

نقش دوگانه رستپوره‌های گلو تامات متابوتروفیک (mGLuI) بر روی اثرات حمايتی و تخریبی بر نورو ن

دکتر رخساره معمار، دکتر حمید میرمحمد صادقی
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

نقش رستپوره‌های گلو تامات متابوتروفیک (mGLu_{1,5}) در واکنش‌های نورودژنراتیو متناقض است. آگونیست‌های این گروه هم قادر به تشدید و هم قادر به کم کردن مرگ نورو ن می‌باشند و به‌نظر می‌رسد عوامل چندی در این واکنش‌ها نقش دارند، این در حالی است که آنتاگونیست‌های این گروه اثرات حمايتی بر روی نورو ن دارند. گلو تامات که یکی از مهم‌ترین اسید آمینه‌های تحریکی در مغز می‌باشد، در مقادیر کم تا متوسط نورو ن را از اثرات تخریبی محافظت می‌نماید، به‌نظر می‌رسد فعال شدن رستپوره‌های متابوتروفیک I برای ایجاد

این اثرات حمايتی الزامی است. در واقع، رستپوره‌های mGLuI یک سنسور فعال به گلو تامات خارج سلولی می‌باشند و قادرند آزادسازی گلو تامات را بر اساس میزان گلو تامات محیط از رشته‌های نورو ن با مکانیسم فیذبکی کنترل نمایند. با توجه به عملکردهای متفاوت ذکر شده، نقش رستپوره‌های mGLuI را در واکنش‌های نورودژنراتیو و نوروپروتکتیو برای ما آشکار می‌کند.

■ گلو تامات

گلو تامات یکی از مهم‌ترین اسیدهای آمینه تحریکی در مغز می‌باشد که در مورفوژن

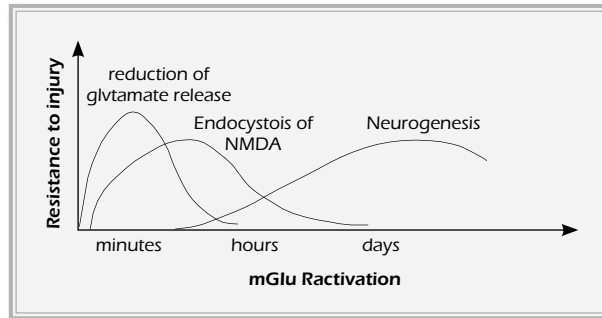
■ شواهد اثرات حمایتی آگونیست‌ها بر روی نورون

آگونیست انتخابی گروه (DHPG) I [3,5-dihydroxyphenylglycine] (s) در تماس طولانی مدت اگر قبل از واکنش تحریکی به کار رود، از طریق مانور وابسته به PLC و به دنبال آن کاهش حساسیت رسپتورهای mGlu و همچنین با تنظیم رو به بالای GTPase Rab5b باعث اندوسیتوز و کاهش رسپتورهای AMPA و NMDA شده و اثرات حمایتی بر روی نورون دارند. علاوه بر آن DHPG جریان تحریکی پس سیناپسی را نیز کاهش می‌دهد و قسمتی از اثرات حمایتی DHPG مستقل از PLC می‌باشد که به نظر می‌رسد رسپتورهای mGlu از طریق واکنش‌های پیچیده‌تری نیز همانند تحریک نورون نیز در کاهش آسیب‌پذیری نورون نقش دارند. شکل ۱ گویای نحوه اثرات حمایتی رسپتورهای mGlu می‌باشد. فعال شدن این رسپتورها در دقایق اول از طریق کاهش آزادسازی گلوتامات در ساعات بعدی از طریق اندوسیتوز رسپتورهای AMPA و NMDA و اثرات طولانی مدت خود را از طریق نورون‌زن اعمال می‌کنند که به نظر می‌رسد تحریک نورون‌زن را از طریق گیرنده‌های mGlu انجام می‌دهند.

