

مروری بر گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات و نقش آنها در بیماری‌های دستگاه عصبی

علی شهرکی^۱

خلاصه

گلوتامات نسبتاً به‌طور یکنواخت و به مقدار زیاد در دستگاه عصبی مرکزی توزیع شده و اثرات آن از طریق گیرنده‌های موجود در غشا به‌نام گیرنده‌های یونوتروپیک و گیرنده‌های متابوتروپیک اعمال می‌شود. غلظت گلوتامات در دستگاه عصبی به مراتب بیشتر از سایر بافت‌های بدن بوده و در انتقال سیناپسی، ایجاد تغییرات طولانی مدت در تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی و تکامل سلول‌های عصبی دخالت دارد. باوجود اثرات زیاد گلوتامات در عملکرد فیزیولوژیک سلول‌های عصبی، این ترکیب یک نوروتوکسین قوی نیز می‌باشد و در بسیاری از اختلالات دستگاه عصبی مرکزی شامل اختلالات نورودژنراتیو، ایسکمی و ضربه دخالت دارد. در حال حاضر داروهای انتخابی گیرنده‌هایی گلوتامات باعث پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در شناسایی نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک آنها در دستگاه عصبی شده‌اند. به‌علاوه اثرات مطلوب گیرنده‌های مذکور در اختلالات عصبی و روان‌شناختی در مدل‌های حیوانی باعث هدایت تحقیقات به سمت کاربرد ترکیبات مذکور در آزمایش‌های بالینی گردیده است. از مهمترین این ترکیبات، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یونوتروپیک هستند که در مورد اختلالاتی نظیر صرع، سکته ایسکمی و نظایر آن در آزمایش‌های بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هدف از این مقاله مروری بررسی گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات و نقش آنها در سمیت تحریکی و اختلالات دستگاه عصبی می‌باشد. همچنین تا حدودی انتقال دهنده‌های گلوتامات و دخالت آنها در شرایط پاتولوژیک بررسی شده و در پایان به نقش گیرنده‌های مذکور در بیماری‌های دستگاه عصبی شامل اسکیزوفرنی، آلزایمر و صرع پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گلوتامات، گیرنده NMDA، گیرنده AMPA، گیرنده کینات، سمیت تحریکی، انتقال دهنده‌های گلوتامات

۱- استادیار فارماکولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان

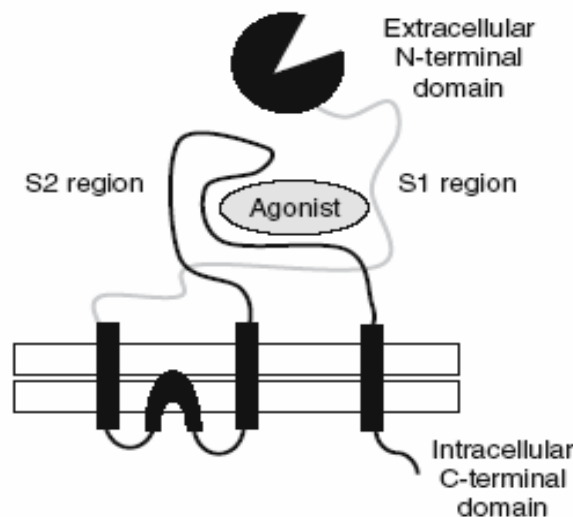
آدرس: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان • آدرس پست الکترونیک: ashahraki@science.usb.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۱۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۹/۳/۷ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۳/۱۹

مقدمه

گلو تامات در دستگاه عصبی مرکزی عمدتاً از گلوکز، به‌وسیله چرخه کربس یا از گلو تامین به‌وسیله سلول‌های گلیال ساخته می‌شود و در اختیار سلول‌های عصبی قرار می‌گیرد. مقادیر کمی هم از بخش محیطی می‌آید (۱). مانند دیگر انتقال دهنده‌های عصبی، گلو تامات هم در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره می‌شود و به روش آگرو سیتوز به‌صورت وابسته به کلسیم آزاد می‌گردد. پروتئین‌های انتقال دهنده اختصاصی گلو تامات را به سلول‌های عصبی یا سلول‌های مجاور برمی‌گردانند. به دلیل این که گیرنده‌های گلو تامات در اکثر اجزای سلول عصبی شامل دندریت‌ها، پایانه‌های عصبی، جسم سلولی و همچنین در سلول‌های گلیال وجود دارند، و از طرفی فضاهای سیناپسی هم با فضای خارج سلولی عمومی در ارتباط هستند لذا می‌بایستی گلو تامات از تمام فضای خارج سلولی جمع‌آوری شود. این

جمع‌آوری یا خارج‌سازی فقط به‌وسیله پروتئین‌های انتقال‌دهنده گلو تامات صورت می‌گیرد. البته انتشار ساده نیز در فضاهای سیناپسی بسیار کوچک مکانیسم مهمی برای خارج‌سازی گلو تامات محسوب می‌شود. وقتی که گلو تامات به‌وسیله آستروسیت‌ها گرفته می‌شود تبدیل به گلو تامین شده و پس از بازیافت مجدداً به‌وسیله انتقال دهنده‌های مخصوص خود به سلول‌های عصبی برگردانده می‌شود و در آنجا گلو تامین به گلو تامات تبدیل می‌شود. گلو تامین فاقد اثرات فارما کولوژیکی گلو تامات است و به‌عنوان ذخیره غیرفعال گلو تامات تحت کنترل آستروسیت‌ها قرار دارد تا در مواقع لزوم مجدداً گلو تامات را برای سلول‌های عصبی فراهم کند. گرفتن گلو تامات با ورود یون Na^+ همراه است. انتقال‌دهنده‌های متعددی برای گلو تامات کولون شده‌اند و جزئیات بیشتری درباره آنها مشخص شده است (۱،۲).



تصویر ۱. تصویر شماتیک یک گیرنده اینوتروپیک گلو تامیک

ترمینال N گیرنده در خارج سلول قرار دارد و به دنبال آن چهار قطعه در عرض غشا قرار دارد که قطعه اول از عرض غشا عبور می‌کند اما قطعه دوم از عرض غشا عبور نمی‌کند و تشکیل حلقه‌ای را می‌دهد که در طرف سیتوپلاسم غشای سلول قرار می‌گیرد. قطعه سوم و چهارم از عرض غشا عبور می‌کنند و به یک حلقه بزرگ خارج سلول متصل هستند و در نهایت بعد از قطعه چهارم ترمینال C گیرنده در داخل سلول قرار دارد (اقتباس از رفرنس شماره ۳).

گیرنده‌های گلو تامات

بر اساس مطالعات انجام شده به وسیله آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اختصاصی چهار زیر گونه عمده از گیرنده‌های گلو تامات قابل تشخیص است که شامل ان-متیل-دی-آسپاراتات (NMDA)، آلفا-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونات (AMPA)، کینات (Kainate) و گیرنده‌های متابوتروپیک می‌باشند. سه گیرنده اول، گیرنده‌های یونوتروپیک هستند که بر اساس آگونیست اختصاصی خودشان نام گذاری شده‌اند و ساختمان آنها در تصویر ۱ توضیح داده شده است. تاکنون هفت زیر واحد از گیرنده‌های NMDA شناسایی شده است که هر کدامشان محصول ژن‌های جداگانه‌ای هستند. این زیر واحدها عبارتند از: یک زیر واحد NR1، چهار زیر واحد NR2 (شامل NR2A-D) و دو زیر واحد NR3 (شامل NR3A,B). هر کدام از این زیر واحدها می‌توانند به صورت اتصالات متعدد در مغز وجود داشته باشند که ویژگی‌های آنها هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۱،۴). آزمایشات نشان داده است که زیر واحد NR2B در هیپوکامب اثر مهاری روی زیر واحد NR2A دارد و این اثر هم از طریق فسفاتاز ۲ وابسته به کلسیم/کالمودولین (کلسی نیورین) اعمال می‌شود (۵،۶). گیرنده AMPA شامل زیر واحدهای 1-7 GluR و گیرنده کینات شامل زیر واحدهای KA-1, KA-2 می‌باشد که به مقدار زیادی به هم وابسته هستند ولی کاملاً با زیر واحدهای NR متفاوت هستند. گیرنده‌های متابوتروپیک با پیک‌های ثانویه داخل سلولی ارتباط دارند، که از ۸ زیر گونه تشکیل شده‌اند و کل این ۸ زیر گونه در سه گروه رده‌بندی می‌شوند. این گیرنده‌ها دارای ترمینال N بسیار بزرگی هستند که دارای محل اتصال گلو تامات می‌باشد، برخلاف، اکثر گیرنده‌های آمینی که محل اتصال آگونیست در قطعات عبوری از عرض غشاء نهفته شده است. مطالعات نشان می‌دهد که بیشترین تعداد گیرنده‌های گلو تامات در

کورتکس، عقده‌های قاعده‌ای و مسیرهای حسی قرار دارد. گیرنده‌های NMDA و AMPA عمدتاً به همراه هم قرار گرفته‌اند ولی گیرنده‌های کینات دارای توزیع بسیار اختصاصی تری هستند (۴،۷).

