Alzheimer's Disease: The Effect of Nrf2 Signaling Pathway on Cell Death Caused by Oxidative Stress

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

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

[2]Departments of Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **16 Dec 2014** ***Accepted*****: 10 Jan 2015**

ABSTRACT

Introduction: There is an increasing prevalence of Alzheimer's disease (AD). Amyloid-beta deposition and neurotoxicity play an effective role in AD. Oxidative stress is thought to be central in the pathogenesis that leads to production of reactive oxygen species and causing damages of the macromolecules in target cells. It has been reported that the nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) is a key regulator of endogenous inducible defense systems in the body and increase the level of many antioxidants, including glutathione-s-transferase. Under oxidative damage conditions, Nrf2 translocates to the nucleus, binds to the antioxidant response element (ARE), and enhances sequence to initiate transcription of cytoprotective genes. This review focuses on cellular mechanisms of Nrf2 regulation and discusses the relationship between Nrf2 regulation and AD. ***Conclusion:*** In general, we suggest that Nrf2-ARE activation is a novel neuroprotective pathway that can be consider as a promising therapeutic strategy for the treatment of neurodegenerative disorders, such as AD.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Amyloid beta-Peptides
3. Oxidative Stress
4. Reactive Oxygen Species

*** *Corresponding Author:*** Sara Chavoshi-Nezhad

E-mail: *sara.chavoshinezhad@gmail.com*

بیماری آلزایمر: اثر مسیر سیگنالینگ Nrf2 روی مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو

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: ۲۵ آذر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۲۰ دی ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: یک شیوع روز افزونی از بیماری آلزایمر وجود دارد. رسوب آمیلوئید بتا و سمیت عصبی یک نقش مؤثری را در بیماری آلزایمر ایفاء می‌کنند. تصور می‌شود که استرس اکسیداتیو نقش اصلی را در بیماریی‌زایی دارد که منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و ایجاد آسیب‌هایی به ماکرومولکول‌ها در سلول‌های هدف می‌شود. گزارش شده است که فاکتور هسته‌ای اریتروئید۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2) یک تنظیم کنندهٔ کلیدی سیستم‌های دفاعی قابل القای داخلی در بدن است و سطح بسیاری از آنتی اکسیدان‌ها مانند گلوتاتیون S-ترانسفراز را افزایش می‌دهد. در شرایط آسیب اکسیداتیو، Nrf2 به هسته منتقل می‌شود و به عنصر پاسخ آنتی اکسیدان (ARE) متصل می‌شود و توالی را برای آغاز رونویسی از ژن‌های حفاظت کنندهٔ سلول افزایش می‌دهد. این مطالعهٔ مروری بر مکانیسم‌های سلولی تنظیم Nrf2 تمرکز می‌کند و در مورد ارتباط بین تنظیم Nrf2 و بیماری آلزایمر بحث می‌نماید. **نتیجه گیری:** به طور کلی ما پیشنهاد می‌کنیم که فعال‌سازی Nrf2-ARE یک مسیر محافظت‌کنندهٔ نورونی جدید است که می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی امید بخشی برای درمان اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی مانند بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود.

کلید واژه‌ها:
۱. بیماری آلزایمر
۲. پپتیدهای آمیلوئید بتا
۳. استرس اکسیداتیو
۴. گونه‌های اکسیژن فعال

* **نویسنده مسئول:** سارا چاوشی نژاد
آدرس الکترونیکی: *sara.chavoshinezhad@gmail.com*

مقدمه

گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[1] از قبیل رادیکال‌های سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و هیدروکسیل (OH^-) به طور مداوم در ارگانیسم‌های هوازی تولید می‌شوند. در شرایط فیزیولوژیکی سطح شکل‌گیری ROS در تعادل با ظرفیت آنتی اکسیدان سلول می‌باشد (۱). در صورتی که سلول به مدت طولانی در معرض استرس‌های محیطی مثل گرما، UV و غیره قرار بگیرد و یا در فعالیت سیستم دفاعی آنتی اکسیدان بدن اختلالی ایجاد شود، این تعادل به هم می‌خورد و سطح شکل‌گیری ROS بیشتر از ظرفیت آنتی اکسیدان بدن خواهد بود (۲). نتیجهٔ چنین حالتی ایجاد استرس اکسیداتیو و به دنبال آن آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA خواهد بود (۳، ۴). سیستم عصبی مرکزی (CNS)[2] به علت مصرف زیاد اکسیژن و دارا بودن مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع به استرس اکسیداتیو حساس می‌باشد.

استرس و آسیب اکسیداتیو در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های تخریب نورونی شامل بیماری آلزایمر (AD)[3]، پارکینسون (PD)[4] و هانتینگتون (HD)[5] شرکت می‌کنند (۷-۵). مسیر Nrf2-ARE[6,7] یک شاخص و تنظیم کنندهٔ اصلی استرس اکسیداتیو می‌باشد که توانایی تعدیل بیان صدها ژن آنتی اکسیدان و سم زدایی را دارد (۱۰-۸). این مسیر در تنظیم حالت ردوکس[8] سلولی نقش کلیدی را بازی می‌کند (۱). تحت شرایط هومئوستاتیک طبیعی، فاکتور رونویسی Nrf2 در سیتوپلاسم به وسیلهٔ Keap1 مهار می‌شود (۱۱، ۷) که به محض مواجهه با ROS، فاکتور Nrf2 از مهارکنندهٔ Keap1 جدا شده و به درون هسته منتقل می‌شود و در آنجا به ARE در ناحیهٔ پروموتور ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌های آنتی اکسیدان متصل می‌شود و تولید آنزیم‌های آنتی اکسیدان درونی را القاء می‌کند (۱۳-۱۱). این آنزیم‌ها شامل سوپراکسید دسموتاز (SOD)[9]، کاتالاز، پراکسی ردوکسین و غیره می باشند که در مقابله با ROS نقش مهمی را ایفاء می‌کنند (۱۴، ۴).

تغییرات دینامیک مسیر Nrf2-ARE در بیماری‌های تخریب نورونی گزارش شده است (۱۵). شواهد قانع کننده‌ای نشان می‌دهند که فعال کننده‌های مسیر Nrf2-ARE از قبیل ترت بوتیل هیدروکوینون(TBHQ)[10]، سولفوروفان (SFN)[11] و دی متیل فومارات (DMF)[12] قادرند استرس اکسیداتیو را در مدل‌های آزمایشگاهی بیماری‌های تخریب نورونی مختلف از قبیل AD، PD و HD مهار کنند و اثرات محافظت نورونی را در مقابل پاتولوژی این بیماری‌ها ارائه دهند (۱۸-۱۶). در این مطالعه ابتدا به بررسی استرس اکسیداتیو و ارتباط آن با بیماری آلزایمر می‌پردازیم و سپس به تغییرات مسیر محافظتی Nrf2-ARE در بیماری آلزایمر خواهیم پرداخت.

