Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۵ (۱)، ۷۲ – ۸۹
بهار ۱۳۹۰

مقاله مروری

گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و کاربرد داروهای موثر بر آنها در اختلالات عصبی

علی شهرکی
گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان

دریافت: ۹ آبان ۱۳۸۹ پذیرش: ۱۸ اسفند ۱۳۸۹

چکیده

مقدمه: گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات شامل گروه بزرگی از گیرنده های متصل به پروتئین های- G هستند که نقش مهمی در تنظیم فعالیت طبیعی سلولهای دستگاه عصبی مرکزی دارند. توزیع وسیع و نقشهای فیزیولوژیک متنوع زیرواحدهای مختلف آنها در دستگاه عصبی مرکزی باعث شده است که بعنوان جایگاههای هدف ویژه ای برای درمان برخی از اختلالات عصبی و روانشناختی مورد توجه زیادی قرار گیرند. کشف لیگاندهای اختصاصی برای زیرواحدهای مختلف این گیرنده ها نیز ابزار لازم برای انجام تحقیقات پیش کلینیکی را فراهم نموده و مشخص شده است که پتانسیلهای درمانی بالقوه فراوانی در تنظیم انتخابی زیر واحد ویژه ای از گیرنده های مذکور وجود دارد. این گیرنده ها مستقیما کانالهای یونی را فعال نمی کنند بلکه از طریق پروتئین های- G سیستم های پیام رسان ثانویه را در نورونها فعال می سازند. تا کنون هشت زیر واحد از گیرنده های متا بوتروپیک گلوتامات شناسایی شده است که بر اساس تشابه توالی اسید های آمینه، مکانیسم های انتقال سیگنالها و ویژگیهای فارماکولوژیکی به سه گروه عمده I ، II و III تقسیم می شوند. این گیرنده ها براساس نوع زیر واحد بصورت پیش سیناپسی یا پس سیناپسی واقع شده اند و آزاد سازی گلوتامات و سایر نوروترانسمیترها را تنظیم می کنند. از آنجایی که اینجانب تعدادی زیادی از لیگاندهای گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات را در برشهای هیپوکامپ مورد آزمایش قرار داده و نتایج جالب آنها را در انتقال سیناپسی و تنظیم برخی نوروترانسمیترها نظیر آدنوزین مشاهده نمودم، بر آن شدم تا کاربرد لیگاندهای مذکور را در اختلالات عصبی بررسی نمایم. روش کار به این صورت بوده است که براساس اطلاعاتی که از تحقیقات خود و سمینارهای مختلف داشتم و براساس پیشرفت های دهه اخیر در مورد گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات، تلاش نمودم گیرنده های مذکور و کاربرد داروهای موثر بر آنها را در برخی بیماریهای عصبی بررسی نمایم. لذا هدف از این مقاله مروری بررسی گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و نقش آنها در سمیت تحریکی و محافظت نورونی می باشد. آنگاه کاربرد لیگاندهایشان در درمان تعدادی از اختلالات عصبی شامل اسکیزوفرنی، پارکینسون، اختلالات اضطراب، صرع و سوء مصرف مواد مخدر بررسی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات، سمیت تحریکی، محافظت نورونی، اختلالات عصبی، انتقال سیناپسی

مقدمه

در اواسط دهه ۱۹۸۰ میلادی مشخص گردید که گلوتامات سیگنالهای آبشاری داخل سلولی را از طریق گیرنده های متصل به پروتئین- G فعال می سازد. از آن زمان به بعد معلوم شد که گلوتامات علاوه بر گیرنده های یونوتروپیک، خانواده بزرگی از گیرنده ها بنام گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات (mGluR) را نیز فعال می سازد که از طریق پروتئین- G به سیستمهای عمل کننده داخل سلولی متصل هستند. تا کنون

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: ashahraki@science.usb.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

سه گروه از گیرنده های mGluR شامل گروه I, II, III شناسایی شده است که به میزان وسیعی در سیناپسهای مختلف و مکانهای خارج از سیناپس در سلولهای گلیال و نورونهای دستگاه عصبی مرکزی توزیع شده اند. گروه I آن شامل زیرواحدهای mGluR1, mGluR5 می باشد که عمدتا در غشای پس سیناپسی قرار دارند و تحریک پذیری نورونها را تنظیمی کنند. گروه II از زیرواحدهای mGluR2, mGluR3 و گروه III از زیرواحدهای mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8 تشکیل شده است. گیرنده های گروه II و III، mGluR غالبا در غشای پیش سیناپسی قرار دارند که در آنجا بعنوان اتورسپتور یا هترورسپتور آزادسازی نوروترانسمیترها را تنظیم می کنند [۱۴, ۳۱].

با این حال موارد استثناء زیادی هم وجود دارد و زیر واحدهای مختلف گیرنده های mGluR در سلولهای عصبی و سایر بخشها دارای نقشهای فیزیولوژیک اختصاصی بالایی می باشند. بعنوان مثال فعال شدن mGluR1 در برخی از سلولهای عصبی نظیر نورونهای دوپامینی مغز میانی باعث هیپرپلازیراسیون می شوند. همچنین گیرنده های گروه I، mGluR می توانند به صورت پیش سیناپسی هم اثر کنند و آزاد سازی نوروترانسمیترها را افزایش یا کاهش دهند. در بعضی موارد این اثر از طریق گیرنده های پس سیناپسی گروه I متابوتروپیک گلوتامات اعمال می شود و باعث آزاد سازی پیکهای برگشتی نظیر اندوکانابینوئیدها می شود در بقیه موارد عمدتاً از طریق گیرنده های گروه I، متابوتروپیک گلوتامات اعمال می شود که دارای جایگاه پیش سیناپسی هستند [۳۸]. زیرواحدهای مختلف گروه I گیرنده های mGluR معمولاً دارای نقشهای فیزیولوژیک متفاوتی در جمعیت نورونهای انفرادی هستند. بعنوان مثال در سلولهای پیرامیدل CA1 فعال شدن گیرنده های mGluR1 باعث ورود کلسیم و دپلاریزاسیون می شود در حالیکه فعال شدن گیرنده های mGluR5 جریانهای پتاسیم را مهار و جریانهای NMDA را تقویت می کنند [۲۶]. نقشهای فیزیولوژیک گروه II و III گیرنده های mGluR نیز بسیار پیچیده تر از تنظیم آزادسازی نوروترانسمیترها از غشا پیش سیناپسی است. گروه II گیرنده ها mGluR ممکن است در غشای پس سپناپسی باشند و باعث هیپرپلاریزاسیون گردند. همچنین نشان داده شده است که mGluR4 و mGluR8 در برخی نواحی مثل هیپوکامب و شبکیه بصورت پس سیناپسی بیان شده اند. گیرنده های mGluR علاوه بر نقششان در تنظیم تحریک پذیری نورونی و انتقال سیناپسی، نقشهای اساسی در تنظیم متابولیسم، نسخه برداری از ژنها، وظایف متعدد سلولهای گلیال و ارتباط سلولهای گلیال با سلولهای عصبی دارد [۴۱, ۳۱, ۱۴].

بدلیل نقشهای فیزیولوژیک متعدد زیرواحدهای mGluR، گیرنده های مذکور در تنظیم عملکردهای اصلی دستگاه عصبی مرکزی نقش فوق العاده مهمی را دارا هستند. علاوه بر این بدلیل وجود انواع مختلف این گیرنده ها ممکن است فقط زیرواحد خاصی از آنها در عملکرد ویژه ای از دستگاه عصبی شرکت داشته باشد. این موضوع فرصت فوق العاده ای را برای تولید ترکیبات یا داروهای متعددی فراهم می کند که هر کدام فقط یک عملکرد یا تعدادی عملکرد های محدود دستگاه عصبی را تحت تاثیر قرار دهد. طی سالهای قبل، تلاش برای استفاده از ترکیبات اختصاصی زیرواحد های mGluR باعث یافتن اولین ترکیبات مؤثر برای درمان اضطراب از طریق گیرنده های mGluR شده است [۵۹] و در حال حاضر ترکیبات انتخابی برای زیرواحد های متعدد mGluR کشف شده است که می توانند برای درمان اختلالات عصبی متعددی بکار گرفته شود. اینجانب بسیاری از لیگاندهای گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات بویژه لیگاندهای مربوط به گروه I گیرنده های مذکور را در برشهای هیپوکامب مورد آزمایش قرار داده و عمدتا نتایج جالبی را مشاهده نمودم [۴۸]. از طرفی در سمینارهای مختلف نظیرIBRO, 2007[1] در ملبورن استرالیا از نزدیک نمایندگان شرکتهای داروسازی غربی را ملاقات نمودم که در زمینه کاربرد لیگاندهای مذکور و تهیه دارو برای اختلالات عصبی از لیگاندهای مذکور فعالیت می کردند. لذا بر آن شدم تا مقاله حاضر را در زمینه گیرنده های mGluR و کاربردشان به رشته تحریر درآورم. روش کار به اینصورت بوده است که تلاش نمودم بر اساس مطالعات خود و تا حد امکان با استفاده از تحقیقات دهه اخیر، آخرین پیشرفتها در مورد گیرنده های mGluR و کاربرد آنها را بررسی نمایم. لذا هدف از این

1. IBRO world congress of neuroscience, 12-17 july 2007, Melbourne, Australia

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله مروری بررسی گیرنده های mGluR، نقش آنها در سمیت تحریکی، محافظت نورونی و کاربرد ترکیبات موثر بر آنها در درمان اختلالات عصبی نظیر اسکیزوفرنی، بیماری پارکینسون، اضطراب، صرع، سوء مصرف مواد، و غیره می باشد.

گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و سیگنالهای داخل سلولی: گروه I گیرنده های mGluR عمدتاً در غشا پس سیناپسی قرار دارند و در اثر فعالیت آنها پروتئین G فعال شده و منجر به فعال شدن فسفولیپاز C (PLC) می شود که تولید اینوزیتول ۱و ۴ و ۵ تری فسفات (IP3) و دی اسیل گلیسرول (DAG) را کاتالیز می کند. IP3 آزاد سازی Ca^{2+} از منابع داخل سلولی را تحریک می کند و DAG پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می کند. حداقل ۱۲ زیرواحد مختلف PKC وجود دارد که اکثرشان بوسیله DAG فعال می شوند و باعث افزایش میزان Ca^{2+} داخل سلولی می شوند. راتهای AS/AGU سویه ای از راتهای آلبینو سوئیس می باشند که فاقد ایزوفرم PKCγ هستند و در سن ۱۲-۶ ماهگی دچار کاهش شدید دوپامین خارج سلولی در ناحیه استریتوم می شوند. لذا مدل با ارزشی برای مطالعه اختلالات لکوموتور و یادگیری می باشند. در مطالعات ما روی پلاستیسیتی سیناپسی در برشهای هیپوکامب اختلافی بین این گروه و راتهای طبیعی آن مشاهده نشد که احتمالا سایرایزوفرمهایPKC می توانند اثرات کمبود PKCγ را در پلاستیسیتی سیناپسی جبران کنند [۵۰ , ۱۴]. گروه I گیرنده های mGluR علاوه بر پروتئین G، به پروتئین های داخل سلولی هومر[1] نیز متصل هستند. پروتئین های هومر بخشی از داربست بخشهای پس سیناپسی است که گیرنده های گروه I متابوتروپیک را از طریق گیرنده های IP3 و سایر پروتئین های داربستی نظیر پروتئین های شانک[2] به ذخایر کلسیمی داخل سلولی پیوند می دهد. به نظر می رسد که پروتئین های هومر بیان و عملکرد گیرنده های گروه I، mGluR را در بخشهای متعددی سیناپس و خارج سیناپس و ارتباط فیزیکی آنرا با سایر کمپلکس های سیناپسی و تحت سیناپسی بعهده دارد و عملاً گیرنده های mGluR را به گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات نیز متصل می کند [۶۲ , ۷].

پروتئین های هومر و پروتئین های شانک، کمپلکس هایی را تشکیل می دهند که به عنوان پروتئین های داربستی عمل می کنند و گیرنده های گروه I متابوتروپیک را به سایر پروتئین های موجود در بخشهای پس سیناپسی نظیر دینامین۲[3] نیز مرتبط می سازد. دینامین۲ یک مولکول مهم در اندوسیتوز و کمپلکس های پروتئینی واکنش دهنده در گیرنده های AMPA گلوتامات می باشد. [۶۲].

گروه II در غشای پیش سیناپسی و هم در غشای پس سیناپسی یافت شده است و به پروتئینهای G متصل می شود که به صورت منفی فعالیت آدنیلیل سیکلاز را تنظیم می کند. گروه III گیرنده های mGluR شامل8 -mGlu6 , mGlu4 می باشد که عمدتاً در غشای پیش سیناپسی جای دارند و در آنجا بعنوان اتورسپتور عمل کرده و به پروتئینهایG متصل می شوند تا فعالیت آدنیلیل سیکلاز را کاهش دهند [۱۴, ۳۱].

سمیت تحریکی در سلولهای عصبی و گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات: در مغز افراد بالغ، مرگ سلولهای عصبی می تواند در اثر بسیاری از اختلالات اتفاق بیفتد که معمولترین آنها اختلال ناگهانی در جریان خون مغز یا ایسکمی است که وقایع آن عمدتاً با وقایع زمان سکته یکسان می باشد. عنوان می شود که مرگ سلولهای عصبی به هنگام ایسکمی از طریق سمیت تحریکی اتفاق می افتد. عبارت سمیت تحریکی که اولین بار بوسیله دکتر جان اولنی بکار رفت روندی است که در اثر آزادسازی بیش از حد گلوتامات منجر به تحریک شدید سلولهای عصبی تا حد مرگ شده و در واقع باعث فعالیت بیش از حد گیرنده های NMDA گلوتامات و بدنبال آن ورود مقادیری یون کلسیم به داخل سلولی عصبی می گردد. اگر چه مهار گیرنده های NMDA در مدلهای آزمایشگاهی برای کاهش مرگ ایسکمیک سلولهای عصبی بسیار موثر بوده است ولی استفاده بالینی این روش، بدلیل اثرات جانبی روانشناختی آنتاگونیست ها NMDA مقدور نبوده است [۴۱, ۳۵, ۱۷].

در واقع سمیت تحریکی در اثر فعال شدن بیش از حد گیرنده های AMPA، NMDA و mGluR گلوتامات که منجر به افزایش بیش از حد کلسیم داخل سلولهای عصبی

1. Homer
2. Shank
3. Dynamin 2

www.SID.ir

Archive of SID

می شود، رخ می دهد. با فعال شدن گیرنده های AMPA سلولهای عصبی دپلاریزه می شوند و بدنبال آن یون Mg^{2+} از گیرنده های NMDA کنار می رود. در نتیجه گیرنده های مذکور فعال شده و یون کلسیم وارد سلولهای مذکور می شود. از طرفی در اثر دپلاریزاسیون غشاء پیش سیناپسی کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ باز می شوند و باعث آزادسازی بیشتر گلوتامات و در نتیجه گیرنده های mGluR هم فعال می شوند. در اثر فعالیت گیرنده های مذکور یون Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی به فضای داخل سلولی نورونها آزاد می شود. فعال شدن گیرنده گروه I، mGluR باعث هیدرولیز PI گشته و بدنبال آن کلسیم داخل سلول افزایش می یابد و پروتئین کیناز C (PKC) فعال می شود. اگر این وقایع داخل سلولی با مکانیسم های دیگری که باعث افزایش پایدار Ca^{2+} داخل سلولی می گردد، ترکیب شود، سمیت تحریکی برای سلول بوجود می آید [۴۱, ۴].

افزایش کلسیم از طریق مسیرهای مختلفی سمیت تحریکی را در نورونها تحت تاثیر قرار می هد که عبارتند از: افزایش گلوتامات، فعال ساختن پروتئازها و لیپازها که باعث صدمه به غشای سلولی می شوند، فعال ساختن آنزیم نیتریک اکسیداز سینتاز که باعث تولید اکسید نیتریک می شود. مقادیر زیاد اکسید نیتریک باعث تولید پراکسی نیتریت و رادیکالهای آزاد هیدروکسیل می شود که بسیاری از مولکولهای حیاتی مهم سلول نظیر لیپید های غشا، پروتئین ها و DNA را آسیب می رساند و برگرداندن گلوتامات را به فضای پیش سیناپسی و سلولهای مجاور سیناپس مهار می کند [۴۱, ۱۷].

افزایش ورود کلسیم به داخل سیتوپلاسم باعث افزایش یونهای Ca^{2+} در میتوکندریها واختلال در عملکرد آنها نیز می گردد. در نتیجه باعث کاهش سنتز ATP و فعال شدن بعضی آنزیمها و نهایتا متلاشی شدن DNA می شود. از طرفی سنتز گونه های واکنش زای اکسیژن در میتوکندریها آنزیم - Ca^{2+} ATPase را مهار می کند ولذا توانایی غشای سلولهای عصبی را برای خارج ساختن یونهای Ca^{2+} کاهش می دهد. این روند به نوبه خود با عث افزایش بیشتر یونهای Ca^{2+} در میتوکندریها می شود.

وقتی غلظت کلسیم در میتوکندریها به یک آستانه ای برسد، منافذ انتقالی نفوذپذیر میتوکندریها به طور غیر قابل برگشتی باز می شوند. آنگاه آزادسازی بیشتر یونهای Ca^{2+} و سیتوکروم C از میتوکندریها منجر به جدا شدن زنجیره انتقال الکترون از سنتز ATP می شود [۶۰, ۱۷].

در کشت سلولهای عصبی، کوئیسکولات[1] اگونیست گروه I گیرنده های mGluR سمیت NMDA را افزایش داده است. مکانیسم اصلی افزایش سمیت NMDA بوسیله گیرنده های گروه I متابوتروپیک گلوتامات ممکن است برداشتن مهار Mg^{2+} از کانالهای یونی NMDA بوسیله PKC باشد. علاوه بر این تحقیقات روی اووسیت های زینوپوس نشان داده است تنظیم سمیت NMDA بوسیله گیرنده های mGluR به نوع زیر واحد گیرنده NMDA نیز بستگی دارد [۵۱]. مطالعه روی برشهای استریتوم مغز در موشهای نوع وحشی نشان داده است که دپلاریزاسیون غشاء بوسیله NMDA هم در حضور اگونیست گروه I گیرنده های mGluR یعنی ترکیب DHPG -3,5 و هم در حضور اگونیست اختصاصی گیرنده mGluR5 یعنی ترکیب CHPG افزایش یافته است. اثر مشابهی در حضور CHPG در برشهای هیپوکامب رات نیز ایجاد شده است [۲۳].

هر دو ترکیب CHPG و 3, 5-DHPG جریانهای ایجاد شده بوسیله NMDA را در موشهای فاقد mGluR1 افزایش دادند. برخلاف آن در سلولهای عصبی فاقد گیرنده mGluR5 افزایش پاسخهای NMDA بوسیله هیچکدام از ترکیبات -3,5 DHPG و CHPG مشاهده نشده است. در حضور Ly367385 که آنتاگونیست رقابتی گیرنده های mGluR1 می باشد پاسخهای NMDA نسبت به CHPG افزایش یافته است. از طرفی اثر CHPG در برابر آنتاگونیست غیر رقابتی mGluR5 یعنی ترکیب ۲- میتل -۶ فینل اتینیل- پریدین مشاهده نشده است. لذا براساس مطالعات فوق گیرنده mGluR5 مربوط به گروه I گیرنده های mGluR در سمیت تحریک NMDA موثر است. بنابراین آنتاگونیسم گیرنده های مذکور ممکن است در بیماریهای نورودژنراتیو نظیر آلزایمر دارای اثر محافظت کننده سلولهای عصبی باشد [۳۹, ۲۳].

در سمیت تحریکی بواسطه تولیداکسید نیتریک و سوپر اکسید فعالیت بعضی نوروترانسمیترهای دیگر مثل آدنوزین نیز کاهش می یابد. حدود ۲۰ سال است که آدنوزین بعنوان یک

1. Quisqualate

www.SID.ir

Archive of SID

ترکیب محافظت کننده اعصاب شناخته شده است. این اثرآن بدلیل هیپرپلاریزاسیون مستقیم سلولهای عصبی، کاهش آزادسازی گلوتامات و کاهش مقادیرکلسیم داخل سلولی می باشد. مطالعات ما روی برشهای هیپوکامب نشان داد که اکسید نیتریک باعث کاهش اثرات این ترکیب محافظت کننده نورونی می شود [۵۳, ۴۹].

