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

Shiler Khaledi, Shamseddin Ahmadi*

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

Article Info:

Received: 26 Mar 2016 *Accepted*: 1 Jun 2016

ABSTRACT

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

Key words:

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

Corresponding Author: Shamseddin Ahmadi

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

doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.67

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

شیلر خالدی، شمس‌الدین احمدی*

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

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۷ فروردین ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۱۲ خرداد ۱۳۹۵

چکیده

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

کلید واژه‌ها:

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

* **نویسنده مسئول:** شمس‌الدین احمدی

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

مقدمه

معرفی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD)[1] یک بیماری مغزی تحلیل برندهٔ عصبی[2] است که غیر قابل برگشت بوده و به تدریج حافظه و مهارت‌های شناختی را تخریب می‌کند. این بیماری با تشکیل تجمعات پروتئینی نامحلول و همچنین از بین رفتن سیناپس و مرگ نورون‌ها همراه است. تعیین دقیق شروع مرحلهٔ بالینی بیماری آلزایمر مشکل است ولی شروع بیماری اغلب با نقص‌های جزئی و متناوب در حافظهٔ وقایع[3] ظاهر می‌شود و بعد از چند ماه به‌تدریج نقص‌ها از حافظهٔ بیانی[4] به حافظهٔ غیر بیانی[5] گسترش می‌یابد. بعد از گذشت چند سال، دمانس[6] یا زوال عقل شدیدی در افراد بیمار دیده می‌شود که روی فعالیت‌های شناختی و رفتاری مختلفی اثر می‌گذارد (۳-۱).

طبق گزارش جهانی در سال ۲۰۱۰، ۳۵/۶ میلیون نفر با بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط با آن زندگی می‌کنند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به علت روند رو به رشد جمعیت و افزایش امید به زندگی، میزان مبتلایان به این بیماری به ۱۱۵ میلیون نفر افزایش یابد (۳). بیماری آلزایمر کیفیت زندگی افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهد و هزینهٔ اقتصادی و عاطفی زیادی را به بیماران، اطرافیان بیمار و جامعه تحمیل خواهد کرد (۴، ۲). آنچه که اهمیت دارد این است که سن یک عامل خطر عمده در این بیماری بوده (۴) و ۶۵ سالگی به‌عنوان سن شروع بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود و بعد از ۶۵ سالگی به ازای هر ۵ سال افزایش سن، احتمال ابتلاء افراد به این بیماری دو برابر می‌شود (۵، ۲). البته در موارد نادری نیز احتمال ابتلاء به آلزایمر در سنین میانسالی (قبل از سن ۶۵ سالگی) دیده می‌شود که بیماری آلزایمر زودرس (EOAD)[7] نامیده می‌شود (۲).

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

تاریخچهٔ کشف بیماری آلزایمر

روان‌پزشک و عصب‌شناس آلمانی به نام آلویز آلزایمر[8] در سال ۱۹۰۶ مغز یک خانم ۵۴ ساله به نام آگوستی دتر[9] را که بعد از یک دورهٔ ۳ ساله رنج بردن از آسیب‌شناختی شدید و از دست دادن حافظه مرده بود، مورد آزمایش قرار داد. آقای آلزایمر متوجه تغییرات بافت‌شناسی مجزایی در قشر مغز او شد که شامل کلاف‌های رشته‌ای داخل نورونی (NFTs)[10] و رسوب خارج سلولی مادهٔ ناشناخته بود. بعدها نشان داده شد که NFT ها، شامل شکل‌های برش‌خوردهٔ مختلف از پروتئینی مرتبط با میکروتوبول (MAP)[11] به نام تائو و تائو هایپرفسفوریله[12] شده بود و تجمعات بزرگ خارج سلولی از مادهٔ ناشناخته‌ای تشکیل شده‌اند که به وسیلهٔ زواید نورونی تحلیل رفته[13] احاطه می‌شود و پلاک‌های نوریتیک[14] نامیده شد (۷، ۶). این مادهٔ ناشناخته در سال ۱۹۸۴ به وسیلهٔ گلنر و وونگ[15] جداسازی و خالص گردید (۸). این دانشمندان نشان دادند که مادهٔ تشکیل دهندهٔ پلاک‌های نوریتیک، یک پپتید ۴/۲ کیلو دالتونی با توالی ۴۰ تا ۴۲ اسیدآمینه است و آن را پپتید آمیلوئید بتا[16] یا به اختصار Aβ نام‌گذاری نمودند. پپتید آمیلوئید بتا از برش یک پیش‌ساز اولیه به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[17] حاصل می‌شود (۷، ۹).

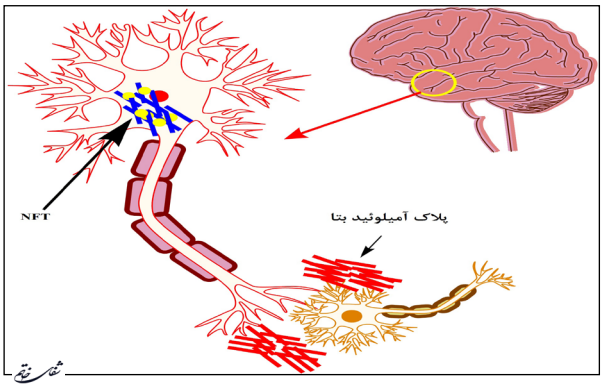
ویژگی‌های آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر

اگرچه مطالعات متعددی نشان داده‌اند که آمیلوئید بتا و پروتئین پیش‌ساز آن در مغز دارای نقش‌های فیزیولوژی می‌باشند (۱۲-۱۰)، اما تجمع آن‌ها در مغز نیز عامل مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر می‌باشد. تصور می‌شود که تجمع آمیلوئید بتا در مغز در نتیجهٔ عدم تعادل در تولید و پاکسازی[18] آن از مغز ایجاد می‌شود (۱۳، ۶، ۲). امروزه پلاک‌های آمیلوئیدی در محیط خارج سلولی و توده‌های NFT در داخل نورون (تصویر ۱)، دو ویژگی عمدهٔ بیماری‌شناسی بیماری آلزایمر در مغز هستند که معمولاً با آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA)[19] نیز همراه هستند (۶، ۴، ۳).

پلاک‌های آمیلوئید بتا و CAA شامل تجمعات رشته‌ای از پپتید آمیلوئید بتا هستند (۵، ۱) و امروزه اندازه‌گیری این تغییرات بیماری‌شناسی طی کالبدشکافی[20] برای سنجش ابتلاء شخص به آلزایمر و میزان پیشرفت بیماری استفاده

[1] Alzhimer's disease
[2] Neurodegenerative
[3] Episodic memory
[4] Declarative memory
[5] Non-declarative memory
[6] Dementia
[7] Early-onset AD
[8] Aloise Alzheimer
[9] Auguste Deter
[10] Neurofibrillary tangles
[11] Microtubule-associated protein
[12] Tau and hyperphosphorylated tau
[13] Dystrophic neuritic
[14] Neuritic plaque
[15] Glenner and Wong
[16] Amyloid beta
[17] Amyloid precursor protein
[18] Clearance
[19] Cereberal amyloid angiopathy
[20] Autopsy

می‌شود (۶). از ویژگی‌های دیگر این بیماری می‌توان به تخریب سیناپسی، نوریت‌ها یا زواید نورونی تحلیل رفته، تجمع آندوزوم، لیزوزوم و میتوکندری‌های غیرطبیعی، از بین رفتن نورون و التهاب با واسطهٔ سلول‌های گلیال اشاره نمود. از بین رفتن سیناپس و مرگ انتخابی نورون در سیستم لیمبیک و قشرجدید[21] موجب نقص عملکردهای شناختی در بیماران آلزایمری می‌شوند (۱۴).



تصویر ۱- ویژگی‌های بیماری‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر در نواحی قشر مخ. پلاک‌های نوریتیک در محل اطراف سیناپس‌های عصبی شامل رسوب خارج سلولی تجمعات رشته‌ای پپتید آمیلوئید بتا می‌باشند که به وسیلهٔ زواید عصبی تحلیل رفته احاطه شده است. توده‌های رشته‌ای داخل نورونی (NFTs) نیز در داخل نورون‌ها دیده می‌شوند که اجزاء اصلی آن‌ها را تائو هایپرفسفوریله شده تشکیل می‌دهد.

انواع بیماری آلزایمر و عوامل ایجاد آن‌ها

بیماری آلزایمر به طور کلی به دو نوع خانوادگی (FAD)[22] و پراکنده (SAD)[23] تقسیم می‌شود (۱۵). نوع خانوادگی بیماری آلزایمر که بیماری آلزایمر زودرس نیز نامیده می‌شود، به وسیلهٔ جهش در ژن APP و یا جهش در ژن‌های پرسنیلین[24] ۱ و ۲ (PSEN 1, 2) ایجاد می‌شود که در نهایت منجر به افزایش تولید انواعی از آمیلوئید بتا می‌شود که حلالیت کمتر و سمیت بیشتری دارند. لازم به ذکر است که ژن‌های پرسنیلین کدکنندهٔ پروتئین پرسنیلین می‌باشند که پردازش کنندهٔ APP به آمیلوئید بتا هستند (۱۷-۱۵). ژن کدکنندهٔ APP بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد و شواهد نشان می‌دهد که افراد دارای سندرم داون با تریزومی کروموزوم ۲۱، تغییرات پاتولوژی مشابه با بیماری آلزایمر را در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی نشان می‌دهند. نوع خانوادگی بیماری آلزایمر که با جهش‌های ژنتیکی در ارتباط است حدود ۱۰-۵ درصد از بیماران آلزایمری را شامل می‌شود (۷، ۶).

بیماری آلزایمر نوع پراکنده که نوع دیررس بیماری آلزایمر (LOAD)[25] نیز نامیده می‌شود، تقریباً ۹۵-۹۰ درصد موارد ابتلاء به بیماری آلزایمر را شامل می‌شود (۱۸، ۱۳). نقص در مکانیسم‌های پاکسازی آمیلوئید بتا نقش عمده‌ای را در ایجاد نوع پراکندهٔ این بیماری بازی می‌کند (۱۳، ۶). پاکسازی آمیلوئید بتا به وسیلهٔ آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند نپریلیزین[26]، مولکول‌های چاپرون مانند آپولیپوپروتئین E، کلاسترین[27]، مسیرهای لیزوزومی مانند اتوفاژی و غیرلیزوزومی مانند پروتئازوم انجام می‌شود (۱۷، ۱۳). پیری یا سن بالا عامل خطر عمده در ایجاد نوع پراکندهٔ بیماری آلزایمر می‌باشد اما با این وجود، این نوع از بیماری زمینهٔ ژنتیکی نیز دارد و تخمین زده می‌شود که ۷۰-۵۰ درصد از نوع پراکنده ناشی از اختلالات ژنتیکی می‌باشد. یکی از عوامل خطر اصلی در این نوع بیماری، هوموزیگوت بودن در واریانت ε۴ ژن آپولیپوپروتئین (ApoE4)[28] می‌باشد که منجر به کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا می‌گردد (۱۳، ۷، ۶). این نوع آپولیپوپروتئین سه آلل به نام‌های E2، E3 و E4 دارد و وجود آلل E4 که در ۲۰-۱۰ درصد جمعیت‌های مختلف وجود دارد (۷)، با خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر همراه است اما افراد با آلل E2 خطر کمتری در ابتلاء به بیماری آلزایمر دارند (۱۹، ۱۴). آپولیپوپروتئین غالب در لیپوپروتئین با تراکم بالا یا HDL[29] مغز، ApoE نام دارد. اگرچه ApoE نقش زیادی در فیزیولوژی مغز دارد اما نقش آن در بیماری آلزایمر به توانایی آن در اتصال به آمیلوئید بتا مربوط می‌شود. آلل‌های E2 و E3 به طور محکم به آمیلوئید بتا متصل می‌شوند، اما آپولیپوپروتئین E4 نمی‌تواند متصل شود و از طریق کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا نقش زیادی در رسوب آن در مغز دارد (۷).

