

# سیگنال‌های داخل سلولی و عملکرد گیرنده‌های mGlu 1

دکتر رخساره معمار، دکتر حمید میرمحمدصادقی .....  
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## خلاصه

از لحاظ ساختمانی گیرنده‌های متابوتروپیک سه ناحیه مشخص دارند که به شرح زیر می‌باشند:

- ناحیه N-terminal بلند که منطقه اتصال گلوتامات به گیرنده می‌باشد و ناحیه Venus fly trap نام دارد.
- ناحیه ترانس ممبران هفت‌تایی.

■ C-terminal داخل سلولی که اندازه این قسمت براساس نوع زیر گروه گیرنده متفاوت است.

گیرنده‌های mGlu 1 سیگنال‌های متفاوت سلولی را از طریق G پروتئین‌های گوناگونی تنظیم می‌کنند، هم‌چنین این گیرنده‌ها به‌شکل غیرمستقل از پروتئین G نیز فعال می‌شوند. حساسیت‌زدایی این گیرنده‌ها هم از طریق پروتئین کیناز C و به‌دنبال آن فسفریله شدن گیرنده‌ها از طریق (GRKs) G-protein-coupled receptor kinases صورت می‌گیرد. گیرنده‌های mGlu به‌طور وسیعی در واکنش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش ایفا می‌کنند. فعالیت این گیرنده‌ها به انتقال سیناپسی خلاصه نمی‌شود و شواهد حاکی از آن است که بیان این گیرنده‌ها در مناطق غیرسیناپسی نیز دیده می‌شود. این گیرنده‌ها به‌عنوان کلیدهای تنظیم‌کننده در واکنش‌های اساسی سلول همانند پروليفراسیون، تمایز و بقا نقش دارند و علاوه بر این، بیان این گیرنده‌ها در سلول‌های توموری نیز گزارش شده است. بنابراین، نیاز هر چه بیشتری به توسعه دامنه تحقیقات جهت بررسی این گیرنده‌ها به‌عنوان اهداف دارویی وجود دارد.

## ■ مقدمه

قسمت بر اساس نوع زیر گروه گیرنده متفاوت است. گیرنده‌های متابوتروپیک به شکل دوتایی فعالیت می‌کنند و برای فعالیت کامل گیرنده نیاز به وجود دو مولکول گلوتمات می‌باشد. از لحاظ مولکولی ایزوفرم‌های متفاوتی برای این گیرنده‌ها گزارش شده که تفاوت آن براساس ماهیت و اندازه C-terminal می‌باشد. گیرنده‌های mGlu1 شامل چهار ایزوفرم mGlu1a, mGlu1b, mGlu1c, mGlu1d و احتمالاً mGlu1e می‌باشند، در حالی که گیرنده‌های mGlu5 شامل دو ایزوفرم mGlu5a, mGlu5b می‌باشند (۲،۳).

## ■ فعال شدن G-protein توسط mGlu1

گیرنده‌های mGlu1 سیگنال‌های متفاوت سلولی را از طریق پروتئین‌های G گوناگونی تنظیم می‌کنند (شکل ۱). این سیستم ترکیبی در سیستم عصبی مرکزی به وفور دیده می‌شود. این سیگنال‌های آبخاری متفاوت (هم به شکل مثبت یا منفی) با توجه به ماهیت سیگنال موجود در سلول می‌توانند در یک واکنش بیوشیمیایی در آن نقش داشته باشند و این باعث شکل‌گیری پاسخ گیرنده به گلوتمات می‌گردد (۳، ۴).

## ■ فعال شدن غیروابسته به پروتئین G توسط گیرنده‌های گروه mGlu1

طی ده‌های گذشته، تحقیقات گسترده‌ای مبنی بر تحریک گیرنده‌های متابوتروپیک غیروابسته به پروتئین G وجود دارد. شواهد مبنی بر این است که فعال شدن گیرنده mGlu1 در نورون‌های هیپوکام هم سیگنال‌های وابسته و

گلوتمات یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهای مغزی در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که دو نوع متفاوت گیرنده را تحریک می‌نماید. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های آینوتروپیک (iGluRs) و متابوتروپیک (mGluRs) می‌باشند. iGluRs که شامل گیرنده‌های AMPA، NMDA و kainate می‌باشند، پس از اتصال لیگاند به گیرنده با باز کردن کانال‌های یونی همانند کانال‌های کلسیم و پتاسیم فعالیت خود را نشان می‌دهند. گیرنده‌های متابوتروپیک دارای هشت ساب تایپ در سه گروه می‌باشند. گروه ۱ که شامل گیرنده‌های mGlu1 و mGlu5 می‌باشند، باعث فعال شدن فسفولیپاز C (PLC) شده، گروه دوم شامل mGlu3,2 و گروه سوم، شامل mGlu4, 6, 7, 8 که از طریق کاهش CAMP فعالیت می‌نمایند (۱).

