مروری بر سازوکارهای مولکولی ایجاد وابستگی و نحوهٔ عملکرد ترکیبات با سوء مصرف در نواحی مختلف سیستم عصبی

رویا جاجوندیان*

خلاصه

برخی از مواد صناعی شیمیایی شامل ترکیباتی هستند که می توانند اثرات مختلفی از جمله تضعیف کنندگی، تحریک کنندگی یا توهم زایی در سیستم اعصاب مرکزی اِعمال کنند. این داروها طیف گسترده ای از مواد را در بر می گیرند که عمدتاً به دلیل ایجاد اختلال در ادراک و خلق و خو، به عنوان داروهای روان گردان نیز شناخته می شوند. در این میان نوروپپتیدها محدودهٔ وسیعی از عملکردهای فیزیولوژیک را نظیر انتقال نورونی، نورومدولاسیون و سیگنالینگ هورمونی به عهده دارند. شواهد متعدّدی در خصوص اهمیّت نقش مولکول های سیگنالینگ درون سلولی در سازوکارهای درگیر با اعتیاد در دست است. در این رابطه مشخّص شده پروتئین های سیگنالینگ در بسیاری از پدیده های مرتبط با اعتیاد از جمله تحمّل، ترک و حسّاس شدن مؤثّرند. به نحوی که قرار گرفتن در معرض مواد با امکان سوءمصرف، می تواند موجب تغییر بیان، موقعیّت و عملکرد پروتئین های سیگنالینگ شود. مصرف حادّ داروهایی نظیر کوکایین و مرفین، بیان برخی ژن ها را تغییر می دهد که در نهایت منجر به تغییر سنتز پروتئین های سیگنالینگ و سازوکارهای آبشار رو به پایین سیستم های سیگنالینگ درون سلولی خواهد شد. در مقالهٔ حاضر به سازوکارهای زیستی اثرات این دسته مواد از دیدگاه واکنش های سلولی مولکولی و سیگنالینگ درون سلولی سیستم های افیونی، کاتکول آمین ها به خصوص دوپامین و گاما آمینوبوتیریک اسید و جنبه های فیزیولوژیک آنها در بدن، سازوکار ایجاد وابستگی، تحمّل و واکنش های ترک درگیر داروهای مُحرّک سیستم اعصاب مرکزی، کوکایین وسازوکارهای مولکولی وابستگی به کوکایین و کافیین و نیکوتین و سازوکارهای مونوآمینرژیک و کولینرژیک درگیر با آن، و نیز سیستم اپیوییدرژیک؛ کندسازهای سیستم اعصاب مرکزی و سازوکارهای مولکولی وابستگی به الکل و چند کندساز مهم دیگر و

* عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد

Archive of SID

www.SID.ir

مسیرهای گابائرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک، دوپامینرژیک، اندوکانابینوییدی، گلایسین؛ توهم زاها و مواد مخدر افیونی و نحوهٔ تأثیر آنها در سیگنالینگ نواحی **LC** به صورت حاد و مزمن، پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: سوء مصرف دارویی، سیگنالینگ مولکولی، سیستم اعصاب مرکزی.

مقدّمه

سیستم های پاداش مغزی

در رفتارهای آدمی، پاداش و تنبیه یا رضایت و تنفر نقش مهمّی دارند. انسان تجربه ای را می‌آموزد و به آن عادت می کند که پاداش و رضایت به همراه داشته باشد. بنابراین چنانچه مُحرّکی پاداش ایجاد کند، می تواند در حافظهٔ انسان خاطره‌ای قوی بر جای بگذارد و جستجوی رفتارهایی[۱] را در جهت دستیابی مجدد به آن به وجود آورد. در این میان سوء مصرف دارویی[۲] مُحرّکی لذّت بخش است، که باعث ایجاد رفتار جستجوگرایانه برای یافتن مجدد دارو می شود. این رفتار نشانهٔ وابستگی روانی[۳] به ماده ای است که تحریک کنندهٔ مراکز پاداشی مغز است (زرین دست، ۱۳۸۱). به این ترتیب می توان گفت مصرف تمام داروهایی که مورد سوء مصرف قرار می گیرند با احساس لذّت و سرخوشی همراهند و در واقع به عنوان تقویت کننده رفتاری عمل می کنند.

ارایه پاداش و احساس لذّت در مغز از طریق تحریک نواحی متعدّدی در ساقهٔ مغز، مغز میانی و مغز قدامی ازجمله ناحیه **VTA** هستهٔ سیاه، هیپوتالاموس، آمیگدال، اکومبنس میسّراست. سیستم دوپامینی بدن هسته مرکزی اثر بخشی ترکیبات اعتیاد آور است و این ترکیبات در نهایت بر این سیستم اثرتحریکی اِعمال می کنند. سیستم دوپامینی با چند سیستم مهم دیگر مغزی مرتبط است و به نظر می رسد در بعضی از موارد اثر مواد با واسطه و از طریق سیستم های دیگر امکان پذیر است. یعنی سیستم های دیگری که مانند واسطه هایی برای اثر ترکیبات اعتیاد آور عمل می نمایند و به تحریک مدارهای پاداش مغز و لذّت مغز

---

[۱] seeking behavior

[۲] drug abuse

[۳] psychological dependence

Archive of SID

www.SID.ir

منتهی می شوند. از جمله این سیستم ها می توان به سیستم سروتونرژیک و گابائرژیک اشاره کرد (زرّین دست، ۱۳۸۱).

به این ترتیب نوروترانسمیترهای عمده ای که ممکن است در پیدایش سوء مصرف مواد دخالت داشته باشند، عبارتند از سیستم های افیونی، کاتکول آمین ها به خصوص دوپامین و گاما آمینوبوتیریک اسید (کاپلان، ۱۳۷۷)، که در ادامه با جزییات بیشتر به نقش هر کدام پرداخته خواهد شد.

سازوکار مولکولی تأثیر داروها با سوء مصرف

سازوکار اصلی عملکردی پیک های شیمیایی از طریق فعّال شدن گیرنده های مربوطه صورت می گیرد. پیک های شیمیایی ماکرو، مولکول های تنظیم کنندهٔ عمدتاً پروتئینی هستند. گیرنده ها دو کار مهم تشخیص[۱] و هدایت[۲] را انجام می دهند. هر گیرنده دارای دو ناحیهٔ اتّصال به لیگاند و ناحیهٔ عملکردی است. ناحیهٔ اتّصال به لیگاند دارای یک بخش هیدروفیل و یک ناحیهٔ لیپوفیل است که عمدتاً به صورت هتروپلیمر است. اتّصال لیگاند موجب تغییر در ساختار سوم گیرنده می شود.

گیرنده ها سازوکارهای عملکردی متفاوتی دارند که در چهار دستهٔ کلّی قرار می گیرند:

۱-گیرنده های جفت شده با **G**پروتئین ها (**Gs,Gh,Gq,G**۱۳). ۲-گیرنده هایی که به عنوان کانال یونی عمل می کنند. ۳- گیرنده های آنزیمی. ۴-گیرنده های تنظیم کنندهٔ بیان ژن.

داروها قادر به تنظیم بالا[۳] و پایین[۴] گیرنده های خود و سازوکارهای اثرمندی آنها هستند این تغییرات تحت تأثیر سازوکارهای ژنتیک اند و در ایجاد تحمّل دارویی و علایم ترک دخالت دارند. شواهد بیوشیمیایی سابقاً مبنی بر هموژن بودن جایگاه عمل داروها بود. لیکن امروزه مشخّص شده که تعامل‌های بسیار متنوعی در خصوص دارو-گیرنده وجود دارند. برای مثال، قبلاً تصوّر بر این بود که نیکوتین دارای گروه هموژنی از جایگاه های عمل در مغز

---

[۱] Recognition

[۲] Trunsduction

[۳] Trunsduction

[۴] Downregulate

Archive of SID

www.SID.ir

است. امروزه مشخّص شده که گیرنده های الیگومریک بسیار متفاوتی وجود دارند که به نیکوتن متّصل شده و به وسیلهٔآن فعّال می شوند (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شمارهٔ ۱: داروهایی واجد سوء مصرف و گیرنده های هدف آنها (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷)

دارو	گیرنده
اپیات ها	آگونیست گیرنده های پپتیدی میو، دلتا و کاپا
کوکایین	آگونیست غیر مستقیم دوپامین –از طریق مهار حامل آن
نیکوتین	گیرنده های نیکوتینی استیل کولین
اتانل	آگونیست گاما آمینوبوتیریک اسید**(GABA)** و ان–متیل –ال–دی–آسپارتات**(NMDA)**
آمفتامین ها	آگونیست غیر مستقیم دوپامین از طریق تحریک آزاد سازی آن
کانابینوییدها	گیرنده های **CB**۱ و**CB**۲

جدول شماره ۲: گیرنده های هدف داروهایی که سوء مصرف دارند و سازوکارهای اثرمندی آنها (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷)

