● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ هفدهم، شمارهٔ ٤، ص ۳۷۸-۳٦۱، ۱۳۸۹

مقالهٔ مروری

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

علی شهرکی[1]

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 بیشتراز 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 درآزمایش‌های بالینی گردیده است. از مهمترین این ترکیبات، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یونوتروپیک هستند که در مورد اختلالاتی نظیر صرع، سکته ایسکمی و نظایر آن درآزمایش‌های 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

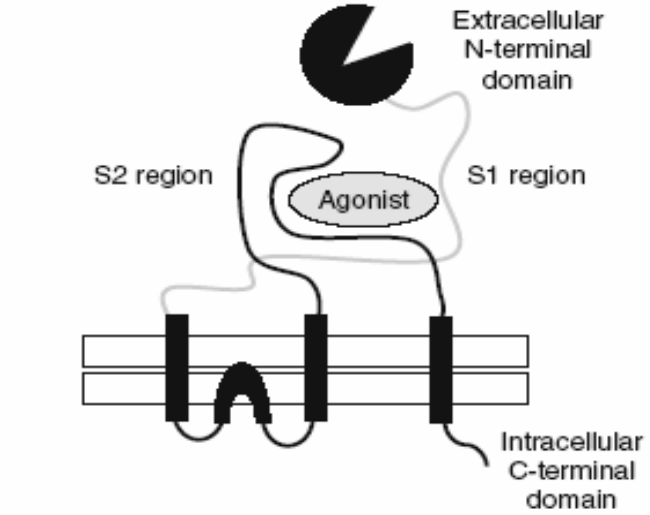
۱- استادیار فارماکولوژی ، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان

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

گلوتامات در دستگاه عصبی مرکزی عمدتاً از گلوکز، به‌وسیله چرخه کربس یا از گلوتامین 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، گلوتامات هم در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره می‌شود و به روش اگزوسیتوز به‌صورت وابسته به کلسیم آزاد می‌گردد. پروتئین‌های انتقال دهنده اختصاصی گلوتامات را به سلول‌های عصبی یا سلول‌های مجاور برمی‌گردانند. به‌دلیل این‌که گیرنده‌های گلوتامات 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 گلوتامات از تمام فضای خارج سلولی جمع‌آوری شود. این جمع‌آوری یا خارج‌سازی فقط به‌وسیله پروتئین‌های انتقال‌دهنده گلوتامات صورت می‌گیرد. البته انتشار ساده نیز در فضاهای سیناپسی بسیار کوچک مکانیسم مهمی برای خارج‌سازی گلوتامات محسوب می‌شود. وقتی که گلوتامات به‌وسیله آستروسیت‌ها گرفته می‌شود تبدیل به گلوتامین شده و پس از بازیافت مجدداً به‌وسیله انتقال دهنده‌های مخصوص خود به سلول‌های عصبی برگردانده می‌شود و در آنجا گلوتامین به گلوتامات تبدیل می‌شود. گلوتامین فاقد اثرات فارماکولوژیکی گلوتامات است و به‌عنوان ذخیره غیرفعال گلوتامات تحت کنترل آستروسیت‌ها قرار دارد تا در مواقع لزوم مجدداً گلوتامات را برای سلول‌های عصبی فراهم کند. گرفتن گلوتامات با ورود یون +Na همراه است. انتقال‌دهنده‌های متعددی برای گلوتامات کلون شده‌اند و جزئیات بیشتری درباره آنها مشخص شده است (۱،۲).



