REVIEW ARTICLE

Organophosphorus Compounds and Brain GABAergic System

Zohreh Zare[1],
Moslem Mohammadi[2]

[1] Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 18, 2017 ; Accepted September 20, 2017)

Abstract

Organophosphorus (OP) compounds are cholinesterase inhibitors widely used as pesticides in agriculture and nerve agents in battlefields. Exposure to these compounds leads to accumulation of acetylcholine at cholinergic synapses and overstimulation of muscarinic and nicotinic receptors by inhibiting the enzyme acetylcholinesterase. Seizure activity is one of the major manifestations of OP poisoning that is produced as a result of hyperstimulation of brain muscarinic receptors and subsequent recruitment of other neurotransmitter systems. Disruption of the excitatory/inhibitory balance can lead to OP-induced seizure activity and subsequent brain damages. *Gamma*-aminobutyric acid (GABA), the main inhibitory neurotransmitter in mammalian central nervous system, is synthesized from glutamate by glutamic acid decarboxylase and modulates neuronal excitability. After release, GABA binds to two different types of receptors: ionotrpic ($GABA_A$ and $GABA_C$) and metabotropic ($GABA_B$) receptors. Drugs that enhance $GABA_A$-mediated inhibition are effective in treatment of OP-induced seizures. There is discrepancy in the literatures regarding changes on brain GABAergic system during OP intoxication. This review discusses the mechanism and toxic effects of OP compounds, brain GABAergic system, and how it changes following exposure to OP compounds.

Keywords: organophosphorus compounds, *gamma*-aminobutyric acid, acetylcholinesterase, seizure

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (154): 210- 224 (Persian).

Archive of SID

www.SID.ir

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره ۱۵۵ آذر سال ۱۳۹۶ (۲۲۳-۲۱۰)

ترکیبات ارگانوفسفره و سیستم گابائرژیک مغز

زهره زارع[۱]
مسلم محمدی[۲]

چکیده

ترکیبات ارگانوفسفره مهارکننده‌های کولین استراز هستند که استفاده گسترده‌ای به عنوان آفت‌کش در کشاورزی و عوامل اعصاب در میدان‌های جنگ دارند. مواجهه با این ترکیبات از طریق مهار آنزیم استیل‌کولین‌استراز منجر به تجمع استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک و تحریک بیش از حد گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی می‌شود. فعالیت سیژر یکی از تظاهرات اصلی مسمومیت با این ترکیبات می‌باشد که به دلیل تحریک بیش از حد گیرنده‌های موسکارینی مغز و متعاقباً فراخوانی سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر ایجاد می‌شود. اختلال در تعادل تحریکی/مهاری می‌تواند منجر به القاء فعالیت سیژر توسط ترکیبات ارگانوفسفره و آسیب‌های مغزی بعدی شود. گاما- آمینوبوتیریک اسید (GABA)، نوروترانسمیتر مهاری اصلی سیستم عصبی مرکزی پستانداران، توسط گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز از گلوتامات تولید می‌شود و تحریک‌پذیری نورونی را تعدیل می‌نماید. پس از آزادسازی، گابا به دو نوع گیرنده مختلف متصل می‌شود: گیرنده‌های یونوتروپیک ($GABA_A$ و $GABA_C$) و متابوتروپیک ($GABA_B$). داروهای افزایش‌دهنده مهار به واسطه $GABA_A$ اثرات مؤثری در درمان سیژرهای ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره دارند. تناقضاتی در رابطه با نحوه تغییر سیستم گابائرژیک مغز در زمان مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره وجود دارد. این مقاله مروری به بحث در مورد مکانیسم و اثرات سمی ترکیبات ارگانوفسفره، سیستم گابائرژیک مغز و نحوه تغییرات آن به دنبال مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره می‌پردازد.

واژه های کلیدی: ترکیبات ارگانوفسفره، گاما-آمینوبوتیریک اسید، استیل کولین‌استراز، سیژر

مقدمه

ترکیبات ارگانوفسفره (Organophosphorus compounds: OPs) مشتقات استری، آمیدی یا تیولی اسیدهای فسفریک، فسفونیک یا فسفینیک (Phosphoric, phosphonic or phosphinic acids) می‌باشند. این ترکیبات براساس ماهیت اتم‌هایی که اطراف اتم فسفر مرکزی قرار می‌گیرند، طبقه‌بندی می‌شوند و ساختمان عمومی آن‌ها به صورت زیر می‌باشد: $P(=O \text{ or } S)(R_1)(R_2)(X)$. در این فرمول، X گروه ترک کننده (Leaving group) است و ساختار متغیر دارد و در محل‌های R_1 و R_2 عوامل آلکوکسی، آمینو، تیوآلکیل، فنیل و گروه‌های دیگر قرار می‌گیرند. از این ترکیبات فوق‌العاده سمی به صورت حشره‌کش (Insecticide)، کنه‌کش (Herbicide) و عوامل اعصاب (Nerve agents) (سارین، سومان، تابون و VX) استفاده می‌شود(۱،۳). حشره‌کش‌های ارگانوفسفره رایج‌ترین نوع حشره‌کش‌ها هستند که کاربرد وسیعی در کشاورزی و مصارف خانگی دارند(۴). فسفات‌ها و فسفوروتیونات‌ها رایج‌ترین اشکال حشره‌کش‌های

مولف مسئول: مسلم محمدی- ساری، میدان خزر، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی E-mail: mohammadimo@yahoo.com
۱. استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۱۱/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۳/۶ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۶/۲۹

Archive of SID
www.SID.ir

ارگانوفسفره هستند. فسفوروتیونات‌ها فراوان‌تر از فسفات‌ها هستند و شامل حشره‌کش‌های ارگانوفسفره مثل پاراتیون(Parathion) ، دیازینون (Diazinon) و کلرپیریفوس (Chlorpyrifos) می‌شوند. فسفوروتیونات‌ها آنتی‌کولین‌استرازهای قدرتمندی نیستند و برای ایجاد مسمومیت، نیازمند جایگزینی متابولیک پیوند P=S با P=Oمی‌باشند(۴،۵).

مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره علاوه بر سیستم کولینرژیک، فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. گاما-آمینوبوتیریک اسید (γ-Aminobutyric acid:GABA) (گابا) اصلی‌ترین نوروترانسمیتر مهاری مغز می‌باشد. نتایج مطالعات مختلفی که به منظور بررسی نحوه تغییر بخش‌های مختلف سیستم گابائرژیک به دنبال مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره صورت گرفته است، متناقض می‌باشد. به دلیل تنوع بسیار زیاد ترکیبات ارگانوفسفره و تفاوت‌های ساختاری نواحی مختلف مغز، نحوه تغییرات سیستم گابائرژیک مغز به دنبال مواجهه با این ترکیبات پیچیده است و می‌بایست به طور جداگانه بررسی شود. در این مقاله مروری، علاوه بر اثرات مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره بر سیستم کولینرژیک، اجزای سیستم گابائرژیک و نحوه تغییرات بخش‌های مختلف این سیستم به دنبال مسمومیت با این عوامل را نیز بحث می‌کنیم.