سازوکار اثرمندی	گیرنده
Gi (موجب کاهش آدنوزین مونوفسفات حلقوی **cAMP** می شود)	موسکارینی M۲ ، دوپامینی **D**۲ ، سروتونین/۵هیدروکسی تریپتامین **HT**۱ ، **GABA** $_B$، **CB**۱ ، اپیوییدی میو و دلتا
Gq (باعث فعّال شدن فسفولیپاز **PLC_C**_ می شود)	**D**۲، **GABA** $_B$، اپیوییدی کاپا
G۱۳ (تنظیم کانال)	**GABA** $_B$، اپیوییدی میو و دلتا
کانال یونی	**N**$_N$، **NMDA**، **Kainate**، **GABA** $_A$

سیستم گابائرژیک

گاما آمینو بوتیریک اسید مهمترین ناقل شیمیایی مهار کننده درسیستم اعصاب مرکزی پستانداران است**.** فعالیّت این سیستم باعث کاهش فعالیّت منطقه‌هایی در نواحی قشرمخ، ساقه مغز، نواحی تحت قشری، بصل النخاع و طناب نخاعی می گردد. سه نوع گیرنده گابا بر پایه یافته های فارماکولوژی و الکتروفیزیولوژی معرفی شده اند که عبارتند از **A, B** و**C** ، گیرنده های نوع **A** و**B** در اکثر نواحی سیستم اعصاب مرکزی از جمله در سلول های پورکنژ و سلول های دانه دار مخچه، هیپوکامپ، جسم سیاه، کرتکس پیشانی با تراکم های مختلف موجود هستند**.**

سیستم آدرنرژیک

سیستم آدرنرژیک یکی از اصلی ترین سیستم های عصبی بدن است و دو ناقل شیمیایی عمدهٔ آن به نام اپی نفرین و نوراپی نفرین نقش بسیار عمده ای در فعالیّت های عصبی دارند. گیرنده های آدرنرژیک به دو نوع آلفا و بتا تقسیم می شوند که هر یک فرایندهای فیزیولوژیک خاص را از طریق تولید و آزاد سازی پیام آورهای ثانویه رهبری می کنند**.** گیرنده های آلفا دارای سه زیرگروه عمده **X**۳ ،**X**۲، **X**۱ هستند. تمام انواع گیرندهای آلفا **(X)** آدنیلات سیکلاز را فعّال

Archive of SID

www.SID.ir

می کنند و به خانواده گیرنده هایی که با پروتئین **G** مرتبط هستند، تعلّق دارند. گیرنده های بتا، نیز به دو زیرگروه **B۲** ، **B۱** تقسیم می شوند و گیرنده های فسفولیپاز **C** را فعّال می کنند که باعث تولید اینوزیتول تری فسفات **IP۳** و دی استیل گلیسرول **DAG** به عنوان پیام آور ثانویه می شوند.

سیستم سروتونرژیک

محلّ تجمع اصلی اجسام سلولی نورون های سروتونرژیک در ناحیه فوقانی پل مغزی و مغزمیانی به خصوص در هسته های سجافی دمی وسری است. تاکنون ۷ نوع گیرنده سروتونینی **۵HT۱** -۷ شناسایی شده است که هر یک دارای زیرگروه‌ها وخواص ویژه‌ای هستند.

سیستم آدنوزین

آدنوزین ناقلی شیمیایی و تنظیم کننده سیستم عصبی مرکزی است. گیرنده های آدنوزینی شامل **A۴** ،**A۳**،**A۲**، **A۱**هستند. انواعی ازگیرنده های **A۲**، **A۱** تمایل بالایی برای آدنوزین داشته و اثرات متفاوتی از آدنوزین را اِعمال می کنند.

کوله سیستوکینین

کوله سیستوکینین یک پپتید با ۸ اسید آمینه است که در تمامی قسمت ها، ارتباط مواد اعتیاد آور را با مسیر پاداش لذّت در مغز ممکن می سازد.

برای درک بیشتر، مهمترین سیستم‌های پاداشی مغز با جزییات بیشتری مورد مطالعه قرار خواهد گرفت:

دوپامین و مسیرهای دوپامینرژیک درگیر در اعتیاد

دوپامین از آمینو اسید تیروزین مشتق می شود. این نوروترانسمیتر در محلّ پایانهٔ سیناپسی جذب مجدد دارد و فقط مقدار کمی از آن تجزیه می شود. دوپامین از نورون های دوپامینرژیک ترشح می شود و به وسیلهٔ آنزیم مونوآمین اکسیداز و کاتکول اومتیل ترانسفراز به هوموانیلیک اسید تجزیه می شود. این نوروترانسمیتر در نظام پاداش و سرخوشی دخالت دارد. گیرنده های آن دارای هفت بخش عرض غشایی[۱] هستند و بر حسب ماهیّت گیرنده می تواند مهاری یا تحریکی باشد. به طور کل دو نوع گیرنده دوپامین وجود دارد: گیرنده های

[۱] Seven pass

Archive of SID

www.SID.ir

شبه **D۱** [۱] : شامل زیرگروه های گیرندهٔ **D۱** [۲] و **D۵** است که با آدنیلات سیکلاز جفت می شوند. گیرنده های شبه **D۲** : شامل زیر گروه های گیرندهٔ **D۲,D۳,D۴** است که با مهار آدنیلات سیکلاز توأم هستند. اَعمال شناخته شدهٔ دوپامین عمدتاً از طریق گیرنده های **D۲** اِعمال می شوند. تمام گیرنده های دوپامینی در نواحی مجزای مغز یافت می شوند، لیکن با هم همپوشانی زیادی دارند. به نحوی که گیرنده های **D۱** شایع تر بوده و در نواحی بسیار وسیع مغزی که انشعابات دوپامینرژیک دریافت می کنند (استریاتوم، سیستم لیمبیک، تالاموس و هیپوتالاموس) دیده می شوند. گیرنده های **D۲** در این نواحی و در غدهٔ هیپوفیز دیده می شوند. گیرنده های **D۳,D۴** در سیستم لیمبک واقعند.

مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک

نورون های دوپامینرژیکی که از ناحیه تگمنتوم شکمی منشأ گرفته اند و رشته های عصبیشان به هسته اکومبنس فرستاده می شود، می توانند تحت تأثیر پاداش ها از جمله پاداش های طبیعی نظیر خوردن غذا، نوشیدنی ها، پاسخ به مسایل جنسی (و همچنین تحریک الکتریکی و برخی داروها) قرار گیرند. در چنین موقعیّتی، مهار تونیک اینترنورون های رابط گابائرژیک[۳] موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی، از روی این نورون های دوپامینرژیکی برداشته می شود که به افزایش شلیک عصبی آنها و متعاقب آن افزایش مقادیر دوپامین خارج سلولی در هسته اکومبنس منجر می گردد. بسیاری از پژوهشگران سیستم دوپامینی مزولیمبیک را به سبب دخالت بی نظیرش در تنظیم رفتار وابسته به پاداش، به عنوان سوبسترای نوروشیمیایی پاداش معرفی می کنند. برای توضیح بیشتر باید افزود انشعاباتی از ناحیهٔ تگمنتوم شکمی به مزولیمبیک فرستاده می شوند که به نظر می رسد این مسیر بیشتر با رفتارهای مرتبط با شناخت، پاداش و احساسات از جمله انگیزش و نظام پاداش و تقویت مثبت الکل و نیکوتین مربوط باشد. مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک به وسیلهٔ نورون هایی از ناحیهٔ **A۱۰** به جسم مخطط شکمی، از جمله هستهٔ آکومبنس، و دیگر نواحی لیمبیک نظیر آمیگدال و هیپوکامپ و

---

[۱] D۲-like receptors

[۲] D۱-like receptors

[۳] GABAergic interneurons

Archive of SID

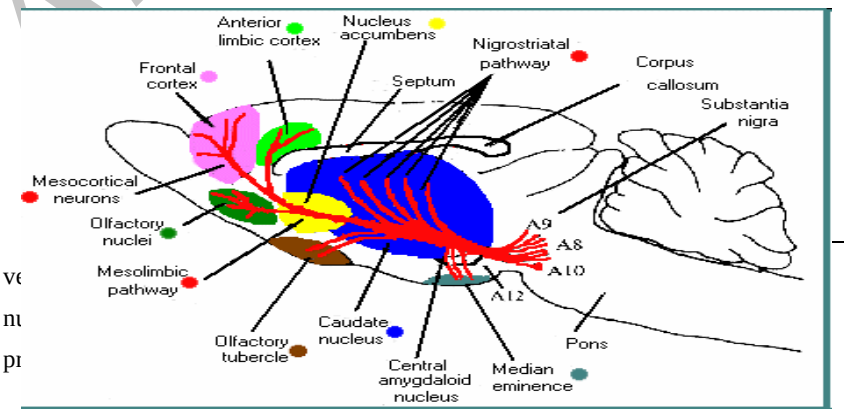
www.SID.ir

سپتوم؛ انشعاب می دهند. به طور کل مسیر سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک مشتمل بر ناحیهٔ تگمنتوم شکمی[1]،هستهٔ آکومبنس[2] و قشر پره فرونتال[3] است.

