مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۸، دی ۱۳۹۸، ۱۰۶۴-۱۰۴۹

نقش سیستم آدرنرژیک در تحریک‌پذیری نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی: یک مرور روایی

نوشین احمدی‌راد[۱]، میثم زارع[۲]، مهیار جان‌احمدی[۳]، یعقوب فتح‌الهی[۴]، امیر شجاعی[۵]، سید جواد میرنجفی‌زاده[۶]

دریافت مقاله: ۹۸/۲/۲۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۸/۳/۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۸/۴/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱۶

چکیده

گیرنده‌های آدرنرژیک نقش مهمی‌در تحریک‌پذیری نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی دارند. علی‌رغم مطالعات زیادی که در این زمینه صورت گرفته است، هنوز نقش دقیق آن‌ها در اختلالات مغزی که با افزایش تحریک‌پذیری همراه هستند، به درستی مشخص نشده است و در مورد تأثیر آن‌ها بر شکل‌پذیری سیناپسی نیز گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد. در این مقاله مروری مطالعات مهمی‌که تاکنون در این زمینه انجام شده، بررسی شده است تا بتوان به جمع‌بندی مناسبی در زمینه اثرات این گیرنده‌ها بر تحریک‌پذیری نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی دست یافت. با وجود نتایج ضد و نقیضی که در مطالعات گذشته وجود دارد، به نظر می‌رسد در حالت تشنج، گیرنده‌های آلفا-یک و آلفا دو سطح تحریک‌پذیری نورونی را کاهش می‌دهند. گیرنده‌های آلفا-1A، از طریق عمل بر اینترنورون‌های مهاری و افزایش فعالیت گاباارژیک مسئول اصلی عملکرد گیرنده‌های آلفا-یک در کاهش تحریک‌پذیری نورونی هستند، در حالی که گیرنده‌های بتا-یک با افزایش رهایش گلوتامات می‌توانند منجر به افزایش تحریک‌پذیری شوند. به علاوه، فعالیت گیرنده‌های آلفا عمدتاً باعث القاء تضعیف طولانی مدت در سیناپس‌ها می‌شود. از طرف دیگر، گیرنده‌های بتا آدرنرژیک با افزایش رهایش گلوتامات و افزایش نوروژنز سبب افزایش تحریک‌پذیری نورونی و القاء تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های مغزی می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: گیرنده آلفا آدرنرژیک، گیرنده بتا آدرنرژیک، تشنج، تحریک‌پذیری نورونی، شکل‌پذیری سیناپسی

۱- دانشجو دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران،
۲- دانشجو ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۵- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۶- (نویسنده مسئول) استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
تلفن: ۸۲۸۸۳۸۶۵-۰۲۱؛ نمابر: ۸۲۸۸۴۵۲۸-۰۲۱؛ پست الکترونیکی: mirnajaf@modares.ac.ir

مقدمه

نوروموددولاتورها مواد شیمیایی هستند که بدون تحریک مستقیم سیناپس سبب تغییر پاسخ نورون‌ها می‌شوند. از جمله مهم‌ترین نوروموددولاتورهای مهم مغز نوراپی‌نفرین می‌باشد که توسط هسته لوکوس سرلئوس در ساقه مغز ساخته می‌شود و به سراسر کورتکس مغز انتقال می‌یابد [۱]. نورون‌های نورآدرنرژیک در سیستم عصبی مرکزی در دو ناحیه شامل هسته لوکوس سرلئوس و ناحیه تگمنتوم جانبی نسبت به سایر نواحی مغزی بیشتر متمرکز هستند. مهم‌ترین منبع ترشح نوراپی‌نفرین به سراسر مغز هسته لوکوس سرلئوس است. این هسته به نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ ورودی می‌فرستد و تحریک‌پذیری نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳-۲]. این هسته در همه پستانداران در سقف بطن چهارم قرار گرفته و نواحی مغزی هم‌چون مخچه، قشر پیشانی، هسته‌های تالاموسی، هیپوکمپ، آمیگدال و همه نواحی حسی را عصب‌رسانی می‌کند. تنها ناحیه مهمی‌که از هسته لوکوس سرلئوس ورودی دریافت نمی‌کند هسته‌های قاعده‌ای هستند. نوراپی‌نفرین به طور گسترده چندین عملکرد مهم مغز هم‌چون سیکل سیرکادین، سطح برانگیختگی، خواب، توجه، حافظه و یادگیری را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۵-۴]. فعال شدن گیرنده‌های نورآدرنرژیک باعث تغییر در تحریک‌پذیری نورون‌ها و شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود، از طرفی بیماری‌هایی مانند صرع که شکل‌پذیری سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، منجر به اختلالاتی درحافظه و یادگیری می‌شوند [۷-۶] و هم‌چنین مطالعات زیادی نقش تنظیمی نوراپی‌نفرین را بر صرع و تشنج نشان داده‌اند [۸–۱۰].

انواع گیرنده‌های سیستم آدرنرژیک،سیگنالینگ و توزیع آن‌ها در مغز: گیرنده‌های آدرنرژیک گیرنده‌های غشایی هستند که در سلول هدف پس از اتصال به نورآدرنالین سبب راه‌اندازی آبشارهای داخل سلولی و پاسخ فیزیولوژیک می‌شوند. این گیرنده‌های متابوتروپیک متعلق به خانواده بزرگی از گیرنده‌ها به نام پروتیئن‌های تنظیمی‌جفت شونده با نوکلئوتید گوانین هستند. پس از اتصال نوراپی‌نفرین به این گیرنده‌ها بر اساس خصوصیات گیرنده‌ای که فعال شده سیگنالینگ داخل سلولی متفاوتی ایجاد می‌شود بر این اساس گیرنده‌های سیستم آدرنرژیک به دو دسته شامل گیرنده‌های آلفا و بتا تقسیم می‌شوند [۱۱]. تمایل نوراپی‌نفرین به گیرنده‌های آلفا بیش‌تر از گیرنده‌های بتا می‌باشد و بین گیرنده آلفا یک و آلفا دو تمایل نوراپی‌نفرین به گیرنده‌های آلفا دو بیشتر از گیرنده‌های آلفا یک می‌باشد [۱۲]. به طوری که با غلظت چند ده نانو مولار نوراپی‌نفرین گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک و غلظت حدود ۳۰۰ نانومولار نوراپی‌نفرین گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک و در غلظت‌های در حد میکرو مولار نوراپی‌نفرین گیرنده‌های بتا آدرنرژیک فعال می‌شوند [۱۳]. گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک، عموماً روی نورون‌های پیش سیناپسی قرار گرفته‌اند. این گیرنده‌ها شامل سه زیر نوع 1Aα، 1B α و 1Dα می‌باشد. این گیرنده‌ها به طور مساوی در هیپوکمپ، قشر و ساقه مغز بیان شده‌اند، اما در تالاموس و لایه‌های عمیق قشر پیشانی– آهیانه‌ای بیش‌تر گیرنده‌های 1Aα بیان

