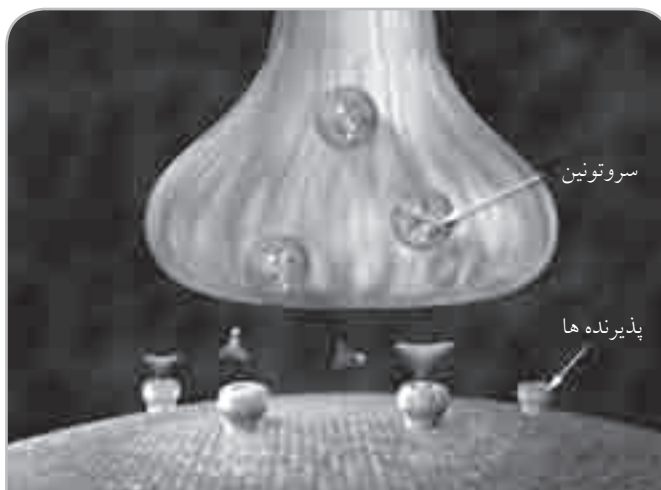




سلول عصبی بعدی



## در فضای سیناپسی چه می‌گذرد؟

مهدیه سالار کیا

### چکیده

پیام‌رسان‌های عصبی نقشی برجسته در انتقال پیام‌ها در دستگاه عصبی ما دارند. با وجود پایان‌ناپذیر بودن چرخه‌ی تولید و مصرف این مواد در بدن، تغییر سطح پیام‌رسان‌ها از مقدار معمول آن‌ها می‌تواند به بیماری‌های عصبی گوناگونی بینجامد. در این مقاله با اشاره به آنچه که هنگام انتقال یک پیام عصبی در فضای سیناپسی روی می‌دهد، اثر سروتونین به عنوان یک پیام‌رسان مورد بررسی قرار می‌گیرد و در ادامه، فلوکستین به عنوان دارویی کارآمد، جهت درمان افسردگی ناشی از کاهش سطح سروتونین در بدن، معرفی می‌شود.



کلیدواژه‌ها: دستگاه عصبی، پیام‌رسان عصبی، سروتونین، سیناپس، بازدارنده، فلوکستین.

انکارناپذیری دارند.

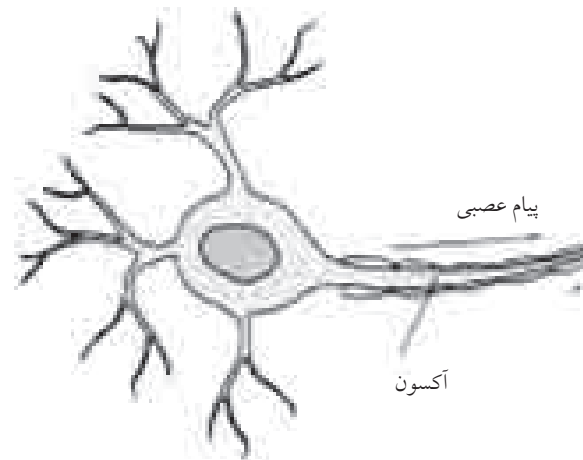
پیام‌رسان‌های عصبی مواد شیمیایی ویژه‌ای هستند که امکان برقراری ارتباط دوسویه را میان سلول‌های عصبی فراهم می‌کنند. هنگام انتقال پیام عصبی از یک سلول عصبی به سلول دیگر، آزاد شدن یک ماده‌ی شیمیایی در فضای میانی آن‌ها - که از آن به فضای سیناپسی یاد می‌شود - به این امر سرعت می‌بخشد. در این حال، سلول عصبی حامل پیام، تغییری را در نفوذپذیری دیواره‌ی سلولی خود تجربه می‌کند که در پی آن یون‌هایی ویژه مانند  $Ca^{2+}$  امکان آزاد شدن