مرفین و یا نیکوتین به صورت معنادار و وابسته به دوز، هر دو قادر به القای **CPP**هستند که در القای این اثرات **(NAC)** و هسته اکومبنس **(VTA)** پاداشی ناحیه تگمنتوم شکمی نقش به سزایی ایفا می کنند و دخالت مستقیم این دو ناحیه مغزی در**CPP** ناشی از مرفین ضروری است. علاوه بر این، به نظر می رسد نواحی دیگری از مغز، به خصوص قسمت هایی که در یادگیری و حافظهٔ وابسته به پاداش نقش دارند نیز می توانند در القاء **CPP** دخالت داشته باشند. هیپوکامپ که یکی از مهمترین مسیرهای خروجی برای نواحی پاداش و تنبیه سیستم لیمبیک است و در یادگیری و حافظه نیز مستقیماً دخالت دارد، در شرطی شدن کلاسیک حیوان و تولید**CPP** سهم به سزایی ایفا می کند. از سویی دیگر، پژوهش‌ها نشان داده اند آمیگدال نیز در یادگیری ارتباطی شرطی شده مستقیماً دخالت دارد. در این بین نوروترانسیمترهای متعدّدی دخالت دارند که به نظر می رسد اهمیّت سیستم دوپامینرژیک بیش از سایرین باشد. از سوی دیگر، نشان داده شده است که نیتریک اکساید نیز در کسب و بیان **CPP** ناشی از مرفین دخالت دارد (زرین دست، ۱۳۸۱).

مسیرهای بالاروی دوپامینرژیک

اجسام سلولی نورون هایی که مهمترین مسیرهای بالاروی دوپامینرژیک را می سازند، عمدتاً در ساقهٔ مغز، ناحیهٔ متراکم جسم سیاه **(SNc,A۹)** ، و ناحیهٔ تگمنتوم شکمی **(VTA,A۱۰)** واقع شده اند. بخش کوچکی از سیستم نیگرواستریاتال از ناحیهٔ **A۸** به پوتامن شکمی انشعاب می دهد. به علاوه ناحیهٔ **A۱۰** آکسون هایی به نواحی کرتیکال نظیر کرتکس مدیال، پره فرونتال، نواحی بویایی و قشر کمربندی (سینگولیت) می فرستد که این سیستم به نام مسیر دوپامینرژیک مزوکرتیکال شناخته می شود.



[1] ve
[2] nu
[3] pr

Archive of SID

www.SID.ir

شکل ۱ مسیر دوپامینرژیک مزوکرتیکال : ناحیهٔ **A**۱۰ آکسون هایی به نواحی کرتیکال نظیر کرتکس مـدیال، پره فرونتال، نواحی پویایی و قشر کمربندی (سینگولیت) می فرستد که این سیستم به نام مسیر دوپامینرژیک مزوکرتیکال شناخته می شود.

استرس و وابستگی دارویی سیستم دوپامینی را در دو مسیر، قشر پره فرونتال و آمیگدال فعّال می کند. به نحوی که قشر پره فرونتـال و آمیگـدال انـشعابات تحریکـی بـه **VTA** مـی فرستند. گیرنده های پیش سیناپسی کانابینویید در این نواحی مغز دیده می شوند و احتمالاً در تعدیل رهاسازی آمینوبوتیریک اسید **(GABA)** و گلوتامات نقش دارند.

طبقه بندی داروهای اعتیاد آور با استناد به اثرات فارماکولوژیک

بلوم با استناد به اثرات فارماکولوژیک مواد در سیستم اعصاب مرکزی آنها را بـه صـورت زیـر تقسیم بندی کرده است (بلوم، ۱۹۸۴)، که در اینجا انواع شایع به صورت نمونه آورده شده اند.

مخدرها[۱]: شبه افیون هایی نظیر تریـاک، هـرویین، کـدیین، مـرفین، متـادون ، اکـسی کـودون، دیفنوکسیلات

مُحرّک های سیستم اعصاب مرکزی: نظیر آمفتامین، متامفتامین، کوکـایین، اکستـسی، ریتـالین (میتل فنیدیت)

توهم زاها **:** نظیر شبه حشیش ها[۲]، **LSD** ، مسکالین، پسیلوسیبین، فن سیکلیدین

[۱] narcotics

[۲] Cannabinoids

Archive of SID

www.SID.ir

تضعیف کننده ها یا کندسازهای سیستم اعصاب مرکزی: الکل، باربیتورات ها، بنزودیازپین ها، اینهالانت[1] های حلال، کتامین، متاکوآلون (بلوم، ۱۹۸۴).

مُحرّک های سیستم اعصاب مرکزی

اوّلین اثرات مُحرّک ها به صورت افزایش عمومی در فعالیّت های عصبی و رفتاری است. گرچه تمام مُحرّک ها به یک روش کلّی وارد عمل می شوند، امّا عمدتاً پتانسیل های متفاوتی دارند. کوکا کولا که نوعی مُحرّک ملایم تجاری است و مصرف بالای جهانی دارد، در ابتدای تولید، دارای مقادیری کوکایین بود و امروزه تأثیرش به دلیل حضور کافیین است (پینل، ۲۰۰۷). داروهای اصلی سوء مصرف که به عنوان تحریک کننده های سیستم اعصاب مرکزی طبقه بندی می شوند، عبارتند از کوکایین، آمفتامین ها و کافیین (بلوم، ۱۹۸۴).

کوکایین : کوکایین و مشتقات آن که با اسامی تجارتی کوک[2]، دانه[3]، برف[4]، و کراک نیز شناخته می شود، از رایج ترین مُحرّک های عصبی با سوءمصرف به شمار می آیند. مصرف آن با وابستگی جسمی همراه است. وابستگی روانی به آن بالا است و تحمّل بالایی ایجاد می‌کند.

سازوکار عمل کوکایین: کوکایین، عمل دوپامین در مغز را تشدید می کند. به نظر می رسد اثر آن بر انتقال دوپامینرژیک موجد نقش اصلی در سرخوشی است. نواحی غنی از دوپامین در مغز نواحی تگمنتوم شکمی، هستهٔ آکومبنس و هستهٔ دمدار است که مجموعاً به عنوان مسیرهای پاداش شناخته می شوند. کوکایین به حامل بازیافت کنندهٔ دوپامین در غشای پیش سیناپسی نورون های دوپامینرژیک متّصل می شود. این اتّصال سبب مهار برداشت دوپامین از شکاف سیناپسی و در ادامه تغییرات اعمال شده بر آن به وسیلهٔ مونوآمین اکسیداز در پایانه نورونی می گردد. از این رو دوپامین در شکاف سیناپسی باقی مانده، آزادانه به گیرنده خود در غشای پس سیناپسی متّصل می شود و سبب ادامهٔ تحریک نورون می‌گردد. در نتیجهٔ افزایش فعالیّت مسیر های پاداش؛ احساس رضایت[5] و نشئهٔ ناشی از مصرف کوکایین ایجاد می‌شود.

سازوکار های مولکولی وابستگی به کوکایین

---

[1] Inhalant

[2] Coke

[3] flake

[4] Snow

[5] euphoria

Archive of SID

www.SID.ir

سیستم مونوآمینرژیک: کوکایین به عنوان مهار کنندهٔ حاملان مونوآمینرژیک به خصوص دوپامین به شمار می آید. البتّه باید افزود که اثرات کوچکی نیز بر حاملان سروتونین و نوراپی‌نفرین اعمال می دارد (هال و همکاران، ۲۰۰۴).

نقش کانابینوییدها در رفتارجستجوی کوکایین : آگونیست کانابینوییدی، **HU**۲۱۰؛ رفتار جستجوی دارو پس از ترک را تشدید می کند و در مقابل آنتاگونیست گیرنده کانابینوییدی تمایل برگشت و جستجوی دارو را مهار می نماید. آنتاگونیست انتخابی گیرنده **CB**۱ **SR**۱۴۱۷۱۶**A**، در حین ترک در صورت مواجهه با کوکایین یا دیگر داروهای مشتق از آن، میزان بازگشت را کمتر می سازد (دی رایس و همکاران، ۲۰۰۱).

اثرات افزایش رونویسی عامل **FosB** : افزایش میزان رونویسی **FosB** موجب افزایش حسّاسیّت رفتارهای حرکتی و پاداشی حاصل از کوکایین و مرفین شده، احتمال مصرف کوکایین و انگیزه مصرف آن را افزایش می‌دهد (هوپ و همکاران، ۱۹۹۴).

آمفتامین ها: آمفتامین ها شامل آمفتامین (بنزدرین)، متامفتامین (متدرین) و متیل فنیدات (ریتالین) هستند. از نظر شیمیایی شبیه به انتقال دهنده های عصبی اپی نفرین و نوراپی نفرین هستند، و می توانند مشابه با این دو نوروترانسمیتر در سیستم اعصاب مرکزی به عنوان مُحرّک وارد عمل شوند (بلوم، ۱۹۸۴) و اثرات خود را از طریق تأثیر بر مسیرهای دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک اِعمال دارند.