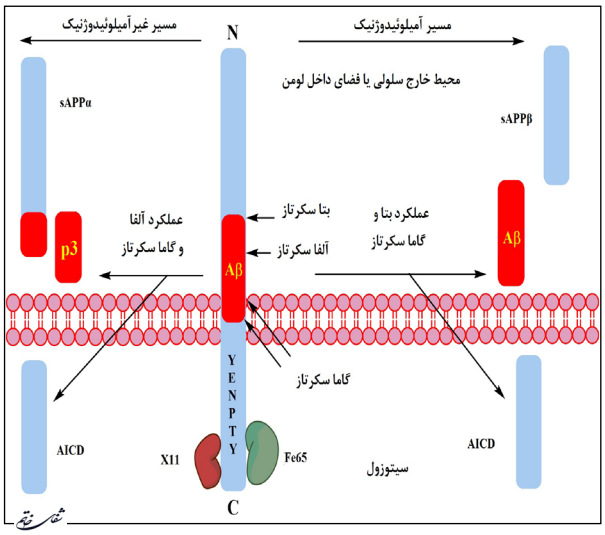
ساختار پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید

APP یکی از اعضاء خانوادهٔ پروتئین‌های مشابهی است که شامل پروتئین‌های شبه پیش‌ساز آمیلوئید APLP1 و APLP2 در پستانداران و APPL در مگس سرکه می‌باشند که به دلیل نقش آن در بیماری آلزایمر بیش از همه مطالعه شده است (۲۲-۲۰). همهٔ این پروتئین‌ها یکبار از عرض غشاء می‌گذرند و دارای یک ناحیهٔ خارج سلولی بزرگ هستند (تصویر ۲). همهٔ اعضاء این خانواده به روشی مشابه با APP پردازش می‌شوند ولی فقط APP می‌تواند قطعهٔ آمیلوئیدی را تولید کند. پیرایش متناوب mRNA مربوط به APP منجر به تولید هشت ایزوفرم از آن می‌شود که سه فرم از آن‌ها معمول‌تر هستند. نوع ۶۹۵ آمینواسیدی APP غالباً در سیستم عصبی مرکزی[30] بیان می‌شود ولی انواع ۷۵۱ و ۷۷۰ آمینواسیدی در همه جا بیان می‌شوند (۷). APP دارای یک ناحیهٔ N- ترمینال خارج سلولی بوده که از نظر زیستی بسیار فعال می‌باشد و بخش عمده‌ای از توالی آمیلوئید بتا در این محدوده قرار می‌گیرد، ناحیهٔ عرض غشایی شامل بخش کوچکی از باقیماندهٔ آمیلوئید بتا و یک ناحیهٔ C- ترمینال کوتاه‌تر داخل سلولی می‌باشد.

[21] Neocortex
[22] Familial Alzheimer's disease
[23] Sporadic Alzheimer's disease
[24] Presenilin
[25] Late-onset AD
[26] Neprilysin
[27] Clusterin
[28] Apolipoprotein ε4
[29] High density lipoprotein
[30] Central nervous system

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

پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید به دو روش پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک و پردازش آمیلوئیدوژنیک برش داده می‌شود (۲۳، ۲۱، ۷). در پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک یک پروتئولیز دوگانه انجام می‌شود. ابتدا APP به وسیلهٔ اعضایی از خانوادهٔ ADAM[31] (یک دیس اینتگرین و متالوپروتئاز) به‌ویژه ADAM10 و ADAM17 که آنزیم آلفا -سکرتاز نیز نامیده می‌شوند به دو قطعه برش داده می‌شود. یکی از این قطعات، ناحیهٔ خارج سلولی و محلولی به نام sAPPα بوده و قطعهٔ دیگر با ۸۳ اسیدآمینه به نام قطعهٔ C83 نامیده می‌شود. قطعهٔ C83 سپس به وسیلهٔ آنزیم گاما -سکرتاز برش داده می‌شود و در نهایت قطعهٔ P3 و قطعهٔ C- ترمینال داخل سلولی یکسان به نام AICD[32] تولید می‌شود (تصویر ۲- سمت چپ). روش دوم، پردازش آمیلوئیدوژنیک یا تولید کنندهٔ آمیلوئید است که در ابتدا به وسیلهٔ آنزیم بتا -سکرتاز (BACE1)[33] به قطعهٔ خارج سلولی محلولی به نام sAPPβ و قطعهٔ ۹۹ اسیدآمینه‌ای (C99) برش داده می‌شود. قطعهٔ C99 سپس به وسیلهٔ گاما -سکرتاز برش داده می‌شود که منجر به تولید قطعهٔ آمیلوئید بتا و قطعهٔ داخل سلولی یکسان یا قطعهٔ AICD می‌شود (تصویر ۲- سمت راست)-(۴، ۷، ۲۱).



تصویر ۲- محل قرارگیری مولکول APP در غشاء و دو مسیر شکستن غیر آمیلوئیدوژنیک و آمیلوئیدوژنیک آن الف- نحوهٔ قرارگیری پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در غشاء شبکهٔ آندوپلاسمی و محدوده‌های آن شامل محدودهٔ داخل مجرای شبکهٔ آندوپلاسمی، محدودهٔ عرض غشایی و محدودهٔ داخل سیتوپلاسمی مشخص شده است و نیز محل قرارگیری توالی مربوط به آمیلوئید بتا و قطعهٔ YENPTY در محدودهٔ سیتوپلاسمی در این شکل دیده می‌شود. محل‌های برش به وسیلهٔ آنزیم‌های آلفا، بتا و گاما -سکرتاز بر روی مولکول APP نیز مشاهده می‌شود ب- مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک: پروتئین پیش‌ساز به وسیلهٔ آنزیم های آلفا -سکرتاز و سپس گاما -سکرتاز برش داده می‌شود و منجر به تولید قطعات APPsα، P3 و AICD می‌شود ج- مسیر آمیلوئیدوژنیک: پروتئین پیش‌ساز به وسیلهٔ آنزیم‌های بتا -سکرتاز و سپس گاما -سکرتاز برش داده می‌شود و قطعهٔ APPsβ، قطعهٔ آمیلوئید بتا و قطعهٔ داخل سلولی AICD تولید می‌شود.

عملکردهای فیزیولوژیک APP

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

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

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

[31] A disintegrin and metalloproteinase
[32] Identical intracellular C- terminal domain
[33] β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme

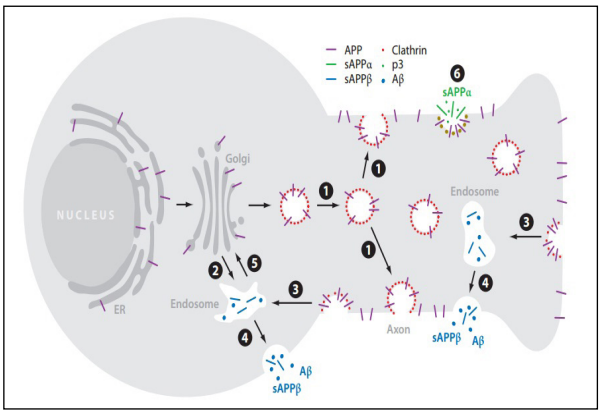
ناحیهٔ C- ترمینال داخل سلولی APP نیز برای عملکرد آن مهم است و دو نقش برای آن پیشنهاد شده است. یکی به‌عنوان تنظیم کننده و عامل رونویسی و نقش دیگر آن مرتبط با ناحیهٔ YENPTY است. این ناحیه از مگس سرکه تا انسان به طور کامل حفاظت شده است و به‌عنوان تنظیم کنندهٔ داخل سلولی APP عمل می‌کند. این ناحیه به داخل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

دو پروتئین متصل شونده به C- ترمینال APP شناسایی شده که شامل X11 و Fe65 است (تصویر ۲). X11 و Fe65 به میزان زیادی در مغز بیان می‌شوند و با همهٔ APLP ها میان‌کنش می‌دهند. این دو پروتئین، APP را به Sorla/LR11[34] در شبکهٔ ترانس گلژی جفت می‌کنند و از میان‌کنش APP با BACE1 جلوگیری می‌کنند (۷). SORLA/LR11 یک پروتئین آداپتور است که انتقال APP داخل سلول را به وسیلهٔ ارتباط با رترومر و دیگر آداپتورها کنترل می‌کند. در بیماران آلزایمری میزان این پروتئین کاهش پیدا می‌کند (۱۷، ۷، ۴).

پردازش APP و تولید آمیلوئید بتا

مولکول APP در نورون‌ها به مقدار زیاد تولید و به سرعت نیز متابولیزه می‌شود. چندین مسیر برای پروتئولیز آن وجود دارد که برخی از آن‌ها به تولید آمیلوئید بتا منجر می‌شود (۷). مولکول APP بعد از تولید در شبکهٔ آندوپلاسمی و گلژی به آکسون منتقل شده و در آنجا به وسیلهٔ انتقال سریع آکسونی به پایانه‌های سیناپسی منتقل می‌شود. مراحل پردازش مولکول APP در شبکهٔ ترانس گلژی (TGN)[35] و نیز در سطح سلول و وزیکول‌های آندوزومی اتفاق می‌افتد.

مولکول APP تازه ساخته شده از شبکهٔ ترانس گلژی یا به سطح سلول منتقل می‌شود و یا به طور مستقیم به محفظه‌های آندوزومی انتقال می‌یابد (تصویر ۳). هر دو مسیر با واسطهٔ وزیکول‌های مرتبط با کلاترین میانجی‌گری می‌شوند. اگرچه پردازش APP در غشاء سلول انجام می‌شود اما تعداد کمی از مولکول‌های APP در هر زمان در سطح سلول وجود دارند. برخی از مولکول‌های APP روی سطح سلول می‌توانند به طور مستقیم به وسیلهٔ آلفا -سکرتاز و سپس گاما -سکرتاز پروتئولیز شوند که این فرایند منجر به تولید آمیلوئید بتا نمی‌شود. برخی دیگر از مولکول‌های APP به صورت وزیکول‌های پوشیده شده با کلاترین دوباره به داخل محفظه‌های آندوزومی کشیده می‌شوند (۳۱، ۱۷). این محفظه‌ها شامل پروتئازهای بتا -سکرتاز و گاما -سکرتاز هستند که با شکستن مولکول APP منجر به تولید آمیلوئید بتا می‌شوند. سپس آمیلوئید بتا تولید شده به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود و به دنبال آن بازیافت وزیکول‌ها یا تجزیهٔ آن‌ها در لیزوزوم‌ها انجام می‌شود. یک ارتباط برگشتی هم بین محفظه‌های آندوزومی و شبکهٔ ترانس گلژی اتفاق می‌افتد که به وسیلهٔ مولکول‌هایی به نام رترومر انجام می‌شود و به این ترتیب چرخهٔ APP کامل می‌شود (تصویر ۳)-(۳۱، ۲۳، ۷).



تصویر ۳- مسیر سنتز، انتقال و پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا در نورون‌ها (۷). مولکول‌های APP تازه سنتز شده در شبکهٔ آندوپلاسمی واقع در جسم سلولی نورون (رنگ بنفش) به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند و در آنجا یا به سمت آکسون (مسیر ۱) و یا به سمت آندوزوم در جسم سلولی (مسیر ۲) منتقل می‌شود. بعد از قرارگیری در سطح سلول، بعضی از APP ها دوباره به آندوزوم‌ها جایی که آمیلوئید بتا تولید می‌شود (رنگ آبی) بر می‌گردند (مسیر ۳) و بعد از پروتئولیز در آندوزوم‌ها، دوباره به سطح سلول برمی‌گردد و آمیلوئید بتا (رنگ آبی) و sAPPβ را آزاد می‌کند (مسیر ۴). همچنین انتقال از آندوزوم به سمت گلژی قبل از برش APP می‌تواند به وسیلهٔ رترومر انجام شود (مسیر ۵). بعد از قرارگیری در سطح سلول، برخی دیگر از APP ها به وسیلهٔ آلفا سکرتاز بریده می‌شوند و قطعه sAPPα (رنگ سبز) را ایجاد می‌کند که به بیرون سلول منتشر می‌شود (مسیر ۶)-(۷).

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

درحالی که گاما -سکرتاز یک کمپلکس چند پروتئینی است که شامل دو پروتئین فعال از نظر کاتالیتیکی به نام‌های پرسنیلین ۱ و پرسنیلین ۲ و نیز نیکاسترین (NCT)[36]، گلیکوپروتئین عرض غشایی نوع۱ (APH-1)[37] و پروتئین افزایش دهندهٔ پرسنیلین (PEN-2)[38] می‌باشد. آنزیم گاما -سکرتاز در سطح سلول وجود دارد و فعالیت آلفا -سکرتاز را در شکستن مولکول APP کامل می‌کند، اما در محفظه‌های آندوزومی نیز وجود دارد و فعالیت بتا -سکرتاز را در شکستن مولکول APP در این غشاها کامل می‌کند (۳۲، ۲۱). شواهدی وجود دارد که بتا -سکرتاز در شبکهٔ ترانس گلژی نیز وجود دارد و این شواهد از وجود آمیلوئید بتا داخل نورونی در بیماران مبتلا به آلزایمر زودرس حمایت می‌کند (۳۴، ۳۳).

[34] Sorting protein- related receptor
[35] Trans-golgi network
[36] Nicastrin
[37] Anterior pharynx defective 1
[38] Presenilin enhancer 2

آمیلوئید بتا

توالی مربوط به آمیلوئید بتا در مولکول APP موجود در غشاء به صورت آلفا هلیکس می‌باشد اما آمیلوئید بتا پس از پردازش APP و آزاد شدن، به صورت پپتیدی ۳۶ تا ۴۳ آمینواسیدی است که به صورت صفحات بتا تاخوردگی پیدا می‌کند (۴، ۳، ۱). فراوان‌ترین نوع آمیلوئید بتا دارای ۴۰ و ۴۲ آمینواسید می باشد که به طور خلاصه Aβ40 و Aβ42 نامیده می‌شوند (۹ ، ۳ ، ۱). انواع ۴۲ و ۴۳ آمینواسیدی آمیلوئید بتا تمایل بیشتری به تجمع داشته و بنابراین برای نورون سمیت بیشتری دارند. اعتقاد بر این است که این دو نوع آمیلوئید بتا محرک‌های اصلی تخریب نورون در بیماری آلزایمر می‌باشند و در پلاک‌های مرتبط با بیماری قابل تشخیص هستند (۴، ۱).

