



پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی زیست‌شناسی - سلولی مولکولی

ارتباط چند شکلی های ژنتیکی *CAT C-262T* و
NQO1 C609T با خطر ابتلا به اختلال روانی
دوقطبی

به کوشش
الهه نهاوندی

استاد راهنما
دکتر ایرج سعادت

شهریور ۱۳۹۲




به نام خدا

اظهار نامه

اینجانب الهه نهاوندی دانشجوی رشته‌ی زیست شناسی گرایش سلولی مولکولی، واحد بین الملل اظهار می نمایم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهایی که از منابع دیگر استفاده کرده ام نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته ام. همچنین اظهار می نمایم که موضوع پایان نامه ام تکراری نیست. و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه شیراز دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه ی حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی: الهه نهاوندی

تاریخ و امضا:


۱۳۹۳/۰۷/۰۷

به نام خدا

ارتباط چند شکلی های ژنتیکی *CAT C-262T* و *NQO1 C609T* با خطر ابتلا

به اختلال روانی دوقطبی

به کوشش:

الیه نیاوندی

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه شیراز به عنوان

بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی:

زیست شناسی سلولی و مولکولی

از دانشگاه شیراز

شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: عالی

..... دکتر ایرج سعادت، دانشیار بخش زیست شناسی (رئیس کمیته)

..... دکتر مصطفی سعادت، استاد بخش زیست شناسی (استاد مشاور)

..... دکتر رضا یوسفی، استادیار بخش زیست شناسی (استاد مشاور)

..... دکتر راحله مسعودی، استادیار بخش زیست شناسی (داور متخصص داخلی)

شهریورماه ۱۳۹۲

تقدیم به

دو ستاره آسمان صبر و شکیبایی، پدر و مادر عزیزم، آنان که در طی طریق روزگار نوای
یاریشان همواره در خاطر من طنین افکن است و در زلال عاطفه‌شان چیزی بجز عشق و محبت
یافت نمی‌شود و تمامی آنان که در مکتبشان علم آموختم.

سپاسگزاری

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت‌های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند.

اینک که امیدوارانه با توشه‌ای از دانش به سوی فردا گام برمی‌دارم، لازم می‌دانم از استاد عزیز و گرامی، جناب آقای دکتر ایرج سعادت که همواره از راهنمایی‌های خوب ایشان بهره‌مند بوده‌ام، کمال تشکر را داشته باشم.

همچنین از جناب آقای دکتر مصطفی سعادت و جناب آقای دکتر رضا یوسفی به خاطر راهنمایی‌های مفید و مؤثرشان سپاسگزارم.

در پایان به خانواده عزیزم که در تمام لحظات زندگی از مهر بی‌دریغشان بهره‌مند بوده‌ام و همواره پشتیبانی مطمئن برای من بوده‌اند، صمیمانه‌ترین سپاس خود را تقدیم می‌کنم.

چکیده

ارتباط چند شکلی های ژنتیکی *CAT C-262T* و *NQO1 C609T* با خطر ابتلا به اختلال روانی دوقطبی

به کوشش

الهه نهاوندی

اختلال دوقطبی که به عنوان بیماری شیدایی و افسردگی شناخته می‌شود، یک اختلال مغزی است که باعث تغییرات غیر معمولی در وضع روانی، خلق و خو، سطوح فعالیت و توانایی انجام کارهای روزمره می‌شود. این بیماری یک بیماری چندژنی و چندفاکتوری است که توسط دوران شیدایی، نیمه‌شیدایی و افسردگی مشخص می‌شود و تقریباً یک درصد از جمعیت را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. شواهد زیادی وجود دارد دال بر اینکه آسیب اکسیداتیو به عنوان فاکتور مهم در پیدایش و پیشرفت تعداد زیادی از بیماری‌ها نقش دارد. استرس اکسیداتیو در میان مبتلایان به اختلال دوقطبی افزایش می‌یابد. آنزیم‌های *NQO1* (*NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1*) و *CAT* از جمله آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان هستند، که از سلولها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کنند. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط ژنتیکی چند شکلی ژنهای *NQO1 C609T* و *CAT C-262T* با خطر ابتلا به اختلال دوقطبی می‌باشد. در این مطالعه ی مورد-شاهدی، ۲۳۶ فرد سالم به عنوان گروه شاهد و ۲۲۸ فرد مبتلا به اختلال دوقطبی شرکت داشتند. از روش *PCR-RFLP* جهت تعیین ژنوتیپ چند شکلی های ژنتیکی استفاده کردیم. نتایج حاصل از بررسی ژن *CAT* نشان می‌دهد که ژنوتیپ *TT* از چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* ریسک ابتلا به اختلال دوقطبی را کاهش می‌دهد (TT vs. CC: OR = 0.35, 95% CI = 0.12-0.99, P = 0.048). اما از نظر آماری ارتباط معنی داری بین چند شکلی ژنتیکی *NQO1 C609T* و اختلال دوقطبی مشاهده نشد (TT vs. CC: OR = 0.65, 95% CI = 0.31-1.39, P = 0.270).

