

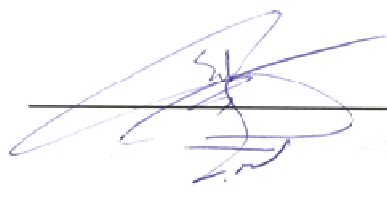


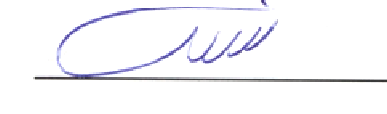

اللَّهُ
أَكْبَرُ
أَكْبَرُ
أَكْبَرُ
أَكْبَرُ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

خانم پروین بلالی رشته سم شناسی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « اثر حفاظتی عصاره متانولی استخراج شده از چند گونه *Salvia* و *satureja* بر سمیت القاء شده توسط پپتید β - امیلوئید بر سلولهای PC12 » در تاریخ ۱۳۹۰/۴/۲۲ ارائه کردند بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیات داوران:

	دکتر ملیحه سودی (استاد راهنما)
	دکتر سودابه سعید نیا (استاد مشاور)
	دکتر مسعود سلیمانی (استاد ناظر)
	دکتر جلال پور احمد (استاد ناظر)
	دکتر بهرام دارایی (نماینده تحصیلات تکمیلی)

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عنوان پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (آثاری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه- های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

اینجانب پروین بلالی دانشجوی رشته سم شناسی ورودی سال تحصیلی ۸۸-۸۷ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.

امضا
تاریخ
۹۰/۴/۲۵

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است، بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

"کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته سم شناسی است که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر ملیحه سودی، مشاوره دکتر سودابه سعیدنیا از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب پروین بلالی دانشجوی رشته سم شناسی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی
تاریخ و امضا

پروین بلالی
۹۰/۴/۲۵



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته سم شناسی

عنوان:

اثر حفاظتی عصاره متانولی استخراج شده از چند گونه *Salvia* و

Satureja بر سمیت القاء شده توسط پپتید β -آمیلوئید

بر سلولهای PC12

نگارش:

پروین بلالی

استاد راهنما:

دکتر ملیحه سودی

استاد مشاور:

دکتر سودابه سعید نیا

بهار ۱۳۹۰

خداوندا...

خداوندا! درباره من کاری کن تا هنگام نادانی، با یاری تو بر دانش خود بیفزایم. مرا طوری قرار ده که هنگام احتیاج، تنها به تو متوجه شوم و هنگام تنهایی و پریشانی فقط به درگاه تو پناه جویم. خداوندا! درباره من کاری کن که بی اطلاعی و جهل، مرا از راه تو دور نکند و ندانستنم مرا در دام دزدان اندیشه و فکر نیندازد.

خدای من! بیش از هر زمان به دانش و دانایی و فهمیدن محتاجم. اطلاعات رنگارنگ مرا احاطه کرده است. ای مهربان ترین مهربانان! به لطف خود مرا به مفیدترین و بهترین دانش‌ها مجهز گردان. هنگامی که بر سر دو راهی شک و تردید قرار می‌گیرم، تو مرا به مناسب ترین و به درست ترین راه راهنمایی فرما و همواره قدردان نعمت‌هایی که به من دادی قرار ده.

خداوندا! برای قدم‌هایی که در راه کسب دانش بر می‌دارم، برای قلم‌هایی که بر روی کاغذ می‌آورم و برای چشم‌هایی که بر روی کتاب می‌اندازم، اجر و پاداش به من عنایت فرما.

تقدیم به:

خدایی که آفرید

جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را

و به کسانی که عشقشان را در وجودم دمید.

و

تقدیم به:

پدر و مادرم

که از نگاهشان صلابت

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم

صدها فرشته بوسه بر آن دست می‌زند

کز کار خلق یک گره بسته وا کند

سپاس مخصوص خداوند مهربان که به انسان توانایی و دانایی بخشید تا به بندگان شفق و دردت، مهربانی کند و در حل مشکلاتشان یاری‌شان نماید. از راحت خویش بگذرد و آسایش هم‌نوعان را مقدم دارد، با او معامله کند و در این خلوص انباز نگیرد و خوش باشد که پروردگار سمیع و بصیر است.