همچنین تحقیقات ما نشان داد که گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات نیز در هیپوکامب آزادسازی آدنوزین را کاهش می دهند. با استفاده از ترکیب LY367385 که آنتاگونیست $mGlu_{1a}$ می باشد، مشخص گردید زیر واحد مذکور که مربوط به گروه I ،mGluR است، مسئول کاهش اثر آدنوزین از طریق گیرنده های A1 آن می باشد. از طرفی واکنش بین آدنوزین وگلوتامات برای حداقل ۶۰ دقیقه ادامه داشت که حاکی از آنست که حتی افزایش کوتاه وگذرا گلوتامات خارج سلولی می تواند تغییرات طولانی مدتی را روی گیرنده های آدنوزین ایجاد کند [۴۸]. با توجه به اینکه فعال شدن گیرنده های گروه I، mGluR می توانند فعالیت گیرنده های NMDA را از طریق پروتئن کینازC تسهیل کند [۴۳, ۳]، به نظر می رسد که کاهش اثر آدنوزین بوسیله اگونیست های گروه I، mGluR به صورت غیر مستقیم ناشی از تسهیل فعا لیت گیرنده های NMDA باشد. بخصوص که واکنش بین آدنوزین و گروه I، mGluR بوسیله آنتاگونیست گیرنده NMDA یعنی ترکیب 2AP5 مهار گردید [۴۸].

گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و محافظت نورونی: نقش های گیرندهای mGluR در اثرات نورتوکسیک و محافظت کننده نورونی به مقدار کمی شناخته شده است. اکثر مطالعاتی که به اثرات نوروتوکسیک این ترکیبات اشاره می کنند به دلیل شواهدی است که نشان می دهند اگونیستهای گروه I اثرات NMDA را تقویت می کنند و آنتاگونیستهای این گروه دارای اثر محافظت کننده نورونی هستند و یا اینکه گیرنده های mGluR فعالیت ایجاد صرع را افزایش می دهند. علاوه براین کاربرد همزمان اگونیست غیر انتخابی mGluR یعنی ترکیب ACPD یا اگونیست اختصاصی گروه I, DHPG و NMDA در کشت ها سلولی، نورونهای کورتکس و هیپوکامب سمی بوده اند [۱۳, ۱].

از طرفی شواهد قابل اعتماد دیگری وجود دارد که نشان می دهند تحریک گروه I گیرنده های mGluR می تواند دارای اثر محافظت کننده نورونی باشد. این شواهد از مطالعات اکسیدنتیریک، مرگ سلولی در اثر ایسکمی یا سمیت NMDA بدست آمده است. اثر محافظت کننده نورونی بوسیله گیرنده های mGluR نیاز به فعال شدن پروتئین کیناز C دارد. لذا گمان می رود که گروه I گیرنده ها mGluR که با سیگنالهای داخلی سلولی IP3/DAG/PKC مرتبط هستند در ایجاد اثر مذکور دخالت دارند [۴۷, ۲۵].

گیرنده های گروه II و III متابوتروپیک گلوتامات هم به طور پیش سیناپسی عمل می کنند تا آزاد سازی گلوتامات وابسته به کلسیم را کاهش دهند و از این طریق دارای اثر محافظت کننده نورونی هستند. توانایی گیرنده های گروه II و III برای تنظیم فعالیت آدنیلات سیکلاز ممکن است باعث اثرات محافظت کننده نورونی آنها در برابر سمیت NMDA باشد [۴]. بررسی اطلاعات حاصل از آنالیز میکروواری cDNA[1] نشان داده است که اثر محافظت کننده نورونی گروه I گیرنده – های mGluR در برابر مرگ سلولی ایجاد شده در اثر فعالیت گیرنده NMDA در اثر کاهش متعادل تحریک پذیری سیناپسی و عصبی بهمراه کاهش التهاب، کاهش سیگنالهای مسیر مرگ سلولی، چسبندگی سلولی و تغییر در فعالیت نسخه برداری بوده است [۴]. در ادامه نقش گیرنده های mGluR در اختلالات مختلف دستگاه عصبی و کاربرد لیگاند های آنها برای درمان اختلالات مذکور را بررسی می کنیم.

اسکیزوفرنی: اسکیزوفرنی یک اختلال ذهنی مزمن و پیچیده است که در اثر اختلال در تحریک پذیری و پلاستیسیتی نورونها در ساختارهای لیمبیک رخ می دهد. این ختلالات باعث بروز علائم مثبت رفتاری نظیر توهم، هذیان گویی، اختلالات رفتاری و علائم منفی نظیر گوشه گیری اجتماعی، عدم عاطفه، بی علاقگی، بی پردگی و سایر علائم رفتاری شامل کم هوشی، حرکات عضلانی، کاهش دقت و انگیزه می شود. اکثر داروهای معمول تجویزی ضدروانپریشی برای این بیماری روی گیرنده ها دوپامین عمل می کنند [۵۴]. مطالعات پیش کلینیکی وکلینیکی در دهه اخیر نشان داده است که اگونیست های گروه II گیرنده های mGluR بعنوان

1. cDNA microarray

www.SID.ir

Archive of SID

درمانهای جدید برای اختلالات اضطراب و اسکیزوفرنی حائز اهمیت هستند. اگونیست های اختصاصی گیرنده های مذکور نظیر Ly354740 و ترکیبات وابسته به آن دارای اثرات قوی ضد اضطراب و اثرات ضد روان پریشی در مدلهای حیوانی بوده و در درمان اضطراب و اسکیزوفرنی موثر بوده اند [۴۶, ۱۱].

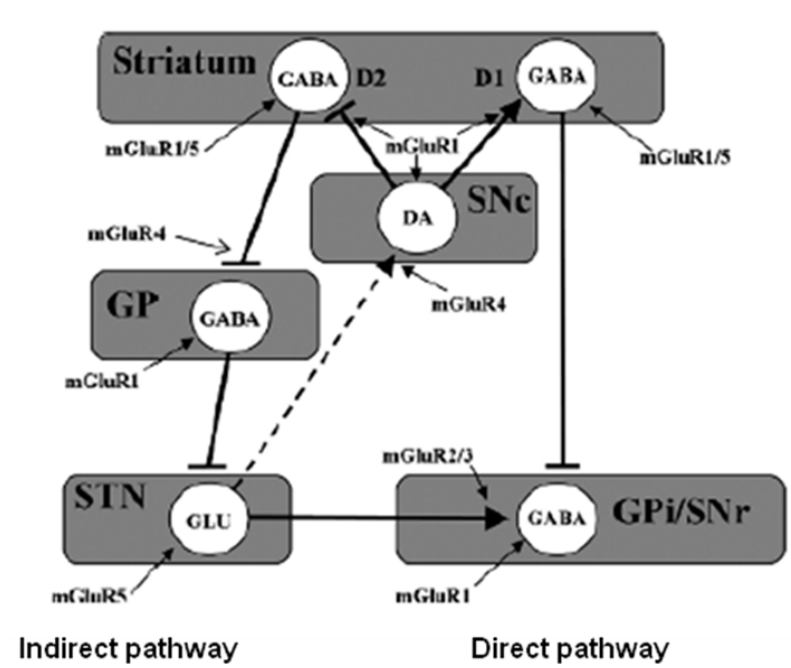
تغییر انتقال سیناپسی گلوتامات بعنوان عامل ایجاد کننده اسکیزوفرنی برای چند دهه مطرح بوده است تا اینکه در سال ۲۰۰۷ گیرنده های mGlu2/3 بعنوان رهیافت جدید برای درمان اسکیزوفرنی بعد از آزمایشات روی مدلهای حیوانی اسکیزوفرنی، در انسانهای مبتلا به این بیماری نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است [۳۷]. ترکیب Ly404039 که یک اگونیست انتخابی برای گیرنده های mGluR 2/3 می باشد در مدلهای حیوانی اثرات ضدروانپریشی داشته است. براساس این اطلاعات ترکیب مذکور در بیماران مبتلا به اسکیروفرنی نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است و نتایج کاملاً رضایت بخشی بدست آمده است. خود ترکیب Ly404039 یک اگونیست انتخابی بالایی برای گیرنده های mGluR 2/3 انسانی و رات می باشد، اما جذب آن از طریق خوراکی کم می باشد. لذا بدنبال آن ترکیب Ly2140023 که یک آمید متیونین از Ly404039 می باشد کشف گردید تا بعنوان یک پیش داروی موثر در انسان قابل استفاده باشد. Ly2140023 بعد از جذب به طور موثری هیدرولیز می شود و تبدیل به اگونیست فعال mGlu2/3 یعنی ترکیب Ly404039 می شود که قابلیت دسترسی حیاتی آن حدود ٪۴۹ خواهد بود. برخلاف Ly404039 ترکیب Ly2140023 تمایلی برای گیرنده های mGluR 2/3 یا سایر گیرنده های دستگاه عصبی مرکزی در انسان و رات ندارد [۳۷, ۶].

Ly2140023 اولین ترکیبی مؤثر روی گیرنده های mGluR است که برای درمان اسکیزوفرنی در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. عنوان می شود که این ترکیب اثرش را از طریق کاهش آزاد سازی گلوتامات از بخش پیش سیناپسی در سیناپس های دستگاه لیمبیک که این گیرنده ها بیان شده اند، اعمال می کند. به هر حال سایر ترکیبات که به طور مستقیم یا غیر مستقیم انتقال سیناپسی گلوتامات را تنظیم می کنند قبلاً برای درمان اسکیزوفرنی کشف شده اند بعنوان مثال داروی ضد تشنج لاموتریژین مستقیماً روی گیرنده های گلوتامات عمل نمی کند ولی آزاد سازی گلوتامات را در مغز کاهش می دهد [۵۴]. مطالعات نشان داده است که لاموتریژین ممکن است بعنوان یک درمان توأم در مورد بعضی بیماران بخصوص جهت درمان علائم مثبت اسکیزوفرنی با داروی قوی و موثر دیگری به کار رود. پیش داروی Ly2140023 با دوز ۸۰ میلی گرم در روز به تنهایی یک درمان موثر و بی خطر برای درمان علائم مثبت، منفی و سایر علائم در بیماران اسکیزوفرنی بوده است [۳۷]. افزایش پرولاکتین خون یکی از مشکلاتی است که به کرات دربیماران درمان شده با داروهای تیپیک ضدروانپریشی و حتی با داروهای غیر تیپیک ضد روانپریشی نظیر کلوزاپین دیده می شود. افزایش پرولاکتین به صورت طولانی مدت باعث اختلالات اندوکرین نظیر نابارروری، اختلال در عملکرد جنسی، فقدان قاعدگی، ترشح زیاد شیر و پوکی استخوان می شود حتی افزایش پرولاکتین در بیماران درمان شده با اولانزاپین هم در هفته دوم بعد از درمان دیده شده است اما در بیماران درمان شده با Ly2140023 و اولانزاپین به طور متوسط میزان پرولاکتین سرم کاهش یافته است و کاهش جزئی در وزن و اندیکس تراکم بدن دیده شده است. البته این مطالعه به مدت ۴ هفته میزان پرولاکتین را بررسی کرده است، لذا برای ارزیابی دقیق تر میزان پرولاکتین لازم است تحقیقات بیشتر در مدت زمان طولانی تری انجام پذیرد [۳۷].