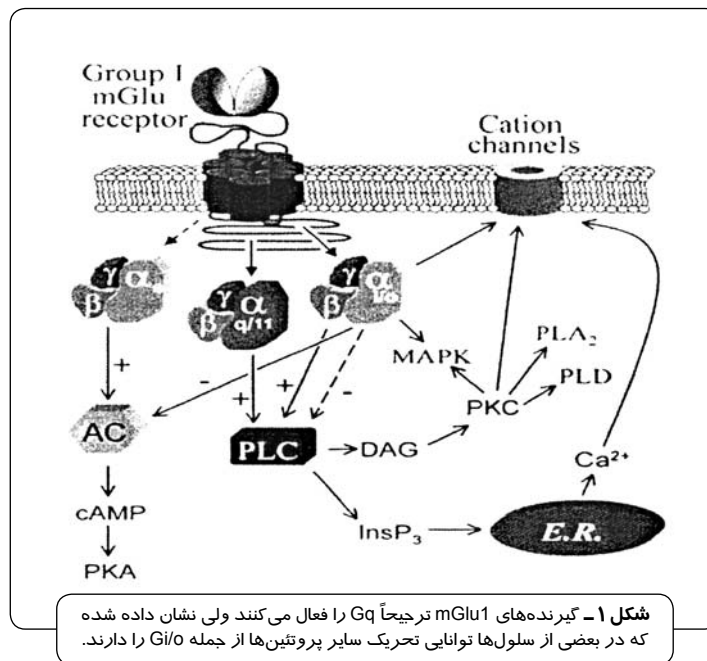
## ■ ساختمان گیرنده‌های mGlu1

گیرنده‌های متابوتروپیک جزء class-C از گیرنده‌های وابسته به G-protein می‌باشند (GPCRs). این گیرنده‌ها شامل:  $GABA_B$  گیرنده‌های حسی وابسته به کلسیم، گیرنده‌های چشایی و گیرنده‌های فرمون می‌باشند. از لحاظ ساختمانی این گیرنده‌ها شامل سه قسمت متفاوت هستند:

■ ناحیه N-terminal بلند که منطقه اتصال گلوتمات به گیرنده می‌باشد که ناحیه Venus fly trap نام دارد.

■ ناحیه ترانس ممبران هفت تایی.

■ C-terminal داخل سلولی که اندازه این



حساسیت‌زدایی همولوگ گیرنده‌های mGlu1 نقش دارند، شواهد نشان می‌دهد که فعال شدن پروتئین کیناز C و به دنبال آن فسفریله شدن گیرنده نقش اساسی در این مکانیسم دارد. حداقل ۵ پروتئین انتهایی تیرونین یا سرین در اولین و دومین بخش داخل سلولی و در ناحیه C ترمینال وجود دارند که در ایجاد این پاسخ نقش دارند. به نظر می‌رسد که تنها فعال شدن پروتئین کیناز C در حساسیت‌زدایی این گیرنده‌ها واسطه‌گری نمی‌کند. تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که سایر عوامل در این حساسیت‌زدایی نقش دارند. امروزه نشان داده شده که G-protein-coupled receptor (GRKs) در غیرحساس شدن همولوگ

غیروابسته به پروتئین G را فعال می‌کند. فعالیت گیرنده‌های mGlu در تشدید پاسخ‌های گیرنده NMDA نقش اساسی دارند، در نورون‌های پرمیدال که هر دو گیرنده mGlu1 و mGlu5 بیان می‌شوند، تشدید پاسخ گیرنده‌های NMDA توسط گیرنده‌های mGlu5 وابسته به پروتئین G می‌باشد، در حالی که این فعالیت توسط mGlu1 غیروابسته به پروتئین G می‌باشد (۳، ۵).