تصویر ۱. *تصویر شماتیک یک گیرنده اینوتروپیک گلوتامیک*

ترمینال N گیرنده در خارج سلول قرار دارد و به‌دنبال 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 گلوتامات

بر اساس مطالعات انجام شده به‌وسیله آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اختصاصی چهار زیر گونه عمده از گیرنده‌های گلوتامات قابل تشخیص است که شامل ان- متیل- دی- آسپارتات (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 نام‌گذاری 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 زیرواحد NR1، چهار زیرواحد NR2 (شامل NR2A-D) و دو زیر واحد NR3 (شامل NR3 A,B). هر کدام از این زیرواحدها می‌توانند به‌صورت اتصالات متعدد در مغز وجود داشته باشند که ویژگی‌های آنها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است (۱،۴). آزمایشات نشان داده است که زیر واحد NR2B در هیپوکامب اثر مهاری روی زیرواحد NR2A دارد و این اثر هم از طریق فسفاتاز ۲ وابسته به کلسیم/کا لمودولین (کلسی‌نیورین) اعمال می‌شود (۵،۶). گیرنده AMPA شامل زیر واحدهای GluR 1-7 و گیرنده کینات شامل زیر واحدهای KA-1, KA-2 می‌باشد که به مقدار زیادی به هم وابسته هستند ولی کاملاً با زیرواحدهای NR متفاوت هستند. گیرنده‌های متابوتروپیک با پیک‌های ثانویه داخل سلولی ارتباط دارند، که از ۸ زیرگونه تشکیل شده‌اند و کل این ۸ زیرگونه در سه گروه رده‌بندی می‌شوند. این گیرنده‌ها دارای ترمینال N بسیار بزرگی هستند که دارای محل اتصال گلوتامات 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 گلوتامات 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 اختصاصی‌تری هستند (۴،۷).

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

فعالیت بیش از حد گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات (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 نورودژنرایتو بازی می‌کند. اولین بار مطالعات لوکاس و نیوهاوس (۱۹۵۷) نشان داد که گلوتامات ممکن است یک نوروتوکسین قوی باشد. آنها متوجه شدند که تزریق عمومی ال- گلوتامات در موش‌های نابالغ، لایه‌های عصبی داخلی شبکیه را تخریب می‌کند (۸). ده سال بعد در مطالعات اولنی (Olney) این اثرات سمی روی شبکیه تأیید شد و نشان داده شد که ترکیب کینات که از نظر ساختمانی وابسته به گلوتامات می‌باشد باعث جراحات مغزی در حیوانات نابالغی که هنوز سد خونی- مغزی در آنها تکمیل نشده است می‌شود و همین مشاهدات باعث به کاربردن عبارت سمیت تحریکی در مواردی‌که اسیدهای آمینه تحریکی باعث تخریب اعصاب می‌شدند، گردید (۹،۱۰).

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

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 اکسیتوتوکسیسیتی 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 (۱۳-۱۱).

به‌نظر می‌رسد که زیر واحد NR1 گیرنده‌های NMDA در ورود زیاد کلسیم به داخل سلول و مرگ سلول‌های عصبی دخالت داشته باشد. به‌طوری‌که 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 حالی‌که موش‌های فاقد زیر واحد NR2A به حیات خود ادامه داده‌اند و از رشد طبیعی برخوردار بوده اند. همچنین سلول‌های عصبی کشت شده از موش‌های جهش یافته فاقد زیر واحدNR1 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 است که پایانه آمینی گیرنده NR1 نقش بسیار اندکی در سمیت سلولی دارد، در حالی‌که 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 به‌وسیله 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 آلفااکتینین 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 نوروفیلامنت 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 فسفاتاز۱ متصل می‌شود، ولی هنوز مشخص نشده است که آیا این پروتئین‌ها در نوروتوکسیسیتی ایجاد شده به گیرنده NMDA دخالت دارند یا خیر (۲۱).

