

## نقش فیبریله شدن در بیماری آلزایمر

مینو غفاری<sup>1\*</sup>, علی اکبر موسوی موحدی<sup>1</sup>

<sup>1</sup>مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران، <sup>2</sup>،  
دانشکده علوم دانشگاه تهران

( این مقاله در مجموعه سمینارهای تحصیلات تکمیلی بیوفیزیک در نیمسال اول 95-96 ارائه گردید )

### چکیده

**مقدمه:** آلزایمر یکی از بیماری‌های مزمن عصبی است که حدود 36 میلیون نفر در سرتاسر جهان به آن مبتلا هستند. در این بیماری، تدریجاً پپتید آمیلوئید بتا ساختارهای بزرگتری از الیگومر گرفته تا فیبریل را تشکیل داده و در مغز ته نشین می‌شوند. رایج ترین ساختار فیبریل‌های آمیلوئیدی ساختار موتیف‌های کراس بتا هستند. فیبریل‌های آمیلوئیدی، تجمع آن‌ها و ته‌نشینی آن‌ها در شبکه‌های عصبی می‌تواند عملکرد سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار دهد.

**روش‌ها:** تکنیک‌های مورد استفاده در این مطالعه شامل طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته (NMR) در حالت جامع، کریستالوگرافی X-ray، میکروسکوپ الکترونی (رنگ‌آمیزی مثبت و منفی)، ترکیب داینامیک مولکولی پیوسته و طیف سنجی اشعه ایکس (XAS) و آنالیز تئوری تراکم عملکردی کمپلکس پپتیدهای بتا با یون مس در شرایط بافاری متفاوت می‌شوند.

**بحث و نتیجه:** اطلاعات بدست آمده از میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که فیبریل‌ها نوع پیچ خورده با حدود میانگین قطر هفتاد انگستروم با فاصله تکرار چهارصد و شصت انگستروم هستند. قطر فیبریل‌های غیر پیچ خورده نیز حدود هفتاد انگستروم است. طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته (NMR) در حالت جامع ساختارهای غیرصفحات بتا را در فیبریل‌ها مشخص کرده است. شبیه‌سازی‌ها نشان داده که پپتید آمیلوئید بتا تمایل به تشکیل ساختارهای آلفا در محلولهای غیرقطبی ارگانیک دارد در حالیکه در آب خالص به سمت تشکیل ساختارهای آلفای بهم ریخته و پیچ‌های بتای کمتر پیش می‌روند. اسپکتروسکوپی XAS نشان می‌دهد که کمپلکس‌های مس با توالی کامل پپتید بتا و یا کوتاه شده‌ی آن تفاوتی با یکدیگر ندارند. تجمع ساختارهای هیدروفوب نیز موجب کاهش ساختارهای بتا می‌شوند.

**استنتاج:** فیبریل‌های آمیلوئیدی موجب سمیت نوروئی در بیماری آلزایمر می‌شوند. بررسی دقیق تر و جزئی تر بر روی اینکه کدام بخش و یا ساختار از این پپتید نشان می‌دهد که کدام بخش از این ساختار در چه شرایطی در ایجاد سمیت نوروئی دخالت می‌کند و در نتیجه‌ی آن درمان‌های موثرتری برای این بیماری یافت شود.

**کلید واژه:** آمیلوئید بتا، فیبریله شدن، بیماری آلزایمر، ساختارهای صفحات بتا، سمیت عصبی

### مراجع

- Antzutkin, O. N., Balbach, J. J., & Tycko, R. (2003). Site-specific identification of non- $\beta$ -strand conformations in Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils by solid-state NMR. *Biophysical journal*, 84(5), 3326-3335.
- Benilova, I., Karran, E., & De Strooper, B. (2012). The toxic A [beta] oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nature neuroscience*, 15(3), 349-357.
- Latshaw, D. C., & Hall, C. K. (2015). Effects of Hydrophobic Macromolecular Crowders on Amyloid  $\beta$  (16–22) Aggregation. *Biophysical journal*, 109(1), 124-134.
- Malinchik, S. B., Inouye, H., Szumowski, K. E., & Kirschner, D. A. (1998). Structural analysis of Alzheimer's  $\beta$  (1–40) amyloid: protofilament assembly of tubular fibrils. *Biophysical journal*, 74(1), 537-545.
- Streltsov, V. A., Titmuss, S. J., Epa, V. C., Barnham, K. J., Masters, C. L., & Varghese, J. N. (2008). The structure of the amyloid- $\beta$  peptide high-affinity copper II binding site in Alzheimer disease. *Biophysical journal*, 95(7), 3447-3456.
- Wei, G., & Shea, J.-E. (2006). Effects of solvent on the structure of the Alzheimer amyloid- $\beta$  (25–35) peptide. *Biophysical journal*, 91(5), 1638-1647.