کافیین: در نوشیدنی‌های روزمره شامل چای و قهوه به صورت افزودنی، در نوشابه‌های ملایم به شکل قرص (برای مثال **NO-DOZ**) یافت می‌شود (بلوم، ۱۹۸۴). کافیین به راحتی از سدّ خونی – مغزی عبور می‌کند و سازوکار اوّلیهٔ آن، آنتاگونیسم با گیرنده‌های آدنوزین است. از این رو میزان **cAMP** را در نورون‌هایی که گیرنده آدنوزین دارند افزایش می‌دهد. در دوزهای بالا، این ماده می‌تواند نورون‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک را تحت تأثیر قرار دهد.

نیکوتین: علی رغم ویژگی هایی مشابه با تحریک کننده های سیستم اعصاب مرکزی، در دوزهای بسیار بالا خصوصیّاتی مشابه با کندسازهای سیستم عصبی از خود نشان می دهد. عمده اثرات نیکوتین از طریق تغییر عمل نوراپی نفرین و استیل کولین در بدن اِعمال می گردد (بلوم، ۱۹۸۴). انشعابات تگمنتوم شکمی به مزولیمبیک در نظام پاداش و تقویت نیکوتین دخالت دارند. نیکوتین به طور اختصاصی با تأثیر آگونیستی روی گیرنده های نیکوتینی استیل کولین بر سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می گذارد. نیمه عمر این ماده حدود دو ساعت است و

Archive of SID

www.SID.ir

علاوه بر فعّال کردن سیستم پاداش دوپامینرژیک، موجب افزایش غلظت نوراپی نفـرین و اپـی نفرین جاری و افزایش رهاسازی وازوپرسین، بتاانـدورفین، آدرنوکورتیکـوتروپ و کـورتیزول می گردد که می توانند در اثرات تحریکی نیکوتین مؤثّر باشند (کاپلان، ۱۳۷۷).

سازوکار های مولکولی وابستگی به نیکوتین

سیستم کولینرژیک: لازم به یادآوری است که گیرنده های نیکوتینی استیل کولین، از نوع کانال سدیمی هستند که با استیل کولین و نیکوتین تحریک می شوند و مهار آنها به وسیلهٔ سم کورار و**NMB** هکسامتونیوم صورت می گیرد (حائری روحانی، ۱۳۸۵). سه مسیر عمدهٔ کولینرژیک مطرح هستند: هستهٔ قاعده ای مینرت که انشعاب‌های متعدّدی به کرتکس می فرستد و به نظـر می رسد این هسته در حافظه و یادگیری نقش داشته باشد. به علاوه نورون های کولینرژیک در بیزال فـوربرین **basal forebrain** در فراینـدهای پـردازش شـناختی و تحلیـل اطّلاعـات حرکتی مؤثّر هستند. سیستم دوم از ساقهٔ مغز منشأ می‌گیرد و فیبرهای کولینرژیک به مغز میانی و تالاموس می فرستد و به نظر می سد در ریتم های خواب و بیداری و ورود به **REM** نقش داشته باشد. همچنین در مواردی به عنوان یک فیلتر حسّی عمل می کند. گـروه سـوم نـورون های کولینرژیک در عقده های قاعده ای قرار دارند. نیکـوتین روی گیرنـده هـای کولینرژیـک نیکوتینی عمل می کند. ترکیبات مختلف زیر واحدهای آلفا و بتا گیرنده هایی بـا پاسـخ هـای متفاوت به آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها تـشکیل مـی دهنـد. حـساسیّت متفـاوت گیرنـده بـه آگونیست ها و آنتاگونیست‌ها به ترکیب خاص زیر واحدها بستگی دارد. تعداد جایگـاه هـای اتّصال در حضور مداوم نیکوتین تغییر می کند. ترک نیکـوتین در رت تـوأم بـا تنظـیم بـالای آدنیلات سیکلاز در آمیگدال است. فعالیّت آدنیلات سـیکلاز بـه وسـیلهٔ کلـسیم/ کـالمودولین تشدید می شود (تزاوارا، ۲۰۰۲).

گیرنده های **GABA** و متابوتروفیک گلوتامات: ۲- متیل -۶- (فنیل اتینیل)-پیریـدین[۱] **(MPEP)** ؛ آنتاگونیست گیرنده گلوتاماتی **(mGluR۵)**؛ میزان مـصرف نیکـوتین در رت را کاهش می دهد. از این رو می توان ترکیباتی کـه انتقـال گابائرژیـک را افـزایش مـی دهنـد و آنتاگونیست های **mGluR۵** را در درمان افراد وابـسته بـه نیکـوتین بـه کـار بـرد (مـارکو و همکاران، ۲۰۰۴).

[۱] ۲-methyl-۶-(phenylethynyl)-pyridin

Archive of SID

www.SID.ir

سیستم اپیوییدرژیک: طی ترک نیکوتین، ۲۴ ساعت پس از قطع مصرف در رت، افزایش قابل توجّهی در میزان **mRNA** پروانکفالین هیپوکامپ و استریاتوم روی مـی دهـد؛ کـه مـی توان این اثرات را با پیش‌تیماری رت ها به وسیلهٔ مکامیل‌آمین[۱] متوقف کرد. به این ترتیب بـه نظر می رسد سیستم‌های اپیوییدی مغز در میانجی گری پاسخ های وابسته به نیکوتین و علایم ترک آن نقش داشته باشند (هودی و همکاران، ۱۹۹۸).

۲-کندسازهای سیستم اعصاب مرکزی

کندسازهای سیستم اعصاب مرکزی عبارتند از الکل‌ها، باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها (بلوم، ۱۹۸۴)

الکل: الکل در شمار رایج ترین و گسترده ترین ماده سوء مصرف شده به حساب می‌آید. از معده، روده کوچک، قولون جذب می شود و می تواند از طریق تنفس، ادرار و تعریق دفع شود (بلوم، ۱۹۸۴).

[۱] mecamylamine

Archive of SID

www.SID.ir

سازوکارهای مولکولی وابستگی به الکل

سیستم گابائرژیک: بررسی اثرات الکل در ورود یون‌های کلر با واسطه گری **GABA** به میکروساک ها[1] (غشاهای جدا شده از سلول های مغزی که کیسه های سیلد می سازند)، نشان داده شده است. الکل برداشت یون کلر را افزایش می دهد و به عبارت دیگر می تواند اثرات نورون های مهاری را با واسطهٔ **GABA** افزایش دهد (میهک و همکاران، ۱۹۹۷). لازم به یادآوری است که گیرنده گابا شامل ۵ زیر واحد است که در وسط عقده، تشکیل یک کانال می دهند مصرف مزمن الکل موجب کاهش عملکرد گیرنده های **$GABA_A$** می شود و از این رو برای القای تشنج، مقادیر کمتری از آنتاگونیست های گیرنده **$GABA_A$** مورد نیاز است. مصرف یک بار الکل در موش موجب تشدید جریان کلر از کانال های وابسته به **GABA** در میکروساک های مغز می شود ولی در مصرف مزمن الکل، چنین اثری مشاهده نمی شود. از طرفی بررسی های انجام شده در موش نشان داده اند مصرف مزمن الکل با کاهش میزان **mRNA** و در نتیجه سطوح پروتئینی یکی از زیرواحدهای آلفا همراه می شود (مورو، ۱۹۹۵). با استناد به مطالعات انجام شده در این خصوص می توان گفت تحمّل نسبت به الکل در نتیجهٔ کاهش تعداد گیرنده های **$GABA_A$** روی می دهد و علایم ترک به دلیل برداشته شدن اثرات مهاری ناشی از الکل بر گیرنده های**$GABA_A$** پدید می‌آید (نستلر و همکاران، ۲۰۰۱).

سیستم گلوتاماترژیک:الکل میزان انتقال از گیرنده های **NMDA** را کاهش می دهد. همچنین شواهد موجود در کرتکس افراد وابسته به الکل نشان داده اند الکل بیان زیرواحدهای خاصّی از زیر واحدهای گیرنده های **NMDA** را افزایش می دهد (مایچلیس، ۱۹۹۰).

سیستم سروتونرژیک: در نتیجهٔ وابستگی به الکل، میزان ۵- هیدروکسی اینول استیک اسید مایع مغزی نخاعی**(CSF HIAA)** کاهش می یابد که می تواند در برانگیختگی سریع، پرخاشگری و بی ارادگی نقش داشته باشد (هنیا و همکاران، ۱۹۹۸). مطالعات دیگری نشان داده اند که مهار کننده های اختصاصی برداشت مجدد سروتونین **(SSRIs)** -سیتالوپرام و فلوکستین، میزان مصرف الکل را کاهش می دهند (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷). از طرفی میزان تراکم گیرنده های سروتونینی در نواحی خاصّی از کرتکس افراد الکلی از جمله در قشر سینگولیت قدامی و پری ژینول کاهش می یابد (مانتر، ۲۰۰۲).

