

نقش یون کلسیم در بیماری آلزایمر

(هموستاز، مسیر سیگنالینگ)

بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری تخریب‌کننده عصبی است که با پلاک‌های پیری (SP) و گره‌های نوروفیبریلاری (NFTs) در مغز مرتبط است. با افزایش سن، AD به رایج‌ترین شکل زوال عقل تبدیل می‌شود. بی‌نظمی هموستاز کلسیم در بیماری آلزایمر (AD)، بر رسوب $A\beta$ ، هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو (Tau)، شکل‌پذیری سیناپسی و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. این امر بر اهمیت درک رابطه بین هموستاز کلسیم و AD برای توسعه داروهای درمانی جدید تأکید می‌کند. بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین شکل زوال عقل است که با از دست دادن حافظه، اختلال در فعالیت‌های روزانه و رفتارهای عصبی غیرطبیعی مشخص می‌شود و چالش‌های مهم پزشکی و اجتماعی را به همراه دارد. درمان‌های کنونی AD مانند آنتاگونیست‌های NMDAR و AChEI کارایی محدودی دارند و گزینه‌های نوظهور مانند ایمونوتراپی و مهارکننده‌های β -سکرتاز دارای اشکالاتی هستند. تأییدیه اخیر FDA از داروی Aduhelm، یک آنتی‌بادی ضد آمیلوئید، به دلیل اثرات نامشخص کاهش زوال شناختی بحث‌برانگیز شده است. فقدان درمان‌های نوآورانه و مؤثر AD بر نیاز فوری به توسعه داروهای جدید در مدیریت AD تأکید می‌کند.

علائم شایع بیماری آلزایمر:

✚ بیماری آلزایمر (AD) با از دست دادن حافظه، اختلال در فعالیت‌های روزانه و عصبی-رفتاری غیرطبیعی مانند تغییر در شخصیت و رفتار مشخص می‌شود.

✚ بیماران مبتلا به AD ممکن است مشکلاتی را در زبان، تصمیم‌گیری و قضاوت تجربه کنند که منجر به چالش‌هایی در توانایی‌های ارتباطی و استدلالی می‌شود.

✚ علائم رفتاری مانند بی‌قراری، پرخاشگری، سرگردانی، و اختلالات خواب در افراد مبتلا به AD رایج است که بر کیفیت زندگی آنها تأثیر می‌گذارد و نیاز به مراقبت‌های تخصصی دارد.

✚ با پیشرفت بیماری، افراد ممکن است دچار سردرگمی، سردرگمی و مشکل در تشخیص چهره‌ها یا مکان‌های آشنا شوند که به کاهش کلی شناختی مرتبط با AD کمک می‌کند.

✚ چالش‌های شناختی در بیماری آلزایمر:

✚ افراد مبتلا به بیماری آلزایمر (AD) اغلب با مشکلات حافظه مواجه هستند، به ویژه در حفظ اطلاعات جدید و یادآوری رویدادهای اخیر، که بر توانایی آنها برای یادگیری و حفظ دانش جدید تأثیر می‌گذارد.

✚ اختلالات شناختی در AD به مهارت‌های زبانی گسترش می‌یابد که منجر به مشکلاتی در ارتباط می‌شود، مانند یافتن کلمات مناسب، دنبال کردن مکالمات و درک زبان نوشتاری یا گفتاری.

✚ بیماران مبتلا به AD ممکن است با عملکردهای اجرایی دست و پنجه نرم کنند که بر توانایی آنها برای برنامه‌ریزی، سازماندهی، تصمیم‌گیری و حل مؤثر مشکلات تأثیر می‌گذارد و منجر به مشکلات در فعالیت‌ها و وظایف روزانه می‌شود.

🌟 آگاهی فضایی و مهارت‌های دیداری-فضایی معمولاً در بیماری AD تحت تأثیر قرار می‌گیرند، و باعث ایجاد چالش‌هایی در مسیرهایی در محیط‌های آشنا، قضاوت در مورد فاصله‌ها، و تشخیص اشیاء یا چهره‌ها می‌شوند و بیشتر به کاهش شناختی در بیماران مبتلا به AD کمک می‌کنند.

