدل های حیوانی گزارش کرده اند که موتان پروتئین هایی شامل PS ها، APP و Aβ با میتوکندری در ارتباط بوده و سبب آسیب های اکسیداتیو و عدم عملکرد میتوکندری در AD می شوند (۶۲، ۶۳).

Aβ عملکرد میتوکندری را در بیماری آلزایمر تخریب می کند

تقریباً بیش از دو دهه، «فرضیه آبشار آمیلوئید» جهت شناسایی علل بیماری AD بسیار مورد توجه و مطالعه بود. این فرضیه پیشنهاد می کند که تجمع Aβ، محصول شکستن APP می باشد که مسبب تغییرات بیوشیمیایی برجسته در مغز است که منجر

[27] NADPH Oxidase (NOX)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

به تغییرات پاتولوژیک و بالینی مشاهده شده در مغز بیماران AD می شود (۶۶-۶۴). دو ژن دیگر که پس از آن مشخص شد شامل جهش اتوزومال غالب در PS1 و PS2 بود (۶۸، ۶۷). این پروتئین ها ترکیبات مهم در آنزیم بتا-سکرتاز می باشند که برای شکستن APP ضروری هستند. Aβ در جسم سلولی نورون ها ساخته شده و به سمت پایانه ی عصبی آکسون ها انتقال داده می شود. مطالعات اخیر بیان نموده اند که Aβ وارد میتوکندری شده و تولید رادیکال آزاد را القا می نماید. سپس فعالیت کمپلکس IV میتوکندری کاهش یافته و بنابراین سطح تولید ATP نیز افت می کند (۶۹).

این مطالعات بیان کننده ی این مطلب است که Aβ زنجیره ی انتقال الکترون میتوکندری را تخریب نموده و تولید ROS را القا می کند. رادیکال های آزاد مشتق شده از مولکول اکسیژن در میتوکندری تولید ATP را مهار می کنند و باعث عدم عملکرد میتوکندری و تخریب نورون می شود.

PS عملکرد میتوکندری را در بیماری آلزایمر تخریب می کند

PS ها یک نقش عمده را در عدم عملکرد میتوکندری و همئوستازی کلسیم در AD ایفا می کنند. مطالعات اخیر نشان داد که PS ها و دیگر پروتئین های کمپلکس γ- سکرتاز به غشا میتوکندری لوکالیزه شده اند. PS ها در قسمتی از یک کمپلکس که FKBP38 و پروتئین آنتی آپوپتوز Bcl2 را درگیر می کند، یافت شده اند (۷۰). FKBP38 یک تنظیم کننده ی Bcl2 است و قادر است آپوپتوز را مهار نماید. در حالی که PS ها قادرند آپوپتوز را به وسیله ی کاهش سطح بیان FKBP38 و Bcl2 در شبکه ی آندوپلاسمی و گلژی افزایش دهند. خانواده ی Bcl2 شامل Bcl2 و Bcl-X می باشند که قادرند آپوپتوز را مهار نمایند. مطالعات گوناگون نشان داده اند که این پروتئین ها از طریق مهار آزادسازی کاسپازها از میتوکندری باعث مهار آپوپتوز می شوند (۷۲، ۷۱). اخیراً دانشمندان دریافتند که PS ها و γ_ سکرتاز برای عملکرد مناسب میتوکندری لازمند و یک اثر متقابل بین PS1 و PS2 در عملکرد و فعالیت میتوکندری وجود دارد (۷۳).

