

## استرس اکسیداتیو و بیماری‌های انسانی

زینب سادات سیدی

کاشان، دانشگاه کاشان، گروه بیوتکنولوژی

### چکیده

بدن انسان به هر دو نوع گونه اکسیدان (رادیکال آزاد) و آنتی اکسیدان‌ها برای متابولیسم نرمال، انتقالات سیگنالی و نظم فعالیت‌های سلولی احتیاج دارد. رادیکال‌های آزاد می‌توانند برای بدن مفید (لازم) یا مضر (سمی) باشند. در حقیقت آن‌ها دارای نقش دوگانه‌ای هستند. بدن انسان دارای مکانیسم آنتی اکسیدانی برای مبارزه با رادیکال‌های آزاد است. وجود تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی اکسیدان‌ها، برای عملکرد فیزیولوژیک بدن لازم است. به هم خوردن تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و آنتی اکسیدان‌ها، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. این مقاله یک مطالعه مروری است. از این رو مطالب مرتبط با موضوع، با استفاده از منابع معتبر علمی جمع آوری و مورد مطالعه قرار گرفت. استرس اکسیداتیو می‌تواند غشاهای سلولی و ساختارهای مهم سلولی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها، دئوکسی ریبونوکلوئتید (DNA) و کربوهیدرات‌ها را تغییر دهد. استرس اکسیداتیو یکی از عوامل مؤثر در بروز بسیاری از بیماری‌ها است. در این مقاله، مروری بر آسیب‌های وارده به بدن، توسط استرس اکسیداتیو و ارتباط آن با بیماری‌های انسانی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی، سکتة مغزی، دیابت، نفروپاتی دیابتی، پارکینسون، هانتینگتون، آلزایمر، اوتیسم، سرطان و پدیده‌های دیگری مانند پیری می‌پردازیم.

**کلیدواژگان:** آنتی اکسیدان‌ها، استرس اکسیداتیو، بیماری‌ها، سلامتی، رادیکال‌های آزاد

نویسنده مسئول: seyedi3080@gmail.com

### مقدمه

خود آغاز کنند و با مولکول‌ها و اتم‌های مجاور برای رسیدن به حالت پایدار واکنش دهند. آن‌ها تنها زمان کوتاهی پایدار هستند. رادیکال‌های آزاد به دو دسته کلی رادیکال‌های فعال اکسیژن و نیتروژن تقسیم می‌شوند (۳) و (۴).

#### ۱- رادیکال‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species, ROS):

در سیستم‌های زیستی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن از مهم‌ترین رادیکال‌های تولید شده هستند. با توجه به ساختمان الکترونی اکسیژن، که احیای آن با افزودن یک الکترون در هر زمان مساعدت می‌شود، باتولید رادیکال‌های اکسیژن به آسیب سلولی می‌انجامد. انتقال مرحله به مرحله الکترون‌ها به اکسیژن مولکولی منجر به تولید آنیون‌های سوپر اکسید ( $O_2^-$ )، پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) و نهایتاً رادیکال‌های هیدروکسیل آزاد ( $OH^0$ ) می‌شود. از جمله منابع داخلی مانند میتوکندری، فلاوین‌ها، آدرنالین، دوپامین، پراکسی زوم‌ها، نوتروفیل، ماکروفاژ، ائوزینوفیل، آنزیم‌های اکسیداز، پروکسیداز و کمپلکس سیتوکروم P450، NADH و منابع خارجی مانند اشعه، پرتوهای نوری،

**استرس اکسیداتیو:** پیروزی رادیکال‌های آزاد بر دفاع آنتی-اکسیدانی بدن و یا به عبارتی به هم خوردن تعادل بین تخریب سلولی توسط رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی اکسیداتی بدن، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. در حقیقت نوعاً به حمله‌های زیستی به ارگانیزم‌های بدن استرس اکسیداتیو اطلاق می‌شود. بدن انسان به هر دو نوع گونه اکسیدان و آنتی اکسیدان برای متابولیسم نرمال، انتقالات سیگنالی و نظم فعالیت‌های سلولی احتیاج دارد. بنابراین هر سلول شرایطی را برای ایجاد حالت همئوستازی بین گونه‌های اکسیدان و آنتی اکسیدان ایجاد می‌کند. استرس اکسیداتیو ممکن است با آسیب زدن به اجزا مهم سلولی مانند پروتئین‌ها، DNA و لیپیدهای غشایی باعث مرگ سلولی شود. هم‌چنین استرس اکسیداتیو در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک مانند آسیب DNA، تکثیر، چسبندگی سلول و بقا آن دخالت دارد (۱، ۲).

**رادیکال‌های آزاد:** رادیکال‌های آزاد در خارجی ترین لایه ی خود دارای الکترون جفت نشده و شدیداً واکنشگر هستند که می‌توانند واکنش‌های زنجیری را با برداشت یک الکترون از مولکول دیگر به منظور تکمیل لایه خارجی

ترکیبات شیمیایی دود سیگار و الکل در ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش دارند (۵ و ۶).

