

نروشیمی عملکردی سیستم شنوایی

قسمت اول

ترجمه: نوراله آقا ابراهیمی
کارشناس شنوایی شناسی

می شوند. این گیرنده‌ها طوری طراحی شده اند که ناقلین عصبی رها شده، مخصوصاً به آنها پیوسته و پیام عصبی انتقال یابد (شکل ۱)؛ بطوریکه الحاق ناقل با گیرنده، باعث تغییرات جریان یافتن یک یون خاص نظیر «کلرید یا پتاسیم» از خلال غشاء سلول عصبی شده و در نتیجه تغییر نسبی در پتانسیل غشاء «سلول حاوی گیرنده» (سلول پس سیناپسی) بوجود می‌آید، که به این پتانسیل، «پتانسیل گیرنده»^۷ می‌گویند.

اگر این تأثیرات متقابل «ناقل - گیرنده» بقدر کافی و در یک محدوده زمانی کوتاه و مشخص ایجاد شود، آنگاه ممکن است سلول پس سیناپسی هم به آستانه پتانسیل خود دپلاریزه شده و ایمپالس عصبی را که در خودش ایجاد شده است به سلول بعدی منتقل نماید. یک ناقل عصبی «تحریک کننده»^۸ بدین راه عمل می‌کند. بر عکس، ممکن است سلول پس سیناپسی در اثر این فعالیتها دچار اشکالاتی در تحریک شود که این نوع تأثیر در دخالت ناقلین عصبی «بازدارنده»^۹ دیده می‌شود.

علاوه بر تغییرات جریان یونها، تغییرات دیگری نیز در بیوشیمی سلولها ممکن است دیده شود، مانند «سنتر یک پروتئین جدید» یا «تغییرات شیمیایی داخلی» که به نوعی می‌توانند قسمتی از انتقال عصبی باشند. این تغییرات بیوشیمیایی می‌توانند ماهیت سیناپس پتانسیل عمل را مشخص نمایند. از دیدگاه ادیولوژی، پتانسیلهایی که بصورت معمول در یک ارزیابی بالینی، اندازه‌گیری می‌شوند، نتیجه انحراف مستقیم

درخشیدن گرفته و نظرات و فعالیتهای زیادی را به جانب خود معطوف داشته، و از جمله به یافته‌های تازه ای از قبیل، تبدیل انرژی صوتی به ایمپالسهای الکتریکی توسط سلولهای مویی، ساختمان استریوسیلیا و میکرومکانیک سلولهای مویی دست یافته‌اند. تمامی اطلاعات جمع‌آوری شده در سلولهای مویی حلزون باید به مغز انتقال یابند و این انتقال نروشیمیایی توسط ناقلین عصبی^۳ صورت می‌گیرد.

شناخت ماهیت این مواد شیمیایی فعال کننده، عصب می‌تواند بسیاری از خصوصیت‌های شنوایی را تعیین نماید. زیرا انتقال اطلاعات شنوایی از سلولهای مویی به عصب هشتم توسط یک ناقل عصبی (که هنوز ناشناخته مانده است) صورت گرفته و این انتقال از عصب هشتم به واسطه راههای ساقه مغز^۴ به کرتکس صورت می‌پذیرد. به همین دلیل ناحیه سیناپس، یک ناحیه پراهمیت در سلول است. بعلاوه انتهای سلول بیشترین تأثیرات را در برابر ارائه داروها می‌پذیرد و از همین جاست که در زمینه تحقیقات و مطالعات بالینی، ناقلین عصبی رشد و توسعه بسیار سریعی را داشته‌اند.

سیناپس

سلولهای عصبی توسط پاکتهای ترشحی شیمیایی کوچکی^۵، با یکدیگر در ارتباطند. این مواد شیمیایی که ناقلین عصبی هستند، اطلاعات را در طول سیستم عصبی منتقل می‌کنند، بدین صورت که در سیناپسها رها شده و به گیرنده‌هایی که ساختمان پروتئینی داشته و در غشاء سلول مجاور هستند، محلق