در سالهای اخیر واکنش متقابل مستقیم بین گیرنده های mGluR2 و 5-HT2A بعنوان مکانیسم اثرات ضد روان پریشی اگونیست های mGluR2 مطرح شده است. گیرنده های 5-HT2A بوسیله ترکیبات توهم زا نظیر LSD فعال می شوند و بوسیله ترکیبات ضد روان پریشی غیر تیپیک نظیر کلوزاپین مهار می شوند. فعال شدن گیرنده های 5-HT2A باعث افزایش قابل توجه پتانسیلهای تحریکی خودبخودی پس سیناپسی در سیناپسهای تالاموس–کورتکس در بخش میانی کورتکس پری فرونتال می شود. عنوان می شود که افزایش فعالیت خودبخودی در این سیناپس در بعضی جنبه های اسکیزوفرنی دخالت دارد. جالب توجه اینکه مشخص شده است فعال شدن گیرنده های mGluR2 به مقدار زیادی آزاد سازی سروتونین در پتانسیلهای تحریکی خودبخودی پس سیناپسی را در سیناپسهای تالاموس– کورتکس کاهش می دهد. لذا

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- موقعیت زیرواحدهای mGluR در مدار حرکتی عقده های قاعده ای. عملکرد فیزیولوژیک طبیعی این بخشها نیاز به تعادل دقیق وکامل بین اثرات مهاری هسته های خروجی (گلبوس پالیدوس داخلی و جسم تیره رتیکولار (GPi/SNr) از طریق مسیر مستقیم و اثرات تحریکی از طریق مسیر غیر مستقیم دارد. بدلیل توزیع زیرواحدهای mGluRدر سراسر مدار عقده های قاعده ای، گیرنده های مذکور جایگاههای هدف مناسبی برای تنظیم فعالیت این مدار هستند. فلشها نمایانگر انتقال سیناپسی تحریکی، خطوط عمودی نمایانگر انتقال سیناپسی مهاری می باشند. فلش نقطه چین هم نشان می دهد که چگونه افزایش فعالیت در مسیر غیرمستقیم ممکن است باعث آسیب نورونهای دوپامینرژیک جسم تیره متراکم (SNc) بوسیله سمیت تحریکی گردد. موقعیت زیرواحدهای mGluR در جسم سلولی و پایانه های پیش سیناپسی مشخص شده است (اقتباس از رفرانس شماره ۶) . DA: دوپامین و GLU: گلوتامات

واکنشهای متقابل عملی بین گیرنده های 5HT2A و mGluR2 ممکن است در فعالیت ضد روان پریشی اگونیست های گروه II حائز اهمیت باشد [۱۸].

بیماری پارکینسون: پیشرفتهای هیجان انگیز در باره توزیع و عملکرد زیرواحدهای mGluR در مدارهای عقده های قاعده ای مغز نویدبخش استفاده از گیرنده های مذکور بعنوان جایگاههای هدف برای درمانهای جدید بیماری پارکینسون را می دهد. سیستم عقده های قاعده ای مغز مسئول کنترل رفتارهای حرکتی فرد می باشد. در این سیستم ناحیه استریتوم سیگنالهای ورودی را دریافت می کند، در حالیکه جسم تیره رتیکولار[1] و پالیدوس گلبوس داخلی[2] بعنوان هسته های عصبی خروجی اولیه آن هستند. استریتوم سیگنالهای مهاری را از طریق نورونهای GABA به این هسته های خروجی هم بطور مستقیم و هم بطورغیر مستقیم از طریق گلبوس پالیدوس خارجی و هسته زیر تالاموس[3] ارسال می کند (تصویر شماره ۱). در حالیکه مسیر مستقیم باعث کاهش فعالیت هسته های خروجی می شود، سیگنالهای مسیر غیر مستقیم باعث افزایش اثر خروجی هسته های مذکور می شود. برای عملکرد فیزیولوژیک این نواحی تعادل دقیقی بین مهار هسته ها از طریق مسیر مستقیم و تحریک آنها از طریق مسیر غیر مستقیم ضروری است [۳۶, ۶].

مطالعات اخیرعنوان کرده اند که از دست رفتن نورونهای دوپامینی جسم تیره متراکم[4] به استریتوم در بیماران مبتلا به پارکینسون باعث افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم می شود تا مسیر مستقیم. در نتیجه افزایش اثر مهاری خروجی از گلبوس پالیدوس داخلی و جسم تیره رتیکولار باعث کاهش فعالیت مسیر تالاموس– کورتکس گشته و منجر به علائم حرکتی مربوط به بیماری پارکینسون می شود. بنابراین عوامل

1. Substantia nigra pars reticulata
2. Internal globus pallidus
3. Subthalamic nucleus
4. Substantia nigra compacta

www.SID.ir

Archive of SID

فارماکولوژیک کـه انتقـال سیناپسـی خـالص را در مسـیر غیـر مستقیم کاهش دهند، برای درمان علائـم بیمـاری پارکینسـون مفید خواهند بود. علاوه بر این عنوان شـده اسـت کـه کـاهش انتقال سیناپسی از طریق مسیر غیر مستقیم از طریق کاهش اثر تحریکی بیش از حـد روی نورونهـای دوپامینرژیـک پیشـرفت بیماری پارکینسون را نیز کند می سازد [۶].

مطالعات ایمینوهیستوشیمیایی نشان داده است کـه گیرنـده های mGluR4 به مقدار زیادی در ترمینالهای پیش سیناپسـی استطاله های استریتوم به گلبوس پالیدوس خـارجی کـه اولـین سیناپس در مسیر غیر مستقیم می باشد، وجود دارنـد. از طرفـی مطالعـات Patch-calmp نشـان داده اسـت کـه فعـال شـدن mGluR4 باعث کاهش قابل ملاحظه ای در انتقال سیناپسـی در این سیناپس بسیار مهم مـی شـود. در سـالهای اخیـر یـک افزایش دهنده اثر mGluR4 تحـت عنـوان PHCCC کشـف شده است که مستقیما mGluR4 را فعال نمی کند بلکه فعـال شدن این گیرنده بوسیله گلوتامات یا L-AP4 (آگونیست گـروه III گیرنده های mGluR) را به میزان زیادی افزایش می دهد. جالب توجه اینکه اثر mGluR4 را در سـیناپس اسـتریتوپالیدال نیز افزایش می دهد و اثرات ضد پارکینسونی قابل ملاحظهـای را در مدلهای موش مبتلا به پارکینسون پـس از تزریـق داخـل بطن مغز نشان داده است.

قابل ذکر است که اثرات ضد پارکینسونی آن با اثـرات ضـد پارکینسونی L-DOPA و اگونیست های دوپامین برابری کرده اسـت. بنـابراین اگونیسـت هـا و افـزایش دهنـده هـای اثـر mGluR4 ترکیبـات هیجـان انگیـزی بـرای کـاهش علائـم پارکینسون می باشند [۳۰, ۲۲, ۶].

افزایش دهنده های اثر mGluR4 علاوه بر درمان علائـم پارکینسون روند پیشرفت این بیماری را نیـز کنـد مـی سـازند. تحقیقات نشان داده اسـت کـه تزریـق سیسـتمیک PHCCC تخریب نورونی جسم تیره به استریتوم را در موشهایی که در اثر MPTP به پارکینسون مبتلا شده اند، کاهش داده است. به نظر می رسد افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم نه تنها در اختلالات حرکتی نقـش دارد، بلکـه در آسـیب نورونهـای دوپامینیرژیـک جسم تیره متراکم نیز در اثـر سـمیت تحریکـی دخالـت داشـته باشد. زیرا استطاله های نورونهای گلوتاماتی اسـتریتوم هـم بـه هسـته هـای خروجـی عقـده هـای قاعـده ای رفتـه و هـم در نورونهای دوپامینرژیک جسم تیره وجود دارد [۵۷].

گیرنده های گروه I، mGluR نیز در سراسر سیستم عقـده قاعده ای حضور دارند و فعالیت بخشهای مختلـف ایـن مسـیر حرکتی را تنظیم می کنند. بـه همـین دلیـل بعضـی مطالعـات عنـوان کـرده انـد کـه اسـتفاده از آنتاگونیسـت هـای گـروه I، mGluR بخصوص آنتاگونیست های، mGluR5 ممکن است در درمان بیماری پارکینسون مفید باشند.

گیرنده های mGluR5 در غشای پس سیناپسی با گیرنـده های A_{2a} آدنوزین، دوپامین و NMDA ، بهمراه یکدیگر قـرار گرفتـه انـد و سـنتز پـروتئین موضـعی و ترجمـه mRNA در سیناپس ها را تنظیم می کنند. لذا جایگاه آن به طور ایده آل به نحوی قرار گرفته است کـه پلاستیسـیتی سیناپسـی را کنتـرل می کند. به نظر می رسد که در برخی از اختلالات نورودژنراتیو من جمله بیمار پارکینسون اخـتلال در پلاستیسـیتی سیناپسـی بوقوع پیوندد. لذا تنظیم فارمـاکولوژیکی mGluR5 مـی توانـد بطـور بـالقوه روش درمـانی جدیـدی را بـرای درمـان چنـین اختلالاتی هم بعنـوان درمـان علامتـی و هـم بعنـوان اهـداف محافظت نورونی فراهم کند [۴۴].

