پتانسیل درمانی کارنوزین: تمرکز بر سلولی و مکانیسم‌های مولکولی

غزل قجری [1]

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس

چکیده

کارنوزین یک دی‌پپتید درون‌زای طبیعی است که از اتصال بتاآلانین و ال هیستیدین تشکیل شده است به ویژه توسط بافت‌هایی با متابولیسم اکسیداتیو افزایش‌یافته مانند عضلات و مغز تبدیل می‌شود. در ۵۰ سال گذشته سال‌ها مطالعات مختلف نقش و عملکرد کارنوزین را از طریق تعداد زیادی *in vitro* و *in vivo* ارزیابی کرده‌اند. مطالعات بالینی، نشان‌دهنده مکانیسم عملکرد چندوجهی این دی پپتید است که شامل ضد آگرگانت است، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی به ویژه فعالیت آن به صورت تجربی در مدل‌های بیماری قلبی عروقی (CVD)، دیابت نوع ۲ (T2DM) و اختلالات عصبی، مانند به عنوان ایسکمی مغزی و بیماری آلزایمر (AD) مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، نقش محافظتی را بررسی کردیم. کارنوزین می‌تواند در زمینه CVD، T2DM، و AD دخیل باشد که مکانیسم‌های بیماری‌زایی مشترکی را از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب، و پدیده‌های تجمع را نشان می‌دهند. مشخصات فارماکودینامیک کارنوزین چندوجهی و ترکیبی از فعالیت‌های ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی سیستمیک با اثر ضد تجمع و محافظتی عصبی در سیستم عصبی مرکزی مسیر گسترده جدیدی را در فعالیت فارماکولوژیک باز می‌کند. این بررسی به پتانسیل ویژه درمانی کارنوزین در سه گروه از بیماران شامل بیماران مبتلا به دیابت T2، که اغلب سابقه CVD را نشان می‌دهند و همچنین بیمارانی که خطر ابتلا به اختلالات شناختی خفیف و AD را دارند می‌پردازد.

مقدمه

کارنوزین بیش از ۱۰۰ سال پیش در دانشگاه چارکوف اوکراین توسط گولویچ و امیر ادزیبا هنگامی که در حال تجزیه و تحلیل عصاره گوشت بودند کشف شد. کارنوزین یک دی‌پپتید طبیعی ساخته شده از بتاآلانین و ال هیستیدین است که به طور گسترده در بافت‌های پستانداران توزیع می‌شود، به طوریکه می‌توان آن را در سطح بسیار بالایی در عضلات قلبی و اسکلتی و همچنین در مغز یافت. برخی از گونه‌های بی‌مهرگان نیز حاوی کارنوزین است. بسیاری از مطالعات اخیر فارماکولوژیک متفاوتی را شناسایی کرده‌اند و فعالیت‌های اعمال شده توسط کارنوزین، که از جمله آنها ضد آگرگانت است و اثر آنتی‌اکسیدان، و فعالیت‌های ضد التهابی قطعا قابل توجه را هر دو گونه اکسیژن فعال (ROS) و نیتروژن (RNS) به طور معمول توسط ارگانیسم‌های درگیر در مکانیسم‌های سیگنالینگ و عملکردهای فیزیولوژیکی، در حالی که دیسومئوستاز آنها با شرایط پاتولوژیک متعدد و به ویژه اختلالات نورودژن مرتبط است. عدم تعادل بین تولید و خنثی‌سازی آن‌ها، که می‌تواند به تجمع ROS/RNS یا به اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی بستگی داشته باشد، منجر به شرایط استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو می‌گردد. ارگانیسم با افزایش غلظت واسطه‌های پیش‌التهابی به محرک‌های بیولوژیکی، شیمیایی یا فیزیکی پاسخ می‌دهد تا شرایط محرک را سرکوب و یا ا از آسیب به خود جلوگیری نماید. در میان سیتوکین‌های پیش‌التهابی، سه مورد بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند: فاکتور نکروز تومور α-(TN))، اینترلوکین (IL-1βو IL-6) (استیونز) عوامل اصلی محسوب می‌شوند و مسئول وضعیت التهابی که در پی خواهد داشت هستند. بسیاری از اختلالات نورودژنراتیو با این بیماری مرتبط هستند. سه مکانیسم مضر در بالا (استرس اکسیداتیو، التهاب، و تجمع پروتئین)، مانند ایسکمی مغزی بیماری قلبی عروقی (CVD)، دیابت نوع ۲ (T2DM) و کارنوزین AD که قبلا ذکر شد، بنابراین، از طریق مکانیسم اثر چندوجهی خود، می‌تواند نقش مهمی در مقابله و یا در بهترین حالت، به طور کامل از تغییرات مولکولی زمینه‌ساز مرگ نورون‌ها در این آسیب شناسی‌ها جلوگیری نماید. هدف بررسی حاضر تجزیه و تحلیل عمیق نقش محافظتی کارنوزین در زمینه بیماری‌های عصبی مرتبط با استرس اکسیداتیو، التهاب و پدیده‌های تجمع می‌باشد.

به طور خاص، ما مکانیسم‌های سلولی و مولکولی اعمال شده توسط کارنوزین را بررسی خواهیم کرد، که زمینه‌ساز پتانسیل درمانی این دی پپتید طبیعی است و شواهد متعددی نسبت به آن علاقه رو به رشد مستند شده در سال‌های اخیر را توجیه می‌کند. هدف نهایی بیان اثربخشی پیش بالینی شناخته شده آن به کاربردهای بالینی برای بهبود کیفیت زندگی بیمار است.