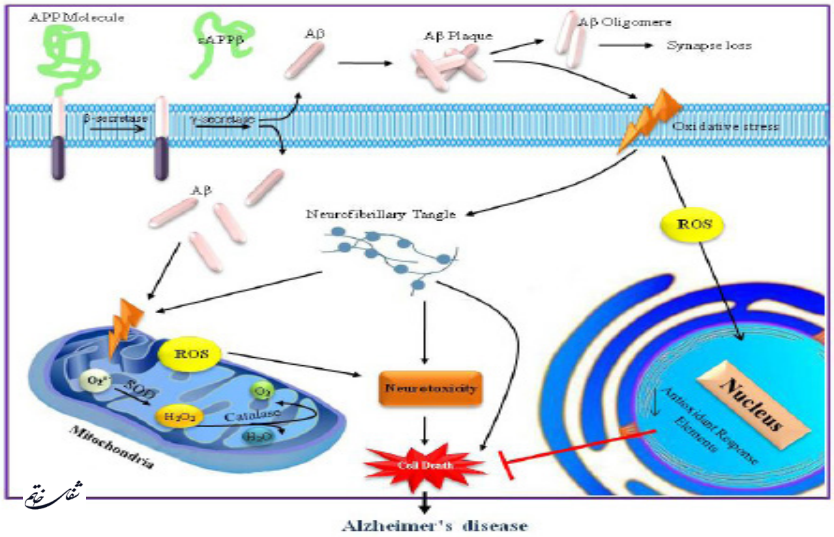
Tau عملکرد میتوکندری را در بیماری آلزایمر مختل می نماید

تراکم Aβ و Tau فسفریله شده می توانند انتقال اندامک های سلولی شامل میتوکندری را به پایانه های عصبی و سیناپسی (جایی که نیازهای ATP بالا است) مسدود نمایند. شواهد متعددی این فرضیه را حمایت می کند از جمله: ۱- آزمایش های بیوشیمیایی با استفاده از سلول های نورونی و غیر نورونی متعدد موتان Tau نشان داد که Tau قادر است انتقال رو به عقب وزیکول ها و اندامک های سلولی را از طریق بلوکه کردن میکروتوبول ها کاهش دهد. Tau در کاهش ATP میتوکندریایی در دندریت ها و سیناپس ها درگیر می باشد. ۲- دانشمندان اثر Tau را روی حمل و نقل وزیکول ها و اندامک ها در نورون های قشری اولیه، سلول های گانگلیون شبکیه و سلول های نوروبلاستوما مطالعه کردند (۷۴).

آن ها دریافتند که Tau انتقال وابسته به کاینزین پراکسیزوم ها، نوروفیلامنت ها و وزیکول های مشتق شده از گلژی را به درون نورون ها مهار می کند. فقدان پراکسیزوم سلول ها را نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب پذیر نموده و منجر به تخریب نورونی می شود. آن ها دریافتند که Tau انتقال APP را به درون آکسون و دندریت ها مهار می کند و نقل و انتقال آکسونی را تخریب می نماید (۷۵).

نتیجه گیری

میتوکندری بزرگ ترین منبع انرژی برای عملکرد طبیعی سلول های مغزی می باشد. شواهد متعددی نشان می دهد که Aβ و APP به غشاء میتوکندری لوکالیزه شده، با پروتئین های میتوکندری بر هم کنش نموده، تولید ROS را افزایش داده و باعث تخریب در ساختار و عملکرد آن می شوند. عدم عملکرد صحیح میتوکندری سبب از دست رفتن فعالیت



تصویر۱- عدم عملکرد میتوکندری و تخریب نورون در بیماری آلزایمر: آنزیم β- سکرتاز مولکول APP را برش می دهد و تولید Aβ می نماید. مولکول های Aβ در خارج سلول پلاک Aβ تولید می کنند که سبب استرس اکسیداتیو می شود. همچنین می توانند وارد سلول شده و در میتوکندری نیز استرس اکسیداتیو ایجاد نمایند. در میتوکندری، ROS در طی زنجیره ی تنفس تولید می شود. ROS های تولید شده در میتوکندری قادرند ایجاد سمیت نورونی نمایند که در نهایت منجر به مرگ سلول می شود. ROS تولید شده در سیتوپلاسم به هسته نیز آسیب می رساند و میزان بیان آنزیم های آنتی اکسیدان را کاهش داده و منجر به مرگ سلولی می شود. درون سلول، رشته های تائو نیز می توانند سبب سمیت نورونی شوند. مرگ سلولی در نورون ها در نهایت ایجاد بیماری آلزایمر می نماید.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

طبیعی سلول های عصبی می شود (۷۶).