عوامل موثر بر اختلال در تنظیم کلسیم در AD :

جهش‌های پرسنیلین (PS) می‌توانند هموستاز کلسیم درون سلولی را با افزایش عملکردهای IP3R و RyR، تأثیر بر مسیرهای CCE، مهار آزادسازی کلسیم با واسطه PS، و تشویق آزادسازی کلسیم لیزوزومی تغییر دهند. آمیلوئید β ($A\beta$) در ایجاد اختلالات هموستاز کلسیم درون سلولی با نازک شدن غشاهای عصبی، تغییر فعالیت گیرنده مرتبط با کلسیم، القای هجوم یون کلسیم از طریق منافذ، و تحریک استرس اکسیداتیو نقش دارد. منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندری (mPTP) و گیرنده رایانودین (RyR) در حفظ هموستاز کلسیم میتوکندری نقش دارند، با مطالعات نشان می‌دهد که مهار mPTP و تعدیل RyR می‌تواند نقایص شناختی را در AD بهبود بخشد.

تأثیر جهش PS بر هموستاز کلسیم:

- جهش‌های PS1 که در بیماری آلزایمر خانوادگی (FAD) شایع است، سطح کلسیم داخل سلولی را با افزایش عملکردهای IP3R و RyR افزایش می‌دهد، بر مسیرهای CCE تأثیر می‌گذارد و باعث آزادسازی کلسیم لیزوزومی می‌شود.
- جهش‌های PS1 برش STIM1 را افزایش می‌دهند، هجوم یون کلسیم را کاهش می‌دهند و خارهای دندریتیک بالغ را متلاشی می‌کنند و بر غلظت کلسیم داخل سلولی تأثیر می‌گذارند.
- حذف یا غیرفعال شدن PS1 منجر به افزایش قابل توجه ورودی کلسیم خازنی (CCE) می‌شود. در همان زمان، جهش‌های PS مربوط به FAD باعث تضعیف CCE می‌شود که نشان‌دهنده نقش تنظیمی PS در CCE و تأثیر آن بر سطوح کلسیم داخل سلولی است.
- عملکرد PS1 برای القای انتشار کلسیم با تشکیل کانال‌های نشت یون کلسیم غیرفعال در شبکه آندوپلاسمی (ER)، که دلالت بر سیگنال‌دهی معیوب کلسیم در AD دارد. با این حال، جهش PS می‌تواند این عملکرد را مهار کند و منجر به اضافه بار کلسیم در ER شود.

رابطه بین هموستاز کلسیم و AD :

اختلال در تنظیم هموستاز کلسیم درون سلولی نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر (AD) ایفا می کند، با شواهدی که حاکی از دخالت آن در رسوب آمیلوئید ($A\beta$)، هیپرفسفروریلاسیون تاو، اختلال عملکرد سیناپسی و آپوپتوز عصبی است که همگی در پیشرفت بیماری نقش دارند. تغییرات در بیان ژن تنظیم کننده کلسیم در مغزهای AD رخ می دهد، که نشان دهنده تغییرات اولیه در هموستاز کلسیم است که همزمان با تغییرات در پروتئازهای وابسته به کلسیم است، که بیشتر باعث اختلال در تنظیم کلسیم در توسعه AD می شود. افزایش سطح کلسیم داخل سلولی می تواند منجر به رسوب $A\beta$ شود. در مقابل، اضافه بار کلسیم به فسفروریلاسیون غیرطبیعی تاو کمک می کند، اتصال میکروتوبول را مختل می کند و منجر به تشکیل گره های نوروفیبریلاری می شود که یکی از مشخصه های پاتولوژی AD است.

اختلال در هموستاز کلسیم همچنین بر انعطاف پذیری سیناپسی تأثیر می گذارد و به طور بالقوه به اختلال شناختی در بیماران مبتلا به AD کمک می کند و نقش چند وجهی سیگنال دهی کلسیم را در پاتوفیزیولوژی AD برجسته می کند.