می‌شوند. در ناحیه هیپوکمپ این گیرنده‌ها بیش‌تر در سلول‌های گلیال، اینترنورون‌ها، نورون‌های هرمی‌ناحیه CA1 و CA4 و شکنج دندانه دار بیان می‌شوند [۱۵-۱۴].

همه انواع گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک سبب رهایش کلسیم از ذخایر داخل سلولی می‌شود و هم‌چنین سبب ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود. تحریک گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک با فعال شدن سیگنالینگ مرتبط با G پروتیین q منجر به هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی هم‌چون فسفولیپاز C شده و با افزایش فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات (IP3) سبب آزاد سازی کلسیم از ذخایر داخل سلولی شده و به این ترتیب غلظت کلسیم داخل سلولی افزایش می‌یابد. به موازات تولید IP3، دی آسیل گلیسرول نیز تولید می‌شود که موجب فعال شدن پروتیین کیناز C (PKC) می‌شود البته PKC توسط کلسیم و پروتیین کینازهای وابسته به کالمودولین نیز فعال می‌شود [۱۶]. PKC باعث فسفریله شدن کانال‌های غشایی، پمپ‌ها و پروتیین‌های ناقل یون‌ها می‌شود. گیرنده آلفا یک آدرنرژیک هم‌چنین سبب تنظیم مسیرهای سیگنالینگ دیگر نیز می‌شود؛ به طور مثال گزارش شده که فعال شدن گیرنده آلفا یک آدرنرژیک باعث افزایش تجمع cAMP و cGMP و تقویت پاسخ‌های برانگیخته توسط گیرنده‌های لینک شده به Gs، فعال شدن فسفو لیپاز A2 و فسفولیپاز D و فعال شدن فسفودی استراز cAMP، رهایش آدنوزین و تحریک رهایش آراشیدونیک اسید می‌شود [۱۷]. گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک دارای سه زیر نوع مختلف شامل α2A ، α2B و α2C می‌باشند. این گیرنده‌ها که در غشای پیش سیناپسی قرار دارند، به عنوان اتورسپتور عمل می‌کنند و در رهایش نوراپی‌نفرین دخیل هستند. گیرنده‌هایی که روی دندریت‌های پس سیناپسی قرار گرفته‌اند، رهایش سایر نوروترنسمیترها را تنظیم می‌کنند. mRNA این گیرنده‌ها دارای توزیع گسترده‌ای در مغز می‌باشد و در ناحیه ساقه مغز که نورون‌های تولید کننده نوراپی‌نفرین قرار دارند، بیش‌تر دیده می‌شوند، اما در نواحی دیگر هم‌چون هیپوکمپ و قشر مغز نیز وجود دارند [۱۹-۱۸].

گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک به پروتیین $G_{i/o}$ لینک می‌شود که نقطه مقابل تأثیر G_s را دارد. این گیرنده‌ها از طریق سیگنالینگ مرتبط با پروتیین G_i سبب مهار فعالیت آدنیلیل سیکلاز و مهار تولید cAMP می‌شود. زیر واحد βγ پروتیین G_i سبب افزایش جریان یون پتاسیم می‌شود. هم‌چنین گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک از طریق Go سبب مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود که به موجب این اثر جریان کلسیم خارج سلولی به داخل سلول هدف کاهش می‌یابد. علاوه بر این شواهدی نشان داده‌اند که گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک فقط منجر به فعال شدن آبشار سیگنالینگ Gi/o نمی‌شود بلکه سبب فعال شدن فسفولیپاز C و پروتیین کیناز C در تعدادی از انواع سلول‌ها نیز می‌شود [۲۱-۲۰].

گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به سه زیر نوع تقسیم می‌شوند که شامل β_1، β_2 و β_3 می‌باشند [۲۲]. این گیرنده‌ها با فعال کردن سیگنالینگ مرتبط با G_s، آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند و باعث افزایش cAMP و فعال شدن پروتیین

CREB می‌شود [۲۴-۲۳]. به طور عمده این گیرنده‌ها در نورون‌های پس سیناپسی قرار گرفته‌اند اگر چه سهم کوچکی از آن‌ها در ناحیه شکنج دندانه‌دار و ناحیه پره فرونتال در نورون‌های پیش سیناپسی قرار گرفته‌اند. گیرنده‌های آدرنرژیک β_1 و β_2 بیش‌تر در سلول‌های هرمی، آستروسیت‌ها و سلول‌های گرانولی شکنج دندانه دار یافت می‌شوند [۱۲].

تأثیر نوراپی‌نفرین بر تحریک‌پذیری نورونی ، صرع و تشنج: تحقیقات اولیه برای بررسی تأثیر نوراپی‌نفرین بر تحریک‌پذیری نورونی ، صرع و تشنج با استفاده از تخریب هسته لوکوس سرلئوس و تکنیک‌های فارماکولوژیک طراحی شدند و بعدها ژنتیک مولکولی مدل‌های جدیدتر که با موش‌های ترنسژنیک و ناک اوت که سیگنالینگ کاتکولامین‌ها به صورت ژنتیکی دستکاری شده‌اند را برای مطالعه این مهم ارائه کرد. در بسیاری از مدل‌های حیوانی صرع و تشنج، نقش کنترل کننده نوراپی‌نفرین بر تحریک‌پذیری نشان داده شده است. Chen و همکاران در سال ۱۹۵۴ نشان دادند که سیستم نورآدرنرژیک فعالیت‌های تشنجی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این پیشنهاد مبتنی بر دلایل زیر بود: ۱- تخریب انتخابی نورون‌های نورآدرنرژیک با ۶- هیدروکسی دوپامین (DSP4) سبب افزایش حساسیت مغز به تشنج می‌شود ۲-تحریک مستقیم هسته لوکوس سرلئوس سبب افزایش رهایش نوراپی‌نفرین شده و افزایش حساسیت سیستم عصبی مرکزی به محرک‌های تشنج زا می‌شود. ۳- اعمال آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک مسبب آثار ضد تشنجی در مغز می‌شود. ۴- تزریق اپی‌نفرین به تنهایی باعث کاهش حساسیت‌پذیری به تشنج می‌شود [۲۵].