خداوند را سپاس می‌گوییم که به من فرصت داد تا عمر خود را در راه تحصیل علم و دانش سپری کنم و همواره استادانی دلسوز و فرزانه بر سر راهم قرار داد تا در این راه دراز و بی‌پایان علم‌جویی، راهنمای راهم و تسکین آتش سیری ناپذیرم باشند. به امید آنکه به یاد خورشید تابان راهم، شمع کوچکی بر سر راه تشنگان دیگر باشم.

با تشکر از:

سرکار خانم دکتر ملیحه سودی عضو هیأت علمی گروه سم‌شناسی دانشگاه تربیت مدرس که استاد راهنمای من در این کار تحقیقاتی بوده و کمال راهنمایی و همکاری را با اینجانب نموده است و سرکار خانم دکتر سودابه سعید نیا عضو هیأت علمی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران که استاد مشاور من بوده و از راهنمایی‌های ایشان بهره‌برده‌ام. همچنین آقای کروندیان مسئول آزمایشگاه گروه بیوتکنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بوده و خانم جماعتی و خانم قاسمی که مسئول آزمایشگاه گروه ویروس‌شناسی و انگل‌شناسی دانشگاه تربیت مدرس بوده و خانم گلیچ از دانشجویان گروه سم‌شناسی و آقای اسدی از دانشجویان گروه بیوتکنولوژی دانشکده پزشکی و همه کسانی که از گذشته تا کنون، مرا در راه رسیدن به اهدافم یاری نموده‌اند.

چکیده:

بیماری آلزایمر، شایع ترین شکل زوال عقل، در پیری می باشد. تحقیقات گسترده توانسته است اساس مولکولی آن را که علامت مشخصه آن است مشخص کند: تشکیل پلاکهای پیری متشکل از پپتید β -آمیلوئید و دسته فیبرهای به هم تابیده متشکل از پروتئینهای هیپرفسفریله تاو (tau). β -آمیلوئید با مکانیسمهای مختلفی اثر خود را اعمال می کند که شامل اکسیداتیو استرس، اختلال در اعمال میتوکندری، از بین رفتن سیناپسها و تخریب گیرنده های نیکوتینی، آپوپتوز، واکنشهای التهابی می باشد. راه درمانی فعلی به کار بردن مهار کننده های استیل کولین استراز، مانند (دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین) می باشند. از راههای درمانی دیگر می توان به آنتی اکسیدانها، عوامل ضد التهابی نیز اشاره کرد. گیاهان خانواده Labiatae به خاطر دارا بودن ترکیبات پلی فنولی و فلاونوئیدی خاصیت آنتی اکسیدانی بالائی دارند. بعضی از گونه های ۲ جنس *Salvia* و *Satureja* از خانواده Labiatae انتخاب شدند و اثر حفاظتی عصاره متانولی آنها بر سمیت القاء شده توسط پپتید β -آمیلوئید بر سلولهای کشت شده PC12 بررسی شد. *Satureja bachtiarica* Bunge در غلظت $200 \mu\text{g/ml}$ اثر حفاظتی نشان داد. $80/29 \pm 0/84$ ٪ اثر حفاظتی نشان داد. *Salvia officinallis* L. نیز در غلظت $200 \mu\text{g/ml}$ اثر حفاظتی $100 \mu\text{g/ml}$ در غلظت $100 \mu\text{g/ml}$ اثر حفاظتی $4/89 \pm 1/64$ ٪ نشان داد. $74/98 \pm 1/64$ ٪ اثر حفاظتی $73/05$ ٪ را نشان داد. *Satureja mutica* Fisch. & C. A. Mey. اثر حفاظتی $(62/01 \pm 2/64)$ ٪ را در $200 \mu\text{g/ml}$ نشان داد، که نسبت بقیه کمتر است. *Salvia limbata* L. *Salvia hypoleuca* Benth. *Salvia virgata* Jacq. اثر حفاظتی از خود نشان ندادند. اثر حفاظتی ممکن است به خاطر رزمارینیک اسید و یا ترکیبات دیگری در عصاره متانولی باشند که اثر حفاظتی را اعمال میکنند. از ترکیبات اصلی عصاره متانولی *Satureja bachtiarica* Bunge، لوتئولین و از ترکیبات *Salvia macrosiphon* Boiss. نیز آپیزنین-O- γ - گلوکوزید و لوتئولین-O- γ - گلوکوزید می باشند. در *Salvia officinallis* L. ترکیب اصلی در عصاره متانولی رزمارینیک اسید است.