## ۲- رادیکال‌های فعال نیتروژن ( Reactive Nitrogen )

**(Speices, RNS):** نیتریک اکسید (۷) به عنوان یک گونه‌ی رادیکال‌های فعال نیتروژن، از اکسیداسیون L- آرژینین به L- سیترولین توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز وابسته به NADPH تشکیل می‌شود، که این رادیکال دارای قدرت انتشار بالا و هم‌چنین به عنوان یک پیامبر ثانویه است. نیتریک اکسید پس از تولید با رادیکال سوپر اکسید به سرعت واکنش می‌دهد و رادیکال‌های قوی نیتريت (ONOO<sup>-</sup>) و هیدروکسیل را تولید می‌کند (۸). لازم به ذکر است که رادیکال‌های آزاد علیرغم مضر بودن، می‌توانند نقش‌های فیزیولوژیک مهمی را در بدن ایفا کنند. مثلا گلبول‌های سفید در عمل فاگوسیتوز از رادیکال‌های آزاد استفاده می‌کنند و میکروب‌های به دام افتاده را از بین می‌برند. هم‌چنین نیتریک اکساید تولیدی در سلول‌های آندوتلیوم عروق خونی باعث گشادی عروق و در نتیجه کاهش فشار خون می‌شوند (۹).

**آنتی اکسیدان‌ها:** آنتی اکسیدان‌ها مواد احیا کننده‌ای هستند که در داخل و خارج سلول یافت می‌شوند و توانایی واکنش با گونه‌های رادیکال آزاد را دارند و تولید رادیکال‌های آزاد توسط آن‌ها کنترل می‌شود (۱۰). در واقع آنتی اکسیدان‌ها مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر رادیکال‌های آزاد هستند. آنتی اکسیدان‌ها نقش مهمی را در حذف رادیکال‌های آزاد و در ایجاد تعادل بین واکنش‌های اکسایش و کاهش دارند.

**انواع آنتی اکسیدان‌ها:** آنتی اکسیدان‌های آنزیمی مانند سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز، ویتامین‌های محلول در آب و چربی مانند ویتامین C و E، مواد معدنی مانند سلنیوم، منگنز، مس و روی، پروتئین‌هایی مانند آلبومین، سرولولوپلاسمین، ترانسفرین، هاپتوگلوبولین، فلاونوئیدها و فیتوکمیکال‌ها هستند (۷ و ۱۱)، سوپر اکسید دیسموتاز یک متالوپروتئین است که اولین آنزیم در دفاع آنتی اکسیدانی برای کاهش گونه‌های اکسیژن فعال است، بدین صورت که رادیکال سوپر اکسید توسط این آنزیم با تشکیل دو ترکیب اکسیداتیو کم خطرتر پراکسید هیدروژن و اکسیژن حذف می‌شود. کاتالاز فراوان‌ترین آنزیم آنتی اکسیدانی حاوی آهن است که در طی دو مرحله پراکسید

هیدروژن را به آب و اکسیژن مولکولی تبدیل می‌کند. گلوکاتایون پراکسیداز باعث احیا پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای لیپیدی به آب و الکل می‌شود. در طی این مرحله گلوکاتایون این آنزیم، به گلوکاتایون دی سولفید اکسید می‌شود و در مرحله آخر توسط آنزیم گلوکاتایون ردوکتاز احیا می‌شود (۷، ۱۲). ویتامین C فعال (اسید آسکوربیک) به عنوان مهم‌ترین آنتی اکسیدان محلول در آب، در سیتوزول و مایع خارج سلولی قرار دارد. این ویتامین تشخیص دهنده قوی برای پراکسید هیدروژن، گونه‌های فعال اکسیژن و هیدروژن پراکسید تشکیل شده در محیط‌های آبی است و به عنوان یک ماده‌ی احیا کننده عمل کرده، به دهیدرو آسکوربیک اسید تبدیل می‌شود. اسید آسکوربیک به عنوان دهنده‌ی معادل‌های احیاء کننده اکسید می‌شود. در بسیاری از روندهای مشارکتی اسید آسکوربیک به طور مستقیم مشارکت ندارد بلکه برای حفظ یک کوفاکتور فلزی در حالت احیا شده لازم است. این کوفاکتور فلزی در مونو اکسیژنازها مس و در دی اکسیژنازها آهن است (۱۳). ویتامین E (آلفا توکفرول) با خاصیت آنتی اکسیدانی خود، اولین سد دفاعی در برابر پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده ی موجود در فسفولیپیدهای غشایی سلولی و تحت سلولی می باشد، این ویتامین از طریق تبدیل رادیکال آزاد اسید چرب پراکسیل به هیدروپراکسی سبب توقف انتشار آسیب ناشی از رادیکال آزاد می‌شود (۱۴).