هم‌چنین مطالعات میکروسکوپ الکترونی و نوری نشان داده‌اند که بین توزیع کاتکولامینرژیک و گاباارژیک هم‌پوشانی وجود دارد و نورون‌های گاباارژیک در هیپوکمپ، هدف مهمی برای ورودی‌های کاتکولامینرژیکی هستند. تحریک هسته لوکوس سرلئوس سبب کاهش فعالیت خودبخودی نورون‌های هرمی هیپوکمپ و مهار فعالیت‌های تشنجی می‌شود. برمبنای این داده‌ها نقصان در نوراپی‌نفرین اندوژن مسبب ایجاد تشنج در مغز می‌شود [۲۷-۲۶].

یکی از راه‌های اندازه گیری فعالیت نورونی بررسی میزان fos به دنبال محرک تشنج زاست، دیده شده که به دنبال ایجاد تشنج توسط صدا، پنتیلن تترازول (PTZ)، الکترو شوک حداکثر، کاینیک اسید و پیکروتوکسین میزان بیان fos در هسته لوکوس سرلئوس افزایش می‌یابد و هم‌چنین میزان بیان تیروزین هیدروکسیلاز (آنزیم محدود کننده سرعت ساخت نوراپی‌نفرین) و ناقل غشایی نوراپی‌نفرین پس از تشنج ناشی از کاینیک اسید و PTZ در هسته لوکوس سرلئوس افزایش می‌یابد. علاوه بر این تغییر ایجاد شده در میزان ساخت و رهایش نوراپی‌نفرین پس از تشنج، تکرار و شدت تشنجات تکرار شونده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه نورون‌های نورآدرنرژیک برای تنظیم حساسیت‌پذیری تشنج درست در زمان دقیق و مکان دقیق شروع به شلیک می‌کنند [۲۸].

در صورت حذف (ناک اوت شدن) ژن دوپامین بتاهیدروکسیلاز مقدار نوراپی‌نفرین کاهش می‌یابد و سبب

افزایش حساسیت مغز در برابر تشنج می‌شود [۲۹]. نوراپی‌نفرین بر ایجاد پتانسیل عمل، تحریک‌پذیری نورونی، آبشارهای داخل سلولی در نورون‌های هدف اثرات متفاوتی دارد. بخشی از تأثیر نوراپی‌نفرین بر تحریک‌پذیری نورون از طریق بلاک جریان‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم است و در نتیجه باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای بر هایپرپلاریزاسیون متعاقب می‌شود که باعث افزایش شلیک نورونی می‌شود. از طرف دیگر از پایانه‌های نورآدرنرژیک علاوه بر نوراپی‌نفرین، نوروپپتید گالانین، نوروپپتید Y، آدنوزین نیز آزاد می‌شود که در برابر محرک‌های تشنج زا تأثیر ضدتشنجی خود را اعمال می‌کنند [۳۱-۳۰].

نوراپی‌نفرین در ناحیه CA3 با تأثیر بر گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک نورون‌های هرمی باعث کاهش فعالیت‌های شبه صرعی می‌شود و این کار را از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک α_{2A} انجام می‌دهد [۳۲]. در تحقیق دیگری که برای بررسی اثر نوراپی‌نفرین بر ناحیه CA3 هیپوکمپ انجام شد، مشاهده کردند که اثر نوراپی‌نفرین دو فازیست یعنی در غلظت پایین باعث افزایش دوره‌های انفجاری پتانسیل عمل می‌شود در حالی که در غلظت‌های بالا فرکانس دوره‌های انفجاری پتانسیل عمل را کاهش می‌داد که نشان دهنده درگیر شدن چند نوع گیرنده آدرنرژیک مختلف است. وقتی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک مسدود می‌شدند افزایش غلظت نوراپی‌نفرین به طور تک فازی باعث کاهش فعالیت شبه صرعی می‌شود. در این مطالعه نشان دادند که به دنبال ایجاد فعالیت شبه صرعی (با حذف اثر مهاری سیستم گاباارژیک)، نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های بتا آدرنرژیک دارای اثر تحریکی بر فعالیت شبه صرعی ناحیه CA3 هیپوکمپ است در حالی که با واسطه گری گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا دو باعث اثر مهاری بر فعالیت شبه صرعی ناحیه CA3 هیپوکمپ می‌باشد [۳۴-۳۳]. هم‌چنین Simon نشان داد که بعد از وقوع تشنج میزان غلظت پلاسمایی نوراپی نفرین افزایش پیدا می‌کند [۳۵]. اینترنورون‌ها همه انواع گیرنده‌های آدرنرژیک به جز گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا دو را دارا می‌باشد. حضور گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا یک در اینترنورون‌ها احتمالاً مسئول اثر ضد صرعی نوراپی‌نفرین است. اعمال آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک با مهار جریان نشتی پتاسیم سبب دپلاریزه شدن اینترنورون‌های هیپوکمپ می‌شود [۳۶]. در هیپوکمپ، قشرانتورآینال و قشر پره فرونتال نیزگیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک دامنه و فرکانس IPSP را افزایش می‌دهند [۳۸-۳۷].