مکانیسم اثر ترکیبات ارگانوفسفره

اگرچه این ترکیبات در بدن به تعدادی از آنزیم‌ها متصل می‌شوند، اما عمل آن‌ها بر روی آنزیم استیل‌کولین‌استراز (Acetylcholinesterase) اهمیت کلینیکی دارد(۳،۵). استیل‌کولین‌استراز یک سرین هیدرولاز است و جایگاه فعال آن دارای یک تریاد کاتالیتیک است (سرین، هیستیدین و گلوتامات). ماهیت نوکلئوفیلی کربوکسیلات از طریق حلقه ایمیدازول هیستیدین به گروه هیدروکسیل سرین منتقل می‌شود و به آن اجازه می‌دهد کولین را از سوبسترا جابجا کند و استیل- آنزیم تشکیل دهد. هیدرولیز بعدی گروه استات را آزاد می‌کند(۶). عوامل ارگانوفسفره با اتصال و فُسفریلاسیون سرین موجود در جایگاه فعال آنزیم آن را مهار می‌کنند. در مورد برخی از ترکیبات ارگانوفسفره، برداشتن گروه فسفات منجر به بازیافت (Recovery) فعالیت استیل‌کولین‌استراز می‌شود. در صورتی‌که به دلیل دِآلکیلاسیون استیل‌کولین‌استراز فسفریله شده فرایند پیری (Aging) اتفاق بیفتد، فعال شدن مجدد آنزیم غیرممکن است و ساخت مجدد آنزیم استیل‌کولین‌استراز که ظرف ۱۲ تا ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد، برای برگشت عملکرد طبیعی آنزیم ضروری است(۵،۷).

مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره

به دنبال مسمومیت حاد با عوامل ارگانوفسفره، سه فاز بالینی مشاهده می‌شود:

۱- بحران کولینرژیکی حاد (Acute cholinergic crisis): به دنبال مهار استیل‌کولین‌استراز، تجمع استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک منجر به تحریک اولیه و سرانجام خستگی سیناپس‌ها می‌شود. به این ترتیب یافته‌های بالینی مخلوطی از اثرات موسکارینی ناشی از تحریک فعالیت پس عقده‌ای پاراسمپاتیکی، اثرات نیکوتینی ناشی از تجمع استیل‌کولین در پیوستگاه‌های عصبی- عضلانی و اثرات سیستم عصبی مرکزی پس از چند دقیقه یا ساعت ایجاد می‌شوند. نشانه‌های موسکارینی شامل اسهال، افزایش ترشح اشک و بزاق، برونکواسپاسم، برادی‌کاردی، دفع ادرار و میوز می‌شوند. تحریک بیش از حد گیرنده‌های نیکوتینی منجر به فلج عضلانی می‌شود. تجمع استیل‌کولین در سیستم عصبی مرکزی منجر به ایجاد سردرد، اختلالات ذهنی و شناختی، کُما و تشنج می‌شود(۸،۱۰).

Archive of SID

www.SID.ir

۲- سندروم بینابینی (Intermediate syndrome): این فاز ۲۴ تا ۹۶ ساعت پس از مسمومیت، به دنبال فاز کولینرژیکی اولیه ایجاد می‌شود و بیانگر عمل درازمدت استیل‌کولین بر گیرنده‌های نیکوتینی است. این سندروم به صورت ضعف عضلات چشم، گردن، اندام‌ها و فلج عضلات تنفسی و اعصاب کرانیال بروز می‌کند(۱۰،۹،۳).

۳- پلی‌نوروپاتی تأخیری ناشی از عوامل ارگانوفسفره (Organophosphate induced delayed polyneuropathy: OPIDP) ۷ تا ۲۱ روز پس مواجه شدن با ترکیبات ارگانوفسفره که فعالیت آنتی‌کولین‌استرازی ضعیفی دارند، این فاز اتفاق می‌افتد. OPIDP اختلال نورودژنراتیو نسبتاً نادری است که با تخریب آکسون‌های بلند سیستم عصبی مرکزی و محیطی ایجاد و منجر به آتاکسی و فلج می‌شود. درد تیز و کرامپی عضلات ساق پا، سوزن سوزن شدن و در ادامه بی‌حسی و فلج پاها معمولاً اولین نشانه‌های نورولوژیکی هستند. سپس ضعف پیش‌رونده و ضعیف شدن رفلکس‌های آشیل و کشکک اتفاق می‌افتد. درد و ضعف عضلانی به سرعت گسترش می‌یابد و در ادامه ممکن است نواحی پروگزیمال و حتی عضلات تنه را نیز درگیر نماید. علایم ممکن است در ساعد و بازو نیز ظاهر شوند. اختلال حسی ممکن است خفیف یا وجود نداشته باشد. در موارد شدید ممکن است فلج اندام‌ها، افتادگی پا و مچ دست و علایم پیرامیدال خفیف نیز ظاهر شوند(۱۰،۹).

ترکیبات ارگانوفسفره و سیژر

سیژر (Seizure) تخلیه الکتریکی غیرطبیعی و نامنظم گروهی از نورون‌های مغز است که موقتاً عملکرد طبیعی مغز را مختل می‌کند. سیژر معمولاً منجر به اختلال در هوشیاری، احساسات غیر طبیعی، حرکات غیرارادی موضعی یا تشنج (Convulsion) (انقباض گسترده و غیرارادی عضلات ارادی) می‌شود(۱۱). مکانیسم‌های کولینرژیک موسکارینی عمدتاً در آغاز سیژرهای ناشی از عوامل ارگانوفسفره نقش دارند. زمانی که سیژر آغاز می‌شود، کارایی ترکیبات آنتی‌موسکارینی کاهش می‌یابد و در نهایت به دنبال تأخیر بیش‌تر در استفاده از این ترکیبات، کارایی آن‌ها از دست می‌رود. بنابراین، در حالی که به نظر می‌رسد مکانیسم‌های موسکارینی مرکزی، مسئول آغاز فعالیت سیژر ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند، سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر ممکن است در انتشار و حفظ سیژر دخالت داشته باشند(۱۳،۱۲). گابا مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری و گلوتامات مهم‌ترین نوروترانسمیتر تحریکی مغز بالغ می‌باشد. در مغز دارای عملکرد طبیعی، انتقال پیام‌های عصبی تحریکی و مهاری در تعادلند. فراخوانی سیستم‌های تحریکی و/یا کاهش فعالیت سیستم‌های مهاری می‌تواند با بهم زدن تعادل طبیعی منجر به القای فعالیت سیژر توسط عوامل ارگانوفسفره و متعاقباً ایجاد آسیب مغزی شود. تغییر در سیستم‌های گابائرژیک و گلوتاماترژیک مغز به دنبال مواجهه با دوزهای تشنج‌زای ترکیبات ارگانوفسفره مشاهده شد(۱۸،۱۴).