کلمات کلیدی: اختلال دوقطبی، چندشکلی ژنتیکی، آنتی‌اکسیدان، کاتالاز، *NQO1*

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- اختلال روانی دوقطبی ۲
- ۲-۱- عوامل موثر در بروز اختلال روانی دوقطبی ۴
- ۳-۱- رادیکال‌های آزاد ۵
- ۴-۱- ژن *NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)* ۷
- ۵-۱- ژن کاتالاز (CAT) ۸
- ۶-۱- هدف ۹

فصل دوم: مروری بر تحقیقات پیشین

- ۱-۲- پژوهش‌های صورت‌گرفته بر روی بیماری اختلال روانی دوقطبی ۱۱
- ۲-۲- پژوهش‌های صورت‌گرفته بر روی ارتباط چند شکلی ژنتیکی *NQO1C609T* با خطر ابتلا به بیماری‌ها ۱۲
- ۳-۲- پژوهش‌های صورت‌گرفته بر روی ارتباط چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* با خطر ابتلا به بیماری‌ها ۱۴
- ۴-۲- فرضیات ۱۵

فصل سوم : مواد و روش ها

۱-۳-۱- نمونه گیری	۱۷
۲-۳-۲- وسایل مورد نیاز	۱۸
۳-۳-۳- مواد مورد نیاز	۱۸
۱-۳-۳-۱- محلول های لازم جهت استخراج DNA	۱۸
۲-۳-۳-۲- مواد لازم جهت انجام PCR	۱۹
۳-۳-۳-۳- مواد لازم جهت انجام الکتروفورز	۱۹
۴-۳-۳-۴- مواد لازم جهت اثر دادن آنزیم محدود کننده	۱۹
۴-۳-۴-۴- تهیه محلول ها	۱۹
۵-۳-۵- استخراج DNA از خون محیطی به روش جوشاندن (Boiling)	۲۰
۶-۳-۶- واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)	۲۰
۷-۳-۷- الکتروفورز	۲۳
۸-۳-۸- رنگ آمیزی ژل	۲۴
۹-۳-۹- تحلیل آماری	۲۵

فصل چهارم: نتایج

۱-۴-۱- نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر در ایجاد بیماری اختلال روانی دوقطبی	۲۷
۲-۴-۲- نتایج حاصل از بررسی چندشکلی ژنتیکی <i>NQO1</i>	۳۰
۱-۲-۴-۱- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آللی بین دو گروه بیمار و شاهد	۳۰
۲-۲-۴-۲- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> در دو گروه بیمار و شاهد پس از تعدیل عوامل خطر	۳۲

۳-۲-۴- ارتباط چند شکلی ژنتیکی NQO1 C609T و سن بروز بیماری ۳۴

۳-۴- نتایج حاصل از بررسی چندشکلی ژنتیکی *CAT* ۳۶

۱-۳-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی بین دو گروه بیمار و شاهد ۳۶

۲-۳-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *CAT* در دو گروه بیمار و شاهد