واژگان کلیدی: آلزایمر، پپتید β -آمیلوئید، اثر حفاظتی، سلولهای PC12، *Salvia*، *Satureja*.

فهرست مطالب

صفحه

فصل اول : : مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....	۱
۱-۱. پیتید B-آمیلوئید و نقش آن در بیماری آلزایمر.....	۲
۱-۱-۱. ساختار β -آمیلوئید.....	۲
۱-۱-۲. تشکیل β -آمیلوئید.....	۲
۱-۱-۳. تجزیه β -آمیلوئید.....	۴
۱-۱-۴. کلیرانس β -آمیلوئید.....	۵
۱-۲. بیماری آلزایمر.....	۵
۱-۳. مکانیسمهای سمیت B-آمیلوئید.....	۷
۱-۳-۱. اکسیداتیو استرس.....	۷
۱-۳-۱-۱. واکنش فنتون.....	۸
۱-۳-۱-۲. تغییر بیومولکولها.....	۹
۱-۳-۱-۲. اختلال در اعمال میتوکندری.....	۱۱
۱-۳-۱-۳. از بین رفتن سیناپسها و تخریب گیرندههای نیکوتینی.....	۱۲
۱-۳-۱-۴. آپوپتوز.....	۱۳
۱-۳-۱-۵. واکنشهای التهابی.....	۱۳
۱-۴. راههای درمانی.....	۱۳
۱-۴-۱. مهارکنندههای استیل کولین استراز.....	۱۴
۱-۴-۲. آنتی اکسیدانها.....	۱۴
۱-۴-۳. استاتین.....	۱۴

- ۱۵ ۴-۴-۱. از بین بردن واکنشهای التهابی
- ۱۵ ۵-۴-۱. درمان با هورمونها
- ۱۵ ۶-۴-۱. بلوک گیرندههای گلوتامات
- ۱۶ ۷-۴-۱. رژیم غذایی
- ۱۷ ۵-۱. رزمارینیک اسید
- ۱۷ ۱-۵-۱. ساختمان شیمیائی
- ۱۷ ۲-۵-۱. خواص رزمارینیک اسید
- ۱۸ ۶-۱. گیاهان دارویی و نقش آنان در درمان آلزایمر
- ۲۵ ۱-۶-۱. خانواده نعنائیان (Laiatae)
- ۲۵ ۱-۱-۶-۱. ترکیبات شیمیائی
- ۲۶ ۲-۱-۶-۱. اهمیت خانواده Labiatae
- ۲۶ ۱-۲-۱-۶-۱. استفاده دارویی
- ۲۷ ۲-۲-۱-۶-۱. استفاده خوراکی و عطر سازی
- ۲۷ ۲-۲-۱-۶-۱. استفاده زینتی
- ۲۷ ۲-۶-۱. جنس *Salvia*
- ۲۸ ۱-۲-۶-۱. ترکیبات و خواص درمانی
- ۳۰ ۳-۶-۱. جنس *Satureja*
- ۳۱ ۱-۳-۶-۱. ترکیبات و خواص درمانی
- ۳۲ ۴-۶-۱. ترکیبات شیمیائی نعنائیان
- ۳۳ ۷-۱. اهداف
- ۳۳ ۱-۷-۱. بررسی اثر حفاظتی عصاره گیاهان انتخاب شده

۳۴۲-۷-۱. بررسی اثر حفاظتی عصاره گیاهان بر شکست DNA
۳۵ فصل دوم: مواد و روش‌ها
۳۶۱-۲. مواد مورد نیاز
۳۶۲-۲. ابزار مورد نیاز
۳۸۳-۲. نحوه آماده کردن محلولها و مواد مورد نیاز
۳۸۱-۳-۲. روش آماده کردن بافر نمکی PBS
۳۸۲-۳-۲. نحوه آماده سازی محیط کشت کامل
۳۸۴-۲. نحوه کار با سلولهای PC12
۳۸۱-۴-۲. سلولهای PC12
۳۹۲-۴-۲. دفریز کردن و فریز کردن
۳۹۳-۴-۲. کوت کردن با PDL
۴۰۴-۴-۲. پاساژ دادن
۴۰۵-۴-۲. شمارش سلولها
۴۱۱-۵-۴-۲. تریپان بلو
۴۱۶-۴-۲. آماده سازی و کشت سلول
۴۲۷-۴-۲. ارزیابی میزان سلولهای زنده
۴۲۱-۷-۴-۲. MTT assay
۴۳۲-۷-۴-۲. DMSO
۴۳۵-۲. روش کار
۴۳۱-۵-۲. عصاره گیری
۴۴۲-۵-۲. تعیین غلظت سمی عصاره ها