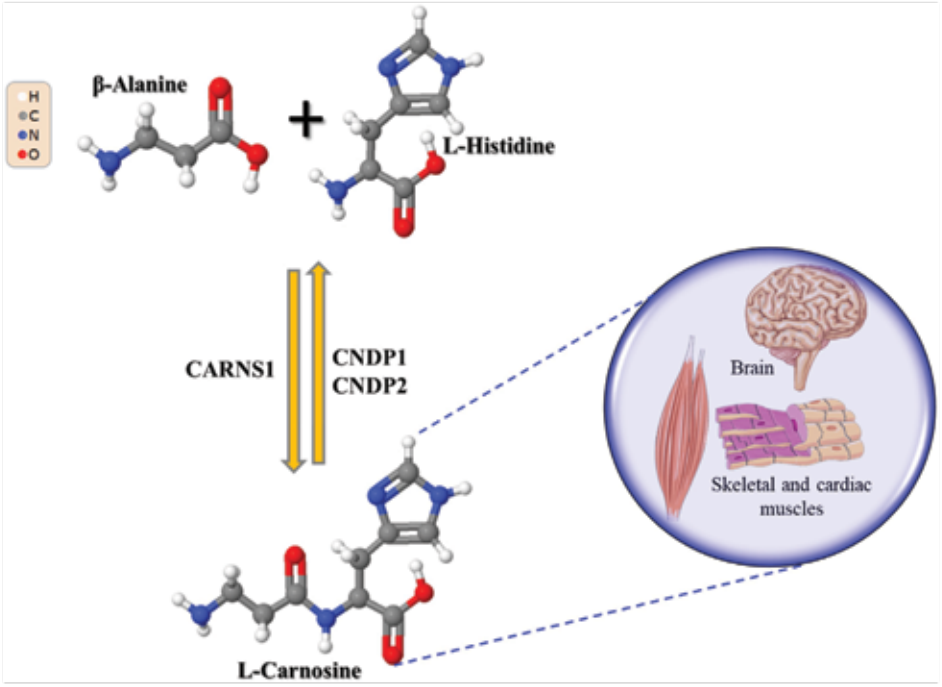
متابولیسم کارنوزین و فعالیت‌های بیولوژیکی

سنتز کارنوزین بر اساس کارنوزین سنتتاز ۱ (CARNS1) است و از طریق یک واکنش وابسته به ATP، دی پپتید (β-آلانیل-ال-هیستیدین) را تشکیل می‌دهد که از اسیدهای آمینه دو جزئی آن بتا آلانین شروع می‌شود که ال هیستیدین و تخریب کارنوزین، مکانیسم اصلی تنظیم کننده سطح آن در بافت‌ها و همچنین در مایعات بیولوژیکی به دلیل فعالیت دو دی‌پپتیداز مختلف متعلق به خانواده لوپروتئاز فلزی M20: کارنوزین دی پپتیداز ۱ (CNDP1) و کارنوزین دی پپتیداز ۲ (CNDP2) در سیتوزول می‌باشد (شکل ۱).

همانطور که قبلاً ذکر شد، سطوح کارنوزین در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی، حاوی ٪۹۹ از کل کارنوزین بدن و در مغز بسیار بالا است. همچنین دی‌پپتیدهای مختلف حاوی هیستیدین اضافی از جمله آنسرین، آنالوگ متیله کارنوزین را می‌توان در بافت‌های گونه‌های جانوری یافت. کارنوزین دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد و قابل ذکر است و در واقع، می‌تواند فعالیت‌های بیولوژیکی خود را نه تنها در عضله و سطوح مغز که در آن به شکل بسیار بالا متمرکز است اعمال نماید. همچنین در طول دهه‌های گذشته تعداد زیادی از مطالعات به شرح ساختار کارنوزین و فعالیت بیولوژیکی در نواحی مختلف بدن احتمالاً بومی‌سازی غالب آن پرداخته‌اند.

نقش فیزیولوژیکی اصلی اعمال شده توسط این دی‌پپتید در بافت عضله ثابت شده است. کمک به "پدیده سورین"، جلوگیری از اسیدی شدن عضلانی با کاهش تجمع لاکتات، تنظیم انرژی عضلات، متابولیسم و افزایش عملکرد فیزیکی و کارکردهای اجرایی به عنوان خلاصه مرتبط‌ترین فعالیت‌های دارویی کارنوزین می‌باشد و نتیجه