اختلالات هموستاز کلسیم و آپوپتوز:

اختلالات هموستاز کلسیم می تواند منجر به آپوپتوز شود، زیرا اختلال در تنظیم کلسیم درون سلولی نقش مهمی در شروع مسیرهای آپوپتوز در انواع مختلف سلول از جمله نورون ها ایفا می کند. افزایش سطح کلسیم داخل سلولی، به ویژه در زمینه اضافه بار، می تواند باعث تجمع کلسیم میتوکندری شود که منجر به آزاد شدن فاکتورهای پرو آپوپتوز می شود که از طریق اختلال عملکرد میتوکندری و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز باعث مرگ سلولی می شود. سطوح بیش از حد کلسیم میتوکندری باعث تحریک آنزیم ها در میتوکندری می شود و باعث سنتز ATP و تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) می شود که می تواند به غشای میتوکندری آسیب برساند، تورم میتوکندری را تحریک کند و کاسپازها را فعال کند و در نهایت منجر به آپوپتوز شود. اختلال در مکانیسم های تنظیم کلسیم به دلیل کاهش کارایی تولید ATP در سلول های عصبی پیر می تواند منجر به افزایش سطح کلسیم داخل سلولی شود که به مرگ سلولی از طریق آپوپتوز کمک می کند و ارتباط مهم بین اختلال تنظیم کلسیم و آپوپتوز عصبی را در بیماری های تخریب کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر برجسته می کند.

اختلال هموستاز کلسیم و رسوب $A\beta$

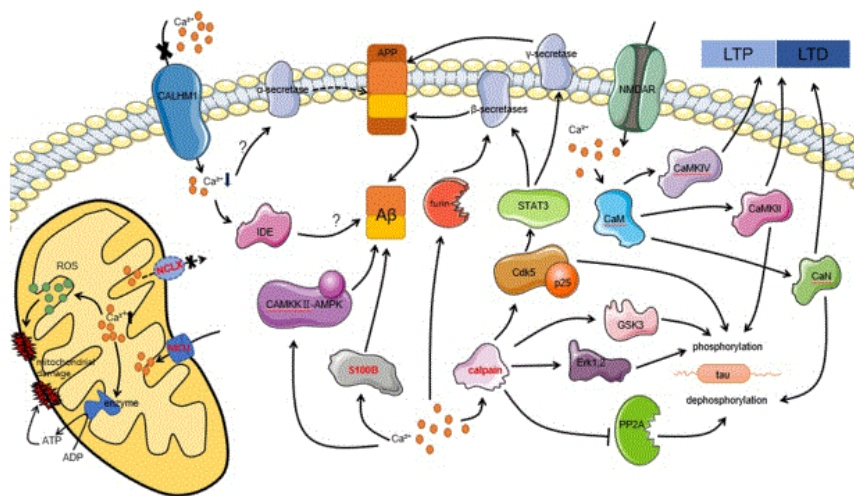
اختلالات هموستاز کلسیم در رسوب آمیلوئید ($A\beta$) نقش دارند، که نشانه بیماری آلزایمر (AD) است، زیرا سطح کلسیم داخل سلولی نامنظم می تواند بر تولید و تجمع پپتیدهای $A\beta$ در مغز تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده اند که $A\beta$ کلسیم را در نورون ها تنظیم می کند و منجر به اضافه بار کلسیم داخل سلولی می شود که می تواند باعث متابولیسم عصبی غیر طبیعی، آپوپتوز و کاهش حافظه شود. فعال شدن مسیر ژنی آمیلوئید توسط $A\beta$ می تواند سیگنال دهی کلسیم عصبی را بازسازی کند، هموستاز طبیعی کلسیم و مکانیسم های حیاتی برای یادگیری و حافظه را مختل کند و در نهایت به رسوب $A\beta$ در مغز کمک کند. افزایش های ناشی از $A\beta$ در غلظت کلسیم درون سلولی می تواند منجر به مرگ نورون ها، تجزیه دندریت و تغییرات در مورفولوژی نورون ها شود که همگی با تجمع و رسوب $A\beta$ در مغز مرتبط هستند.