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

اگر چه آمیلوئید بتا به طور عمده در فضای خارج سلولی وجود دارد ولی می‌تواند در داخل نورون هم یافت شود (۳۳، ۶). تجمعات داخل نورونی آمیلوئید بتا همراه با تائو بسیار فسفوریله شده[39]، عملکرد نورون را تخریب و منجر به تحلیل نورون می‌شوند (۱). به طور کامل مشخص نیست که کدام گونه‌های آمیلوئید بتا برای نورون سمی هستند (۷، ۳) اما شواهد در حال افزایشی وجود دارد که الیگومرهای با وزن مولکولی کم ارتباط بیشتری با بیماری آلزایمر دارند. الیگومرها و پروتوفیبریل‌ها سمیت خود را در سیناپس از طریق اتصال به سطح سلول اعمال می‌کنند و باعث تخریب و از بین رفتن سیناپس می‌شوند (۳۹-۳۷، ۳). فرضیهٔ آبشاری آمیلوئید بتا بیان می‌کند که تشکیل آمیلوئید بتا شروع کنندهٔ اولیهٔ بیماری آلزایمر بوده و طی سال‌ها رسوب آمیلوئید به‌عنوان عامل بیماری تلقی می‌شود (۴۰، ۳۶).

تغییرات پپتید آمیلوئید بتا، تجمع و سمیت آن

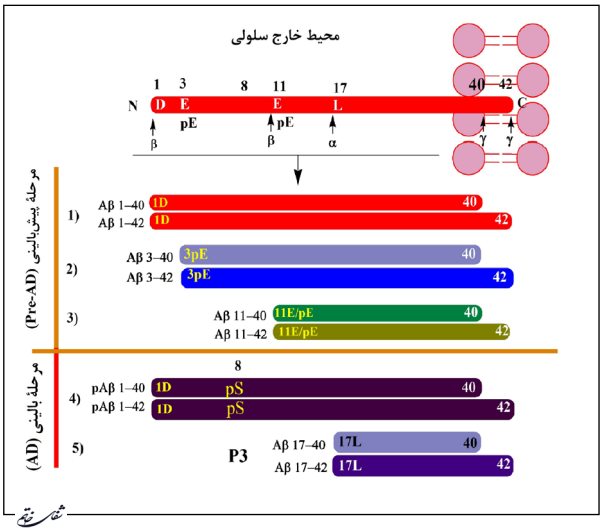
تنوع زیادی از تغییرات پس از ترجمه برای آمیلوئید بتا مانند میان کنش‌های غیرکووالان با یون‌های فلزی، لیپیدها و پروتئین‌ها و پپتیدهای دیگر شناخته شده است (۴۱). اتصال آمیلوئید بتا به این لیگاندها می‌تواند روی رفتار تجمعی آن و ارتباط آن با بیماری آلزایمر تأثیر بگذارد. پپتید آمیلوئید بتا می‌تواند به وسیلهٔ اکسیداسیون[40]، راسمیزاسیون[41]، ایزومریزاسیون[42]، اتصال پیروات به گلوتامات (تشکیل پیروگلوتامات)[43] و فسفوریله شدن تغییر یابد. انواع آمیلوئید بتا با پیروگلوتامات و سرین فسفوریله شده به وفور در مغز بیماران آلزایمری و نیز در موش‌های تراریخت بیان کنندهٔ APP جهش یافته وجود دارد (۱).

اضافه شدن پیروات به گلوتامات در آمیلوئید بتا نیازمند قطع انتهای آمینی آن به وسیلهٔ اگزوپپتیداز یا برش دیگری از APP به وسیلهٔ آندوپروتئاز است تا بنیان گلوتامات در موقعیت ۳ یا ۱۱ نمایان شود (تصویر ۴). آنزیم گلوتامینیل سیکلاز تشکیل حلقهٔ لاکتام را کاتالیز می‌کند که منجر به تشکیل آمیلوئید بتا با پیروگلوتامات در انتهای آمینی جدید در موقعیت ۳ یا ۱۱ انتهای آمینی می‌شود که آن‌ها را به اختصار AβN3pE و AβN11pE می‌نامند (۱). در مقایسه با آمیلوئید بتا تغییر نیافته، نوع AβN3pE تمایل بیشتری به تشکیل الیگومر و تجمعات رشته‌ای دارد (۳، ۱). همچنین با مطالعهٔ موش‌های تراریخت و نورون‌های کشت داده شده مشخص شده است که AβN3pE سمیت بیشتری داشته و رسوب زودرس در پلاک‌های خارج سلولی و تجمعات داخل نورونی را اعمال می‌کند. آمیلوئید بتا در اسیدآمینهٔ سرین ۸ به وسیلهٔ پروتئین کیناز A وابسته به cAMP فسفوریله می‌شود (تصویر ۴) و این نوع از آمیلوئید بتا رفتاری بسیار شبیه به رفتار تجمعی آمیلوئید بتا دارای پیروگلوتامات دارد که به طور شدیدی موجب تشکیل الیگومر و تجمعات آمیلوئید بتا رشته‌ای می‌گردد (۱).

انواع آمیلوئید بتا ۴۲ آمینواسیدی و انواع تغییر یافتهٔ آن یعنی AβN3pE و AβN11pE در پلاک‌های مرحلهٔ پیش‌بالینی[44] و تمام موارد بیماری اغلب وجود دارند. اگرچه مواردی از عدم وجود AβN3pE در مرحلهٔ پیش‌بالینی نیز دیده شده است، اما آمیلوئید بتا فسفوریله شده در سرین ۸ در پلاک‌های مرحلهٔ پیش‌بالینی، نسبت به AβN3pE و AβN11pE کمتر مشاهده می‌شود و عمدتاً مربوط به مرحلهٔ علامت دار[45] بیماری هستند (۴۲). قطعهٔ P3 که از برش به وسیلهٔ

[39] Phosphorylation
[40] Oxidtion
[41] Racemization
[42] Isomerization
[43] Pyroglutamate formation
[44] P-pre AD
[45] Symptomatic

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



تصویر ۴- محل‌های برش آنزیمی توسط هر یک از سکرتازها بر روی توالی اسیدآمینه‌ای آمیلوئید بتا و انواع تغییر یافتهٔ آن در پلاک‌های آمیلوئیدی. گونه‌های تغییر یافتهٔ آمیلوئید بتا به ترتیب حضور در پلاک‌های آمیلوئیدی مطابق با مراحل پیشرفت بیماری با شمارهٔ ۱ تا ۵ در سمت چپ مرتب شده‌اند. گونه‌های آمیلوئید بتا موجود در مرحلهٔ پیش‌بالینی شامل انواع ۱، ۲ و ۳ هستند و در مرحله بالینی بیماری آلزایمر انواع ۴ و ۵ از مولکول‌های آمیلوئید بتا بیشتر دیده می‌شوند. حرف D نمایانگر اسیدآمینهٔ آسپارتات، حرف E معرف بنیان اسیدآمینهٔ گلوتامات است که پس از فسفوریلاسیون به شکل pE دیده می‌شود و حرف L معرف اسیدآمینهٔ لوسین است. حرف P نمایانگر فسفریله شدن بنیان سرین در مولکول آمیلوئید بتا در مرحلهٔ بالینی بیماری می‌باشد.

الیگومرهای آمیلوئید بتا

درحالی که پپتیدهای مونومر نقطهٔ شروع و تشکیل رشته‌های آمیلوئید بتا نقطهٔ پایان هستند، واسطه‌هایی نیز وجود دارند که وضعیت ساختاری بین این دو را نشان می‌دهند. آن‌ها یا در طول تشکیل رشته‌ها حاصل می‌شوند یا از نظر ساختاری حد واسط بین مونومر و رشته‌ها می‌باشند. این حد واسط‌ها شامل پروتوفیبریل یا الیگومرهای با وزن مولکولی کوچک و بزرگ هستند که در مغز بیماران آلزایمری وجود دارند (۴۳، ۱). چندین نوع الیگومر خاص از آمیلوئید بتا مانند انواع دایمر، تریمر، Aβ*56 و گلوبولومر با ویژگی‌های سمی شناسایی شده‌اند. برخی از این الیگومرها مانند دایمرها، وارد مسیر تشکیل فیبریل می‌شوند در حالی که انواع تریمر و گلوبولومرها به صورت پایدار و خارج از مسیر تشکیل رشته باقی می‌مانند. الیگومرها نسبت به رشته‌های آمیلوئید بتا در مطالعات In vitro سمیت بیشتری نشان می‌دهند اما با این وجود، فیبریل‌ها و پلاک‌ها با بیماری آلزایمر مرتبط می‌باشند (۳۴، ۹، ۱). اگرچه گونه‌های الیگومری محلول آمیلوئید بتا بیش از ۲۰ سال قبل در بیماران آلزایمری تشخیص داده شدند، ولی نقش آن‌ها فقط در تشکیل رشته مطرح بود. اما با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی نقش سمی آمیلوئیدهای بتا محلول که فاقد رشته بودند، مشخص شده است (۱۸). در موش‌های تراریخت بیان کنندهٔ APP، الیگومرها یا پروتوفیبریل‌های مرتبط با پلاک، تغییرات نوریتی را در نزدیک پلاک‌های آمیلوئیدی القاء می‌کنند. چنین اطلاعاتی از نقش حیاتی حدواسط‌های آمیلوئید بتا مانند الیگومرها و پروتوفیبریل‌ها در بیماری‌شناسی آلزایمر همراه با نقش NFTs حمایت می‌کنند.

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

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

پلاک‌های آمیلوئید بتا

پلاک‌های آمیلوئیدی، تجمعات خارج سلولی پپتید آمیلوئید بتا هستند که در همهٔ نواحی مغزی بیماران آلزایمری یافت می‌شوند (۴۴). اگرچه الیگومرها عمده‌ترین گونه‌های سمی آمیلوئید بتا هستند، الیگومرها و قطعات محلول رشته‌های بلندی را تشکیل می‌دهند که بیشتر تجمع می‌یابند و رسوبات نامحلولی را در فضای خارج سلولی تشکیل می‌دهند. این رسوبات به دو صورت پلاک‌های منتشر[46] که حاوی رشته نیستند و پلاک‌های متمرکز[47] از نوع رشته‌ای که احتمالاً به وسیلهٔ انواع غیررشته‌ای منتشر احاطه شده‌اند، وجود دارند (۴۴، ۳۵، ۶). اکثر مطالعات آزمایشگاهی و بالینی بر روی نوع رشته‌ای متمرکز بوده و شواهد زیادی آمیلوئید رشته‌ای را علت آسیب سیناپسی می‌دانند (۶). بیماری آلزایمر به وسیلهٔ پلاک‌های آمیلوئید بتا و تجمعات داخل نورونی تائو مشخص می‌شود که معمولاً مرتبط با CAA است (۱). CAA در تمام انواع رگ‌ها به‌ویژه مویرگ‌ها وجود دارد. لازم به ذکر است که پلاک‌ها و CAA فقط خاص مرحلهٔ علامت‌دار بیماری نیستند و در افراد با عدم دمانس نیز دیده می‌شوند (۱). علی‌رغم وضعیت بالینی بیماران، تمام مواردی که پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز تشخیص داده می‌شود با بیماری‌زایی آلزایمر مرتبط می‌باشد (۱).

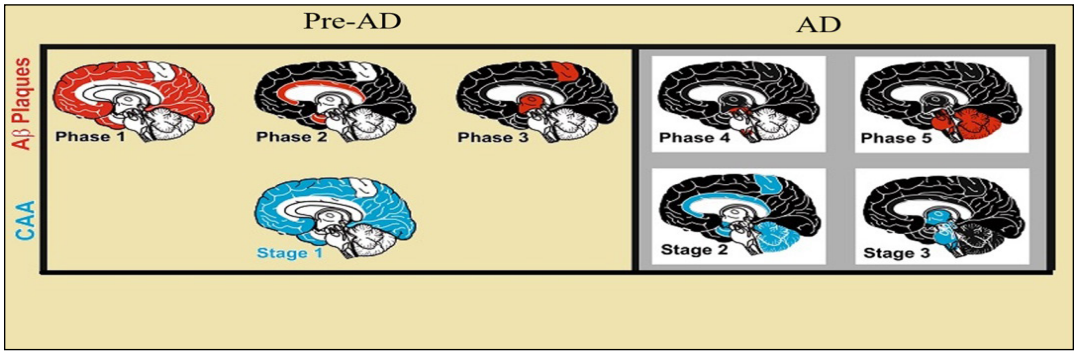
توزیع آناتومی آمیلوئید بتا در مغز بیماران آلزایمری

مراحل بیماری آلزایمر به دو مرحلهٔ پیش‌بالینی و مرحلهٔ علامت‌دار تقسیم می‌شود. پلاک‌های آمیلوئیدی ابتدا در ناحیهٔ قشر جدید و در فاز ۱ بیماری‌زایی آمیلوئید معمولاً شروع به تشکیل می‌کنند. در فاز ۲، ناحیهٔ قشر قدیمی[48] مانند قشر انتورینال[49]، هیپوکامپ[50] و شکنج سینگولی[51] بیشتر درگیر می‌شوند. در فاز ۳، پلاک‌ها در استریاتوم[52]، هیپوکامپ، تالاموس و مغز جلویی -قاعده‌ای[53] قابل تشخیص هستند. در فاز ۴، پلاک‌های بیشتری در مغز میانی[54] و بصل‌النخاع[55] وجود دارد و سرانجام پلاک‌ها در فاز ۵ در مخچه[56] و پل مغز[57] دیده می‌شوند (تصویر ۵)-(۱).