تشخیص و درمان مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره

تعیین فعالیت کولین‌استراز گلبول قرمز و پلاسما، به دلیل سریع و ارزان بودن روش اندازه‌گیری، کاربرد وسیعی در تشخیص مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره دارد. از آنالیز کمّی ترکیبات ارگانوفسفره و متابولیت‌های آن‌ها در پلاسما و خون نیز می‌توان برای تشخیص مسمومیت استفاده کرد. با توجه به گران و محدود بودن این روش‌ها به آزمایشگاه‌های تخصصی، اندازه‌گیری فعالیت کولین‌استراز یک استاندارد طلایی جهت تشخیص مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره به حساب می‌آید(۲۰،۱۹).

معمولاً از یک رژیم ترکیبی در درمان مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره استفاده می‌شود. رژیم درمانی معمولاً شامل فعال‌کننده‌های مجدد استیل‌کولین‌استراز،

Archive of SID
www.SID.ir

داروهای آنتی‌موسکارینی و ضد تشنج می‌شود. علاوه بر رژیم درمانی فوق، به منظور درمان مؤثرتر در زمان مسمومیت با عوامل اعصاب که ترکیبات بسیار قوی می‌باشند، پیش‌درمانی با مهارکننده‌های کولین‌استراز کارباماتی مانند پیریدوستیگمین نیز انجام می‌شود تا از بخشی از کولین‌استراز محیطی در برابر مهار غیرقابل‌برگشت توسط عوامل اعصاب محافظت کند. علی‌رغم استفاده از این رژیم درمانی طی سالیان متمادی، این رژیم نمی‌تواند تکامل سیژرهای القاء شده به وسیله عوامل ارگانوفسفره قوی را کنترل کند. سیژرهای جنرالیزه در درازمدت می‌توانند با ایجاد آسیب‌های مغزی منجر به ناتوانی فیزیکی و نوروپاتولوژی شوند. از این رو طی سالیان أخیر مطالعاتی به منظور تولید ترکیباتی که بتوانند با عبور از سد خونی- مغزی وارد مغز شوند، طراحی Bioscavengerهای کاتالیتیک قوی که با سم‌زدایی ترکیبات ارگانوفسفره مانع رسیدن آن‌ها به اهداف‌شان شوند و ترکیباتی که امکان استفاده از آن‌ها به شکل غیرتزریقی وجود داشته باشد، صورت گرفته است(۲۳، ۲۱).

ساخت و تخریب گابا

گابا، نوروترانسمیتر مهاری اصلی در مغز بالغین است. اینترنورون‌های مهاری گابائرژیک حدود ۲۵- ۲۰ درصد از کل نورون‌های قشری مغز بالغ را تشکیل می‌دهند. علاوه سیستم عصبی مرکزی، گابا در سیستم عصبی محیطی و بسیاری از بافت‌های غیرعصبی نیز وجود دارد(۲۶، ۲۴). گابا از دِکربوکسیلاسیون گلوتامات توسط گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز (Glutamic acid decarboxylase: GAD) ساخته و پس از انتقال به داخل وزیکول‌های سیناپسی، تا زمان آزادسازی ذخیره می‌شود. دو ایزوفرم GAD در پستانداران وجود دارد: GAD65 و GAD67. این دو ایزوفرم توزیع داخل سلولی متفاوتی دارند و این امر می‌تواند بیانگر اعمال متفاوت آن‌ها داخل نورون‌ها باشد. GAD65 عمدتاً در ارتباط با غشای وزیکول‌های سیناپسی در پایانه‌های عصبی و GAD67 در سیتوپلاسم سلول وجود دارد. GAD67 فعال و مسئول تولید گابای پایه می‌باشد، در حالی که GAD65 موقتاً در پاسخ به نیاز به گابای اضافی فعال می‌شود. بیش از ۹۰ درصد گابای مغز توسط GAD67 ساخته می‌شود(۲۸، ۲۷، ۲۵). گابا توسط آنزیم آمینوترانسفراز میتوکندریایی به نام گابا ترانس‌آمیناز (GABA-T) گروه آمین خود را از دست داده و به سوکسینیک سمی‌آلدهید کاتابولیزه می‌شود. طی این واکنش گروه آمین به آلفا کتوگلوتارات منتقل شده و آن را به گلوتامات تبدیل می‌کند(۳۰، ۲۹).

گیرنده‌های گابا

پس از آزادسازی توسط اگزوسیتوز، گابا از طریق دو نوع گیرنده اثرات خود را بروز می‌دهد: گیرنده‌های یونوتروپیک ($GABA_A$ و $GABA_C$) و گیرنده متابوتروپیک ($GABA_B$). گیرنده $GABA_A$ از پنج زیر واحد خلال غشایی (Transmembrane) تشکیل می‌شود که اطراف یک منفذ قرار گرفته‌اند. هر زیر واحد از چهار قطعه خلال غشایی تشکیل می‌شود. ایزوفرم‌های مختلفی از زیر واحدهای این گیرنده وجود دارد که ویژگی‌های خاص گیرنده از جمله تمایل آگونیست، احتمال باز شدن و کُنداکتانس گیرنده را مشخص می‌کند. در انسان زیر واحدها عبارتند از: شش نوع زیر واحدα ، سه نوع زیر واحد β ، سه نوع زیر واحد γ و یکی از زیر واحدهایδ ، ε، πو θ (شکل شماره ۱). زیر واحدهای α و β برای ساخت کانال یونی دریچه‌دار گابا ضروری‌اند. شایع‌ترین نوع گیرنده گابا در مغز، پنتامری است که از دو زیر واحدα ، دو زیر واحد β و یک زیر واحد γ تشکیل می‌شود .($\alpha_2\beta_2\gamma_1$) دو جایگاه اتصال برای دو مولکول گابا در محل‌های اتصال زیرواحدهای αو β وجود دارد. اتصال مولکول‌های گابا به این نواحی