از جمله علوم ادیولوژی که دارای کمترین متون در زبان فارسی می‌باشد، نروشیمی سیستم شنوایی است. مقاله حاضر با بیشترین توجهات به ناقلین عصبی، از جمله جدیدترین مطالعات در این زمینه است. محققین علوم پایه شنوایی، بر آن بوده‌اند هستند که با شناخت هر چه بیشتر پیچیدگی‌ها و اصول نروشیمی عصبی شنوایی، راه‌گشای تأسیس عرصه‌های نوین در زمینه‌های تشخیصی و درمانی مواردی چون زوز گوش، پیرگوشی و... باشند. این مقاله حاصل آخرین تلاشها در این مورد است. با این امید که آغازگر مطالعات بیشتر دانش پژوهان در این زمینه‌های غنی باشد. (مجله شنوایی شناسی)

چکیده:

یکی از زمینه‌های مطالعاتی ادیولوژی که دارای رشد سریع بوده، نروشیمی سیستم شنوایی است. بسیاری از پیشرفتهای نوین نه تنها برای محققین شنوایی پایه^۱، بلکه برای کسانی که در زمینه‌های بالینی^۲ فعالیت دارند نیز نکاتی را در برداشته است. این مقاله بر آنست تا در زمینه نروشیمی شنوایی، بر اساس آخرین پیشرفتهای حاصله، مقدماتی را مطرح سازد. البته بیشترین توجهات، به مطالعاتی معطوف بوده که بنظر می‌رسد، در آینده ارزشهای بالینی و رایج تری خواهند یافت.

مقدمه:

طی چند سال اخیر در بسیاری از زمینه‌های سیستم شنوایی کشفیات تازه‌ای

۱) Basic Auditory Researcher

۲) Clinician

۳) Neuro Transmitter

۴) Brain Stem Tracts

۵) Secreting Small Packets of chemicals

۶) Postsynaptic Cell

۷) Receptor Potential

۸) Excitatory

۹) Inhibitory

این تغییرات نبوده، بلکه تجمعی از تغییرات بیوشیمیایی می باشند. تغییرات پتانسیل غشاء که در اثر تأثیرات متقابل ناقل - گیرنده ایجاد می شود. معمولاً بیشتر از ۰/۵ تا ۰/۵ میکروولت نیستند و لذا در سطح پوست بدن قابل ردیابی نبوده و در سطح سلولهای عصبی ثبت می شوند.

بسیاری از داروها، اثرات درمانی یا واکنشهای زیانبار خود را بصورت تأثیری بر «ستتر» یا «نگهداری»^{۱۱} و یا «آزاد سازی»^{۱۲} ناقلین عصبی، نشان می دهند. و این تأثیرات بصورت تغییراتی در فعالیتهای سیناپس گیرنده ها، ایجاد می شوند.

سیناپس مرکز مهمی برای تأثیر داروها و نیز مکانی احتمالی برای حدوث اختلالات شنوایی یا وستیبولار می باشد. یک دارو ممکن است فعالیت یک ناقل عصبی طبیعی را بازسازی و مشابه سازی نماید. به این دارو «آگونست»^{۱۳} گویند. بر عکس ممکن است که یک دارو به گیرنده خاصی ملحق شود ولی نه تنها آنرا فعال ننماید بلکه با اشغال گیرنده ها مانع از الحاق ناقلین طبیعی سیناپس هم شده و در نتیجه مانع از انتقال پیام عصبی شود؛ به این دارو که عملکرد فیزیولوژیک آن معمولاً مخالف عملکرد داروی آگونست در یک گروه دارویی خاص می باشد «آنتاگونست»^{۱۴} گویند؛ این بدان معناست که داروهای آگونست و آنتاگونست دارای ساختمانهای شیمیایی بسیار مشابهی هستند ولی تأثیرات مختلفی بر سلول عصبی دارند.

بسیاری از داروها بر روی سیناپسها، عملکرد «آگونست» یا «آنتاگونست» دارند و فعالیت درمانی خود را از این طریق اعمال می نمایند. این نکته، اساس امیدی است که بر پایه آن به آگاهی و اطلاعات بیشتری دست بیابیم و با شناخت بیشتر واسطه های شیمیایی سیستم شنوایی بتوانیم در راه درمان بعضی از اختلالات شنوایی گام برداریم.