هنگامی که تعادل بین آنتی اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد از بین برود، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود که در این صورت بیومولکول‌های حیاتی بدن مانند DNA آسیب وارد شده و تجمع این آسیب‌ها باعث تغییر در انتقال پیام و بیان ژن، تغییر و جهش و در نهایت مرگ سلولی می‌شود. سلول‌ها با مجموعه‌ای از پاسخ‌های زیستی مانند توقف در چرخه سلولی، رونویسی از ژن، شروع مسیرهای انتقال و تعمیر DNA به عدم تعادل چرخه اکسیداسیون و احیا پاسخ می‌دهند و این تغییرات باعث نکروز، پیری یا آپوپتوز می‌شود و یا ممکن است سلول زنده مانده، تکثیر یابد (۱۵) و (۱۶). حمله رادیکال‌های آزاد به اجزا مهم سلولی مانند لیپیدها، DNA، پروتئین و کربوهیدرات‌ها باعث تغییر در ساختار و عملکرد آن‌ها می‌شود (۱۷).

۵-متیل سیتوزین به ۵-هیدروکسی متیل یوراسیل می‌تواند از طریق واکنش‌های deamination/oxidation تیامین یا واسطه‌های ۵-هیدروکسی متیل سیتوزین انجام شود (۲۰).

**پروتئین‌ها:** اینکه ترکیبات ROS می‌توانند ترکیبات سلولی را مورد هدف قرار دهند به خوبی شناخته شده است. طبق مطالعات انجام شده در این زمینه، ROSها می‌توانند با چندین واحد اسید آمینه، در محیط *in vitro* واکنش دهند. این ترکیبات با اکسیداسیون شاخه‌های جانبی اسیدهای آمینه و چارچوب اصلی پروتئین باعث آسیب در این ماکرومولکول‌ها می‌شوند. آنیون هیدروکسیل عامل اصلی در ایجاد اکسیداسیون پروتئین‌هاست که با اکسیداسیون پیوند دی سولفید پپتیدهای سیستئین دار، باعث پیوند بین تیول پروتئین و تیول مولکول‌های با وزن مولکولی کمتر مثل گلوکاتایون شده و در نهایت فعالیت پروتئین از بین می‌رود. اسید آمینه‌های سیستئین و متیونین در پروتئین‌ها، نسبت به اکسیداسیون بیشتر حساس هستند. اکسیداسیون گروه‌های سولفیدریل و رزیدوهای متیونین در پروتئین‌ها باعث تغییرات در ساختار پروتئین، باز شدن پروتئین و تخریب آن نقش دارند. آنزیم‌هایی که در جایگاه فعال خود فلز دارند، بیشتر در معرض اکسیداسیون هستند که باعث عدم فعالیت آنزیم می‌شوند. در برخی موارد ممکن است اکسیداسیون خاصی در پروتئین ایجاد شود، برای مثال متیونین به متیونین سولفوکسید، فیل آلانین به تیروزین، گروه‌های سولفوهیدریل به باندهای دی سولفید و گروه‌های کربوکسیل به زنجیره‌های جانبی پروتئین‌ها وارد شوند. اشعه گاما، اکسیداسیون کاتالیزورهای فلزی، HOCL و ازن می‌توانند باعث تشکیل گروه‌های کربوکسیل شوند (۲۱).

**کربوهیدرات‌ها:** کربوهیدرات‌ها توسط رادیکال‌های آزاد مانند  $\text{OH}^0$  مورد حمله قرار می‌گیرند. یک پروتون به طور تصادفی توسط رادیکال آزاد  $\text{OH}^0$  از یکی از اتم‌های کربن جدا می‌شود و تولید یک رادیکال مرکزی کربن می‌کند. این فرایند باعث شکست زنجیره کربنی در مولکول‌هایی مانند هیالورونیک اسید می‌شود. هم‌چنین تولید اکسی رادیکال‌ها، باعث فعالیت نوتروفیل‌ها در فرایند التهاب در مایع سینوویال مفصلی می‌شود که می‌تواند به آرتريت روماتوئید بیانجامد (۱۷).

**لیپیدها:** رادیکال‌های آزاد باعث پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌شوند و با اثر بر تخریب نظم و ترتیب قرار گرفتن لایه‌های لیپیدی غشا، غیر فعال کردن رسیپورها و آنزیم‌های غشایی، نفوذ پذیری غشا را افزایش می‌دهند. در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدهای آندروژن غشایی در اثر رادیکال‌های آزاد، تولید محصولات سمی است که به عنوان پیامبر ثانویه در سلول رفتار می‌کنند، این ترکیبات مانند 4-hydroxynonenal (4-HNE) malondialdehyde (MDA) انواع 2-alkenal و Isoprostanes هستند که اثرات سمی برای سلول دارند (۱۸).