دوپامین یک تنظیم پیچیده ای از انتقال سیناپسی گلوتامات را در مدارهای عقده قاعـده ای از طریـق اثـرات مختلـف روی نورونها استریتوپالیدال و استریتونیگرال از طریـق گیرنـده هـای D1, D2 اعمال می کند. در بیماری پارکینسون از دسـت دادن دوپامین باعث عدم تعادل در دیگر نوروترانسمیتمر هـا و عمـدتاً نوروترانسمیترهای تحریکی می شود. با اسـتفاده از تکنیکهـای جدیـد توزیـع mGluR5 در مغـز پرایماتهـا و جونـدگان مـورد ارزیابی قرار گرفته است و اثرات تخریـب اعصـاب دوپـامین در حیوانات مبتلا به پارکینسون بررسی شده است. در این مطالعـه مشخص شد داروهایی که جایگاه هدفشـان گیرنـده mGluR5 می باشد، ممکن است بعنوان رهیافـت جدیـدی بـرای کـاهش انتقال سیناپسی گلوتامات در مواردیکه بطور غیر طبیعی افزایش یافته است، مؤثر باشند. علاوه بر ایـن معلـوم شـده اسـت کـه آنتاگونیست های mGluR5 دارای اثرات درمانی امیـد بخشـی برای درمان دیسکنزی L-DOPA نیز می باشند. مهار گیرنـده هایmGluR5 نقش مهمی در بهبودی علائـم پارکینسـون در حیوانات آزمایشگاهی که بطور تجربی بـه بیمـاری پارکینسـون مبتلا شده اند چه بصورت درمان تکی و چه بصورت ترکیب بـا

www.SID.ir

Archive of SID

دوز پائین L-DOPA داشته است. در واقع آنتاگونیست mGluR5 یعنی ترکیب MPEP اختلال حرکتی را از طریق برگرداندن فعالیت هسته زیر تالاموس و جسم تیره متراکم از حالت بیش فعال به حالت طبیعی بهبودی می بخشد. L-DOPA هم فعالیت دوپامین را در سطح استریتوم به حالت طبیعی بر می گرداند. واکنش متقابل بین گیرنده های mGluR5 و NMDA نیز در چنین اثراتی دخالت دارد [۵۶, ۴۴, ۸].

اختلالات اضطراب: درمان اختلالات اضطراب به مقدار زیادی با استفاده از بنزودیازپین ها مثل دیازپام صورت می گیرد که اثرات درمانی محدودی داشته و از طرفی اثرات جانبی زیادی نظیر اختلال حافظه، سوء مصرف و وابستگی فیزیکی را بهمراه دارد. لذا نیاز به گسترش درمانهای جدید با اثرات جانبی کمتر کاملا احساس می شود. یکی از این درمانها اگونیست های گروه II، mGluR می باشد. گیرنده های مذکور عمدتا در غشای پیش سیناپسی در نواحی کورتکس، تالاموس، استراتوم، آمیگدالا و هیپوکامب قرار دارند که عمدتا بعنوان کاهش دهنده اثرات گلوتاماتی در سیناپس به کار می روند. اعتقاد بر این است که این نواحی مغز نسبت به سایر نقاط دستگاه عصبی مرکزی نقش مهمی را در اختلالات اضطراب بعهده دارند. به نظر می رسد که فعالیت زیاد نوروترانسمیتر گلوتامات در این نواحی در پاتوژنز اضطراب و ترس دخالت دارد [۳۳, ۵]. بدلیل حضور گیرنده های گروه II، mGluR در بخش پیش سیناپسی این نواحی اگونیست های آن با کاهش اثر گلوتامات می توانند رفتارهای اضطراب را کاهش دهند.

یکی از مهمترین و اولین اگونیست های گروهII، mGluR که بوسیله جیم مون و همکارانش در کمپانی داروسازی الی لیلی[1] تولید شد، LY354740 بود [۴۶]. این ترکیب یک آنالوگ گلوتامات است که از طریق خوراکی قابل مصرف بوده و در حد نانومولار زیرواحدهای mGluR2, mGluR3 را تحت تاثیر قرار می دهد. ترکیب مذکور هم در رات و هم در انسان علائم اضطراب را بهبودی بخشید و اثرات جانبی ناچیزی را بهمراه داشت [۶]. با این حال LY354740 هنوز کارایی لازم را نداشت و از طرفی قابلیت دسترسی حیاتی آن از طریق خوراکی پایین بود. برای حل این مشکل کارکنان الی لیلی پیش دارویی را تولید کردند تا قابلیت دسترسی حیاتی را افزایش دهند. این پیش دارو LY544344 بود که به صورت فعال از دیواره روده جذب گردش خون گشته و در آنجا متابولیزه و تبدیل به ماده فعال LY354740 می شود. تخمین زده می شود که در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی در اثر این پیش دارو قابلیت دسترسی حیاتی LY354740 به میزان ۸۵ درصد افزایش یابد، در حالیکه به هنگام تجویز خوراکی خود این دارو فقط حدود ۱۰ درصد آن جذب می شود. مطالعه پیشدارو در موش و انسان، اثرات ضد اضطراب رضایت بخشی را نشان داده است و به طور معنی داری دوز دارو نیز کاهش یافته است. با این حال آزمایشات کلینیکی بیشتری می بایست انجام گیرد تا میزان موثر بودن این ترکیب در درمان اختلالات اضطراب سنجیده شود [۹, ۶].

دو ترکیب دیگر نیز بوسیله کمپانی الی لیلی بعنوان فعال کننده mGluR2 تحت عناوین LY487379 و BINA معرفی شده است. این ترکیبات به مقدار زیادی فعال کننده های انتخابیmGluR2 هستند و اثر ناچیزی روی mGluR3 یا سایر زیرواحدهای mGluR دارند. به همین دلیل ترکیبات مذکور ممکن است باعث پیشرفت قابل ملاحظه ای در درمان اختلالات اضطراب گردند [۴۵].

اثر ضد اضطرابی آنتاگونیست های mGluR5: گروه I، گیرنده های mGluR شامل mGluR1 و mGluR5 می باشد که عمدتا در غشای پس سیناپسی قرار گرفته اند و از طریق فسفولیپاز C باعث افزایش آزادسازی کلسیم داخل سلولی می شوند و در نتیجه اثرات تحریکی گلوتامات را تسهیل می کنند. بدلیل حضور فوق العاده زیاد نوروترانسمیتر گلوتامات در مدارهای لیمبیک و بخش قدامی مغز، به نظر می رسد که این مدارها در پاتولوژی اختلالات اضطراب دخالت دارند. از مدتها قبل دانشمندان به این فکر افتادند که آنتاگونیست های گروه I، mGluR ممکن است دارای اثرات درمانی باشند. زیر واحد mGluR5، بویژه در نواحی مغز که در پروسه های احساسی دخالت دارند و تحت عنوان دستگاه لیمبیک خوانده می شود به مقدار زیادی یافت می شود. این نواحی شامل استراتوم شکمی، کورتکس و هیپوکامپ می باشد. زیرواحد مذکور به مقدار زیادی بعنوان نقطه هدف برای تولید و گسترش

1. Eli Lilly

www.SID.ir

Archive of SID

ترکیبات ضد اضطراب جدید مورد مطالعه قرار گرفته است. طی سالهای اخیر آنتاگونیست های انتخابی متعددی برای زیرواحد mGluR5 شناسایی شده است که مهمترین آن SIB-1757 وSIB-1893 می باشد ولی بدلیل خواص شیمیایی آنها هیچکدام از این ترکیبات برای مطالعه در موجود زنده مناسب نبوده است. در سالهای اخیر ترکیب دیگری که آنتاگونیست قویmGluR5 می باشد و از لحاظ ساختمانی مشتق نزدیکی از ترکیبات فوق می باشد تحت عنوان MPEP فراهم شده است. MPEP در آزمایشات روی مدلهای حیوانی اثرات ضد اضطراب مطلوبی را نشان داد [۵۸, ۱۴, ۶].

تلاش برای افزایش اثر MPEP در آزمایشات حیوانی باعث کشف آنالوگی از MPEP بنام MTEP گردید که به هنگام تزریق داخل صفاقی در راتها نسبت به MPEP پنج بار اثرات ضد اضطراب قویتری را نشان داد. MTEP اثرات ضد اضطراب شبیه به دیازپام نشان داد و از طرفی اثرات جانبی آن هم بسیار کمتر از دیازپام بود. در زمان کشف MTEP مشتقات ساختمانی دیگری ازMTEP نیز بدست آمد که از طریق خوراکی قابلیت دسترسی حیاتی مناسبی داشت و اثرات ضد اضطراب مطلوبی را هم به همراه داشت [۱۵].

در اواخر دهه ۱۹۷۰ بوسیله آزمایشگاههای مک نیل[1] ترکیبی بنام فنوبام[2] بعنوان ترکیب ضد اضطراب غیر بنزودیازپینی تولید گشت. اگرچه در آن زمان مکانیسم اثر آن شناخته نشده بود اما این ترکیب در آزمایشات کلینیکی متعددی مورد آزمایش قرار گرفت و نتایج آن نشان داد که در انسانهای مبتلا به اضطراب دارای اثرات درمانی مطلوبی بوده است. بعدا مطالعات پورتر و همکاران نشان داد که فنوبام آنتاگونیست قوی mGluR5 می باشد و محل اتصال آن با محل اتصال MPEP یکسان می باشد [۴۰]. فنوبام از این جهت که اولین آنتاگونیست mGluR5 است که بعنوان ترکیب ضد اضطراب مستقیما در کلینیک بکار رفت، دارای اهمیت زیادی است. با این حال در مرحله دوم آزمایشات کلینیکی مشخص شد که دارای اثرات تحریک کننده روانی است و لذا مطالعات روی آن متوقف شد [۶].

گلوتامات در بیماری صرع: صرع یک اختلال مزمن همراه با تشنجهایی می باشد که سیستمهای ویژه ای را در مغز درگیر می کند. حملات صرع به دو دسته عمده شامل صرع پارسیل (کانونی) و صرع عمومی تقسیم می شوند. صرع پارسیل به یک منطقه از مغز محدود می شود و تشنجهای آن بوسیله گروهی از نورونها که بیش از حد فعال می شوند و فعالیت الکتریکی غیر طبیعی دارند، شروع می شود. اما در صرع عمومی تشنجها در نواحی محدودی شروع می شوند، آنگاه منتشر شده و به صورت عمومی در می آیند و مسیرهای متعدد قشری و زیر قشری مغز را درگیر می کنند. داروهای خط اول ضد صرع می توانند بسیار موثر باشند ولی نسبت قابل توجهی از بیماران دارای تشنجهایی هستند که به داروها ضد صرع سنتی که عمدتاً از طریق کانالهای یونی یا گیرنده های پس سیناپسی عمل می کنند مقاوم هستند [۴۲, ۲۹]. مقاومت بعضی بیماران به داروهای ضد صرع اولیه و اثرات جانبی مربوط به آنها باعث شده است که درمانهای جدیدی که روی مولکولهای هدف جدیدی کار می کنند مورد توجه محققین قرار گیرند.

گیرنده های mGluR دارای نقش تنظیم کننده روی سایر نوروترانسمیترها هستند و به دلیل تاثیر از طریق پروتئین G و سیستمهای پیک دوم مدت اثرشان نسبت به گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات بیشتر می باشد [۴۸]. با توجه به اینکه اطلاعات محدودی در مورد نقش گیرنده های mGluR در صرع ابسنس (پتیت مال) می باشد به مقدار بیشتری نقش گیرنده های مذکور را در این نوع صرع بررسی می کنیم.