■ **حساسیت‌زدایی گیرنده‌های گروه mGlu1 توسط PKC و G-Protein-Coupled receptor kinase** باوجودی که مکانیسم‌های زیادی در

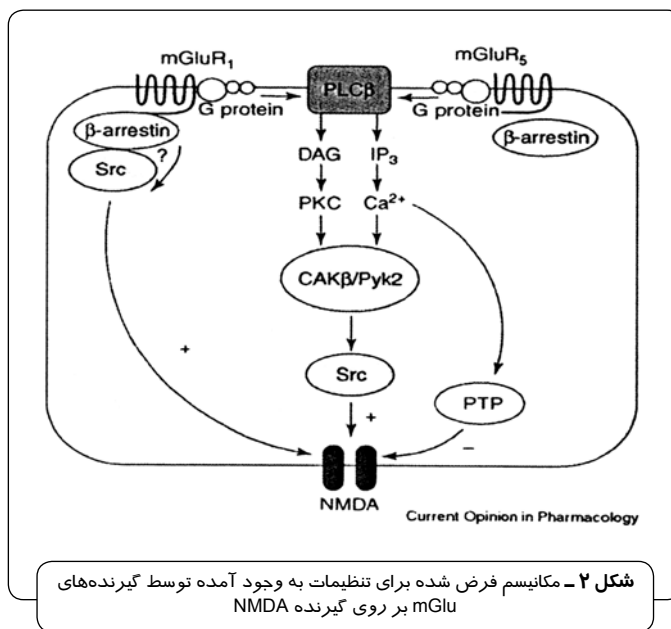
شکل‌گیری سیگنال‌های آبخاری متفاوتی در سلول می‌شود که هم توانایی و هم تقویت پاسخ‌های NMDA و هم قابلیت تضعیف پاسخ ناشی از این گیرنده با واسطه تیروزین فسفاتاز را دارد (شکل ۲). زمانی که فعالیت وابسته به G پروتئین‌ها بلوک می‌شود، مسیر دیگری توسط گیرنده‌های mGluR1 شکل می‌گیرد که به نظر می‌رسد پروتئین Src فعال شده (احتمالاً توسط پروتئین  $\beta$ -arrestin) و این باعث تشدید پاسخ‌های ناشی از گیرنده NMDA می‌گردد (۵، ۳).

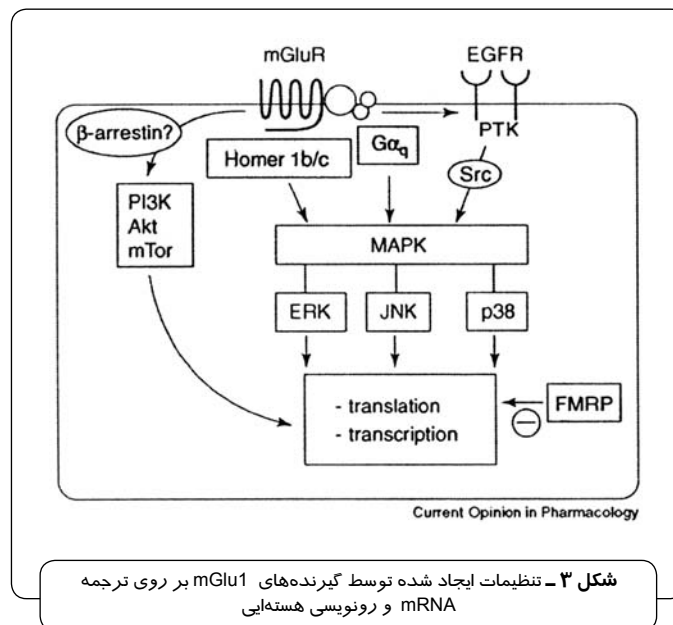
■ **تنظیم‌های ایجاد شده بر روی ترجمه و رونویسی توسط گیرنده‌های mGlu1**  
پلاستیسیته سیناپسی وابستگی مستقیم با سنتز

گیرنده‌های وابسته به G پروتئین‌ها نقش اساسی دارند. این پروتئین‌ها سبب می‌شوند که ناحیه اتصال برای پروتئین  $\beta$ -arrestin ایجاد شود و این باعث حساسیت‌زدایی گیرنده می‌شود.

■ **عملکرد چندگانه کلسیم**

هر سیگنال تحریک شده توسط گیرنده‌های mGlu1 توسط کلسیم تنظیم و یا اداره می‌شود. در آغاز تحریک گیرنده‌های mGlu1 هم قدرت و هم اثربخشی آن‌ها با ازدیاد خارج سلولی کلسیم افزایش می‌یابد. آزادسازی قابل توجه کلسیم پس از فعال شدن سیناپتیک mGlu دیده می‌شود که حتی این موج می‌تواند تحت شرایط خاصی به هسته سلول برسد. فعالیت PLC $\beta$  وابسته به G پروتئین‌ها باعث