گیرنده‌های NMDA در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. این گیرنده‌ها نقش مهمی در انعطاف پذیری سیناپسی داشته و به نظر می‌رسد برخی اشکال یادگیری و حافظه را ایجاد می‌کنند. در ادامه، فعالیت بیش از حد گیرنده‌های یونوتروپیک گلو تامات و نقش آن‌را در آسیب سلول‌های عصبی بررسی می‌شود.

فعالیت بیش از حد گیرنده‌های یونوتروپیک گلو تامات (سمیت تحریکی: Excitotoxicity)

سمیت تحریکی یکی از پروسه‌های عمده مرگ سلول‌های عصبی است و نقش عمده‌ای را در بسیاری از بیماری‌های دستگاه عصبی نظیر ایسکمی، ضربه و اختلالات نورودژنراتیو بازی می‌کند. اولین بار مطالعات لوکاس و نیوهاوس (۱۹۵۷) نشان داد که گلو تامات ممکن است یک نوروتوکسین قوی باشد. آنها متوجه شدند که تزریق عمومی ال-گلو تامات در موش‌های نابالغ، لایه‌های عصبی داخلی شبکه را تخریب می‌کند (۸). ده سال بعد در مطالعات اولنی (Olney) این اثرات سمی روی شبکه تأیید شد و نشان داده شد که ترکیب کینات که از نظر ساختمانی وابسته به گلو تامات می‌باشد باعث جراحات مغزی در حیوانات نابالغی که هنوز سد خونی-مغزی در آنها تکمیل نشده است می‌شود و همین مشاهدات باعث به کار بردن عبارت سمیت تحریکی در مواردی که اسیدهای آمینه تحریکی باعث تخریب اعصاب می‌شدند، گردید (۹،۱۰).

آزادسازی بیش از حد گلو تامات به نوبه خود گیرنده‌های پس سیناپسی گلو تامات را فعال می‌کند. هر کدام از گیرنده‌های گلو تامات می‌توانند در روند سمیت تحریکی و مرگ سلول‌های عصبی دخالت داشته باشند ولی

است که پایانه آمینی گیرنده NR1 نقش بسیار اندکی در سمیت سلولی دارد، در حالی که پایانه C آن سمیت گیرنده NMDA را افزایش می‌دهد. طی سال‌های گذشته پایانه C گیرنده NR1 به دلیل واکنش با پروتئین‌های سیتوپلاسمی متعددی مورد توجه زیادی بوده است (۷،۱۶).

با این حال درباره پروتئین‌های داخل سلولی واکنش دهنده گیرنده NR1 که منجر به سمیت سلولی از طریق گیرنده‌های NMDA می‌گردند، اطلاعات ناچیزی در اختیار داریم. گیرنده‌های NMDA هم در سیناپس و هم خارج سیناپس وجود دارند. یکی از پروتئین‌هایی که گیرنده NR1 در داخل سلول با آن وارد واکنش می‌شود، پروتئین آلفا اکتینین است (۱۷). ارتباط آلفا اکتینین با گیرنده NMDA مستقیماً به وسیله کلسیم / کالمودولین مهار می‌شود که مدت زمان باز بودن کانال گیرنده NMDA را کاهش می‌دهد (۱۸). بنابراین یکی از مکانیسم‌هایی که ممکن است در ورود کلسیم از طریق گیرنده NMDA و اثرات سمی آن روی سلول‌های عصبی دخالت داشته باشد، ارتباط آن با آلفا اکتینین است. با این حال مطالعات نشان داده است که فعال شدن گیرنده‌های NMDA هم در سیناپس و هم خارج سیناپس به‌طور یکسانی باعث ایجاد سمیت تحریکی می‌شود (۱۶). پایانه C زیر واحدهای NR1 با دو پروتئین دیگر یعنی یوتیاو (Yotiao) و نوروفیلانت L نیز واکنش می‌دهد (۱۹،۲۰). نقش این پروتئین‌ها در عملکرد گیرنده NMDA هنوز شناخته نشده است. یوتیاو هم به پروتئین کیناز A و نیز به پروتئین فسفاتاز ۱ متصل می‌شود، ولی هنوز مشخص نشده است که آیا این پروتئین‌ها در نوروکسیسیستی ایجاد شده به گیرنده NMDA دخالت دارند یا خیر (۲۱).

نقش زیر واحد NR2 گیرنده‌های NMDA در سمیت تحریکی مطالعات محدودی ارتباط مستقیم بین بیان تکاملی زیر واحد NR2 و سمیت نورونی ایجاد شده به‌وسیله گیرنده

مشخص شده است که گیرنده‌های NMDA نقش اصلی را به‌عهده داشته و از طریق نفوذپذیری بالا نسبت به یون‌های Ca^{2+} باعث مرگ سلولی می‌شوند. به هر حال، سایر گیرنده‌های گلوتامات نظیر گیرنده‌های AMPA و کینات (Kainate) نیز در مرگ سلول‌های عصبی از طریق روند اکسیتوتوکسیسیستی مهم می‌باشند. اساس مولکولی این سمیت سلولی گلوتامات به‌خوبی مشخص نشده است ولی این توافق کلی وجود دارد که بخش عمده این سمیت سلولی ناشی از یون‌های کلسیم می‌باشد. علاوه بر این مطالعات اخیر تا حدودی ورود یون‌هایی مثل سدیم و منگنز و خروج یون‌های پتاسیم را هم در این سمیت سلولی مرتبط می‌دانند (۱۱-۱۳).

به نظر می‌رسد که زیر واحد NR1 گیرنده‌های NMDA در ورود زیاد کلسیم به داخل سلول و مرگ سلول‌های عصبی دخالت داشته باشد. به‌طوری که موش‌های فاقد زیر واحد NR1 حتی در شرایطی که حداقل تغییرات در ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی مشاهده شده است نتوانسته‌اند بیش از دو الی سه روز بعد از تولد زنده بمانند (۱۴). در حالی که موش‌های فاقد زیر واحد NR2A به حیات خود ادامه داده‌اند و از رشد طبیعی برخوردار بوده‌اند. همچنین سلول‌های عصبی کشت شده از موش‌های جهش یافته فاقد زیر واحد NR1 در برابر مرگ ایجاد شده در اثر گیرنده NMDA و گلوتامات مقاومت کردند (۱۵).

مطالعات نشان داده است که سمیت عصبی وابسته به ورود کلسیم، به‌طور مؤثری به هنگام ورود یون‌های کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA رخ می‌دهد و نمی‌توان این سمیت را با مواجهه ساختن سلول‌های عصبی با مقادیر مشابهی از کلسیم از طریق گیرنده‌های غیر NMDA یا کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ ایجاد کرد. بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که سیگنال کشنده کلسیم به‌وسیله گیرنده‌های NMDA از طریق واکنش این گیرنده‌ها با مولکول‌های داخل سلولی اتفاق می‌افتد. مطالعات نشان داده

فعالیت زیاد گیرنده‌های NMDA تولید می‌شوند، باشد (۲۷-۲۴).

همچنین مطالعات نویسنده نشان داد که گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات نیز در هیپوکامب آزادسازی آدنوزین را کاهش می‌دهند. با استفاده از ترکیب LY367385 که آنتاگونیست mGlu1a می‌باشد، مشخص گردید زیر واحد مذکور که مربوط به گروه I، mGluR است، مسؤول کاهش اثر آدنوزین از طریق گیرنده‌های AI آن است. از طرفی واکنش بین آدنوزین و گلوتامات برای حداقل ۶۰ دقیقه ادامه داشت که حاکی از آن است که حتی افزایش کوتاه و گذرای گلوتامات خارج سلولی می‌تواند تغییرات طولانی مدتی را روی گیرنده‌های آدنوزین ایجاد کند (۲۸). با توجه به اینکه فعال شدن گیرنده‌های گروه I، mGluR می‌تواند فعالیت گیرنده‌های NMDA را از طریق پروتئین کیناز C تسهیل کند (۲۹،۳۰)، به نظر می‌رسد که کاهش اثر آدنوزین به وسیله آگونیست‌های گروه I، mGluR به صورت غیر مستقیم ناشی از تسهیل فعالیت گیرنده‌های NMDA باشد. از طرفی واکنش بین آدنوزین و گروه I، mGluR به وسیله آنتاگونیست گیرنده NMDA یعنی ترکیب 2AP5 مهار می‌شود (۲۸). لازم به ذکر است که تقریباً برای ۲۰ سال است که آدنوزین به عنوان یک ترکیب محافظ اعصاب شناخته شده است. این اثر آن به دلیل هیپرپلاریزاسیون مستقیم سلول‌های عصبی، کاهش آزادسازی گلوتامات و کاهش مقادیر کلسیم داخل سلولی می‌باشد (۳۱).