گیرنده های mGluR و صرع پتیت مال: صرع پتیت مال فرمی از صرع است که حملات آن بصورت ناگهانی با از دست دادن هوشیاری بمدت کوتاه و توقف اعمال رفتاری همراه می باشد. بیشترین گروه سنی را که تحت تاثیر قرار می دهد اطفال هستند که از سن ۳–۵ سالگی شروع می شود و تا زمان بلوغ ادامه پیدا می کند. طی این تشنجها در انسان و مدلهای حیوانی، تالاموس و کورتکس با یکدیگر با فرکانس ۳ هرتز بصورت تخلیه نیزه و موج[3] (SWD) دچار تشنج می شوند که بوسیله انسفالوگرام قابل ثبت می باشد [۲۹, ۲].

1. McNeil
2. Fenobam

3. Spike and wave discharge (SWD)

www.SID.ir

Archive of SID

در مورد گروه I گیرنده های mGluR گیرنده های MGluR1 در نواحی دریافت کننده قشر مغز روی سلولهای تقویت کننده تالاموس و سلولهای هسته رتیکولار تالاموس[1] (TRN) قرار دارد در حالیکه mGluR5 روی اینترنورونهای موضعی موجود در تقویت کننده های تالاموس یافت می شود.

آنتاگونیست های mGluR1، Ly367385 و AIDA به طور موثری فعالیت SWD در یک مدل موش ژنتیکی مبتلا به صرع غایب با جهش در زیر واحد β4 کانال کلسیمی فعال شده با ولتاژ بالا را مهار کرد [۱۰, ۲]. همچنین گزارش شده است MPEP آنتاگونیست mGluR5 نیز SWD را در این موشها مهار کرده است. MPEP علاوه بر اثر آنتاگونیستی روی mGluR5 روی گیرنده های NMDA هم اثر آنتاگونیستی دارد. بنابراین تفسیر نتایج MPEP مشکل می باشد، زیرا خود مهار گیرنده NMDA می تواند SWD را کاهش دهد. این یافته ها کاربرد آنتاگونیست های mGluR1 را درمان تشنجهای پتیت مال تأیید می کند اما نقش بالقوه mGluR5 همچنان نا مشخص باقی می ماند [۲۴, ۲].

در مورد نقش درمانی گروه mGluR II روی فعالیت SWD در موجود زنده نتایج متضادی گزارش شده است. در سال ۲۰۰۱ moldrich و همکاران دریافتند که تجویز اگونیست های گروه mGluR II شامل Ly379268 یا Ly389795 داخل بطن مغز فعالیت SWD را در موشهای lh/lh کاهش می دهد. با این حال مطالعه در حیوانات WAG/Rij مدل ژنتیکی صرع غایب در رات نشان داده است که Ly379268 تعداد SWD را افزایش می دهد و دوز بالای آنتاگونیست گروه mGluR ,II، یعنی ترکیب Ly341495 فعالیت SWD را کاهش داده است. همچنین الکساندر و گادوین در سال ۲۰۰۶ عنوان کردند که اثر Ly341495 ممکن است ناشی از مهار سایر گیرنده های mGluR باشد [۲۸, ۲].

عنوان شده است که گروه III گیرنده های mGluR دارای نقش محافظت کننده سلولهای عصبی هستند، اگر چه به نظر می رسد که زیر واحد mGluR4 دارای اثر پیش تشنجی می باشد. تزریق L-AP4 اگونیست گروه III در TRN تشنجهای ایجاد شده بوسیله آنتا گونیست ها $GABA_A$ را تشدید کرده است و آنتاگونیست های mGluR4، در برابر این تشنجها محافظت کرده است [۵۲]. بعلاوه موشهای فاقد mGluR4 نسبت به تشنجهای غایب ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست های $GABA_A$ مقاوم بوده اند. از آنجایی که موشهای فاقد mGluR4 به آنتاگونیست های $GABA_A$ مقاوم بوده اند نتیجه می گیریم که mGluR4 مهار داخل سلولی TRN بوسیله $GABA_A$ را تنظیم می کند. لذا آنتاگونیست های $GABA_A$ تشنجهای غایب را با جلوگیری از اثرات مهاری داخل TRN ایجاد می کنند. این موشها نسبت به تشنجها ایجاد شده بوسیله GHB یا اگونیست $GABA_B$ مقاوم نیستند و میکروتزریقهای CPPG در TRN موشهای نژاد وحشی باعث همان محافظتی شده است که در موشهای فاقد گیرنده mGluR4 دیده شده است. بنابراین اگونیست های mGluR4 از طریق ممانعت از سلولهای TRN ممکن است فعالیت SWD را افزایش دهد. مطالعات نقش سایر گیرنده های گروه III نظیر mGluR7,8 در فعالیت SWD محدود بوده است، زیرا اگونیست های اختصاصی این گیرنده ها چندان در دسترس نمی باشد [۵۲, ۲].

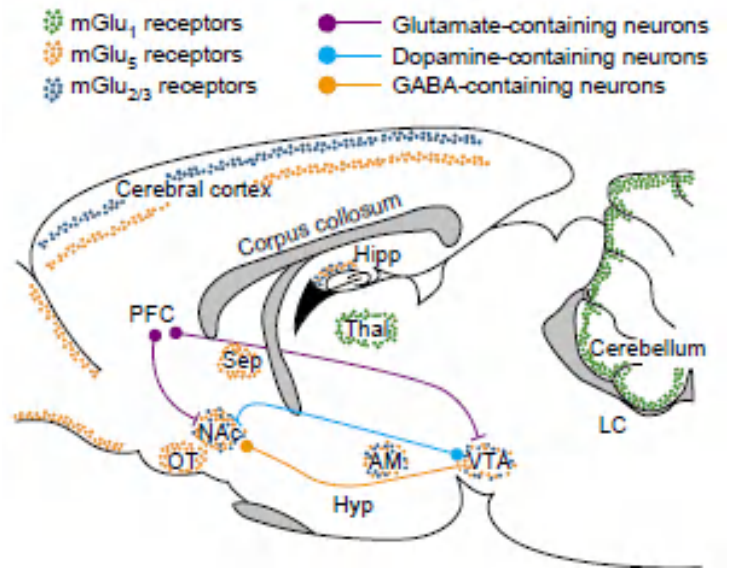
گیرنده های mGluR و سوء مصرف مواد: بروز علائم مثبت و منفی در اثر مصرف و یا ترک مواد مخدر باعث تحریک شدید افراد برای مصرف اجباری آنها می گردد. شواهد قابل توجهی وجود دارد که گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات نقش مهمی در تنظیم این رفتار دارند [۶۱, ۱۹]. بعلاوه در سالهای اخیر تحقیقات مختلفی صورت گرفته است تا نقش گیرنده های mGluR را نیز در این زمینه کشف کنند.

گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات که مسئول اثرات آهسته انتقال سیناپی گلومات هستند، در دستگاه لیمبیک و نواحی قشر مغز که در اعتیاد به مواد مخدر نقش دارند، توزیع شده اند (تصویر شماره ۲). شواهد زیادی وجود دارد که بسیاری از اثرات اعتیاد آور مواد مخدر را گیرنده های mGluR تنظیم می کنند. بویژه گروه I گیرنده های mGluR نقش مهمی در تنظیم اثرات اجبار به مصرف مجدد مواد مورد سوء مصرف دارد. گروه II گیرنده های mGluR نیز در سازگاریهای سیناپسی که در پاسخ به مواجه شدن مزمن به مواد مخدر رخ می دهد، موثر بوده و در اثرات رفتاری که به هنگام ترک مصرف این مواد بروز می کند، دخلت دارند. بعنوان مثال اگونیست های گروه

1. Thalamic Reticular nucleus

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲- تصویر شماتیک مغز موش صحرایی: نواحی مغز و مسیرهای نوروترانسمیتری که اثرات سوء مصرف مواد را بر عهده دارند و توزیع گیرنده های mGluR1 و mGluR5 و mGluR2,3 را در این نواحی مغز نشان می دهد. نورونهای حاوی دو پامین از تگمنتوم شکمی (VTA) منشاء می گیرند و به طرف نواحی مختلف مغز از جمله نوکلئوس اکامبنس (NAC) می روند. به نظر می رسد افزایش فعالیت نوروترانسمیتر دوپامین که در اثر سوء مصرف مواد در فیبرهای تگمنتوم شکمی به نوکلئوس اکامبنس اتفاق می افتد، نقش مهمی در تنظیم اثرات اجبار به مصرف مجدد مواد مورد سوء مصرف دارد. نورونهای حاوی نوروترانسمیتر مهاری GABA از نوکلئوس اکامبنس به تگمنتوم شکمی بر می گردند و نقش مهمی درتنظیم نوروترانسمیتری مزواکامبنس بازی می کنند. نورنهای حاوی گلوتامات از کورتکس پری فرونتال (PFC) منشاء می گیرند و به طرف نوکلئوس اکامبش و تگمنتوم شکمی حرکت می کنند. افزایش سیستم نوروترانسمیتری گلوماتات در نوکلئوس اکامبنس ممکن است در برگشت به مصرف دارو طی دوره ترک دارو دخالت داشته باشد (اقتباس از رفرانس شماره ۲۱).

AM: آمیگدالا، Hipp: هیپوکامپ، Hyp: هیپوتالاموس، LC: لوکوس سرولئوس، OT: جوانه بویایی، Sep: سپتوم، Thal: تالاموس.

mGluR II، اثرات ترک اعتیاد تعدادی از مواد مورد سوء مصرف نظیر الکل، کوکائین و هروئین را کاهش داده اند [۱۹]. مطالعات نشان داده است که تجویز مکرر کوکائین باعث افزایش میزان گلوتامات در بخش کلیدی انعام و پاداش مغز یعنی نوکلئوس اکامبنس می شود. لذا ممکن است با فعال سازی گیرنده های mGluR پیش سیناپسی یا مهار گیرنده های mGluR پس سیناپسی که تنظیم آزادسازی گلوتامات را بعهده دارند، بتوانیم با اثرات تجویز مکرر کوکائین مقابله کنیم. mGluR5 به مقدار زیادی در نوکلئوس اکامبنس وجود دارد و تجویز تکراری سیستمیک کوکائین میزان mRNA این زیرواحد را در نوکلئوس اکامبنس افزایش می دهد. جالب توجه است که موشهای فاقد ژن mGluR5 در برابر کوکائین، پاسخهای تیپیک افزایش فعالیت لکوموتور را نشان نداده اند. ویژگیهای تمایل به مصرف مجدد کوکائین در این موشهای جهش یافته وجود نداشته است. ترکیب MPEP که آنتاگونیست mGluR5 می باشد نیز بصورت وابسته به دوز مصرف کوکائین را در موشهای وحشی کاهش داده است [۲۷, ۱۲].