دیده شده که فعالیت گیرنده‌های آدرنرژیک α_{1A} منجر به افزایش تون مهاری در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود. زیرا فعال شدن این گیرنده‌ها شلیک پتانسیل عمل در اینترنورون‌های ناحیه CA1 را افزایش می‌دهد. در ناحیه CA1 فعال شدن گیرنده‌های α_{1A} آدرنرژیک با افزایش رهایش گابا و سوماتواستاتین از اینترنورون‌های پیش سیناپسی سبب کاهش تحریک‌پذیری نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود. آگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا یک به طور وابسته به غلظت باعث افزایش فرکانس پتانسیل عمل در اینترنورون‌های ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شوند [۳۹]. اثرات متفاوتی از زیرواحدهای رسپتور آدرنژیک در تشنج مشاهده شده است. گیرنده‌های

آدرنرژیک α_{1A} اثرات ضد تشنجی خود را از طریق افزایش فعالیت GABA، نقش محافظتی از اینترنورون‌ها و باعث افزایش نوروژنز در مغز می‌شوند. هم‌چنین گیرنده‌های آدرنرژیک α_{1B} اثرات Proconvulsant از طریق اختلال در نسبت فعالیت $NMDA/GABA_A$ و نورودژنراتیو اعمال می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت گیرنده‌های آدرنژیک α_2 بیش‌تر از طریق α_{2A} و α_{2C} اثرات ضد تشنجی دارد و مکانیسم‌های احتمالی آن جلوگیری از رهایش نوراپی‌نفرین از پایانه پیش سیناپسی، افزایش خارهای دندریتی با اثر بر گیرنده α2A ، کاهش نوروژنز و کاهش انتقال گلوتامات است. مطالعات دیگری اثرات تشنجی زایی و Proconvulsant بتا آدرنژیک را نشان داده‌اند که از طریق تسهیل در انتشار نوراپی‌نفرین، جلوگیری از همزمانی نوسانات تالاموس، فعال شدن گیرنده‌های NMDA، کاهش فضای خارج سلولی و افزایش نوروژنز اعمال می‌کنند [۴۰].

اثرات دیگر گیرنده‌های آدرنرژیک که می‌تواند اثرات ضد تشنجی داشته باشد از جمله در قشر پره فرونتال وقتی گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا دو توسط نوراپی‌نفرین فعال شوند، با کاهش cAMP باعث بسته شدن کانال‌های hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN (channels می‌شود که با بسته شدن این کانال‌ها آستانه ایجاد پتانسیل عمل کاسته شده و پیوستگی ارتباطات نورونی در این قشر افزایش می‌یابد که به نوبه خود بر حافظه فضایی کاری تأثیر گذار خواهد بود. در مجموع اثرات تحریکی نوراپی‌نفرین از طریق تنظیم کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم،HCN و افزایش حمل و نقل کانال‌های AMPA است [۴۱].

نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک باعث کاهش رهایش گلوتامات می‌شود. فعال شدن زیر واحد βγ گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا دو باعث کاهش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (Cav2.2, N-type calcium channels) شده و رهایش نوروترنسمیترهای تحریکی را محدود می‌کند، و از طرف دیگر گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک تا حدی جلوی اثر گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک را گرفته و از کاهش رهایش نوروترنسمیتر پیشگیری می‌کنند [۴۲]. گیرنده‌های بتا آدرنرژیک نیز با تأثیر بر کانال‌های کلسیمی‌نوع L سبب افزایش رهاش گلوتامات می‌شوند [۴۳]. فعالیت گیرنده‌های بتا در نورون پس سیناپسی نیز باعث افزایش جریان GABA در نورون پس سیناپسی می‌شود. در مجموع نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های مختلف هم رهایش نوروترنسمیتر را محدود می‌کند هم حساسیت به سیگنالینگ مهاری را افزایش می‌دهد و به این صورت باعث کاهش فعالیت قشر می‌شود [۴۴-۴۵].

در مطالعه‌ای با ثبت پتانسیل‌های داخل سلولی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ پی بردند که نوراپی‌نفرین باعث کاهش IPSP می‌شود که این کاهش چشم‌گیر و قابل مشاهده هست و وقتی IPSP کاهش پیدا کند EPSPها بزرگ‌تر شده و شلیک نورونی پتانسیل عمل افزایش می‌یابد [۴۶].

نقش سیستم آدرنرژیک بر شکل‌پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی: تمام نقش‌هایی که تا اینجا در مورد نوراپی‌نفرین گفته شد، به اثرات کوتاه مدت آن اشاره داشتند در حالی که تأثیر نوراپی‌نفرین بر مغز دارای اثرات طولانی مدت نیز می‌باشد. شواهد زیادی نشان داده‌اند که نوراپی‌نفرین نقش بسیار مهمی در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی دارد. این گیرنده‌ها هم تقویت و هم تضعیف بلند مدت را تحت تأثیر قرار می‌دهند، اما اثرات متفاوتی از نقش آن‌ها در شکل‌پذیری سیناپسی گزارش شده است. فعال شدن گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک عمدتاً سبب القای LTD می‌شود، اما مطالعات محدودی نشان داده‌اند که فعال شدن این گیرنده‌ها ممکن است سبب ایجاد LTP گردد. این گیرنده‌ها بر کانال‌های پتاسیمی نیز اثر مهاری دارند اما فعالیت پمپ سدیم پتاسیم ATP آز و گیرنده‌های NMDA را افزایش می‌دهند. Kirkwood و همکاران مشاهده کردند که اعمال نوراپی‌نفرین بر روی برش‌های تهیه شده از قشر بینایی باعث القای LTD می‌شود که این اثر با مهار کردن گیرنده‌های آلفا یک از بین می‌رود. آن‌ها پیشنهاد کردند که مکانیسم‌های وابسته به گیرنده‌های NMDA و AMPA در این فرآیند نقش دارند [۴۷]. McElligott و همکارش نیز نشان دادند که فعال کردن گیرنده‌های α1 با استفاده از آگونیست اختصاصی سبب القای LTD در برش‌های تهیه شده از(BNTS) bed nucleus of the stria terminalis می‌شود و و این اثر با فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L صورت می‌پذیرد. [۴۸]. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که در ناحیه هیپوکمپ نیز اعمال نوراپی‌نفرین سبب ایجاد LTD در سیناپس‌های میان ناحیه CA3 و ناحیه CA1 می‌گردد و فعالیت پروتیین کینازهای خانواده src و پروتیین کیناز ERK (Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase) در این فرآیند نقش بارزی دارند. اثر نوراپی‌نفرین در القای LTD در ناحیه قشر پره فرونتال نیز اثبات شده است که با دخالت گیرنده‌های AMPA و پروتیین کینازهای ERK ۱ و ۲ انجام می‌گیرد [۴۹-۵۳]. در مورد اثر فعال شدن گیرنده‌های α_1 بر LTP هم اثرات تسهیلی و هم اثرات مهاری گزارش شده است. با وجود این که گزارش شده است فعال شدن این گیرنده‌ها یادگیری فضایی را تسهیل می‌کند [۵۴]، اما باعث مهار LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ نیز می‌گردد [۵۵].

