

## مکانیسم اثر مس بر بیماری آلزایمر

نگار عطائی<sup>\*۱</sup>، احمد موحدیان<sup>۲</sup>، مریم اصفهانی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>۲</sup> استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\* نویسنده مسئول: negarataei16@yahoo.com

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** تجمع پلاک‌های  $\beta$ -آمیلوئید ( $A\beta$ ) در مغز، یکی از مارکرهای مهم بیماری آلزایمر است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغییر هموستاز مس بدن، می‌تواند در ایجاد و پیشرفت این بیماری نقش داشته باشد.

**مواد و روش‌ها:** مقالات مروری و مطالعات اخیر انجام شده در این زمینه، مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات به‌دست آمده و نظرات موافق و مخالف با هم مقایسه شدند.

**نتایج:** پروتئین پیش‌ساز آمیلوئیدی (APP)، دارای سه محل اتصال مس شامل هیستیدین ۱۴۹، ۱۵۱ و ۱۴۷ می‌باشد که نقش مهمی را در پایداری، شکل‌گیری و متابولیسم APP بازی می‌کنند. APP به‌عنوان یک متالوپروتئین و چاپرون مس در مغز فعالیت می‌کند. با اتصال مس به این هیستیدین‌ها، ساختمان APP پایدار شده و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی کاهش می‌یابد. در شرایط کمبود مس، تبدیل APP به پلاک‌های  $\beta$ -آمیلوئید و ریسک بروز آلزایمر افزایش می‌یابد. هم‌چنین، غلظت‌های بیش از حد مس غیر آلی قادر است با  $A\beta$  واکنش داده، تولید  $H_2O_2$  کرده و سبب اکسید کردن پلاک‌های  $A\beta$ ، ایجاد پیوندهای عرضی بین آنها و در نتیجه مقاوم کردن آنها نسبت به پروتئازها شود. هم‌چنین، افزایش مس مغز، سبب افزایش ROS و تجمع  $A\beta$  در قسمت‌هایی از مغز که در بیماری آلزایمر درگیرند، می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** در میان مطالعات انجام گرفته در ارتباط با اثر مس و آلزایمر، چالش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد کمبود و مسمومیت با مس، هر دو می‌توانند در بروز و پیشرفت این بیماری نقش داشته باشند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که برای درمان و پیشگیری از آلزایمر، حفظ بالانس و هموستاز مس، ضروری است.

**واژگان کلیدی:** هموستاز مس، بیماری آلزایمر،  $\beta$ -آمیلوئید، مس غیر آلی

## The mechanism of Copper effect on Alzheimer's disease

Ataei N\*, Movahedian A, Esfahani M

Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I. R. Iran.

\* **Corresponding Author:** negarataei16@yahoo.com

### Abstract:

**Background:** Aggregation of beta amyloid plaques (A $\beta$ ) in the brain is one of the hallmarks of Alzheimer's disease (AD). Recent studies have shown that the change in Cu hemostasis can cause and progress AD.

**Materials and Methods:** The literature review and recent investigations were studied. Data were analyzed and the consistent and controversial results were compared.

**Results:** The amyloid precursor protein (APP) has three Copper binding sites including histidine 149, 151, 147 that plays a key role in the APP stability, folding and metabolism. APP acts as a Cu chaperon and metalloprotein in the brain. When Copper binds to these histidine residues, APP structure will be stable and reduce the generation of A $\beta$ . At low Copper status, the conversion of APP to A $\beta$  plaques and the risk of AD can be increased. Moreover, the excessive concentration of Copper especially inorganic Copper can also interact with A $\beta$  plaques and produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> then oxidize it and cause cross-linked A $\beta$ . Also, Cu toxicity increases ROS in specific regions of the brain involved in AD.

**Conclusion:** There are some challenges among the related studies that Copper is a protective and progressive factor in AD. It seems that both Copper deficiency and toxicity are involved in AD. So, the maintenance of Copper balance is necessary for treatment.

**Keywords:** Copper hemostasis, Alzheimer,  $\beta$ -amyloid, Inorganic Copper