اختلال هموستاز کلسیم و سطوح پروتئین تاو Tau:

در بیماری آلزایمر (AD)، بی نظمی کلسیم نقش مهمی در آسیب شناسی و فیزیولوژی تاو ایفا می کند و بر سطح پروتئین تاو و عملکرد آن تأثیر می گذارد. غلظت بالای کلسیم داخل سلولی می تواند منجر به هایپرفسفریلاسیون پروتئین تاو شود و تعادل بین فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون را مختل کند. این عدم تعادل بر پایداری میکروتوبول، حمل و نقل آکسون و انتقال اطلاعات سلولی تأثیر می گذارد و به آسیب شناسی تاو در AD کمک می کند. فعال شدن بیش از حد گیرنده های گلوتامات که باعث ایجاد تغییرات با واسطه کلسیم در تاو و میکروتوبول ها می شود، مشابه آنچه در پیچ و تاب های نوروفیبریلاری (NFTs) دیده می شود، ارتباط بین اختلال در تنظیم کلسیم و تجمع پروتئین تاو در AD را برجسته می کند. پروتئازهای وابسته به کلسیم، مانند کینازها و فسفاتازها، به ترتیب فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون پروتئین تاو را کاتالیز می کنند. تغییرات هموستاز کلسیم درون سلولی می تواند کلسینورین (CaN) را فعال کند و باعث افزایش هایپرفسفریلاسیون تاو و پاسخ های التهابی عصبی در AD شود.

هموستاز کلسیم و پلاستیک سیناپسی:

شکل پذیری سیناپسی، که برای یادگیری و حافظه بسیار مهم است، تحت تأثیر سیگنال دهی کلسیم است که تعادل بین مکانیسم های تقویت طولانی مدت (LTP) و افسردگی طولانی مدت (LTD) را در مغز تنظیم می کند. در بیماری آلزایمر (AD)، هموستاز کلسیم مختل شده منجر به تغییرات جبرانی در سیگنال دهی کلسیم می شود، LTD را بر مکانیسم های LTP ترجیح می دهد، عملکرد سیناپسی را ضعیف می کند و به از دست دادن حافظه کمک می کند. افزایش سطح کلسیم سیتوزولی، ناشی از آزادسازی بیش از حد کلسیم، مانع از القای LTP می شود و بر شکل پذیری سیناپسی و شکل گیری حافظه در AD تأثیر می گذارد. آنزیم های وابسته به کلسیم مانند کالمدولین (CaM)، کلسینورین (CaN) و پروتئین کیناز II وابسته به Ca^{2+} /calmodulin (CaMKII) در تنظیم قدرت و انعطاف پذیری سیناپسی نقش دارند. اختلال در تنظیم این مسیرها به دلیل تغییر سطح کلسیم در AD بر عملکرد سیناپسی و فرآیندهای حافظه تأثیر می گذارد. شکل ۱- هموستاز کلسیم داخل سلولی با ویژگی های پاتولوژیک AD را نشان می دهد.



شکل ۱- هموستاز کلسیم داخل سلولی با ویژگی های پاتولوژیک AD، از جمله شکل پذیری غیر طبیعی سیناپسی LTP و LTD، هیپرفسفوریلاسیون تاو، رسوب Aβ، و آپوپتوز سلولی، از طریق مسیرهای متعدد. کلمه ای که با رنگ قرمز مشخص شده است، اهداف جدیدی را برای درمان نشان می دهد که در آزمایشات به نتایج مثبتی دست یافته اند.

درمان AD بر اساس هموستاز کلسیم:

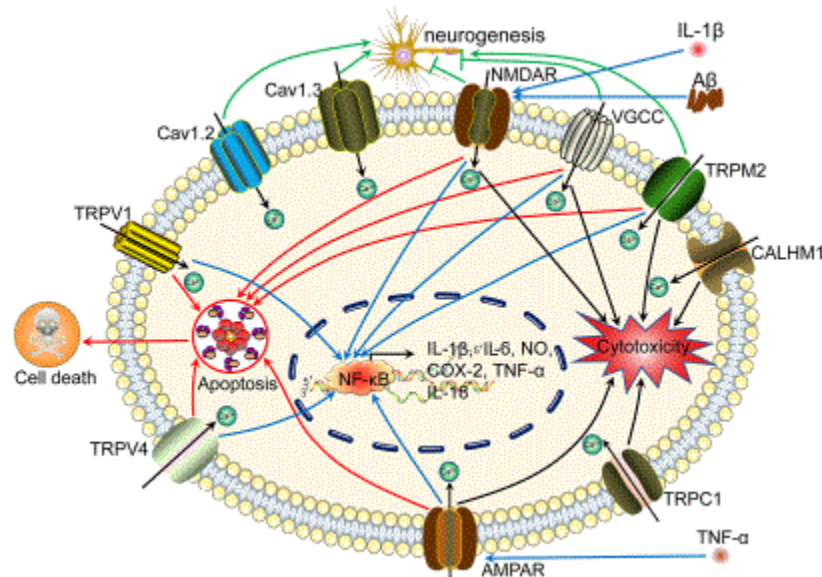
درمان های فعلی بیماری آلزایمر (AD) شامل آنتاگونیست های NMDAR و مهارکننده های استیل کولین استراز (AChEIs) است که می توانند بر سطح کلسیم سیتوپلاسمی تأثیر بگذارند، اما کارایی محدودی در معکوس کردن اختلالات شناختی دارند. مهارکننده های کولین استراز تایید شده مانند دونیپیل، ریواستیگمین و گالانتامین برای بیماری AD خفیف تا متوسط موثر هستند، اما در موارد متوسط تا شدید حداقل فواید را نشان می دهند و اغلب باعث عوارض جانبی گوارشی می شوند. گزینه های درمانی نوظهور برای AD شامل ایمونوتراپی با هدف قرار دادن پلاک های آمیلوئید (Aβ) و پروتئین تاو، و همچنین مهارکننده های β-سکرتاز برای مهار تشکیل Aβ است، اگرچه اثربخشی بالینی آنها هنوز تحت بررسی است. آنتاگونیست های یون کلسیم، مانند نیمودیپین، به عنوان داروهای درمانی AD برای تنظیم هموستاز کلسیم و درمان AD با مهار اضافه بار کلسیم ساخته می شوند که با وجود موفقیت محدود در کاهش زوال شناختی در کارآزمایی های بالینی، پتانسیل را در مراحل اولیه بیماری نشان می دهند. جذب p53 به VDAC1 میتوکندری باعث اتوفژی در میوسیت های بطنی در طول استرس متابولیک می شود. این نقش p53 را در تنظیم اتوفژی در میوسیت های بطنی برجسته می کند، که می تواند پیامدهایی برای درک و درمان بالقوه شرایط مرتبط با استرس متابولیک در قلب داشته باشد.

تضاد بین عوامل مسئول دیس هومئوستاز Ca^{2+} و التهاب عصبی:

دیس هومئوستاز Ca^{2+} با التهاب عصبی مرتبط است، با مطالعات نشان می دهد که Ca^{2+} تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین 1b (IL)-1b و فاکتور نکروز تومور (TNF-a) را از طریق کلسینورین در سلول های گلیال افزایش می دهد. سیتوکین های پیش التهابی به طور متقابل فعالیت های انتقال دهنده های بیان شده بر روی لیزوزوم ها را تنظیم می کنند و بر سطوح پایه Ca^{2+} در سلول های گلیال تأثیر می گذارند. به عنوان مثال، IFNg با فعال کردن TRPM2، هجوم Ca^{2+} را القا می کند که منجر به آپوپتوز عصبی می شود. شبکه آندوپلاسمی (ER) نقش مهمی در تنظیم تولید سیتوکین های پیش التهابی و ذخایر Ca^{2+} داخل سلولی ایفا می کند و بر التهاب عصبی از طریق مکانیسم های وابسته به-InsP3R، -RyR و SOCE تأثیر می گذارد.