گونه‌های اکسیژن فعال و استرس اکسیداتیو

ROS مولکول‌های زیستی کوچکی می‌باشند که به صورت محصول طبیعی متابولیسم اکسیژن در ارگانیسم‌های هوازی تولید می‌شوند. ROS نقش فیزیولوژیکی مهمی را در مسیرهای پیام رسانی سلولی ایفاء می‌کند (۱۹)، اگرچه مواجههٔ طولانی مدت سلول‌ها با سطوح بالای ROS منجر به نکروز یا آپوپتوز می‌شود. چندین سیستم آنزیمی در تولید ROS درون سلولی شرکت می‌کنند که شامل NADPH اکسیداز[13] (۲۰)، اکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P450 (۱۱) و گزانتین اکسیداز[14] (۲۱) می‌باشند. تولید غیر آنزیمی ROS، در کمپلکس I و III زنجیرهٔ انتقال الکترون میتوکندری رخ می‌دهد (۲۲).

آنیون سوپراکسید به وسیلهٔ کاهش یک الکترون از اکسیژن تولید می‌شود و پیش ساز بسیاری از ROS ها است (۲۳). آنیون سوپراکسید می‌تواند با نیتریک اکسید واکنش داده و پراکسی نیتریک سمی را شکل دهد (۲۴). آنیون سوپراکسید توسط سوپراکسید دیسموتاز به اکسیژن و پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شود (۲۳). پراکسید هیدروژن می‌تواند از میان غشاهای زیستی انتشار یافته و سبب آسیب جدی به ماکرومولکول‌های ضروری سلول شود. پراکسید هیدروژن در حضور فلزاتی مثل آهن به رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار فعال تبدیل می‌شود که اکسید کننده‌ای قوی می‌باشند. به طور معمول گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و پراکسی ردوکسین‌ها، پراکسید هیدروژن را به آب کاهش می‌دهند (۱).

استرس اکسیداتیو نتیجهٔ عدم تعادل بین شکل‌گیری ROS و سیستم دفاع آنتی اکسیدان می‌باشد. اختلال در تعادل ردوکس سلولی به دلیل افزایش تولید ROS و یا اختلال در دفاع آنتی اکسیدان، در نهایت به تغییرات اکسیداتیو ماکرومولکول‌های زیستی شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA منجر می‌شود. مارکرهای زیستی مختلف جهت شناسایی آسیب اکسیداتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۵). از آنجایی که همهٔ غشاهای سلولی دارای دو لایه لیپید می‌باشند، بنابراین توسط عوامل اکسید کننده تحت تأثیر قرار گرفته و اکسیداسیون رخ می‌دهد. ROS به غشای سلول حمله نموده، لیپیدها را اکسید کرده و مالوندی آلدئید (MDA)[15]، لیپید هیدروکسی پراکسیدها، ایزوپروستان‌ها و تیوباربیتوریک اسید باز فعال (TBARS)[16] را ایجاد می‌نماید (۲۶). MDA، یک آلدئید فعال است که میزان آن در استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد. TBARS در اثر پراکسیداسیون لیپیدها ایجاد می‌شود (۲۷). همچنین ROS به پروتئین‌ها حمله می‌کند و باعث شکل گیری کربونیل‌های پروتئین شده و سبب از بین رفتن عملکرد آن‌ها می‌شود (۲۸). گوانین، باز مستعد در برابر استرس اکسیداتیو می‌باشد.

[1] Reactive oxygen species (ROS)
[2] Central nervous system (CNS)
[3] Alzheimer's disease (AD)
[4] Parkinson's disease (PD)
[5] Huntington disease (HD)
[6] Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)
[7] Antioxidant response element (ARE)
[8] Reduction and oxidation (Redox)
[9] Superoxide dismutase (SOD)
[10] Tert-butylhydroquinone (TBHQ)
[11] Sulforaphane (SFN)
[12] Dimethyl Fumarate (DMF)
[13] NADPH oxidase
[14] Xanthine oxidase
[15] Malondialdehyde (MDA)
[16] Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)

میزان بیان ۸ -هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OHdG)[17] در مغز می‌تواند برای اندازه گیری آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک استفاده شود (۲). سنجش میزان 8-OHdG در مغز بیماران نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو در نوکلئوتیدها منجر به تغییرات در بازهای پورین و پریمیدین می‌شود. DNA ی میتوکندری به استرس القاء شده توسط ROS بسیار حساس است زیرا در نزدیکی جایگاه تولید ROS قرار گرفته است و حذف‌هایی در DNA، منجر به عدم عملکرد میتوکندری می‌شود (۲۹، ۳۰).

نقش محافظتی مسیر Nrf2-ARE در برابر استرس اکسیداتیو

به منظور حفظ تعادل ردوکس، سلول‌ها با تنوعی از آنزیم‌های آنتی اکسیدان مجهز شده‌اند. تولید این آنزیم‌های محافظ سلولی به محض مواجهه با ROS از طریق یک مکانیسم تنظیم شده در سطح رونویسی القاء می‌شوند (۳۱). ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های دخیل در سم زدایی ROS، در ناحیهٔ پروموتور خود بر سر توالی ARE با Nrf2 رقابت می‌کنند. این ژن‌ها توسط فاکتور رونویسی Nrf2 فعال می‌شوند، Nrf2 به محض مواجهه با الکتروفیل‌ها یا ROS به درون هسته منتقل می‌شود و رونویسی از ژن آنزیم آنتی اکسیدان را فعال می‌کند (۱۱، ۳۲-۳۴).

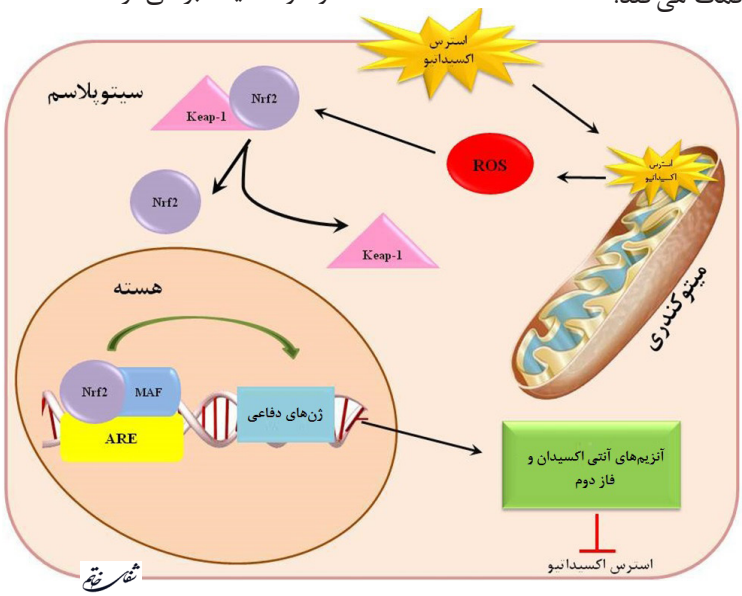
الف. تنظیم مسیر Nrf2-ARE

Nrf2 یک فاکتور رونویسی متعلق به خانوادهٔ پروتئینی زیپ لوسینی بازی (bZip)[18] است و توسط ژن NFE2L2 کد می‌شود. Nrf2 در همهٔ بافت‌ها بیان می‌شود اما بیشترین بیان آن در مغز، کلیه، ماهیچه، شش، قلب و کبد می‌باشد. Nrf2 دارای شش ناحیهٔ بسیار حفاظت شده به نام دومین‌های Neh[19] است. دومین Neh1 به Nrf2 اجازهٔ هترودایمر شدن با پروتئین‌های کوچک MAF را می‌دهد. دومین Neh2 به اتصال Nrf2 به پروتئین سرکوبگر Keap1 کمک می‌کند.