نقش زیر واحد NR2 گیرنده‌های NMDA درسمیت تحریکی

مطالعات محدودی ارتباط مستقیم بین بیان تکاملی زیر واحد NR2 و سمیت نورونی ایجاد شده به‌وسیله گیرنده

NMDA را مطرح کـرده‌انـد. در مطالعـه‌ای در سـال ۱۹۹۸ کشت نورون‌های قشری در کشت‌های روز هفتم تـا نهـم به‌وسیله گلوتامات تحت تأثیر قـرار نگرفتـه، امـا 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 هـم در روز هشتم و هم در روز یـازدهم وجـود داشـته در حـالی‌کـه پروتئین‌های NR2A هم در روز هشتم و هم در روز یازدهم به سختی قابل شناسایی بودند. بنابراین به‌نظر می‌رسـد کـه نوروتوکسیـسیتی گلوتامـات عمـدتاً بـه‌وسـیله گیرنـده هترومریک NR1/NR2B ایجاد می‌شود (۲۲).

یکی از پروتئین‌های داخلی سلولی که به زیر واحد NR2 مرتبط است زیر خانواده PSD-95/SAP90 اسـت کـه جـزء پروتئین‌های خانواده بزرگ PSD می‌باشد، این پروتئین‌هـا وابسته به خانواده بزرگ‌تر پروتئین‌های گـوانیلات کینـاز وابسته به غـشای سـلولی مـی‌باشـند (۲۳). زیـر خـانواده PSD-95/SAP90، مهم‌ترین پروتئین شناخته شده این خانواده است که به پایانه C زیر واحدهای NR2A و NR2B متـصل می‌شود. این پروتئین که بعد از ایـن بـه اختـصار PSD-95 خوانده می‌شود با سایر مولکول‌های سیگنالی داخل سـلولی نظیر نیتریک‌اکـسیدسـینتاز عـصبی واکـنش مـی‌دهـد. نیتریک‌اکسیدسینتاز عصبی در مسیرهای اکـسید نیتریـک وابسته به گیرنده NMDA دخالت دارد. گیرنـده‌ی NMDA به‌واسطه تولید اکسیدنیتریک و سوپراکسید فعالیت بعـضی نوروترانسمیترهای دیگر مثل آدنوزین را کاهش می‌دهند. از آنجا که آدنوزین نقش مهمی در تنظیم تحریک‌پـذیری نورون‌ها و انتقال سیناپسی دارد و در شرایط پـاتولوژیـک به‌عنوان محافظ سـلول‌هـای عـصبی مـی‌باشـد، یکـی از مکانیسم‌های آسیب رساننده سوپر اکسید و رادیکـال‌هـای آزاد نظیر اکسید نیتریک به سلول‌های عـصبی مـی‌توانـد کاهش اثرات آدنوزین به‌وسیله ترکیبات مذکور که در اثر فعالیـت زیـاد گیرنـده‌هـای NMDA تولیـد مـی‌شـوند، باشد(۲۷-۲۴).

همچنین مطالعات نویسنده نشان داد کـه گیرنـده‌هـای متابوتروپیک گلوتامـات نیـز در هیپوکامـب آزادسـازی آدنوزین را کـاهش مـی‌دهنـد. بـا اسـتفاده از ترکیـب LY367385 که آنتاگونیست mGlu1a مـی‌باشـد، مـشخص گردید زیر واحد مذکور که مربـوط بـه گـروه I، mGluR است، مسؤول کاهش اثر آدنوزین از طریق گیرنده‌های A1 آن است. از طرفی واکنش بین آدنوزین وگلوتامات بـرای حداقل ۶۰ دقیقه ادامه داشت که حاکی از آن است که حتی افزایش کوتاه و گذرای گلوتامات خارج سلولی مـی‌توانـد تغییرات طولانی مدتی را روی گیرنده‌های آدنوزین ایجـاد کند (۲۸). با توجه به اینکه فعال شدن گیرنده‌های گروه I، mGluR می‌تواند فعالیت گیرنده‌هـای NMDA را از طریـق پروتئین کیناز C تسهیل کند (۲۹،۳۰)، به‌نظر می‌رسـد کـه کاهش اثر آدنوزین به‌وسیله اگونیست‌های گروه I، mGluR به‌صورت غیر مستقیم ناشی از تسهیل فعالیت گیرنده‌هـای NMDA باشد. از طرفی واکنش بین آدنـوزین و گـروهI ، mGluR بـه‌وسـیله آنتاگونیـست گیرنـده NMDA یعنـی ترکیب 2AP5 مهار می‌شود (۲۸). لازم به ذکر اسـت کـه تقریباً برای ۲۰ سال است که آدنـوزین بـه‌عنـوان یـک ترکیب محافظ اعصاب شناخته شده است. این اثرآن به‌دلیل هیپرپلاریزاسیون مـستقیم سـلول‌هـای عـصبی، کـاهش آزادسازی گلوتامات و کاهش مقادیرکلسیم داخل سـلولی می‌باشد (۳۱).