د ناقلین عصبی:

تحقیق در زمینه ناقلین عصبی، متعاقب مطالعاتی است که بر روی سلولهای مغز و اعصاب محیطی صورت گرفته؛ بر اساس این مطالعات، فقط ماده ای را میتوان به عنوان ناقل عصبی شناخت که حائز شرایط ذیل باشد:

۱- این ماده باید در ساختمانهای پیش سیناپسی قرار گرفته و دارای یک مکانیزم «تولید کننده»^{۱۵} باشد، یعنی توانایی تولید و ساختن آن وجود داشته باشد. بعلاوه ساختمانهایی باید موجود باشند که این مواد به هنگام آزاد شدن در آنها رها شوند.

۲- تحریک پیش سیناپسی باید باعث رها شدن این ماده به درون سیناپس شود و این رها شدن احتمالاً مستلزم وجود یون کلسیم است.

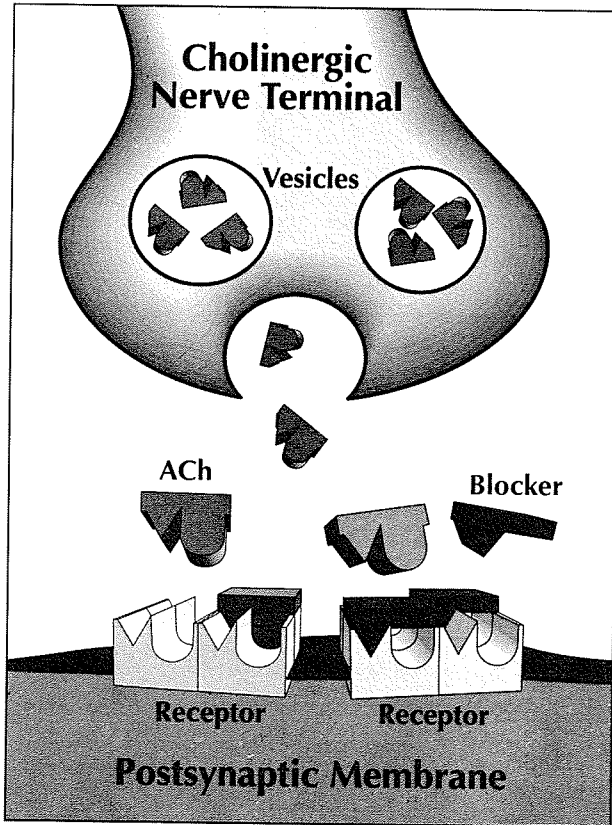
۳- این ماده پس از الحاق به غشاء سلول پس سیناپسی، باید تحریک را منتقل سازد.

۴- باید مکانیزم های خنثی کننده ای وجود داشته باشند که این ماده را بی اثر ساخته و در قسمت پس سیناپسی، این مکانیزم، احتمالاً بصورت یک آتریم که یا این ماده را تجزیه می کند یا آنکه آنرا از سیناپس خارج می سازد، عمل می نماید.

بسیاری از ناقلین عصبی شناخته شده در سیستم شنوایی نیز دیده شده اند. از معروف ترین آنها «استیل کولین» (ACh)^{۱۶} است که در بسیاری از نقاط سیستم عصبی فعال بوده و فعالیت های عضلات، منجمله «عضله قلب» را زیر نظر داشته و به احتمال زیاد در پاره ای از نقاط سیستم اعصاب مرکزی نظیر «حافظه» نیز دخیل می باشد.

سیناپسهای بخشهای مرکزی و یا محیطی سیستم اعصاب را که حاوی «ACh» هستند «کولینرژیک»^{۱۷} گویند. داروهای نظیر آتروپین که برای اتساع مردمک چشم بکار می روند دارای اثر «انسداد»^{۱۸} بر گیرنده های کولینرژیک می باشند لذا به آنها «کولینرژیک

آنتاگونست»^{۱۹} گویند. «نروپپتیدها»^{۲۰} نیز شاخه دیگری از ناقلین عصبی سیستم شنوایی هستند، و برجسته ترین دسته آنها «Opioid Peptides»^{۲۱}



تصویر ۱- یک سیناپس عصبی نمونه که در این تصویر از نوع کولینرژیک می باشد. استیل کولین (ACh) در محدوده غشایی در وزیکولهای (پاکتهای) پایانه ای عصب پیش سیناپسی قرار دارد و توسط تحریک این عصب پیش سیناپسی رها می شود و آنگاه به پروتئین های گیرنده های موجود در غشاء سلول پس سیناپسی رسیده و با آنها ملحق می شوند. ناقلین عصبی (نظیر ACh) و غشاء گیرنده هایی همچون کلید و قفل عمل می نمایند. یک مانع (blocker) که به آن

«آنتاگونست» می گویند که در این مثال «آتروپین» می باشد، می تواند به گیرنده ملحق شده و مانع از فعال شدن آن توسط ناقل فعال کننده (ACh) شود و این در حالی است که خود آن نیز نمی تواند این گیرنده را فعال نماید.