نقش گیرنده‌های AMPA و KA در نوروتوکسیستیتی

تا این اواخر اعتقاد بر این بود که گیرنده‌های AMPA نسبت به کلسیم نفوذپذیر نیستند و در نتیجه نقش این گیرنده‌ها در سمیت تحریکی وابسته به گلوتامات در اثر دپلاریزاسیون غشاء به دلیل ورود یون Na⁺ بوده است. تا اینکه اولین گیرنده‌های AMPA شبیه‌سازی شد و مشخص

NMDA را مطرح کرده‌اند. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ کشت نورون‌های قشری در کشت‌های روز هفتم تا نهم به وسیله گلوتامات تحت تأثیر قرار نگرفته، اما در روز یازدهم این سلول‌ها حساسیت بالایی را نسبت به گلوتامات نشان دادند. با استفاده از آنالیز وسترن-بلات، پژوهشگران متوجه شدند که زیر واحدهای NR1 و NR2B هم در روز هشتم و هم در روز یازدهم وجود داشته در حالی که پروتئین‌های NR2A هم در روز هشتم و هم در روز یازدهم به سختی قابل شناسایی بودند. بنابراین به نظر می‌رسد که نوروتوکسیستیتی گلوتامات عمده‌تاً به وسیله گیرنده هترومریک NR1/NR2B ایجاد می‌شود (۲۲).

یکی از پروتئین‌های داخلی سلولی که به زیر واحد NR2 مرتبط است زیر خانواده PSD-95/SAP90 است که جزء پروتئین‌های خانواده بزرگ PSD می‌باشد، این پروتئین‌ها وابسته به خانواده بزرگ‌تر پروتئین‌های گوانیلات کیناز وابسته به غشای سلولی می‌باشند (۲۳). زیر خانواده PSD-95/SAP90، مهم‌ترین پروتئین شناخته شده این خانواده است که به پایانه C زیر واحدهای NR2A و NR2B متصل می‌شود. این پروتئین که بعد از این به اختصار PSD-95 خوانده می‌شود با سایر مولکول‌های سیگنالی داخل سلولی نظیر نیتریک اکسیدسینتاز عصبی واکنش می‌دهد. نیتریک اکسیدسینتاز عصبی در مسیرهای اکسید نیتریک وابسته به گیرنده NMDA دخالت دارد. گیرنده‌ی NMDA به واسطه تولید اکسید نیتریک و سوپراکسید فعالیت بعضی نوروترانسمیترهای دیگر مثل آدنوزین را کاهش می‌دهند. از آنجا که آدنوزین نقش مهمی در تنظیم تحریک‌پذیری نورون‌ها و انتقال سیناپسی دارد و در شرایط پاتولوژیک به عنوان محافظ سلول‌های عصبی می‌باشد، یکی از مکانیسم‌های آسیب رساننده سوپر اکسید و رادیکال‌های آزاد نظیر اکسید نیتریک به سلول‌های عصبی می‌تواند کاهش اثرات آدنوزین به وسیله ترکیبات مذکور که در اثر

گیرنده‌های AMPA، نقش گیرنده‌های کینات هم در سمیت تحریکی تحت الشعاع فعال شدن گیرنده‌های NMDA قرار دارد و اطلاعات ناچیزی درباره اثرات سمیت عصبی مستقیم گیرنده‌های کینات در آسیب عصبی در دسترس است.

انتقال دهنده‌های گلوتامات

میزان گلوتامات خارج سلولی به وسیله گروهی از انتقال دهنده‌ها که کاملاً از انتقال دهنده‌های منوآمینی (نوراپی نفرین، دوپامین و 5HT) و سایر اسیدهای آمینه (GABA و گلیسین) متفاوت هستند، تنظیم می‌شود. انتقال دهنده‌های دارای تمایل بالا برای گلوتامات یا EAATs (Excitatory amino acid transporters) گروهی از پروتئین‌ها هستند که دارای همولوگ قابل توجهی حدود ۶۰-۵۰ درصد در اسیدهای آمینه‌شان هستند و در سال‌های اخیر پیشرفت قابل توجهی در دانش ما نسبت به آنها حاصل شده است (۳۷).

طی ۱۵ سال گذشته، ۵ زیرگونه عمده انتقال‌دهنده‌های گلوتامات در انسان شناسایی شده است که شامل EAAT 1-5 می‌باشد. این انتقال‌دهنده‌های گلوتامات از پروتئین‌هایی که گلوتامات را برای وزیکول‌های سیناپسی منتقل می‌کنند، متفاوت هستند (۳۸). EAAT1 در سلول‌های گلیال در دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد و در گلیال‌های برگمن (Bergmann glia) مخچه به تعداد زیادی یافت می‌شوند. EAAT2 نیز تقریباً به‌طور کامل مربوط به سلول‌های گلیال می‌باشد و به تعداد زیادی در سراسر دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد. انتقال دهنده EAAT3 عمدتاً در نورون‌ها یا سلول‌های عصبی دیده می‌شود و در سراسر دستگاه عصبی مرکزی به وفور دیده می‌شود. اما EAAT4 غالباً در سلول‌های پورکینز مخچه تجمع یافته و به میزان کمی هم در ناحیه قدامی مغز وجود دارد. EAAT5 گیرنده‌های نوری و سلول‌های دو قطبی شبکه وجود دارد (۲،۳۹).

گردید که گیرنده‌های AMPA/KA که نسبت به کلسیم نفوذپذیر هستند هم وجود دارد (۱۱،۳۲).

مطالعات مختلف نشان داده است که زیر واحد GluR2 گیرنده‌های AMPA گلوتامات به میزان کم نسبت به یون‌های Ca^{2+} و سایر کاتیون‌های دو ظرفیتی نفوذپذیر است (۳۳). اینکه آیا این نفوذپذیری کم نسبت به کلسیم به‌تنهایی می‌تواند مسئول مرگ سلولی ناشی از سمیت تحریکی وابسته به گیرنده‌های AMPA باشد هنوز مشخص نشده است. البته بعضی از مطالعات نشان داده است که در موش‌های جهش یافته فاقد ژن فعال GluR2، علی‌رغم افزایش Ca^{2+} در نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ، هیچ‌گونه جراحات نوروپاتولوژیکی که ناشی از سمیت تحریکی باشد مشاهده نشده است (۳۴). کشت سلول‌های عصبی قشر مغز که متعلق به موش‌های فاقد زیر واحد GluR2 می‌باشد نشان می‌دهد افزایش نفوذپذیری کلسیم در این نورون‌ها با سمیت تحریکی ارتباطی نداشته است. این نتایج بحث برانگیز درباره زیر واحد GluR2 را می‌توان بدین‌گونه توجیه کرد که ممکن است وجود زیر واحد GluR2 تشکیل کمپلکس گیرنده‌های AMPA با پروتئین‌های متراکم پس سیناپسی ویژه‌ای را افزایش دهد که این کمپلکس می‌تواند برای شروع واکنش‌های آبخاری ویژه‌ای که در اثر افزایش نفوذپذیری به کلسیم باعث مرگ سلولی می‌شوند، دارای اهمیت باشد (۳). ممکن است مقادیر مختلف بیان زیر واحد GluR2 تعیین کند که آیا یون‌های Ca^{2+} ورودی برای القای سمیت سلولی کافی هستند یا خیر (۳،۱۶). علاوه بر یون‌های کلسیم، فرضیه جالب دیگری نیز بیان می‌کند که ورود یون‌های Zn^{2+} از طریق گیرنده‌های AMPA/KA نفوذپذیر به یون‌های Ca^{2+} می‌تواند در آسیب‌های عصبی مشخصی دخالت داشته باشد، یا اینکه امکان دارد مرگ سلولی ایجاد شده به‌وسیله گیرنده‌های AMPA از طریق یک پروتئین داربستی مرتبط به این گیرنده‌ها به نام GRASP-1 ایجاد شود (۱۶،۳۵،۳۶). همانند