۴۵ بررسی اثر حفاظتی در غلظت‌های غیر سمی
۴۵ ۱-۳-۵-۲. پیتید β -آمیلوئید
۴۶ ۴-۵-۲. بررسی شکست DNA با رنگ امیزی Hoechst
۴۶ ۱-۴-۵-۲. شکست DNA به وسیله β -آمیلوئید
۴۶ ۲-۴-۵-۲. اثر حفاظتی عصاره‌ها در جلوگیری از شکست DNA
۴۸ فصل سوم: نتایج و یافته‌ها
۴۹ ۱-۳. نتایج حاصل از بررسی سمیت عصاره‌ها بر رشد سلول
۵۳ ۲-۳. نتایج حاصل از بررسی اثر حفاظتی عصاره‌ها بر سمیت B-آمیلوئید
۵۹ ۳-۳. نتایج حاصل از بررسی اثر حفاظتی عصاره‌ها بر شکست DNA
۶۴ فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۶۵ ۱-۴. بحث
۷۳ ۲-۴. نتیجه‌گیری
۷۵ ۳-۴. پیشنهادات
۷۷ فهرست مراجع
۸۴ چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۱-۲. ترکیبات تشکیل دهنده PBS ۳۸

جدول ۱-۴. ترکیبات موجود در عصاره متانولی و عصاره ابی *Salvia officinallis* ۶۹

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۱-۲. مسیر ابتلا به بیماری آلزایمر.....	۶
نمودار ۳-۱. تست سمیت <i>Salvia limbata</i> L.....	۵۰
نمودار ۳-۲. تست سمیت <i>Salvia hypoleuca</i> Benth.....	۵۰
نمودار ۳-۳. تست سمیت <i>Salvia macrosiphon</i> Boiss.....	۵۱
نمودار ۳-۴. تست سمیت <i>Salvia officinallis</i> L. (2%) DMSO.con.....	۵۱
نمودار ۳-۵. تست سمیت <i>Salvia virgata</i> Jacq.....	۵۲
نمودار ۳-۶. تست سمیت <i>Satureja bachtiarica</i> Bunge.....	۵۲
نمودار ۳-۷. تست سمیت <i>Satureja mutica</i> Fisch. & C. A. Mey.....	۵۳
نمودار ۳-۸. تست سمیت رزمارینیک اسید.....	۵۳
نمودار ۳-۹. اثر حفاظتی <i>Salvia limbata</i> L.....	۵۵
نمودار ۳-۱۰. اثر حفاظتی <i>Salvia hypoleuca</i> Benth.....	۵۵
نمودار ۳-۱۱. اثر حفاظتی <i>Salvia macrosiphon</i> Boiss.....	۵۶
نمودار ۳-۱۲. اثر حفاظتی <i>Salvia officinallis</i> L.....	۵۶
نمودار ۳-۱۳. اثر حفاظتی <i>Salvia virgata</i>	۵۷
نمودار ۳-۱۴. اثر حفاظتی <i>Satureja bachtiarica</i> Bunge.....	۵۷
نمودار ۳-۱۵. اثر حفاظتی <i>Satureja mutica</i> Fisch. & C. A. Mey.....	۵۸
نمودار ۳-۱۶. اثر حفاظتی رزمارینیک اسید.....	۵۸

فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۱. مراحل پردازش پروتئین پیش ساز پپتید β -آمیلوئید (APP) ۴
- شکل ۱-۲. ساختمان شیمیائی رزمارینیک اسید ۱۷
- شکل ۱-۳. ساختمان عمومی فلاونوئیدها ۳۳
- شکل ۱-۲. ساختمان MTT و تبدیل آن به فرمازان ۴۲
- شکل ۱-۳. گروه کنترل در رنگ آمیزی Hoechst ۵۹
- شکل ۲-۳. گروه β -آمیلوئید در رنگ آمیزی Hoechst ۵۹
- شکل ۳-۳. اثر حفاظتی *Salvia limbata* L. بر شکست DNA ۶۰
- شکل ۳-۴. اثر حفاظتی *Salvia hypoleuca* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۰
- شکل ۳-۵. اثر حفاظتی *Salvia macrosiphon* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۱
- شکل ۳-۶. اثر حفاظتی *Salvia officinallis* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۱
- شکل ۳-۷. اثر حفاظتی *Salvia virgata* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۲
- شکل ۳-۸. اثر حفاظتی *Satureja bachtiarica* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۲
- شکل ۳-۹. اثر حفاظتی *Satureja mutica* بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۳
- شکل ۳-۱۰. اثر حفاظتی غلظت ۰/۱ رزمارینیک اسید بر شکست DNA در رنگ آمیزی Hoechst ۶۳
- شکل ۱-۴. ساختمان شیمیائی رنگ Hoechst ۷۲

فصل اول

مقدمه و مروری
بر مطالعات گذشته

۱-۱. پپتید β -آمیلوئید و نقش آن در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر، شایع‌ترین شکل زوال عقل در پیری می‌باشد. تحقیقات انجام شده دو عامل اصلی این بیماری را مشخص کرده اند:

تشکیل پلاکهای پیری متشکل از پپتید β -آمیلوئید.

دسته فیبرهای به هم تابیده^۱ متشکل از پروتئینهای هیپرفسفریله تاو^۲.

۱-۱-۱. ساختار β -آمیلوئید

پپتیدی متشکل از ۴۰-۴۲ اسید آمینه که عامل اصلی بیماری آلزایمر شناخته شده است و آنچه بیشتر باعث بیماری زائی و ایجاد آلزایمر می‌شود پپتید متشکل از ۴۲ اسید آمینه می‌باشد.

۱-۱-۲. تشکیل β -آمیلوئید

یکی از عوامل اصلی، همانطور که در بالا ذکر شد پپتید β -آمیلوئید می‌باشد، این پپتید در مغز مبتلایان به آلزایمر در درون پلاکهای موسوم به پلاکهای پیری به صورت ۴۲ اسید آمینه ای به صورت متراکم شده وجود دارد. پپتید β -آمیلوئید طی فرایند پروتئولیتیک از پروتئین پیش ساز خود موسوم به پروتئین پیش ساز β -آمیلوئید (APP)^۳ ساخته می‌شود. این پروتئین یک گلیکوپروتئین عرض غشائی بوده و ژنی که آن را کد می‌کند روی کروموزوم ۲۱ واقع است به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد در افراد مبتلا به سندرم داون که دو عدد کروموزوم ۲۱ را دارند این ژن زیاد بیان شده و در

1- neurofibrillary tangles

2- tau

3- amyloid precursor protein

مغز این بیماران پلاکهای متشکل از β -آمیلوئید شبیه به آنچه که در مغز بیماران آلزایمر است وجود دارد.

در پردازش APP سه آنزیم دخیلند: α -سکرتاز^۱، β -سکرتاز^۲، γ -سکرتاز^۳.

APP می‌تواند به دو صورت پردازش شود که در حالت عادی و طبیعی در مغز اتفاق می‌افتد و آن به این صورت است که آنزیم آغازگر α -سکرتاز می‌باشد این آنزیم ابتدا برش را داخل دمین متعلق به β -آمیلوئید انجام می‌دهد و دو قسمت تشکیل می‌شود α -sApp و α -ctF.