پس از تعدیل عوامل خطر ۳۸

۳-۳-۴- ارتباط چند شکلی ژنتیکی *CAT* و سن بروز بیماری ۴۰

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری ۴۳

فهرست منابع ۴۷

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۷	جدول ۱-۳- مشخصات جمعیت مورد مطالعه
۲۰	جدول ۲-۳- مواد مورد نیاز جهت تهیه مخلوط واکنش PCR
۲۱	جدول ۳-۳- برنامه تنظیم شده برای واکنش PCR جهت تکثیر ژن <i>NQO1</i>
۲۲	جدول ۴-۳- قطعات حاصل از هضم آنزیمی برای ژنوتیپ های چندشکلی ژنتیکی <i>NQO1</i>
۲۲	جدول ۵-۳- برنامه تنظیم شده برای واکنش PCR جهت تکثیر ژن <i>CAT</i>
۲۳	جدول ۶-۳- قطعات حاصل از هضم آنزیمی برای ژنوتیپ های چندشکلی
۲۹	جدول ۱-۴- ارتباط بیماری اختلال روانی دوقطبی با ریسک فاکتورها
	جدول ۲-۴- فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> در دو
۳۰	گروه بیمار و سالم
	جدول ۳-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> بین دو
۳۱	گروه بیمار و سالم
	جدول ۴-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> پس از تعدیل
۳۲	وضعیت سیگار کشیدن
	جدول ۵-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> پس از تعدیل
۳۳	سابقه بیماری در فامیل نزدیک
	جدول ۶-۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی <i>NQO1 C609T</i> پس از تعدیل
۳۳	وضعیت مصرف کشیدن

- جدول ۴-۷- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *NQO1 C609T* پس از تعدیل هم‌زمان وضعیت سیگار کشیدن، سابقه بیماری در فامیل و وضعیت مصرف الکل
 ۳۴
- جدول ۴-۸- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *NQO1 C609T* در بیماران با سن بروز پایین
 ۳۵
- جدول ۴-۹- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *NQO1 C609T* در بیماران با سن بروز بالا
 ۳۵
- جدول ۴-۱۰- فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* در دو گروه بیمار و شاهد
 ۳۶
- جدول ۴-۱۱- مقایسه فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* در دو گروه بیمار و شاهد
 ۳۷
- جدول ۴-۱۲- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* پس از تعدیل وضعیت سیگار کشیدن
 ۳۸
- جدول ۴-۱۳- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* پس از تعدیل سابقه بیماری در فامیل نزدیک
 ۳۹
- جدول ۴-۱۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* پس از تعدیل وضعیت مصرف کشیدن
 ۳۹
- جدول ۴-۱۵- مقایسه فراوانی ژنوتیپی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* پس از تعدیل هم‌زمان وضعیت سیگار کشیدن، سابقه بیماری در فامیل و وضعیت مصرف الکل
 ۴۰
- جدول ۴-۱۶- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* در بیماران با سن بروز پایین
 ۴۰
- جدول ۴-۱۷- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* در بیماران با سن بروز بالا
 ۴۱

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱- نمایش چند شکلی ژنتیکی *C609T* بر روی ژن *NQO1* ۸
- شکل ۱-۲- نمایش چند شکلی ژنتیکی *C-262T* بر روی ژن کاتالاز ۹
- شکل ۱-۳- نتایج حاصل از *PCR -RFLP* چند شکلی ژنتیکی *NQO1 C609T* قابل مشاهده بر روی ژل آگارز ۲۴
- شکل ۲-۳- نتایج حاصل از *PCR -RFLP* چند شکلی ژنتیکی *CAT C-262T* قابل مشاهده بر روی ژل آگارز ۲۵

فصل اول

مقدمه

۱-۱ - اختلال روانی دوقطبی (Bipolar Disorder یا BPD)