Neh3 احتمالاً نقشی را در پایداری پروتئین Nrf2 بازی می‌کند و ممکن است که به عنوان یک دومین فعال کنندهٔ رونویسی فعالیت کند، دومین‌های Neh4 و Neh5 به پروتئین اتصال یابنده به عنصر پاسخ cAMP (CRE)[20] متصل می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف Nrf2 را فعال می‌کند. ناحیهٔ Neh6 موجب دژنره شدن این فاکتور می‌شود (۳۵، ۳۶). تحت شرایط هومئوستاتیک و بدون استرس، Nrf2 در داخل سیتوپلاسم به پروتئین سرکوبگر Keap1 متصل است و موجب تخریب پروتئوزومی آن می‌شود که به این طریق فعالیت و انتقال آن به هسته مهار می‌گردد (۳۷).

هنگامی که سلول‌ها در معرض استرس اکسیداتیو و مقادیر زیاد ROS قرار می‌گیرند، اکسیداسیون بقایای سیستئین کلیدی در پروتئین Keap1 افزایش می‌یابد که این تغییرات ساختمانی توانایی اتصال Keap1 را به Nrf2 ضعیف می‌کند (۳۸، ۳۹). سرانجام برهم کنش بین Keap1 و Nrf2 از هم گسسته می‌شود و منجر به تخریب پروتئوزومی کاهش یافته Nrf2، تجمع فاکتور رونویسی Nrf2 در سیتوپلاسم و انتقال آن به داخل هسته می‌گردد. بعد از اینکه Nrf2 به داخل هسته منتقل شد با پروتئین‌های کوچک MAF تشکیل هترودایمر می‌دهد و به توالی ARE در پروموتور ژن‌های هدف متصل می‌شود و رونویسی از آن‌ها را فعال می‌کند (۴۰).

در این شرایط که سلول با محصولات اکسیداتیو مقابله می‌کند، یک لوپ فیدبک منفی جهت خاموشی این مسیر برای جلوگیری از فعالیت زیاد آن در سلول آغاز می‌شود (تصویر ۱). در واقع توالی ARE در ناحیهٔ پروموتور ژن‌های Keap1، Cul3 و Rbx1 نیز قرار دارد و فعالیت Nrf2 بیان کمپلکس Rbx1-Cul3-Keap1 را افزایش می‌دهد. این کمپلکس در جداسازی Nrf2 از هسته، انتقال آن به داخل سیتوپلاسم و تخریب سریع آن عمل می‌کند (۴۱-۴۳) و به این طریق سلول به شرایط هومئوستاتیک بر می‌گردد.



تصویر ۱- مسیر حفاظتی Nrf2-ARE: هنگامی که سلول‌ها در معرض استرس اکسیداتیو و مقادیر زیاد ROS قرار می‌گیرند، توانایی اتصال Keap1 را به Nrf2 ضعیف می‌کند. برهم کنش بین Keap1 و Nrf2 از هم پاشیده و منجر به تجمع فاکتور رونویسی Nrf2 در سیتوپلاسم و انتقال آن به داخل هسته می‌شود. بعد از اینکه Nrf2 به داخل هسته منتقل شد با پروتئین‌های کوچک MAF تشکیل هترودایمر می‌دهد و به توالی ARE در پروموتور ژن‌های هدف متصل می‌شود و رونویسی از آن‌ها را فعال می‌کند.

[17] 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG)
[18] Basic-Leucine zipper protein (bZip)
[19] NRF2-ECH homology (Neh)
[20] cAMP response element (CRE)

ب. هدف‌های پایین دست مسیر Nrf2-ARE

ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌های آنتی اکسیدان که هدف‌های پایین دست این مسیر می‌باشند شامل موارد زیر هستند:

- ۱) آنزیم SOD که در انسان سه فرم از آن شناخته شده است: SOD1 که درسیتوپلاسم یافت می‌شود، SOD2 که در میتوکندری حضور دارد و SOD3 که در فضای خارج سلولی است. مرکز فعال SOD1 و SOD3 حاوی مس و روی و SOD2 حاوی منگنز است. آنزیم SOD اولین خط دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو می‌باشد و دیسموتاسیون آنیون سوپراکسید را به مولکول اکسیژن و پراکسید هیدروژن کاتالیز می‌کند (۱).
- ۲) آنزیم کاتالاز یکی از آنزیم‌های آنتی اکسیدان مهم داخل سلولی است که در تجزیهٔ پراکسید هیدروژن به آب و اکسیژن عمل می‌کند (۴۴).
- ۳) آنزیم پراکسی ردوکسین (Prx)[21] که در تخریب هیدروژن پراکسید و پراکسی نیتریت نقش دارد (۴۴).
- ۴) آنزیم هم اکسیژناز (HO-1) که مرحلهٔ محدود کنندهٔ سرعت از کاتابولیسم هم را کاتالیز می‌کند و در شکستن هم به آهن، مونواکسید کربن و بیلی‌وردین[22] نقش دارد (۴۵). هم اکسیژناز-۱ در پاسخ به استرس مانند استرس اکسیداتیو، هیپوکسی، تأثیر فلزات سنگین، سیتوکین‌ها و غیره القاء می‌شود. و به تازگی به عنوان یک فاکتور مهم دخیل در مسیرهای آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپوپتوز مطرح شده است (۴۶، ۴۷).
- ۵) آنزیم NADPH کینون اکسیدو ردوکتاز (NQO1)[23] موجب کاهش کینون به هیدروکینون می‌شود و به این طریق از شکل گیری رادیکال‌های آزاد ناشی از مشتقات کینون جلوگیری می‌کند (۴۵).
- ۶) سیستم گلوتاتیون (GSH)[24] یکی از مهم ترین سیستم‌های آنتی اکسیدان برای بسیاری از انواع بافت‌ها در بدن است. GSH می‌تواند انواع گونه‌های اکسیداتیو از قبیل سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسی نیتریت را حذف کند (۴۸).

نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری تخریب نورونی است که به وسیلهٔ فقدان حافظه و ادراک تشخیص داده می‌شود و این زوال حافظه در عملکرد روزانه و زندگی فرد دخیل می‌باشد. امروزه این بیماری در کشورهای صنعتی با یک سرعت هشدار دهنده در حال افزایش است (۴۹). به نظر می‌رسد عامل اصلی کاهش شناختی و از دست دادن حافظهٔ کوتاه مدت در بیماری آلزایمر، تخریب نورون‌های کولینرژیک در هیپوکامپ و قشر باشد. مغز بیماران AD دچار کمبود استیل کولین است (۵۰).

استیل کولین یک ناقل عصبی[25] مهم است که موجب تسهیل در یادگیری می‌شود (۵۱). تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی متشکل از رسوب پروتئین آمیلوئیدی بتا (Aβ)[26] در خارج سلول و رشته‌های در هم تنیدهٔ داخل نورونی متشکل از رشته‌های حاوی فرم فسفریلهٔ پروتئین میکروتوبولی تائو[27] از شاخصه‌های اصلی این بیماری می‌باشند (۵۲). در هر دو شکل بیماری، رسوب‌ها شامل تجمع پروتئین‌ها با تاخوردگی اشتباه[28] می‌باشند. این رسوب‌ها در مغز افراد طبیعی نیز در ابعاد بسیار کم دیده شده‌اند. پردازش تغییر یافتهٔ پروتئین آمیلوئید از پیش سازش APP[29] عامل اصلی بیماریزایی AD در نظر گرفته می‌شود (۵۳).

APP یک پروتئین عرض غشایی با عملکرد ناشناخته است که در انواع سلول‌ها مانند نورون‌ها وجود دارد (۵۴) و به پروتئین‌های شبه APP مانند APL1[30] و APL2 متصل می‌شود (۵۵). APP می‌تواند توسط آنزیم‌های γ-سکرتاز[31] و β-سکرتاز[32] پروتئولیز شود که منجر به تولید پپتیدهایی با ۳۸ تا ۴۳ اسید آمینه می‌گردد (آمیلوئید ساز). این پلاک‌های آمیلوئیدی به عنوان شاخصهٔ بیماری آلزایمر می‌باشند. در ابتدا β-سکرتاز پیشرفت این پپتیدهای سمی را مهار می‌نماید و منجر به شکستن توالی Aβ می‌شود (مسیر غیر آمیلوئید ساز)-(۵۶، ۵۷). فعالیت بیولوژیکی Aβ وابسته به تغییر شکل فضایی این پروتئین می‌باشد. مونومرهای Aβ1-42 دارای شکل فضایی مارپیچ یا α -هلیکس[33] می‌باشند و رشد نورونی را تحریک می‌کنند (۵۸).

تغییر این حالت به شکل فضایی صفحهٔ بتا[34] منجر به تجمع فیبریل‌ها می‌شود و ایجاد حالت سمیت در سلول می‌نماید (۵۹) در بررسی‌های ژنتیکی انواع خاص و نادر بیماری آلزایمر، جهش ژن APP و سایر ژن‌های کنترل کنندهٔ پردازش آمیلوئید گزارش شده‌اند (۶۰، ۶۱). بررسی‌هایی که بر روی موتان‌های APP صورت گرفته‌اند، نشان می‌دهند که پرسنیلین ۱ (PS1)[35] و پرسنیلین ۲ (PS2) به عنوان یک عامل مهم در تعداد کمی از بیماران AD می‌باشند اما برای بیشتر نمونه‌های AD، فاکتورهای ایجاد کننده ناشناخته است (۶۲، ۶۳).

علاوه بر تجمع و رسوب پپتید Aβ در پلاک‌های نورونی و هایپر فسفریله شدن پروتئین تائو، فاکتورهای پاتوفیزیولوژیکی دیگری مانند اختلال عملکردی میتوکندری، التهاب، اختلال سیکل سلولی، اختلال در انتقال سلولی و تخریب اکسیداتیو هم در شروع و پیشرفت بیماری مؤثرند (۶۴-۶۶).

[21] Peroxy redoxine (Prx)
[22] Biliverdin
[23] NADPH: Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1)
[24] Glutathione
[25] Neurotransmitter
[26] Amyloid Beta (Aβ)
[27] Tau
[28] Misfolding
[29] Amyloid precursor protein (APP)
[30] Amyloid precursor-like protein (APL)
[31] γ-Secretase
[32] β-Secretase
[33] α-Helix
[34] β-Sheet
[35] Presenilin 1

سیستم عصبی مرکزی به دلیل مصرف بالای اکسیژن، غلظت پایین آنتی اکسیدان‌ها، غلظت بالای لیپیدهای اشباع نشده و فلزات، بیشترین حساسیت را نسبت به استرس اکسیداتیو دارد (۲۹).

مطالعات اخیر نشان دادند که ارتباط تنگاتنگی بین استرس اکسیداتیو و مرگ نورونی وجود دارد و تخریب نورونی می‌تواند بیانگر افزایش مارکرهای آسیب اکسیداتیو و همچنین کاهش قدرت دفاعی آنتی اکسیدان در بیماری‌های تخریب نورونی همچون آلزایمر باشد (۶۹-۶۷). شواهد بسیاری ارتباط بین بیماری آلزایمر و استرس اکسیداتیو را گزارش نموده‌اند. در مغز بیماران مبتلا به AD، فلزاتی همچون آهن، آلومینیوم، جیوه و مس بیشتر است که قادرند تولید رادیکال‌های آزاد را تحریک کنند و یک منبع مهم تولید ROS می‌باشند. این رادیکال‌ها در هیپوکامپ و قشر مغزی و هستهٔ قاعده‌ای تجمع یافته و لوکالیزه می‌شوند (۷۲-۷۰).

برهم کنش‌های غیر طبیعی فلزات سنگین مغزی با NFTs Aβ (۷۵-۷۳) و سلول‌های گلیال فعال شده همچنین به عنوان منابع بالقوه استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شوند (۷۸-۷۶). بر هم کنش غیر طبیعی Aβ با فلزات به ویژه مس، روی و آهن به تولید پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل و پیرو آن تولید اشکال Aβ اکسید شده و متصل بهم منجر می‌گردد (۷۹، ۷۵، ۷۳). از سوی دیگر نشان‌گرهای زیستی[36] برای اکسیداسیون پروتئین نشان می‌دهند که پروتئین‌های جدا شده از مغز افراد مبتلا به AD در مقایسه با پروتئین‌های مغز افراد سالم همسن، بیشتر اکسید شده‌اند و این پروتئین‌ها در نواحی با تخریب نورونی شدید بیشتر یافت می‌شوند (۸۰).