فعالیت‌های متعـــدد آن، توانایی بهبود بافر داخل عضلانی است. کارنوزین قبلاً به عنوان یک "پادزهر درونی طبیعی" در نظر گرفته شده است. مشخص شده است که کارنوزین که از بافت عضلانی خارج می‌شود، به عنوان انتقال‌دهنده عصبی، بهبود دهنده متابولیسم انرژی سلولی، افزایش پاسخ ایمنی، تنظیم متابولیسم RNS (از جمله نیتریک) اکسید (NO))، فعالیت‌های ضد گلیکوزیشن و ضد پیری فعالیت می‌کند و فلزات سنگین را جداسازی و/یا چلات می‌نماید. توانایی کارنوزین برای تعدیل سیستم گلوتاماترژیک توسط افزایش فعالیت ناقـــل گلوتامات ۱ (GLT-1) که منجر به کاهش سطح گلوتامات در سیستم عصبی مرکزی (CNS) و در نتیجه جلوگیری از ســـمیت تحریکی با توجه خاص به متابولیســـم کارنوزین می‌شود به خوبی نشان داده شده است. هشت پروتئین مختلف: CARNS1 سنتز کارنوزین، CNDP1 و CNDP2 تخریب کارنوزین و کارنوزین N متیل ترانسفراز (CARNMT1) متیلاسیون کارنوزین را تنظیم می‌نمایند. چهار پروتئین اضافی ناقل کارنوزین هســـتند. در مغز انســـان، CARNS1 تنها در الیگودندروســـیت‌ها بیان می‌شود (در حالی که در موش‌ها فقط در سلول‌های میلینی کننده الیگودندروســـیت‌های تازه تشـــکیل شده بیان می‌شـــود) که بیشتر مسئول تخریب آن هستند و از طریق فعالیت CNDP1 رخ می‌دهد. آستروسیت‌ها دارای ناقل‌هـــای ضروری برای جذب کارنوزین هســـتند، به این معنی که این ســـلول‌ها حتی اگر قادر به سنتز آن نیستند به نوعی از این دی‌پپتید اســـتفاده می‌کنند که احتمالاً به این دلیل است که بتا آلانین با بازجذب گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) تداخل می‌کند. سلول دیگری که قادر به مدیریت کارنوزین اســـت میکروگلیا است. اولین شواهدی که بین کارنوزین و CNS ارتباط برقرار می‌کند فیزیولوژی با کمبودهای ناشـــی از نارسایی آن نشـــان داده می‌شود. کارنوزین یک واژه مرتبط با آسیب‌شناســـی اســـت که با تغییر دژنراتیو CNS مشـــخص می‌شود و اغلب همزمان با کارنوســـینوری، بیماری ناشی از آن به صورت ترشح بیش از حد کارنوزین در ادرار ظاهر می‌شود و در بدترین حالت، فعالیت کارنوزیناز ســـرم محدود است یا اصلاً وجود ندارد. کالبد شـــکافی در الف همچنین مغز پـــس از مرگ بیمار با کمبودهای فوق‌الذکر دژنراسیون آکسون و "سفرویدها" در ماده خاکستری، دمیلیناســـیون، و فیبروز، همراه با از دســـت دادن ســـلول‌های پورکنژ. چندین ســـایر آسیب شناســـی‌ها با کمبود کارنوزین مانند دژنراســـیون ماکولا وابســـته به سن، فعالیت‌های دارویی مختلف، از جمله ضد تجمع، آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی مرتبط هستند و دلیل



شکل ۱. متابولیسم کارنوزین (سنتز و تجزیه) و محلی سازی (بافت‌هایی با بالاترین غلظت)

اینکه چرا پتانسیل درمانی کارنوزین در نظر گرفته شده است بیماری‌های متعدد از جمله ایسکمی مغزی، CVD، T2DM، افسردگی و زوال عقل، سرطان، پارکینسون و اخیراً COVID-19 به دلیل عوارض دراز مدت این عفونت می‌باشد.

کارنوزین و بیماری‌ها

همانطور که در بالا ذکر شد، پتانسیل درمانی کارنوزین در چندین بیماری بررسی شده است و بخش‌های بعدی با جزئیات بیشتری وضعیت دخالت کارنوزین در فیزیوپاتولوژی AD، T2DM و CVD را بررسی می‌کنند، همه آسیب‌شناسی‌هایی که با استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو، التهاب و تجمع نابجای پروتئین مشخص می‌شوند.

بیماری آلزایمر (AD)

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین نوع زوال عقل اولیه و آن را نشان می‌دهد. هزینه‌های اجتماعی و مالی سنگینی را در سراسر جهان به همراه دارد. ویژگی‌های بالینی اصلی AD با کمبود حافظه، وخامت، و علائم عصبی روانی -شناختی نشان داده می‌شود.

دو علامت مشخص AD، تجمعات درون سلولی پروتئین تاو (درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری) و پلاک‌های پیری حاوی آمیلوئید (Aβ) β، است که هم برای تعاملات بالقوه آنها و هم اثرات هم‌افزایی آنها در القای مرگ عصبی در مغز AD مورد مطالعه قرار گرفته است.

با توجه به فرضیه آمیلوئید اصلاح شده، الیگومرهای ۴۲ اسید آمینه‌ای Aβ (Aβ1-42) نشان‌دهنده مولکول‌های سمی اصلی هستند که باعث ایجاد یک آبشار بیماریزای پیچیده می‌شود که در میان همه، منجر به فسفوریلاسیون بیش از حد پروتئین تاو و اختلال عملکرد سیناپسی می‌شود که با مرگ سلول‌های عصبی خاتمه می‌یابد، علاوه بر این، نشان داده شده است که مونومر Aβ1-42 یک عملکرد کلیدی در بقای نورون ها، نورون‌ها و همچنین هموستاز گلوکز در فرآیندهای یادگیری و حافظه اعمال می‌نماید.

بنابراین، پیشنهاد شده است که در مراحل اولیه AD، وقوع تجمع Aβ1-42 ممکن است مونومرها را مصرف کند (که به الیگومرها تبدیل می‌شوند) و حمایت تغذیه‌ای به سلول‌های عصبی را کاهش دهد، که منجر به شروع نقص‌های شناختی و کمک به آسیب‌شناسی AD شود. نشان داده شده است که کارنوزین از تجمع Aβ در CNS جلوگیری می‌کند. در موش‌های تراریخته مدل AD فیبریلوژنز در شرایط آزمایشگاهی Aβ1-42 را نشان می‌دهند و باعث کاهش آن می‌شود. فرض شده است که کارنوزین در فاز ازدیاد طول فیبریل‌ها و همچنین گونه‌های الیگومری کروی در فاز مونتاژ دخالت می‌کند. التهاب عصبی معمولا به عنوان یک عامل اصلی در این بیماری شناخته می‌شود. پاتوفیزیولوژی AD، با یک تعامل متقابل بین میکروگلیا و آستروسیت‌های ترویج شده توسط الیگومرهای Aβ. نشان داده شده است که تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش التهابی، از جمله IL-1β، TNF-α، و IL-6، عمیقاً در AD دخیل است، در حالی که سطوح فاکتور رشد تبدیل کننده واسطه ضد التهابی β1 - (TGF) در AD کاهش می‌یابد.