اختلال دو قطبی نوعی اختلال خلقی و یک بیماری روانی می‌باشد. این بیماری نوعی اختلال مغزی است که باعث ایجاد تغییرات غیر عادی در حالات روحی، انرژی، توانایی و کارایی فرد می‌شود. اختلال دو قطبی ممکن است به روابط یا زندگی اجتماعی شخص آسیب برساند. به عنوان مثال عملکرد ضعیف در مدرسه و یا در محل کار و یا حتی خودکشی می‌تواند از پیامدهای اختلال دو قطبی باشد. از آنجایی که علائم این بیماری به درستی تشخیص داده نمی‌شود ممکن است که افراد بیمار سال‌ها قبل از تشخیص صحیح و درمان بیماری از آن رنج ببرند و بعدها متوجه شوند که دچار بیماری هستند. این بیماری مانند بیماری‌های قلبی و دیابت یک بیماری طولانی‌مدت است و فرد بیمار باید در طول زندگی تحت کنترل باشد. اگرچه اختلال دو قطبی به صورت معمول در اواخر دوره نوجوانی یا اوایل دوره بزرگسالی تظاهر پیدا می‌کند، با این وجود برخی از بیماران اولین نشانه‌های بیماری را در دوران کودکی یا اواخر دوره بزرگسالی تجربه می‌کنند (National Institutes of Mental Health (NIMH), 2008). اختلال دوقطبی یک بیماری شایع است که تقریباً یک درصد از جمعیت را تحت-الشعاع قرار می‌دهد [Veronica, 2012]. فرد مبتلا به اختلال دوقطبی دچار خلق‌های مختلف روحی با نوسانات طولانی‌مدت است که با آنچه مردم عادی در زندگی روزمره تجربه می‌کنند تفاوت دارد. این حالات عاطفی شدید که اپیزد روانی نامیده می‌شوند را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد:

- خلق بالا (اپیزد شیدایی)

در این حالت فرد احساس شدید شادی و هیجان همراه با ناامیدی دارد. یعنی ممکن است به صورت ناگهانی از اوج شادی و خوشحالی به اوج غم و اندوه فرو رود. برخی از علائم این اپیزد عبارتند از:

- بی‌قراری، افزایش انرژی و میزان فعالیت
- احساس نشاط شدید همراه با احساس تکبر
- صحبت کردن بی‌وقفه و پریدن از موضوعی به موضوع دیگر

- عدم توانائی برای تمرکز
- کاهش نیاز به خواب
- قضاوت ضعیف
- افزایش تمایلات جنسی

- خلق پایین (اپیزد افسردگی)

در این حالت فرد شدیداً احساس افسردگی و ناامیدی دارد. از جمله علائم این اپیزد می-توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نگرانی طولانی مدت
- پوچی
- احساس خستگی شدید
- عدم تمرکز و توانایی تصمیم‌گیری
- تلاش برای خودکشی

- خلق ترکیبی یا مختلط

در این وضعیت علائم شیدایی و افسردگی به طور هم‌زمان بروز می‌کنند. به عنوان نمونه، حالت گریه در وضعیت شیدایی یا تفکرات سریع در وضعیت افسردگی. این حالت روانی معمولاً خطرناک‌ترین دوره در بیماری‌های خلقی هستند، زیرا رفتارهایی مانند مصرف مواد مخدر و اقدام به خودکشی را افزایش می‌دهند [Royal College of Psychiatrists (RCP)].

انواع اختلال دوقطبی

اختلالات روانی را با استفاده از دستورالعمل تشخیصی و آماری اختلالات روانی یا *DSM* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) تشخیص می‌دهند. بر اساس *DSM* چهار نوع اصلی اختلال دوقطبی وجود دارد:

- اختلال دوقطبی نوع I

در این نوع اختلال، حداقل یک اپیزد شیدایی به مدت یک هفته وجود دارد.

- اختلال دوقطبی نوع II
اپیزد شیدایی ملایم و بیش از یک دوره اپیزد افسردگی شدید از ویژگی‌های این نوع اختلال است.
- اختلال دوقطبی با تناوب سریع
در این نوع اختلال، شرایط روحی فرد در طول یک سال بیش از چهار بار تغییر می‌کند.
- اختلال دوقطبی ادواری خو
در این نوع اختلال، یک یا چند دوره اپیزد افسردگی و اپیزد شیدایی ملایم وجود دارد. شدت این اپیزدها کمتر از اختلال دوقطبی نوع II است، ولی می‌تواند طولانی‌تر باشد. [Depression and Bipolar Support Alliance (DBSA), 2006; NIMH, 2008]