انتقال دهنده‌های گلو تامات در ناهنجاری‌های پاتولوژیک

اگر چه شواهد محکمی مبنی بر تغییر عملکرد EAAT در بسیاری از ناهنجاری‌های نورولوژیکی و عصبی وجود دارد، ولی در اغلب موارد بسیار مشکل است که اختلال در عملکرد انتقال دهنده‌های گلو تامات را به اثبات رساند. با این حال بررسی‌های بسیار عالی روی بیماری ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) به وسیله روتشتین و همکاران در سال ۲۰۰۵ و بیماری عدم تعادل نخاعی مخچه‌ای (Spinocerebellar ataxia) به وسیله ایکدا و همکاران در سال ۲۰۰۶، شواهد متقاعدکننده‌ای در مورد نقش بنیادین انتقال دهنده‌های EAAT2 و EAAT4 در این بیماری‌های دژنراتیو فراهم کرده است (۴۰، ۴۱). در مطالعه روتشتین و همکاران تزریق آنتی‌بیوتیک بتالاکتام سفتریاکسون (Ceftriaxone) به حیوانات آزمایشگاهی باعث افزایش بیان انتقال دهنده EAAT2 گلو تامات در مغز و افزایش عملکرد و فعالیت بیوشیمیایی این پروتئین از طریق افزایش نسخه‌برداری از ژن GLT1 گردید. در مطالعه مذکور با به کار بردن سفتریاکسون در مدل‌های حیوانی مبتلا به بیماری کشنده ALS از دست رفتن نورون‌ها و نیروی عضلانی به تأخیر افتاد و طول عمر حیوانات افزایش یافت. وقتی داروی مذکور در مدل‌های آسیب‌ایسکمی و تخریب نورونی به کار برده شد باز هم از طریق کنترل سمیت گلو تامات باعث محافظت نورونی گردید. لذا مطالعات آنها گروهی از درمان‌های بالقوه بیماری‌های عصبی را معرفی کرد که اثرشان از طریق تنظیم بیان انتقال دهنده‌های گلو تامات به واسطه فعال‌سازی ژنی اعمال می‌شود (۴۱).

ایکدا و همکاران کشف کردند که جهش‌های اسپکتترین بتا - III در سه خانواده آمریکایی باعث عارضه عدم تعادل نخاعی مخچه‌ای نوع ۵ شده است. یکی از این خانواده‌ها از نسل آبراهام لینکلن رئیس‌جمهور سال‌ها قبل آمریکا بوده است. آنها در نمونه‌برداری بعد از مرگ با استفاده از روش‌های پروتئین بلات و تفریق سلولی

اختلافات کاملاً واضحی را در EAAT4 مشاهده کردند. مشخص شده است اسپکتترین بتا - III که به مقدار زیادی در سلول‌های پورکینز مغز بیان می‌شود باعث پایداری انتقال دهنده EAAT4 گلو تامات در سطح غشای پلاسمایی می‌شود. لازم به ذکر است که جهش‌های اسپکتترین از قبل به عنوان عامل بیماری‌های نورودژنراتیو ساخته شده بودند که از طریق پروتئین‌های غشایی که در سیگنال‌ها گلو تامات دخالت دارند، اثر خودشان را اعمال می‌کنند (۴۰).

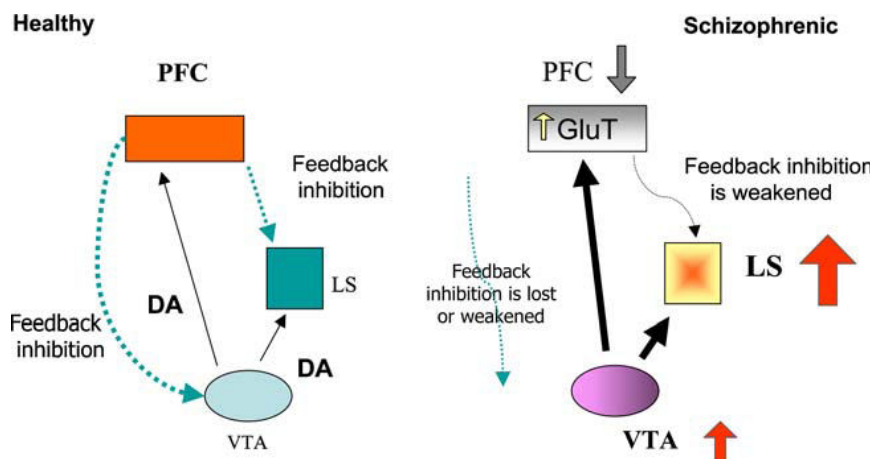
یک مکانیسم که توجه دانشمندان را به خود جلب کرد این است که اختلال در عملکرد انتقال دهنده‌های گلو تامات، آرایش قطعات EAAT، بیان و قیافه انواع اتصالات را تغییر می‌دهد (۴۰، ۴۱). تحقیقی روی یک مدل موش ALS توزیع متفاوتی از اتصالات مختلف EAAT2 قبل از شروع علائم بیماری در این حیوانات فراریخت را نشان داد، نتایج مشابهی در کورتکس حرکتی انسان‌های مبتلا به بیماری ALS گزارش شده است (۴۱). تغییر آرایش اتصالات EAAT2 در مغز موش‌های تغذیه شده با آرد سرخس نخلی که مشکوک به داشتن نوروتوکسین بوده و علائمی شبیه اختلال گومانایی (کمپلکس جنون پارکینسون - ALS) را ایجاد کرده است، دیده شده است (۳۷). یک گزارش جالب در سال ۲۰۰۲ نشان داد که بعضی فرم‌های ناهنجار اتصال mRNA مربوط به EAAT2، بیان پروتئین EAAT2 طبیعی را در آزمایشگاه کاهش داده است، و این مکانیسم ممکن است کاهش بیان EAAT2 در گلیومای انسان را توجیه کند (۴۲).

در سلول‌های گلیال که به وسیله یک انتروویروس آلوده شده‌اند اتصالات ناهنجار EAAT2 دیده شده است، این عفونت در طناب نخاعی بیماران مبتلا به ALS یافت شده است. همچنین تحقیقات دیگری تنوع اتصالات EAAT2 را در شرایطی مربوط به سایر حالت‌های پاتولوژیک هم نشان داده است. به طوری که تغییر اتصال EAAT2 در آستروسیتوما

لیمبیک و کورتکس پری فرونتال دچار اختلال می‌شود (تصویر ۲). در طول بیماری اسکیزوفرنی، انتقال سیناپسی گلوتامات، توانایی خودش را از دست می‌دهد. علت آن فعالیت بیش از حد انتقال دهنده‌های گلوتامات که در آستروسیت‌های موضعی بیان شده‌اند، می‌باشد. در اثر این فعالیت بیش از حد، نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات به‌طور غیرطبیعی و به مقدار زیادی در کورتکس پری فرونتال از دسترس خارج و غیرفعال می‌شود. این کاهش فعالیت در کورتکس پری فرونتال در ابتدا معمولاً باعث بروز علائم منفی بیماری نظیر گوشه‌گیری اجتماعی و اختلال ذهنی و ادراکی می‌شود. افزایش جبرانی فعالیت فیبرهای دوپامینرژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی که در اثر کاهش اثر مهاري کورتکس پری فرونتال به دست می‌آید، قادر نخواهد بود که عملکرد کورتکس پری فرونتال را نگاه دارد. لذا با فعالیت بیش از حد تگمنتوم شکمی وضعیت بیمار بدتر می‌شود. فعالیت دستگاه لیمبیک نیز از کنترل خارج و بروز علائم مثبت نظیر توهمات و هذیان‌گویی آغاز می‌شود (۴۵).

انسان گزارش شده است. بیان اتصالات EAAT2 در مغز موش‌هایی که در معرض هیپوکسی شیمیایی بوده‌اند نیز تغییر کرده است و مشخص شده است که هیپوکسی بیان تنوع اتصالات EAAT2 را در سلول‌های عصبی خوک هم تغییر داده است. در برخی متون عنوان شده است که آسیب ضربه‌ای مایع که مدلی برای ضربه مغزی است نیز آرایش اتصالات EAAT2 را در مغز رات‌ها تغییر می‌دهد و باعث کاهش بیان این انتقال دهنده در تعدادی از نواحی مغز می‌شود. موارد بیشتر تغییر آرایش اتصالات EAAT2 در مغز بیماران صرعی نیز مشاهده شده است، در حالی که میزان پروتئین واکنش‌زای ایمنی (EAAT2b) در قشر مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش یافته است (۳۷، ۴۳).