بر اساس این مطالعات آنتاگونیست های mGluR5 یا اگونیست های گروه II، mGluR رهیافتهای امیدوارکننده جدیدی را برای درمان سوء مصرف مواد و ترک اعتیاد فراهم می کنند.

در اوایل دهه ۱۹۵۰ Olds و Milner کشف کردند راتها توانایی آن را دارند که بعضی از نواحی مغزشان را بصورت خود تحریکی الکتریکی به کار اندازند [۳۴]. براساس این مشاهدات و یافته های بعدی مشخص شد که خود تحریکی داخل مغزی[1] (ICSS) به طور مستقیم مدارهای انعام و پاداش را تحریک می کند. حداقل جریانی که باعث رفتار خود تحریکی داخل مغزی می شود تحت عنوان آستانه تحریک ICSS خوانده می شود و بعنوان معیار دقیقی برای عملکرد انعام و پاداش مغز به کار می رود. پس از آن مشاهده شد که تجویز حاد مواد مورد سوء مصرف شامل تحریک کننده های روانی حرکتی، تریاکها و نیکوتین آستانه تحریک ICSS را کاهش می دهند. این کاهش

1. Intracranial self-stimulation (ICSS)

www.SID.ir

Archive of SID

آستانه تحریک ICSS ایجاد شده بوسیله مواد مورد سوء مصرف باعث افزایش عملکرد انعام و پاداش در مغز شده و بخش اعظم اثرات رضایت بخش این مواد را بهمراه دارد [۲۱].

اولین بار Taber و Fibiger در سال ۱۹۹۵نشان دادند که گیرنده های mGluR ممکن است در تنظیم رفتار ICSS نقش داشته باشند. در مطالعه آنها وقتی دوزهای کم (100µm)، اگونیست وسیع الطیف گیرنده های mGluR یعنی ترکیب ACPD در نوکلئوس اکامبنس راتها تجویز شد، میزان پایه آزادسازی دوپامین در نوکلئوس اکامبنس کاهش یافت، در حالیکه دوز بالاتر آن (1mM) آزادسازی دوپامین در این ناحیه را افزایش داد. مهمتراینکه دوز پایین تر ACPD آزادسازی دوپامین در این ناحیه را بعد از تحریک الکتریکی کورتکس پری فرونتال یا ناحیه تگمنتوم شکمی مهار کرد. در واقع این نواحی مغز رفتار خود تحریکی را تقویت می کنند. اطلاعات فوق نشان می دهند که گیرنده های مختلف mGluR ممکن است عملکرد مرکز انعام و پاداش مغز را به روشهای متفاوتی تنظیم کنند [۵۵]. در سالهای اخیر نشان داده شده است که اگونیست گیرنده های مهاری گروه II متابوتروپیک گلوتامات، ترکیب Ly314582، آستانه تحریک ICSS را بالا می برد. براساس این مشاهدات احتمالاً گیرنده های گروه II، mGluR عملکرد انعام و پاداش مغز را به طور منفی تنظیم می کنند. ولی در مورد mGluR5 آنتاگونیست انتخابی آن یعنی ترکیب MPEP آستانه تحریک ICSS را افزایش داده است لذا این گیرنده احتمالاً عملکرد انعام و پاداش مغز ر به طور مثبت تنظیم می کند [۲۱, ۲۰].

براساس یافته های فوق به نظر می رسد که مواد مورد سوء مصرف می توانند عملکرد انعام و پاداش مغز را با افزایش انتقال سیناپسی گلوتامات تسهیل کنند. این اثر از طریق کاهش فعال شدن گیرنده های مهاری پیش سیناپسی mGluR2,3 یا افزایش اثرات گیرنده های پس سیناپی mGlu5 صورت می گیرد به هر حال ترکیب Ly314582 اگونیست گیرنده های mGlu2,3 که به تنهایی آستانه های تحریک ICSS را بالا می برد، اثر کاهش آستانه تحریک ناشی از تجویز حاد نیکوتین را مهار نمی کند. آنتاگونیست گیرنده mGluR5 یعنی ترکیب MPEP نیز که آستانه تحریک ICSS را افزایش می دهد، نتوانسته است اثرات کاهش دهنده آستانه تحریک نیکوتین یا کوکائین را کاهش دهد. این اطلاعات نشان می دهد که اگر چه گیرنده های mGluR2,3 و mGluR5 نقش مهمی در تنظیم عملکرد پایه انعام و پاداش دارند ولی نیکوتین و کوکائین آستانه تحریک ICSS را از طریق مکانیسمی مستقل از این گیرنده ها کاهش می دهند [۲۱].

جالب توجه اینکه آنتاگونیست گیرنده mGluR1 ، BAY367620 کاهش آستانه ها تحریکی ICSS که بعد از تجویز حاد دیزوسیپلین[1] مشاهده شده است را مهار کرده است. دیزوسیپلین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می باشد که عملکرد انعام و پاداش مغز را افزایش می دهد. با این حال آستانه های پایه ICSS بوسیله BAY367620 تحت تأثیر قرار نمی گیرد [۳۶] بنابراین امکان دارد که گیرنده های mGluR2, 3 و mGluR5 عملکرد پایه انعام و پاداش مغز را تنظیم می کنند در حالیکه گیرنده mGluR1 به طور انتخابی افزایش-های ایجاد شده بوسیله مواد در عملکرد پاداش مغز را تنظیم می کنند [۱۶].

بحث

بدلیل پراکندگی وسیع انواع مختلف گیرنده های mGluR و دخالتشان در طیف وسیعی از فعالیتهای دستگاه عصبی مرکزی، گیرنده های مذکور بعنوان جایگاههای هدف مناسبی برای گسترش انواع ترکیبات درمانی که بتوانند بسیاری از اختلالات روانی و عصبی را درمان کنند، مطرح هستند. تحقیقات مختلف نشان داده است که اگونیست های گروه II و گروه III گیرنده های mGluR از طریق کاهش آزادسازی گلوتامات و تاثیر پیش سیناپسی می توانند اثر محافظت کننده نورونی داشته باشند در حالیکه اگونیست های گروه I ممکن است منجر به سمیت تحریکی شوند. در حال حاضر پیشرفت قابل ملاحظه ای در تولید اگونیست های انتخابی که مستقیما روی گیرنده های مختلف mGluR اثر می کنند، بوقوع پیوسته است. تعدادی از این ترکیبات به مرحله آزمایشات بالینی هم رسیده اند که نتایج رضایت بخشی را در درمان بعضی از اختلالات عصبی نشان داده اند. مهمترین آن استفاده از

1. Dizocipline

www.SID.ir

Archive of SID

اگونیست های گروه II گیرنده های mGluR برای درمان اضطراب و اگونیست های دارای قدرت انتخابی بالا برای گیرنده های mGluR 2/3 نظیر LY2140023 برای درمان علائم مثبت و منفی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بدون عوارض جانبی نظیر افزایش پرولاکتین و افزایش وزن بدن بوده است. افزایش دهنده های اثر گیرنده mGluR4 در مدلهای حیوانی علاوه بر درمان علائم بیماری پارکینسون، روند گسترش بیماری را نیز کند ساخته است و اگونیست های گروه II وIII در درمان مدلهای حیوانی صرع نتایج رضایت بخشی داشته است. علاوه بر این بسیاری از اثرات اعتیاد آور مواد مورد سوء مصرف را گیرنده های mGluR کنترل می کنند بنابراین لیگاند های گیرنده های مذکور در درمان سوء مصرف مواد و ترک اعتیاد مثمر ثمر خواهند بود. نتیجتا اینکه پیشرفت دانش ما در باره اثرات فیزیولوژیک و عملکرد های اختصاصی گیرنده های mGluR و تولید لیگاندهای اختصاصی تر این گیرنده ها نوید بخش یافتن ترکیبات کارآمدتر برای درمان بسیاری از بیماریهای دستگاه عصبی می باشد و باعث پیشرفت چشمگیری در نوروفارماکولوژی خواهد گشت.

References

[1] Adamchik Y, and Baskys A, Glutamate -mediated neuroprotection against N-methyl-D-aspartate toxicity: a role for metabotropic glutamate receptors. ***Neurosci*** 99 (2000) 731-736.

[2] Alexander GM, and Godwin DW, Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. ***Epilepsy Res*** 71 (2006) 1-22.

[3] Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AL, and Conn PJ, Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiate NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. ***J Nrurosci*** 20 (2000) 7871-7879.

[4] Baskys A, and Blaabjerg M, Understanding regulation of nerve cell death by mGluRs as a method for development of successful neuroprotective strategies. ***J Neurol Sci*** 229 (2005) 201-209.

[5] Bergnik V, van Megan HJ, and Westenberg H G, Glutamate and anxiety, Annu. Rev. Eur. ***Neuropsycopharmacol*** 14 (2004) 175-183.

[6] Brady AE, and Conn PG, Metabotropic glutamate receptor ligands as novel therapeutic agents, In: Gereau R.W., and Swanson G.T., editors. ***The glutamate receptors*** Humana Press (2008) p: 529-564.

[7] Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, Roche K, Barnes CA, Huganir L, et al, Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. ***Nature*** 386 (1997) 284-288.

[8] Breysse N, Amarlic M, and Slain P, Metabotropic glutamate 5 receptor blockade alleviate akinesia by normalizing activity of selective basal-ganglia structures in parkinsonian rats. ***J Neurosci*** 28 (2003) 8302-8309.

[9] Bueno AB, Collado I, de Dois A, Dominguez C, martin JA, Martin LM, et al, Dipeptides as effective prodrugs of the uunatural amino acid (+)-2-aminobicyclo [3.1.0] hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740), a selsctive group II metabotropic glutamate receptor agonist. ***J Med Chem*** 48 (2005) 5305-5320.

[10] Burges DL, Jones JM, Meisler MH, and Nobles JL, Mutation of the Ca2+ channel beta subunit gene Cchb4 is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. ***Cell*** 88 (1997) 385-392.

[11] Cartmell J, Monn JA, and Schoepp DD, The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus d-amphetamine motor behaviors in rats. ***J Pharmacol Exp Ther*** 29 (1999) 161-170.