به طور مشابهی در مرحلهٔ ۱، CAA در رگ‌های قشری و لپتومننژیال[58] ناحیهٔ قشر مخ شروع می‌شود، سپس در مرحلهٔ ۲، به ناحیهٔ آلوکورتیکال و مخچه توسعه پیدا می‌کند. در مرحلهٔ ۳، رسوب آمیلوئید بتا در رگ‌های عقده‌های قاعده‌ای[59]، دیانسفالون[60]، ساقهٔ مغز[61] و مادهٔ سفید[62] دیده می‌شود (تصویر ۵)-(۱).

مکانیسم تجمع آمیلوئید بتا وابسته به سن در مغز

تجمع خارج سلولی آمیلوئید بتا نتیجهٔ عدم تعادل در تولید و پاکسازی آن از بافت مغز است (۱۳، ۶، ۲). مقادیر زیاد APP در مغز به طور مداوم به آمیلوئید بتا متابولیزه می‌شود. در مراحل اولیهٔ شروع بیماری آلزایمر، غلظت آمیلوئید بتا در مایع مغزی -نخاعی شروع به کاهش می‌کند در حالی که غلظت Aβ42 در بافت مغز در حال افزایش است و این نشان‌دهندهٔ کاهش انتقال آمیلوئید بتا از بافت مغز به مایع مغزی -نخاعی و به عبارت دیگر کاهش پاکسازی آن است. مکانیسم دیگر، تغییر در نسبت Aβ42 به Aβ40 در داخل مغز و یا هرگونه تغییر در تولید مایع مغزی -نخاعی و یا مولکول‌های بافری یا چاپرون مانند ApoE و کلاسترین که آمیلوئید بتا را تعدیل می‌کنند، احتمالاً منجر به تجمع آمیلوئید بتا و



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

[46] diffuse plaques
[47] cored plaques
[48] Allocortical
[49] Entorhinal cortex
[50] Hipocompus
[51] Cingulate gyrus
[52] Striatum
[53] Basal forebrain
[54] Midbrain
[55] Medulla oblongata
[56] Cerebellum
[57] Pons
[58] Cortical and leptomeningeal vessels
[59] Basal ganglia
[60] diencephalon
[61] Brain stem
[62] White matter

کاهش پاکسازی آن در مایع مغزی -نخاعی می‌شود (۷). حذف آمیلوئید بتا خارج سلولی به وسیلهٔ آنزیم‌های نپریلازین، آنزیم تجزیه کنندهٔ انسولین و P-گلیکوپروتئین انتقال دهندهٔ آندوتلیال با عملکرد چندگانه[۶۳] و گیرنده برای محصولات دارای انتهای گلیکوزیله شده (RAGE)[۶۴] و گیرندهٔ شبه لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LRP1)[۶۵] انجام می‌شود. تغییر در هر کدام از این پروتئین‌ها، تجزیهٔ آمیلوئید بتا و انتقال آن به مایع مغزی -نخاعی را کاهش و منجر به تجمع آن در بافت مغز می‌شود (۷، ۱۳). مکانیسم سوم برای توضیح تجمع آمیلوئید بتا در مغز، تغییر در برش APP به علت جهش در ژن آن طی مرحلهٔ پردازش است که منجر به ایجاد نوع زودرس و خانوادگی بیماری می‌شود و یا تولید گونه‌های مختلف آمیلوئید بتا در اثر پردازش متغیر APP می‌باشد (۷، ۱). استیلاسیون ژن آلفا سکرتاز نیز احتمالاً منجر به کاهش فعالیت این آنزیم و تضعیف مسیر پردازش غیرآمیلوئیدوژنیک می‌شود، در حالی که موجب افزایش فعالیت بتا -سکرتاز و در نتیجه تقویت مسیر پردازش تولیدکنندهٔ آمیلوئید و تجمع آن می‌شود (۷، ۳۶).

مکانیسم سمیت آمیلوئید بتا

مطالعات اولیه در آزمایش‌های کشت بافت نشان داد که رشته‌های آمیلوئید بتا برای نورون‌ها بسیار سمی بوده و باعث مرگ کامل نورون‌ها در عرض ۲۴ ساعت مواجهه با آن‌ها می‌شود. به نظر می‌رسد که مکانیسم مرگ در این سلول‌ها در اثر آپوپتوز بوده و ناشی از اثرات اکسیداتیو آمیلوئید بتا می‌باشد (۷، ۴۵). آمیلوئید بتا از طریق مکانیسم‌های مختلفی باعث سمیت می‌شود. این مکانیسم‌ها شامل جذب آن‌ها به وسیلهٔ میکروگلیا و در نهایت ایجاد التهاب، تولید گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده (ROS)[۶۶] و آسیب سیناپسی می‌باشند (۴۷، ۴۶، ۷). گفته می‌شود که آمیلوئید بتا با تغییرات میتوکندریایی، علایم آپوپتوز و آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک نیز مرتبط است (۶). نوع محلول آمیلوئید بتا نیز می‌تواند برش و فسفوریلاسیون تائو را که هر دو فرایند برای تولید NFTs مهم هستند، کنترل کند (۷). بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که انواع غیرمحلول آمیلوئید بتا زمینه‌ساز تشکیل NFTs و آسیب‌های ناشی از آن نیز خواهند بود.

اختلال در عملکرد میتوکندری توسط آمیلوئید بتا

شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتا داخل نورونی می‌تواند وارد میتوکندری شده، زنجیره انتقال الکترون را تخریب و باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده، شامل رادیکال‌های هیدروکسیل (OH)، سوپراکسید (O2)، و پراکسید هیدروژن (H2O2) شود (۴۵). در حالت طبیعی و فیزیولوژی، سیستم‌های محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو در سلول وجود دارد و سطح شکل‌گیری ROS در تعادل با ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول می‌باشد. اما وقتی سلول به مدت طولانی در معرض عوامل استرس‌زا مانند گرما و نور ماوراء بنفش، آمیلوئید بتا و غیره قرار گیرد یا سیستم‌های محافظتی و آنتی اکسیدانی بدن مختل شوند، این تعادل به هم خورده و باعث تجمع ROS در میتوکندری و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد. ROS تولید شده توسط میتوکندری طیف وسیعی از ماکرومولکول‌ها شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را هدف قرار می‌دهد و چون DNA میتوکندری فاقد هیستون است، بنابراین نسبت به استرس اکسیداتیو بسیار حساس‌تر و آسیب‌پذیرتر می‌باشد (۴۶). میتوکندری‌ها در بسیاری از فرایندهای سلولی مانند تولید ATP و انرژی، بقاء سلولی و آپوپتوز نقش دارند. بنابراین آمیلوئید بتا باعث کاهش تولید ATP و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود.

پرسنیلین ۱ (PS1) و پرسنیلین ۲ (PS2) و دیگر پروتئین‌های گاما -سکرتاز علاوه بر غشاء سلولی در غشاء شبکهٔ آندوپلاسمی و میتوکندری نیز قرار دارند. این پروتئین‌ها آپوپتوز را به وسیلهٔ کاهش سطح بیان FKBP38 و Bcl-2 در شبکهٔ آندوپلاسمی و گلژی افزایش می‌دهند (۴۸). در تأیید این موضوع، نشان داده شد که مهارکننده‌های کاسپاز و بیان بالای پروتئین‌های ضدآپوپتوزی Bcl2، سمیت آمیلوئید بتا را در موش‌های تراریخت بهبود می‌بخشد. صرف‌نظر از علل اولیه یا ثانویه، عدم عملکرد میتوکندری می‌تواند موجب پیشرفت بیماری آلزایمر شود. بنابراین بهبود عملکرد میتوکندری و مهار تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌دهنده می‌تواند یک راهبرد درمانی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر باشد (۴۸، ۴۵).

التهاب ایجاد شده توسط آمیلوئید بتا با واسطهٔ سلول‌های میکروگلیا

میکروگلیاها سد دفاعی اولیه در برابر پاتوژن‌های مهاجم و انواع دیگری از آسیب‌های بافت مغز هستند. سلول‌های میکروگلیا تحت شرایط بیماری‌زایی مانند بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی، ضربه و تومور فعال می‌شوند و در ناحیهٔ آسیب تجمع پیدا می‌کنند (میکروگلیوزیس)[۶۷] و بقایای سلول‌های آسیب دیده را از آن ناحیه پاک می‌کنند. یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که آمیلوئید بتا باعث آسیب و مرگ سلولی می‌شود، ایجاد التهاب با واسطهٔ میکروگلیاها می‌باشد (۴۹، ۴۷). پروتوفیبریل‌های آمیلوئید بتا، میکروگلیاها را فعال کرده و پاسخ‌های التهابی را تحریک می‌کنند و نوروتوکسین یا سایتوکین‌های آن‌ها را آزاد می‌کنند که همگی با تخریب نورون و مرگ سلول مرتبط هستند (۵۰، ۴۷). میکروگلیاهای فعال

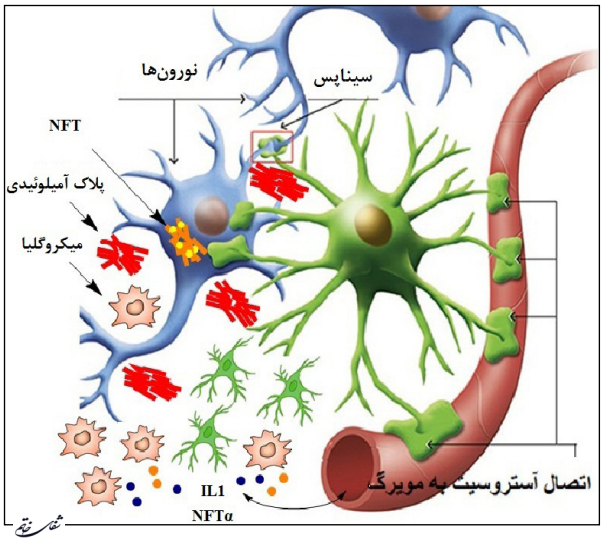
[63] Polyfunctional endothelial transporter proteins P- glycoprotein
[64] Receptor for advanced glycation endoproducts
[65] Low density lipoprotein- like Receptor
[66] Reactive Oxygen Species
[67] Microglyosis

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

آمیلوئید بتا با ورود به میکروگلیاها، مسیر وابسته به NFκB را که برای ترشح سایتوکین لازم است، تحریک کرده و سپس با فعال شدن مسیر ERK[۶۹] و MAPK بیان ژن‌های پیش‌التهابی را القاء می‌کند و منجر به تولید انواع سایتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود (۴۰، ۲۱). التهاب باعث ترشح اینترلوکین1β نیز شده که عملکرد آن مخالف عمل BDNF[۷۰] بوده و منجر به از بین رفتن خارهای سیناپسی می‌شود (۴۹). همچنین TNFα ترشحه از میکروگلیاهای فعال شده، باعث فسفوریلاسیون و بیان بالای گیرندهٔ AMPA گلوتامات می‌شود که به نوبهٔ خود، باعث سمیت تحریکی[۷۱] و از بین رفتن خارهای سیناپسی می‌شود. بخش C- ترمینال مولکول APP نیز که در پلاک‌های پیری دیده می‌شود، می‌تواند تورم آستروسیتی و مرگ نورونی را القاء کند (۶). با این وجود، در برخی مواقع نقش میکروگلیا مفید است و میکروگلیاهای فعال شده می‌توانند به وسیلهٔ افزایش فاگوسیتوز آمیلوئید بتا و در نتیجه با تجزیه و یا پاکسازی آن از تجمع آمیلوئید بتا کم کند. Aβ40 و Aβ42 به وسیلهٔ نپریلایزین و آنزیم تجزیه کنندهٔ انسولین تجزیه می‌شوند. آنزیم اخیر، یک متالوپروتئاز آزاد شده به وسیلهٔ میکروگلیا و دیگر سلول‌های نورونی است و فعالیت آنزیمی آن به وسیلهٔ وقایع التهابی مانند تحریک ناشی از لیپو پلی‌ساکاریدها افزایش می‌یابد. میکروگلیاها همچنین یکسری عوامل محلول مانند عامل رشد عصبی مشتق از میکروگلیا (GDNF)[۷۲] را که برای بقاء نورون مفید است، ترشح می‌کنند (۵۰، ۴۷).

سلول‌های عصبی در پاسخ به آسیب‌های وارد شده توسط آمیلوئید بتا، مولکول‌های جاذب شیمیایی یا کموکاین‌ها را تولید می‌کنند که باعث فراخوانی آستروسیت‌ها می‌شود (آستروسیتوزیس)[۷۳]. تحت شرایط خاص مانند استرس‌های مزمن، تجمع آستروسیتی ایجاد شده باعث پیشرفت التهاب عصبی و سمیت نورونی ناشی از نیتریک اکساید می‌شود. همچنین آستروسیت‌ها در پاسخ به استرس‌های مزمن، بتا-سکرتاز را بیان کرده و می‌توانند منشاء تشکیل آمیلوئید بتا باشند (تصویر۶)-(۴۰).