علاوه بر این، دانه‌های Aβ نشان داده شده است که Ca۲þ را مختل می‌کند. هموئستاز، سطح استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، بنابراین باعث افزایش یخ زدگی سیناپتوکس و مرگ نورون‌ها می‌شود. علاوه بر این، تغییرات متابولیکی با پاتوژنز AD مرتبط است زیرا محصولات نهایی گلیکوزیشن پیشرفته (AGEs) نیز در پلاک‌های Aβ یافت شدند.

فقدان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز به خوبی ثابت شده است.

(BDNF) و فاکتور رشد عصبی به طور قابل توجهی به تخریب عصبی در مغز AD و کمبود BDNF و گیرنده آن تروپومیوزین گیرنده کیناز B (TrkB) کمک می‌کند که در اوایل AD رخ می‌دهد. جالب توجه است، در مطالعات اخیر ثابت شده است که کارنوزین از سد خونی مغز عبور می‌کند و باعث آزاد شدن نوروتروفین‌هایی مانند BDNF و NGF از سلول‌های گلیال می‌شود.

ما قبلاً فرضیه‌ای را مطرح کرده‌ایم و داده‌های اولیه‌ای داریم که نشان می‌دهد توانایی کارنوزین برای حفظ سطوح مونومرهای Aβ با مهار تجمع آنها در الیگومرهای گلوب Aβ یا جدا کردن دانه‌هایی که قبلاً تشکیل شده‌اند. هدف اصلی برای مطالعات آتی ما اعتبارسنجی اثربخشی پیش‌بالینی کارنوزین در مدل‌های آزمایشی و حیوانی مختلف AD است تا سپس مطالعات بالینی فاز

I/II را در بیماران با اختلال شناختی خفیف اوایل بعد از میلاد برنامه‌ریزی کنیم.

دیابت نوع ۲ (T2DM)

دیابت شیرین یک وضعیت متابولیک است که با سطوح بالای گلوکز خون (هیپرگلیسمی) مشخص می‌شود. دیابت نوع ۱ (عدم تولید انسولین) و T2DM (اختلال در پاسخ‌گویی به انسولین و نارسایی سلول‌های پانکراس) دو نوع شایع دیابت هستند. عدم حساسیت به انسولین به دلیل مقاومت به انسولین، کاهش تولید انسولین و نارسایی لوزالمعده از ویژگی‌های اصلی دیابت نوع دوم است. عوارض دیابت شامل کتواسیدوز، نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی، آسیب عصبی و آترواسکلروز است که همگی در شدت و مرگ بیماران دیابتی نقش دارند. مطالعات به خوبی نشان داده شده است که هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی حلقه‌ای ایجاد شده در T2DM به شدت با استرس اکسیداتیو و التهاب مرتبط هستند و در ایجاد دیابت نقش دارند. علاوه بر این، ارتباط اختلال سلول‌های β پانکراس، وقوع تجمع آمیلین در سلول‌های بتا لوزالمعده به خوبی با مکانیسم‌های مولکولی سیتوتوکسیک پیشنهادی مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو ناشی از تولید ROS به خوبی شناسایی شده است.

مطالعات مختلف ارتباط عصبی بیولوژیکی بین متابولیسم کارنوزین و T2DM از دیدگاه ژنتیکی، پلی مورفیسم‌های ژن کارنوسیناز ۱ و ژن CNDP1 با بیماری کلیوی دیابتی مرتبط هستند. علاوه بر این، اثر محافظتی کارنوزین بر سلول‌های کلیه انسان تحت شرایط هیپرگلیسمی، و کنترل متابولیک آن در دیابت است. همچنین چندین مطالعه ارتباط پتانسیل‌درمانی کارنوزین و سطوح سرمی کارنوزیناز و حساسیت به نفروپاتی در مدل‌های حیوانی را ثابت کرده‌اند که نشان‌دهنده وجود اثر محافظتی کارنوزین در کلیه‌ها است.

در پیشگیری از عوارض T2DM شواهد بالینی اثربخشی مکمل کارنوزین را بر سطوح گلوکز، تری گلیسیرید و TNF-α در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم به عنوان مکملی برای عوامل ضددیابتی نشان می‌دهد.

عوارض ریز عروقی دیابت به دلیل تولید بیش از حد AGEها است. در این زمینه نشان داده شده است که کارنوزین می‌تواند با گونه‌های کربونیل فعال (RCS) واکنش نشان دهد و از تشکیل آنها جلوگیری کند.

به طور خلاصه، شواهد زیادی نقش بالقوه درمانی کارنوزین را که می‌تواند در برابر T2DM به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان، ضد گلیکوزیشن و ضد نیترات‌کننده اعمال کند و همچنین تاثیر بر کنترل قند خون و و پیش‌گیری از عوارض دیابت نشان می‌دهد.

بیماری قلبی عروقی (CVD)

اصطلاح "بیماری قلبی عروقی(CVD) " موارد مختلفی را در برمی‌گیرد. از نظر آسیب‌شناسی، آترواسکلروز به عنوان علت اصلی CVD شامل دو مشخصه سخت شدن و باریک شدن رگ‌ها و همچنین با تشکیل پلاک در دیواره‌های عروق کرونر داخلی می‌باشد. شکل‌گیری این پلاک‌ها با ترشح هورمون‌ها، عوامل رشد، و واسطه‌های پیش التهابی و پرواکسیدانی و در نتیجه تعامل بین سلول‌های اندوتلیال، لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL) و سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها مرتبط می‌باشد. پتانسیل‌درمانی کارنوزین در زمینه CVD و در پیشگیری از عوامل خطر قلبی متابولیک با تمرکز بر آترواسکلروز در اکثر مطالعات مشخص شده است. بارسکی و همکاران، با استفاده از مدل آترواسکلروز متشکل از ApoE / موش تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، توانایی مکمل کارنوزین در رژیم غذایی برای جلوگیری از تشکیل ضایعات آترواسکلروتیک اولیه را نشان داد. از همین مدل حیوانی توسط گروه تحقیقات دیگر با نتایج مشابه در تعدیل پدیده‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو یعنی کاهش آترواسکلروز و بیماری کلیوی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب استفاده شد. در یک مطالعه دیگر که توسط براون و همکارانش انجام شد، استفاده از یک ApoE دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین در موش در معرض مکمل خوراکی طولانی مدت با کارنوزین معنی‌دار بود.