در بررسی نقش استرس اکسیداتیو، بسیاری از مطالعات نقش میتوکندری را به عنوان منبع تولید ROS بیان نموده اند (۷۷). بدون در نظر گرفتن علل اولیه یا ثانویه، استرس اکسیداتیو یک عامل مهم در پیشرفت بیماری آلزایمر است (۷۸). این مکانیسم به طور خلاصه در تصویر ۱ نشان داده شده است. حذف ROS و یا پیشگیری از شکل گیری آن ها می تواند بیماری آلزایمر را از طریق مکانیسم های مختلف همانند کاهش استرس اکسیداتیو، مهار تولید Aβ، کاهش فسفریلاسیون Tau و ترمیم عملکرد میتوکندری کاهش دهد (۷۹، ۸۰).

بنابراین درمان های جدید با هدف درمان بهبود عملکرد میتوکندری و مسدود نمودن تولید ROS در درمان بیماری های عصبی می تواند کارآمد باشد.

منابع

1. Krebs HA. Some aspects of the regulation of fuel supply in omnivorous animals. Adv Enzyme Regul. 1972; 10: 397–420.

2. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993; 49: 481–93.

3. Haber F, Weiss J. Über die Katalyse des Hydroperoxydes [On the catalysis of hydroperoxides]. Naturwissenschaften. 1932; 20: 948–50.

4. Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. The Fenton reagents. Free Radic Biol Med. 1993; 15: 435–45.

5. Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. Free Radic Biol Med. 2011; 5: 1014-26.

6. Müller M, Cheung KH, Foskett JK. Enhanced ROS generation mediated by Alzheimer›s disease presenilin regulation of InsP3R Ca2+ signaling. Antioxid Redox Signal. 2011; 7: 1225-35.

7. Ames BN, Shigenaga MK. Oxidants are a major contributor to aging. Ann N Y Acad Sci. 1992; 663: 85–96.

8. Sies H, Sies H. Oxidative stress: introductory remarks Oxidative Stress. London: Academic Press. 1985; p. 1–7.

9. Agil A, Durán R, Barrero F, Morales B, Araúzo M, Alba F, et al. Plasma lipid peroxidation in sporadic Parkinson's. Role of the L-dopa. J Neurol Sci. 2006; 240: 31–6.

10. Bruce AJ, Malfroy B, Baudry M. beta-Amyloid toxicity in organotypic hippocampal cultures: protection by EUK-8, a synthetic catalytic free radical scavenger. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 6: 2312-6.

11. Pradeep AR, Ramchandraprasad MV, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E. Protein carbonyl: An oxidative stress marker in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. Contemp Clin Dent. 2013; 1:27-31.

12. Kumar A, Pant MC, Singh HS, Khandelwal S. Determinants of oxidative stress and DNA damage (8-OhdG) in squamous cell carcinoma of head and neck. Indian J Cancer. 2012; 3: 309-15.

13. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer›s disease. Biochim Biophys Acta. 2013; 13. doi: 10.1016/j.bbadis. 2013.10.015.

14. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr Rev. 2012; 70: 257–65.

15. Alaluf S, Muir-Howie H, Hu HL, Evans A, Green MR. Atmospheric oxygen accelerates the induction of a post-mitotic phenotype in human dermal fibroblasts: the key protective role of glutathione. Differentiation. 2000; 66: 147–55.

16. Behl C. Oxidative stress in Alzheimer›s disease: implications for prevention and therapy. Subcell Biochem. 2005; 38: 65-78.

17. Kern JC, Kehrer JP. Free radicals and apoptosis: relationships with glutathione, thioredoxin, and the BCL family of proteins. Front Biosci. 2005; 10: 1727-38.

18. Dorval J, Hontela A. Role of glutathione redox cycle and catalase in defense against oxidative stress induced by endosulfan in adrenocortical cells of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Toxicol Appl Pharmacol. 2003; 2:

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

191-200.

19. Borza LR. A review on the cause-effect relationship between oxidative stress and toxic proteins in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2014; 1: 19-27.

20. Dorsey ER, George BP, Leff B, Willis AW. The coming crisis: obtaining care for the growing burden of neurodegenerative conditions. Neurology. 2013; 80: 1989–96.

21. Rafatian G, Khodagholi F, Farimani MM, Abraki SB, Gardaneh M. Increase of autophagy and attenuation of apoptosis by Salvigenin promote survival of SH-SY5Y cells following treatment with H_2O_2. Mol Cell Biochem. 2012; 2: 9-22.

22. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 7915–22.

23. Alexandrova M, Bochev P, Markova V, Bechev B, Popova M, Simeonova V, et al. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome. J Clin Neurosci. 2004; 11: 501–06.

24. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. Nat Med. 2004; 10: 2-9.

25. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. Science. 2002; 5575: 1991-5.

26. Liebl MP, Kaya AM, Tenzer S, Mittenzwei R, Koziollek-Drechsler I, Schild HR, et al. Dimerization of visinin-like protein 1 is regulated by oxidative stress and calcium and is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis. Free Radic Biol Med. 2014; 14: doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.008.

27. Bhattacharya A, Wei R, Hamilton RT, Chaudhuri AR. Neuronal cells but not muscle cells are resistant to oxidative stress mediated protein misfolding and cell death: Role of molecular chaperones. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 4: 1250-4.

28. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2010; 362: 329–44.

29. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 13: 4913-7.

30. Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptides. Peptides. 2002; 23: 1285–97.

31. Lee SH, Kim Y, Kim HY, Kim YH, Kim MS, Kong JY, et al. Aminostyrylbenzofuran Directly Reduces Oligomeric Amyloid-β and Reverses Cognitive Deficits in Alzheimer Transgenic Mice. PLoS One. 2014; 9: e95733.

32. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer›s disease. Lancet. 2006; 368: 387-403.

33. Aydin D, Weyer SW, Müller UC. Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models. Exp Brai Res. 2012; 217: 423-34.

34. Lichtenthaler SF, Haass C, Steiner H. Regulated intramembrane proteolysis--lessons from amyloid precursor protein processing. J Neurochem. 2011; 117: 779-96.

35. Zheng H1, Koo EH. Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. Mol Neurodegener. 2011; 6(1): 27.

36. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006; 314: 777-81.

37. Ashabi G, Ahmadiani A, Abdi A, Abraki SB, Khodagholi F. Time course study of Aβ formation and neurite outgrowth disruption in differentiated human neuroblastoma cells exposed to H2O2: protective role of autophagy. Toxicol In Vitro. 2013; 6: 1780-8.

38. Cuello AC, Ferretti MT, Leon WC, Iulita MF, Melis T, Ducatenzeiler A et al. Early-Stage Inflammation and Experimental Therapy in Transgenic Models of the Alzheimer-Like Amyloid Pathology. Neurodegener Dis. 2010; 18: 96-8.

39. Leon WC, Canneva F, Partridge V, Allard S, Ferretti MT, DeWilde A, et al. A Novel Transgenic Rat Model with a Full Alzheimer›s-Like Amyloid Pathology Displays Pre-Plaque Intracellular Amyloid-beta-Associated Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2010; 1: 113-26.

40. Hanger DP, Brion JP, Gallo JM, Cairns NJ, Luthert PJ,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

Anderton BH. Tau in Alzheimer's disease and Down's syndrome is insoluble and abnormally phosphorylated. J Biochem. 1991; 275: 99–104.

41. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA.1985; 82: 4245–49.

42. Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling. J Biochem. 2012; 441: 523–40.

43. Pratic`o D, Sung S. Lipid peroxidation and oxidative imbalance: early functional events in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2004; 2171–5.

44. Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 1998; 1: 33–6.

45. Nunomura A, Perry G, Pappolla M A, Wade R, Hirai K, Chiba S, et al. RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. J Neurosci. 1999; 6: 1959-64.

46. Gabbita SP, Lovell MA, Markesbery WR. Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. J Neurochem. 1998; 5: 2034–40.

47. Butterfield DA, Kanski J. Brain protein oxidation in agerelated neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins. Mech Ageing Dev. 2001; 122(9): 945–62.

48. Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and diseaseFree Radic Biol Med. 2002; 9: 797–803.

49. Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, Lane R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? Curr Med Res Opin. 2009; 25: 2439-46.

50. Chin SP, Buckle MJ, Chalmers DK, Yuriev E, Doughty SW. Toward activated homology models of the human M1 muscarinic acetylcholine receptor. J Mol Graph Model. 2014; 49: 91-8.

51. Jiang S, Li Y, Zhang C, Zhao Y, Bu G, Xu H, et al. M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer›s disease. Neurosci Bull. 2014; 2: 295-307.

52. Nardone R, Golaszewski S, Ladurner G, Tezzon F, Trinka E. A review of transcranial magnetic stimulation in the in vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011; 1: 18-25.

53. Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, Shorer H, Gil L, Elazar Z. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. EMBO J. 2007; 7: 1749-60.

54. Azad MB, Chen Y, Gibson SB. Regulation of autophagy by reactive oxygen species (ROS): implications for cancer progression and treatment. Antioxid Redox Signal. 2009; 4: 777-90.

55. Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, Besançon F, Bauvy C, Souquère S, et al. NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy. J Biol Chem. 2006; 41: 30373-82.

56. Chen Y, Azad MB, Gibson SB. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy. Cell Death Differ. 2009; 17: 1040-52.

57. Du H, Yan SS. Mitochondrial medicine for neurodegenerative diseases. Int J Biochem Cell Biol. 2010; 5: 560-72.

58. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, et al. Mitochondrial Aβ: a otential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. FASEB J. 2005; 19: 2040–1.

59. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. J Neurosci. 2001; 21: 3017–23.

60. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Generation of superoxide by the mitochondrial Complex I. Biochim et Biophys Acta. 2006; 1757: 553–61.

61. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. Mitochondria are a direct site of Aβ accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. Hum Mol Genet. 2006; 15: 1437–49.

62. Reddy P. Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases. Neuromolecular Med. 2008; 4: 291-315.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]

63. Zhang W, Wang PJ, Sha HY, Ni J, Li MH, Gu GJ. Neural Stem Cell Transplants Improve Cognitive Function Without Altering Amyloid Pathology in an APP/PS1 Double Transgenic Model of Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 2014.

64. Wang R, Li JJ, Diao S, Kwak YD, Liu L, Zhi L, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's beta-secretase gene transcription via SIRT1-PPARgamma-PGC-1 in neurons. Cell Metab 2013; 17: 685–94.

65. Hardy J. Alzheimer`s disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. J Alzheimers Dis. 2006; 9: 151–3.

66. Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer`s disease been proved? Curr Alzheimer Res. 2006; 3: 71–3.

67. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer›s disease. Nature. 1991; 349: 704–6.

68. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer`s disease. Nature 1995; 375: 754–60.

69. Rosales-Corral S, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, López-Armas G, Cruz-Ramos J, Munoz R, et al. Accumulation of exogenous amyloid-beta peptide in hippocampal mitochondria causes their dysfunction: a protective role for melatonin. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012: 843649.

70. Shirane M, Nakayama KI. Immunophilin FKBP38, an inherent inhibitor of calcineurin, targets Bcl-2 to mitochondria and inhibits apoptosis. Nihon Rinsho. 2004; 2: 405-12.

71. Abraki SB, Khalaj L, Shaerzadeh F, Khodagholi F. Simultaneous inhibition of COX-2 and activation of PPAR-γ resulted in the same level and pattern of neuroprotection as they were targeted separately. J Mol Neurosci. 2013; 1: 116-29.

72. Abraki SB, Eslami P, Khodagholi F. Deoxy-Δ12,14-Prostaglandin J2 Protects PC12 cells from LPS-Induced Cell Death Through Nrf2 pathway in PPAR-γ Dependent Manner. BCN. 2012; 2: 47-55.

73. Autret A, Martin SJ. Emerging role for members of the Bcl-2 family in mitochondrial morphogenesis. Mol Cell. 2009; 3: 355-63.

74. Reddy PH. Amyloid Beta, Mitochondrial Structural, and Functional Dynamics in Alzheimer's disease. Exp Neurol. 2009; 2: 286–92.

75. Thies E, Mandelkow EM. Missorting of tau in neurons causes degeneration of synapses that can be rescued by the kinase MARK2/Par-1. J Neurosci. 2007; 11: 2896-907.

76. Behl C. Brain aging and late-onset Alzheimer's disease: many open questions. Int Psychogeriatr. 2012; 24: 3–9.

77. Pratico D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: areappraisal. Trends Pharmacol Sci. 2008; 29: 609–15.

78. Tan S, Sagara Y, Liu Y, Maher P, Schubert D. The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. J Cell Biol.1998; 141: 1423–32.

79. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. Nutrition. 1996; 12: 274–7.

80. Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW. Neurodegeneration induced by beta-amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state. J Neurosci. 1993; 13: 1676–87.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-21]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.85]