در مورد اثر فعال شدن گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک بر شکل‌پذیری سیناپسی طولانی مدت، همانند گیرنده‌های آلفا یک، اثرات متناقضی گزارش شده است. فعالیت گیرنده‌های آلفا دو در ناحیه قشر پس سری باعث کاهش میزان LTP از طریق فعالیت cAMP می‌شود [۵۶]. Lim و همکاران در ناحیه هیپوکمپ و قشر پره فرونتال نیز اثر مشابهی را مشاهده نمودند و پیشنهاد کردند که این عمل احتمالاً با واسطه تغییر در میزان کلسیم و cAMP داخل سلولی به انجام می‌رسد [۵۷]. Takamatsu و همکاران نشان دادن که اعمال آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا دو، Dexmedetomidine، آلفاسبب کاهش LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌گردد. در مطالعه دیگری Li و همکاران گزارش کردند که گیرنده‌های آلفا دو پیش سیناپسی با مهار کانال‌های HCN رهایش گلوتامات را در ناحیه CA1

هیپوکمپ کاهش داده و از این طریق سبب کاهش میزان LTP در ناحیه CA1 در پاسخ به اعمال HFS به مسیر شافر جانبی می‌شوند [۵۹]. DeBock و همکاران نشان دادند که اعمال نور اپی نفرین سبب مهار القاء LTP و LTD در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال می‌گردد. آنها نشان دادند که نور اپی نفرین این اثر خود را از طریق گیرنده‌های آلفا دو پیش سیناپسی و فعال کردن مسیر پیام رسانی وابسته به پروتیین‌های جی نوع i/o اعمال می‌کند و باعث مهار کانال‌های کلسیمی نوع N و افزایش فعالیت کانال‌های پتاسیمی یک‌سو کننده به سمت داخل (inward rectifier potassium channels) در پایانه پیش سیناپسی می‌گردد [۶۰]. به طور کلی می‌توان گفت گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا ۲ از طریق کاهش cAMP باعث کاهش تحریک‌پذیری نورونی شده و در تنظیم هموستازی و حفاظت نورونی نسبت به تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی نقش پررنگ‌تری دارد. هم‌چنین این گیرنده‌ها اثر مهاری بر کانال‌های پتاسیمی‌دارند ولی در مقابل، جریان‌های I_h و عملکرد کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ را تقویت می‌کنند.

برخلاف آنچه که در مورد گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک گفته شد، فعال شدن گیرنده‌های بتا موجب افزایش تحریک‌پذیری نورونی و افزایش میزان LTP می‌شود. این گیرنده‌ها شکل‌پذیری سیناپسی طولانی مدت را قویاً، به صورت وابسته به فعالیت، تنظیم می‌کنند. Thomas و همکاران نشان دادند که اعمال تحریکات الکتریکی با فرکانس ۵ هرتز به مدت ۳ دقیقه که به تنهایی قادر به القاء LTP نمی‌باشد، در حضور آگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک LTP را در سیناپس‌های میان مسیر شافر جانبی و ناحیه CA1 هیپوکمپ ایجاد می‌کند. آنها پیشنهاد کردند که گیرنده‌های بتا آدرنرژیک موجب فعال کردن پروتیین کیناز A می‌شود و این آنزیم فعالیت پروتیین فسفاتازهایی که با القای LTP مخالفت می‌کنند را تعدیل کرده و القاء LTP را تسهیل می‌کند [۶۱]. اثر تسهیلی فعال شدن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در القاء LTP در ناحیه CA3 هیپوکمپ در پاسخ به تحریک فیبرهای خزه‌ای شکنج دندانه‌ای نیز گزارش شده است [۶۲]. در این زمینه Huang و همکارش مشاهده کردند که تجویز ایزوپروترنول (isoproterenol) آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک از طریق مکانیسم‌های پیش سیناپسی و با فعال کردن مسیر پیام رسانی وابسته به افزایش cAMP و فعال کردن پروتیین کیناز A، القاء هم LTP اولیه (early LTP) و هم LTP تأخیری (late LTP) را تسهیل می‌کند. مشاهده شده است که فعال شدن این گیرنده‌ها سبب مهار کانال‌های پتاسیمی و فعال کردن کانال‌های کلسیمی‌وابسته به ولتاژ و هم‌چنین کانال‌های HCN می‌شود و اثر تنظیمی‌خود بر شکل‌پذیری سیناپسی را ممکن است از طریق اثر بر فعالیت این کانال‌ها اعمال نماید.

درجدول ۱ نتایج مطالعاتی که نقش گیرنده‌های آدرنرژیک بر انواع شکل‌پذیری سیناپسی را در نواحی مختلف مغزی بررسی نموده‌اند به طور خلاصه آورده شده است.