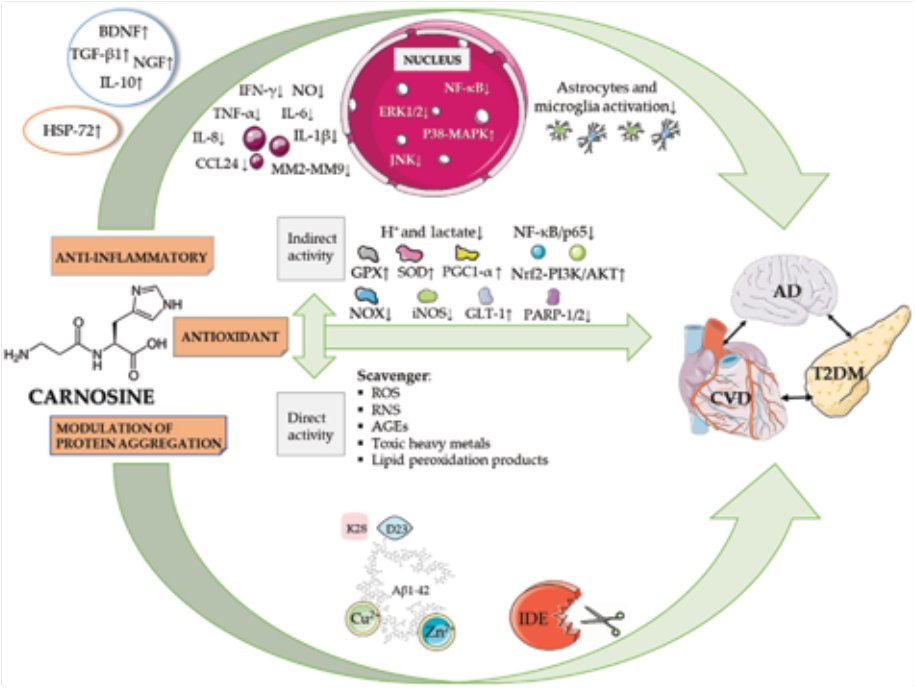
همچنین در یک مطالعه ارزیابی آئورت و کلیه ضایعات و همچنین بیان پروتئین و ژن نشانگرهای بیماری در موش‌های دیابتی نشان داده شده است که کارنوزین با کاهش تری‌گلیسیرید و تشکیل پلاک به موازات افزایش جذب ماکروفاژها در درمان محافظتی ماکرو و میکرووواسکولار، کاهش پیشرفت ماکروآنژیوپاتی و بهبود ایجاد ضایعات پایدارتر نقش دارد.

مکمل کارنوزین (پیش درمان) توانایی خود را نشان داده است. کاهش اندازه ضایعات ایسکمیک در قلب، مغز، کبد و کلیه مدل‌های حیوانی ایسکمی کارنوزین که به صورت داخل صفاقی تجویز می‌شود، از آن محافظت می‌کند. همچنین عملکرد قلب را با مقابله با ایسکمی قلبی بهبود می‌بخشد. در موش‌ها اثرات محافظتی اعمال شده کارنوزین مرتبط با توانایی کاهش پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلولی کارنوزین که در برابر ایسکمی مغزی محافظت می‌کند نشان داده شده است. در موش‌ها احتمالاً به‌عنوان پیامد نیم‌سایه علاوه بر موارد فوق، تجویز کارنوزین به طور قابل توجهی اختلال عملکرد کلیه ناشی از ایسکمی/پرفیوژن مجدد و همچنین آسیب کبدی در موش‌ها را کاهش داد. همچنین توانایی کارنوزین برای محافظت از ماست‌سل‌ها در برابر آسیب ایسکمیک ناشی از آن محرومیت از گلوکز اکسیژن نیز نشان داده شده است. کارنوزین قادر است از تشکیل AGE و پیشرفته جلوگیری کند. محصولات نهایی لیپواکسیداسیون از طریق سم‌زدایی RCS، احتمالاً مسئول اثرات محافظتی کارنوزین در زمینه آسیب‌شناسی‌هایی مانند تصلب شرایین و عوارض مرتبط با دیابت است. اثرات محافظت عصبی کارنوزین همراه با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و محافظت قلبی آن نشان می‌دهد که این دی‌پپتید ممکن است یک ابزار دارویی ایده‌آل برای مطالعات بالینی آینده در بیماران مبتلا به دیابت باشد که در آن عوارض عروق مغزی و قلبی عروقی اغلب همزمان وجود دارند.