---

[1] microsacs

Archive of SID

www.SID.ir

سیستم دوپامینرژیک: مصرف مزمن الکل، موجب کاهش فعالیّت نورون‌های دوپامینرژیک در مسیر مزواستریاتال جوندگان و کاهش سطوح دوپامین و متابولیت های آن در افراد وابسته به الکل می شود. کاهش میزان عملکرد نورون های دوپامینرژیک منجر به تغییرات جبرانی سازگارکننده در گیرنده های **D۲** می شود که به صورت افزایش حسّاسیّت / افزایش تراکم این گیرنده ها ظاهر می شود. به نحوی که در افراد وابسته به الکل، میزان دوپامین کاهش می یابد ولی در مقابل، تراکم گیرنده های **D۲** افزایش می یابد. بررسی پلی مرفیسم ژن های مرتبط با نوروترانسمیترها نشان داده است که در نژاد قفقازی، وابستگی به الکل، شیوع بالاتری از پلی مرفیسم ژن گیرنده **D۲(DRD۲ Taq۱ B۱ allele** دیده می شود (هانگوند و همکاران، ۲۰۰۳).

سیستم اندوکانابینوییدی: الکلیسم مزمن موجب تنظیم پایین گیرنده **CB۱** و سیستم هدایت سیگنال آنها شده، سنتز کانابینوییدهای اندوژن-آراشیدونیل اتانل آمید[۱] و ۲-آراشیدوگلیسرول[۲] را افزایش می‌دهد (هانگوند و همکاران، ۲۰۰۳). همچنین مشخّص شده آنتاگونیست گیرنده **CB۱ (SR۱۴۱۷۱۶)** می تواند مصرف الکل در جوندگان را کاهش دهد (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷).

سیستم نوروترانسمیتر گلایسین: به نظر می رسد گیرنده گلایسین **(GlyR)** در هستهٔ آکومبنس به عنوان بافت هدف الکل در جهت افزایش دوپامین در مسیر مزولیمبیک عمل کند. گلیسین و استرکنین سبب تغییر میزان دوپامین خارج سلولی در هستهٔ آکومبنس می‌شوند که احتمالاً از طریق تحریک و مهار گیرنده گلایسین اثرات خود را اِعمال می‌دارند. بر اساس شواهد موجود، گلیسین و استرکنین به طور متقابل مصرف الکل در رت های نر ویستار را تغییر می دهند (مولاندر و همکاران، ۲۰۰۵).

پروتئومیکس[۳] و الکلیسم: در بیمارانی که وابستگی مزمن به الکل دارند، میزان برخی پروتئین ها تغییر می کند. در این میان، پروکسی ردوکسین[۴]، کراتین کیناز، پروتئین اتّصالی به

---

[۱] Arachidonylethaolamid

[۲] Arachidonylglycerol

[۳] Proteomics

[۴] Peroxiredoxin

Archive of SID

www.SID.ir

اسید چرب[۱]، به طور قابل توجّهی در تنظیم بالا قرار می‌گیرند و در مقابل سینوکلیین[۲]، توبولین و انولاز[۳] ها در تنظیم پایین قرار می‌گیرند. این پروتئین ها با دژنراسیون نورونی در الکلیسم مزمن دخالت دارند و برخی از آنها در بروز بیماری آلزایمر نیز مؤثّر شناخته شده اند (لوول و همکاران، ۲۰۰۴).

باربیتورات ها: جزو داروهای تضعیف کنندهٔ سیستم اعصاب مرکزی هستند. عمده اثرات باربیتورات ها نظیر دیگر کندسازهای سیستم اعصاب مرکزی از طریق تأثیر بر نورون های گابائرژیک اِعمال می گردد.

بنزودیازپین‌ها: بنزودیازپین‌ها با وجود داروهایی چون کلردیازپوکساید (لیبریوم)، دیازپام (والیوم)، کلورازپات (ترانکسن)[۴]، کلازپام (کلونوپین)، لورازپام (آتیوان)[۵] ویژگی های کلّی شبیه باربیتورات ها دارند. این ترکیبات در درمان اختلال های اضطرابی کاربرد دارند.

فلونیترازپام[۶]: فلونیترازپام با نام تجاری **Roypnol**، **R۲**، **rope**، **roofies**، **Rohypnol** جزء دسته بنزودیازپین ها و تضعیف کننده سیستم اعصاب مرکزی است.

گاماهیدروکسی بوتیریک اسید **GHB** : این ماده به عنوان پیش ساز یکی از مهمترین نوروترانسمیترهای مغزی **(GABA)** در پستاندارن مطرح است. به طور طبیعی در مغز یافت می شود ولی مقدار آن بسیار کمتر از مقداری است که در سوء مصرف‌های دارویی به کار گرفته می شود. لازم به یادآوری است که **GABA** خود حاصل از متابولیسم اسید گلوتامیک بوده و عملکرد مهاری خود را از طریق افزایش نفوذپذیری غشا به یون کلر انجام می دهد (حائری روحانی، ۱۳۸۵).

کتامین[۷]: کتامین با نام های تجاری **Special k**،**: Cat valium** و متاکوآلون با نام تجاری **Quaalude** و **Sopor** و گلوتتماید[۱] با نام تجاری **Doriden Ludes** تضعیف کنندهٔ سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند.

---

[۱] Fatty acid binding protein

[۲] Synuclein

[۳] Enolase

[۴] Chorozepatel(Tranxene)

[۵] Alprazolam(Xanax)

[۶] Flunitrazepam

[۷] Ketamine

Archive of SID

www.SID.ir

مواد استنشاقی افشانه ای و حلال: انواع چسب ها، بنزین، اتر، تینر، گاز فندک، انواع اسپری ها، برخی رنگ ها، تولوئن، آمیل نیترات، اکسید نیتروژن و **...**که در محلول های پاک کننده، سفید کننده، تینرهای رنگ به کار می روند، در این گروه مواد قرار می گیرند (رنجگر، ۱۳۸۳).

۳-توهم زا ها (روان‌پریش زاها)

ال اس دی **LSD**: **LSD** (لیزرژیک اسیدی اتیل آمید) جزء یکی از قوی ترین توهم زاها است و نخستین دارویی است که در گروه توهم زاها قرار گرفت.

LSD اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی خود را در سطح گیرنده های سروتونینی نشان می دهد، همچنین فرضیه دیگر این است که **LSD** موجب افزایش لیمبیک فوربرین می شود.

۴-برومو ۵ ، ۲ دی متوکسی فتیل آمین[۲]: این ماده نوعی داروی تهیّج کننده است و در شمار داروهای صناعی توهم زا قرار دارد.

سازوکار مولکولی وابستگی به کانابینوییدها

کانابینوییدها روی گیرنده های **CB**۱ (مرکزی) و **CB**۲ (در سلول های ایمنی) کانابینوییدی تأثیر می گذارند. گیرنده های **CB**۱ اثر مهاری آدنیلات سیکلاز و کانال های کلسیمی، تحریک کانال های پتاسیمی و فعّال سازی پروتئین کیناز فعّال کنندهٔ میتوز را میانجی گری می‌کنند. اثرات حاد کانابینوییدها نظیر اثرات مربوط به تحمّل به وسیلهٔ گیرنده های کانابینوییدی جفت شده با **G** پروتئین میانجی گری می شود. با استناد به مطالعهٔ متابولیسم کبدی در تحمّل به دلتا۹ [۹] تتراهیدروکانابنوییـد[۳] **(delta**۹**-THC)** در حیواناتی که با **SKF-**۵۲۵**A** (نوعی مهارکنندهٔ آنزیم میکروزومی) یا فنوباربیتال (القا کنندهٔ آنزیم میکروزومی) پیش تیماری شده بودند، به نظر می رسد که احتمالادر ایجاد تحمّل سازوکار های متابولیک نقش دارند. مشخّص شده است که لیتیوم، شدّت بروز سندرم ترک کانابینوییدها را (از طریق افزایش بیان پروتئین های **Fos** در نورون های اکسی توسین ایمونوراکتیو، افزایش بیان **mRNA** اکسی توسین و افزایش میزان اکسی توسین در خون محیطی) کاهش می دهد. اثرات لیتیوم در مقابل سندرم ترک به وسیلهٔ تجویز قبلی آنتاگونیست اکسی توسین به صورت سیستمیک مهار می شود.

---

[۱] glutethimide

[۲] ۴-bromo, dimethoxy- phentylamine

[۳] Delta۹tetrahydrocannabinoid

Archive of SID

www.SID.ir

۴- مواد مخدر افیونی

شبه افیون ها: ساختار شیمیایی و عملکردی شبیه به مرفین دارند، یکی از زیر گروه های شبه افیون ها، خانواده مواد افیونی است که به عنوان داروهای تسکین دهنده درد اعصاب مرکزی طبقه بندی می شوند و موجب کاهش فعالیّت سیستم اعصاب مرکزی می‌گردند.

سازوکار مولکولی وابستگی به اپیات ها: سازوکارهای متعدّدی برای توجیه عملکرد وابستگی به اپیات ها پیشنهاد شده است.