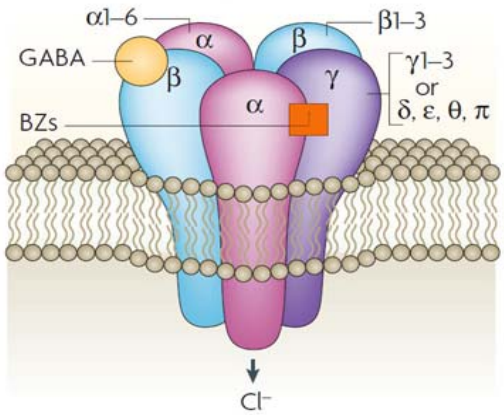
Archive of SID

www.SID.ir

منجر به باز شدن منفذ کانال، ورود آنیون‌های کلر، هیپرپولاریزاسیون و مهار سلول می‌شود. بنزودیازپین‌ها (Benzodiazepins) به جایگاه اتصالی که در محل اتصال زیر واحدهای α و γ وجود دارد متصل می‌شوند. بنزودیازپین‌ها به تنهایی منجر به باز شدن کانال نمی‌شوند، بلکه با ایجاد تغییر شکل فضایی در ساختمان گیرنده، تمایل گیرنده برای اتصال گابا را افزایش می‌دهند(۳۲، ۳۱).

گیرنده $GABA_B$ به پروتئین G متصل می‌باشد و پس از فعال شدن توسط گابا، منجر به خروج پتاسیم، هیپرپولاریزاسیون و مهار سلول می‌شود(۳۴، ۳۳، ۲۵). در پایانه‌های پیش‌سیناپسی، فعال شدن گیرنده‌های $GABA_B$ منجر به کاهش آزادسازی گابا و ایجاد یک قوس فیدبکی مهاری می‌شود. گیرنده‌های $GABA_B$ بر روی پایانه‌های گلوتاماترژیک نیز وجود دارند. گیرنده‌های $GABA_B$ پس‌سیناپسی از طریق افزایش خروج پتاسیم منجر به مهار پس‌سیناپسی می‌شوند(۳۴).

گیرنده $GABA_C$ نیز مشابه گیرنده $GABA_A$ کانال دریچه‌دار پنتامر کلری می‌باشد که از اولیگومریزاسیون سه نوع زیر واحد ρ ساخته می‌شود، از این رو أخیراً به آن گیرنده $GABA_{A-\rho}$ نیز می‌گویند(۳۱).



شکل شماره ۱: تصویر شماتیک گیرنده $GABA_A$. BZs: بنزودیازپین‌ها (۳۵)

ترانسپورترهای گابا

تخریب آنزیمی در تنظیم غلظت گابای خارج سلولی نقش ندارد و این امر توسط انتشار و برداشت گابا توسط ترانسپورترهای اختصاصی آن صورت می‌گیرد. ترانسپورترهای گابا جزء پروتئین‌های ناقل نوروترانسمیتر وابسته به سدیم، موسوم به Solute carrier 6 family: SLC6 در انسان هستند که ۱۲ قطعه خلال غشایی و توزیع گسترده‌ای در سرتاسر مغز دارند. ترانسپورترهای گابا در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیان می‌شوند و فعالیت آن‌ها در ختم انتقال گابائرژیک، حفظ غلظت‌های پایین گابای خارج سلولی و بازیافت (Recycle) گابا برای استفاده مجدد نقش دارد (۳۶، ۳۷). چهار نوع ترانسپورتر گابا شناسایی شده است. نام‌گذاری ترانسپورترهای گابا در گونه‌های مختلف متفاوت و اسامی آن‌ها در انسان و رت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است(۳۸، ۳۷). ترانسپورترهای دیگری مثل ترانسپورتر تورین (TauT: slc6a12) نیز می‌توانند گابا را منتقل کنند، اما به دلیل تمایل پایین ($K_m > 1mM$) معمولاً به عنوان ترانسپورترهای گابا طبقه‌بندی نمی‌شوند(۳۸). پروتئین‌های GAT1 و GAT3 ترانسپورترهای اصلی مسئول انتقال گابا از غشای پلاسمایی سلول‌های مغز می‌باشند(۳۹، ۳۸). پروتئین GAT1 بر روی غشای نورون‌های گابائرژیک و آستروسیت‌ها وجود دارد، با این وجود مشخص شده بعضی از نورون‌های گابائرژیک، مثل پایانه‌های عصبی سلول‌های پورکینژ، فاقد این ترانسپورتر هستند. GAT3 بر روی غشای آستروسیت‌های سراسر سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود (۳۸).GAT1 و GAT3 به ترتیب فراوان‌ترین ترانسپورترهای گابا در قشر و ساقه مغز هستند(۴۱، ۴۰). پروتئین‌های GAT2 و BGT1 عمدتاً در سلول های کبد و کلیه بیان می‌شوند. با این وجود در داخل جمجمه، GAT2 در سلول‌های لپتومننژ (Leptomeninge) سازنده نرم شامه و آراکنوئید (Piamatter and arachnoid) و برخی عروق خونی

Archive of SID
www.SID.ir

بـــزرگ و BGT1 در ســـلول‌های لپتـــومننژ نیـــز بیـــان می‌شوند(۴۳، ۴۲، ۳۸).

ترانســـپورتر وزیکـــولی گابـــا (Vesicular GABA transporter: VGAT) که از نظر ساختاری و عملکردی با ترانسپورترهای فوق تفاوت دارد، در پایانه‌های عصبی نورون‌هـای گابائرژیـک و گلیسـینرژیک وجـود دارد و مســئول انتقـــال و ذخیره‌ســـازی گابـــا و گلیســـین در وزیکول‌هـای سیناپسـی مـی‌باشـد، از ایـن رو بـه آن‌هـا ترانسپورتر وزیکـولی آمینـو اسـید مهـاری (Vesicular inhibitory amino acid transporter: VIAAT) نیـز می‌گویند. این پروتئین توسـط ژن slc42a1 رمزگـذاری می‌شود(۴۴).