فعالیت مستقیم و غیر مستقیم آنتی اکسیدانی

متابولیسم هوازی منجر به تولید ROS و RNA می‌شود و به این دلیل، سلول‌ها ماشینی مولکولی برای خنثی کردن آن ایجاد کرده‌اند، که از آسیب ایجاد شده به پروتئین‌ها و غشاها اجتناب کنند. تعادل بین تولید و خنثی‌سازی تنظیم شده است. زمانیکه این تعادل برهم می‌خورد، فرایندهای پیام رسانی فعال شده که هشیار کننده کل ارگانیسم برای تولید بیش از حد این گونه‌ها یا کمبود در مکانیسم‌های انتی اکسیدانی است منجر به شرایط اکسیداتیو یا استرس نیتروساتیو می‌شوند. (شکل ۲)

مطالعات *in vitro* و *in vivo* فعالیت ضد اکسیدانی کارنوزین را بررسی کرده‌اند، هر دو به صورت مستقیم ذکر کرده‌اند که کارنوزین به عنوان یک رفتگر عمل کرده و به شکل غیر مستقیم با افزایش ماشین انتی-اکسیدانی، کاهنده همزمان آنزیم‌های پیش-اکسیدانی و پیش-التهابی است.



شکل ۲. مکانیسم چندوجهی اثر کارنوزین

کارنوزین فعالیت مستقیم آنتی‌اکسیدانی را به عنوان رفتگر رادیکال آزاد غیر آنزیمی اعمال می‌کند. با محصولات لیپیدی پیش اکسیدانی میانکنش می‌دهد، خنثی کننده سمیت فلزهای سنگین و کاهنده سطوح درون سلولی ROS/RNS متعدد در میان رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل و گونه‌های کربونیل است. به ویژه با درنظر گرفتن مورد اخیر، یک فعالیت فارماکولوژیک مرتبط کارنوزین در برابر سمیت القا شده آلدهیدها هم در محیط in vitro و هم در in vivo نشان داده شده است. دی پپتید به دلیل داشتن گروه ایمیدازول هیستیدین برای پاکسازی مولکول‌های مختلف طبیعت، از گلوکز تا مالوندیآلدهید شدیدا سمی توانمند است. کارنوزین با آلدهیدهای دارای وزن پایین (مانند AGE، آلدهیدهای غیر ساختارمند آلفا و بتا که از اسیدهای چرب غیر اشباع تحت استرس اکسیداتیو-۴هیدروکسینال و ترانس۲-هگزانال) مشتق شده‌اند و کتکوالدهید (محصول متابولیسم دوپامین و نوراپی‌نفرین توسط فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) که فعالیت آن به شدت توسط استرس اکسیداتیو مختل می‌شود، میان‌کنش می‌دهد. به لطف این فعالیت پاک‌سازی، کارنوزین می‌تواند عواقب ارتباط متقاطع DNA- پروتئین و پروتئین-پروتئین القا شده توسط الدهید و نیز تشکیل گروه‌های کربونیل پروتئین و پروتئین‌های glycated را مهار کند.

کارنوزین فعالیت آنتی‌اکسیدانی را حتی قوی‌تر از یک گلوتاتیون (که یکی از مهم‌ترین سیستم‌های سم‌زدایی است) عمل کند، زمانی که در حضور پراکسید هیدروژن، حلقه ایمیدازول اش اکسید شود. مشتق -۲ اکسو کارنوزین در سلول‌های SH-SY5Y نوروبلاستوما یافت شده است که به شکل پایداری بیان کننده CARNS1 است. علاوه بر این حلقه ایمیدازول کارنوزین می‌تواند با اسیدهای با کلر کم واکنش دهد که منجر به تشکیل کلرامین ایمیدازول شده و حفاظت سلول‌ها از ترکیبات سمی می‌شود.

فعالیت غیر مستقیم آنتی- اکسیدانی کارنوزین به جای آن با افزایش سیستم انتی اکسیدانی اندوژن مرتبط شده است. با یک مثال واضح توسط نجات مسیر فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ مرتبط شده با فاکتور ۲ (Nrf2) به وسیله افزتیش ترانسلوکاسیون هسته‌ای ارائه شده است. این فعالیت فارماکولوژیک کارنوزین می‌تواند از لحاظ بالینی در پشگیری از سمیت القایی نوروتوکسیک و کاردیوتوکسیک داروها مرتبط شود. در حقیقت Nrf2 بیان ژن‌های متعددی را تنظیم می‌کند از جمله اما نه محدود به تیوردوکسین ۱، سوپراکسید دیسموتاز۱- (SOD1) یا کاتالاز است، همراه با این آنزیم‌ها می‌تواند برای تمیز دادن فعالیت مجدد گروه‌های کربونیل توسط احیا آن‌ها به الکل یا دیگر ترکیبات واکنش دهنده و بنابراین در فعالیت آنتی glycating که در بالا شرح داده شده است دخالت می‌کند که کاهنده سمیت متیل کلی اکسال و AGEs است. بر اساس این شواهد مفروض است که Nrf2 نقش حیاتی در میانجی‌گری فعالیت آنتی اکسیدانی با حفاظت نورونی کارنوزین دارد. مکانیسم مطرح شده که منجر می‌شود کارنوزین مسیر Nrf2 را تعدیل کند درگیر کننده فعالیت مسیر پیام رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول -۳ کیناز (PI3K)/AKT است.

مکانیسم مخالف (با همان هدف نهایی) برای کارنوزین در پیشگیری از ترانسلوکاسیون به درون هسته توسط پراکسید هیدروژن فاکتور هسته‌ای افراینده زتجیره سبک کاپای سلول‌های B فعال شده (NF-κB)/p65 که یک فاکتور رونویسی مهم حساس به ردوکس در سلول‌های جزایر پانکراس، سلول‌های حفاظت کننده و متعاقباً حفظ کننده ترشح انسولین، نشان داده شد.

فعالیت ضد التهابی

یک وضعیت التهابی ناشی از تولید مدیاتورهای التهابی (TNF-α, IL-1β, and IL-6) و کاهش آزادسازی مدیاتورهای ضد التهابی (GF-β1 and IL-10) است و تقریباً تمام سلول‌های بافتی را درگیر می‌کند. تمرکز بر روی التهاب نورونی، نشان داده است که سلول‌های نورونی و گلیال شامل میکروگلیا نقش کلیدی در این رخدادها دارند.