### ■ بیان گیرنده‌های mGlu1 در سلول‌های نورونی

گیرنده‌های متابوتروپیک در مناطق مختلفی از سیستم عصبی مرکزی نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارند. گیرنده‌های گروه 1 که شامل mGlu1 و mGlu5 می‌شود، در مناطق محیطی دندریت‌های پس سیناپسی وجود دارند و نقش اساسی در یادگیری حرکات موتور و تعادل حرکتی ایفا می‌کنند، در حالی که گیرنده‌های mGlu5 در هایپوکامپ در (LTP) (Long-term potentiation) و به دنبال آن یادگیری نقش اساسی دارند. همچنین گیرنده‌های mGlu1 در واکنش‌های نورودژنراتیو نقش اساسی ایفا می‌کنند، ثابت شده که آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها علیه واکنش‌های

پروتئین دارد و به نظر می‌رسد که گیرنده‌های mGlu در آغاز این فرآیند نقش اساسی را ایفا می‌کنند. فعال شدن گیرنده‌های mGlu باعث ترجمه پس سیناپسی mRNA و رونویسی هسته‌ای می‌گردد. پس از تحریک گیرنده‌های mGlu سیگنال‌های مربوط به MAPKs از سه طریق ایجاد می‌گردند: از طریق پروتئین Homer، فعال شدن G پروتئین‌ها و یا فعال شدن Epidermal growth factor receptor (EGFR) که قادر است پروتئین تیروزین کیناز را فعال کند و باعث فعال شدن پروتئین Src می‌گردد. در ضمن پروتئین Fragile X mental retardation protein (FMRP) بر روی این مسیر سیگنالی اثر مهارتی دارد (شکل ۳) (۵).

اگزوسایتوتوکسیک در سلول نقش حمایتی دارند (۴، ۶).

سلول ارایه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T نقش اساسی دارند (۲).

### ■ بیان و عملکرد گیرنده‌های mGlu1 در سلول‌های غیرنورونی

مطالعات زیادی وجود گیرنده‌های mGlu را در سلول‌های غیرنورونی ثابت کرده که به نظر می‌رسد در اکثر موارد هیچ منشایی از نورال کرست ندارد. تحقیقات نشان داده که گیرنده mGlu1b در سلول‌های استوبلاست فموررت بیان می‌شود، آگونیست‌های این گیرنده همانند هورمون پاراتیروئید در مهار پاسخ‌های ایجاد شده توسط گیرنده NMDA نقش اساسی دارند. سلول‌های کبد گیرنده‌های mGlu5 را بیان می‌کند و فعال شدن این گیرنده‌ها باعث هیدرولیز فسفوانیزوتول تری فسفات شده و اثرات حمایتی علیه پاسخ‌های تخریبی ایجاد شده توسط هایپوکسی و یا استامینوفن دارند و همچنین به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها در تنظیم ترشحات هورمون پانکراس نیز نقش دارند. یافته تقویت‌کننده این ادعا این است که در وزیکول‌های حاوی انسولین از سلول‌های  $\beta$  جزایر پانکراس حامل‌های گلوتامات وجود دارد. گیرنده‌های mGlu1 و mGlu5 در سلول‌های بیضه انسان و رت بیان می‌شوند، وجود گیرنده‌های mGlu5 فعال از لحاظ عملکردی در اسپرم بالغ ثابت شده است.

در نهایت، نکته جالب توجه یافته‌ها حاکی از آن است که این گیرنده‌ها از نوروسیناپس‌های کلاسیک به سیناپس‌های ایمونولوژیک توسعه داده شده‌اند و بیان این گیرنده‌ها برای تقابل بین

### ■ گیرنده‌های mGlu1 در سلول‌های stem/progenitor cells

گیرنده‌های mGlu5 تنها گیرنده‌هایی هستند که در سلول‌های بنیادی تمایز نیافته بیان می‌شوند. این سلول‌ها، سلول‌های Pluripotent هستند که از توده داخلی بلاستوکلیست منشا می‌گیرند. در این سلول‌ها فعال شدن این گیرنده خود نوزایی را تقویت می‌کند. تمایز سلول‌های بنیادی به embryoid bodies (سلول‌های متجمع؛ تشکیل شده در اولین مراحل تمایز) همراه با القا گیرنده‌های mGlu4 و از بین رفتن بیان گیرنده‌های mGlu5 می‌باشد. Neural stem cells از دو ناحیه فعال نوروژنز جدا می‌شوند، این نواحی شامل: subgranular و subventricular zone (SVZ) zone (SGZ) می‌باشد، به نظر می‌رسد فعال شدن گیرنده‌های mGlu5 در پرولیفراسیون و بقای سلول‌های این ناحیه نقش دارد، همچنین گیرنده‌های mGlu5 فعال در سلول‌های پروژنیاتور در رده آستروسیت / اولیگودندروسیت نیز ثابت شده است (۲، ۶).