می باشند که تأثیرات مشابهی نظیر داروهای «مخدر»^{۲۲} همچون «مرفین» ایجاد می کنند. کشف Endogenous Opioid Peptides (O. P.)^{۲۳} های تولید شده در درون بدن (و گیرنده های آنها در مغز و سایر بافتهای عصبی، جزئی از یک تجربه «دراماتیک» در

- ۱۰) Synthesis
- ۱۱) Storage
- ۱۲) Release
- ۱۳) Agonist
- ۱۴) Antagonist

- ۱۵) Biosynthetic
- ۱۶) Acetylcholine
- ۱۷) Cholinergic
- ۱۸) Blocking
- ۱۹) Cholinergic Antagonist

- ۲۰) Neuropeptides
- ۲۱) Opioid: منسوب به تریاک (داروهای مخدر)
- ۲۲) Opiate drugs: قوی، شامل مورفین و سایر الکلوئیدها است. "Peptid": هر ترکیبی حداقل شامل دو آمینو اسید.

عبور از سیناپس و الحاق با گیرنده های پس سیناپسی مشخص نباشد *

این گیرنده های پیش سیناپسی ممکن است که در تعدیل ناقلی که در سیناپس رها می شود یا در سایر عملکردهای سیناپس ایفای نقش نمایند * یک راه برای جدا سازی این گروهها، آنست که مواد شیمیایی را که از سیناپس عبور می کنند «ناقل عصبی» و آن دسته را که در یک محل پیش سیناپسی عمل می کنند «تعدیل کننده های عصبی»^{۳۳} بنامیم * یک ماده فعال کننده عصبی می تواند در یک سیناپس، ناقل و در سیناپس دیگر تعدیل کننده عصبی باشد *

نالین عصبی سیستم شنوایی:

انتقال عصبی در سیستم شنوایی سر فصل جدیدی را گشوده و اشتیاق و توجه زیادی را معطوف خود ساخته است * هر چند ناقلی که بین سلولهای مویی و عصب هشتم فعالیت دارد تاکنون شناخته نشده ولی احتمال دارد «گلو تامیت»^{۳۵} بوده که یک آمینو اسید می باشد، و نیز ناقل بین عصب هشتم و هسته حلزونی در ساقه مغز، احتمالاً «گلو تامیت» و «آسپارتیت»^{۳۶} می باشند که دو آمینو اسید مشابه هستند^{۳۷} * این نکته مشخص شده که آمینو اسیدها نقش عمده ای در انتقال عصبی سیستم شنوایی در ساقه مغز ایفا می نمایند * وجود مقادیر زیادی از آمینو اسیدهای باز دارنده ای چون «GABA» و گلیسین در هسته حلزونی،^{۳۸} مؤید این نظر است *

«Moore & Moore» در سال ۱۹۸۴، «GABA» را به عنوان یک ناقل عصبی در هسته پستی و شکمی حلزونی شناختند که بیشترین تجمع را در هسته پستی حلزونی داشته است * بعلاوه مطالعات بیوشیمی در سالهای ۱۹۸۶ و ۱۹۸۷، احتمال وجود گلیسین را بعنوان یک ناقل عصبی باز دارنده در هسته حلزونی، بخصوص در هسته پستی آن مطرح می سازد * (بقیه در صفحه ۶۰)

دارند که بر اساس مطالعات قدیمی و به کمک تحریک سیستم کولینرژیک با دو ماده «نیکوتین» و «موسکارین» ایجاد شده اند * برای «Opioid Peptides» نیز گروه بندی های مختلفی از انواع گیرنده ها وجود دارند که با حروف یونانی نظیر، «مو» (μ)، «دلتا» (δ) و «کاپا» (κ)، نام برده می شوند *