آسیب اکسیداتیو پروتئین اغلب غیرقابل برگشت است و پروتئین‌های اکسید شده عملکرد خود را از دست می‌دهند و تمایل به تجمع دارند. این تجمعات پروتئینی برای سلول‌ها سمی هستند و در پاتولوژی مشاهده شده است که در این بیماری نقش دارند (۸۲، ۸۱). یک مثال آن در مورد پروتئین DJ-1 صادق است. تحت شرایط طبیعی، DJ-1 به عنوان چاپرون[37] عمل می‌کند و از تاخوردگی اشتباه و تجمع پروتئین‌هایی از قبیل تائو جلوگیری می‌کند (۸۳). در بافت مغزی افراد مبتلا به AD، ایزوفرم‌های مختلف اکسید شده از این پروتئین یافت می‌شود که بسیاری از این ایزوفرم‌ها غیر عملکردی هستند (۸۴). تغییرات اکسیداتیو DJ-1 منجر به تجمع پروتئین DJ-1 و کاهش عملکرد چاپرونی آن می‌گردد (۸۶، ۸۵، ۸۳).

در مغز افراد مبتلا به AD، بیان DJ-1 افزایش می‌یابد و با تائو فسفریله در NFTs قرار می‌گیرد (۸۵، ۸۳). علاوه بر این مارکرهای اکسیداسیون DNA در افراد مبتلا به AD در مقایسه با افراد سالم همسن افزایش می‌یابد. در مغز افراد مبتلا به AD، آسیب اکسیداتیو DNA میتوکندریایی و DNA هسته‌ایی افزایش می‌یابد (۸۸، ۸۷). استرس اکسیداتیو همچنین منجر به کاهش سنتز RNA، آسیب اکسیداتیو RNA و در نهایت تخریب سنتز پروتئین در مغز بیماران مبتلا به AD می‌شود (۹۰، ۸۹). مطالعات مختلف نشان دادند که پراکسیداسیون لیپید در مغز بیماران مبتلا به AD افزایش می‌یابد و موجب ایجاد مقدار زیادی از آلدئیدها و به طور خاص ۴-هیدروکسی آلکنال[38] که محصول اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع است، می‌شود (۹۲، ۹۱، ۸۰).

آستروسیت‌های کنش پذیر و میکروگلیاهای فعال شده با پلاک‌های Aβ مرتبط هستند و به نظر می‌رسد که هر دو آن‌ها در استرس اکسیداتیو مشاهده شده در بیماران آلزایمری شرکت می‌کنند. مطالعات آسیب نورونی نشان دادند که بیان نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS)[39] و NADPH اکسیداز به ویژه در سلول‌های آستروسیت و یا میکروگلیاهایی که در ارتباط با پلاک‌های Aβ هستند افزایش می‌یابد (۹۴، ۹۳). القای بیان iNOS در سلول‌های گلیال به آزاد سازی بیشتر نیتریک اکسید و استرس نیتراتیو[40] منجر می‌گردد (۹۶، ۹۵). نقش استرس اکسیداتیو در پاتولوژی AD آشکار است و به نظر می‌رسد که یک رویداد اولیه در تکوین آن است (۲۲).

در مدل‌های موشی AD، افزایش سطح مارکرهای استرس اکسیداتیو در پلاسما و ادرار آن‌ها قبل از شکل گیری پلاک رخ می‌دهد (۶۳). استرس اکسیداتیو به عنوان یک محصول فعالیت میتوکندری بوده و در ارتباط با تخریب نورونی و به ویژه AD می‌باشد (۹۷). در طول دورهٔ بیماری کاهش بارزی در میتوکندری‌های سالم و همچنین در میکروتوبول‌ها رخ می‌دهد (۹۸). گزارش شده است که مارکرهای استرس اکسیداتیو، حذف mtDNA[41] و ناهنجاری در ساختار میتوکندری، در دیوارهٔ عروق افراد دارای AD افزایش یافته است (۹۹).

تغییر در آنزیم‌های میتوکندریایی، ساختار میتوکندری، محل و تحرک آن‌ها در بیماری آلزایمر دخیل هستند (۹۷). در این بیماران سطوح آنزیم‌های میتوکندریایی مانند کمپلکس پیروات دهیدروژناز[42]، کمپلکس کتوگلوتارات دهیدروژناز[43] و سیتوکروم اکسیداز[44] کاهش یافته است. دانشمندان سیپریدهایی (سیتوپلاسم هیبرید) از تعدادی از بیماران AD ایجاد نموده، تکوین دادند و عملکرد میتوکندری را در این سیپریدها (روشی برای توضیح نقش اکسیدی سیتوکروم در AD و...) مطالعه کردند. این مطالعات بیان نمودند که در سیپریدهای میتوکندریایی جدا شده از این بیماران، تولید ROS افزایش یافته و فعالیت سیتوکروم اکسیداز کاهش می‌یابد.

ناهنجاری‌های میتوکندری شامل متورم شدن میتوکندری در سیپریدهای AD در مقایسه با سیپریدهای جدا شده از نمونه‌های کنترل، افزایش یافته است. این یافته‌ها نقش میتوکندری را در ایجاد استرس اکسیداتیو در AD تأیید می‌کند. مطالعات سلولی و بیوشیمیایی مدل‌های حیوانی گزارش کرده‌اند که موتان

[36] Biomarkers
[37] Chaperone
[38] 4- Hydroxy-alkenals
[39] Inducible nitric oxide synthase (iNOS)
[40] Nitrative stress
[41] Mitochondrial DNA or mtDNA
[42] Pyruvate dehydrogenase
[43] Ketoglutarate dehydrogenase complex
[44] Cytochrome oxidase

پروتئین‌هایی شامل PS ها، APP و Aβ با میتوکندری در ارتباط بوده و سبب آسیب‌های اکسیداتیو و عدم عملکرد میتوکندری در AD می‌شوند (۱۰۱، ۱۰۰). مطالعات اخیر بیان نموده‌اند که Aβ وارد میتوکندری شده و زنجیرهٔ انتقال الکترون میتوکندری را تخریب نموده و منجر به تولید ROS، مهار تولیدATP، عدم عملکرد میتوکندری و تخریب نورونی می‌گردد (۱۰۲).

مسیر Nrf2-ARE در بیماری آلزایمر

سیستم دفاع آنتی اکسیدان به طور متفاوت در افراد مبتلا به AD و مدل‌های موشی AD تغییر می‌یابد (۱۰۵-۱۰۳)، به عنوان مثال فعالیت کاتالاز در AD کاهش می‌یابد (۱۰۶) و فعالیت HO به طور منفی توسط APP تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۰۷). با این حال بیان HO در AD افزایش می‌یابد، سپس با NFTs لوکالیزه شده (۱۰۸) و NQO1 در مغز بیماران مبتلا به AD افزایش یافته و در آستروسیت‌ها قرار می‌گیرد (۱۰۹). علاوه بر این، افزایش بیان SOD1 در نورون‌های هرمی بزرگ که به فرایند تخریب در AD مستعد هستند، مشاهده می‌گردد (۱۱۰).