افزایش بیش از حد فعالیت انتقال دهنده‌های گلوتامات نیز در بروز ناهنجاری‌های عصبی دخالت دارد. مهم‌ترین مثال آن مکانیسمی است که در سال ۲۰۰۶ به‌وسیله نایتسوس و همکاران در مورد اسکیزوفرنی تکمیل گردید (۴۴). بر اساس این مکانیسم تعادل طبیعی بین فیبرهای تحریکی دوپامینرژیک و مهارهای فیدبکی گلوتاماتی در ارتباطات بین تگمنتوم شکمی، دستگاه



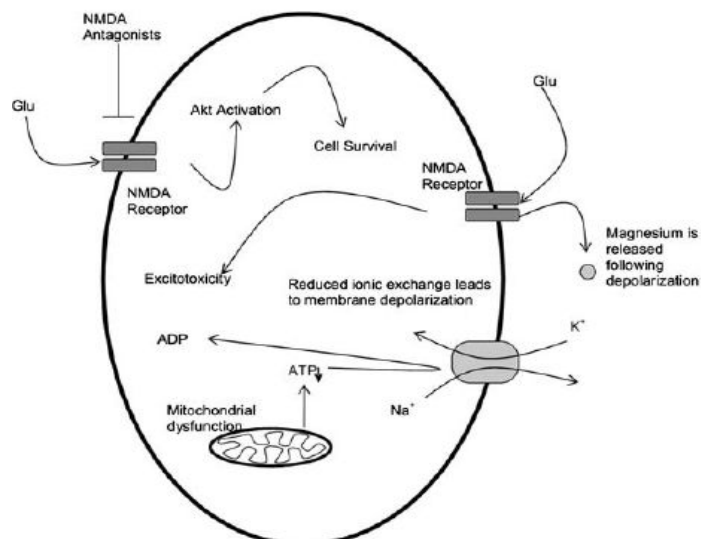
تصویر ۲. تعادل طبیعی بین فیبرهای تحریکی دوپامینرژیک و مهارهای فیدبکی گلوتامات در سمت چپ و فعالیت بیش از حد انتقال‌دهنده‌های گلوتامات که باعث تضعیف مهارهای فیدبکی گلوتامات و بروز اسکیزوفرنی می‌شود در سمت راست نشان داده شده است.

PFC = کورتکس پری فرونتال VTA = ناحیه تگمنتوم شکمی LS = دستگاه لیمبیک و DA = فیبرهای دوپامینرژیک. (اقتباس از مرجع شماره ۴۵).

افزایش می‌دهند، ممکن است باقیمانده درک و شناخت و علائم احساسی و روانی را در اسکیزوفرنی بهبود بخشند (۴۶، ۴۷).

به نظر می‌رسد مکانیسم احتمالی دیگر بروز اسکیزوفرنی، اختلال در کار میتوکندری‌ها و اختلال در متابولیسم انرژی باشد که به نوعی منجر به تغییر در عملکرد کانال‌های NMDA می‌گردد. در اثر ناکارآمدی میتوکندری‌ها و کاهش میزان ATP فعالیت پمپ سدیم/پتاسیم که پتانسیل غشا را حفظ می‌کند، کاهش می‌یابد و لذا منجر به دپلاریزاسیون طولانی مدت می‌شود. در اثر این دپلاریزاسیون منیزیم به‌عنوان درپوش کانال‌های NMDA کنار می‌رود و فعالیت این کانال‌ها افزایش می‌یابد که نهایتاً منجر به تخریب این کانال‌ها و عدم کارآیی آنها می‌شود (تصویر ۳). از طرفی کاهش ATP باعث می‌شود که برگرداندن گلوتامیت خارج سلولی به ترمینال‌های عصبی و سلول‌های مجاور هم دچار اختلال شود و در اثر افزایش سدیم داخل سلولی جهت انتقال گلوتامیت هم برعکس می‌شود (۴۵، ۴۸-۵۰).

اسکیزوفرنی و گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال در میانجی‌شیمیایی گلوتامات ممکن است باعث بعضی پدیده‌های پاتولوژیک روانی مشاهده شده در اسکیزوفرنی گردد. فرضیه بروز بیماری اسکیزوفرنی در اثر اختلال در میانجی‌شیمیایی گلوتامات بر اساس مطالعات بالینی مربوط به سوءمصرف مزمن آنتاگونیست گیرنده NMDA فن‌سیکلیدین (PCP) ارائه شده است. همانند علائمی که در اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود، افرادی که به‌صورت طولانی مدت PCP مصرف کرده‌اند نیز اختلالات فکری، احساسی و اختلال حافظه مربوط به کار و توهمات شنیداری را نشان می‌دهند. شواهد مربوط به آنتاگونیست دیگر گیرنده NMDA یعنی کتامین نیز نشان داده است که دوزهای تکراری بی‌هوشی کتامین هم اثرات روان‌شناختی مشابهی را در داوطلبان سالم ایجاد کرده است. تمامی این مشاهدات این فرضیه را تقویت می‌کند که کم‌کاری گیرنده‌های NMDA ممکن است نقش اساسی را در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی بازی کند. در نتیجه داروهای ضد دوپامین به همراه ترکیباتی که فعالیت گیرنده NMDA را



تصویر ۳. اختلال در فعالیت میتوکندری‌ها فعالیت پمپ سدیم/پتاسیم را کاهش می‌دهد و در نتیجه منجر به افزایش دپلاریزاسیون غشا می‌شود. آنگاه در اثر افزایش ولتاژ گیرنده‌های NMDA فعال می‌شوند، منیزیم از کانال یونی کنار رفته، اجازه می‌دهد که یون Ca^{2+} به مقدار زیادی وارد سلول شود و منجر به مرگ سلول در اثر سمیت تحریکی می‌شود (اقتباس از مرجع شماره ۴۸).

مکانیسم‌های سلولی متعددی ممکن است برای اثر آکامپروسات عنوان شده باشد که مهم‌ترین آن تنظیم آزادسازی گلوتامات از طریق مداخله در گیرنده mGluR5 از طریق این گیرنده پیش‌سیناپسی است که باعث کاهش آزادسازی گلوتامات می‌شود. به‌طور خلاصه می‌توان گفت داروهای شبیه آکامپروسات برنامه درمانی بهتر و مطمئن‌تری برای مراحل اولیه اسکیزوفرنی در مقایسه با داروهای نظیر اولانزاپین (Olanzapine)، ریسپریدون (Risperidone) یا سیکلوسرین-D دارند (۵۴).

گیرنده‌های AMPA و کینات دارای ارتباط نزدیکی با گیرنده‌های NMDA هستند و لذا زمینه دیگری برای تولید و گسترش داروهای جدید برای درمان اسکیزوفرنی هستند. داروهای مربوط به این گیرنده‌ها تحت عنوان آمپاکینز خوانده می‌شوند که مهم‌ترین آنها CX-516 و فارامپاتور (Farampator) هستند. این داروها در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی که به‌طور تجربی به اسکیزوفرنی مبتلا شده‌اند، عملکرد حیوان و حافظه آن را بهبود بخشیده‌اند. فارامپاتور در افراد مسن سالم حافظه کوتاه مدت را بهبود بخشیده، اما حافظه طولانی مدت آنها را مختل کرده است. آزمایش آن روی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی هنوز گزارش نشده است (۵۵).

کینورینیک اسید (KYNA) که متابولیت ایجاد شده از تریپتوفان به‌وسیله آستروسیت‌ها می‌باشد، گیرنده‌های $\alpha 7$ نیکوتینیک استیل‌کولین را مهار می‌کند و در نتیجه باعث کاهش آزادسازی گلوتامات می‌شود. از آنجایی که این اثر با تجویز سیستمیک گالاتامین (3mg/kg) مهار شده و دونپزیل (2mg/kg) روی آن اثری نداشته است و از این نتیجه گرفت که KYNA از طریق گیرنده $\alpha 7$ نیکوتینیک استیل‌کولین اثر خود را اعمال می‌کند چرا که گالاتامین آگونست اختصاصی آن است. از طرفی کاهش تشکیل KYNA به‌وسیله مهارکننده سنتز آن یعنی اس-۴-اتیل سولفونیل بنزوئیل آلانین باعث افزایش معنی‌دار میزان

اکثر داروهای ضد اسکیزوفرنی، گیرنده‌های دوپامین را در بخش‌های مختلف مغز مهار می‌کنند، در نتیجه باعث می‌شوند که بعضی بیماران دچار علائمی شبیه به بیماری پارکینسون گردند. لذا داروهای مناسب‌تر برای درمان اسکیزوفرنی داروهای نظیر کلوزاپین هستند که علاوه بر گیرنده‌های دوپامین، گیرنده‌های 5HT و گیرنده‌های استیل‌کولین را نیز مهار می‌کنند (۵۱). اخیراً داروهای که فعالیت نوروترانسمیتر گلوتامات را به حالت طبیعی برمی‌گردانند، برای درمان اسکیزوفرنی مورد توجه هستند. یکی از مهم‌ترین این داروها، آکامپروسات می‌باشد.