### آغاز سخن

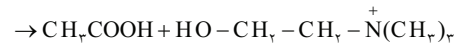
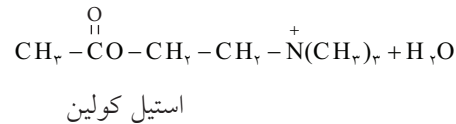
آیا تولید و مصرف پیام‌رسان‌های عصبی<sup>۱</sup> در بدن، تابع چرخه‌ای پایان‌ناپذیر است؟ با همه‌ی توانایی که در بدن خود، در تولید این مواد شیمیایی سراغ داریم اما احتمال افت و خیز سطح این مواد ارزشمند از حد معمول و مورد نیاز، همواره باقی است. بنابراین خودکفا بودن دستگاه عصبی در تولید پیام‌رسان‌ها ما را در برابر بیماری‌هایی هم‌چون آلزایمر، پارکینسون یا افسردگی بیمه نمی‌کند. تردیدی نیست که پیام‌رسان‌های عصبی، اهمیت و اثربخشی

افرادی که به افسردگی و نوسان‌های شدید در خلق‌وخو دچارند نسبت به وجود استیل‌کولین حساسند





آن از حد مورد نیاز بدن به دو بیماری آلزایمر و افسردگی ارتباط داده می‌شود. هر بار که استیل کولین برای انتقال پیام عصبی به فضای سیناپسی راه می‌یابد در حضور آنزیم کولین استیلاز به استیک اسید و کولین هیدرولیز می‌شود:



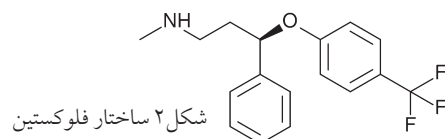
### کولین

پس از انتقال پیام، آنزیم دیگری به نام استیلاز وارد عمل می‌شود و استیل کولین را از دو فرآورده‌ی هیدرولیز، بازسازی می‌کند. چنانچه آنزیم استیلاز به مقدار کافی موجود نباشد بیماری آلزایمر بروز می‌کند. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد افرادی که به افسردگی و نوسان‌های شدید در خلق و خو دچارند نسبت به وجود استیل کولین حساسند و فراوانی پذیرنده‌ها روی سلول‌های عصبی آن‌ها، شکار این پیام‌رسان را هنگام انتقال پیام عصبی از حالت عادی خارج می‌کند. این نمونه‌ها، گواهی بر اهمیت پیام‌رسان‌های عصبی و حساسیت دستگاه عصبی در برابر مقدار این ترکیب‌های شیمیایی است.

### فلوکستین و درمان افسردگی

فلوکستین<sup>۵</sup> ترکیبی با اثرهای دارویی است که در طبقه‌ی SSRIها قرار دارد و در شکل نمک هیدروکلرید خود و با نام تجاری پروزاک<sup>۶</sup> جهت درمان افسردگی تجویز می‌شود، شکل ۲. در میانه‌ی قرن بیستم داروهای اصلی برای درمان این بیماری ترکیب‌هایی بودند که ساختاری سه حلقه‌ای داشتند.

در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰، اساس پژوهش‌ها بر کار روی یک ماده‌ی حساسیت‌زدا به نام دی‌فنیل هیدرامین متمرکز بود. پژوهش‌گران در شرکت



شکل ۱ نمایش فضای سیناپسی. هنگام انتقال پیام عصبی، پیام‌رسان شیمیایی توسط عصب اولیه به فضای سیناپسی راه می‌یابد و توسط پذیرنده‌های عصب همسایه به دام می‌افتد. اما پس از انتقال پیام، پیام‌رسان نیز باید به عصب اولیه بازگردد.