سایتوکین‌های التهابی شامل IL-6، TNF-α، IL-8، TGF-β و پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP-1α)[۷۴] در بیماران آلزایمری نسبت به افراد کنترل بیان بیشتری دارند. سایتوکین‌های پیش‌التهابی روی تشکیل آمیلوئید بتا نیز



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

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

از بین رفتن عملکرد سیستم آندولیزوزومی -اتوفاژی به وسیلهٔ آمیلوئید بتا

لیزوزوم‌ها در تجزیهٔ پروتئین‌های بد تا خورده، اندامک‌های پیر و آسیب دیده از طریق مسیر اتوفاژی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند. فرایند اتوفاژی در بسیاری از بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی به‌ویژه آلزایمر و پارکینسون مختل می‌گردد و به‌عنوان یک عامل بیماری‌زایی تلقی می‌گردد. شواهد زیادی نشان می‌دهند که نقص در سیستم لیزوزومی طی اتوفاژی با بسیاری از ویژگی‌های بیماری آلزایمر از جمله تجمع آمیلوئید بتا، تورم زواید عصبی، آپوپتوز و بیماری‌زایی تائو مرتبط می‌باشد (۵۱، ۴).

تجمعات آمیلوئید بتا نامحلول می‌توانند به غشاء آندوزوم و لیزوزوم آسیب وارد کرده و منجر به از بین رفتن عملکرد آن‌ها شود. همچنین از بین رفتن عملکرد لیزوزوم‌ها به‌عنوان یک فرایند اولیهٔ پیری مغز در پستانداران، می‌تواند منجر به تجمع آمیلوئید بتا در

[68] Major Histocompatibility Complex
[69] Extracellular signal-regulated kinase
[70] Brain- derived neurotrophic factor
[71] Excitotoxicity
[72] Glial-derived neurotrophic factor
[73] Astrocytosis
[74] Macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α)

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

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

همانطور که قبلاً اشاره شد پرسنیلین ۱ و ۲، اجزای کاتالتیک کمپلکس گاما -سکرتاز هستند. علاوه بر نقش آن‌ها در پروتئولیز پروتئین‌های عرض غشایی نوع ۱ به‌ویژه APP، در عملکردهای دیگری نیز شامل پیام‌رسانی سلولی، هومئوستاز کلسیم داخل سلولی، انتقال بین آندوزوم و لیزوزوم و اتوفاژی نیز نقش دارند. یکی از عملکردهای مستقل از عمل سکرتازی آنزیم پرسنیلین ۱ این است که به‌عنوان یک مولکول چاپرون در شبکهٔ آندوپلاسمی برای پمپ پروتون موجود در غشاء آندوزوم و لیزوزوم و تنظیم pH داخل آن‌ها عمل می‌کند (۳۲). جهش در این آنزیم که در نوع خانوادگی بیماری آلزایمر دیده می‌شود، علاوه بر تغییر در فعالیت کاتالیتیک آن، از طریق از بین رفتن عملکردهای دیگر نیز موجب پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود (۳۲، ۱۷). به‌عنوان مثال جهش در آن به علت ایجاد نقص در اسیدی شدن لیزوزوم و آندوزوم موجب بالا رفتن pH و از بین رفتن عملکرد تجزیه‌ای آن می‌شود. همچنین نقص در این آنزیم از طریق کاهش ذخیرهٔ کلسیم و یا افزایش آزادسازی کلسیم از شبکهٔ آندوپلاسمی و لیزوزوم، موجب افزایش کلسیم داخل سلولی و فعال شدن آنزیم‌های وابسته به کلسیم مانند کالپین[۷۵] به‌ویژه کالپین ۱ و ۲ می‌شود. مولکول‌های هدف آنزیم کالپین شامل پروتئین‌های اسکلت سلولی، پروتئین‌های پیام‌رسانی، پروتئین‌های سیناپسی و عوامل رونویسی هستند. کالپین از طریق افزایش فعالیت کیناز وابسته به سایکلین ۵ یا CDK5[۷۶]، کیناز تنظیم شده به وسیلهٔ سیگنال خارج سلولی ۱ و۲ یا (ERK1,2) و کیناز گلیکوژن سنتاز ۳ بتا (GSK3β)[۷۷] اثرات مخربی بر نورون می‌گذارد. بنابراین کالپین از طریق تغییر در مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی می‌تواند باعث فسفوریلاسیون نابجای تائو و تشکیل NFTs نیز شود (۵۱). به این ترتیب جهش در پرسنیلین ۱ و به دنبال آن اختلال در عملکرد آنزیم کالپین می‌تواند به طور مستقل از پردازش پروتئولتیک APP و از طریق اختلال در عملکرد لیزوزوم و کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا یا از طریق تغییر اهداف سکرتازی پرسنیلین و در نتیجه تغییر متابولیت‌های آن منجر به ایجاد آلزایمر نوع خانوادگی شود (۱۴، ۴).

پروتئین تائو و نقش آن در بیماری آلزایمر

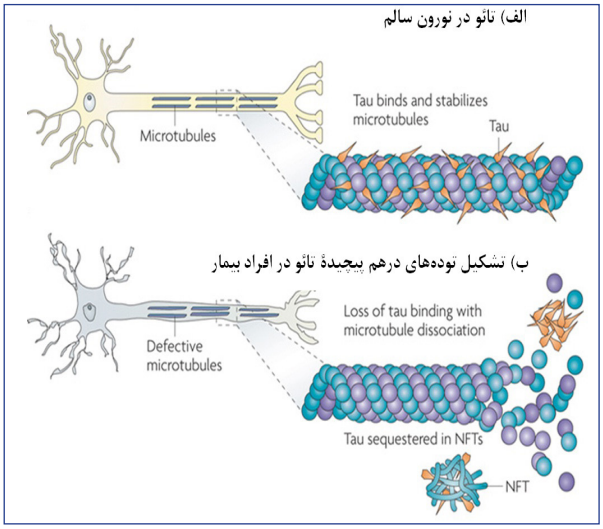
تائو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP)است که به طور عمده در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (۵۲)، به‌ویژه در آکسون و به مقدار کمتر در جسم سلولی و دندریت (۴، ۳) یافت می‌شود. تائو همچنین به مقدار خیلی کم در سلول‌های آستروسیت و اولیگو دندروسیت نیز بیان می‌شود (۵۳). این پروتئین ۳۵۲ تا ۴۴۱ آمینواسید طول داشته و از یک ژن منفرد به نام MAPT مشتق می‌شود (۵۲، ۳). این پروتئین شامل یک ناحیهٔ انتهایی آمینی و سپس دو ناحیهٔ غنی از پرولین و یک ناحیهٔ کربوکسی می‌باشد که شامل تکرارهای اتصال به میکروتوبول است (۵۲، ۳). چندین جهش در ژن تائو شناخته شده که منجر به نوع دیگری از دمانس به نام دمانس پیشانی -گیجگاهی خانوادگی با علایم پارکینسون مرتبط با کروموزوم ۱۷ (FTDP-17)[۷۸] می‌شود (۵۲، ۱۴). این بیماری نیز یک زیر گروه از بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی است (۱۴). تائو اساساً در تنظیم پایداری میکروتوبول و همچنین انتقال آکسونی محموله‌های مولکولی بین جسم سلولی و سیناپس‌های دور نقش دارد (۵۲، ۴). تائو همچنین به‌عنوان یک پروتئین داربستی[۷۹] اختصاصی عمل می‌کند و بدین وسیله در گرفتن بخشی از پیام‌های مختلف و در هدایت آبشار پیام‌رسانی نقش دارد (۴). در کنار نقش آن به‌عنوان یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول، تائو موقعیت‌های سلولی و عملکردی دیگری نیز دارد (۵۲). سمیت مرتبط با تائو در بیماری آلزایمر، ناشی از موقعیت اشتباه آن در جسم سلولی یا دندریت و یا فسفوریلاسیون زیاد آن می‌باشد که موجب میان‌کنش آن با مولکول‌های نابجا می‌شود (۴).

فسفوریلاسیون تائو

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

[75] Calpain
[76] Cycline depenedent kinase 5
[77] Glycogen synthase kinase-3 beta
[78] Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17
[79] Scaffold protein

آن را تعییـن می‌کنـد (۶). در بیماری‌هـای تحلیـل برنـدۀ عصبـی از جملـه آلزایمـر، فسفوریلاسـیون‌های غیرطبیعـی تائـو عملکـرد طبیعـی آن را مختـل کـرده و منجـر بـه تشـکیل خـود تجمعـی بـه صـورت رشـته‌های نامحلولـی بـه نـام رشـته‌های مارپیچـی جفـت (PHF)[80] می‌شـود، کـه در نهایـت توده‌هـای در هـم پیچیـدۀ داخـل نورونـی را تشـکیل می‌دهنـد (تصویـر۷)-(۵۲، ۴). شـکافتن و فسفوریلاسـیون تائـو بـرای تشـکیل NFT ضـروری اسـت (۷). فسفوریلاسـیون تائـو بـه وسـیلۀ چندیـن کینـاز، از جملـه GSK3β و CDK5 تنظیـم می‌شـود. ایـن دو کینـاز بـه وسـیلۀ آمیلوئیـد بتـا خـارج سـلولی فعـال می‌شـوند (۷). همچنیـن مسـیرهای بـرش تائـو از جملـه GSK3β، کاسـپاز ۳، کاسـپاز ۹ و کالپیـن بـه وسـیلۀ گونه‌هـای آمیلوئیـد بتـا محلـول فعـال می‌شـوند (۷). بنابرایـن می‌تـوان نتیجه‌گیـری نمـود کـه بیـن آمیلوئیـد بتـا و تائـو در بیماری‌زایـی بیمـاری آلزایمـر ارتباطـات متقابلـی وجـود دارد (۵۵).



تصویـر ۷- فسـفوریله شـدن تائـو و تشـکیل NFT. الـف) در نورون‌هـای افـراد سـالم تائـو بـا میکروتوبـول در ارتبـاط بـوده و موجـب تشـکیل منظـم میکروتوبول‌هـا می‌شـود. ب) در افـراد بـا بیمـاری آلزایمـر، تائـو دچـار هایپرفسفوریلاسـیون می‌شـود و تجمعـات نامحلـول مارپیچـی جفـت (PHF) و در نهایـت توده‌هـای در هـم پیچیـده داخـل نورونـی (NFTs) را تشـکیل می‌دهنـد و سـاختار میکروتوبـول و بـه تبـع آن نـورون و سـیناپس‌ها دچـار تخریـب خواهـد شـد (۶۰).

بـه تازگـی مطالعاتـی نشـان داده اسـت کـه پیشـرفت تخریـب نورونـی ناشـی از تشـکیل رشـته (NFD)[81] در نواحـی قشـری مغـز ارتبـاط نزدیکـی بـا اختـلال شـناختی در بیمـاری آلزایمـر دارد و ایـن موضـوع از نقـش مرکـزی تائـو در ایجـاد بیمـاری آلزایمـر حمایـت می‌کنـد (۵۲). یـک دلیـل علیـه نقـش حیاتـی پلاک‌هـای آمیلوئیـد بتـا ایـن اسـت کـه رشـته‌های در هـم پیچیـدۀ نورونـی یـا NFTs ارتبـاط بیماری‌زایـی بهتـری بـا پیشـرفت بالینـی بیمـاری نسـبت بـه پلاک‌هـا دارنـد (۱). عامـل تشـخیصی کـه تائـو طبیعـی را از نـوع مشـاهده شـده در بیمـاری آلزایمـر جـدا می‌کنـد، هایپرفسـفوریله شـدن آن اسـت (۳). طولانی‌تریـن ایزوفـرم تائـو انسـانی؛ ۸۰ بنیـان سـرین و ترئونیـن و ۵ بنیـان تیروزین دارد. همـۀ آن‌هـا بـه صـورت بالقـوه توانایـی فسـفوریله شـدن دارنـد ولـی در وضعیـت بیمـاری، ایـن بنیان‌هـا سـه بـار بیشـتر از تائـو موجـود در مغـز طبیعـی فسـفوریله می‌شـوند. برخـی جایگاه‌هـا بـا درجـۀ بیشـتری از شـرایط فیزیولـوژی فسـفوریله می‌شـوند و برخـی جایگاه‌هـا بـه صـورت جدیـد فسـفوریله می‌شـوند (۵۶، ۳). فسفوریلاسـیون‌های غیرطبیعـی از اتصـال تائـو بـه میکروتوبـول ممانعـت می‌کننـد کـه از یـک طـرف منجـر بـه دپلیمریزاسـیون و از بیـن رفتـن آن می‌شـود و از طـرف دیگـر منجـر بـه تشـکیل گونه‌هایـی از تجمعـات سـمی تائـو از الیگومـر تـا فیبریـل شـده و در نهایـت منجـر بـه رسـوب آن بـه صـورت NFT می‌شـود (۵۲، ۳). شـواهدی وجـود دارد کـه فسفوریلاسـیون تائـو احتمـالاً بـه وسـیلۀ APP میانجی‌گـری می‌شـود (۶).