آکامپروسات مشتقی از اسید آمینه تورین است و علی‌رغم جذب کم روده‌ای برای بیش از دو دهه در اروپا برای جلوگیری از برگشت بیماران الکلی در حال ترک استفاده شده است. مطالعات پیش‌کلینیک نشان می‌دهد که آکامپروسات، داروی مورد تأیید به‌وسیله FDA برای جلوگیری از برگشت بیماران سم‌زدایی شده الکلی، افزایش فعالیت انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات را که در اثر ترک الکل ایجاد شده است بدون تأثیر روی فعالیت طبیعی این انتقال‌دهنده عصبی، کاهش می‌دهد. مکانیسم اثر دقیق این دارو که آیا مستقیماً گیرنده‌های NMDA را تنظیم می‌کند یا به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های mGluR5 فعالیت می‌کند، هنوز به‌خوبی شناخته نشده است. لازم به ذکر است که گیرنده mGluR5 در ناحیه پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی سیناپس‌های گلوتاماترژیک قرار گرفته است. فعال شدن mGluR5 در ناحیه پیش‌سیناپسی آزادسازی گلوتامات را تسهیل می‌کند، در حالی که گیرنده پس‌سیناپسی آن تحریک‌پذیری نورون‌ها را از طریق تسهیل جریان‌های NMDA افزایش می‌دهد (۵۲). اگرچه مکانیسم اثر آن به‌طور کامل شناسایی نشده است، ولی مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهد که آکامپروسات آزادسازی گلوتامات و فعالیت گیرنده NMDA را به حالت طبیعی برمی‌گرداند (۵۳).

در فعالیت گلو تامات و هومئوستاز کلسیم باعث تغییرات گیرنده‌های پس‌سیناپسی و ناهنجاری‌هایی می‌شود که نه تنها منجر به آسیب عصبی و مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند بلکه باعث اختلالات ادراکی مربوط به جنون هم می‌شوند (۵۷).

ممکن است آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر بسیار پیچیده‌تر از افزایش ساده بتا آمیلوئید باشد، زیرا بسیاری از افراد مسن دارای مقادیر زیادی پلاک‌های بتا آمیلوئیدی هستند ولی هیچ‌گونه اختلال حافظه‌ای عمده‌ای را نشان نمی‌دهند. رشته‌های درهم پیچیده نوروفیبریل به میزان بیشتری با اختلال حافظه مرتبط است، با این حال افراد محدودی هستند که دارای مقادیر نسبتاً زیادی رشته‌های درهم پیچیده نوروفیبریل هستند ولی از حافظه و ادراک طبیعی هم برخوردار هستند (۵۹). در سال‌های اخیر مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که عملکرد ادراک و حافظه بدون کاهش بتا- آمیلوئید و نوروفیبریل‌ها هم می‌تواند بهبودی یابد. عامل خطر عمده آلزایمر افزایش سن است که در اثر سه تغییر مرتبط با آن فعالیت شبکه عصبی به هم می‌ریزد: ۱- افزایش آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غشاهای سلولی ۲- کاهش سیگنال‌های فاکتورهای رشد عصبی ۳- عدم تنظیم همئوستاز سلول‌های عصبی (۶۰، ۵۹).

زمینه تحقیقات جدید در آلزایمر بررسی تغییراتی است که در شبکه عصبی رخ می‌دهد و ممکن است با عوارض بالینی و پاتولوژیک آن ارتباط داشته باشد. به هر حال کار زیادی باید صورت گیرد تا مجموعه وقایعی که باعث اختلال در عملکرد شبکه عصبی در آلزایمر می‌شوند و نقش بتا- آمیلوئید در این وقایع را بتوان شناسایی کرد (۶۱).

کاربرد آنتاگونیست‌های NMDA برای درمان بیماری آلزایمر ممانتین (Memantine) یک آنتاگونیست دارای تمایل کم تا متوسط گیرنده NMDA است و به‌عنوان دارو برای

گلو تامات خارج سلولی شده است. بنابراین کاهش انتخابی تولید KYNA مغز با افزایش فعالیت سیستم انتقال سیناپسی گلو تاماتی، ممکن است عملکرد ذهنی و ادراکی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی را افزایش دهد (۵۵، ۵۶).

گلو تامات و بیماری آلزایمر

آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیش‌رونده است که منجر به اختلال در حافظه و جنون و خیمی می‌شود. اگرچه مکانیسم مولکولی که باعث آلزایمر می‌شود، به‌خوبی شناخته نشده است، ولی روند التهاب عصبی و اختلال در حافظه به‌وسیله متابولیسم غیرطبیعی گلو تامات تحریک می‌شود و استرس اکسیداتیو ناشی از بتا آمیلوئید نقش عمده‌ای در این اختلال نورودژنراتیو دارد.

نوروترانسمیتر گلو تامات در یادگیری و حافظه طبیعی بسیار مهم است. در واقع سیستم گلو تاماترژیک با سیستم استیل کولین مدار گلو تاماتی/آسپارتی- استیل کولینی را تشکیل می‌دهد که نه تنها با حافظه و یادگیری بلکه با ادراک و شناخت هم مرتبط است. اختلالات ادراکی ایجاد شده در آلزایمر ممکن است در اثر از دست دادن نورون‌های سیستم‌های گلو تاماتی و استیل کولینی ایجاد شود. از طرفی بتا پپتید آمیلوئید که باعث اختلال سیناپسی در آلزایمر می‌شود، سبب مهار سیستم گلو تاماترژیک و کاهش قابلیت انعطاف سیناپسی می‌شود (۵۷، ۵۸).

کاهش گیرنده‌های NMDA و AMPA، به‌همراه کاهش فعالیت نوروترانسمیتر گلو تامات در نواحی متعددی از مغز بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد طبیعی دیده شده است. کاهش قابل ملاحظه‌ای در بیان mRNA زیرواحدهای NR2A و NR2B در هیپوکامب و کورتکس مغز بیماران مبتلا به آلزایمر رخ می‌دهد (۴۴). این حالت ممکن است باعث تغییر در همئوستاز گلو تامات شود و منجر به اختلال جدی در همئوستاز کلسیم و فعالیت آنزیم‌های وابسته به کلسیم شامل پروتئین کیناز C و فسفولیپاز A2 شود. اختلال

گلوتامات در بیماری صرع

صرع یک بیماری وخیم عصبی است که در آن به دلیل بروز تشنجات، عملکرد طبیعی مغز دچار اختلال می‌شود. در صرع نه تنها تغییرات طولانی مدت در بیان نوروترانسمیترها، گیرنده‌ها و کانال‌های یونی رخ می‌دهد بلکه تشکیل و بازسازی بیشتر سیناپس‌ها و گلیوزیس هم رخ می‌دهد. تزریق داخل مغزی گلوتامات و آنالوگ‌های آن باعث بروز تشنج و آسیب مغزی در رت شده است. این فعالیت تشنجی شبیه تشنجات مشاهده شده در بیماران صرعی بوده است (۶۳). مکانیسم آسیب مغزی و تخریب عصبی ناشی از تشنجات طولانی به طور کامل شناخته نشده است، لیکن تشنجات صرعی در مغز انسان و رت باعث افزایش قابل ملاحظه گلوتامات و آسپاراتات می‌شود (۶۴). بنابراین تغییر در گلوتامات و آسپاراتات ممکن است در آسیب‌شناسی آسیب مغزی ایجاد شده به وسیله صرع دخالت داشته باشد.

افزایش میزان گلوتامات و تحریک بیش از حد گیرنده‌های AMPA، NMDA و کینات آن باعث تجمع یون‌های Ca^{2+} در هیپوکامب طی فعالیت تشنجی می‌شود (۵۷). تشنج ایجاد شده در رت به واسطه کینات باعث آزادسازی $TNF-\alpha$ و اینترکولین-۶ در برش‌های هیپوکامب می‌شود که آزادسازی این ترکیبات ممکن است مکانیسمی برای محافظت بافت‌های مغز در برابر مسمومیت ناشی از کینات باشد. کینات همچنین تغییر بیان بسیاری از ژن‌های درگیر در پلاستیسیته، گلیوزیس و عملکردهای یادگیری را به عهده دارد (۶۴). فقدان اینترلوکین-۶ باعث افزایش آسیب عصبی و اختلال در پاسخ‌های التهابی ناشی از تشنج‌های صرعی با واسطه کینات می‌شود (۵۴). فعال شدن تعدادی از آنزیم‌های تنظیم شده با Ca^{2+} در سلول‌های عصبی ممکن است در بروز صرع نقش داشته باشد. این آنزیم‌ها شامل تیروزین کینازهای Src، Fyn و پروتئین کیناز II وابسته به کلسیم کالمودولین (CaMKII) و فسفاتاز کالسیینورین می‌باشد. در واقع این پروتئین‌ها ممکن است

درمان بیماری آلزایمر در سال ۲۰۰۳ به تصویب رسیده است. مقادیر غیرطبیعی گلوتامات ممکن است مسئول اختلال عملکرد سلول‌های عصبی و در واقع مرگ سلول‌های مذکور که در بیماری آلزایمر دیده می‌شود، باشد. به نظر می‌رسد که ممانتین عملکرد سلول‌های عصبی آسیب دیده را به حالت طبیعی برمی‌گرداند و سیگنال‌های تحریکی غیرطبیعی را با تنظیم فعالیت گیرنده‌های NMDA کاهش می‌دهد. احتمالاً به طور انتخابی اثرات غیرطبیعی ناشی از انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات را مهار می‌کند، در حالی که اثرات فیزیولوژیک طبیعی گلوتامات و عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. تجویز ممانتین در بیماری آلزایمر رو به افزایش است و عمدتاً به همراه مهارکننده‌های استیل کولین استراز به کار می‌رود، زیرا مطالعات مختلف نشان داده است که داروهای موثر روی سیستم‌های کولینرژیک و مسیر گلوتامات، اثرات بالینی بهتری به همراه خواهند داشت (۱،۶۲).