نقش گیرنده‌های AMPA و KA در نوروتوکسیسیتی

تا این اواخر اعتقاد بر این بود که گیرنده‌هـای AMPA نسبت به کلسیم نفوذپذیر نیـستند و در نتیجـه نقـش ایـن گیرنده‌ها درسمیت تحریکی وابسته به گلوتامـات در اثـر دپلاریزاسیون غشاء به‌دلیل ورود یون +Na بوده اسـت. تـا اینکه اولین گیرنده‌هایAMPA شبیه‌سازی شـد و مـشخص

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 واحدGluR2 را می‌توان بدین‌گونه توجیه کرد که ممکن است وجود زیر واحدGluR2 تشکیل کمپلکس گیرنده‌های AMPA با پروتئین‌های متراکم پس سیناپسی ویژه‌ای را افزایش دهد که این کمپلکس می‌تواند برای شروع واکنش‌های آبشاری ویژه‌ای که در اثر افزایش نفوذپذیری به کلسیم باعث مرگ سلولی می‌شوند، دارای اهمیت باشد (۳). ممکن است مقادیر مختلف بیان زیر واحدGluR2 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 به‌نام GRASP-1 ایجاد شود (۱۶،۳۵،۳۶). همانند گیرنده‌های AMPA، نقش گیرنده‌های کینات هم در سمیت تحریکی تحت‌الشعاع فعال‌شدن گیرنده‌های NMDA قراردارد و اطلاعات ناچیزی درباره اثرات سمیت‌عصبی مستقیم گیرنده‌های کینات در آسیب عصبی در دسترس است.

انتقال دهنده‌های گلوتامات

میزان گلوتامات خارج‌سلولی به‌وسیله 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 پورکینژ مخچه تجمع یافته و به میزان کمی هم در ناحیه قدامی مغز وجود دارد. EAAT5 در گیرنده‌های نوری و سلول‌های دو قطبی شبکیه وجود دارد (۲،۳۹).

انتقال دهنده‌های گلوتامات 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 گلوتامات را به اثبات رساند. با این حال بررسی‌های بسیار عالی روی بیماری ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) به‌وسیله روتشتین و همکاران در سال ۲۰۰۵ و بیماری عدم تعادل نخاعی مخچه‌ای (Spinocerebellar ataxia) به‌وسیله 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 انتقال‌دهنده EAAT2 گلوتامات در مغز و افزایش عملکرد و فعالیت بیوشیمیایی این پروتئین از طریق افزایش نسخه‌برداری از ژن GLT1 گردید. در مطالعه مذکور با به‌کار 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 آسیب ایسکمی و تخریب نورونی به‌کار برده شد باز هم از طریق کنترل سمیت گلوتامات باعث محافظت نورونی گردید. لذا مطالعات آنها گروهی از درمان‌های بالقوه بیماری‌های عصبی را معرفی کرد که اثرشان از طریق تنظیم بیان انتقال دهنده‌های گلوتامات به‌واسطه فعال‌سازی ژنی اعمال می‌شود (۴۱).