ایده رها شدن تنها یک ناقل از هر سلول عصبی را «Dale's principle» گویند * برای مدت طولانی این تفکر که «فقط یک ناقل عصبی می تواند از هر سلول عصبی در سیناپسهای مختلف عصبی رها شود»، در ذهنها جای داشت و لذا لازم بود تا گیرنده های به مراتب بیشتری مفروض شوند تا به تمام تأثیرات دارویی توجه گردد *

نظریه سیناپس چند گیرنده ای،^{۳۱}

کمک مؤثری در توجیه اثرات پیچیده الکتروفیزیولوژی متعاقب تحریک به یک سیناپس بوده است * این ایده متممی شد برای اصل قبلی که می گفت: "در هر سیناپس یک ناقل عصبی وجود دارد که بصورت پیش سیناپسی ذخیره و پس از یک پتانسیل عمل در شکاف سیناپس رها می شود" * محققین نورویبولوژی، بخصوص آنها که در زمینه های جدید نروپپتیدها فعالیت داشتند، وجود مواد فعال کننده اعصاب دیگری را در سلولهایی که قبلاً ناقلین شناخته شده ای نظیر ACH در آنها باثبات رسیده بود، گزارش نمودند * اینک واضح است که در بسیاری از سیناپس ها، چندین ناقل عصبی یا تعدیل کننده^{۳۲} عصبی جای دارند * سیناپسهایی که به آنها «سیناپس های چند ناقلی»^{۳۳} می گویند *

در یک سیناپس کلاسیک، مواد شیمیایی فعال کننده عصبی از خلال شکاف سیناپس منتشر می شوند * ولی مشخص شده که بعضی از مواد شیمیایی ممکن است با گیرنده های پیش سیناپسی وارد عمل شوند و هیچگونه

زمینه علوم عصبی بوده است * «O.P.» شامل «اندورفین ها»^{۲۳}، «انکفالین ها»^{۲۴} و «دی نورفین ها»^{۲۵} می باشند که هر کدام در طبقه بندی خاص خود جای دارند * «اندورفین» بطور مشخص در سیستم شنوایی دیده نشده ولی گزارشات سال ۱۹۸۶ بیانگر وجود «انکفالین» و «دینورفین»، در حلزون می باشند *^{۲۶}

انکفالین از «Pro-Enkephaline A» ساخته می شود * دی نورفین و نئودینورفین نیز از تجزیه پروتئین Pro-Enkephaline B حادث می شوند *

تمامی پپتیدهایی که از پروانکفالین مشتق می شوند، بعلاوه «اندورفین ها» حاوی آمینو اسیدهایی هستند که چهار اسید اول آنها عبارتند از «تیروسین-گلیسین-گلیسین-فیل آلانین» *

تحقیقات جدید، صرف یافتن اطلاعات بیشتری در این زمینه هستند که: آمینو اسیدها به عنوان واحدهای ساختمانی پروتئین ها، چگونه می توانند بعنوان ناقلین و یا تعدیل کننده های عصبی عمل نمایند؟ احتمال می رود که آمینو اسیدهایی چون «GABA»^{۲۷} و «گلیسین» به عنوان مواد «بازدارنده عصبی» عمل نمایند *

این نکته مشخص شده که یک دارو یا ماده شیمیایی ممکن است باعث بروز دو اثر کاملاً متفاوت در جایگاههای مختلف و یا حتی در یک سیناپس شود * بطور مثال یک اثر تحریکی که توسط یک ماده ایجاد می شود و در پایان به یک اثر بازدارندگی مبدل می شود * برای توجیه این عملکرد، نظریه وجود «گیرنده های مختلف-مشابه»^{۲۸} پای گرفت *

در شرایط ایده آل، زیر گروههای گیرنده ها، بر اساس حساسیت تشخیصی فعالیت های مختلف سیناپس قابل تمایز می باشند، که این عمل توسط داروهای مختلف ولی مشابه صورت می پذیرد * در درون سیستم کولینرژیک دو زیر گروه «نیکوتینیک»^{۲۹} و «موسکارینیک»^{۳۰} وجود