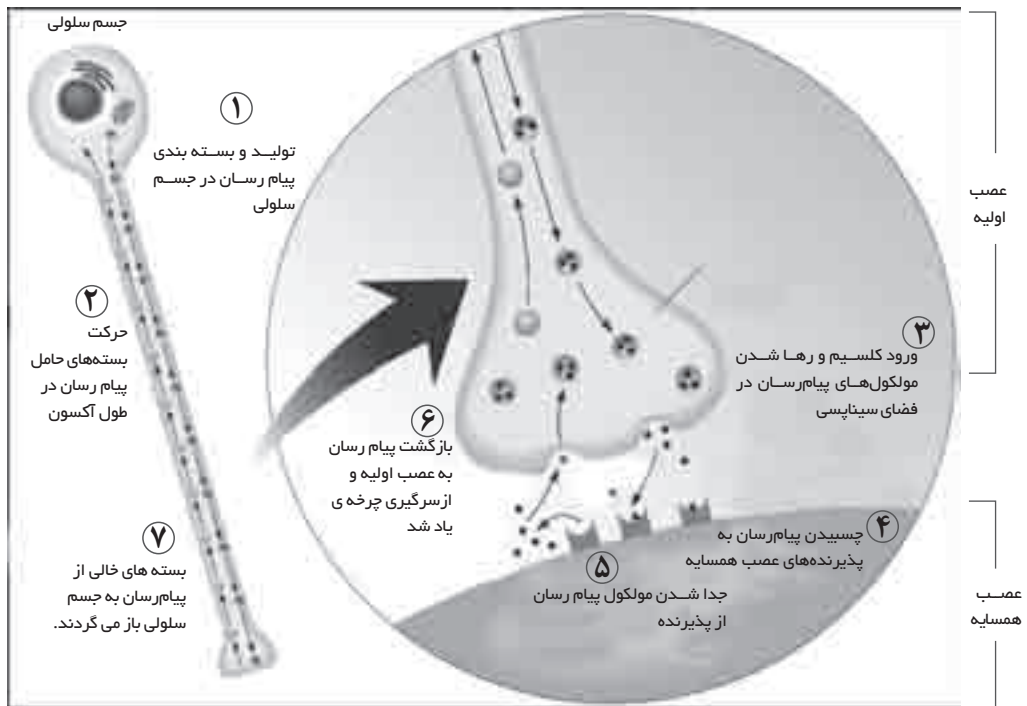
ب) SSRIها بازگشت سروتین به عصب اولیه را به تعویق می‌اندازند و کم بودن سطح آن را در فضای سیناپسی جبران می‌کنند. با این سازوکار، افسردگی بهبود می‌آید.

پیدا می‌کنند. پیامد این رویداد رهاشدن یک پیام‌رسان عصبی در فضای سیناپسی و سپس شکار شدن آن توسط پذیرنده‌هایی است که روی سلول عصبی بعدی قرار دارند که به انتقال پیام عصبی می‌انجامد. پس از آن، در جریان فرایندی که افزایش دوباره<sup>۲</sup> خوانده می‌شود. ماده‌ی پیام‌رسان به‌طور طبیعی به سلول عصبی اولیه بازگردانده می‌شود.

سروتونین<sup>۳</sup> یکی از پیام‌رسان‌های عصبی است که نقش آن در ایجاد روحیه و حفظ سرزندگی به خوبی شناخته شده است چنان‌که، کاهش سطح آن از مقدار مورد نیاز در بدن، سبب بروز اختلال‌ها و بیماری‌های روانی از جمله افسردگی می‌شود. امروزه از داروهایی که پس زدن سروتونین را پس از انتقال پیام عصبی به تأخیر می‌اندازند، در درمان افسردگی بهره می‌جویند. این داروها در طبقه‌ای قرار می‌گیرند که با نام عمومی بازدارنده‌های گزینشی افزایش پیام‌رسان عصبی<sup>۴</sup>، SSRI، خوانده می‌شوند. با چنین سازوکاری، سطح سروتونین به مقدار طبیعی آن در بدن می‌رسد و نشانه‌های افسردگی رفته رفته برطرف می‌شود، شکل ۱.