فعالیت ضد التهابی کارنوزین اولین بار توسط گروه ناگایی در زمینه مهار تشکیل ادم و پاسخ‌های آلرژیک شرح داده شد. از مطالعه مذکور کاربردهای مختلف در مدل‌های آزمایشگاهی یافت شد و مورد آزمایش قرار گرفت.

مکانیسم مولکولی تحت تأثیر این پاسخ‌های ضد التهابی متفاوت هستند که نشان می‌دهد کارنوزین به عنوان یک دی پپتید دارای فعالیت‌های چند وجهی است. تمرکز بر روی مثالی مربوط به سیستم اعصاب مرکزی و التهاب نورونی نشان می‌دهد که کارنوزین به واسطه

کاهش فعالیت آستروسیتیک دارای فعالیت ضدالتهابی و آزادسازی اینترفرون گاما در مدل موشی زوال عقل واسکولار ایسکمیک ساب کورتیکال است. علاوه بر این کارنوزین توانایی کاهش ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی را مانند زمانی که در سلول‌های BV-2 به عنوان مکمل خواهد بود، به طور خودبخودی افزاینده تولید و آزادسازی TGF-β1 است. آزادسازی TGF-β1 همچنین توسط سطح کلیوی کارنوزین کاهش می‌یابد بنابراین کاهنده تجمع ماتریکس و پاتولوژی مرتبط به آن مانند نفروپاتی دیابتی است. بر اساس این شواهد کارنوزین توانایی فارماکولوژیک پایدار کننده بر روی مسیر TGF-β1 دارد و کاهنده آن در جایی است که فعالیت بیش از حد در بافتها مانند کبد و کلیه (در طی فیبروز) دارد و کاهنده سطوح آن و تقویت کننده حفاظت نورونی در اختلالات تخریب نورونی مانند استروک و AD است.

در یک مطالعه مکمل کانوزین، همراه با آنسرین (با نسبت ۳ به یک آنسرین به کارنوزین) برای ۳ ماه منجر به کاهش بیان موتیف C-C لیگاند ۲۴ سایتوکاین التهابی (CCL۲۴) شد. دی پپتید مورد نظر در مطالعه مروری ما توانمندی کاهش بیان و فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ (MMP-2)(رده سلول فیبروسارکوما انسانی HT1080) را داشته و همزمان فرایندهای بالادست آن که مربوط به مسیر پیام رسانی فعال کننده پرو-اوروکیناز پلاسمینوژن، MMP-9، رده سلولی اندوتلیالی SK-Hep-1 و سلول‌های فیبروسارکوما انسانی HT1080 که به لحاظ فیزیولوژیک در تعدیل ماتریکس خارج سلولی و پاتولوژی مرتبط به CVD است می‌باشد را مهار می‌نماید.

کارنوزین در سیستم اعصاب مرکزی بر روی سلول‌های میکروگلیا به عنوان رده مونوسیت-ماکروفاژ تخصصی در بافت و نشانگر سیستم ایمنی موثر است. به دلیل اینکه علاوه بر کارنوزین، هیستامین (پیش‌ساز هیستیدین یکی از دو جز دی پپتید) نیز به حرکت و پلاستیسیتی ساختاری سلول‌های میکروگلیا و تنظیم آزادسازی IL-1β مرتبط می‌باشد، تنظیم این مکانیسم‌ها شامل تعدیل کانال مخصوص پتاسیم به نام دومین دو منفذی کانال پتاسیم (THIK-1) است.

فرم ویژه کارنوزین، چلاتور یا برداشت‌کننده یون روی است که به نام ال-کارنوزین روی (یا پلارپرزینک) نامیده می‌شود و برای کاهش بیان فعالیت NF-κB و نیز بیان IL-8 در سلول‌های اپی‌تلیال گاستریک توانمند است، همچنین القا کننده پروتئین شوک حرارتی ۷۲ (Hsp-72) است. همین ترکیب روی مارکروفاژها مهار کننده بیان مدیاتورهای پیش-التهابی تحریک شده به واسطه LPS است. حتی جالب تر آنکه یون‌های روی و مس توانایی مهار فعالیت گیرنده‌های NMDA را داشته که مکانیسم افزایشی جهت حفاظت نورونی نسبت به سمیت تحریکی گلوتامات توسط کارنوزین (ذکر شده در بالا، با افزایش بیان GLT-1) می‌باشد.

با این حال، کارنوزین مشخص شده است که کاهنده سطح فسفریلاسیون کیناز یک و دو خارج سلولی تنظیم شده (ERK1/2) و p38 پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) در سلول‌های مزانشیال (با اثرات نوید بخش برای درمان نفروپاتی دیابتی) است. این اثر سرکوب‌کنندگی بر روی ERK1/2 با تنظیم جریان پایین دست چرخه‌های سلولی در سلول‌های نورونی رت نشان داده شده است. تمام فعالیت فارماکولوژیک ذکر شده کارنوزین به شکل معناداری با سیستم ضد التهابی و اثرات حفاظتی دی‌پپتید مشارکت دارد.

تعدیل گردهمایی پروتئین

اولین عملکرد کارنوزین به عنوان عامل ضد پروتئینی با ارتباط متقاطع در سال ۱۹۹۵ با کار Hipkiss و همکارانش نشان داده شد. این فعالیت به جهت حضور گروه عملکردی ایمیدازول هیستیدین و در in vitro برای آلفا-کریستالین به حساب می‌آید، هر دو عامل جلوگیری کننده گردهمایی و جدایی فرم‌های مجتمع شده هستند، سپس به نگهداری عملکرد فیزیولوژیک چاپرونی پروتئین کمک می‌کنند.