به تازگی پروفایل بیان Nrf2 در بافت مغزی AD مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱۱). در هیپوکامپ طبیعی، Nrf2 در سیتوپلاسم و به ویژه در هستهٔ نورون‌ها جمع می‌شود. در مغز بیماران مبتلا به AD، Nrf2 به طور برجسته در سیتوپلاسم نورون‌های هیپوکامپ لوکالیزه می‌گردد و جزء اصلی پلاک‌های Aβ و یا NFTs نمی‌باشد. اندازه گیری سطوح بیان Nrf2 هسته‌ایی به وسیلهٔ ایمونوبلاتینگ کاهش معنی‌داری را در افراد مبتلا به AD نشان داد (۱۱۱). این نتایج نشان می‌دهد که رونویسی با واسطهٔ Nrf2 در نورون‌های AD، علی‌رغم حضور استرس اکسیداتیو القاء نمی‌شود (۱۱۱).

مطالعات انجام شده با استفاده از موش ترانسژنیک APP/PS1 یک کاهشی را در پروتئین‌های هدف Nrf2-ARE نشان داد (۱۱۲). از آنجا که استرس اکسیداتیو در پاتوژنز ADنقش کلیدی ایفاء می‌کند و می‌تواند مسیر Nrf2 را فعال کند، هنوز مشخص نیست که پاتولوژی AD توسط کاهش در انتقال هسته‌ایی Nrf2 ایجاد می‌شود و یا نتیجهٔ مرگ نورونی القاء شده توسط Aβ است. به منظور کشف آن لازم است که فعالیت و بیان Nrf2 در مراحل اولیهٔ AD مورد بررسی قرار گیرد. با این وجود این یافته‌ها نشان می‌دهند که مسیر Nrf2/ARE در AD تخریب می‌شود و حداقل بخشی از پاتولوژی این بیماری را شکل می‌دهد (۴۵). شکل گیری DJ-1 غیر عملکردی در AD ممکن است در کاهش این مسیر در طول بیماری زایی این بیماری نقش داشته باشد.

از آنجا که پروتئین DJ-1 به طور طبیعی فاکتور Nrf2 را پایدار می‌کند و از برهم کنش با Keap1 و پیرو آن تخریب پروتئوزومی آن جلوگیری می‌کند (۱)، به تازگی مطالعات، ارزش درمانی مسیر Nrf2-ARE را در مدل‌های AD نشان دادند. بالا بردن فعالیت Nrf2 به وسیلهٔ TBHQ و یا بیان بیش از حد Nrf2 از طریق انتقال ژن با واسطهٔ آدنوویروس محافظت را در برابر مرگ نورونی القاء شده توسط Aβ1-42 القاء می‌کند (۱۱۲).

لازم به ذکر است که انتقال حامل‌های لنتی ویروسی کد کنندهٔ Nrf2 به درون هیپوکامپ موش APP/PS1، نقایص یادگیری را بهبود می‌بخشند (۴۵). در مطالعهٔ دیگری گزارش شد که TBHQ در موش‌های صحرایی مدل AD می‌تواند تجمع Aβ و مرگ سلولی القاء شده توسط Aβ را کاهش دهد (۱۱۳). این یافته‌ها نشان می‌دهند که فقدان فعالیت Nrf2 ممکن است پاتولوژی مربوط به آمیلوئید را شدت بخشند (۴۵).

نتیجه گیری

به طور کلی مطالعات مختلف نقش مسیر Nrf2-ARE را در آسیب‌های مختلف در محافظت در برابر توکسیک‌های مختلف و استرس‌های اکسیداتیو تأیید کرده‌اند. فعالیت مسیر Nrf2-ARE در AD کاهش می‌یابد. ترکیبات طبیعی و مصنوعی مختلف جهت القای آنزیم‌های آنتی اکسیدان با واسطهٔ Nrf2 شناخته شده‌اند که شامل TBHQ، سولفوروفان و دی متیل فومارات می‌باشند و اثرات محافظتی آن‌ها در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر ثابت شده است. این ترکیبات در کاهش استرس اکسیداتیو و سمیت القاء شده توسط Aβ نقش دارند.

القاء کننده‌های مسیر Nrf2 به طور گسترده در دسترس هستند و توانایی عبور از سد خونی -مغزی را دارند. بنابراین فعالسازی این مسیر می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی بالقوه جهت بهبود این بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۴۵). روش‌های دیگر فعالسازی این مسیر شامل ناک اوت Keap1 و یا بیان بیش از حد Nrf2 و فعالسازی کینازهای بالا دست این مسیر مانند پروتئین کینازC (PKC)[45]، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)[46] و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (MAPK) که در فسفوریلاسیون Nrf2 و جدا شدن آن از Keap1 نقش دارند، می‌توانند به عنوان روش‌های درمانی مفید و امید بخش در بیماری آلزایمر پیشنهاد گردند؛ البته تحقیقات بیشتر در زمینهٔ شناخت و بررسی سایر مسیرهای مولکولی وابسته به مسیر Nrf2 جهت کشف روش‌های کارآمدتر برای درمان این بیماری لازم است.

[45] Protein kinase C
[46] Phosphatidyl inositol 3-kinase

منابع

1. de Vries HE, Witte M, Hondius D, Rozemuller AJ, Drukarch B, Hoozemans J, et al. Nrf2-induced antioxidant protection: a promising target to counteract ROS-mediated damage in neurodegenerative disease? Free Radic Biol Med. 2008; 45(10): 1375-83.

2. Kumar H, Kim IS, More SV, Kim BW, Choi DK. Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. Nat Prod Rep. 2014; 31(1): 109-39.

3. 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(2-3): 147-55.

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

5. Johnson JA, Johnson DA, Kraft AD, Calkins MJ, Jakel RJ, Vargas MR, et al. The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1147: 61-9.

6. Lee JM, Calkins MJ, Chan K, Kan YW, Johnson JA. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. J Biol Chem. 2003; 278(14): 12029-38.

7. Shih AY, Johnson DA, Wong G, Kraft AD, Jiang L, Erb H, et al. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. J Neurosci. 2003; 23(8): 3394-406.

8. Browne SE, Beal MF. Oxidative damage in Huntington's disease pathogenesis. Antioxidants & Redox Signaling. 2006; 8(11-12): 2061-73.

9. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. Mov Disord. 1998; 13 Suppl 1: 24-34.

10. Moreira PI, Siedlak SL, Aliev G, Zhu X, Cash AD, Smith MA, et al. Oxidative stress mechanisms and potential therapeutics in Alzheimer disease. J Neural Transm. 2005; 112(7): 921-32.

11. Bernhardt R. Cytochrome P450: structure, function, and generation of reactive oxygen species. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1996; 127: 137-221.

12. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, O'Connor T, Yamamoto M. Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles. Genes Cells. 2003; 8(4): 379-91.

13. Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43: 233-60.

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

15. Gan L, Johnson JA. Oxidative damage and the Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative diseases. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(8): 1208-18.

16. Chen W, Sun Z, Wang XJ, Jiang T, Huang Z, Fang D, et al. Direct interaction between Nrf2 and p21(Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. Mol Cell. 2009; 34(6): 663-73.

17. Eftekharzadeh B, Maghsoudi N, Khodagholi F. Stabilization of transcription factor Nrf2 by tBHQ prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation in NT2N neurons. Biochimie. 2010; 92(3): 245-53.

18. Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, Reick C, Arning L, Saft C, et al. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. PLoS One. 2011; 6(1): e16172. doi: 10.1371/journal.pone.0016172.

19. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. Free Radic Biol Med. 2007; 42(2): 153-64.

20. Krause KH. Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. Jpn J Infect Dis. 2004; 57(5): S28-9.

21. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? Free Radic Biol Med. 2002; 33(6): 774-97.

22. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. J Physiol. 2003; 552(Pt 2): 335-44.

23. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. Annu Rev Biochem. 1995; 64: 97-112.

24. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007;

87(1): 315-424.

25. Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. Free Radic Biol Med. 2002; 32(9): 797-803.

26. Agil A, Duran R, Barrero F, Morales B, Arauzo M, Alba F, et al. Plasma lipid peroxidation in sporadic Parkinson's disease. Role of the L-dopa. J Neurol Sci. 2006; 240(1-2): 31-6.

27. 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; 93(6): 2312-6.

28. 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; 4(1): 27-31.

29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr Rev. 2012; 70(5): 257-65.
30. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(8): 1240-7.

31. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007; 47: 89-116.

32. Itoh K, Tong KI, Yamamoto M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles. Free Radic Biol Med. 2004; 36(10): 1208-13.

33. Kobayashi M, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. Adv Enzyme Regul. 2006; 46: 113-40.

34. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. Trends Mol Med. 2004; 10(11): 549-57.

35. Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. Arch Toxicol. 2011; 85(4): 241-72.

36. Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Wakabayashi N. Keap1, the sensor for electrophiles and oxidants that regulates the phase 2 response, is a zinc metalloprotein. Biochemistry. 2005; 44(18): 6889-99.

37. Stewart D, Killeen E, Naquin R, Alam S, Alam J. Degradation of transcription factor Nrf2 via the ubiquitin-proteasome pathway and stabilization by cadmium. J Biol Chem. 2003; 278(4): 2396-402.

38. Yuan X, Xu C, Pan Z, Keum YS, Kim JH, Shen G, et al. Butylated hydroxyanisole regulates ARE-mediated gene expression via Nrf2 coupled with ERK and JNK signaling pathway in HepG2 cells. Mol Carcinog. 2006; 45(11): 841-50.

39. Zhang DD, Lo SC, Sun Z, Habib GM, Lieberman MW, Hannink M. Ubiquitination of Keap1, a BTB-Kelch substrate adaptor protein for Cul3, targets Keap1 for degradation by a proteasome-independent pathway. J Biol Chem. 2005; 280(34): 30091-9.

40. Itoh K, Igarashi K, Hayashi N, Nishizawa M, Yamamoto M. Cloning and characterization of a novel erythroid cell-derived CNC family transcription factor heterodimerizing with the small Maf family proteins. Mol Cell Biol. 1995; 15(8): 4184-93.

41. Kaspar JW, Jaiswal AK. An autoregulatory loop between Nrf2 and Cul3-Rbx1 controls their cellular abundance. J Biol Chem. 2010; 285(28): 21349-58.

42. Lee OH, Jain AK, Papusha V, Jaiswal AK. An auto-regulatory loop between stress sensors INrf2 and Nrf2 controls their cellular abundance. J Biol Chem. 2007; 282(50): 36412-20.

43. Sun Z, Zhang S, Chan JY, Zhang DD. Keap1 controls postinduction repression of the Nrf2-mediated antioxidant response by escorting nuclear export of Nrf2. Mol Cell Biol. 2007; 27(18): 6334-49.

44. Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. Free Radic Biol Med. 2005; 38(12): 1543-52.

45. Zhang M, An C, Gao Y, Leak RK, Chen J, Zhang F. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection. Prog Neurobiol. 2013; 100: 30-47.

46. Bauer M, Bauer I. Heme oxygenase-1: redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2002; 4(5): 749-58.

47. Schipper HM, Song W, Zukor H, Hascalovici JR, Zeligman D. Heme oxygenase-1 and neurodegeneration: expanding frontiers of engagement. J Neurochem. 2009; 110(2): 469-85.

48. Aoyama K, Watabe M, Nakaki T. Regulation of neuronal glutathione synthesis. J Pharmacol Sci. 2008;

108(3): 227-38.

49. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2010; 362(4): 329-44.
50. Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, Lane R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? Curr Med Res Opin. 2009; 25(10): 2439-46.

51. 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.

52. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83(13): 4913-7.

53. Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptides. Peptides. 2002; 23(7): 1285-97.

54. Lee SH, Kim Y, Kim HY, Kim YH, Kim MS, Kong JY, et al. Aminostyrylbenzofuran directly reduces oligomeric amyloid-beta and reverses cognitive deficits in Alzheimer transgenic mice. PLoS One. 2014; 9(4): e95733. doi: 10.1371/journal.pone.0095733.

55. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 2006; 368(9533): 387-403.

56. Aydin D, Weyer SW, Muller UC. Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models. Exp Brain Res. 2012; 217(3-4): 423-34.

57. Lichtenthaler SF, Haass C, Steiner H. Regulated intramembrane proteolysis--lessons from amyloid precursor protein processing. J Neurochem. 2011; 117(5): 779-96.

58. Zheng H, Koo EH. Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. Mol Neurodegener. 2011; 6(1): 27. doi: 10.1186/1750-1326-6-27.

59. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006; 314(5800): 777-81.

60. Hanger DP, Brion JP, Gallo JM, Cairns NJ, Luthert PJ, Anderton BH. Tau in Alzheimer's disease and Down's syndrome is insoluble and abnormally phosphorylated. Biochem J. 1991; 275 (Pt 1): 99-104.

61. 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 U S A. 1985; 82(12): 4245-9.

62. Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 1998; 19(1): 33-6.

63. Pratico D, Sung S. Lipid peroxidation and oxidative imbalance: early functional events in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2004; 6(2): 171-5.

64. Kim EJ, Kwon KJ, Park JY, Lee SH, Moon CH, Baik EJ. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on LPS-induced neuronal death in mixed cortical neurons: associated with iNOS and COX-2. Brain Res. 2002; 941(1-2): 1-10.

65. Matsuoka Y, Kitamura Y, Takahashi H, Tooyama I, Kimura H, Gebicke-Haerter PJ, et al. Interferon-gamma plus lipopolysaccharide induction of delayed neuronal apoptosis in rat hippocampus. Neurochem Int. 1999; 34(2): 91-9.

66. Peers C, Dallas ML, Boycott HE, Scragg JL, Pearson HA, Boyle JP. Hypoxia and neurodegeneration. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1177: 169-77.

67. Cui K, Luo X, Xu K, Ven Murthy MR. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 28(5): 771-99.

68. Konishi T. Brain oxidative stress as basic target of antioxidant traditional oriental medicines. Neurochem Res. 2009; 34(4): 711-6.

69. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. Mutat Res. 2009; 674(1-2): 137-47.

70. Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Aliev G, Cash AD, Honda K, et al. Alzheimer disease: evidence for a central pathogenic role of iron-mediated reactive oxygen species. J Alzheimers Dis. 2004; 6(2): 165-9.

71. Honda K, Casadesus G, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1012: 179-82.

72. Smith MA, Harris PL, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(18): 9866-8.

73. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 2003; 26(4): 207-14.

74. Doraiswamy PM, Finefrock AE. Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. Lancet Neurol. 2004; 3(7): 431-4.
75. Huang X, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI, Rogers JT. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1012: 153-63.

76. Colton CA, Chernyshev ON, Gilbert DL, Vitek MP. Microglial contribution to oxidative stress in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2000; 899: 292-307.

77. Colton CA, Gilbert DL. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. FEBS Lett. 1987; 223(2): 284-8.

78. Eckert A, Keil U, Marques CA, Bonert A, Frey C, Schussel K, et al. Mitochondrial dysfunction, apoptotic cell death, and Alzheimer's disease. Biochem Pharmacol. 2003; 66(8): 1627-34.

79. Head E, Garzon-Rodriguez W, Johnson JK, Lott IT, Cotman CW, Glabe C. Oxidation of Abeta and plaque biogenesis in Alzheimer's disease and Down syndrome. Neurobiol Dis. 2001; 8(5): 792-806.

80. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Protein oxidation and lipid peroxidation in brain of subjects with Alzheimer's disease: insights into mechanism of neurodegeneration from redox proteomics. Antioxid Redox Signal. 2006; 8(11-12): 2021-37.

81. Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ. Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease. Int J Biochem Cell Biol. 2004; 36(12): 2519-30.

82. Grune T, Merker K, Sandig G, Davies KJ. Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 305(3): 709-18.

83. Kumaran R, Kingsbury A, Coulter I, Lashley T, Williams D, de Silva R, et al. DJ-1 (PARK7) is associated with 3R and 4R tau neuronal and glial inclusions in neurodegenerative disorders. Neurobiol Dis. 2007; 28(1): 122-32.

84. Choi J, Sullards MC, Olzmann JA, Rees HD, Weintraub ST, Bostwick DE, et al. Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. J Biol Chem. 2006; 281(16): 10816-24.

85. Rizzu P, Hinkle DA, Zhukareva V, Bonifati V, Severijnen LA, Martinez D, et al. DJ-1 colocalizes with tau inclusions: a link between parkinsonism and dementia. Ann Neurol. 2004; 55(1): 113-8.

86. Zhou W, Zhu M, Wilson MA, Petsko GA, Fink AL. The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. J Mol Biol. 2006; 356(4): 1036-48.

87. Mecocci P, Mac Garvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1994; 36(5): 747-51.

88. Wang J, Xiong S, Xie C, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. J Neurochem. 2005; 93(4): 953-62.

89. Ding Q, Markesbery WR, Cecarini V, Keller JN. Decreased RNA, and increased RNA oxidation, in ribosomes from early Alzheimer's disease. Neurochem Res. 2006; 31(5): 705-10.

90. Nunomura A, Honda K, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Smith MA, et al. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. J Biomed Biotechnol. 2006; 2006(3): 82323.

91. Lovell MA, Ehmann WD, Mattson MP, Markesbery WR. Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 1997; 18(5): 457-61.

92. Volkel W, Sicilia T, Pahler A, Gsell W, Tatschner T, Jellinger K, et al. Increased brain levels of 4-hydroxy-2-nonenal glutathione conjugates in severe Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2006; 48(8): 679-86.

93. Lee SC, Dickson DW, Liu W, Brosnan CF. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 beta and interferon-gamma. J Neuroimmunol. 1993; 46(1-2): 19-24.

94. Shimohama S, Tanino H, Kawakami N, Okamura N, Kodama H, Yamaguchi T, et al. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains. Biochem Biophys Res Commun. 2000; 273(1): 5-9.

95. Smith MA, Richey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. J Neurosci. 1997; 17(8): 2653-7.

96. Wallace MN, Geddes JG, Farquhar DA, Masson MR. Nitric oxide synthase in reactive astrocytes adjacent to beta-amyloid plaques. Exp Neurol. 1997; 144(2): 266-72.

97. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. J Neurosci. 2001; 21(9): 3017-23.

98. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Generation of

superoxide by the mitochondrial Complex I. Biochim Biophys Acta. 2006; 1757(5-6): 553-61.
99. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. Hum Mol Genet. 2006; 15(9): 1437-49.

100. Reddy PH. Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases. Neuromolecular Med. 2008; 10(4): 291-315.

101. 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; 50(2): 423-37.

102. Rosales-Corral S, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Lopez-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. doi: 10.1155/2012/843649.

103. Geremia E, Baratta D, Zafarana S, Giordano R, Pinizzotto MR, La Rosa MG, et al. Antioxidant enzymatic systems in neuronal and glial cell-enriched fractions of rat brain during aging. Neurochem Res. 1990; 15(7):719-23.

104. Marcus DL, Strafaci JA, Freedman ML. Differential neuronal expression of manganese superoxide dismutase in Alzheimer's disease. Med Sci Monit. 2006; 12(1): BR8-14.

105. Marcus DL, Thomas C, Rodriguez C, Simberkoff K, Tsai JS, Strafaci JA, et al. Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. Exp Neurol. 1998; 150(1): 40-4.

106. Omar RA, Chyan YJ, Andorn AC, Poeggeler B, Robakis NK, Pappolla MA. Increased Expression but Reduced Activity of Antioxidant Enzymes in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 1999; 1(3): 139-45.

107. Takahashi M, Dore S, Ferris CD, Tomita T, Sawa A, Wolosker H, et al. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. Neuron. 2000; 28(2): 461-73.

108. Calabrese V, Sultana R, Scapagnini G, Guagliano E, Sapienza M, Bella R, et al. Nitrosative stress, cellular stress response, and thiol homeostasis in patients with Alzheimer's disease. Antioxid Redox Signal. 2006; 8(11-12): 1975-86.

109. SantaCruz KS, Yazlovitskaya E, Collins J, Johnson J, De Carli C. Regional NAD(P)H:quinone oxidoreductase activity in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004; 25(1): 63-9.

110. Delacourte A, Defossez A, Ceballos I, Nicole A, Sinet PM. Preferential localization of copper zinc superoxide dismutase in the vulnerable cortical neurons in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1988; 92(3): 247-53.

111. Ramsey CP, Glass CA, Montgomery MB, Lindl KA, Ritson GP, Chia LA, et al. Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases. J Neuropathol Exp Neurol. 2007; 66(1): 75-85.

112. Kanninen K, Malm TM, Jyrkkanen HK, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Tanila H, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. Mol Cell Neurosci. 2008; 39(3): 302-13.

113. Nouhi F, Tusi SK, Abdi A, Khodagholi F. Dietary supplementation with tBHQ, an Nrf2 stabilizer molecule, confers neuroprotection against apoptosis in amyloid beta-injected rat. Neurochem Res. 2011; 36(5): 870-8.