گفتـه می‌شـود کـه تائـو سـمیت تحریکـی وابسـته بـه گیرنـدۀ NMDA[82] را از طریـق کینـاز Fyn کـه از خانـواده تیروزیـن کینازهـای Src اسـت، بـه یـک روش وابسـته بـه فسفوریلاسـیون میانجی‌گـری می‌کنـد (۵۷، ۶، ۳). نکتـۀ جالـب ایـن اسـت کـه خـود Fyn بـه وسـیلۀ اتصـال الیگومرهـای آمیلوئیـد بتـا بـه پروتئین‌هـای پریونـی فعـال می‌شـود (۱۳، ۶). فسفوریلاسـیون تائـو باعـث میان‌کنـش آن بـا Fyn می‌شـود. تائـو موجـود در دندریت‌هـا، Fyn را در دندریت‌هـا و جایـگاه پس‌سیناپسـی قـرار می‌دهـد و در آنجـا زیـر واحـدی از گیرنـدۀ NMDA بـه نـام GluN2B را فسـفوریله کـرده و موجـب افزایـش عملکـرد آن می‌شـود (۶). بنابرایـن قرارگیـری نابه‌جـای تائـو، فسفوریلاسـیون و میان‌کنـش آن بـا Fyn در دندریـت، همگـی در ایجـاد بیمـاری آلزایمـر دخالـت دارنـد (۵۹، ۵۸).

مکانیسم‌های هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو

مکانیسـم‌های کلیـدی مسـئول هایپرفسفوریلاسـیون تائـو بـه طـور دقیقـی مشـخص نشـده اسـت امـا بـه احتمـال زیـاد ناشـی از بـر هـم خوردن تعـادل بیـن کینازهـا و فسـفاتازهایی اسـت کـه فسفوریلاسـیون تائـو را تنظیـم می‌کننـد (۶۱، ۴۴، ۴). بـر اسـاس تشـابه ظاهـری بیمـاری نیمان‌پیـک نـوع C (NPC)[83] بـا آلزایمـر، فـرض شـده اسـت کـه نقـص در سیسـتم اتوفـاژی -آندولیزوزومـی احتمـالاً مبنـای فعالیـت غیرطبیعـی آنزیم‌هـای کنترل‌کننـدۀ فسفوریلاسـیون تائـو باشـند (۴). از آنجـا کـه نـه در بیمـاری آلزایمـر و نـه در بیمـاری نیمان‌پیـک، جهشـی در تائـو رخ نـداده اسـت، بـه نظـر می‌رسـد کـه تخریـب لیـزوزوم در ایـن بیماری‌هـا نتیجـۀ عـدم تنظیـم فعالیـت کینازهـا و فسـفاتازهای تائـو باشـد. بسـیاری از ایـن آنزیم‌هـا در آبشـارهای پیام‌رسـانی سـلولی مختلفـی نقـش دارنـد و غشـاهای آندوزومـی بـه عنـوان سـطوح پیام‌رسـانی عملکـرد تنظیمـی مهمـی دارنـد. بنابرایـن نقـص در سیسـتم آندوزومـی -اتوفـاژی می‌توانـد حداقـل مسـئول بخشـی از فعالیـت نابه‌جـای آنزیم‌هـای

[80] Paired helical filaments
[81] Neurofibrillary degradation
[82] N-methyl D-aspartate receptor
[83] Niemann picks disease type-C

کنترل‌کنندۀ فسفوریلاسیون تائو باشد (۵۴).

عملکرد غیرطبیعی سیستم‌های آندولیزوزومی -اتوفاژی با واسطۀ اختلال در پاکسازی گونه‌های سمی تائو نیز باعث تجمع این گونه‌های سمی می‌شود. به‌علاوه در مدل‌های موش آلزایمری (بدون تائو جهش یافته)، تجمع داخل سلولی الیگومرهای آمیلوئید بتا باعث نقص در سیستم آندوزومی -اتوفاژی می‌شود که این تغییر با افزایش اولیۀ تائو فسفوریله شدۀ غیرطبیعی همزمان بود (۴). فرضیه‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی مقدم بر تشکیل NFT هستند. با این وجود تحلیل عصبی، از بین رفتن سیناپس و علایم شناختی در بیماران آلزایمری بیشتر با تشکیل و توسعۀ NFT نسبت به رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی مرتبط است (۴۴).

تخریب سیناپس‌های عصبی در اثر آمیلوئید بتا و تائو

یکی دیگر از ویژگی‌های بیماری آلزایمر تخریب سیناپس‌های عصبی است که احتمالاً اساس از دست دادن حافظه در این بیماری می‌باشد (۶۲، ۳۸، ۳۷). صرف‌نظر از وضعیت اجتماعی و آموزشی افراد، تعداد بسیار کمی از افراد جامعه از نقص حافظۀ وابسته به سن در امان خواهند بود. اما در بیماری آلزایمر، یک نوع نقص حافظه شدید و تسریع شونده وجود دارد و به محض اینکه شروع شود به سرعت سیر بیماری‌زایی را طی می‌کند به نحوی که این وضعیت در افراد مسن طبیعی دیده نمی‌شود (۳۹، ۲). امروزه با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای سیناپسی، کاهش قابل توجهی در تراکم سیناپسی نواحی قشر مخ و هیپوکامپ مغز بیماران آلزایمری نشان داده شده است (۲). همچنین از بین رفتن اجزاء پیش‌سیناپسی (۶، ۲) و پس‌سیناپسی به کمک روش‌های مذکور آشکار شده است (۲). کاهش اولیه در تعداد و تراکم سیناپس با از دست دادن جسم سلولی نورون تناسب ندارد که این موضوع نشان می‌دهد از دست دادن پایانه‌های سیناپسی مقدم بر از دست دادن نورون می‌باشد. ویژگی تخریب حافظه در بیماران آلزایمری، اختلال در توانایی تثبیت حافظه‌های جدید است. در حالی که توانایی بازخوانی اطلاعات از گذشتۀ دور حفظ می‌شود و این وضعیت مشابه با فراموشی ناشی از آسیب لوب گیجگاهی[84] و تخریب دو طرفۀ هیپوکامپ[85] است (۲). بنابراین این احتمال را تقویت می‌کند که نقص حافظۀ وابسته به سن با کاهش پلاستیسیتی سیناپسی هیپوکامپ در ارتباط است (۶۳، ۳۷، ۱۰). بخشی از پلاستیسیتی نورونی به وسیلۀ تغییر در تعداد گیرنده‌های AMPA مربوط به ناقلین عصبی[86] گلوتامات میانجی‌گری می‌شود. این تغییرات با تغییر در شکل و تعداد خارهای دندریتی همراه است که پلاستیسیتی ساختاری[87] نامیده می‌شود. تغییر در ظاهر خارها بر روی ویژگی‌های عملکردی نورون تأثیر می‌گذارد. افزایش در اندازۀ خار کمک می‌کند که تعداد گیرنده‌های بیشتری را در خود جای دهد. از بین رفتن خارها در بسیاری از اختلالات تحلیل برندۀ عصبی دیده می‌شود (۶).

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

از بین رفتن خارها می‌تواند به علت عوامل مربوط به خود نورون یا عوامل خارج از نورون ایجاد شود. از عوامل مربوط به خود نورون می‌توان به حذف آوران‌ها و ورودی‌های حسی به نورون اشاره کرد که باعث از بین رفتن کامل دندریت یا جایگزینی کامل خارها در نواحی قشری می‌شود (۶). تائو بسیار فسفوریله شده نیز که خود نتیجۀ فرایند آمیلوئیدزایی در بیماران آلزایمری است احتمالاً با از بین رفتن خارها در ارتباط باشد (۵۹، ۱۰). از عوامل خارج نورون هم می‌توان ضربه و التهاب را نام برد. التهاب باعث ترشح اینترلوکین ۱-بتا می‌شود که از عمل BDNF جلوگیری کرده و منجر به از بین رفتن خارها می‌شود. TNFα ترشح شده از میکروگلیاهای فعال شده، منجر به فسفوریلاسیون و بیان بالای گیرنده‌های AMPA گلوتامات می‌شود که به نوبۀ خود موجب سمیت تحریکی می‌شود (۶).

مکانیسم مولکولی همکاری آمیلوئید بتا و تائو در بیماری آلزایمر

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

[84] Temporal lobe amnesias
[85] Bilateral hippocampal damage
[86] Neurotransmitter
[87] Structural plastisity

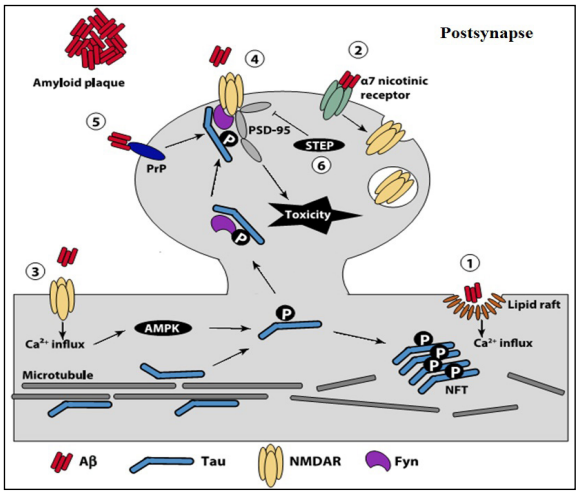
وسیلهٔ ایمونوتراپی از بیماری‌زایی تائو جلوگیری می‌کند و مشکلات مربوط به حافظهٔ فضایی را از بین می‌برد (۷). بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تشکیل آمیلوئید بتا مقدمه‌ای برای اثرات بیماری‌زایی تائو می‌باشد و جلوگیری از تشکیل آمیلوئید بتا می‌تواند به کاهش تشکیل تائو منجر شود. اگرچه پروتئین تائو در مسیر ایجاد بیماری آلزایمر، در پایین‌دست آمیلوئید بتا قرار گرفته است (۷، ۳)، اما شواهدی نیز وجود دارد که نشان داده‌اند مولکول تائو در القاء آبشار پیام‌رسانی ناشی از آمیلوئید بتا نقش دارد (۳).

الیگومرهای آمیلوئید بتا اثر سمیت خود را در سیناپس از طریق تعدادی از مکانیسم‌ها اعمال می‌کنند. اتصال آمیلوئید بتا به غشاء پلاسمایی در نواحی لیپیدرفت[88] غشاء که غنی از کلسترول و اسفنگولیپید هستند منجر به ورود کلسیم به داخل سلول و فعال شدن کینازهای پایین‌دست دخیل در فسفوریلاسیون تائو می‌شود (۶۵، ۶۳، ۶). آمیلوئید بتا از طریق اتصال به گیرندهٔ α7 نیکوتینی، تعداد گیرنده‌های NMDA را در جایگاه پس‌سیناپسی کاهش داده و بدین وسیله تعادل بین فعالیت NMDA سیناپسی و خارج سیناپسی را از بین می‌برد و باعث کشیده شدن تعادل به سمت NMDA خارج سیناپسی می‌شود (۳۷).

مواجهه نورون‌ها با الیگومرهای آمیلوئید بتا، باعث به داخل کشیده شدن گیرنده‌های NMDA شده و بیان سیناپسی آن‌ها کاهش می‌یابد که این امر منجر به کاهش ورود کلسیم به خارهای دندریتی و در نتیجه باعث چروکیده شدن خار و جمع شدن آن می‌شود (تصویر ۸)-(۴۳، ۳۷، ۳، ۲).

همچنین فعال شدن گیرندهٔ NMDA خارج از محل خار سیناپسی به وسیلهٔ آمیلوئید بتا باعث ورود کلسیم به نورون شده که آن هم به نوبه خود کیناز AMPK[89] را فعال می‌کند. این کیناز پس از فعال شدن، تائو دندریتی را فسفوریله می‌کند که نه تنها باعث جدا شدن آن از میکروتوبول شده بلکه اتصال آن را به Fyn افزایش داده و منجر به مهاجرت تائو و Fyn به خار دندریتی و ناحیهٔ سیناپس می‌شود (۳).