Ca^{2+} و تولید سیتوکین های پیش التهابی:

Ca^{2+} نقش مهمی در افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین 1b (IL)-1b و فاکتور نکروز تومور (TNF-a) از طریق مکانیسم های مختلف شامل کانال ها و گیرنده های مختلف در سیستم عصبی مرکزی دارد. مطالعات نشان داده اند که هجوم Ca^{2+} از طریق کانال های کلسیمی با ولتاژ نوع L (L-VGCC) می تواند باعث تولید TNF-a در سلول های عصبی هیپوکامپ موش صحرایی شود و نقش Ca^{2+} را در التهاب عصبی برجسته کند. علاوه بر این، فعال شدن کانال های پتانسیل گیرنده گذرا (TRPs)، مانند TRPV1 و TRPV4، با افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-6 و TNF-a در سلول های میکروگلیال همراه بوده و بر ارتباط بین سیگنال دهی Ca^{2+} و التهاب عصبی تأکید می کند. NMDAR هنگامی که فعال می شود، می تواند تولید سیتوکین های پیش التهابی را در نورون های هیپوکامپ موش اولیه و برش های نخاع تحریک کند و نقش آن را در التهاب عصبی برجسته کند. در مقابل، انتقال AMPAR به غشای پلاسمایی با تشدید اثرات TNF-a بر مرگ سلولی همراه است، که نشان دهنده دخالت آن در تنظیم التهاب عصبی و بقای سلولی است. شبکه آندوپلاسمی (ER) به عنوان یک تنظیم کننده حیاتی در تولید سیتوکین های پیش التهابی عمل می کند که به عنوان ذخیره های Ca^{2+} داخل سلولی عمل می کند و بر مسیرهای سیگنالینگ Ca^{2+} در انواع مختلف سلول تأثیر می گذارد. مطالعات نشان داده اند که مکانیسم های آزادسازی Ca^{2+} با واسطه ER، مانند گیرنده های اینوزیتول 1،4،5-تری فسفات (InsP3R) و گیرنده های رایانودین (RyR)، نقش حیاتی در تنظیم التهاب عصبی و ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند TNF-a و IL-1b دارند. علاوه بر این، استرس ER و تعدیل هومئوستاز Ca^{2+} در ER با بیان سیتوکین های پیش التهابی مرتبط است، که رابطه پیچیده بین عملکرد ER، سیگنال دهی Ca^{2+} و التهاب عصبی را برجسته می کند.



شکل ۲- Ca^{2+} از طریق خود در تنظیم التهاب عصبی، آسیب عصبی، نوروزنز، سمیت عصبی، محافظت عصبی، اتوفازی و آپوپتوز شرکت می‌کند. انتقال دهنده‌هایی که روی غشای سلولی قرار دارند Ab . ناقل‌های Ca^{2+} را فعال می‌کند، از جمله $NMDAR$ ، $AMPA$ ، $LTCC$ ، $Na^+/K^+ -ATPase$ ، $CALHM1$. $TRPV1$ و $Cav1.2$ ، که باعث ورود Ca^{2+} به سیتوپلاسم و افزایش غلظت Ca^{2+} در سلول‌های عصبی می‌شود. این ناقل‌های Ca^{2+} از طریق مکانیسم‌های مختلف تأثیرات Ca^{2+} را بر التهاب عصبی، آسیب عصبی، نوروزنز، سمیت عصبی، محافظت عصبی، اتوفازی و آپوپتوز واسطه می‌کنند. $LTCC$ ، Ab $NMDAR$ ، $TRPV1$ و $CALHM1$ را فعال می‌کند که منجر به القای آپوپتوز و منجر به مرگ سلولی می‌شود. با توجه به التهاب عصبی، Ab اثرات $NMDAR$ را بر فعال کردن $NF-\kappa B$ از طریق مکانیسم وابسته به Ca^{2+} انجام می‌دهند، که منجر به تنظیم رونویسی ترشح $IL-1b$ ، $IL-6$ ، NO و $TNF-\alpha$ می‌شود. علاوه بر این، $NMDAR$ ها تولید $LC3 II$ را القا می‌کنند که منجر به اتوفازی می‌شود.