■ شواهد اثرات تخریبی آگونیست‌ها بر روی نورون

تزریق موضعی DHPG در هیپوکامپ رت باعث اثرات تخریبی بر روی نورون می‌شود که این عمل

(شکل گیری)، بقا، تمایز، نورون‌زیز (تشکیل عصب) نقش اساسی دارد. علاوه بر آن، یک توکسین تحریکی مهمی در بیماری‌های نورودژنراتیو همانند ایسکمی و آلزایمر نیز می‌باشد. پیش درمانی با آگونیست‌های گلوتامات می‌تواند نورون را از اثرات تخریبی غلظت‌های توکسیک گلوتامات محافظت نماید که به نظر می‌رسد فعال شدن رسپتورهای متابوتروفیک I (mGlu) برای ایجاد این اثرات حمایتی الزامی است. رسپتورهای گلوتامات به دو دسته رسپتورهای Ionotropic و Metabotropic تقسیم‌بندی می‌شوند. رسپتورهای Ionotropic در ارتباط با کانال‌های یونی به سه دسته گیرنده‌های AMPA، NMDA و Kainate تقسیم‌بندی می‌شوند. نقش این رسپتورها در واکنش‌های تحریکی و مرگ نورون ثابت شده است ولی رسپتورهای متابوتروفیک که در ارتباط با Gp هستند و به سه گروه و ۸ زیرگروه تقسیم‌بندی می‌شوند (I، II، III). رسپتورهای گروه I شامل (mGlu₁، mGlu₅) گروه II شامل (mGlu₂) گروه III شامل (mGlu₃، mGlu₆) و گروه IV شامل (mGlu₄) گروه V شامل (mGlu₇، mGlu₈) می‌باشند که گروه II و III از طریق Gi/Go و کاهش cAMP عمل می‌کنند ولی به دنبال فعال شدن گروه I، Gq فعال می‌شود و به دنبال آن PLC تحریک می‌شود و نهایتاً باعث هیدرولیز فسفوانوزیتاید (PI) و آزادسازی کلسیم می‌شوند. آنتاگونیست‌های این رسپتورها نقش حمایتی بر نورون دارند این در حالی است که آگونیست‌ها هم قادر به تشدید و هم قادر به تخفیف مرگ نورونی می‌باشند.



شکل ۱- مدل فرض شده نحوه فعال شدن گیرنده‌های mGlu بر روی اثرات حمایتی بر نورون

کرده و واکنش‌های توکسیک ناشی از رسپتورهای NMDA را کاهش دهد و جالب اینجاست که بیان واحد NR2C در انسان بسیار بیشتر از سایر گونه‌های پستانداران و جوندگان است.

۲- وجود یک تغییر وضعیت عملی بین وضعیت نوروپروتکتیو و نوروژنراتیو برای رسپتورهای mGlu1: این تغییر وضعیت، وابسته به زمان است به این شکل که رسپتورهای mGlu1 به شکل اصلی غیرفسفریله می‌باشند که فعال شدن آن‌ها باعث تسهیل در آزادسازی گلوتامات، هیدرولیز PI و تشدید وقایع مرگ نورونی می‌شوند. اگر تحریک این رسپتورها در زمانی قبل از واکنش تحریکی صورت گیرد (حداقل ۴۵ دقیقه) از طریق مانور وابسته به PKC، رسپتور فسفریله و نهایتاً غیرحساس می‌شود و رسپتورهای فسفریله (mGlu1) به سایر مسیرها باند شده و مانع از آزادسازی گلوتامات و واکنش‌های تحریکی می‌شوند.

۳- اثر آستروسیت‌ها بر واکنش‌های تخریبی و حمایتی بر روی نورون: آستروسیت‌ها در

توسط MK801 که آنتاگونیست رسپتور NMDA می‌باشد جلوگیری می‌شود این نشان‌دهنده آن است که فعال شدن رسپتورهای NMDA در تشدید توکسیسیتی توسط رسپتورهای mGlu1 نقش دارند.

■ فاکتورهای توضیح‌دهنده اثرات مخالف آگونیست‌ها بر اثرات حمایتی و تخریبی بر نورون

۱- نقش زیرواحد 2C رسپتورهای NMDA: رسپتورهای NMDA از یک واحد NR1 (NMDA receptor) و یا از چند واحد NR2 (NR2A-D) تشکیل شده‌اند. وجود زیرواحد NR2C، توکسیسیتی رسپتورهای NMDA را تحت تاثیر قرار می‌دهد. فعال شدن رسپتورهای mGlu1 از طریق مانوری که نیاز به PKC دارد، باعث کاهش فعالیت رسپتورهای NMDA می‌شود که دارای زیرواحد NR2C می‌باشند. به نظر می‌رسد که PKC فعال شده، رسپتورهای NMDA را که دارای ساب یونیت NR2C می‌باشند را فسفریله

رسپتور NMDA را کاهش می‌دهد و از این طریق اثرات حمایتی بر نورون دارد. نشان داده شده است که هیچ فعالیت نوروپروتکتیو اضافی دیده نشد زمانی که به MPEP، MK801 که آنتاگونیست خود رسپتور NMDA می‌باشد اضافه شد و این نشان می‌دهد تاثیرات بیشتر این آنتاگونیست بیشتر از طریق مهار رسپتورهای NMDA باشد.