**DNA:** رادیکال‌های آزاد، از چند راه باعث ایجاد تغییراتی در DNA می‌شوند. این راه‌ها عبارتند از تخریب بازهای سازنده ساختمان DNA، شکست رشته‌های تک و یا دو رشته‌ای DNA، تغییر نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدینی یا تغییرات باند بین قند و باز، جهش‌ها، حذف یا جانشینی و کراس لینک با پروتئین است. تشکیل 8-OH-G به عنوان یکی از آسیب‌های DNA به خوبی شناخته شده است، که با استرس اکسیداتیو در ارتباط است و به عنوان یک نشانگر زیستی برای شناسایی سرطان‌ها است. در ناحیه پروموتور ژن‌ها شامل توالی برای اتصال رونویسی است. این نواحی غنی از بازهای GC است که می‌تواند عاملی برای حمله اکسیدان‌ها باشد. تشکیل 8-OH-G در نواحی اتصال عوامل رونویسی، باعث تغییر بیان ژن‌ها می‌شود. علاوه بر 8-OH-G، 8,5-cyclo-2-deoxyadenosine (cyclo-dA) هم مانع از رونویسی ژن‌های دارای جعبه TATA در سلول می‌شوند. جعبه TATA با پروتئین‌های آغازگر رونویسی متصل می‌شود و در نتیجه DNA خم می‌شود و رونویسی آغاز می‌شود، اما به دلیل حضور cyclo-dA اتصال جعبه TATA به پروتئین مختل می‌شود (۱۹). هم‌چنین استرس اکسیداتیو باعث بی‌ثباتی مناطق ریز ماهواره‌ای DNA می‌شود. یون‌های فلزی فعال ردوکس، رادیکال‌های هیدروکسیل، بی‌ثباتی مناطق ریز ماهواره‌ای را افزایش می‌دهند. شکست رشته‌های تک DNA توسط رادیکال‌های آزاد، می‌تواند توسط سلول‌ها تحمل شود اما شکست‌های دو رشته‌ای DNA به وسیله اشعه‌های یونیزه کننده، بر بقای سلول اثرات جبران ناپذیری دارد. متیلاسیون در جزایر CpG در DNA به عنوان یکی از مکانیسم‌های اپی ژنتیک شناخته شده است که می‌تواند باعث خاموش شدن ژن‌ها شود. اکسیداسیون

دیابت نوع ۲ بیش از ۹۰ درصد از افراد دیابتی را تشکیل می‌دهد (۲۵، ۲۶). استرس اکسیداتیو می‌تواند در روند سرعت بخشیدن به عوارض بالینی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط داشته باشد. در طی متابولیسم هوزی، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند و در روند کشمکش بین رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن، ممکن است، سطح آنتی‌اکسیدان‌ها کاهش یابد و در نتیجه پاکسازی ناقص رادیکال‌های آزاد، لیپیدها، قندها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک اکسیده شوند که در نهایت این عوامل باعث پیامدهای گسترده پاتولوژیک در دیابت شود (۲۷). اتواکسیداسیون قندها یکی دیگر از عوامل دیابت است که باعث ایجاد استرس اکسیداسیون می‌شود. ترکیباتی با ساختمان آلفا - هیدروکسی آلدئیدی (مثل گلوکز) می‌توانند به فرم انولی در آمده و با احیای عناصر واسطه و سپس اکسیژن باعث تولید رادیکال اکسیژن گردند. هم‌چنین بر اثر افزایش گلوکز خون با اتصال قند به پروتئین‌ها، ترکیباتی پدید می‌آیند که در تولید رادیکال‌های آزاد نقش دارند. هم‌چنین در اثر اختلال در میزان تولید NADPH، سطح گلوکاتانیون احیا کاهش یافته و به دنبال آن فعال شدن راه پلی‌یال اتفاق می‌افتد، که می‌تواند باعث کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شود.

**نفریاتی (آسیب کلیه) دیابتی:** آسیب کلیه دیابتی یک عارضه جدی دیابت شیرین است که در کشورهای توسعه یافته گسترش پیدا کرده است. استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی نقش مهمی را در توسعه و پیشرفت نفریاتی در بیماران دیابتی دارند (۲۸). قشر مغز و هیوکامپ بیشتر از سایر مناطق مغز دچار استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از هیپرگلیسمی می‌شوند. هیپرگلیسمی از طریق مکانیسم‌های آنزیمی و غیر آنزیمی و با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث القای استرس اکسیداتیو می‌شود و به دنبال آن با افزایش انواع رادیکال‌های آزاد، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ایجاد می‌شود که خود باعث مرگ نورون‌ها در مغز می‌شود. هم‌چنین با افزایش سیتوکاین‌های التهابی در مغز، نورون‌ها آسیب می‌بینند (۲۹، ۳۰) و از طرفی دیگر با پراکسیده شدن لیپیدها، انواعی از میانجی‌های عصبی مانند گلوکاتامات، سیتوکروم C و افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به آسیب و تخریب نورون‌ها می‌شود. در نهایت هیپرگلیسمی مزمن باعث

**بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو:** بسیاری از بیماری‌های انسان بر اثر استرس اکسیداتیو به وجود آمده یا اینکه خود بیماری باعث پدید آمدن استرس اکسیداتیو می‌شود. در ادامه به ارتباط استرس اکسیداتیو با برخی از بیماری‌های انسانی می‌پردازیم.