[12] Chiamulera C, Eddina-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, et al, Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. ***Nat Neurosci*** 4 (2001) 873-874.

[13] Chung SC, Bianchi R, Kim D, Shin SH, Wong RK, Group I metabotropic glutamate receptors elicit epileptiform discharges in the hippocampus through PLCbeta1 signaling. ***J Neurosci*** 21 (2001) 6387-6394.

[14] Conn PJ, and Pin GP, Pharmacology and function of metabotropic glutamate receptors. ***Annu Rev Pharmacol Toxicol*** 37 (1997) 205-237.

www.SID.ir

[15] Cosford ND, Tehrani L, Roppe J, Schweiger E, Smith ND, Anderson J, et al, 3-[(2-methyl-1-3-thiazol-4-yl) ethynyl]-pyridine (MTEP): a potent and highly selective metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist with anxiolytic activity. ***J Med Chem*** 46 (2003) 204-206.

[16] De Vry J, Hovarth E, and Schreiber R, Neuroprotective and behavioral effects of the selective metabotropic glutamate mGlu (1) receptor antagonist BAY367620. ***Eur J Phrmacol*** 428 (2001) 203-214.

[17] Farooqui A, Ong WY, and Horrochs L, Neurochemical aspects of excitotoxicity, Publisher: Spriger-verlag NewYork ***Chapter7*** (2008) 137-160.

[18] Gonzalez-Maeso G, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, Lopez-Gimenez JF et al, Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. ***Nature*** 452 (2008) 93-97.

[19] Kalvias PW, and Volkow ND, The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. ***Am J Psychiatry*** 162 (2005) 1403-1413.

[20] Kenny PJ, Group II metabotropic and?- amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/ kinate glutamate receptors regulate the deficit in brain reward function associated with nicotine withdrawal in rats, ***J Pharmacol Exp Ther*** 306 (2003) 1068-1076.

[21] Kenny PJ, and Markou A, The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. ***Trends Pharmacol Sci*** 25 (2004) 265-272.

[22] Kew JNC, and Kemp JA, Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. ***Psychopharmacology*** 179 (2005) 4-29.

[23] Lau A, and Tymianski M, Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. ***Eur J Physiol*** 460 (2010) 525-542.

[24] Lojkova D and Mares P Anticonvulsant action of an antagonist of metabotropic glutamate receptors mGluR5 MPEP in immature rats. ***Neuropharmacol*** 49 (2005) 219-229.

[25] Maiese K, Greenberg R, Boccone L, and Swiriduk M, Activation of the metabotropic glutamate receptor is neuroprotective during nitric oxide toxicity in primary hippocampal neurons of rat. ***Neurosci Lett*** 194 (1995) 173-176.

[26] Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF, and Conn PJ, Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. **J Neurosci** 21 (2001) 5925-5934.

[27] Mcgeehan AJ, and Olive MF, The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs of abuse. ***Synapse*** 47 (2003) 240-242.

[28] Moldrich RX, Jeffrey M, Talebi A, Beart PM, Chapman AG, and Meldrum BS, Anti-epileptic activity of group II metabotropic glutamate receptor agonists (-)-2oxa-4-aminobicyclo [3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate (LY379268) and (-)-2-thia-4-aminobicyclo [3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate (LY389795). ***Neuropharm*** 41 (2001) 8-18.

[29] Mycek MJ, Harvey RA, and Champe PC, ***Lippincott's illustrated reviews, Pharmacology***. Translated to Persian by Sarahroodi S., 2nd edition Teimoorzadeh publication, Tehran, Iran (2003) P: 170-175.

[30] Neugebauer V, Group III metabotropic glutamate receptors (mGlu4, mGlu6, mGlu7, and mGlu8) In: Gereau R.W., and Swanson G.T., editors. ***The glutamate receptors***, Humana Press, (2008) p: 489-508.

[31] Niswender CM, and Conn PJ, Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. ***Annu Rev Pharmacol Toxicol*** 50 (2010) 295-322.

[32] Nordquist RE, Steckler T, Wettstein JG, Mackie C, and Spooren W, Metabotropic glutamate receptor modulation, translational methods and biomarkers: relationship with anxiety. ***Psychopharmacol*** 199 (2008) 389-402.

[33] Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, and Mizuno N, Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2 in the central nervous system of the rat. ***Neurosci*** 53 (1993) 1009-1018.

[34] Olds J, and Milner PM, Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. ***J Comp Physiol Psychol*** 47 (1954) 419-427.

[35] Olney JW, Fuller T, and de Gubareff T, Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainite treated rats. ***Brain Res*** 176 (1979) 91-100.

[36] Ossowska K, Konieczny J, Wardas J, Golembiowska K, Wolfarth S, and Pile A, The role of striatal metabotropic glutamate receptors in Parkinson's disease. ***Amino Acids*** 23 (2002) 193-198.

[37] Patil ST, Zhang L,, Martenyi F, Lowe ST, Jachson KA,

www.SID.ir

Archive of SID

Andreev BV, et al, Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomaized phase 2 clinical trial. ***Nature Medicine*** 13 (2007) 1102-1107.

[38] Pinheiro PS, and Mulle C, Presynaptic glutamate receptors: physiological functions and mechanisms of action. ***Nat Rev Neurosci*** 9 (2008) 423-436.

[39] Pisani A, Gubellini P, Bonsi P, Conquet F, Picconi B, Centonze D, et al, Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the potentiation of NMDA responses in medium spiny striatal neurons. ***Neurosci*** 106 (2001) 579-587.

[40] Porter RH, jacschke G, Spooren W, Ballard TM, Buttelmann B, Kolczewski S, et al, Fenobam: a clinically validated nonbenzodiazpine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. ***J Pharmacol Exp Ther*** 315 (2005) 711-721.

[41] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, and Moore PK, ***Pharmacology***, 5th edition, Churchill Livingston, UK, (2003) 490-502.

[42] Rogawski MA, and Loscher W, The neurobiology of antiepileptic drugs. ***Nat Rev Neurosci*** 5 (2004) 553-564.

[43] Salt TE, and Binns KE, Contribution of mGlu1 and mGlu5 receptors to interactions with NMDA receptor-mediated responses and nociceptive sensory responses of rat thalamic neurons. ***Neurosci*** 100 (2000) 375-380.

[44] Sanchez-Pernaute R, and Brownwell AL, Therapeutic exploration of metabotropic glutamate receptor antagonists in Parkinson's disease by positron emission tomography. ***Touch Briefing*** (2009) p: 21-24.

[45] Schaffhauser H, Rowe BA, Morales S, Chavez- Noriega LyR, Tachec C, et al, Pharmacological characterization and identification of amino acids ivolved in the positive modulation of metabotropic glutamate receptor subtype 2. ***Mol Pharmacol*** 64 (2003) 798-810.

[46] Schoepp DD, Wright RA, Levine IR, Gaydos B, and Potter WZ, LY354740, an mGlu2/3 receptor agonist as a novel approach to treat anexity/stress. ***Stress*** 6 (2003) 189-197.

[47] Schroder UH, Optiz T, Jager T, Sabelhaus CF, Breder J, and Reymann KG, Protective effect of group I metabotropic glutamate receptor activation against hypoxic/hypoglycemic injury in rat hippocampal slices: timing and involvement of protein kinase C. ***Neuropharmacol*** 38 (1999) 209-216.

[48] Shahraki A and Stone T W Interactions between adenosine and metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampal slice. ***British J Pharmacol*** 138 (2003) 1059-1068.

[49] Shahraki A, and Stone TW, Blockade of presynaptic adenosine A1 receptor responses by nitric oxide and superoxide in rat hippocampus. ***EurJ Neurosci*** 20 (2004) 719-728.

[50] Shahraki A, and Stone T.W, Longterm potentiation and adenosine sensitivity are unchanged in the AS/AGU protein kinaseCγ-deficient rat. ***Neurosci Lett*** 327 (2002) 165-168.

[51] Shahraki A, Ionotropic glutamate receptors and their role in neurological diseases. ***J Kerman Univ Med Sci*** 17 (2010) 361-378.

[52] Snead OC, Banerjee PK, Burnham M, and Hampson D, Modulation of absence seizures by the GABA (A) receptor: a critical role for metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4). ***J Neurosci*** 20 (2000) 6218-6224.

[53] Stone TW, Adenosine, neurodegeneration and neuroprotection. ***Neurol research*** 27 (2005) 161-168.

[54] Stone TW, and Darlington G, ***Pills, potions, poisons, how drugs work***. Translated to Persian by: Shahraki A., Afrooz pub p (2008) 159-174.

[55] Taber MT, and Fibiger HC, Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. ***J Neurosci*** 15 (1995) 3896-3904.

[56] Turle-Lorenzo N, Breysse N, Baunez C, and Amarlic M, Functional interaction between mGlu5 and NMDA receptors in a rat model of Parkinson's disease. ***Psychopharmacol*** 179 (2005) 117-127.

[57] Valenti O, Mannaioni G, Seabrook GR, Conn J, and Marino MJ, group III metabotropic glutamate receptor mediated modulation of excitatory transmission in rodent substantia nigra pars compacta dopamine neurons. ***J Pharmacol Exp Ther*** 313 (2005) 1296-1304.

[58] Varty GB, Forlani A, Fredduzzi S, Grzelak ME, Guthrie DH, et al, The antinociceptive and anxiolytic-like effects of the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists, MPEP and MTEP, and the mGluR1 antagonist, Ly456236, in rodents: a comparison of efficacy and side effect profiles. ***Psychopharmacol*** 179

www.SID.ir

Archive of SID

(2005) 207-217.

[59] Varty GB, Grill M, Forlani A, Fredduzzi S, Grazelak ME, Guthrie DH, et al, The antinociceptive and anxiolytic-like effects of mGluR5 antagonista, MPEP and Mtep, and the mGluR1 antagonist, LY456236, in rodents: a comparison of efficasy and side-effect profiles. ***Psychpharmacol*** 179 (2005) 207-217.

[60] Wang Q, Yu S, Simonyi A, Sun GY, and Sun AY, Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration. ***Mol Neurobiol*** 31 (2005) 3-16.

[61] Xi Z.X, and Stein EA, Blockade of ionotropic glutamatergic transmission in the ventral tegmental area reduces heroin reinforcement in rat. ***Psychopharmacol*** 164 (2002) 144-150.

[62] Xiao B, Tu CJ and Worley PF, Homer: a link between neural activity and glutamate receptor function. ***Cur Opin Neurobiol*** 10 (2000) 370-374.

www.SID.ir