جدول شماره ۱: ترانسپورترهای گابا در انسان و رت

	انسان	رت	استوکیومتری
۱	slc6a1	GAT1	$2Na^+:1Cl^-:1GABA$
۲	slc6a13	GAT2	$2Na^+:1Cl^-:1GABA$
۳	slc6a11	GAT3	$2Na^+:1Cl^-:1GABA$
۴	slc6a12	BGT1	$3Na^+:1Cl^-:1GABA$

GAT: GABA transporter; BGT: Betaine GABA transporter

در جونـدگان، نورون‌هـای گابائرژیـک مغـز قبـل از نورون‌های گلوتاماترژیک تکامـل می‌یابنـد(۴۵). بـا ایـن حال شواهدی وجود دارد که در قشر مغز انسـان تکامـل اصلی سیستم گابائرژیک در اواخر بارداری و طـی چنـد سال پس از تولد اتفاق می‌افتـد(۴۶). سیسـتم گابائرژیـک نقش مهمی در مغز در حـال تکامـل حتـی قبـل از ایجـاد سـیناپس دارد. ماهیـت پاسـخ بـا میـانجیگری گابـا در سلول‌های عصبی حین تکامل دست‌خوش تغییر می‌شود. بجای اثرات مهاری کـه توسـط گابـا در مغـز بـالغ دیـده می‌شود، گابا در مراحل اولیه تکامل عصبی از طریق اثـر بر گیرنده‌های $GABA_A$ منجر به ایجاد پاسخی تحریکی می‌شـود(۴۷، ۴۵). ایـن عمـل بـه دلیـل تغییـرات معنـی‌دار غلظـت کلـر داخـل سـلولی توسـط ترانسـپورترهای کاتیونی- کلری ایجاد می‌شود. این ترانسپورترها شـامل کوترانســـپورترهای ($Na^+/K^+/Cl^-$(NKCC1 و (K^+/Cl^-(KCC2 هستند که به ترتیـب منجـر بـه ورود و خروج کلر می‌شـوند. بیـان NKCC1 ، بـه عنـوان مسـئول اصلی بالا بودن غلظـت داخـل سـلولی کلـر، در مراحـل تکامل مغز بالاست و با گذشـت زمـان در مراحـل اولیـه پس از تولد بیش‌تـر هـم مـی‌شـود. بـاز شـدن کانال‌هـای کلـری بـه دنبـال قـرار گـرفتن گابـا بـر روی گیرنـده $GABA_A$، منجر به خروج کلر از سلول، کـاهش غلظـت داخل سلولی کلر و متعاقباً افزایش فعالیت کوترانسپورتر NKCC1 مـــی‌شـــود(۴۹، ۴۸). از طریـــق ثبـــت الکتروفیزیولـــوژیکی پتانســـیل معکـــوس (Reversal potential) جریان‌های القاء شده توسط گابا (E_{GABA}) و بـا اسـتفاده از معادلـه نرنسـت (Nernst equation) مـی‌تـوان پی‌برد افزایش غلظت داخل سلولی کلر منجر به مثبـت‌تر شدن E_{GABA} و پتانسیل غشاء نـورون و در نتیجـه تسـهیل اعمـال تحریکـی در نورون‌هـای در حـال تکامـل اولیـه می‌شود(۴۹، ۲۶).

به تغییر اثر گابا از عمل دپولاریزه کننده در مغز در حـال تکامـل بـه عمـل هیپرپـولاریزه کننـده آن در مغـز بـالغ، "شیفت گابـا "(GABA shift) مـی‌گوینـد. بـا پیشـرفت تکامل، غلظت داخل سـلولی کلـر کـاهش می‌یابـد و بـا منفی‌تر شدن E_{GABA}، عمل گابا مهاری می‌شود. هم‌زمـان با جابجایی گابا، بیان و فعالیت KCC2 و متعاقبـاً خـروج کلر از نـورون افـزایش می‌یابـد(۵۰). نشـان داده شـده در زمـان فعالیـت تحریکـی اولیـه سیسـتم گابائرژیـک، گلوتامات از طریق گیرنده‌های متابوتروپیک اثر مهـاری دارد تا تعادل تحریکی- مهاری فراهم شود(۵۱).

مطالعات نشان دادند گابا از طریق گیرنده‌های $GABA_A$ در پرولیفراسیون و تکامـل مورفولـوژیکی نورون‌هـا نیـز نقش دارد. مواجهه برش‌هـای مغـز جنـین مـوش بـا گابـا منجر به افزایش و کاهش سرعت تکثیـر پروجنیتورهـای عصبی به ترتیب در نواحی بطنی و تحت بطنی شـد. ایـن نتـایج متنـاقض از پاسـخ‌های متفـاوت پروجنیتورهـای عصبی نواحی مختلف مغز به گابا حکایت دارد(۵۲).

Archive of SID

www.SID.ir

ترکیبات ارگانوفسفره و سیستم گابائرژیک مغز

مطالعات مختلف تعاملات ساختاری و عملکردی بین سیستم‌های کولینرژیک و گابائرژیک را در قسمت‌های مختلف مغز نشان داده‌اند. پایانه‌های کولینرژیک بر روی دندریت‌ها و اجسام سلولی نورون‌های گابائرژیک تالاموس فرود می‌آیند. آزادسازی استیل‌کولین از این نورون‌ها با تحریک گیرنده‌های موسکارینی نوع ۲ (M_2) این نواحی و افزایش خروج پتاسیم، منجر به کاهش آزادسازی گابا از این سلول‌ها و کاهش مهار (بازداری‌زدایی) (Disinhibition) تالاموسی- قشری می‌شود(۵۳). از سوی دیگر، داروهای مؤثر بر سیستم گابائرژیک نیز می‌توانند منجر به تغییرات موضعی چشمگیری در آزادسازی استیل‌کولین شوند. تقویت سیستم گابائرژیک منجر به افزایش فعالیت کولینرژیک در نواحی استریاتوم و قشر مغز می‌شود(۵۴).

با وجود نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مهم سیستم گابائرژیک در زمان مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره، مطالعات گسترده‌ای به منظور بررسی تغییرات سیستم گابائرژیک در زمان مسمومیت با این ترکیبات صورت نگرفته و نتایج متناقضی نیز گزارش شده است. در حالی‌که عدم تغییر سطح گابای مغز رت به دنبال مسمومیت با دوزهای تحت کشنده پاراکسان و سومان و القاء سیژر به دنبال استفاده سیستمیک سومان گزارش شده است(۵۶، ۵۵)، سایر مطالعات از کاهش سطح گابای مغز رت حین تشنج ناشی از مسمومیت با سومان (۱۵) و افزایش سطح گابا در قشر مغز، هیپوکامپ، استریاتوم و مخچه خوکچه هندی مسموم شده با سومان، استریاتوم رت‌های مسموم شده با سومان و هیپوکامپ رت‌های مسموم شده با Dimethoate خبر داده‌اند(۵۸، ۵۷، ۱۴). شاید بتوان بخشی از تناقضات مطالعات فوق را به اختلافات گونه‌های مورد مطالعه، نوع ترکیب ارگانوفسفره، دوز و روش استفاده از آن، زمان و ناحیه مغزی مورد مطالعه نسبت داد.