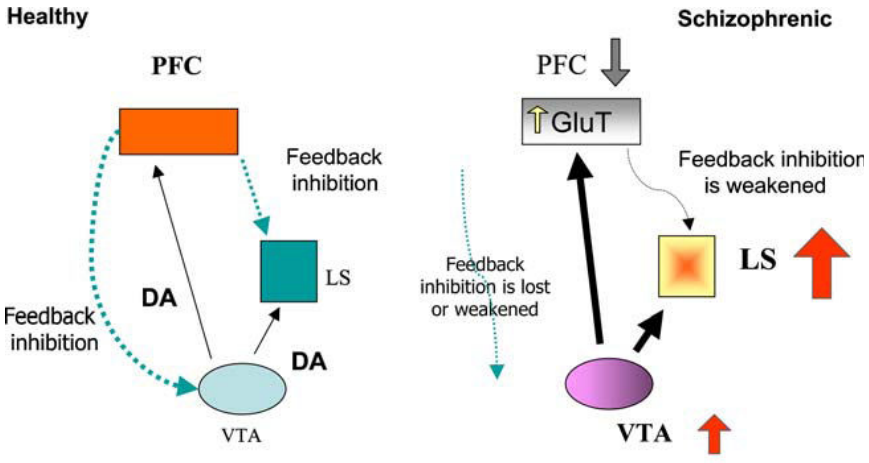
ایکیدا و همکاران کشف کردند که جهش‌های اسپکترین بتا – III در سه خانواده آمریکایی باعث عارضه عدم تعادل نخاعی مخچه‌ای نوع ۵ شده است. یکی از این خانواده‌ها از نسل آبراهام لینکلن رئیس‌جمهور سال‌ها قبل آمریکا بوده است. آنها در نمونه‌برداری بعد از مرگ با استفاده از روش‌های پروتئین بلات و تفریق سلولی اختلافات کاملا واضحی را در EAAT4 مشاهده کردند. مشخص شده است اسپکترین بتا – III که به مقدار زیادی در سلول‌های پورکینژ مغز بیان می‌شود باعث پایداری انتقال‌دهنده EAAT4 گلوتامات در سطح غشای پلاسمایی می‌شود. لازم به ذکر است که جهش‌های اسپکترین از قبل به‌عنوان عامل بیماری‌های نورودژنراتیو سناخته شده بودند که از طریق پروتئین‌های غشایی که در سیگنال‌هال گلوتامات 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 گلوتامات، 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 گومانیایی (کمپلکس جنون پارکینسون- ALS) را ایجاد کرده است، دیده شده است (۳۷). یک گزارش جالب در سال ۲۰۰۲ نشان داد که بعضی فرم‌های نابهنجار 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 به‌وسیله یک انتروویروس آلوده شده‌اند اتصالات نابهنجار 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. به‌طوری‌که تغییر اتصال EAAT2 در آستروسیتوما

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 حالی‌که 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 نانیتسوس 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 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 مهاری کورتکس پری فرونتال به‌دست می‌آید، قادر نخواهد بود که عملکرد کورتکس پری‌فرونتال 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).



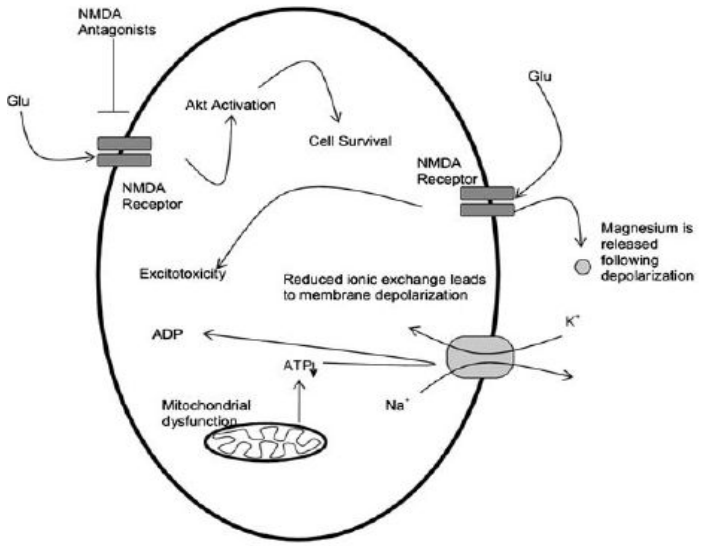
تصویر ۲. *تعادل طبیعی بین فیبرهای تحریکی دوپامینرژیک و مهارهای فیدبکی گلوتامات در سمت چپ و فعالیت بیش از حد انتقال‌دهنده‌های گلوتامات که باعث تضعیف مهارهای فیدبکی گلوتامات و بروز اسکیزوفرنی می‌شود در سمت راست نشان داده شده است.*