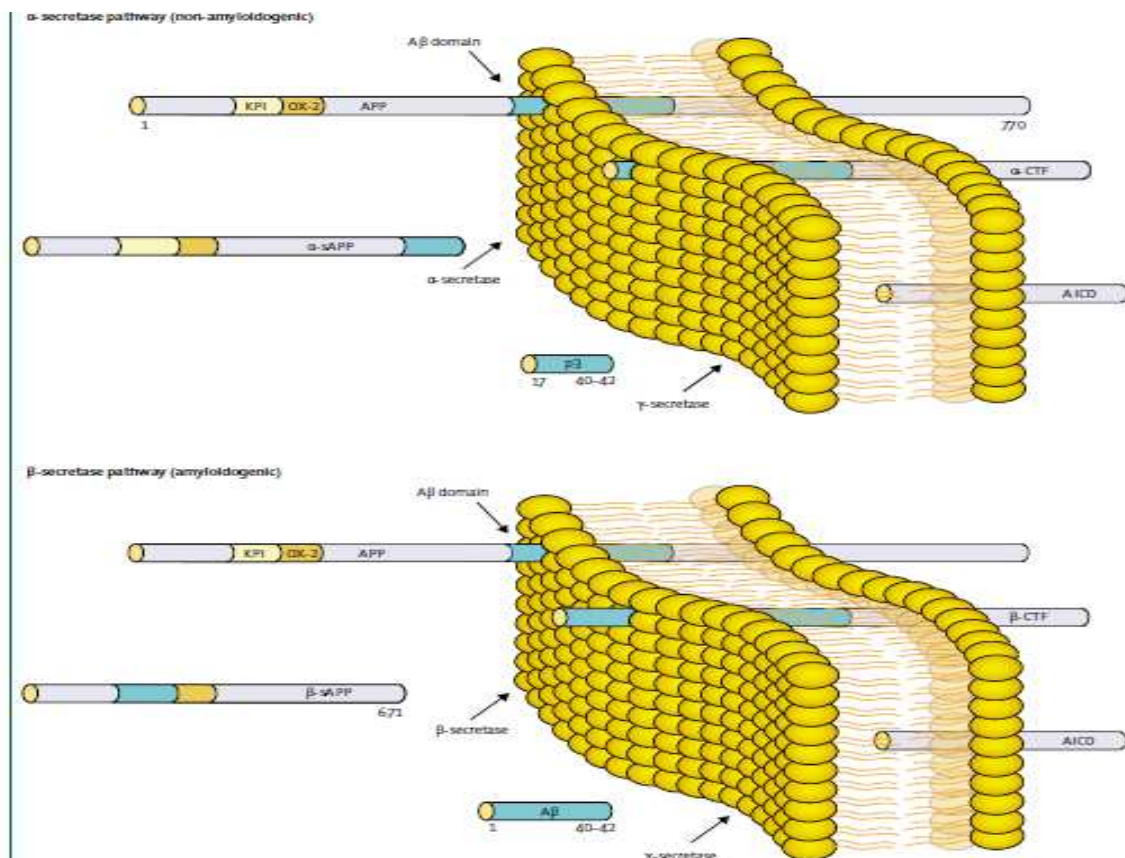
α -sApp قابل حل بوده و α -ctF تحت عمل پروتئولیتیک γ سکرتاز قرار گرفته و تبدیل به دو قطعه پپتیدی AICD و P3 شده که هیچ کدام قابلیت تجمع یافتن و تشکیل پلاک را ندارند. [۱] (شکل ۱-۱).

متابولیسم، به وسیله α -سکرتاز با تحریک چند گیرنده سلولی همراه با پروتئین کیناز C و با هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول همراه است [۲].

اگر β -سکرتاز آنزیم آغازگر باشد APP را درست قبل از دمین β -آمیلوئید برش داده و ابتدا دو قطعه β -sApp و β -ctF تشکیل شده که β -سکرتاز بر β -ctF اثر کرده و β -آمیلوئید ۴۰-۴۲ اسید آمینه را شکل می‌دهد و این قطعه پپتیدی توانائی تجمع یافتن و تشکیل پلاکهای پیری را دارد.

آنزیم γ -سکرتاز، دارای چهار زیرواحد است که اصلی‌ترین قسمت آن که جایگاه فعال آنزیم در آن قرار دارد پریسنیلین^۴ می‌باشد که پردازش APP را انجام می‌دهد و علاوه بر آن، این قسمت در هومئوستازی کلسیم داخل سلولی و تنظیم آن نقش دارد که در آزاد سازی نوروترانسمیترهای پیش سیناپسی نقش بسزائی دارد [۱].