اثر مسمومیت‌های حاد با دی‌ایزوپروپیل‌فلوئوروفسفات (Diisopropylfluorophosphate:DFP)، تابون، سارین و سومان بر فعالیت آنزیم‌های درگیر در سیستم گابائرژیک، شامل آنزیم‌های گابا ترانس‌آمیناز (GABA-T) و گلوتامیک اسید دِکربوکسیلاز (GAD) که به ترتیب آنزیم‌های مسئول تجزیه و ساخت گابا می‌باشند، در استریاتوم رت مطالعه شد. نتایج بیانگر عدم تغییر در فعالیت GABA-T به دنبال مسمومیت با تمامی دوزهای ترکیبات فوق و افزایش فعالیت GAD توسط برخی از دوزهای تابون، سارین و سومان بود(۵۹). علی‌رغم عدم تغییر در فعالیت آنزیم‌های سازنده و تجزیه کننده گابا در استریاتوم رت‌های مسموم شده با DFP، مواجهه حاد و مزمن با آن منجر به افزایش تعداد گیرنده‌های گابا در استریاتوم رت شده است(۶۰). Wu و همکاران نشان دادند، علی‌رغم کاهش تراکم گیرنده‌های $GABA_A$ در هیپوکامپ رت‌های مسموم شده باDimethoate ، تمایل آن‌ها افزایش می‌یابد(۵۷).

مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان دادند غلظت‌های پایین پاراکسان (۰/۳ میکرومولار) منجر به کاهش معنی‌دار فرکانس جریان‌های مینیاتوری پس‌سیناپسی (Miniature post synaptic currents:MPSCs) مهاری که توسط گابا میانجیگری می‌شود و غلظت‌های ۳۰ میکرومولار و بالاتر آن منجر به انسداد مستقیم گیرنده $GABA_A$ در نورون‌های کشت یافته هیپوکامپ رت می‌شود (۶۱). به علاوه، در مطالعاتی که به منظور بررسی اثرات ترکیبات ارگانوفسفره بر جریان‌های پس‌سیناپسی مهاری (Inhibitory post synaptic currents:IPSCs) نورون‌های هرمی (Pyramidal) CA1 در برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ رت صورت گرفت، سومان و سارین توانستند دامنه جریان‌های پس‌سیناپسی مهاری گابائرژیک را کاهش دهند(۶۳، ۶۲). از آن‌جایی‌که تغییر در غلظت خارج سلولی نوروترانسمیتر به دنبال تغییر در برداشت و/یا آزادسازی نوروترانسمیتر حاصل می‌شود، مطالعه این فرایندها

Archive of SID
www.SID.ir

اطلاعات با ارزشی در مورد چگونگی و نحوه تغییر غلظت خارج سلولی گابا به دنبال مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره فراهم می‌کند. به منظور بررسی اثر ترکیبات ارگانوفسفره بر آزادسازی و برداشت گابا، مطالعاتی بر روی سیناپتوزوم‌های تهیه شده از نواحی مختلف مغز صورت گرفت. نتایج از عدم تأثیر پاراکسان بر آزادسازی گابا از سیناپتوزوم‌های مخچه (۶۴) و کاهش برداشت گابا توسط سیناپتوزوم‌های مخچه (۶۵) و هیپوکامپ (۶۶) رت پس از مواجهه با پاراکسان حکایت داشت. در سیناپتوزوم‌های تهیه شده از قشر مغز رت، برداشت گابا در غلظت‌های پایین پاراکسان (10^{-9} تا 10^{-6} مولار)، افزایش و در غلظت‌های بالاتر آن (10^{-5} تا 10^{-3} مولار)، کاهش یافت(۶۷). کاهش برداشت و آزادسازی گابا توسط سیناپتوزوم‌های تهیه شده از قشر مغز خوکچه‌های هندی مسموم شده با تابون نیز گزارش شده است(۶۸). در مطالعه‌ای دیگر ابتدا رت‌ها با تزریق داخل صفاقی پاراکسان، مسموم و در ادامه تغییرات زودرس و تأخیری حاصله در برداشت گابا توسط سیناپتوزوم‌های قشر مغز و هیپوکامپ به ترتیب پس از ۴ و ۱۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. پس از ۴ ساعت، کاهش برداشت سیناپتوزومی گابا در قشر مغز و هیپوکامپ رت‌های مسموم شده با دوز تشنج‌زای پاراکسان مشاهده شد. علی‌رغم از بین رفتن کلیه علایم ناشی از تحریک بیش از حد کولینرژیکی در حیوانات دریافت کننده دوز تشنج‌زای پاراکسان، کاهش معنی‌دار برداشت گابا پس از ۱۸ ساعت هم‌چنان باقی ماند. کاهش برداشت گابا ممکن است پاسخ محافظتی و جبرانی به منظور تعدیل فعالیت سیژر و کاهش ضایعات مغزی حاصله باشد(۱۶،۶۹).

اثرات مسمومیت مزمن با ترکیبات ارگانوفسفره بر آزادسازی گابا توسط Noriega-Ortega و همکاران مطالعه شد. به دنبال تزریق زیرجلدی حشره‌کش ارگانوفسفره متامیدوفوس (Methamidophos) به مدت ۳، ۶ و ۹ ماه، آزادسازی گابا از برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ و قشر مغز موش‌های سوری، کاهش و زمینه ایجاد سیژر افزایش یافت(۷۰).