جدول ۱- مروری بر تأثیر گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک بر شکل‌پذیری سیناپسی در مطالعات قبلی

Receptor	Brain area	Kind of synaptic plasticity	Effect	Mechanism of action	References
α_1	Vision Cortex	LTD	Induction	NMDAR dependent	[47]
α_1	Bed nucleus of the stria terminalis	LTD	↑	L-Type VGCCs	[48]
α_1	CA3-CA1	LTD	Induction	NMDAR and IP3 Src family of tyrosine kinase ERK	[49, 50]
α_1	Raphe nucleus	LTD	Induction	CB1 receptor	[51]
α_1	Visual cortex	LTD	Induction	NMDA,AMPA	[52]
α_1	Prefrontal cortex	LTD	Induction	ERK1/2 AMPA receptors	[53]
α_1	CA1	LTP	Inhibition		[55]
α_1	CA1	LTP	Facilitates spatial learning		[54, 63]
α_2	Occipital cortex	LTP	↓	cAMP	[56]
α_2	Basolateral amygdala	LTP	Inhibition	N- or P/Q-type Ca^{2+}channels	[60]
α_2	Hippocampus-PFC	LTP	↓	Ca^{2+}, cAMP	[57]
α_2	CA1	LTP	Partially block	PKA	[58]
α_2	Sc – CA1	LTP	Inhibition	HCN channel	[59]
α_2	Basolateral amygdala	LTD	Inhibition	N-type Ca^{2+}channels Gi/o-protein inwardly-rectifying K^+ channels	[60]
β	CA1	LTP	Induction	PKA	[61]
β	Dentate gyrus	LTP	Induction	PKA, ERK	[64]
β	Mossy fiber- CA3	LTP	Induction	NMDAR, PKA	[62]

LTD: تضعیف طولانی مدت؛ NMDAR: گیرنده N متیل-D- آسپارتات؛ VGCC: کانال کلیسمی‌حساس به ولتاژ؛IP3: اینوزیتول ۳ فسفات؛ CB1 receptor:گیرنده کانابینوییدی۱؛ ERK: کیناز تنظیم شونده توسط سیگنال خارج سلولی؛LTP: تقویت طولانی مدت؛ PKA: پروتیین کیناز A؛ PFC: قشر پیش پیشانی؛ HCN channel: کانال حساس به نوکلئوتیدهای حلقوی و هیپرپلاریزاسیون

نتیجه‌گیری

مطالعات مختلف حاکی از اثرات ضد و نقیض گیرنده‌های آدرنرژیک بر تحریک‌پذیری نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی هستند. به نظر می‌رسد به طور کلی در حالت تشنج، گیرنده‌های آلفا یک و آلفا دو سطح تحریک‌پذیری نورونی را کاهش می‌دهند. گیرنده‌های آلفا 1A، عمدتاً از طریق عمل بر اینترنورون‌های مهاری و افزایش فعالیت گاباارژیک و نیز افزایش نوروژنز در این اینترنورون‌ها مسئول اصلی عملکرد

گیرنده‌های آلفا یک در کاهش تحریک‌پذیری نورونی هستند در حالی که گیرنده‌های آلفا1B با افزایش رهایش گلوتامات می‌توانند منجر به افزایش تحریک‌پذیری شوند. اما برآیند اثر فعالیت گیرنده‌های آلفا یک، کاهش تحریک‌پذیری در شرایط تشنجی است. در همین راستا مشاهده شده است که فعالیت گیرنده‌های آلفا عمدتاً باعث القاء تضعیف طولانی مدت در سیناپس‌ها می‌شود، هرچند در مواردی محدود باعث افزایش تقویت سیناپسی نیز شده‌اند که مکانیسم آن به درستی مشخص نیست. از طرف دیگر، گیرنده‌های بتا آدرنرژیک با افزایش رهایش گلوتامات و افزایش نوروژنز سبب افزایش تحریک‌پذیری نورونی و القاء تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های مغزی می‌شوند. با این حال نقش گیرنده‌های آدرنرژیک در تغییرات ناشی از تشنج در شکل‌پذیری سیناپسی هنوز به درستی شناخته نشده است و در تحقیقات بعدی بیش‌تر به آن‌ها توجه شود.

References

[1] Aston-Jones G, Cohen JD. AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28(1): 403–50.

[2] Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological Reviews* 1983; 63(3): 844–914.

[3] Foote SL, Berridge CW. New developments and future directions in understanding locus coeruleus - Norepinephrine (LC-NE) function. *Brain Res* 2018.

[4] España RA, Schmeichel BE, Berridge CW. Norepinephrine at the nexus of arousal, motivation and relapse. *Brain Res* 2016; 1641(Pt B): 207–16.

[5] Tully K, Bolshakov VY. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain* 2010; 3(1): 15.

[6] Kryukov KA, Kim KK, Magazanik LG, Zaitsev AV. Status epilepticus alters hippocampal long-term synaptic potentiation in a rat lithium-pilocarpine model. *Neuroreport* 2016; 27(16): 1191–5.

[7] Esmaeilpour K, Sheibani V, Shabani M, Mirnajafi-Zadeh J. Low frequency electrical stimulation has time dependent improving effect on kindling-induced impairment in long-term potentiation in rats. *Brain Res* 2017; 1668: 20–7.

[8] Zhang H, Zhao H, Feng H-J. Atomoxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, reduces seizure-

induced respiratory arrest. *Epilepsy Behav* 2017; 73:6–9.

[9] Jobe Pc, Picchioni Al, Chin L. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1973; 184(1): 1–10.

[10] Svob Strac D, Pivac N, Smolders IJ, Fogel WA, Deurwaerdere P de, Di Giovanni G. Monoaminergic mechanisms in epilepsy may offer innovative therapeutic opportunity for monoaminergic multi-target drugs. *Frontiers in Neuroscience* 2016; 10: 492.

[11] McNamara RK, Routtenberg A. NMDA receptor blockade prevents kainate induction of protein F1/GAP-43 mRNA in hippocampal granule cells and subsequent mossy fiber sprouting in the rat. *Molecular Brain research* 1995; 33(1): 22–8.

[12] Marzo A, Bai J, Otani S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. *Current Neuropharmacology* 2009; 7(4): 286-95.

[13] Ramos BP, Arnsten AFT. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 113(3): 523–36.

[14] Jones LS, Gauger LL, Davis JN. Anatomy of brain alpha1□adrenergic receptors: In vitro autoradiography with [125I]□heat. *Journal of Comparative Neurology* 1985; 231(2): 190-208.

[15] Palacios JM, Hoyer D, Cortes R. α1-Adrenoceptors in the mammalian brain: similar pharmacology but different distribution in rodents and primates. *Brain Res* 1987; 419(1-2): 65–75.

[16] Tanaka C, Nishizuka Y. The protein kinase C family for neuronal signaling. *Annual Review of Neuroscience*. 1994; 17(1): 551–67.