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

اسکیزوفرنی و گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال در میانجی شیمیایی گلوتامات ممکن است باعث بعضی پدیده‌های پاتولوژیک روانی مشاهده شده در اسکیزوفرنی گردد. فرضیه بروز بیماری اسکیزوفرنی در اثر اختلال در میانجی شیمیایی گلوتامات بر اساس مطالعات بالینی مربوط به سوءمصرف مزمن آنتاگونیست گیرنده NMDA فن‌سیکلیدین (PCP) ارائه شده است. همانند علائمی که دراسکیزوفرنی 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 درپاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی بازی کند. در نتیجه داروهای ضد دوپامین به همراه ترکیباتی که فعالیت گیرنده NMDA را افزایش می‌دهند، ممکن است باقیمانده درک وشناخت و علائم احساسی و روانی را در اسکیزوفرنی بهبود بخشند (۴۷،۴۶).

به‌نظر 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 منیزیوم 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 کاهشATP 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 (۵۰-۴۸، ۴۵).



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، منیزیوم 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 می شود (اقتباس از مرجع شماره ٤٨).*

اکثر داروهای ضد اسکیزوفرنی، گیرنده‌های دوپامین را در بخش‌های مختلف مغز مهار می‌کنند، در نتیجه باعث می‌شوند که بعضی بیماران دچارعلائمی شبیه به بیماری پارکینسون گردند. لذا داروهای مناسب‌تر برای درمان اسکیزوفرنی داروهایی نظیرکلوزاپین هستند که علاوه برگیرنده‌های دوپامین، گیرنده‌های 5HT وگیرنده‌های استیل‌کولین را نیز مهار می‌کنند (۵۱). اخیراً داروهایی که فعالیت نوروترانسمیترگلوتامات 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 پیش‌کلینیکی 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 انتقال دهنده 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 حالی‌که گیرنده پس سیناپسی آن تحریک‌پذیری نورون‌ها را از طریق تسهیل جریان‌های NMDA افزایش می‌دهد (۵۲). اگرچه مکانیسم اثر آن به‌طور کامل شناسایی نشده است، ولی مطالعات پیش بالینی نشان می‌دهد که آکامپروسات آزادسازی گلوتامات و فعالیت گیرنده NMDA را به حالت طبیعی برمی‌گرداند (۵۳).

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 پیش سیناپسی است که باعث کاهش آزادسازی گلوتامات می‌شود. به‌طور خلاصه می‌توان گفت داروهایی شبیه آکامپروسات برنامه درمانی بهتر و مطمئن تری برای مراحل اولیه اسکیزوفرنی در مقایسه با داروهایی نظیر اولانزاپین (Olanzapine)، ریسپریدون (Resperidone) 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 مسن‌سالم 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).

