

به نام خدا

# پیام رسانی در اختلالات عصبی و حرکتی

مولفان :

حمید اسلام پور

سجاد ذوالفقاری

انتشارات ارسطو

(چاپ و نشر ایران)

۱۴۰۰

## فهرست مطالب

فصل ۱: پیام رسانی در اختلالات عصبی ..... ۴

فصل ۲: پیام رسانی در اختلالات حرکتی ..... ۶۱

## به نام او که کتاب و حکمت می آموزد.

### پیشگفتار:

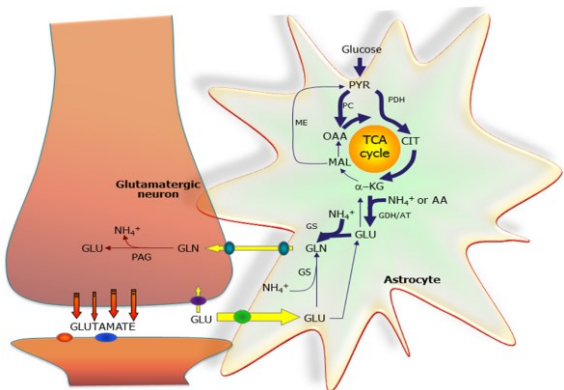
یادگیری مباحث پایه علوم اعصاب برای دانشجویان رشته های مختلف علوم پایه پزشکی از جمله آناتومی، فیزیولوژی، فارماکولوژی، بیوشیمی و ... ضروری می باشد. یکی از مباحثی که می تواند در جهت درک بهتر ما از اعصاب و اختلالات مربوطه مفید باشد، شناخت مسیرهای مختلف پیام رسانی نورونی و جنبه های مولکولی آن می باشد. لذا مجموعه ای از نکات اصلی در زمینه پیام رسانی سلولی در اختلالات عصبی و حرکتی از مقالات معتبر گردآوری شده است تا در اختیار دانشجویان عزیز قرار گیرد. در آخر از تمامی عزیزان استدعا می شود نظرات خود را در مورد این اثر به آدرس الکترونیکی [bidgani777@yahoo.com](mailto:bidgani777@yahoo.com) ارسال نمایند.

## فصل ۱: پیام رسانی در اختلالات عصبی

### مقدمه:

گلوتامات، میانجی عصبی تحریکی عمده در دستگاه عصبی مرکزی است که در بسیاری از شرایط فیزیولوژیک نظیر تکامل مغز، پلاستیسیته سیناپسی، حافظه و یادگیری دخالت دارد. مانند دیگر انتقال دهنده های عصبی، گلوتامات هم در وزیکول های سیناپسی ذخیره می شود و به روش اگزوسیتوز به صورت وابسته به کلسیم آزاد می گردد. بیشترین ذخیره گلوتامات در پایانه های عصبی است که در حدود  $100 \text{ mM}$  آن در وزیکول های سیناپسی و  $10 \text{ mM}$  آن در سیتوپلاسم وجود دارد. غلظت خارج سلولی گلوتامات در مقادیر بسیار کم و بین  $4 \mu\text{M}$  -  $0.5$  و در مایع مغزی- نخاعی  $10-1 \mu\text{M}$  متفاوت است. غلظت آن در فضای سیناپس بر اساس فعالیت نورونی بین  $2-1000 \text{ mM}$  است. گلوتامات توسط آستروسیت ها برداشته شده و پس از تبدیل شدن به گلوتامین مجدداً به وسیله انتقال دهنده های اختصاصی به سلول های عصبی برگردانده می شود. گلوتامات قادر به عبور از سد خونی

مغزی نمی باشد و لذا در دستگاه عصبی مرکزی عمدتاً از گلوکز به وسیله چرخه کربس در میتوکندری های سلول های عصبی و یا از گلوتامین به وسیله سلول های گلیال ساخته می شود و در اختیار سلول های عصبی قرار می گیرد. مقادیر کمی هم از بخش محیطی می آید.



شکل ۱-۱: بیوسنتز و انتقال گلوتامات در نورون ها. گلوتامات در دستگاه عصبی مرکزی توسط آستروسیت ها برداشته شده و پس از تبدیل شدن به گلوتامین مجدداً به وسیله انتقال دهنده های اختصاصی به سلول های عصبی برگردانده می شود. گلوتامات عمدتاً از گلوکز به وسیله چرخه کربس در میتوکندری های سلول های عصبی و یا از گلوتامین به وسیله سلول های

گلیال ساخته می شود و در اختیار سلول های عصبی قرار می گیرد.