۱-۲- عوامل موثر در بروز اختلال دوقطبی

تکامل مفهوم اختلال دوقطبی هنوز در جریان است. در حال حاضر یک دانش ابتدایی از ژن‌هایی که با اختلال دوقطبی مرتبط هستند، وجود دارد. به خاطر پیچیدگی انتقال اختلال دو-قطبی و ناهمگونی فنوتیپی، مشکلات زیادی در شناسایی ژن‌های مرتبط با این بیماری پدیدار شده است. دلیل قطعی برای این اختلال شناخته نشده است. دانشمندان در حال بررسی عواملی هستند که در بروز اختلال دو قطبی نقش دارند. تحقیقات نشان داده است که عوامل زیادی باعث بروز این اختلال می‌شود [Veronica, 2012]. به عنوان مثال عوامل زیست‌شناختی، عوامل ژنتیک، عوامل روانی، عوامل اجتماعی و یا ترکیبی از آنها را می‌توان علت این بیماری تلقی کرد.

- از جمله عوامل زیست‌شناسی مهم می‌توان به نحوه عملکرد انتقال دهنده‌های عصبی و بی‌نظمی‌های غددی اشاره کرد. به عنوان مثال هورمون‌هایی که منشا هیپوتالاموسی دارند، می‌توانند در ایجاد این بیماری سهیم باشند [Thakkar, 2006].

چون اختلال دوقطبی به صورت سلسله‌وار در خانواده‌ها دیده می‌شود، دانشمندان بر آن شدند ژن‌های موثر در بروز این بیماری را شناسایی کنند.

- مطالعات نشان داد که اگر یکی از والدین به این اختلال دچار باشد، با احتمال ۲۵ درصد فرزندشان نیز به این بیماری مبتلا خواهد شد و در صورتی که هر دو والدین اختلال دو قطبی داشته باشند احتمال ابتلاء فرزندشان به این بیماری بین ۵۰ تا ۷۵ درصد خواهد بود [McGuffin et al., 2003].
- همچنین در مطالعه‌ای که Kendler و همکارانش روی ۳۵ زوج دوقلو انجام دادند به این نتیجه رسیدند که میزان وابستگی در ابتلا به بیماری اختلال دوقطبی در دوقلو-های همسان بیشتر از دوقلوهای ناهمسان است [Kendler, 1995].
- در سال‌های اخیر پیشرفت‌هایی که در تکنیک‌های تصویربرداری عصبی و زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک رخ داده است، چشم‌اندازهای جدیدی را در شناسایی ژن‌های مرتبط با این بیماری فراهم کرده است.
- تحقیقات در اپیدمیولوژی ژنتیک مولکولی نشان داده است که تاثیر فاکتورهای ارثی در اختلالات روانی به شناسایی فعل و انفعالات عوامل ژنتیکی با فاکتورهای محیطی منجر می‌شود. با وجود مطالعات متعدد، بسیاری از چندشکلی‌های ژنتیکی که ممکن است پاتولوژی بیماری را تحت تاثیر قرار دهد، هنوز ناشناخته مانده است. آنالیز تغییرات در DNA و مکانیسم‌های مولکولی که در آن فاکتورهای محیطی ممکن است بر روی ژنوم عمل کنند، منجر به تشخیص ژن‌هایی می‌شود که بیانشان در اختلال روانی نقش دارد [Veronica, 2012].
- از آنجایی که این بیماری یک بیماری روانی است، بنابراین عوامل روانی و اجتماعی متعددی مانند رویدادهای زندگی، استرس محیطی، خانواده، عوامل شخصیتی قبل از بیماری و موارد دیگر نیز ممکن است در ایجاد این بیماری نقش داشته باشند [Thakkar, 2006].

۱-۳- رادیکالهای آزاد

رادیکال‌های آزاد مولکول‌هایی هستند که فاقد پوسته الکترونی کامل می‌باشند. این مولکول‌ها یک یا چند الکترون جفت‌نشده دارند و همین مساله باعث افزایش عکس‌العمل شیمیایی آنها می‌شود [Dormandy, 1980]. بدن انسان در فرآیند متابولیسم به‌طور طبیعی رادیکال آزاد