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره به دلیل مهار استیل‌کولین‌استراز و تجمع استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک ایجاد می‌شود. با این حال، این ترکیبات علاوه بر سیستم کولینرژیک می‌توانند به طورمستقیم و/یا غیرمستقیم سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر را نیز تحت تأثیر قرار دهند. سیستم گابائرژیک مغز یکی از اهداف ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشد و مسمومیت با این ترکیبات می‌تواند منجر به بروز تغییراتی در کلیه سطوح سیستم گابائرژیک اعم از فرایندهای مربوط به ساخت، آزادسازی، برداشت و اثر بر سطح گیرنده شود. تغییرات سیستم گابائرژیک مغز در حیوانات تیمار شده با دوزهای ناکافی عوامل ارگانوفسفره برای ایجاد سیژر و یا در حیواناتی که به کمک داروهای آنتی‌کولینرژیک یا ضد تشنج محافظت شده‌اند، معمولاً اتفاق نمی‌افتد. تغییرات وابسته به القاء سیژر در سیستم گابائرژیک مغز که به دنبال مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره اتفاق می‌افتد، می‌تواند به عنوان بخشی از فرایندهای مهاری جبرانی جهت مقابله با افزایش فعالیت کولینرژیک یا به عنوان افزایش دهنده فعالیت تحریکی مغز عمل نماید.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Delfino RT, Ribeiro TS, Figueroa-Villar JD. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. J Braz Chem Soc 2009; 20(3): 407-428.
2. Greget R, Dadak S, Barbier L, Lauga F, Linossier-Pierre S, Pernot F, et al. Modeling and simulation of organophosphate-induced neurotoxicity: Prediction and validation by experimental studies. Neurotoxicology. 2016; 54: 140-152.
3. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia. 1999; 54(11): 1073-1088.
4. Carr RL, Richardson JR, Guarisco JA, Kachroo A, Chambers JE, Couch TA, et al. Effects of PCB exposure on the toxic impact of organophosphorus insecticides. Toxicol Sci. 2002; 67(2): 311-321.
5. Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. Toxicology. 2000; 150(1-3): 1-29.
6. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. Nat Rev Neurosci. 2001; 2(4): 294-302.
7. Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. Br Med Bull. 2004; 72: 119-133.
8. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. Occup Med (Lond). 2004; 54(2): 69-75.
9. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurol India. 2000; 48(4): 308-313.
10. Jokanovic M, Kosanovic M, Brkic D, Vukomanovic P. Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. Clin Neurol Neurosurg. 2011; 113(1): 7-10.
11. Abou-Donia MB, Siracuse B, Gupta N, Sobel Sokol A. Sarin (GB, O-isopropyl methylphosphonofluoridate) neurotoxicity: critical review. Crit Rev Toxicol. 2016; 46(10): 845-875.
12. Shih TM, Koviak TA, Capacio BR. Anticonvulsants for poisoning by the organophosphorus compound soman: pharmacological mechanisms. Neurosci Biobehav Rev. 1991; 15(3): 349-362.
13. van Helden HP, Bueters TJ. Protective activity of adenosine receptor agonists in the treatment of organophosphate poisoning. Trends Pharmacol Sci. 1999; 20(11): 438-441.
14. Fosbraey P, Wetherell JR, French MC. Neurotransmitter changes in guinea-pig brain regions following soman intoxication. J Neurochem. 1990; 54(1): 72-79.
15. Kar PP, Matin MA. Possible role of gamma-aminobutyric acid in paraoxon-induced convulsions. J Pharm Pharmacol. 1972; 24(12): 996-997.
16. Mohammadi M, Ghani E, Ghasemi A, Khoshbaten A, Asgari A. Synaptosomal GABA uptake decreases

Archive of SID
www.SID.ir

in paraoxon-treated rat brain. Toxicology. 2008; 244(1): 42-48.

17. Mohammadi M, Zare Z, Allah-Moradi E, Vaezi N, Valadan R, Tehrani M. Alterations in mRNA and protein expression of glutamate transporters in rat hippocampus after paraoxon exposure. Neurotoxicology. 2016; 57: 251-257.
18. Zare Z, Tehrani M, Rafiei A, Valadan R, Mohammadi M. Differential expression of glutamate transporters in cerebral cortex of paraoxon-treated rats. Neurotoxicol Teratol. 2017; 62: 20-26.
19. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. Arch Iran Med. 2008; 11(1): 65-89.(Persian)
20. Yen TH, Chen KH, Hsu MY, Fan ST, Huang YF, Chang CL, et al. Evaluating organophosphate poisoning in human serum with paper. Talanta. 2015; 144: 189-195.
21. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet. 2008; 371(9612): 597-607.
22. Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. J Neurochem. 2017; 142 (Suppl 2): 26-40.
23. Rice H, Mann TM, Armstrong SJ, Price ME, Green AC, Tattersall JE. The potential role of bioscavenger in the medical management of nerve-agent poisoned casualties. Chem Biol Interact. 2016; 259(Pt B): 175-181.
24. Druga R. Neocortical inhibitory system. Folia Biol (Praha). 2009; 55(6): 201-217.
25. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. Int Rev Cytol. 2002; 213: 1-47.
26. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. Metab Brain Dis. 2015; 30(2): 367-379.
27. Abe H, Yanagawa Y, Kanbara K, Maemura K, Hayasaki H, Azuma H, et al. Epithelial localization of green fluorescent protein-positive cells in epididymis of the GAD67-GFP knock-in mouse. J Androl. 2005; 26(5): 568-577.
28. Wei J, Wu JY. Post-translational regulation of L-glutamic acid decarboxylase in the brain. Neurochem Res. 2008; 33(8): 1459-1465.
29. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. Neuroscientist. 2002; 8(6): 562-573.
30. Tillakaratne NJ, Medina-Kauwe L, Gibson KM. gamma-Aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues. Comp Biochem Physiol A Physiol. 1995; 112(2): 247-263.
31. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology.

Archive of SID

www.SID.ir

Neuropharmacology. 2009; 56(1): 141-148.

32. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. J Biol Chem. 2012; 287(48): 40224-40231.
33. Enz R. GABA(C) receptors: a molecular view. Biol Chem. 2001; 382(8): 1111-1122.
34. Roth FC, Draguhn A. GABA metabolism and transport: effects on synaptic efficacy. Neural Plast. 2012; 2012: 805830.
35. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(5): 331-343
36. Borden LA, Smith KE, Hartig PR, Branchek TA, Weinshank RL. Molecular heterogeneity of the gamma-aminobutyric acid (GABA) transport system. Cloning of two novel high affinity GABA transporters from rat brain. J Biol Chem. 1992; 267(29): 21098-21104.
37. Scimemi A. Structure, function, and plasticity of GABA transporters. Front Cell Neurosci. 2014; 8: 161.
38. Zhou Y, Danbolt NC. GABA and Glutamate Transporters in Brain. Front Endocrinol (Lausanne). 2013; 4: 165.
39. Gonzalez-Burgos G. GABA transporter GAT1: a crucial determinant of GABAB receptor activation in cortical circuits? Adv Pharmacol. 2010; 58:175-204.
40. Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. Brain Res Brain Res Rev. 2004; 45(3): 196-212.
41. Evans JE, Frostholm A, Rotter A. Embryonic and postnatal expression of four gamma-aminobutyric acid transporter mRNAs in the mouse brain and leptomeninges. J Comp Neurol. 1996; 376(3): 431-446.
42. Zhou Y, Holmseth S, Guo C, Hassel B, Hofner G, Huitfeldt HS, et al. Deletion of the gamma-aminobutyric acid transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) gene in mice leads to changes in liver and brain taurine contents. J Biol Chem. 2012; 287(42): 35733-35746.
43. Zhou Y, Holmseth S, Hua R, Lehre AC, Olofsson AM, Poblete-Naredo I, et al. The betaine-GABA transporter (BGT1, slc6a12) is predominantly expressed in the liver and at lower levels in the kidneys and at the brain surface. Am J Physiol Renal Physiol. 2012; 302(3): F316-F328.
44. Chaudhry FA, Reimer RJ, Bellocchio EE, Danbolt NC, Osen KK, Edwards RH, et al. The vesicular GABA transporter, VGAT, localizes to synaptic vesicles in sets of glycinergic as well as GABAergic neurons. J Neurosci. 1998; 18(23): 9733-9750.
45. Chen G, Trombley PQ, van den Pol AN. GABA receptors precede glutamate receptors in hypothalamic development; differential regulation by