تنظیم سطوح Ca^{2+} در سلول های گلیال توسط سیتوکین های پیش التهابی:

سیتوکین های پیش التهابی به طور متقابل فعالیت های انتقال دهنده های بیان شده بر روی لیزوزوم ها را تنظیم می کنند تا سطح پایه Ca^{2+} در سلول های گلیال را تعدیل کنند، که نشان دهنده یک تعامل پیچیده بین التهاب و هموستاز Ca^{2+} در سیستم عصبی مرکزی است. عوامل التهابی مانند $IL-1b$ ، $IFN\gamma$ و H_2O_2 می توانند بر فعالیت ناقل های مختلف از جمله $ATPase\ SERCA2b$ ، $TRPM2$ و $PARP-1$ تأثیر بگذارند و منجر به تغییرات در سطوح Ca^{2+} در سلول های گلیال شوند. مسدود کردن کانال های کلسیمی با ولتاژ نوع L ($L-VGCC$) توسط ترکیبات خاص، التهاب عصبی را با غیرفعال کردن آستروسیت ها و سلول های میکروگلیال کاهش می دهد و نقش ناقل های Ca^{2+} را در تنظیم التهاب در CNS برجسته می کند. کانال های $TRPV4$ ، زمانی که فعال یا مسدود شوند، می توانند آزاد سازی سیتوکین های پیش التهابی مانند $IL-1b$ و $TNF-a$ را تعدیل کنند و در نتیجه بر پاسخ التهابی در سلول های گلیال تأثیر بگذارند. تداخل پیچیده بین سایتوکاین های پیش التهابی و ناقل های Ca^{2+} روی لیزوزوم ها بر نقش آن ها در تعدیل سطح پایه Ca^{2+} در سلول های گلیال و تنظیم التهاب عصبی در شرایط پاتولوژیک مختلف تأکید می کند.

اثرات سیگنال دهی Ca^{2+} بر اختلال در عملکردهای عصبی:

سیگنال دهی بیش از حد Ca^{2+} می تواند با القای آپوپتوز یا مرگ سلولی در نورون ها، عملکرد نورون ها را مختل کند و تعادل ظریف مورد نیاز برای فعالیت و بقای مناسب نورون ها را برجسته کند. فعال شدن بیش از حد سلول های میکروگلیال به دلیل انتشار بیش از حد Ca^{2+} ممکن است منجر به آپوپتوز عصبی یا مرگ شود که بر اثرات مضر سیگنال دهی نامنظم Ca^{2+} بر سلامت نورون تأکید دارد. افزایش طولانی مدت در غلظت های Ca^{2+} سیتوزولی ناشی از دپلاریزاسیون عصبی می تواند باعث تولید $Ab1-42$ شود که منجر به مرگ نورون ها می شود، که بیشتر نشان دهنده تأثیر منفی سیگنال دهی Ca^{2+} مختل بر عملکرد نورون ها است. سطوح نامنظم Ca^{2+} همچنین می تواند به التهاب عصبی، آپوپتوز، فسفوریلاسیون تاو و رسوب آب کمک کند، که در نهایت منجر به اختلال شناختی می شود، که بر طیف گسترده ای از اختلالات عصبی مرتبط با سیگنال دهی نابجای Ca^{2+} تأکید می کند. تعامل پیچیده بین سیگنال دهی Ca^{2+} و عملکرد عصبی بر اهمیت حفظ هموستاز Ca^{2+} برای حمایت از فعالیت نورونی مناسب و جلوگیری از پیامدهای مضر بر سلامت نورون ها و عملکرد شناختی تأکید می کند.

تأثیر سیتوکین های پیش التهابی بر آپوپتوز عصبی از طریق انتقال دهنده های Ca^{2+} :

سایتوکاین های پیش التهابی مانند $IL-1b$ می توانند با عمل از طریق انتقال دهنده های Ca^{2+} واقع در غشای سلولی، مانند $NMDARs$ و $L-VGCC$ ، که مکانیسم های هجوم Ca^{2+} را در نورون ها واسطه می کنند، آپوپتوز یا مرگ نورون را القا کنند.

$IL-1b$ ترشح شده از سلول های گلیال باعث مرگ نورون ها از طریق فسفوریلاسیون تیروزین و مکانیسم های قاقاق $NMDAR$ می شود و بر نقش اختلالات Ca^{2+} ناشی از سیتوکین در آپوپتوز عصبی تأکید می کند.