[17] Jiao X, Gonzalez-Cabrera PJ, Xiao L, Bradley ME, Abel PW, Jeffries WB. Tonic inhibitory role for cAMP in alpha (1a)-adrenergic receptor coupling to extracellular signal-regulated kinases 1/2. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(1): 247–56.

[18] Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ et al. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 21(1-2): 133–49.

[19] Nicholas AP, Pieribone V, Hökfelt T. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1993; 328(4): 575–94.

[20] Carr DB, Andrews GD, Glen WB, Lavin A. alpha2-Noradrenergic receptors activation enhances excitability and synaptic integration in rat prefrontal cortex pyramidal neurons via inhibition of HCN currents. *J Physiol (Lond)*. 2007; 584(Pt 2): 437–50.

[21] Talaia C, Queiroz G, Pinheiro H, Moura D, Gonçalves J. Involvement of G-protein βγ subunits on the influence of inhibitory α2-autoreceptors on the angiotensin AT1-receptor modulation of noradrenaline

release in the rat vas deferens. *Neurochem Int* 2006; 49(7): 698–707.

[22] Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB. Quantitative autoradiography of beta 1-and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1984; 81(5): 1585–9.

[23] Hagena H, Hansen N, Manahan-Vaughan D. β-adrenergic control of hippocampal function: subserving the choreography of synaptic information storage and memory. *Cerebral Cortex* 2016; 26(4): 1349–64.

[24] Dawson TM, Arriza JL, Jaworsky DE, Borisy FF, Attramadal H, Lefkowitz RJ et al. Beta-adrenergic receptor kinase-2 and beta-arrestin-2 as mediators of odorant-induced desensitization. *Science* 1993; 259(5096): 825–9.

[25] Chen G, Ensor CR, Bohner B. A facilitation action of reserpine on the central nervous system. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1954; 86(3): 507–10.

[26] Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: New results using genetically engineered mice. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 94(3): 213–33.

[27] Umbriaco D, Garcia S, Beaulieu C, Descarries L. Relational features of acetylcholine, noradrenaline, serotonin and GABA axon terminals in the stratum radiatum of adult rat hippocampus (CA1). *Hippocampus* 1995; 5(6): 605–20.

[28] Silveira DC, Liu Z, LaCalle S de, Lu J, Klein P, Holmes GL et al. Activation of the locus coeruleus after amygdaloid kindling. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1261–4.

[29] Janumpalli S, Butler LS, MacMillan LB, Limbird LE, McNamara JO. A point mutation (D79N) of the α2A adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(6): 2004–8.

[30] Murray TF, Sylvester D, Schultz CS, Szot P. Purinergic modulation of the seizure threshold for pentylenetetrazol in the rat. *Neuropharmacology* 1985; 24(8): 761–6.

[31] Mazarati AM, Liu H, Soomets U, Sankar R, Shin D, Katsumori H et al. Galanin modulation of seizures and seizure modulation of hippocampal galanin in animal models of status epilepticus. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(23): 10070–7.

[32] Jurgens CWD, Hammad HM, Lichter JA, Boese SJ, Nelson BW, Goldenstein BL et al. α2A Adrenergic receptor activation inhibits epileptiform activity in the rat hippocampal CA3 region. *Molecular Pharmacology* 2007.

[33] Scanziani M, Gahwiler BH, Thompson SM. Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission mediated by alpha adrenergic receptors in area CA3 of the rat hippocampus in vitro. *Journal of Neuroscience* 1993; 13(12): 5393–401.

[34] Li C-j, Zhou M, Li H-g, Lv Q, Xu X-l, Guo L-j. Clonidine suppresses the induction of long-term

potentiation by inhibiting HCN channels at the Schaffer collateral–CA1 synapse in anesthetized adult rats. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2013; 33(8): 1075–86.

[35] Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology* 1984; 34(2): 255–7.

[36] Hillman KL, Lei S, van Doze A, Porter JE. Alpha-1A adrenergic receptor activation increases inhibitory tone in CA1 hippocampus. *Epilepsy Res* 2009; 84(2-3): 97–109.

[37] Lei S, Deng P-Y, Porter JE, Shin H-S. Adrenergic facilitation of GABAergic transmission in rat entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2007; 98(5): 2868–77.

[38] Kawaguchi Y, Shindou T. Noradrenergic excitation and inhibition of GABAergic cell types in rat frontal cortex. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(17): 6963–76.

[39] Bergles DE, van Doze A, Madison DV, Smith SJ. Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons. *Journal of Neuroscience* 1996; 16(2): 572–85.

[40] Ghasemi M, Mehranfard N. Mechanisms underlying anticonvulsant and proconvulsant actions of norepinephrine. *Neuropharmacology* 2018; 137: 297–308.

[41] Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A et al. α2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 2007; 129(2): 397–410.

[42] Chiu K-M, Lin T-Y, Lu C-W, Wang S-J. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by α2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine. European *Journal of Pharmacology* 2011; 670(1): 137–47.

[43] Kato N. Mechanisms of beta-adrenergic facilitation of LTP in rat visual cortex. *Neuroreport* 1993; 4(9): 1087–90.

[44] Salgado H, Trevino M, Atzori M. Layer-and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission. *Brain Res* 2016; 1641:163–76.

[45] Waterhouse BD, Moises HC, Yeh HH, Woodward DJ. Norepinephrine enhancement of inhibitory synaptic mechanisms in cerebellum and cerebral cortex: mediation by beta adrenergic receptors. *J Pharmacol and Experimen Therapeutics* 1982; 221(2): 495–506.

[46] Madison DV, Nicoll RA. Norepinephrine decreases synaptic inhibition in the rat hippocampus. *Brain Res* 1988; 442(1): 131–8.

[47] Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F, Bear MF. Modulation of Long-Term Synaptic Depression in Visual Cortex by Acetylcholine and Norepinephrine. *J Neurosci* 1999; 19(5): 1599-609.

[48] McElligott ZA, Winder DG. Alpha1-adrenergic receptor-induced heterosynaptic long-term depression in the bed nucleus of the stria terminalis is disrupted in

mouse models of affective disorders. *Neuropsycho_ pharmacology* 2008; 33(10): 2313–23.

[49] Scheiderer CL, Dobrunz LE, McMahon LL. Novel form of long-term synaptic depression in rat hippocampus induced by activation of alpha 1 adrenergic receptors. *J Neurophysiol* 2004; 91(2): 1071–7.