دیمبون

دیمبون (Dimebon) به طور هم‌زمان کولین استراز و گیرنده NMDA را مهار می‌کند. این مهار دوگانه ممکن است نتایج درمانی بهتری داشته باشد. در روسیه یک آزمایش به وسیله دیمبون و دارونما به صورت دو سویه-کور روی ۱۸۳ بیمار مبتلا به بیماری خفیف تا متوسط آلزایمر انجام شده است. مواردی از قبیل عملکرد یادگیری، حافظه، توانایی انجام امور روزمره زندگی، عملکرد عمومی و رفتار بررسی شده و نتایج آن به وسیله شرکت داروسازی مدیویشن اعلام گردید. نتایج مذکور نشان داد که دیمبون در تمام حالات مورد ارزیابی نسبت به دارونما اثرات موثر و کاملاً معنی‌داری داشته و بیماران در پنج مورد ارزیابی فوق بهبودی کاملاً آشکاری را نشان دادند (۶۲).

و مرگ سلول‌های عصبی دخالت داشته باشند ولی نقش اصلی را گیرنده‌های NMDA به عهده داشته که از طریق نفوذپذیری بالا نسبت به یون‌های Ca^{2+} و واکنش با برخی از پروتئین‌های داخل سلولی منجر به مرگ سلول‌های عصبی و بروز بیماری‌هایی از قبیل اسکیزوفرنی، صرع و آلزایمر می‌شوند.

تغییر در فعالیت انتقال دهنده‌های گلوتامات (EAAT) و تغییر آرایش فضایی ساختمان آنها نیز می‌تواند منجر به بیماری‌هایی نورولوژیکی و روان‌شناختی متعددی نظیر ALS، صرع و آلزایمر گردد. علاوه بر این در عوارض دیگری از قبیل اعتیاد به الکل، ضربه به طناب نخاعی و سرطان هم تغییر در انتقال دهنده‌های گلوتامات رخ می‌دهد که ممکن است باعث وخیم‌تر شدن شرایط گردد، البته فرآیندهای دیگری نظیر اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی هم می‌توانند از طریق گیرنده‌های گلوتامات و یا اختلال در مکانیسم‌های نوروشیمیایی دیگر منجر به مرگ سلول‌های عصبی و بروز بیماری‌های نورودژنراتیو گردند که بررسی هر کدام آنها مقالات جداگانه‌ای را می‌طلبد.

نهایتاً اینکه ترکیبات و داروهای متعددی به‌عنوان آگونیست یا آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های یونوتروپیک و سایر گیرنده‌های گلوتامات در دسترس هستند که تحقیقات وسیعی برای کاربرد بالینی آنها در درمان اختلالات نورودژنراتیو انجام گرفته و یا در حال ارزیابی می‌باشد.

تعدادی از مسیرهای بیوشیمیایی که باعث تخریب فسفولیپیدهای غشا و تجزیه پروتئین‌های اسکلتی سلول می‌شوند، را تحریک و باعث بیماری صرع می‌شوند (۶۴).

یکی از داروهای مناسب برای درمان بیماری صرع داروی لاموتریژین است که باعث مهار کانال‌های سدیمی گشته و توانایی سلول‌های عصبی را برای ایجاد پتانسیل عمل کاهش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد که این اثر در ترمینال‌های عصبی که گلوتامات را آزاد می‌کنند بسیار قوی‌تر است. لاموتریژین با کاهش آزادسازی گلوتامات انتشار فعالیت عصبی را متوقف می‌سازد و تشنج‌ها را کنترل می‌کند. داروی مناسب دیگر توپیرامات می‌باشد که علاوه بر مهار کانال‌های سدیمی، گیرنده‌های گلوتامات (AMPA) را نیز مهار نموده و اثرات مهاری GABA را افزایش می‌دهد. به این ترتیب توپیرامات سلول‌های موجود در مرکز صرع را مهار می‌کند (۵۱).

نتیجه‌گیری

گلوتامات نقش مهمی در ضربه حاد عصبی، ایسکمی و بیماری‌های نورودژنراتیو مثل آلزایمر، اسکیزوفرنی و صرع دارد. در بسیاری از این اختلالات خروج گلوتامات از سلول و اختلال در برگرداندن گلوتامات به داخل سلول‌ها باعث افزایش سریع گلوتامات در فضای خارج سلولی می‌شود. آزادسازی بیش از حد گلوتامات به نوبه خود گیرنده‌های پس سیناپسی گلوتامات را فعال می‌کند. هر کدام از گیرنده‌های گلوتامات می‌توانند در سمیت تحریکی

Ionotropic Glutamate Receptors and their Role in Neurological Diseases

Shahraki A., Ph.D.¹

1. Assistant professor of pharmacology, Department of Biology, Sistan and Baluchestan University, Zahedan, Iran

E-mail: ashahraki@science.usb.ac.ir

(Received: 2 Jan. 2010 Accepted: 9 June 2010)

Abstract

Glutamate is extensively and relatively uniformly distributed in the central nervous system (CNS) and its effects mediated by two distinct groups of receptors including Ionotropic and metabotropic glutamate receptors. Concentration of glutamate in the nervous system is much higher than in other tissues. Glutamate receptors play an important role in synaptic transmission, neural plasticity and neural development. Although glutamate has various neural physiological effects, it is a strong neurotoxin and high concentration of glutamate in synaptic milieu and extra cellular space plays a critical role in neurodegenerative diseases like ischemia, acute neural trauma and many other CNS disorders.

Selective ligands for glutamate receptors have made considerable advances in the identification of the physiological and pathological roles of these receptors in the nervous system. Furthermore, advances in animal models of neurodegenerative disorders have lead to the application of many glutamatergic compounds in clinical studies. These compounds consist of ionotropic glutamate receptor antagonists that examined in clinical tests for disorders including epilepsy, ischemic stroke, etc. The purpose of this review is to describe ionotropic glutamate receptors and their possible roles in excitotoxicity and nervous system disorders. Then we will discuss briefly about transporters for glutamate and their association in the pathology of CNS disorders. Finally, involvement of ionotropic glutamate receptors in neurological disorders including schizophrenia, Alzheimer's disease and epilepsy will be explained.

Keywords: Glutamates, N- Methyl- D- Aspartate receptors, AMPA receptors, Excitotoxicity, Kainate receptors, Glutamate transporters

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2010; 17(4): 361-378

References

1. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. Pharmacology. 5th ed., London, Churchill Livingstone 2003; PP 462-73.
2. Danbolt N.C. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65(1): 1-105.
3. Iihara K., Joo D.T., Henderson J., Sattler R. Taverna F.A., Lourensen S., et al. The influence of glutamate receptor 2 expression on excitotoxicity in GluR2 in null mutant mice. *J Neurosci* 2001; 21(7): 2224-39.
4. Kohr G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res* 2006; 326(2): 439-46.
5. Mallon A.P., Shahraki A., Stone T.W. Effects of homoquinolinic acid in the rat hippocampal slice. Society for neuroscience meeting, New Orleans, USA, Nov. 2003; Abstr. 153.19.
6. Mallon A.P., Auberson Y.P., Stone T.W. Selective subunit antagonists suggest an inhibitory relationship between NR2B and NR2A-subunit containing NMDA