سایر مطالعات فعالیت کارنوزین نسبت به مهار Aβ1-42 تشکیل فیبریل/ گردهمایی را بررسی کرده‌اند که مفروض است با توانایی اختلال در باندهای هیدروژنی اطراف ریشه‌های که برای فیبریلوژنز حیاتی می‌باشد مرتبط است. مطالعه‌ای به طور خاص نشان داد که اسیدهای آمینه مشتکل بین اسید آمینه‌های هفدهم و بیست و یکم هدف‌های اصلی برای فعالیت کارنوزین به حساب می‌آیند، حال آنکه مطالعه دیگری به صورت in silico با رویکرد داکینگ اسیدهای آمینه بیست و سوم و همچنین بیست و هشتم به عنوان پایه بروز یافتند. مقاله ذکر شده

مطالعه‌ای را ارجاع داد که در آن ۹۸ ترکیب مختلف آنالیز شد شامل هوموکارنوزین (گاما-آمینوبوتیریل-هیستیدین) آنسرین، بالینی (ان(بتا)-آلانیل ۱--متیل-هیستیدین) و ۸۶ مهار کننده تجمع Aβ1-42، که پیش بینی می‌کند که کارنوزین به عنوان بهترین لیگاند از میان دی پپتیدهای آزمایش شده طبیعی حاوی هیستیدین است که کارایی بالینی خیلی خوبی در مقایسه با دیگر ترکیبات مهار کننده دارد. فعالیت ویژه در برابر تجمع، بر اساس این مطالعه شامل مدیریت کارنوزین در ناحیه یک کویل است که بین دو بخش صفحات بتا پپتید Aβ تحت وضعیت کانفورماسیون تاخورده قرار گرفته است که توسط پپتید طی فرایند پلی‌مریزه شدن فیبریل کسب شده است، جایی که D23 و K28 مستقر هستند و نقش پایه‌ای در فرایند تجمع دارند. به ویژه نشان داده شده که حلقه ایمیدازول ال-هیستیدین کارنوزین توانایی اتصال به ریشه Aβ1-42 D23 را دارد، حال آنکه بتا-آلانین با لایزین ۲۸ میانکنش داده و خنثی کننده اتصالی است که در جهت مخالف بین D23 و ریشه Aβ و لایزین ۲۸ مجاور آن رخ داده است. در نهایت، فرایند تشکیل فیبریل مهار می‌گردد. این مطالعات تایید می‌کند نتایجی که اخیرا از آزمایشات in vitro به دست آمده است.

در مجموع با توجه به مکانیسم‌هایی که عمیقا نشان داده شده است، یک مورد کلی تر برای توضیح فعالیت ضد تجمعی کارنو پیشنهاد شده است، این دی پپتید که دارای ویژگی چلاته کنندگی یون‌های مس و روی را دارد به شکل کاملا مشخصی افزاینده تجمع Aβ است؛ کارنوزین می‌تواند فرایند تجمع را از طریق جدا کردن یون‌های فلزی ذکر شده کند کند. مکانیسم متفاوت دیگر کارنوزین، مهارِ تجمعی که تحریک کننده تخریب ناشی از آنزیم تخریب کننده انسولین (IDE) است که یک آنزیمی ترشح شده از سلول‌های گلیال است. نشان داده شده است که کارنوزین فعالیت خود را نه تنها به سمت Aβ بلکه به انسولین نیز تحریک می‌کند، که هر دو به اصطلاح سوبستراهای طولانی آنزیم هستند. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی تعدیل است که کارنوزین ممکن است در حمایت از الیگومریزاسیون و در نتیجه فعال‌سازی IDE داشته باشد و در نهایت از سمیت ناشی از Aβ در کشت‌های عصبی جلوگیری کند.

نتیجه‌گیری

مطالعات متعددی در ۷۰ سال اخیر برای ارزیابی ساختار، نقش، عملکرد و فعالیت‌های بیولوژیک کارنوزین انجام شده است که منجر به این شواهد شده که مکانیسم چند وجهی عملکرد کارنوزین که از طریق ویژگی‌های ضد تجمع، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی است یکی از موارد جالب توجه و مهم در مورد دیابت ملیتوس نوع دو، بیماری‌های قلبی-عروقی و AD و نیز در مورد بسیاری از اختلالات تخریب نورونی و سیستمیک است.

در بررسی حاضر به بررسی نقش محافظتی کارنوزین پرداختیم. کارنوزین می‌تواند در زمینه بیماری‌های مختلف مانند دیابت ملیتوس نوع دو، CVD و AD که مکانیسم‌های بیماری‌زایی مشترکی از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب و پدیده‌های تجمع را نشان می‌دهند، اعمال شود. تأثیر این مکانیسم‌ها می‌تواند در پاتوفیزیولوژی این سه بیماری با نقش شایع‌تر یک مکانیسم در یک بیماری نسبت به سایرین تغییر کند (به عنوان مثال تجمع Aβ در پاتوژنز AD در مقایسه با التهاب سیستمیک در CVD). مشخصات فارماکودینامیک چندوجهی کارنوزین فعالیت‌های ضد التهابی و آنتی اکسیدانی سیستمیک را با اثر ضد تجمعی و محافظت کننده عصبی آن در CNS ترکیب می‌کند. این فعالیت فارماکولوژیک وسیع، امکان کشف پتانسیل درمانی کارنوزین در همه سه بیماری، به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع دو که اغلب سابقه دو بیماری همزمان با CVD را نشان می‌دهد و همچنین افزایش خطر ابتلا به ایجاد اختلال شناختی خفیف و AD را ارائه می‌دهد.

منبع:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590257123000019