فرضیهٔ آدنوزین مونوفسفات حلقوی **cAMP**:

عملکرد حاد اپیات ها در لوکوس سرولئوس **LC**:

LC به عنوان بزرگترین هستهٔ نورآدرنرژیک مغز، به طور دو طرفه در کف بطن چهارم در جلوی پل قرار گرفته است. مطالعات مولکولی و بیوشیمیایی نشان داده اند که **LC**، در ایجاد اعتیاد به اپیات ها دخالت دارد. همچنین مطالعات فارماکولوژیکی و رفتاری مؤید آن است که تعدیل میزان برانگیختگی نورونی، در بروز حالت های فیزیکی ناشی از اعتیاد به این مواد نقش دارد. اپیات ها به صورت حاد، میزان برانگیختگی نورون ها را از طریق فعّال کردن کانال های درونی تصحیح کننده **K+** و مهار دپلاریزاسیون آهسته کانال های کاتیونی غیر اختصاصی، کاهش می دهند. هر دو عامل از طریق **G** پروتئین های حسّاس به سم سیاه زخم عمل می کنند و در نهایت مهار کانال کاتیونی غیر اختصاصی از طریق کاهش سطوح نورونی **cAMP** و پروتئین کیناز فعّال شدهٔ وابسته به **cAMP** صورت می‌گیرد. اپیات ها به صورت حاد، فعالیّت آدنیلات سیکلاز و همچنین فسفریلاسیون پروتئینی وابسته به **cAMP** را در لوکوس سرلئوس مهار می کنند. اثرات اپیات ها در بسیاری از فعالیّت های لوکوس سرلئوس نظیر تغییرات طولانی مدّت ناشی از اعتیاد می تواند حاصل تغییرات ایجاد شده در تنظیم فسفوریلاسیون پروتئینی باشد (نستلر، ۱۹۹۲).

عملکرد مزمن اپیات ها در لوکوس سرولئوس **LC**:

متعاقب استفاده مزمن از اپیات ها، نورون های لوکوس سرلئوس به اثرات مهاری حاد این مواد تحمّل پیدا می کنند از این رو سرعت برانگیختگی نورونی، مشابه زمان قبل از مصرف دارو خواهد شد. به این ترتیب نورون ها بعد از مصرف مزمن به اپیات ها وابسته می شوند، به طوری که توقف ناگهانی مصرف آنها، میزان برانگیختگی را نسبت به قبل از مصرف، تا چند برابر افزایش می دهد. تحمّل و وابستگی از طریق مصرف مزمن اپیات ها، با عدم تغییر چشمگیر در گیرنده های اوپیوئیدی یا کانال های تنظیم کننده یونی اوپیوئیدی همراه است.

Archive of SID

www.SID.ir

تجویز مزمن اپیوید بـا اپیـات هـا باعـث افـزایش میـزان $G_{i\alpha}$ و $G_{o\alpha}$ (زیرواحـدهای فعّـال Gپروتئین های G_i و G_o)، آدنیلات سیکلاز، cAMPوابسته به پروتئین کینـاز و شـماری از MARPPs [1] می شود. از بین MARPPs ها می توان به تیروزین هیدروکـسیلاز (TH) اشاره کرد که آنزیم محدود کنندهٔ بیوسنتز کاتکول آمین ها به شمار می آیـد. چنـین سـازگاری های متنوعی که در حین تجویز مزمن اپیات ها روی می دهنـد، از طریـق فعّـال سـاز پایـدار گیرنده های اپیوییدی به وقوع می پیوندند و طی تیمار همراه رت ها با نالترکسن- آنتاگونیست گیرنده اپیات – متوقف می شوند و نیز با یـک بـار تزریـق مـرفین روی نمـی دهنـد (نـستلر، ۱۹۹۲).

به این ترتیب طی افزودن مرفین به کشت بافتی سلول های نوروبلاستما، میـزان فعالیّـت آدنیلات سیکلاز درون سلول کاهش می یابد و در ادامهٔ حضور مرفین به مقدار عادی باز مـی گردد . طی افزودن آنتاگونیست گیرنده اپیوییدی، میـزان cAMP بـه مقـدار عـادی در گـروه کنترل باز می گردد (شرما و همکاران، ۱۹۷۵). این موضوع نشان می دهد تحمّـل و وابـستگی در سطح سلولی از طریق سازوکار مشابهی روی می دهند و این که مسیر cAMP در تحمّـل و وابستگی به اپیات ها نقش دارد. حضور طولانی مدّت اپیات ها موجب القای کاهش آدنیلات سیکلاز و پروتئین کیناز A می شود که طی ترک اپیات، کاهش ناگهانی در این آنزیم هـا روی می دهد. همچنین مشخّص شده هر سه نوع گیرنده اپیوییـدی در پدیـدهٔ تحمّـل نقـش دارنـد (کوب و همکاران، ۱۹۹۲). سازوکار تحمّل به آگونیست های گیرنده کاپا به صورت جدا شدن گیرنده از G پروتئین مربوطه روی می دهد که به وسیلهٔ گیرنده کینـاز بتاآدرنرژیـک صـورت می‌گیرد. به این ترتیب، گیرنده های اپیوییدی از طریق کاهش فعالیّـت آدنـیلات سـیکلاز وارد عمل می‌شوند و میزان cAMP داخل سلولی را کاهش می‌دهند (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷).

تغییر در هدایت کانال: فعّال شدن گیرنده های اپیوییدی می تواند نفوذ پذیری غـشا بـه یون های پتاسیم را تغییر دهد. فعّال شدن پروتئین کیناز C می تواند موجب تـضعیف فعالیّـت گیرنده اپیوییدی شود که در نهایت روی هدایت یونی کانال تـأثیر خواهـد داشـت (بنویـک و همکاران، ۱۹۸۹).

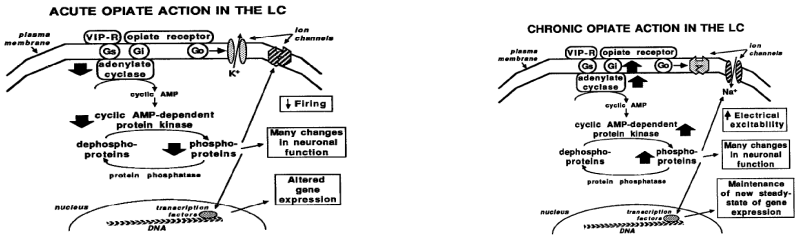
تغییر در لیگاندهای اندوژن: مصرف مزمن مرفین موجب پسخورد مهاری بر سنتز اپیوییـدهای درون‌زاد می شود که بیش از پیش پدیدهٔ وابستگی و ترک را پیش مـی بـرد. آگونیـست هـای

[1] Morphine-and cAMP-regulated phosphoproteins

Archive of SID

www.SID.ir

اپیوییدی میزان بیان **mRNA**ی پروانکفالین را کاهش می دهند. از طرف دیگر آنتاگونیست های اپیوییدی میزان بیان**mRNA** ی پروانکفالین را در بعضی انواع سلولی افزایش می دهند که نشان می دهد گیرنده های اپیوییدی مستقیم یا غیر مستقیم روی ژن های اپیوییدهای اندوژن تأثیر می‌گذارند (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷).



تصویر شماتیک سازوکار عمل حاد و مزمن عملکرد پیات ها در لوکوس سرولئوس

اپیات ها نورون های لوکوس سرولئوس را از طریق افزایش هدایت کانال پتاسیمی به وسیلهٔ **G** پروتئین مهار شونده با سم پرتوزیس (سیاه‌سرفه) (احتمالاً **Go**) و کاهش هدایت کانال غیر اختصاصی از طریق جفت شدن با **Gi** (**G** پروتئین مهاری) و مهار متعاقب مسیر **cAMP** و کاهش فسفریلاسیون کانال یا پروتئین های مرتبط با آن مهار می نمایند. مهار مسیر **cAMP** از طریق فسفریلاسیون پروتئین های متعدّد، فرایندهای متعدّدی را در نورون تحت تأثیر قرار می-دهد. علاوه بر کاهش میزان تحریک، امکان تغییر بیان ژن از طریق تنظیم عوامل رونویسی نیز وجود دارد.

تجویز مزمن اپیات ها منجر به تنظیم بالای جبرانی مسیر **cAMP** می شود (فلش‌های بزرگ رو به بالا) و در وابستگی نورون ها از طریق افزایش فعّال سازی کانال های کاتیونی غیر اختصاصی و در نتیجه افزایش قابلیّت تحریک ذاتی آنها نقش دارد. به علاوه، طی تجویز مزمن مرفین، احتمالاً تنظیم بالای مسیر **cAMP** می تواند توأم با تغییرات پایا در عوامل رونویسی روی دهد. تجویز مزمن اپیات منجر به کاهش نسبی درجهٔ فعّال شدن کانال و تحمّل می‌گردد.