میزان گلوتامات خارج سلولی به وسیله گروهی از پروتئین ها به نام انتقال دهنده های دارای تمایل بالا برای گلوتامات به نام انتقال دهنده های آمینواسید تحریکی (Excitatory amino acid transporters, EAATs) که کاملاً از انتقال دهنده های منوآمینی (نوراپی نفرین، دوپامین و ۵-HT) و سایر اسیدهای آمینه (GABA و گلیسین) متفاوت می باشند و دارای هومولوژی قابل توجهی حدود ۶۰-۵۰ درصد در اسیدهای آمینه خود هستند، تنظیم می شود. پنج زیرگونه گلوتامات در انسان شامل ۱-۵ EAATs شناسایی شده است. این انتقال دهنده ها از پروتئین هایی که گلوتامات را برای وزیکول های سیناپسی منتقل می کنند، متفاوت هستند. انتقال دهنده EAAT<sub>۱</sub> در دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد و در سلول های گلیال برگمن (Bergman glial cells) مخچه به تعداد فراوان یافت می شود. انتقال دهنده EAAT<sub>۲</sub> نیز تقریباً به طور کامل مربوط به سلول های گلیال می باشد و

به تعداد زیادی در دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد. انتقال دهنده EAAT<sub>3</sub> عمدتاً در نورون های سراسر دستگاه عصبی مرکزی به وفور دیده می شود. انتقال دهنده EAAT<sub>4</sub> غالباً در سلول های پورکنژ مخچه تجمع یافته و به میزان کمی هم در ناحیه قدامی مغز وجود دارد. انتقال دهنده EAAT<sub>5</sub> در گیرنده های نوری و سلول های دو قطبی شبکیه وجود دارد.

تنظیم انتقال سیناپسی و مقادیر گلوتامات در فضای سیناپس توسط انتقال دهنده های گلوتامات صورت می گیرد. انتقال گلوتامات یک فرآیند پیوسته و وابسته به یون های سدیم و پتاسیم است که قادر است غلظت گلوتامات داخل سلولی را تا ۱۰۰۰۰ برابر در مقایسه با گلوتامات خارج سلولی افزایش دهد. انتقال دهنده های گلوتامات در سراسر دستگاه عصبی مرکزی و سایر بافت ها وجود دارند. بررسی های فیزیولوژیک نشان می دهد که این انتقال دهنده ها غلظت گلوتامات در سیناپس را در حد پایین نگه داشته و مانع از حساسیت زدایی و یا سمیت تحریکی می گردند. بررسی های دیگر حاکی از آن است

که اختلال در فعالیت انتقال دهنده های مذکور ممکن است در ایجاد بیماری های عصبی نقش داشته باشد.

گلوتامات از طریق دو نوع گیرنده های آیونوتروپیک و متابوتروپیک اثرات خود را اعمال می نماید. گیرنده های آیونوتروپیک گلوتامات بر اساس ویژگی های فارماکولوژیکی و الکتروفیزیولوژیکی به سه دسته گیرنده های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDARs)، آلفا-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونیک اسید (AMPA) و کاینات (KARs) تقسیم می شوند. اتصال گلوتامات به گیرنده های آیونوتروپیک خود موجب باز شدن کانال های کاتیونی در غشای سلول عصبی شود. گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات شامل گروه بزرگی از گیرنده های متصل به پروتئین های G- (GPCR) هستند که نقش مهمی در تنظیم فعالیت های طبیعی نورو ن های دستگاه عصبی مرکزی دارند. این گیرنده ها مستقیما کانال های یونی را فعال نمی کنند؛ بلکه از طریق پروتئین های G-، سیستم های پیام رسانی ثانویه را در نورو ن ها فعال می سازند. تاکنون هشت نوع گیرنده متابوتروپیک گلوتامات (mGluR) شناسایی شده است که بر اساس



توالی اسیدهای آمینه، مکانیسم های انتقال پیام و ویژگی های فارماکولوژیکی به سه دسته عمده I، II و III تقسیم می شوند. این گیرنده ها به میزان گسترده ای در سیناپس های مختلف و مکان های خارج سیناپس در سلول های گلیال و نورون های دستگاه عصبی مرکزی توزیع شده اند و آزادسازی گلوتامات و سایر میانجی های عصبی را تنظیم می کنند. گیرنده های گروه I شامل زیر واحدهای  $mGluR_1$  و  $mGluR_5$  می باشد که عمدتاً در غشای پس سیناپسی قرار دارند و تحریک پذیری نورون ها را تنظیم می کنند. گیرنده های گروه I از طریق فعال کردن پروتئین های-G، منجر به فعال شدن فسفولیپاز C (PLC) می شوند که تولید اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات ( $IP_3$ ) و دی آسیل گلیسرول (DAG) را کاتالیز می کند. مولکول  $IP_3$  آزادسازی  $Ca^{2+}$  را از منابع داخل سلولی تحریک می کند و DAG، پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می کند. گیرنده های گروه II از زیر واحدهای  $mGluR_2$  و  $mGluR_3$  و گروه III از زیر واحدهای  $mGluR_4$ ،  $mGluR_6$ ،  $mGluR_7$ ،  $mGluR_8$  و  $mGluR_9$  تشکیل شده اند. گیرنده های II و III غالباً در غشای پیش سیناپسی قرار دارند و آزادسازی میانجی های

عصبی را تنظیم می کنند. گیرنده های II و III به پروتئین های G- متصل شده و فعالیت آدنیلات سیکلاز را به صورت منفی تنظیم می کنند. طی انتقال عصبی تحریکی، گلوتامات از غشای پیش سیناپسی آزاد شده و با اتصال به گیرنده های خود در غشای پس سیناپسی و فعال کردن آن ها، تولید یک پتانسیل عمل پس سیناپسی تحریکی (EPSP) می نماید. فعال شدن گیرنده های گلوتامات سبب باز شدن یک کانال یونی که برای کاتیون ها انتخابی می باشد، در نتیجه ورود یون های  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$  و خروج یون های  $K^+$  می شود.