- receptors in hippocampal slice. *Exp Brain Res* 2004; 162(3): 374-83.
7. Kew J. N.C., Kemp J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacol* 2005; 179: 4-29.
 8. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Arch Ophthalmol* 1957; 58(2):193-201.
 9. Olney J.W. Gubareff T.D., Glutamate neurotoxicity and Huntington's chorea. *Nature* 1978; 271: 557-9.
 10. Olney J.W. Brain lesions obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 164(880): 719-21.
 11. Choi D.W. Calcium mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11(10): 465-9.
 12. Weiss J.H., Sensi S.L. Ca²⁺-Zn²⁺ permeable AMPA or kainate receptors: possible key factors in selective neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2000; 23(8): 365-71.
 13. Yu S.P., Yeh C.H., Sensi S.L., Gwag B.J., Canzoniero L.M., Farhangrazi Z.S., et al. Mediation of neuronal apoptosis by enhancement of outward potassium current. *Science* 1997; 278(5335): 114-7.
 14. Forrest D., Yuzaki M., Soares H.D., Ng L., Luk D.C., Sheng M., et al. Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 1994; 13(2): 325-38.
 15. Tokita Y., Bessho Y., Masu M., Nakamura K., Nakao K., Katsuki M., et al. Characterization of excitatory amino acid neurotoxicity in NMDA receptor - deficient mouse cortical neuronal cells. *Eur j Neurosci* 1996; 8(1): 69-78.
 16. Sattler R., Tymianski M. Molecular mechanism of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 2001; 24(1-3): 107-29.
 17. Wyszynski M., Lin J, Rao A, Nigh E, Beggs AH, Craig AM, et al., Competitive binding of alpha-actinin and calmodulin to the NMDA receptor. *Nature* 1997; 385(6615): 439-42.
 18. Zhang S., Ehlers M.D., Bernhardt J.P., Sue T., Huganir R.L. Calmodulin mediates calcium-dependent inactivation of NMDA receptors. *Neuron* 1998; 21(2): 443-53.
 19. Ehlers M.D., Fung E.T., O'Brien R.J., Huganir R.L. Splice variant-specific interaction of the NMDA receptor subunit NR1 with neuronal intermediate filaments. *J Neurosci* 1998; 18(2): 720-30.
 20. Lin J.W., Wyszynski M., Madhavan R., Sealock R., Kim J.U., Sheng M. Yotiao a novel protein of neuromuscular junction and brain that interacts with specific splice variants of NMDA receptor subunit NR1. *J Neurosci* 1998; 18(6): 2017-27.
 21. Piggott L.A., Bauman A.L., Scott J.D., Dessauer C.W. The A-kinase anchoring protein yotiao binds and regulates adenylyl cyclase in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2008; 105:13835-40.
 22. Mizuta I., Katayama M., Watanabe M., Mishina M., Ishii K. Developmental expressin of NMDA receptor subunits and the emergence of glutamate neurotoxicity

- in primary cultures of murine cerebral cortical neurons. *Cell Mol Lifesci* 1998; 54(7): 721-5.
23. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hanfer M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein. *Science* 1999; 284(5421): 1845-48.
 24. Garcia E.P., Mehta S., Blair I.A., Wells D.G., Shang J., Fukushima T., et al. SAP90 binds and clusters kainate receptors causing incomplete desensitization. *neuron* 1998; 21(4): 727-39.
 25. Garthwaite G, Garthwaite J. Cyclic GMP and cell death in rat cerebellar slices. *Neuroscience* 1988; 26(1): 321-6.
 26. Shahraki A., Stone T.W. Blockade of presynaptic adenosine A1 receptor responses by nitric oxide and superoxide in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 719-28.
 27. Shahraki A., Fukunari A., Stone T.W. The mechanism of inhibition by xanthine of adenosine A1-receptor responses in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2004; 365: 162-6.
 28. Shahraki A., Stone T.W. Interactions between adenosine and metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 2003; 138(6): 1059-68.
 29. Salt T.E., Binns K.E. Contribution of mGlu1 and mGlu5 receptors to interactions with NMDA receptor – mediated responses and nociceptive sensory responses of rat thalamic neurons. *Neuroscience* 2000; 100(2): 375-80.
 30. Awad H., Hubert G.W., Smith Y., Levey A.L., Conn P.J. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2000; 20(21): 7871-9.
 31. Stone T.W., Adenosine neurodegeneration and neuroprotection. *Neurol Res* 2005; 27(2): 161-8.
 32. Hume R.I., Dingledine R., Heinemann, S.F. Identification of a site in glutamate receptor subunits that controls calcium permeability. *Science* 1991; 253(5023): 1028-31.
 33. Geiger J.R., Melcher T., Koh D.S., Sakmann B., Seeburg P.H., Jonas H., et al. Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron* 1995; 15(1): 193-204.
 34. Jia Z., Agopyan N., Miu P., Xiong Z., Henderson J, Gerlai R., et al. Enhanced LTP in mice deficient in the AMPA receptor GluR2. *Neuron* 1996; 17(5): 945-56.
 35. Hu B.R., Park M., Martone M.E., Fischer W.H., Ellisman M.H., Zuvim J.A. Assembly of proteins to postsynaptic densities after transient cerebral ischemia. *J Neurosci* 1998; 18(2): 625-33.
 36. Savinainen A., Garcia E.P., Dorow D., Marshall J., Liu Y.F. Kainate receptor activation induces mixed lineage kinase-mediated cellular signalling cascades via postsynaptic density protein 95. *J Biol Chem* 2001; 10(1074): 11382-6.
 37. Beart P.M., O'Shea R.D. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular

- pharmacology and pathological involvement. *British J Pharmacol* 2007; 150: 5-17.
38. Shigeri Y., Seal R.P., Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res Rev* 2004 45(3): 250-6.
 39. Pow D.W., Barnett N.L. Developmental expression of EAAT5: a photoreceptor and bipolar cell glutamate transporter in rat retina. *Neuroscience Letters* 2000; 280: 21-4.
 40. Ikeda Y., Dick K.A., Weatherspoon M.R., Gincel D., Armbrust K.R., Dalton J.C, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nat Genet* 2006; 38(2): 184-90.
 41. Rothstein J.D., Patel S., Regan M.R., Haeggeli C., Huang Y.H., Bergles D.E. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 2005; 433(7021): 73-7.
 42. Guo H., Lai L., Butchbach M.E., Lin C. Human glioma cells and undifferentiated primary astrocytes that express aberrant EAAT2 mRNA inhibit normal EAAT2 protein expression and parent cell death. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21(4): 546-60.
 43. Maragakis N.J., Dykes-Hoberg M., Rothstein J.D. Altered expression of the glutamate transporter EAAT2b in neurological diseases. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 469-77.
 44. Bi H., Sze C.L. N- Methyl- D- aspartate receptor subunit NR2A and NR2B messenger RNA levels are altered in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *J.Neurol Sci* 2002; 200(1-2): 11-8.
 45. Nanitsos E.K., Nguyen K.T., Stastny F., Balcar V.J. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/ K⁺-dependent glutamate transport. *J Biomed Sci* 2005; 12(6): 975-84.
 46. Chazot P.L. The NMDA receptor NR2B subunit: a valid therapeutic target for multiple CNS pathologies. *C M C* 2004; 11(3): 389-96.
 47. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am j Psychiatry* 2001; 158(9): 1367-77.
 48. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 2006 31(10): 1279-94.
 49. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83(6): 1241-51.
 50. Brown G.C., Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 2003; 27(3): 325-55.
 51. Stone T.W., Darlington G. Pills, potion, poisons, How drugs work 1st ed., Oxford university press, 2000; PP 167-77.
 52. Paz R.D., Tardito S., Atzori M., Tseng, K.Y. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur J Neuropsychopharmacol* 2008; 18(11): 773-86.
 53. DeWitte P., Littleton J., Parot P., Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005; 19(6): 517-37.

54. Penkowa M., Molinero A., Carrasco J., Hidalgo J. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increase oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2001; 102(4): 805-18.
55. Gallety C. Recent advances in treating cognitive impairment in schizophrenia. *Psychopharmacol* 2009; 202: 259-73.
56. Wu H.Q., Pereira E.F.R., Burno J.P., Pellicciari R., Albuquerque E.x., Schwarcz R. The astrocyte-derived $\alpha 7$ nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex. *J Mol Neurosci* 2010; 40(1-2):204-10.
57. Farooqui A.A., Ong, W., Horrocks L.A. Glutamate receptors and neurological disorders. In: Neurological aspects of excitotoxicity. Newyork, USA, Springer, 2008; PP 161-203.
58. Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G., paul S., Moran T., Choi E.Y., et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005; 8(8): 1051-8.
59. Gleichmann M., Mattson M.P. Alzheimer's disease and neuronal network activity. *Neuromolecular Med* 2010; 12(1): 44-7.
60. Duyckaerts C., Delatour B., Poter M.C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118(1): 5-36.
61. Palop J.J., Mucke L. Synaptic depression and aberrant excitatory network activity in Alzheimer's disease: two faces of same coin? *Neuromolecular Med* 2010; 12(1):48-55.
62. van Marum R.J. Current and future therapy in Alzheimer's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22(3): 265-74.
63. Liu Z., Stafstrom C.E., Sarkisian M.R., Yang Y., Hori A., Tandon P., et al. Seizure-induced glutamate release in mature and immature animals: an in vivo microdialysis study. *Neuroreport* 1997; 8(8): 2019-23.
64. Bazan N.G., Tu B., Rodriguez de Turco E.B. What synaptic lipid signaling tell us about seizure-induced damage and epileptogenesis. In: Sutula T., Pitkanen A. (editors), Do seizures damage the brain. Amsterdam, Elsevier science, 2002; pp 175-85.