■ نتیجه

فعال شدن ذاتی رسپتورهای mGlu1 مرگ آگزیتوتوکسیک را در نورون تقویت می‌کند مگر این که رسپتور قبلاً تحریک شده باشد که در این صورت به وضعیت نوروپروتکشن تغییر وضعیت می‌دهد. پیش‌درمانی توسط آگونیست‌ها می‌بایستی حتماً قبل از واکنش تحریکی باشد و حداقل ۴۵ دقیقه طول کشیده باشد. به‌نظر می‌رسد رسپتورهای mGlu1 سنسورهای حساس برای گلوتامات خارج سلولی هستند به شکلی که زمانی که آزادسازی گلوتامات زیاد می‌شود از طریق مکانیسم فیدبک وابسته به PKC از آزادسازی گلوتامات درون سلولی جلوگیری کرده و با فسفریله شدن رسپتور باعث تغییر وضعیت رسپتور به حالت پروتکتیو می‌شوند. این نکته مساله مهمی در درمان بیماری‌های مغزی مانند سکته و status epilepticus (صرع مداوم) می‌باشد که بالا بودن گلوتامات داخل سلولی نقش عمده‌ای در مرگ نورونی این بیمارها ایفا می‌کند. تحت این شرایط آنتاگونیست‌های mGlu1 اگر قبل و یا در طی اینداکشن مرگ نورونی استفاده شوند بسیار موثرند ولی اگر رسپتور به وضعیت

محیط کشت رسپتورهای mGlu5 را بیان می‌کنند. تحریک این رسپتورها باعث افزایش تکثیر آستروسیت‌ها می‌شود و تولید فاکتورهای نوروتوکسیک به وسیله آستروسیت‌های فعال تحت کنترل رسپتورهای mGlu5 می‌باشد و در نتیجه فعال شدن این رسپتورها در شرایط پاتولوژیک نقش عمده‌ای دارد.

■ شواهد برای اثرات حمایتی آنتاگونیست‌ها (mGlu1) بر روی نورون

MPEP [6-methyl-2(phenylazo)-3-pyridinol] (آنتاگونیست mGlu5) و Ly367385 (آنتاگونیست mGlu1) هم در *In vivo* و هم در *In vitro* اثرات حمایتی بر روی نورون دارند و از طرف دیگر با توجه به اثرات آنتاگونیست‌های mGlu5، مشاهده شده است که به شکل متناقضی تحریک این رسپتورها باعث کم شدن مرگ نورونی متعاقب آپوپتوز می‌شود. نشان داده است که هم آگونیست و آنتاگونیست رسپتور mGlu5 اثرات حمایتی بر روی نورون دارند.

CHPG [chlorohydroxyphenylglycine] (آگونیست mGlu5) و MPEP (آنتاگونیست mGlu5) هر دو نوروپروتکتیو می‌باشند ولی از طریق مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند. CHPG سلول را در برابر مرگ ناشی از آپوپتوز حمایت می‌کند ولی MPEP بیشتر به‌نظر می‌رسد که آنتاگونیست غیررقابتی رسپتور NMDA باشد. این آنتاگونیست جریان تحریکی ناشی از رسپتورهای NMDA و همچنین زمان باز بودن کانال‌های

که رسپتورهای mGlu1 رسپتورهای وابسته به G پروتئین می‌باشند که مهار آن‌ها با عوارض محیطی و اختلال در تحریکات سریع نورونی همراه نمی‌باشد و از این جهت اهداف بسیار خوبی برای کاهش مرگ سلول به دنبال گلوتامات می‌باشند به شرط آن که از زمان و نحوه به‌کارگیری این داروها مطلع باشیم.

پروتکتیو تغییر وضعیت دهد این اثربخشی را از دست می‌دهند.

از طرف دیگر نقش رسپتورهای Ionotropic در مرگ نورونی ثابت شده می‌باشد و از آنجایی که این رسپتورها در تحریکات سریع نورونی نقش عمده‌ای دارند مهار این رسپتورها در طی واکنش‌های مرگ نورونی باعث اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود و شواهد اخیر نشان می‌دهد

منابع

1. Baskys A. Bayazitov Ildar. Fang L. Blaabjerg M. Group I metabotropic glutamate receptors reduce excitotoxic Injury and may facilitate neurogenesis. *Neuropharmacology*. 2005; 49: 146-156.
2. Blaabjerg M. Fang L. Zimmer J. Baskysb A. Neuroprotection against NMDA excitotoxicity by group I metabotropic glutamate receptors is associated with reduction of NMDA stimulated currents. *Exp Neurol*. 2003; 183: 573-580.
3. Battaglia G, Forani F. Selective blockade of metabotropic glutamate receptor 5 Is protective against methamphetamine neurotoxicity. *J Neurosci*. 2002; 22: 2135-2141.

تذکر: علاقمندان به مطالعه تمام منابع مربوط به این مقاله می‌توانند به دفتر مجله مراجعه نمایند.