Archive of SID

www.SID.ir

astrocytes. J Neurophysiol. 1995; 74(4): 1473-1484

46. Xu G, Broadbelt KG, Haynes RL, Folkerth RD, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. J Neuropathol Exp Neurol. 2011; 70(10): 841-858.
47. Ben-Ari Y, Tseeb V, Raggozzino D, Khazipov R, Gaiarsa JL. gamma-Aminobutyric acid (GABA): a fast excitatory transmitter which may regulate the development of hippocampal neurones in early postnatal life. Prog Brain Res. 1994; 102: 261-273.
48. Pfeffer CK, Stein V, Keating DJ, Maier H, Rinke I, Rudhard Y, et al. NKCC1-dependent GABAergic excitation drives synaptic network maturation during early hippocampal development. J Neurosci. 2009; 29(11): 3419-3430.
49. Sun D, Murali SG. Na+-K+-2Cl-cotransporter in immature cortical neurons: A role in intracellular Cl-regulation. J Neurophysiol. 1999; 81(4): 1939-1948.
50. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, et al. The K+/Cl- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. Nature. 1999; 397(6716): 251-255.
51. van den Pol AN, Gao XB, Patrylo PR, Ghosh PK, Obrietan K. Glutamate inhibits GABA excitatory activity in developing neurons. J Neurosci. 1998; 18(24): 10749-10761.
52. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, Rakic P. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. J Neurosci. 2000; 20(15): 5764-5774.
53. Rowell PP, Volk KA, Li J, Bickford ME. Investigations of the cholinergic modulation of GABA release in rat thalamus slices. Neuroscience. 2003; 116(2): 447-453.
54. Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD. Modulation of central cholinergic activity by GABA and serotonin: PET studies with 11C-benztropine in primates. Neuropsychopharmacology. 1993; 8(4): 371-376.
55. Coudray-Lucas C, Prioux-Guyonneau M, Sentenac H, Cohen Y, Wepierre J. Effects of physostigmine, paraoxon and soman on brain GABA level and metabolism. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1984; 55(2): 153-157.
56. Lallement G, Carpentier P, Collet A, Pernot-Marino I, Baubichon D, Blanchet G. Effects of soman-induced seizures on different extracellular amino acid levels and on glutamate uptake in rat hippocampus. Brain Res. 1991; 563(1-2): 234-240.
57. Wu QE, Ban TT, Chang XL, Jin TY, Liang YX, Wu Q, et al. Involvement of the GABAergic system in dimethoate-induced intoxication. J Health Sci. 2007; 53(5): 527-533.
58. Grasshoff C, Gillessen T, Thiermann H, Wagner E, Szinicz L. The effect of

Archive of SID

www.SID.ir

acetylcholinesterase-inhibition on depolarization-induced GABA release from rat striatal slices. Toxicology. 2003; 184(2-3): 149-156.

59. Sivam SP, Hoskins B, Ho IK. An assessment of comparative acute toxicity of diisopropyl-fluorophosphate, tabun, sarin, and soman in relation to cholinergic and GABAergic enzyme activities in rats. Fundam Appl Toxicol. 1984; 4(4): 531-538.
60. Sivam SP, Norris JC, Lim DK, Hoskins B, Ho IK. Effect of acute and chronic cholinesterase inhibition with diisopropylfluorophosphate on muscarinic, dopamine, and GABA receptors of the rat striatum. J Neurochem. 1983; 40(5): 1414-1422.
61. Rocha ES, Swanson KL, Aracava Y, Goolsby JE, Maelicke A, Albuquerque EX. Paraoxon: cholinesterase-independent stimulation of transmitter release and selective block of ligand-gated ion channels in cultured hippocampal neurons. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 278(3): 1175-1187.
62. Santos MD, Pereira EF, Aracava Y, Castro NG, Fawcett WP, Randall WR, et al. Low concentrations of pyridostigmine prevent soman-induced inhibition of GABAergic transmission in the central nervous system: involvement of muscarinic receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 304(1): 254-265.
63. Chebabo SR, Santos MD, Albuquerque EX. The organophosphate sarin, at low concentrations, inhibits the evoked release of GABA in rat hippocampal slices. Neurotoxicology. 1999; 20(6): 871-882.
64. Hosseini SM, Asgari A, Mehrani HA, Khoshbaten A. Cerebellar giant synaptosomes: a model of study basal and stimulated release of [3H] gamma aminobutyric acid. Iran J Med Sci. 2005; 30(1): 16-20.(persian)
65. Shahroukhi A, Ghasemi A, Poorabdolhossein F, Asgari A, Khoshbaten A. The effect of paraoxon on GABA uptake in rat cerebellar synaptosomes. Med Sci Monit. 2007; 13(9): BR194-199.
66. Pourabdolhossein F, Ghasemi A, Shahroukhi A, Sherafat MA, Khoshbaten A, Asgari A. In vitro assessment of paraoxon effects on GABA uptake in rat hippocampal synaptosomes. Toxicol In Vitro. 2009; 23(5): 868-873.
67. Ghasemi A, Sadidi A, Mohammadi M, Khoshbaten A, Asgari A. Paraoxon inhibits GABA uptake in brain synaptosomes. Toxicol In Vitro. 2007; 21(8): 1499-1504.
68. Szilagyi M, Gray PJ, Dawson RM. Effects of the nerve agents soman and tabun on the uptake and release of GABA and glutamate in synaptosomes of guinea pig cerebral cortex. Gen Pharmacol. 1993; 24(3): 663-668.
69. Mohammadi M, Ghani E, Ghasemi A, Khoshbaten A, Asgari A. Determination of the inhibition and recovery of the plasma, cerebral cortex and hippocampus acetylcholinesterase

Archive of SID

www.SID.ir

activity in male paraoxon-treated rats. J Babol Univ Med Sci. 2010; 12(1): 8-15 (Persian).

70. Noriega-Ortega BR, Armienta-Aldana E, Cervantes-Pompa JA, Armienta-Aldana E, Hernandez-Ruiz E, Chaparro-Huerta V, et al. GABA and Dopamine Release from Different Brain Regions in Mice with Chronic Exposure to Organophosphate Methamidophos. J Toxicol Pathol. 2011; 24(3): 163-168.

Archive of SID

www.SID.ir