به عنوان نمونه‌ای دیگر از یک پیام‌رسان می‌توان از استیل کولین یاد کرد که افت و خیز

هنگام انتقال پیام عصبی از یک سلول عصبی به سلول دیگر، آزاد شدن یک ماده‌ی شیمیایی در فضای میانی آن‌ها - که از آن به فضای سیناپسی یاد می‌شود - به این امر سرعت می‌بخشد



شکل ۲

آمد و استفاده از آن تا قرن ۲۱ ادامه یافت. حتی پس از هشدارهای اداره غذا و دارو، FDA در مورد جدی گرفتن اثرهای کشنده داروهای ضد افسردگی، باز هم فلوکستین مورد تأیید قرار گرفت چنان‌که FDA آن را برای بیماران ۸ سال به بالا، با نشانه‌های افسردگی محسوس مناسب و بی‌ضرر معرفی کرد.

### نتیجه‌گیری

هر یک از مواد شیمیایی موجود در بدن ما وظیفه‌ای به عهده دارند و تغییر مقدار آنها عامل اصلی در ایجاد اختلال و سرانجام بروز بیماری‌های گوناگون به شمار می‌رود. پیام‌رسان‌های عصبی از جمله این مواد هستند که سلامتی بدن به شدت، به وجود آنها در اندازه‌ای مشخص وابسته است. توجه به ساختار مولکولی و عملکرد این مواد شیمیایی در طراحی، تهیه و معرفی داروهایی که مقدار این مواد را به حد مورد نیاز برسانند ضروری بوده، در درمان بیماری‌ها کارساز است.

لیلی ۷ دریافتند که این ترکیب می‌تواند پس از انتقال پیام عصبی، برای بازگرداندن سروتونین عمل کند. این کشف به جست‌وجو و بررسی ترکیب‌های شبیه به دی‌فنیل هیدرامین گسترش یافت و در سال ۱۹۷۲ بود که فلوکستین به عنوان یک داروی ضد افسردگی شناخته شد. با این که اثر این ماده در درمان افسردگی از داروهای شناخته شده تا آن زمان، بیش‌تر نبود اما به خاطر اثرهای جانبی جزئی، مورد توجه و کاربرد گسترده قرار گرفت. هم‌چنین آشکار شد که این دارو به‌طور ویژه تنها با سروتونین برهم‌کنش دارد و در نتیجه، در کار پیام‌رسان‌های دیگر مزاحمتی ایجاد نمی‌کند. این در حالی بود که ترکیب‌های دارویی سه حلقه‌ای، هم‌زمان با بروز اثر بازداری بر سروتونین، از بازگرداندن پیام‌رسان‌های دیگر نیز جلوگیری می‌کردند. به این ترتیب فلوکستین به عنوان نخستین داروی ضد افسردگی به بازار

سروتونین یکی از پیام‌رسان‌های عصبی است که نقش آن در ایجاد روحیه و حفظ سرزندگی به خوبی شناخته شده است چنان‌که، کاهش سطح آن از مقدار مورد نیاز در بدن، سبب بروز اختلال‌ها و بیماری‌های روانی از جمله افسردگی می‌شود

1. neurotransmitter

2. reuptake

3. serotonin

4. selective serotonin reuptake inhibitor

5. fluoxetine

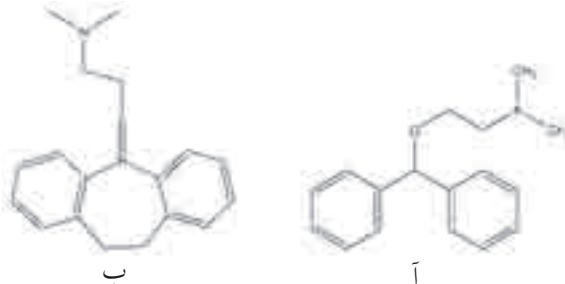
6. prozak

7. Lilly

8. Tricyclic antidepressant

1. March, J.S. J. of the American Association, 2004, 292, 807.

2. Myers, R.L. "The 100 Most Important Chemical Compound, first ed., Greenwood Press, 2007. p. 127.



شکل ۳ ساختار (آ) دی‌فنیل هیدرامین (ب) TCA<sup>۸</sup>