[50] Scheiderer CL, Smith CC, McCutchen E, McCoy PA, Thacker EE, Kolasa K et al. Coactivation of M(1) muscarinic and alpha1 adrenergic receptors stimulates extracellular signal-regulated protein kinase and induces long-term depression at CA3-CA1 synapses in rat hippocampus. *J Neurosci* 2008; 28(20): 5350–8.

[51] Haj-Dahmane S, Shen R-Y. Chronic stress impairs α1-adrenoceptor-induced endocannabinoid-dependent synaptic plasticity in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci* 2014; 34(44): 14560–70.

[52] Huang S, Treviño M, He K, Ardiles A, Pasquale Rd, Guo Y et al. Pull-push neuromodulation of LTP and LTD enables bidirectional experience-induced synaptic scaling in visual cortex. *Neuron* 2012; 73(3): 497–510.

[53] Bhardwaj SK, Ryan RT, Wong TP, Srivastava LK. Loss of dysbindin-1, a risk gene for schizophrenia, leads to impaired group 1 metabotropic glutamate receptor function in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2015; 9: 72.

[54] Puumala T, Greijus S, Narinen K, Haapalinna A, Riekkinen Sr P, Sirviö J. Stimulation of alpha-1 adrenergic receptors facilitates spatial learning in rats. European *Neuropsychopharmacology* 1998; 8(1): 17–26.

[55] Tachibana K, Matsumoto M, Togashi H, Kojima T, Morimoto Y, Kemmotsu O et al. Milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, suppresses long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 field via 5-HT1A receptors and alpha 1-adrenoceptors. *Neurosci Lett* 2004; 357(2):91–4.

[56] Mondaca M, Hernández A, Pérez H, Valladares L, Sierralta W, Fernández V et al. Alpha2-adrenoceptor modulation of long-term potentiation elicited in vivo in rat occipital cortex. *Brain Res* 2004; 1021(2): 292–6.

[57] Lim EP, Tan CH, Jay TM, Dawe GS. Locus coeruleus stimulation and noradrenergic modulation of hippocampo-prefrontal cortex long-term potentiation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(9): 1219–31.

[58] Takamatsu I, Iwase A, Ozaki M, Kazama T, Wada K, Sekiguchi M. Dexmedetomidine reduces long-term potentiation in mouse hippocampus. *Anesthesiology* 2008; 108(1): 94–102.

[59] Li C-j, Zhou M, Li H-g, Lv Q, Xu X-l, Guo L-j. Clonidine suppresses the induction of long-term potentiation by inhibiting HCN channels at the Schaffer collateral-CA1 synapse in anesthetized adult rats. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2013; 33(8): 1075–86.

[60] DeBock F, Kurz J, Azad SC, Parsons CG, Hapfelmeier G, Zieglgänsberger W et al. Alpha2-adrenoreceptor activation inhibits LTP and LTD in the basolateral

amygdala: involvement of Gi/o-protein-mediated modulation of Ca2+-channels and inwardly rectifying K+-channels in LTD. *Eur J Neurosci* 2003; 17(7): 1411–24.

[61] Thomas MJ, Moody TD, Makhinson M, O'Dell TJ. Activity-Dependent β-Adrenergic Modulation of Low Frequency Stimulation Induced LTP in the Hippocampal CA1 Region. *Neuron* 1996; 17(3): 475–82.

[62] Huang Y-Y, Kandel ER. Modulation of Both the Early and the Late Phase of Mossy Fiber LTP by the Activation of β-Adrenergic Receptors. Neuron. 1996; 16(3): 611–7.

[63] Wong EH, Knight AR, Woodruff GN. 3HMK-801 labels a site on the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex in rat brain membranes. *J Neurochem* 1988; 50(1): 274–81.

[64] O'Dell TJ, Connor SA, Guglietta R, Nguyen PV. β-Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem* 2015; 22(9): 461–71.

The Role of Adrenergic Receptors on Neural Excitability and Synaptic Plasticity: A Narrative Review

N. Ahmadirad[1], M. Zare[2], M. Janahmadi[3], Y. Fathollahi[4], A. Shojaei[5], S. J. Mirnajafi-Zadeh[6]

Received: 15/05/2019 Sent for Revision: 25/05/2019 Received Revised Manuscript: 06/07/2019 Accepted: 07/07/2019

Adrenergic receptors have an important role in neural excitability and synaptic plasticity. Despite a lot of studies on these receptors, their exact role in brain disorders accompanied with hyperexcitability has not been determined. There are also controversies on their role in synaptic plasticity. In this review article, the important studies done in this regard have been reviewed to achieve a good summary of the effects of these receptors on neuronal excitability and synaptic plasticity. Despite the controversial results that have been reported in previous studies, it seems that alpha-1 and alpha-2 receptors decrease the neuronal excitability during seizure. Alpha 1A receptors, by acting on inhibitory interaneurons and increasing the GABAergic activity, are primarily responsible for the inhibitory function of alpha-1 receptors in reducing neuronal excitability, while beta-1 receptors may increase the excitability by increasing glutamate release. Moreover, alpha-1 receptor activity mostly induces long-term weakening in synapses. On the other hand, beta-adrenergic receptors increase the neuronal excitability and induce long-term potentiation through increasing both the glutamate release and the neurogenesis.

Key words: Alpha-adrenergic receptor, Beta-adrenergic receptor, Seizure, Neural excitability, Synaptic plasticity

Funding: This research hasn't been funded.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: None declared.

How to cite this article: Ahmadirad N, Zare M, Janahmadi M, Fathollahi Y, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh S J. The Role of Adrenergic Receptors on Neural Excitability and Synaptic Plasticity: A Narrative Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 18 (10): 1049-64. [Farsi]

1- PhD Student, Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0001-9853-8180
2- MSc in Physiology, Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran,ORCID: 0000-0001-9181-9203
3- Prof., Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0002-7242-3964
4- Prof., Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0002-3695-4805
5- Assistant Prof., Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran,ORCID: 0000-0002-3695-4805
6- Prof., Dept. of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0003-3946-9052
(Corresponding Author) Tel: (021) 82883865, Fax: (021) 82884528, E-mail: mirnajaf@modares.ac.ir