تولید می‌کند که به عنوان پیام‌بر ثانویه در مسیرهای انتقال پیام نقش دارند. اگرچه این مواد برای بدن ضروری هستند ولی افزایش آنها باعث ایجاد آسیب به ترکیبات سلولی مانند لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها می‌شود. بنابراین ازدیاد رادیکال‌های آزاد عملکردهای فیزیولوژیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد [Zarbock, 2007]. اکسیژن مهم‌ترین رادیکال آزاد است. هنگامی که این مولکول در معرض تشعشع قرار گیرد یک الکترون از دیگر مولکول‌ها گرفته و باعث تخریب DNA می‌گردد و در نتیجه این تخریب سبب ایجاد بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، سرطان، پیری زودرس و دیابت می‌شود. رادیکال‌های آزاد مختلفی وجود دارد که خطرناک‌ترین آنها در سیستم‌های بیولوژی مشتقات اکسیژن هستند که به گونه‌های فعال اکسیژن^۱ مشهورند. گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند شدیداً با بیومولکول‌های زیستی مانند لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها واکنش داده و پراکسیداسیون لیپید، دنا توره- شدن پروتئین و جهش در DNA را سبب شوند که این امر به مختل شدن متابولیسم طبیعی و در نهایت مرگ سلول‌ها منجر می‌شود [Cui, 2011].

وقتی رادیکال‌های آزاد حضور داشته باشند، تخریب سلول‌های اعصاب مغزی را شروع نموده و باعث اختلال عملکرد مغز می‌شوند. به همین خاطر بدن برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد به مقدار زیادی آنتی‌اکسیدان نیاز دارد. آنتی‌اکسیدان‌ها موادی هستند که جلوی عمل رادیکال‌های آزاد را می‌گیرند، آنها را خنثی می‌کنند و باعث افزایش توانایی سیستم ایمنی بدن می‌گردند [Vertuani et al., 2004].

آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی سیستم‌های اصلی دفاعی بدن در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد هستند. همه سلول‌های یوکاریوتی دارای آنتی‌اکسیدان‌های قوی هستند. همچنین تعدادی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان عبارتند از: سوپراکسید دیسموتازها^۲ (SODs)، کاتالاز^۳ (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز^۴ (GPX1). به عنوان مثال SOD2، آنیون سوپراکسید

¹ Reactive oxygen species

² Superoxidedismutase

³ Catalase

⁴ Gulotathionperoxidase1

را به هیدروژن پراکسید و اکسیژن و کاتالاز پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می- کند [Helmut, 1997].

در شرایط طبیعی بین تولید و حذف رادیکال‌های آزاد تعادل وجود دارد. عدم تعادل در این فرآیندها منجر به استرس اکسیداتیو و بروز تغییرات پاتولوژیک متعدد در سطح ماکرومولکول‌های سلولی می‌گردد. این استرس می‌تواند باعث صدمه به ساختار سلولی و از بین رفتن بافت‌ها شود [Davies, 1995].

۱-۴-۱- زن (NQO1) NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1

آنزیم *NQO1* یک نوع فلاوآنزیم است که نقش بسیار مهمی در حفاظت سلول از فرآیند اکسیداسیون احیای ناشی از کوئینون‌ها را بر عهده دارد. *NQO1* یک آنزیم سیتوزولی است که توسط مسیر Keep1/Nrf2/ARE تنظیم می‌شود [Dinkova-Kostova, 2010]. این زن که یک ردوکتاز دوالکترونی می‌باشد کوئینون فعال را به هیدروکوئینون تبدیل می‌کند [Ernster, 1958]. عمل اصلی این آنزیم که در فاز II مسیر قرار دارد، کاهش شکل‌گیری گونه‌های فعال اکسیژن و سمی کوئینون^۱ می‌باشد [Ernster, 1987]. زن *NQO1* در انسان روی کروموزوم 16q22 واقع شده است. این زن ۲۰ کیلو باز طول دارد و از ۶ اگزون و ۵ اینترون تشکیل شده است. فعالیت این آنزیم ممکن است تحت تاثیر جایگزینی باز C به T در نوکلئوتید ۶۰۹ در ناحیه اگزون ۶ تغییر کند که در این جایگزینی آمینواسید پرولین ۱۸۷ به سرین تبدیل می‌شود [Sameer et al. 2010]. در شکل ۱-۱ ساختار زن *NQO1* و جایگاه چندشکلی ژنتیکی مورد نظر آمده است.

¹Semiquinone