1- α -Secretase
2- β -secretase
3- γ -secretase
4- peresenilin



شکل ۱-۱. مراحل پردازش پروتئین پیش ساز پپتید β -آمیلوئید (APP)

آنزیم γ -سکرتاز، معمولاً دو نوع β -آمیلوئید تولید می‌کند، ۱-۴۰ اسید آمینه و ۱-۴۲ اسید آمینه ولی در حالت طبیعی ۹۰٪ آن به صورت ۱-۴۰ اسید آمینه ای می‌باشد که این β -آمیلوئید در مغز تجمع نمی‌یابد ولی ممکن است با جهشهایی که در جایگاه فعال این آنزیم رخ می‌دهد یعنی در پریسنیلین، تولید قطعه ۱-۴۲ اسید آمینه ای بیشتر شده و این نوع β -آمیلوئید، مستعد تجمع یافتن و رسوب و تشکیل پلاکهای پیری را دارد [۲].

عوامل مختلفی در تشکیل β -آمیلوئید و ایجاد بیماری آلزایمر دخیلند که می‌توان به چند مورد اشاره کرد:

پیری و یک سری از عوامل ژنتیکی و محیطی [۱].

۱-۱-۳. تجزیه β -آمیلوئید

β -آمیلوئید تشکیل شده توسط عوامل مختلفی تجزیه می‌شود این عوامل عبارتند از:

نپریلیزین^۱، ژلاتیناز A و B، (IDE) آنزیم تجزیه کننده انسولین، کاتپسین D، پلاسمین، متالو آندو پیتیداز، آنزیم مبدل آندوتلین، ولی هنوز به طور دقیق مشخص نیست کدام آنزیم مؤثرتر است [۳].

۱-۱-۴. کلیرانس β -آمیلوئید

کلیرانس β -آمیلوئید نتیجه تعاملی است که در ورود و خروج آن به سد خونی-مغزی صورت می‌گیرد به وسیله گیرنده‌های LDL به خارج مغز فرستاده شده و به وسیله گیرنده‌های محصولات نهائی گلیکوزیله از عرض سد خونی-مغزی عبور داده شده و به داخل مغز هدایت می‌شوند. بنا بر یک فرضیه، در آلزایمر ارثی، تولید زیاد β -آمیلوئید، باعث بیماری و در نوع پیری آن، عدم تعادل در کلیرانس آن، باعث ازدیاد و تجمع آن در مغز می‌شود. این فرضیه همچنین بیان می‌کند که الیگومرهای β -آمیلوئید، باعث صدمه به سیناپسها و مهار کارائی بلند مدت هیپوکامپ شده، ولی التهاب و اکسیداتیو به وسیله β -آمیلوئید رسوب شده صورت می‌گیرد. این عوامل به اعمال سیناپسی و نورونها آسیب زده و منجر کاهش نوروترانسمیتر و علائم تشخیصی خواهد شد [۱].

۱-۲. بیماری آلزایمر

با افزایش سن، میزان شیوع این بیماری نیز بیشتر می‌شود. شیوع این بیماری در افراد ۶۰ سال، ۱٪ است و به ازای هر ۵ سال افزایش سن، میزان شیوع ۲ برابر می‌شود. به عنوان مثال، در افراد ۶۵ سال، ۲٪ و در افراد ۷۵ سال، ۸٪ می‌باشد و افراد ۸۵ سال ۳۲٪ می‌باشد [۴].

عوامل محیطی، صدمه فیزیکی به مغز، بیماریهای عروقی، هیپرتانسیون، کلسترول بالا، تصلب شرائین، سیگار، چاقی و دیابت نیز در بروز بیماری آلزایمر مؤثر می‌باشند. البته اینکه این عوامل تا چه اندازه در بروز بیماری دخیلند در دست بررسی است.

بیماری آلزایمر به ۲ صورت بروز می‌کند یکی به صورت ارثی است و در جوانی اتفاق می‌افتد و به خاطر جهش در ژنهای پریسنیلین-۱ و پریسنیلین-۲ اتفاق می‌افتد.

در آلزایمری که در پیری بروز می‌کند یکی از عوامل ژنتیکی، چگونگی بروز ژن APOE4 می‌باشد این لیپو پروتئین در نقل و انتقال کلسترول در غشا نقش دارد و باعث صحت غشا می‌شود. اگر در

1- neprilisin