تائو نقش مهمی در کشاندن کیناز Fyn به خارها دارد و در آنجا زیر واحد GluN2B گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کرده که باعث فراخوانده شدن PSD-95[90] و القاء سمیت تحریکی می‌شود. بدین ترتیب در داخل خار دندریتی، کیناز Fyn گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کرده و میان‌کنش آن را با PSD-95 میانجی‌گری می‌کند که برای سمیت آمیلوئید بتا مورد نیاز است و در حضور سطح بالایی از آمیلوئید بتا، گیرندهٔ NMDA بسیار فعال شده و باعث



تصویر ۸- الیگومرها و پروتوفیبریل‌های آمیلوئید بتا سمیت خود را در سیناپس از طریق اتصال به سطح سلول و اختلال در گیرنده‌های عملکردی اعمال می‌کنند و باعث تخریب سیناپس در محل خارهای دندریتی می‌شوند. (۱) اتصال آمیلوئید بتا به غشاء پلاسمایی از ناحیهٔ لیپیدرفت منجر به ورود کلسیم به داخل سلول و فعال شدن کینازهای پایین‌دست دخیل در فسفوریلاسیون تائو می‌شود. (۲) آمیلوئید بتا از طریق اتصال به گیرندهٔ α7 نیکوتینی استیل‌کولین باعث اینترنالیزه شدن گیرندهٔ NMDA و بدین وسیله تعادل بین فعالیت NMDA سیناپسی و خارج سیناپسی را از بین می‌برد و باعث کشیده شدن تعادل به سوی گیرنده NMDA خارج سیناپسی می‌شود. (۳) فعال شدن گیرندهٔ NMDA خارج سیناپسی به وسیلهٔ آمیلوئید بتا، باعث ورود کلسیم به نورون شده که آن هم به نوبهٔ خود کیناز AMPK را فعال می‌کند. کیناز فعال شده، تائو موجود در دندریت را فسفوریله می‌کند که نه فقط باعث جدا شدن آن از میکروتوبول شده بلکه اتصال آن را به Fyn افزایش داده و منجر به مهاجرت تائو و Fyn به خار دندریتی می‌شود. تحت شرایط فیزیولوژیک، تائو نقش مهمی در کشاندن Fyn به خارها دارد و در آنجا زیر واحد GluN2B از گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کرده که باعث فراخوانده شدن PSD-95 و القاء سمیت تحریکی می‌شود. (۴) در داخل خار دندریتی، Fyn گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کرده و میان‌کنش آن را با PSD-95 میانجی‌گری می‌کند که برای سمیت آمیلوئید بتا مورد نیاز است و در حضور سطح بالایی از آمیلوئید بتا گیرندهٔ NMDA بسیار فعال شده و باعث سمیت پایین‌دست می‌شود. (۵) به‌علاوه، اتصال مستقیم آمیلوئید بتا به پروتئین‌های پریونی، Fyn را فعال می‌کند تا گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کند (۳).

سمیت پایین دست خار دندریتی و ناحیهٔ سیناپس می‌شود که در نهایت منجر به تخریب سیناپس می‌گردد (۶۳، ۳). به‌علاوه اتصال مستقیم آمیلوئید بتا به پروتئین‌های پریونی (PrPc) نیز Fyn را فعال می‌کند تا گیرندهٔ NMDA را فسفوریله کند. به محض پیشرفت بیماری، آمیلوئید بتا می‌تواند فسفاتاز Fyn را به نام STEP[91] فعال کند که Fyn را غیرفعال کرده و منجر به از بین رفتن سیناپس و جمع شدن خار دندریتی شود (تصویر ۸)-(۳). در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که احتمالاً آمیلوئید بتا در بیماری‌زایی آلزایمر به‌عنوان ماشهٔ تفنگ عمل کرده و تائو نقش گلوله‌ای را بازی می‌کند که ضربه می‌زند (۶۶).

تجمع آمیلوئید بتا یک آبشار بیماری‌زایی را به راه می‌اندازد که منجر به تشکیل NFT و دیگر عوامل بیماری‌زا می‌شود و به این ترتیب، تشکیل NFT و دیگر گونه‌های سمی آمیلوئید بتا مانند الیگومرها و همچنین شروع آبشارهای آپوپتوزی دیگر منجر به آسیب نورونی وسیع و مرگ سلولی و سپس علایم بالینی مرتبط با بیماری آلزایمر می‌شود (۶۷، ۵۹، ۴۴). کاهش سطح

[88] Lipid raft
[89] Adenosine monophosphate-activated protein kinase
[90] Post-synaptic density-95
[91] Striatal enriched phosphatase

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

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

نورون‌زایی در سیستم عصبی مرکزی افراد بالغ سالم در پیازهای بویایی[92]، ناحیهٔ زیر بطنی[93] و شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ[94] در طول زندگی فرد انجام می‌شود. بیماری آلزایمر علاوه بر ایجاد تغییر در پلاستیسیتی سیناپسی و یکپارچگی نورون، با تغییر در نورون‌زایی در نواحی با توانایی تولید نورون‌های جدید نیز همراه است (۶۸، ۱۳). فرایند تخریب نورونی در بیماری آلزایمر با افزایش فعالیت CDK5 و فعال کنندهٔ آن یعنی P35 و P25 همراه است. کیناز CDK5، فراوان‌ترین نوع CDK در مغز بوده و به وفور در نورون‌ها بیان می‌شود که نقش مهمی در پلاستیسیتی سیناپسی و تکوین نورون دارد. CDK5، یک سرین -ترئونین کیناز با فعالیت پس از میتوز است که پروتئین‌های اسکلت سلولی (تائو، نوروفیلامنت و نستین)[95]، پروتئین‌های سیناپسی (سیناپسین[96]، کادهرین و PSD-95) و عوامل رونویسی (MEF2) را فسفوریله می‌کند. کینازهای وابسته به سایکلین در نورون‌های درحال تقسیم به وسیلهٔ سایکلین‌ها فعال می‌شوند و در سیستم عصبی مرکزی به وسیلهٔ تشکیل یک کمپلکس با P35 یا P39 فعال می‌شوند. اما فعال کنندهٔ اصلی آن‌ها P35 است که تحت شرایط افزایش کلسیم القاء شده به وسیله آمیلوئید بتا و به دنبال آن با فعال شدن آنزیم پروتئاز کالپین به P25 برش داده می‌شود (۱۳). تشکیل کمپلکس CDK5 با P35 با فعالیت فیزیولوژیک CDK5 مرتبط است اما شکل کوتاه شدهٔ P35 یعنی P25، CDK5 را بسیار فعال کرده و منجر به فسفوریلاسیون غیرطبیعی سوبستراهای آن از جمله تائو می‌شود (۱۳).

اگرچه فعالیت بیش از حد CDK5/P35/P25 با بیماری‌زایی بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی در ارتباط است، اما در عملکردهای فیزیولوژی مانند مهاجرت نوروبلاست و پلاستیسیتی سیناپسی نیز نقش دارد. به علاوه CDK5/P35 در انتهای مخروط رشد آکسون[97] قرار می‌گیرد و رشد زوائد عصبی را در نورون‌های قشری بالغ تنظیم می‌کند و بنابراین برای مرحلهٔ بلوغ نورون‌زایی لازم است (۱۳). نقص در نورون‌زایی در بیماری آلزایمر با تغییر فعالیت CDK5 درسلول پیش‌ساز عصبی[98] مرتبط است. بنابراین فرایند تحلیل نورون در بیماری آلزایمر نه فقط نورون‌های بالغ را هدف قرار می‌دهد بلکه در فرایند نورون‌زایی در نواحی خاصی از مغز نیز مداخله می‌کند (۱۳). شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتا از طریق فعال کردن کالپین و کاهش بیان P35، نورون‌زایی را تخریب می‌کند (۱۳).

علایم بالینی و تشخیص بیماری آلزایمر

اولین علایم بالینی مرتبط با بیماری آلزایمر، نتیجهٔ مستقیم تخریب مناطقی از مغز شامل لوب گیجگاهی میانی[99] می‌باشند که در مراحل اولیهٔ بیماری آسیب می‌بینند. تخریب حافظه به‌ویژه حافظهٔ مربوط به حوادث[100] و حافظهٔ مربوط به دانش و حقایق[101] و همچنین نقص در زبان و عملکرد اجرایی، علائم عمومی در دورهٔ اولیه بیماری هستند (۶۳، ۴۴).

تشخیص بالینی آلزایمر بر اساس آسیب‌شناختی و تأثیر نسبی آن روی کارهای روزانه است. سندرم بالینی به نام تخریب شناختی خفیف (MCI)[102] به‌عنوان مرحلهٔ مقدماتی بیماری آلزایمر تلقی می‌شود (۶۷) و سالانه با سرعت ۱۰ تا ۱۵ درصدی به سمت تبدیل به بیماری آلزایمر پیش می‌رود. تشخیص بالینی MCI بر اساس معیارهای زیر می‌باشد: ۱- نگرانی در مورد تغییر در ادراک به وسیلهٔ خود بیمار یا توسط یک متخصص بالینی ماهر ۲- اختلال در مورد یک یا چند عملکرد شناختی مانند حافظه، توجه و زبان به میزان بیشتر از آنچه که از گذشت سن یا سطح آموزشی فرد انتظار می‌رود ۳- فعالیت‌های عملکردی را به صورت مستقل حفظ می‌کنند اما در انجام کارهای پیچیده مقداری مشکل دارند. البته اختلال زیادی در عملکردهای شغلی و اجتماعی این افراد وجود ندارد اما بیماران آلزایمری از نوع متوسط تا شدید در عملکرد و انجام وظایف روزانه حتی غذا خوردن و لباس پوشیدن به صورت مستقل ناتوان می‌شوند.

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

[92] Olfactory bulbs
[93] Sub-ventricular zone
[94] Hippocampal dentate gyrus
[95] Nestin
[96] Synapsin
[97] Axonal growth cone
[98] Neural progenitor cell
[99] Medial temporal lobe
[100] Episodic memory
[101] Semantic memory
[102] Mild cognitive impairment

نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر

یک سنجش قوی و منحصر به فرد برای تشخیص بیماری آلزایمر وجود ندارد. تشخیص‌های اخیر بر اساس ارزیابی وضعیت ذهنی افراد MMSE[103]، سنجش مایع مغزی -نخاعی برای میزان تائو و آمیلوئید بتا، تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی MRI[104] برای بررسی حجم مغز و نیز اسکن مغز به روش ساطع نمودن پوزیترون PET[105] برای بررسی پلاک‌های آمیلوئید بتا و یا متابولیسم گلوکز در مغز می‌باشد، اگر این بررسی‌ها به صورت ترکیبی استفاده شوند آزمایشات تشخیصی نسبتاً دقیق‌تری خواهند بود (۱۸).

نشانگرهای زیستی[106] حساس و اختصاصی برای تشخیص اولیهٔ بیماران در مراحل اولیهٔ و پیش‌بالینی بیماری آلزایمر مورد نیاز است تا به طور مؤثرتری میزان پیشرفت بیماری پیش‌بینی و مشاهده شود. نشانگرهای زیستی همچنین برای بررسی‌های بالینی مداخلات دارویی جدید مهم هستند تا نتیجهٔ درمان بیماران در معرض خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر بررسی شود (۴۴).

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

اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی MRS[107] نیز یک روش غیرتهاجمی است که اجازهٔ اندازه‌گیری متابولیت‌های زیستی را در بافت هدف می‌دهد. دو متابولیت عمده که تغییرات را در بیماران آلزایمری و افراد مبتلا به تخریب شناختی خفیف نشان می‌دهد، N -استیل آسپارتات و میواینوزیتول می‌باشند. MRI عملکردی[108]، فعالیت مغز را طی انجام وظایف حرکتی، حسی و شناختی یا در حال استراحت به وسیلهٔ اندازه‌گیری جریان خون و سطح اکسیژن خون می‌سنجند (۴۴). در روش PET، از لیگاند نشاندار شده با رادیواکتیو، برای اندازه‌گیری فرایندهای متابولیکی و شیمیایی -عصبی در In vivo استفاده می‌شود. دو نوع از لیگاندهای معروف مورد استفاده در روش PET، فلوروداکسی گلوکز (FDG)[109] که متابولیسم گلوکز مغز را اندازه می‌گیرد و ردیاب‌های آمیلوئید شامل PIB[110] و فلوربتاپیر[111] که به پلاک‌های آمیلوئید رشته‌ای متصل می‌شوند، در تشخیص بیماری آلزایمر به کار می‌روند. معمول‌ترین آن‌ها ردیاب آمیلوئید بتا به نام PIB است که به پلاک‌های منتشر و نوریتیک و همچنین به آمیلوئید بتای داخل رگی متصل می‌شود (۴۴، ۵).

عمده‌ترین گونه‌های پروتئین که در مطالعات مایع مغزی -نخاعی بیماران آلزایمری ارزیابی می‌شود، سطح Aβ40 و Aβ42، میزان کل تائو و تائو هایپرفسفوریله شده هستند. بیماران آلزایمری کاهش معنی‌داری در سطح هر دو نوع آمیلوئید فوق الذکر و افزایش تائو کلی و تائو هایپرفسفوریله شده را نسبت به کنترل‌های سالم نشان می‌دهند. ایزوپروستان[112] و هوموسیستئین[113] نیز از دیگر پروتئین‌های اندازه‌گیری شده در مایع مغزی -نخاعی هستند که مقداری در بیماران آلزایمری زیاد می‌شوند (۴۴، ۵). ارزیابی‌های جدید، الیگومرها را در مایع مغزی -نخاعی اندازه‌گیری می‌کند. ارزیابی آن‌ها احتمالاً افراد با نقص شناختی خفیف را که خطر بالای پیشرفت به بیماری آلزایمر را دارند، مشخص می‌کند. با دانستن اینکه کدام گونه‌های آمیلوئید بتا در بیماران بدون علامت هدف قرار بگیرد می‌توان از پیشرفت بیماری به آلزایمر جلوگیری کرد (۱۸).