کینیورینیک 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 گالانتامین (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 استیل کولین اثر خود را اعمال می‌کند چرا که گالانتامین اگونیست اختصاصی آن است. از طرفی کاهش تشکیل KYNA به‌وسیله مهارکننده سنتز آن یعنی اس-۴- اتیل سولفونیل بنزوئیل آلانین با عث افزایش معنی‌دار میزان

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

گلوتامات و بیماری آلزایمر

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

نوروترانسمیتر گلوتامات در یادگیری و حافظه طبیعی بسیار مهم است. در واقع سیتم گلوتاماترژیک با سیستم استیل کولین مدار گلوتاماتی/آسپارتی- استیل کولینی را تشکیل می‌دهدکه 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 گلوتاماتی واستیل کولینی ایجاد شود. از طرفی بتا پپتید آمیلوئید که باعث اختلال سیناپسی در آلزایمر می‌شود، سبب مهار سیستم گلوتاماترژیک و کاهش قابلیت انعطاف سیناپسی می‌شود (۵۷،۵۸).

کاهش گیرنده‌های NMDA و AMPA، به‌همراه کاهش فعالیت نوروترانسمیتر گلوتامات در نواحی متعددی از مغز بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد طبیعی دیده شده است. کاهش قابل ملاحظه‌ای در بیان mRNA زیرواحدهای NR2B و NR2A در هیپوکامب و کورتکس مغز بیماران مبتلا به آلزایمر رخ می‌دهد (۴۴). این حالت ممکن است باعث تغییر درهومئوستاز گلوتامات شود و منجر به اختلال جدی در هومئوستاز کلسیم و فعالیت آنزیم‌های وابسته به کلسیم شامل پروتئین کیناز C و فسفولیپاز A2 شود. اختلال در فعالیت گلوتامات و هومئوستاز کلسیم باعث تغییرات گیرنده‌های پس‌سیناپسی و ناهنجاری‌هایی می‌شود که نه‌تنها 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 بتاآمیلوئید باشد، زیرا بسیاری از افراد مسن دارای مقادیر زیادی پلاک‌های بتاآمیلوئیدی 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 به‌هم می‌ریزد: ۱- افزایش آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غشاهای سلولی ۲- کاهش سیگنال‌های فاکتورهای رشد عصبی ۳- عدم تنظیم همئوستاز سلول‌های عصبی (۵۹،۶۰).

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

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. به‌نظر 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 به‌طور انتخابی اثرات غیرطبیعی ناشی از انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات را مهار می‌کند، در حالی‌که 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 به‌همراه 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 به‌همراه خواهند داشت (۱،۶۲).

دیمبون

دیمبون (Dimebon) به‌طور هم‌زمان کولین استراز و گیرنده NMDA را مهار می‌کند. این مهار دوگانه ممکن است نتایج درمانی بهتری داشته باشد. در روسیه یک آزمایش به‌وسیله دیمبون و دارونما به‌صورت 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 به‌وسیله شرکت داروسازی مدیویشن اعلام گردید. نتایج مذکور نشان داد که دیمبون در تمام حالات مورد ارزیابی نسبت به دارونما اثرات موثر و کاملا معنی‌داری داشته و بیماران در پنج مورد ارزیابی فوق بهبودی کاملاً آشکاری را نشان دادند (۶۲).

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 نه‌تنها 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 به‌طور کامل شناخته نشده است، لیکن تشنجات صرعی در مغز انسان و رت باعث افزایش قابل ملاحظه گلوتامات و آسپارتات می‌شود (۶۴). بنابراین تغییر در گلوتامات و آسپارتات 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 به‌واسطه کینات باعث آزادسازی TNF-α 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 پلاستیسیتی، گلیوزیس و عملکردهای یادگیری را به‌عهده دارد (۶۴). فقدان اینترلوکین-۶ باعث افزایش آسیب عصبی و اختلال در پاسخ‌های التهابی ناشی از تشنج‌های صرعی باواسطه 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 کالسینیورین می‌باشد. در واقع این پروتئین‌ها ممکن است

تعـدادی از مـسیرهای بیوشـیمیایی کـه باعـث تخریـب فسفولیپیدهای غشا و تجزیه پروتئین‌هـای اسـکلتی سـلول می‌شوند، را تحریک و باعث بیماری صرع می‌شوند (۶۴).