### ■ گیرنده‌های mGlu1 و سلول‌های سرطانی

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که گیرنده‌های mGlu فقط در بقای تنظیم‌های طبیعی هموستاز بدن نقش ندارند بلکه وجود این گیرنده‌ها در پیشبرد بسیاری از سرطان‌های و بدخیمی‌ها در انسان

نقش ایفا می‌کند. گیرنده mGlu5 در سلول‌های استوسارکوما بیان می‌شود و هم‌چنین بیان بیش از اندازه این گیرنده در سلول‌های squamous cell carcinoma دیده شده است. بیمارانی که بیان بالایی گیرنده mGlu5 را دارند، میزان بقای پایین‌تری نسبت به بیمارانی که برای بیان این گیرنده منفی می‌باشند را از خود نشان می‌دهند. گیرنده‌های mGlu1 در ایجاد ملانوم خود به خودی در *in vivo* نقش دارند. به هر حال بیان گیرنده‌های mGlu1/ mGlu5 در پیشبرد سرطان‌های انسانی با توجه به نوع سرطان تفاوت می‌کند.

#### نتیجه

گیرنده‌های mGlu به‌طور وسیعی در واکنش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش ایفا می‌کنند. واکنش‌های فیزیولوژیک ناشی از این گیرنده‌ها شامل توانایی ایجاد پتانسیل‌های سیناپسی مهاری و تحریکی، تنظیم انتقال سیناپسی و پلاستیسیته و اینتگریتی سیناپسی می‌باشد. هم‌چنین نشان داده شده است که القای این گیرنده‌ها در LTP (long-term potentiation) و LTD (long-term depression) نقش اساسی دارند. این دو واکنش در ایجاد و شکل‌گیری حافظه و یادگیری نقش به‌سزایی دارند. علاوه بر موارد ذکر شده، این گیرنده‌ها در واکنش‌های نورودژنراتیو و نوروپروتکتیو نیز درگیر می‌باشند. به‌نظر می‌رسد گیرنده‌های mGlu1 هم قادر به تشدید و هم قادر به تخفیف واکنش‌های اگزیتوتوکسیک می‌باشند. بیان این گیرنده‌ها در مناطق مختلفی از مغز کنترل می‌شود. علی‌رغم تمام این عملکردها فعالیت این

گیرنده‌ها به انتقال سیناپسی و درمان بیماری‌های نورولوژیک و روانی خلاصه نمی‌شود. شواهد حاکی از آن است که بیان این گیرنده‌ها در مناطق غیرسیناپسی نیز دیده می‌شود. این گیرنده‌ها به‌عنوان کلیدهای تنظیم‌کننده در واکنش‌های اساسی سلول همانند پرولیفراسیون، تمایز و بقا نقش دارند. هم‌چنین آگاهی از وجود سلول‌های بنیادی سرطانی به‌عنوان سلول‌های بالقوه آغازکننده تومور در لوکمی، رابطه قوی این سلول‌ها را با اونکولوژی به ما نشان می‌دهد. بنابراین، نیاز هر چه بیشتری به توسعه دامنه تحقیقات جهت بررسی این گیرنده‌ها به‌عنوان اهداف دارویی وجود دارد (۲، ۶، ۷).

#### منابع

1. Shin S. Martino J. Metabotropic glutamate receptors (mGlu) and cellular transformation. *Neuropharmacol* 2008; 55: 396-402.
2. Nicoletti F. Battaglia G. Storto M. Metabotropic glutamate receptors: Beyond the regulation of synaptic transmission. *Psychoneuroendocrinol* 2007; 32: S40-S45.
3. Hermans E. Challiss J. Structural, signaling and regulatory properties of the group I metabotropic glutamate receptors: prototypic family C G-protein-coupled receptors. *Biochem J* 2001; 359: 465-484.
4. Blasi A. De'Conn P. Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signaling: *Trend Pharmacol Sci* 2001; 22: 114-120.
5. Gerber UE. Gee C. Metabotropic glutamate receptors: intracellular signaling pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:56-61.
6. Gerevinia VD. Caruso A. The mGlu5 metabotropic glutamate receptor is expressed in zones of active neurogenesis of the embryonic and postnatal brain. *Develop Brain Res* 2004, 150: 17- 22.
7. Blaabjerg M. Fang L. Neuroprotection against NMDA excitotoxicity by group I metabotropic glutamate receptors is associated with reduction of NMDA stimulated currents. *Exp Neurol* 2003; 183: 573-580.