۲۳) Endorphins

۲۴) Enkephalins

۲۵) Dynorphins

۲۶) Hoffman, 1986

۲۷) Gamma-Amino Butyric Acid

۲۸) Different but Related Classes of Receptors

۲۹) Nicotinic

۳۰) Muscarinic

۳۱) Multiple Receptor Synapses

۳۲) Neuromodulators

۳۳) Multitransmitter Synapses

۳۴) Neuromodulators

۳۵) Glutamate

۳۶) Aspartate

۳۷) Bledsoe et al, 1988, Guth & Melamed, 1982

۳۸) Godfrey, Carter, Berger, Lowry & Matschinsky, 1977

نتایج بدست آمده نشان دهنده تأثیر پذیری خیلی کمتر اجسام چهارقلوی تحتانی در برابر آگونیست و آنتاگونیست های کولینرژیک در مقام مقایسه با تأثیرپذیری زیاد آن در برابر آگونیست یا آنتاگونیست های آمینو اسیدهای فعال کننده (E.A.A)

۴۲ می باشد. بخشی از سیستم شنوایی که ناقلین عصبی آن به خوبی شناخته شده اند، سیستم فیبرزیتونی حلزونی^{۴۳} است، که هر چند اطلاعات ما در آن مورد محدود بوده، ولی بسیار مهم و با ارزش است؛ که انشاء... در شماره آینده به این بحث می پردازیم (ادامه دارد)

Reference:

- "Ear & Hearing Journal",
Vol.11, No.6, 1990
"An Introduction to the Functional Neurochemistry of the Auditory System",
Ed.by : "Frank E. Musiek, PhD; Douglas W.Hoffman, PhD"

همچنین مشخص شده که (G.A.D) که عمل تولید GABA را بعهده دارد، در هسته های حلزونی و بخصوص در هسته پشتی وجود داشته و در آنجا تمرکز یافته است. در حال حاضر آمینواسیدهای متعددی به عنوان کاندیداهای ناقلین شیمیایی تحریک کننده عصبی در هسته های حلزونی وجود دارند که شامل گلوتامیت، آسپارتیت و استیل کولین (که دارای فیبرهای کولینرژیک زیادی است) می باشند.

در مقام مقایسه با هسته حلزونی و آنچه از ناقلین آن می دانیم، اطلاعات ما در مورد سایر هسته های شنوایی در ساقه مغز به مراتب کمتر ولی در حال توسعه می باشد. G.A.D، در مقادیر متوسطی، در بخش های خارجی و میانی هسته زیتونی فوقانی و جسم دوزنقه ای؛ و GABA در بخش های میانی و کناری هسته زیتونی فوقانی دیده می شوند.^{۴۰} در پایانه های نزولی (انتهای مسیر فیبرهای Efferent)، در زیر

سلولهای مویی ردیف داخلی و خارجی در بعضی حیوانات نیز GABA دیده شده است.^{۴۱} گلیسین نیز در هسته کناری زیتون فوقانی و جسم دوزنقه ای دیده شده، و بعلاوه وجود نرونهای کولینرژیک در کمپلکس زیتونی فوقانی در چندین حیوان گزارش شده است.

در تخلیه های عصبی « Contralaterally Evoked » هسته های میانی جسم دوزنقه ای، نشانه هایی از وجود گلوتامیت و Quisqualate و (N-methyl-D-aspartate)N.M.D.A به عنوان محرک دیده شده است. اجسام چهارقلوی تحتانی (I.C) نیز ممکن است که گلیسین را به عنوان یک ناقل عصبی مورد استفاده قرار داده و به علاوه مقادیر زیادی از گلوتامیت را در خود داشته باشند.

بر اساس یکی از آخرین تحقیقات در سال ۱۹۸۹ توسط فین گلد، هوفمن و کامپاری، افزایش فعالیت نرونهای بخش میانی اجسام چهارقلوی تحتانی، (فعالیتهای خودبخودی و فعالیتهای متعاقب تحریک صوتی) بر اثر به کار بردن گلوتامیت، آسپارتیت، NMDA و یونتوفورتیک (Iontophoretic) گزارش شده است که با یکار بردن آنتاگونیستهای آمینو اسیدهای تحریک کننده فوق، بلوکه شده اند.

۳۹) Glutamate Decarboxylase

۴۰) Helfert, Altschuler & Wenthold, 1987, Wenthold & Morest, 1976

۴۱) Eybalin, Parnaud, Gefford & Pujol, 1988

۴۲) E.A.A.: Excitatory Amino Acid: آمینو اسیدهای تحریک کننده

۴۳) Olivocochlear Fiber System