**بیماری‌های قلبی و عروقی:** تکثیر و التهاب عروق با هم رابطه نزدیکی دارند. تکثیر بیش از حد سلول‌های عروقی نقش مهمی را در آسیب بیماری انسداد عروقی دارد. رادیکال‌های آزاد نقش برجسته‌ای در ایجاد بیماری قلبی و عروقی دارند. ترکیبات ROS، منجر به اکسیداسیون لیپو پروتئین‌های با چگالی کم می‌شوند، که این خود باعث تجمع پلاک‌ها شده و کلید اصلی در آسیب زایی آترواسکلروز است. اکسیداسیون LDL، منجر به اختلال عملکرد سلول‌های آندوتلیال شده و می‌تواند باعث رشد، مرگ و آپوپتوز سلول شود. بنابراین رادیکال‌های آزاد در نارسایی احتقانی قلب دخالت دارند (۲۲).

**سکته مغزی:** بیماری‌های عروقی مغز به عنوان شایع‌ترین اختلال ناتوان‌کننده نورولوژیک در جهان است (۲۳). در بیماران دچار سکته مغزی و مرگ مغزی عصبی، میزان رادیکال‌های آزاد ناشی از منابع مختلف از جمله گزانتین اکسیداز، سیکلوآکسیژناز، التهاب سلول‌ها و میتوکندری، افزایش می‌یابد. زنجیره انتقال الکترون میتوکندری، در جریان ایسکمی و رپرفیوژن و هم‌چنین سایر منابع تولید کننده رادیکال آزاد تغییر می‌کند. بیان شده است که نیتريت اکسید ایجاد شده در آندوتلیوم عروق خونی در جریان ایسکمی مغزی، می‌تواند باعث تولید رادیکال‌های آزاد شود. سوپر اکسید و هیدروکسیل تولید شده با لیپیدهای غیر اشباع غشای سلولی واکنش داده و تولید رادیکال‌های پراکسید لیپید، هیدروپراکسید لیپید و محصولات آن مانند مالون دی آلدئید می‌کند. تراکم سلول‌های خونی مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها که در جریان رپرفیوژن رخ می‌دهد هم می‌تواند استرس اکسیداتیو را بیشتر تحریک کند (۲۲، ۲۴).

**دیابت:** دیابت شیرین به عنوان یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیسم شناخته شده است. این بیماری با افزایش قند خون، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، پروتئین‌ها و کمبود نسبی یا مطلق انسولین همراه است، در جهان ۳-۵/۲ درصد از مردم دچار بیماری دیابت هستند.

مولکول مهم، میتوکندری دچار نقص عملکرد شده و در نهایت تحلیل عصبی روی می‌دهد (۳۶، ۳۷).

**بیماری هانتینگتون:** این بیماری نسبتاً نادر بوده و ارث اتوزومی بارز دارد. ویژگی‌های بالینی آن شامل اختلالات شناختی، حرکتی و روانی است. اخیراً آسیب‌های القا شده به دلیل استرس اکسیداتیو در این بیماران بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی CAG در ژن کد کننده پروتئین هانتینگین (Htt) است که باعث تغییر شکل فضایی پروتئین شده و نهایتاً در سیتوپلاسم و هسته تجمع می‌یابد (۳۸). این پروتئین جهش یافته با اتصال به غشای خارجی میتوکندری موجب اختلال در کمپلکس‌های I و II شده، بدین ترتیب با تولید رادیکال‌های آزاد، سبب مختل نمودن تولید ATP می‌شود. همچنین این ژن جهش یافته در استقرار میتوکندری درون آکسون نیز نقش ایفا کرده و باعث اختلال در قرارگیری میتوکندری‌ها می‌شود (۳۶).

**آلزایمر:** این بیماری نورودژنراتیو پیش رونده است که باعث از دست رفتن یکپارچگی نورون‌ها، از بین رفتن نورون‌ها و سیناپس‌ها و در نهایت اختلال حافظه و کاهش شناخت می‌شود (۳۹). پروتئین‌های پیش ساز آلزایمر در خارج سلول توسط آنزیم‌های بتا و گاما سکریتاز تحت پردازش و برش قرار گرفته و باعث به وجود آمدن ساختاری به نام پلاک‌های بتا آمیلوئیدی می‌شود. این پلاک‌ها موجب هیپرفسفریلاسیون پروتئینی به نام tau می‌شوند. این پروتئین در داخل نورون‌ها در سازماندهی میکروتوبول‌ها و شکل‌دهی سلول نقش دارد. با فسفریله شدن، این پروتئین از میکروتوبول‌ها جدا شده و درون سلول تجمع می‌یابد. تجمع این پروتئین‌ها به همراه پلاک‌های بتا آمیلوئیدی یکی از عوامل ایجاد آلزایمر است. مطالعات نشان داده‌اند که پلاک‌های بتا آمیلوئیدی باعث القای استرس اکسیداتیو می‌شود (۴۰). بدین صورت که تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئیدی می‌تواند با اکسیداسیون زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات لیپیدهای غشایی شده، که این امر تجزیه ساختار طبیعی غشای سلولی را در پی داشته و در نهایت باعث تخریب و لیز سلولی می‌شود (۴۱).