یکی از داروهای مناسب برای درمـان بیمـاری صـرع داروی لاموتریژین است که باعث مهار کانال‌های سدیمی گشته و توانایی سلول‌های عصبی را برای ایجـاد پتانـسیل عمل کاهش می‌دهد. به‌نظـر مـی‌رسـد کـه ایـن اثـر در ترمینال‌های عصبی که گلوتامات را آزاد می‌کننـد بـسیار قوی‌تر است. لاموتریژین با کاهش آزادسازی گلوتامـات انتشار فعالیت عصبی را متوقف می‌سازد و تشنج‌ها را کنترل می‌کند. داروی مناسب دیگر توپیرامات می‌باشدکه عـلاوه 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 مهارمی‌کند (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 باعـث افزایش سریع گلوتامات در فضای خارج سلولی می‌شود.

آزادسـازی بـیش از حـد گلوتامـات بـه نوبـه خـود گیرنده‌های پس سیناپسی گلوتامات را فعال می‌کنـد. هـر کدام از گیرنده‌های گلوتامات می‌توانند در سمیت تحریکی و مرگ سلول‌های عصبی دخالت داشته باشند ولـی نقـش اصلی را گیرنده‌های NMDA به‌عهده داشته کـه از طریـق نفوذپذیری بالا نسبت به یون‌های Ca^{2+} و واکنش با برخـی از پروتئین‌های داخل سلولی منجر بـه مـرگ سـلول‌هـای عصبی و بروز بیماری‌هایی از قبیل اسکیزوفرنی، صـرع و آلزایمر می‌شوند.

تغییر در فعالیت انتقال دهنده‌های گلوتامات (EAAT) و تغییر آرایش فضایی ساختمان آنها نیز می‌توانـد منجـر بـه بیماری‌هایی نورولوژیکی و روان‌شـناختی متعـددی نظیـر ALS، صرع و آلزایمر گردد. علاوه بـر ایـن در عـوارض دیگری از قبیل اعتیاد به الکل، ضربه به طنـاب نخـاعی و سرطان هم تغییر در انتقال دهنده‌های گلوتامات رخ می‌دهد که ممکن است باعث وخیم‌تر شدن شـرایط گـردد، البتـه فرآیندهای دیگری نظیر اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی هم می‌توانند از طریـق گیرنـده‌هـای گلوتامـات ویـا اخـتلال درمکانیـسم‌هـای نوروشیمیایی دیگر منجر به مرگ سلول‌های عصبی و بروز بیماری‌های نورودژنراتیو گردند که بررسی هر کدام آنهـا مقالات جداگانه‌ای را می‌طلبد.

نهایتاً اینکه ترکیبات و داروهـای متعـددی بـه‌عنـوان آگونیـست یـا آنتاگونیـست اختـصاصی گیرنـده‌هـای یونوتروپیک و سایر گیرنده‌های گلوتامـات در دسـترس هستند که تحقیقات وسیعی برای کـاربرد بـالینی آنهـا در درمان اختلالات نورودژنراتیو انجام گرفتـه و یـا در حـال ارزیابی می‌باشد.

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 Livingston 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 Ophtalmol* 1957; 58(2):193-201.
9. Olney J.W. Gubareff T.D., Glutamate neurotoxicity and Huntigton'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 enhacement 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 alph-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 cutures 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 l.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 inhibiton by xanthine of adenosine A1-receptor responses in rat hippocampus. *Neruroscience 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 Nrurosci* 2000; 20(21): 7871-9.
31. Stone T.W., Adenosine neurodegeneration and neuroprotection. *Neurol Res* 2005; 27(2): 161-8.
32. Hume R.I., Dingldine R., Heinemann, S.F. Identification of a site in glutamate receptor subunits that conrols 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., Zuvin 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. Molecuar 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. Rothestein J.D., Patel S., Regan M.R., Haeggeli C., Huang Y.H., Bergles D.E. Beta- lactum 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., Rothestein 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 Biomedi 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., Oxfrod 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 α7 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.