VIP-R، گیرنده پلی پپتید وازواکتیو روده ای (**VIP**فعّال کنندهٔ اصلی مسیر **cAMP** در**LC** است)، و **G_s**، **G**پروتئین تحریکی است که آدنیلات سیکلاز را فعّال می‌کند (نسلر، ۱۹۹۲).

Archive of SID

www.SID.ir

انعطاف پذیری[1] در جریان‌های نورونی

این پدیده از طریق نورون های آنتی اپیوئید نظیر نـورون هـایی کـه از نوسیـسپتین[2]/ ارفـانین[3] **FQ**، گلوتامات، کوله سیستوکینین یا نوروپپتید **FF** استفاده می کنند، روی می دهد. مطالعات نشان داده اند که در موش ناک لوت نوسیـسپتین-ارفـانین**(NOP)**، تحمّـل آنالژزیـک فقـدان مرفین روی می دهد. همچنـین در مـوش نـاک لـوت **(NOP)** اثـرات نالوکـسان در کـاهش عوارض ترک مرفین به شدّت کاهش می یابد (چیو و همکاران، ۲۰۰۴).

نقش گلوتامات: مطالعات نشان داده اند میزان بیان انتقال دهنده گلوتامات[4]، **mRNA**ی تیول ردوکتاز تحت القای گاما اینترفرون **(GLT-۱)** در استریاتوم و هستهٔ آکومبنس رت های وابسته به مرفین افزایش می یابد و برعکس در رت هایی که در مرحلهٔ تـرک مـرفین هـستند، کاهش می یابد. بنابراین فعّال کنندهٔ انتقال دهنده گلوتامات جلوی پیشرفت وابستگی فیزیکی و روان شناختی به مرفین را می گیرد (ناکاگاوا و همکاران، ۲۰۰۴).

دیگر سیستم های نوروترانسمیتری: گیرنده **ETA** (اندوتلین **A**) در پیشبرد پدیدهٔ تحمّل به مرفین نقش دارد. ترک در شرایط **in vitro** موجب القای یک جریان احتیاطی[5] با واسـطهٔ انتقال دهندهٔ **GABA(GAT-۱)** -۱ می شود.**GAT-۱** می تواند در فرایندهای درمان بـه منظور کاهش علایم و عوارض ترک مؤثّر باشد. مشخّص شده ماده **P (SP)** نیز می تواند در ایجاد پدیدهٔ تحمّل و ترک در جوندگان مؤثّر باشد.کشف سـازوکار هـای مولکـولی وابـستگی دارویی منجر به تشخیص لیگاندهایی شده است که اثرات آنها در جدول شماره ۳ آورده شـده است (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷) .

جدول شماره ۳: لیگاندهایی که می توانند در درمان وابستگی دارویی مؤثّر باشند (سوآپنیل و همکاران، ۲۰۰۷)

دارو	به عنوان درمان برای
SR۱۴۱۷۱۶A(آنتاگونیست **CB۱**)	وابستگی به کانابینوییدها
TRK۸۲۰(آگونیست کاپا)	وابستگی به اپیوییدها و کوکایین
Vigabatrin (مهار کنندهٔ انتقال **GABA**)	وابستگی به نیکوتین و کوکایین

[1] Plasticity

[2] nocicetin

[3] OrphaninFQ

[4] Gill glutamate transporter

[5] caution-current

Archive of SID

www.SID.ir

MPEP (آنتاگونیست گیرنده متابوتروفیک گلوتامات)	وابستگی به نیکوتین و کوکایین
CGP۴۴۴۵۳۲(آگونیست گیرنده**$GABA_B$**)	وابستگی به نیکوتین و کوکایین
BP۸۹۷ (آنتاگونیست نسبی **D۳**)	وابستگی به کوکایین

نویسنده مقاله در متن نوشتار حاضر به دفعات از منابع و ترجمه های فارسی که بعضاً نیز نظیر ترجمه فارسی کاپلان، زریّن دست، و حائری به آنها یادآور شده، بهره برده امّا در پایان به هیچ یک اشاره‌ای نکرده است.

منابع

- Blum, K. Handbook of Abusable Drugs, Gardner Press, New York, ۱۹۸۴.
- Mihic, S.J., and Harris, R.A. GABA and the GABAA receptor. Alcohol Health & Research World ۲۱(۲):۱۲۷–۱۳۱, ۱۹۹۷.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malinka RC. Molecular Neuropharmacology: Foundation for Clinical Science. New York, NY: McGraw-Hill Publishers; ۲۰۰۱.
- Nestler, E.J.(۱۹۹۲). Molecular mechanisms of drug addiction. Journal of Neuroscience, ۱۲, ۲۴۳۹–۵۰.
- Pinel.John P.J: Basics of Biopsychology.pearson press, America. ۲۰۰۷:۴۰۵–۴۲۵
- Agmo A, Paredes R. Opioids and sexual behavior in the male rat. Pharmacol Biochem Behav ۱۹۸۸; ۳۰:۱۰۲۱–۳۴
- Aharon.I,Etco.N,Ariety.D,Charbris.C.F,O'Connor.E,Breiter.H.C:Beautiful faces have variable reward value:fMR and behavioral evidence.Neuron ۲۰۰۱:۳۲(۱۵):۵۳۷–۵۵۱
- Anthony G. Del Signore; Michael McGregor.; Bongsup P. Cho:H NMR analysis of GHB and GBL: Further Findings on the Interconversion and a Preliminary Report on the Analysis of GHB in Serum and Urine:J Forensic Sci, Jan. ۲۰۰۵, Vol. ۵۰, No. ۱:۱–۶
- Bailey.PL,Egan.TD: Interavenous opioid anesthetics.In: Miller RD.Anesthesia,۵th ed. , Philadelphia,Churchil livingeston, ۲۰۰۰: ۲۷۴–۳۵۵
- Bat-Sheva Eylon, Marcia.C.Linn. Ciggarette smoking hinders shoulder surgery recovery.AORN.Journal. ۲۰۰۰: ۲۱۰–۲۲۲

Archive of SID

www.SID.ir

- Bowles Center for Alcohol Studies at the University of North Carolina at Chapel Hill: Center Line Newsletter: Volume ۱۷, Number ۳, September ۲۰۰۶
- Chang.MY,Dais: Morphine treatment and intravenous glucose tolerence test in mice.Pharmacol. Res;۱۹۸۶; ۲۱(۴):۵۳۵-۸
- Cicero TJ, Davis LA, LaRegina MC, Meyer ER,Schlegel MS. Chronic opiate exposure in the male rat.adversely affects fertility. Pharmacol Biochem Behav۲۰۰۲; ۷۲: ۱۵۷-۶۳.
- Creek more FM, Lugo RA,Weiland KJ: Post operative analgesic requirments o smokers and non smokers.Jpurnal of Ann. Pharmacother, ۲۰۰۴January: ۱۳۰-۱۳۲
- Elena V. Romanova, Nathan G. Hatcher, Stanislav S. Rubakhin, Jonathan V. Sweedler: Characterizing intercellular signaling peptides in drug addiction: Neuropharmacology ۵۶ (۲۰۰۹) ۱۹۶–۲۰۴
- Enrico P, Mura MA, Esposito G, Serra PMigheli R, De Natale G, Desole MS andet al. Effect of naloxone on morphineinduced changes in striatal dopaminemetabolism and glutamate, ascorbic acidand uric acid release in freely moving rats.Brain Research, ۱۹۹۸; ۷۹۷: ۹۴-۱۰۲
- Feldman, R.S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (۱۹۹۷).Principles of neuropsycho pharmacology. Sanderland,M.A.: Sinauer Associates, Inc.
- Florin- Lencher SM, Druhan JP, Aston-Jones G, and Valentino RJ. Enhancednorepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locuscoeruleus, Brain Research, ۱۹۹۶; ۷۴۲: ۸۹-۹۷
- Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. Pharmacol Biochem Behav ۱۹۹۶; ۵۵: ۶۹۱-۷۰۰,۱۵. Friedler
- Gahlinger PM: Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB),Rohypnol, and ketamine. Am Fam Physician. ۲۰۰۴ Jun ۱;۶۹(۱۱):۲۶۱۹-۲۶
- Gorgoglione.M,Iacobone.E,Cardone.A,Congedo.E,Aceto.P,de Cosmo G: Preoperative evaluation and risk factors in patients undegoing lung resection for cancer. Rays.۲۰۰۴; ۲۹(۴):۴۰۱-۵