**اوتیسم:** اوتیسم یک اختلال رشد است که در سه سال اول زندگی ظاهر می‌شود. این بیماری با تاثیر بر روی مغز کودک، رفتارهای اجتماعی و مهارت ارتباط بر قرار کردن

آسیب در کلیه می‌شود و به دنبال آن با افزایش اوره خون عملکرد سلول‌های عصبی مغز تاثیر گرفته و باعث اختلال در اعمال شناختی می‌شود (۳۱، ۳۲).

**بیماری‌های تحلیل برنده عصبی:** استرس اکسیداتیو با بیماری‌هایی که با تحلیل سیستم عصبی همراه هستند ارتباط دارد؛ این بیماری‌ها شامل پارکینسون، هانتینگتون و آلزایمر هستند. بیماری‌های تحلیل برنده عصبی بر بخش‌های مختلف مغز تاثیر می‌گذارند. تغییر عملکرد میتوکندری، آسیب به واسطه استرس اکسیداتیو، وجود غیر طبیعی پروتئین‌ها و پروتئازوم‌ها، تغییر متابولیسم آهن، التهاب و مرگ نورون‌ها از جمله مواردی هستند که در این بیماری‌ها اتفاق می‌افتد. عدم حذف پروتئین‌های اکسید شده توسط پروتئازوم‌ها منجر به تجمع غیر طبیعی پروتئین در سلول شده که تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن را به دنبال دارد. این رادیکال‌های آزاد می‌توانند موجب آسیب به میتوکندری، افزایش میزان یون کلسیم، مهار فعالیت پروتئازوم و در نهایت تخریب و مرگ نورون‌ها می‌شوند.

**پارکینسون:** بیماری پارکینسون بعد از آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو است. لرزش در حالت استراحت، کندی حرکت (Bradykinesia)، سختی عضلات و سختی در شروع حرکت از نشانه‌های بارز این بیماری و عامل اختلالات حرکتی و تخریب‌گر در سیستم عصبی است (۳۳). عواملی مانند استرس اکسیداتیو، تخریب DNA، کاهش گلوکوتایون و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در ایجاد این بیماری نقش دارند. استرس اکسیداتیو علاوه بر تخریب نورون‌های دوپامینرژیک، در عملکرد فسفریلاسیون اکسیداتیو اختلال ایجاد کرده و باعث کاهش انرژی و مرگ سلول می‌شود (۳۴، ۳۵). یکی از عوامل ژنتیکی موثر در ایجاد این بیماری جهش در ژن *PARK2* است که پروتئین پارکین را رمزگذاری می‌کند. این پروتئین یکی از اجزا کمپلکس یوبی کوئیتین E3 لیگاز است که در مسیر پروتئازوم نقش دارد. بسیاری بر این باورند که تغییرات در این ژن باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. همچنین کمبود این پروتئین به دلیل استرس اکسیداتیو، موجب آسیب به میتوکندری و در نهایت تحلیل عصبی می‌شود. با کاهش یوبی کوئیناسیون عامل سرکوبگر رونویسی میزان آن بالا رفته، موجب کاهش بیان مولکول تنظیم کننده عملکرد میتوکندری می‌شود. با ایجاد نقص در مسیر پیام‌رسانی این

تومور خوش خیم و مقدار تولیدات DNA اکسید شده (۸- اکسو گوانین)، وجود دارد. درک این فرایند از نظر تبدیل تومور خوش خیم به بدخیم حائز اهمیت است. در سلول-های سرطانی، سطح بالایی از استرس اکسیداتیو می تواند آپوپتوز و یا حتی نکروز را ایجاد کند در حالی که سطح پایین استرس اکسیداتیو می تواند نقش تحریکی در تقسیم سلولی و پیشبرد رشد تومور ایفا کند. هم چنین رادیکال های آزاد می توانند باعث پراکسیداسیون غشای سلولی شوند. متابولیت های حاصل از پراکسیده شد لیپیدها، مالون دی آلدئید، ۴- هیدروکسی نونال و آکرولین می باشند که با اتصال به پروتئین ها و تغییر در عملکرد آنها موجب مهار آنزیمی و تغییر در ساختار گیرنده سلولی شده و در نهایت ایجاد سرطان می کند (۲۲ و ۴۹).