راهبردهای درمانی بیماری آلزایمر

تلاش‌ها برای درمان بیماری آلزایمر به سه دسته شامل: درمان علایم عمومی، درمان روانپزشکی عصبی و راهبردهای اصلاح کنندهٔ بیماری طبقه‌بندی می‌شوند (۳). گروه اول شامل مهارکننده‌های کولین‌استراز و ممانتین به‌عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA می‌باشد (۷۰). گروه دوم شامل داروهای ضدتشنج، ضدافسردگی و داروهای غیرمعمول ضد روانپریشی مانند ریسپریدون[114] است و گروه سوم شامل محصولات طبیعی از جمله ویتامین E، gingko biloba، اسیدهای چرب امگا، تنظیم کننده‌های روی و مس، مهار کننده‌های بتا و گاما سکرتاز (۳) یا افزایش دهنده‌های فعالیت آلفا سکرتاز (۱۳)، مهار کردن تجمعات آمیلوئید بتا و تائو و متوقف کردن مسیرهای پیام‌رسانی و گیرنده‌های فعال شده به وسیلهٔ الیگومرهای آمیلوئید بتا مانند (Fyn، GSK3β، CDK5 و گیرندهٔ گلوتامات)، ایمونوتراپی و ژن درمانی می‌باشد (۳).

[103] Mini mental state examination
[104] Magnetic resonance imaging
[105] Positron emission tomography
[106] Biomarkers
[107] Magnetic resonance spectroscopy
[108] Functional MRI
[109] Florodeoxyglucose
[110] Pittsburgh compound B
[111] Flobetapir
[112] Isoprostane
[113] Homocysteine
[114] Risperidone

در سال‌های گذشته، در درمان بیماری آلزایمر تمرکز اصلی روی افزایش میزان ناقلین عصبی مغزی مانند استیل‌کولین و فعال کردن سیستم انتقال عصبی کولینرژیک بوده است (۷۰، ۱۳). در سال ۱۹۷۰ گزارش شد که مغز بیماران آلزایمری دچار کمبود استیل‌کولین[115] می‌باشد. استیل‌کولین یک ناقل عصبی مهم در فرایند حافظه و یادگیری است و عقیده بر این است که نقص رفتاری و عملکردی در بیماری آلزایمر به دلیل عدم توانایی در انتقال تکانه‌های عصبی[116] در طول سیناپس‌های کولینرژیکی می‌باشد (۶۲). جهت بهبود انتقال کولینرژیکی راهبردهای مختلفی شامل افزایش سنتز استیل‌کولین، افزایش آزادسازی پیش‌سیناپسی استیل‌کولین، تحریک گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی پس‌سیناپسی کولینرژیک انجام شده است (۴۸). به کارگیری مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز[117] و کاهش سطح این آنزیم و در نتیجه کاهش تجزیهٔ استیل‌کولین در شکاف سیناپس‌های کولینرژیک می‌تواند استیل‌کولین کاهش یافته را در محل سیناپس‌های کولینرژیکی جبران نماید (۷۰).

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

نتیجه‌گیری

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

آنچه که مسلم است این یافته‌ها نشان می‌دهند که اساس بیماری‌زایی بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی ناشی از آن به از بین رفتن سیناپس و به دنبال آن مرگ نورون‌ها در نواحی مختلفی از سیستم عصبی مرکزی مربوط می‌باشد. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و مولکول آمیلوئید بتا در عملکردهای فیزیولوژیکی سیستم عصبی مانند رشد سلول عصبی، بقاء نورونی، مهاجرت نورونی، کنترل رشد زواید عصبی و تشکیل سیناپس و غیره نقش دارند. پروتئین تائو نیز به‌عنوان یک داربست مولکولی در انتقال محموله‌ها در آکسون سلول عصبی نقش دارد. اما افزایش غلظت آمیلوئید بتا و تغییرات پس از ترجمه در آمیلوئید بتا و تائو سرعت تجمع آن‌ها را به صورت انواع سمی و نامحلول تسریع می‌بخشد که با گسترش آن‌ها از یک ناحیهٔ از مغز به نواحی دیگر و پیشرفت بیماری آلزایمر از مرحله پیش‌بالینی به بالینی همراه است. آمیلوئید بتا و تائو به شکل رشته‌ای به ترتیب اجزاء اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی و کلاف‌های در هم پیچیده نورونی هستند، که دو نشانهٔ اصلی آسیب بافتی و ایجاد بیماری آلزایمر نیز به حساب می‌آیند.

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

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

[115] Acetylcholin
[116] Neural impulses
[117] Acetylcholin esterase

هایپرفسفریله شدن تائو اساس بیماری‌زایی آلزایمر را تشکیل می‌دهند، بنابراین هدف قرار دادن یکی از این دو مولکول بایدعلایم بیماری آلزایمر را کاهش دهد. به طور خلاصه می‌توان پیشنهاد نمود که مجموعه‌ای از روش‌های تشخیص بیماری که امروزه در حال پیشرفت هستند، برای تشخیص و کنترل بیماری آلزایمر در مراحل قبل از شروع و یا مرحله پیش‌بالینی بیماری بسیار مؤثر خواهند بود. در درمان اشخاص مبتلا به بیماری نیز علاوه بر درمان‌های با هدف افزایش میزان ناقلین عصبی، درمان‌های ترکیبی با هدف قراردادن هر دو مسیر تولید آمیلوئید بتا و تائو می‌تواند اثرات درمانی کارآمدتری را به دنبال داشته باشد.

منابع

1. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2015; 129: 167-82.

2. Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Abeta. Mol Neurodegener. 2009; 4: 48. doi: 10.1186/1750-1326-4-48.

3. Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-β. Acta Neuropathol. 2015; 129(2): 207-20.

4. Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? Acta Neuropathol. 2015; 129(3): 363-81.

5. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. Annu Rev Pathol. 2015; 10: 291-319.

6. Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. Acta Neuropathol. 2015; 130(1): 1-19.

7. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci. 2011; 34: 185-204.

8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120(3): 885-90.

9. Dumery L, Bourdel F, Soussan Y, Fialkowsky A, Viale S, Nicolas P, et al. beta-Amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. Pathol Biol (Paris). 2001; 49(1): 72-85.

10. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. Amyloid-beta as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. Nat Neurosci. 2009; 12(12): 1567-76.

11. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, et al. APP processing and synaptic function. Neuron. 2003; 37(6): 925-37.

12. Zou K, Gong JS, Yanagisawa K, Michikawa M. A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. J Neurosci. 2002; 22(12): 4833-41.

13. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2010; 19(R1): R12-20.

14. Bi X. Alzheimer disease: update on basic mechanisms. J Am Osteopath Assoc. 2010; 110(9): S3-9.

15. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron. 2010; 68(2): 270-81.

16. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. Hum Mol Genet. 2010; 19(R1): R4-R11.

17. Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. JAMA Neurol. 2016; doi: 10.1001/jamaneurol. 2016.0301.

18. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. Acta Neuropathol. 2015; 129(2): 183-206.

19. Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. Annu Rev Neurosci. 2014; 37: 79-100.

20. Bayer TA, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. It all sticks together--the APP-related family of proteins and Alzheimer's disease. Mol Psychiatry. 1999; 4(6): 524-8.

21. Jacobsen KT, Iverfeldt K. Amyloid precursor protein

and its homologues: a family of proteolysis-dependent receptors. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(14): 2299-318.

22. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. Mol Brain. 2011; 4:3. doi: 10.1186/1756-6606-4-3.

23. Chen M. The maze of APP processing in Alzheimer's disease: where did we go wrong in reasoning? Front Cell Neurosci. 2015; 9:186. doi: 10.3389/fncel.2015.00186.

24. Cummings BJ, Su JH, Geddes JW, Van Nostrand WE, Wagner SL, Cunningham DD, et al. Aggregation of the amyloid precursor protein within degenerating neurons and dystrophic neurites in Alzheimer's disease. Neuroscience. 1992; 48(8): 763-77.

25. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. J Neurosci. 2007; 27(52): 14459-69.

26. Bogoyevitch MA, Boehm I, Oakley A, Ketterman AJ, Barr RK. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta. 2004; 1697(1-2): 89-101.

27. Tabaton M, Zhu X, Perry G, Smith MA, Giliberto L. Signaling effect of amyloid-beta (42) on the processing of AbetaPP. Exp Neurol. 2010; 221(1): 18-25.

28. Baruch-Suchodolsky R, Fischer B. Abeta40, either soluble or aggregated, is a remarkably potent antioxidant in cell-free oxidative systems. Biochemistry. 2009; 48(20): 4354-70.

29. Yao ZX, Papadopoulos V. Function of beta-amyloid in cholesterol transport: a lead to neurotoxicity. FASEB J. 2002; 16(12): 1677-9.

30. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. PLoS One. 2010; 5(3): e9505. doi: 10.1371/journal.pone.0009505.

31. Cirrito JR, Kang JE, Lee J, Stewart FR, Verges DK, Silverio LM, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid-β in vivo. Neuron. 2008; 58(1): 42-51.

32. Bergmans BA, De Strooper B. Gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2010; 9(2): 215-26.

33. Huse JT, Liu K, Pijak DS, Carlin D, Lee VM, Doms RW. Beta-secretase processing in the trans-Golgi network preferentially generates truncated amyloid species that accumulate in Alzheimer's disease brain. J Biol Chem. 2002; 277(18): 16278-84.

34. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci. 2007; 8(7): 499-509.

35. Dimakopoulos AC. Protein aggregation in Alzheimer's disease and other neoropathological disorders. Curr Alzheimer Res. 2005; 2(1): 19-28.

36. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016; 8(6): 595-608.

37. Mota SI, Ferreira IL, Rego AC. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease - A focus on NMDA receptors. Neuropharmacology. 2014; 76 Pt A:16-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.013.

38. Sheng M, Sabatini BL, Sudhof TC. Synapses and Alzheimer's disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4(5): doi: 10.1101/cshperspect.a005777.

39. Viola KL, Velasco PT, Klein WL. Why Alzheimer's is a disease of memory: the attack on synapses by A beta oligomers (ADDLs). J Nutr Health Aging. 2008; 12(1): 51S-7S.

40. Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. Int J Dev Neurosci. 2006; 24(2-3): 167-76.

41. Duce JA, Bush AI. Biological metals and Alzheimer's disease: implications for therapeutics and diagnostics. Prog Neurobiol. 2010; 92(1): 1-18.

42. Saido TC, Iwatsubo T, Mann DM, Shimada H, Ihara Y, Kawashima S. Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques. Neuron. 1995; 14(2): 457-66.

43. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci. 2010; 13(7): 812-8.

44. Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. Annu Rev Clin Psychol. 2013; 9: 621-48.

45. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative

stress in Alzheimer's disease. Biomed Rep. 2016; 4(5): 519-22.

46. Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, Munoz FJ, Ruiz F, Leighton F, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2000; 62(6): 633-48.

47. Wes PD, Sayed FA, Bard F, Gan L. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's Disease. Glia. 2016; doi: 10.1002/glia.22988.

48. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease. Shefaye Khatam. 2014. 2(1): 85-94.

49. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. Science. 2016; 352(6286): 712-6.

50. McGeer PL, McGeer EG. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Ther Targets. 2015; 19(4): 497-506.

51. McBrayer M, Nixon RA. Lysosome and calcium dysregulation in Alzheimer's disease: partners in crime. Biochem Soc Trans. 2013; 41(6): 1495-502.

52. Derisbourg M, Leghay C, Chiappetta G, Fernandez-Gomez FJ, Laurent C, Demeyer D, et al. Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. Sci Rep. 2015; 5: 9659-69.

53. Kim DH, Yeo SH, Park JM, Choi JY, Lee TH, Park SY, et al. Genetic markers for diagnosis and pathogenesis of Alzheimer's disease. Gene. 2014; 545(2): 185-93.

54. Rodriguez-Martin T, Cuchillo-Ibanez I, Noble W, Nyenya F, Anderton BH, Hanger DP. Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. Neurobiol Aging. 2013; 34(9): 2146-57.

55. Han P, Shi J. A theoretical analysis of the synergy of amyloid and Tau in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2016; 52(4): 1461-70.

56. Beharry C, Cohen LS, Di J, Ibrahim K, Briffa-Mirabella S, Alonso Adel C. Tau-induced neurodegeneration: mechanisms and targets. Neurosci Bull. 2014; 30(2): 346-58.

57. Noble W, Hanger DP, Miller CC, Lovestone S. The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. Front Neurol. 2013; 4: 83. doi: 10.3389/fneur.2013.00083.

58. Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014; 54: 381-405.

59. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. Neuropharmacology. 2014; 76 Pt A: 1-8.

60. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(10): 783-93.

61. Simic G, Babic Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milosevic N, et al. Tau Protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. Biomolecules. 2016; 6(1): 6. doi: 10.3390/biom6010006.

62. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. Neurology. 2000; 55(9): 1278-83.

63. Tampellini D, Gouras GK. Synapses, synaptic activity and intraneuronal abeta in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2010; 2. doi: 10.3389/fnagi.2010.00013.

64. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. Neuron. 2014; 82(4): 756-71.

65. Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. J Cell Biol. 2003; 160(1): 113-23.

66. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014; 71(4): 505-8.

67. Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. Eur J Neurosci. 2014; 39(7): 1202-13.

68. Lippa CF, Hamos JE, Pulaski-Salo D, DeGennaro LJ, Drachman DA. Alzheimer's disease and aging: effects on perforant pathway perikarya and synapses. Neurobiol Aging. 1992; 13(3): 405-11.

69. Wang C, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Tan CC, Meng XF,

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

70. Nalivaeva NN, Turner AJ. AChE and the amyloid precursor protein (APP) - Cross-talk in Alzheimer's disease. Chem Biol Interact. 2016; doi: 10.1016/j.cbi.2016.04.009.

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