Archive of SID

www.SID.ir

- Hoskins IA, Friedman DM, Frie FJ, OrdoricaSA,Young BK. Relationship between antepartum cocaine abuse, Abnormal umbilical artery Doppler velocimetery,and placenta abruption. Obstet Gynecol۱۹۹۱; ۷۸(۲): ۲۷۹–۸۲
- Hshijuchi.Y:Moulation of metabolic effects of morphine–۶-glucuronide by morphine ۳-glucuronide.Brain Res.Bull. ۱۹۹۵;۳۸(۴): ۳۲۵–۹
- http://authorityresearch.com/۲۰۰۶
- http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh۲۶–۲/۱۳۶–۱۴۲.htm
- http://www.acnp.org/g۴/GN۴۰۱۰۰۰۱۶۶/CH۱۶۲.htm.Chronic amphetamine use and abuse. The American Academy of Neuropsychopharmacology. Accessed on ۳۰ January ۲۰۰۳.
- http://www.pa۲online.org/articles/article.jsp?article=۴۳&issue=۱&volume=۲
- Itoy- Tabata K, Makimura M, Fukuda H.Acute and Chronic intracerebro ventricular morphine infusion affect long term potentiation differently in the lateral perforant path. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, ۲۰۰۱; ۷۰: ۳۵۳–۳۵۸
- Jouhansen. O: Increasments in glucose, glucagon an nsulin after morphin in ras and naloxan bloking of this efect. Life Sci;۱۹۹۲;۵(۱۵):۱۲۳۷–۴۲
- Kalivas.PW,Volkow.N,Seamans.J:Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal accumbance glutamate transmission. Neuron. ۲۰۰۵:۴۵(۱۵): ۶۴۷–۶۵۰
- Katzung BG Introduction to autonomic pharmacology. In: Basic and clinical pharmacology, ۸th edition. USA: The McGraw Hill Companies, Inc, ۲۰۰۱:۷۵–۹۱
- Katzung BG. USA: The McGraw Hill Companies, Inc, ۲۰۰۱:۷۵–۹۱
- Katzung, B.G. (۲۰۰۱). Basic and clinical pharmacology.۸th ed. New York: McGraw-Hill.

Archive of SID

www.SID.ir

- Kelley, A.E., & Berridge K.C. (۲۰۰۲). The neuroscience of natural rewards, relevance to addictive drugs. Journal of Neuroscience, ۲۲, ۳۳۰۶–۱۱.
- Kimes.AS.London.CD: Glucose utilization in the rat brain during chronic morphine treatment and naloxone precipitated withdrawal.J ournal. Pharmacol.Exp. Ther.۱۹۸۶; ۲۴۸(۲): ۵۳۸–۴۵
- Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine induced inhibition of ovulation in normally cycling rats: Neural site of action. Physiol Behave ۱۹۸۹; ۴۶: ۴۶۷–۷۱.
- Lam SK, To WK,Duthie SJ, Ma HK. . Narcoticaddiction in pregnancy with adversematernal and perinatal outcome . Aust N ZJ Obstet Gynaecol ۱۹۹۲;۳۲(۳) : ۲۱۶–۲۱
- Maleszka R, Helliwell P, Kucharski R,Pharmacological interference with glutamatere-uptake impairs long term memory in the honeybee, apis mellifera. Behavioral BrainResearch, ۲۰۰۰; ۱۱۵: ۴۹- ۵۳
- Marina Unrod, Jon.D.Kassel, Michael Robinso:effects of smoking, distraction, and gender on pain recepion. Behavioral medicine.Fall,۲۰۰۴: ۱۱۲–۱۱۹
- Maxwell JC, Spence RT. Profiles of club drug users in treatment. Subst Use Misuse ۴۰(۹–۱۰):۱۴۰۹–۱۴۲۶, ۲۰۰۵..
- Mc Cardle .K,Lubbers.S,Carter.JD,Croft.RJ,Stough.C: Choronic MDMA (Ecstacy) use, cognition an mood. Psycholopharmacology. ۱۷۳:۴۳۴–۴۳۹(۲۰۰۴)
- Mullany P, Connolly S, and Lynch MA.Aging is associated with changes inglutamate release, protein tyrosine kinase and ca۲+/ calomodulin- dependent proteinkinaseII in rat hippocampus. EuropeanJournal of Pharmacology, ۱۹۹۶; ۳۰۹: ۳۱۱–۳۱۵
- Old’s, J., & Milner, P. (۱۹۵۴). Positive reinforcement produced by electricals stimulation of septal area and regions of the rat brains. Journal of Comparative andPhysiological Psychology, ۴۷, ۴۱۹–۲۷.

Archive of SID

www.SID.ir

- Old's, J., & Milner, P. (۱۹۵۸).Satiation effects in self stimulation of brain. Journal of comparative and physiological psycology.۴۷(۱۵), ۴۱۹–۴۲۸
- Pacific.R,Di CS, Bacosi.A, Pichini. S, Zuccaro.P: Pharmacokinetics and cytokin production in heroin and mprphine-treated mice . Int.J.Immunopharmacol. ۲۰۰۲; ۲۲(۸):۶۰۳–۶۱۴
- Pereira DB, Carvalho AP, And DuarteCB. Non specific effects of theMEK inhibitors PD۰۹۸۰۵۹ on glutamaterelease from hippocampal synaptosomes.Neuropharmacology, ۲۰۰۲; ۴۸: ۹–۱۹
- Rang HP, Dale MM and Ritter JM. Edinburgh, UK :Other transmitters and modulators. In: Pharmacology, ۴th edition.: Harcourt Publishers Ltd, ۲۰۰۱:۴۸۳–۴۹۹.
- Rang HP, Dale MM and Ritter JM. Edinburgh, UK Pharmacology, ۴th edition: Harcourt Publishers Ltd, ۲۰۰۱: ۴۸۳–۴۹۹.)
- Rang HP, Dale MM and Ritter JM: How drugs act: molecular aspects. In: Pharmacology, ۴th edition.: Edinburgh, UK Harcourt Publishers Ltd, ۲۰۰۱:۱۹–۴۶.
- Rimanoczy A, and Vathy I. Prenatalexposure to morphine alters brain μ opioidreceptor characteristics in rats. Brain Reserch, ۱۹۹۵; ۶۹۰: ۲۴۵–۲۴۸
- Russell JA, Gosden RG, Humphreys EM, Cutting R,Fitzsimons N, Johnston V:Interruption of parturition in rats by morphine: a result of inhibition of oxytocin secretion. J Endocrinol ۱۹۸۹; ۱۲۱: ۵۲۱–۳۶.
- Singer.L.T,Arnedt.R,Mines.S,Farakas.K,Salvator.A,Kirchner.KL,Klie gman.R: Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants.Journal of American medical association:۲۸۷،۱۹۵۲–۱۹۶۰(۲۰۰۲)
- Sokolowska-Mikolajczyk M, Socha M, Mikolajczyk T,Chyb J, Szymacha J, Epler P: Differential effects of morphine and naltrexone on the in vitro LH secretion from male and female carp pituitary gland. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol ۲۰۰۵; ۱۴۱: ۳۲۵–۳۱.
- Stahl S. :Drugs of abuse. In Essential psychopharmacology – neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press: Cambridge. ۱۹۹۶:۳۳۲–۳۶۶.

Archive of SID

www.SID.ir

- Steven R. Laviolette & Derek van der Kooy:The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour: Nature Reviews Neuroscience, (۵۵–۶۵, ۵ January ۲۰۰۴) doi:۱۰۱۰۳۸/nrn۱۲۹۸
- Thaithumyanon P, Limpongsanurak S, PraisuwannaP, Punnahitanon S. Perinataleffects of amphetamine and heroin useduring pregnancy on the mather and infant.J Med Assoc Thai ۲۰۰۵ Nov;۸۸(۱۱):۱۵۰۶–۱۳
- United Nations Office for drug control and crime prevention (UNODC).۲۰۰۲"Global Illicit drug Trends" ۲۰۰۲
- Volkow.ND,Wise.RA:How can drug addiction help us undrestand obesity?nature neuroscience.۲۰۰۵:۸(۱۰),۵۵۵–۵۶۰
- Way.WL,Fields.HL, Schumacher. MA: Opioid analgesics and antagonists.In: Katzung.BG: Basics and clinical pharmacology.۸th ad. , New York, McGrew-Hill Co. , ۲۰۰۱: ۵۱۲–۵۳۱
- William FR, Michael P. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. Am J ObstetGynecol ۲۰۰۴;۱۹۱:۱۸۸۵–۹۷ with abruption placentae and decreasedbirth weight, but not shorter labor. ObstetGynecol ۱۹۹۱Jan;(۷۷): ۱۳۹–۴۱.
- Yoger.L,Yarets.H,Gotterth.A:Blood luteinizing hormone and prolactin concentration in response to naltrexone chllenge studies on rats with diabetes induced by diferent dose o steptozotocine.Life sci.۱۹۹۴; ۵۴(۴):۲۶۱–۶
- Yohansen.O: Morphin and morphin/nalloxan modification of glucose glucagon and insulin levels in fasted and ed rats.Journal o Clinical Lab.۱۹۹۳ Dec;۵۳(۸):۸۰۵–۹
- Ziaaddini H,Ziaaddini MR . The Householdsurvey of drug abuse in Kerman, Iran. JAppl Sci ۲۰۰۵ ;۵(۲) ;۳۸۰–۳۸۲
- Zikova.K, Kebrdlova.V, Zlatohlavek.L,Ceska.R: Detection of variability in apo(a) gene trascripion regulatory sequences using the DGGE mathod. Clinica. Chimica Acta.۲۰۰۷;۳۷۶:۷۷–۸۱

Archive of SID

www.SID.ir