**پیری:** در رابطه با تئوری فرایند پیری، نظریه های زیادی وجود دارد. یکی از برجسته ترین نظریه های پیری، نظریه رادیکال آزاد است که عموماً پذیرفته شده است (۵۰). این نظریه با توجه به افزایش رادیکال های آزاد و آسیب های آن با افزایش سن و پیری پشتیبانی و حمایت می شود. این فرضیه بیان می کند که رادیکال های آزاد در بدن باعث آسیب اکسیداتیو به اجزا سلولی می شود که در نتیجه آن تغییر در عملکرد سلول، آسیب بافتی و عملکرد اندام ها می شود و در نهایت منجر به مرگ می شود. هم چنین این فرضیه با توجه به فرضیه رابطه معکوس میزان متابولیسم و طول عمر نیز حمایت و پشتیبانی می شود (۵۱، ۵۲). هم- چنین این تئوری به وسیله شواهد تجربی که نشان می دهد با افزایش سن آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین و لیپیدها افزایش می یابد، نیز حمایت و پشتیبانی می شود. بنابراین رادیکال های آزاد که باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می شود با بالا رفتن سن افزایش یافته و زمینه ایجاد بیماری های دیگر را نیز فراهم می کند (۵۳).

را مختل می کند. فاکتورهای محیطی و ژنتیکی نقش مهمی در بروز این بیماری دارند. استرس اکسیداتیو به عنوان میانجی بین دو عامل محیط و ژنتیک در بروز این بیماری نقش مهمی دارد (۴۲). با توجه به اینکه مغز کودکان در مقایسه با بزرگسالان دارای ظرفیت آنتی اکسیدانی کمتری است، بیشتر در معرض استرس اکسیداتیو قرار می گیرند. به طور کلی مغز به دلیل نیاز به مقادیر بالای لیپید، آهن و انرژی و هم چنین ظرفیت آنتی اکسیدانی کمتر برای خنثی کردن رادیکال های آزاد، در برابر استرس اکسیداتیو آسیب پذیرتر است (۱ و ۴۳). از جمله دلایل ایجاد استرس اکسیداتیو در بیماران اوتیسمی، افزایش میزان ۸- هیدروکسی گوانوزین در سطح DNA (۴۴)، افزایش ۳- نیترو تیروزین در سطح پروتئین ها و در نهایت از دست دادن عملکرد پروتئین و تجمع و تجزیه آنها (۴۵)؛ کاهش سطح ترانسفرین و سرولوپلاسمین که در نتیجه آن متابولیسم غیر طبیعی آهن و مس در پاتولوژی اوتیسم نقش دارد (۴۶).

**سرطان:** ترکیبات ROS به دلیل تعامل و واکنش رادیکال-های آزاد با DNA می توانند باعث فعال شدن مراحل آغازی، پیشبرد و پیشرفت مواد سرطان زا شوند. این ترکیبات با اثر تخریب و آسیب که بر روی اجزا DNA مانند بازها و قندهای دئوکسی ریبوز دارند، باعث جهش در ژن ها شده و ایجاد سرطان می کنند (۴۷ و ۴۸). نتیجه این جهش ها، تبدیل پروتئین ها به انکوژن ها و تغییر بیان آنها است که منجر به افزایش تکثیر سلولی و در نهایت تبدیل یک سلول عادی به یک سلول تکثیر شونده بدخیم می شود. رادیکال های آزاد با اثر بر القای رونویسی، القای مسیرهای انتقال پیام، ایجاد خطا در همانندسازی و عدم ثبات ژنتیکی در ایجاد سرطان نقش دارند. اگرچه انواعی از سرطان ها وجود دارد، اما یک ارتباط مستقیم بین سائز

## منابع

1. Ono H, Sakamoto A, Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects. *Clinica chimica acta*. 2001;312(1):227-9.
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956;11(3):298-300.
3. Aghadavod E, Nasri H. What are the molecular mechanisms of oxidant and antioxidant compounds? *Annals of Research in Antioxidants*. 2016;1(1).
4. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
5. Salmaninejad A KP, Shakoobi A. Oxidative stress: development and progression of breast cancer. *Tehran University Medical Journal*. 2017;75:1-9.
6. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free radical research communications*. 1990;9(1):1-32.
7. Gomes EC, Silva AN, Oliveira MRd. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
8. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON*. 1992;258:1898-.
9. Soleimani H, Ranjbar A, Baeri M, Mohammadirad A, Khorasani R, Yasa N, et al. Rat plasma oxidation status after *Nigella sativa* L. botanical treatment in CCL4-treated rats. *Toxicology mechanisms and methods*. 2008;18(9):725-31.

10. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany*. 2003;91(2):179-94.
11. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts. *Chest*. 2001;120(6):2035-46.
12. Aldini G, Yeum K-J, Niki E, Russell RM. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: John Wiley & Sons; 2011.
13. Jourkesh M, Sadri I, Sahranavard A, Ojagi11 A, Dehganpoori M. The Effects of two different doses of Antioxidant Vitamin C supplementation on bioenergetics index in male college student. *Journal of American Science*. 2011;7(6).
14. Najafzadeh H, Razijalali M, Morovvati H, Navvabi L. Evaluation the effect of cimetidine, estradiol and vitamin E on myoglobinuric renal toxicity in rats. *Am Eurasian J Toxicol Sci*. 2011;3(3):177-83.
15. Rahman T, Hosen I, Islam MT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;3(07):997.
16. Tan S, Wood M, Maher P. Oxidative stress induces a form of programmed cell death with characteristics of both apoptosis and necrosis in neuronal cells. *Journal of neurochemistry*. 1998;71(1):95-105.
17. Sharma N. Free radicals, antioxidants and disease. *Biology and Medicine*. 2014;6(3):1.
18. Devasagayam T, Boloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 2003;40(5):300-8.
19. Marietta C, Gulam H, Brooks P. A single 8, 5'-cyclo-2'-deoxyadenosine lesion in a TATA box prevents binding of the TATA binding protein and strongly reduces transcription in vivo. *DNA repair*. 2002;1(11):967-75.
20. Jackson AL, Chen R, Loeb LA. Induction of microsatellite instability by oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(21):12468-73.
21. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(1):9.
22. Al-Dalaa S, Al-Qtaitat A. Review article: oxidative stress versus antioxidants. *American journal of bioscience and bioengineering*. 2014;2(5):60-71.
23. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;39(7):841-52.
24. Ozkul A, Akyol A, Yenisey C, Arpacı E, Kiyiloglu N, Tataroglu C. Oxidative stress in acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007;14(11):1062-6.
25. Soleiman FA, Pahlavani N, Rasad H, Sadeghi O, Gohari MR. The Relationship between Inflammation, Oxidative Stress, and Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian Journal of Diabetes & Obesity (IJDO)*. 2013;5(4).
26. Mahmoodnia L, Aghadavod E, Beigrezaei S, Rafieian-Kopaei M. An update on diabetic kidney disease, oxidative stress and antioxidant agents. *Journal of renal injury prevention*. 2017;6(2):153.
27. Nourooz-Zadeh J, Hafizi GA, Khadem Ansari MH, Kayvan Pajoh K. Oxidative stress indices in uncomplicated type 2 diabetic patients. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2006;11(2):22-8.
28. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease. *KIDNEY DISEASES*. 2016.
29. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends in neurosciences*. 2013;36(8):439-49.
30. Maritim A, Sanders a, Watkins J, 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2003;17(1):24-38.
31. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
32. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
33. Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(4):743.
34. Schwarting R, Huston J. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. *Neurotoxicology*. 1997;18(3):689-708.
35. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39(6):889-909.
36. Moszczynska A, Yamamoto BK. Methamphetamine oxidatively damages parkin and decreases the activity of 26S proteasome in vivo. *Journal of neurochemistry*. 2011;116(6):1005-17.
37. Siddiqui A, Rane A, Rajagopalan S, Chinta SJ, Andersen JK. Detrimental effects of oxidative losses in parkin activity in a model of sporadic Parkinson's disease are attenuated by restoration of PGC1alpha. *Neurobiology of disease*. 2016;93:115-20.
38. Mota SI, Costa RO, Ferreira IL, Santana I, Caldeira GL, Padovano C, et al. Oxidative stress involving changes in Nrf2 and ER stress in early stages of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(7):1428-41.
39. Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Back-Madruga C, McPherson S, et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2004;18(2):296.
40. Ahmadi J, Jahanbazi Jahan Abad A, Barahimi A, Atashi A. Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2015;3(3):98-112.
41. Völkel W, Sicilia T, Pähler A, Gsell W, Tatschner T, Jellinger K, et al. Increased brain levels of 4-hydroxy-2-nonenal glutathione conjugates in severe Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*. 2006;48(8):679-86.
42. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2012;14(3):281.
43. Perry SW, Norman JP, Litzburg A, Gelbard HA. Antioxidants are required during the early critical period, but not later, for neuronal survival. *Journal of neuroscience research*. 2004;78(4):485-92.
44. Melnyk S, Fuchs GJ, Schulz E, Lopez M, Kahler SG, Fussell JJ, et al. Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(3):367-77.
45. Ghezzi P, Bonetto V. Redox proteomics: identification of oxidatively modified proteins. *Proteomics*. 2003;3(7):1145-53.
46. McGinnis WR. Oxidative stress in autism. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2004;10(6):22.
47. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement 1, 2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(11):1102-15.
48. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:239-67.
49. Rao CSS, Kumari DS. Changes in plasma lipid peroxidation and the antioxidant system in women with breast cancer. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. 2012;1(4):429-38.
50. Harraan D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. 1955.
51. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science (New York, NY)*. 1996;273(5271):59.
52. Ku H-H, Brunk UT, Sohal RS. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radical Biology and Medicine*. 1993;15(6):621-7.
53. Kowald A, KIRKWOOD TB. Accumulation of defective mitochondria through delayed degradation of damaged organelles and its possible role in the ageing of post-mitotic and dividing cells. *Journal of theoretical biology*. 2000;202(2):145-60.