در مقابل، نشان داده شده است که IL-6 با غیرفعال کردن NMDAR ها، اضافه بار Ca^{2+} را کاهش می دهد، که منجر به مرگ نورون های گرانول مخچه از طریق مسیرهای سیگنالینگ خاص می شود، که اثرات متنوع سایتوکاین های پیش التهابی را بر روی هموستاز و بقای سلول های Ca^{2+} عصبی نشان می دهد. فعل و انفعالات پیچیده بین سایتوکاین های پیش التهابی و ناقل های Ca^{2+} روی غشای سلولی بر نقش آن ها در میانجی گری آپوپتوز یا مرگ نورونی تاکید می کند و بینش هایی را در مورد مکانیسم های زیربنایی اختلال عملکرد و انحطاط عصبی ناشی از التهاب عصبی ارائه می دهد.

نقش انتقال دهنده های Ca^{2+} غشای ER در تنظیم آپوپتوز عصبی:

انتقال دهنده های Ca^{2+} واقع در غشای ER با کنترل انتشار Ca^{2+} از ذخایر ER به داخل سیتوپلاسم، نقش مهمی در تنظیم آپوپتوز عصبی ایفا می کنند و در نتیجه بر مسیرهای سیگنال دهی آپوپتوز تأثیر می گذارند. اختلال در تنظیم ناقل های Ca^{2+} غشای ER می تواند منجر به آزاد سازی بیش از حد Ca^{2+} ، فعال شدن آبشارهای آپوپتوز و ترویج مرگ سلول های عصبی شود. تعامل بین ناقل های Ca^{2+} غشای ER و پروتئین های طرفدار آپوپتوز مانند Bax می تواند نفوذپذیری غشای میتوکندری، انتشار سیتوکروم c و فعال سازی مسیرهای آپوپتوز را تعدیل کند و تداخل پیچیده بین دینامیک $ER\ Ca^{2+}$ و آپوپتوز عصبی را برجسته کند. هدف قرار دادن ناقل های Ca^{2+} غشای ER یک استراتژی درمانی بالقوه برای مداخله در آپوپتوز عصبی و بیماری های نورودژنراتیو با بازگرداندن هموستاز Ca^{2+} و کاهش مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز ارائه می کند.

تأثیر Ca^{2+} بر تنظیم سلول های بنیادی عصبی:

Ca^{2+} نقش دوگانه ای را در تنظیم سلول های بنیادی عصبی ایفا می کند، زیرا بسته به زمینه و مسیرهای پیام رسانی سلولی می تواند تمایز و تکثیر آنها را ترویج و مهار کند. فرکانس های بالاتر نوسانات Ca^{2+} باعث افزایش تمایز سلول های بنیادی عصبی به سلول های عصبی در موش های بالغ می شود که نشان دهنده نقش تنظیمی مثبت Ca^{2+} در نوروزن است. با این حال، اختلال در تنظیم سیگنال دهی Ca^{2+} ، مانند کاهش Stim1 و Orai1، اجزای کلیدی ورودی Ca^{2+} ذخیره سازی شده (SOCE)، می تواند تمایز سلول های بنیادی را مختل کند، نرخ مرگ سلولی را افزایش دهد و تکثیر را سرکوب کند و اثر بازدارندگی اختلال را برجسته کند. هموستاز Ca^{2+} بر تنظیم سلول های بنیادی عصبی بنابراین، در حالی که Ca^{2+} می تواند اثرات محرکی بر تمایز سلول های بنیادی عصبی داشته باشد، اختلال در مسیرهای سیگنالینگ Ca^{2+} می تواند منجر به مهار تنظیم و عملکرد مناسب سلول های بنیادی شود.

نقش انتقال دهنده های Ca^{2+} بر روی غشای سلولی در نوروزن:

انتقال دهنده های Ca^{2+} که بر روی غشای سلولی قرار دارند، مانند TRPC1 و TRPC3، با واسطه سیگنالینگ Ca^{2+} و تأثیر بر عملکرد سلول های بنیادی عصبی (NSC) برای نوروزن ضروری هستند. از بین رفتن بیان TRPC1 اثرات فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را بر تکثیر NSC کاهش می دهد، که نشان دهنده دخالت TRPC1 در میانجی گری پاسخ های عصبی است.

ناک اوت TRPC3 اثر Ca^{2+} را بر فرآیندهای گلیال شعاعی با واسطه گیرنده گلوتامات متابوتروپیک ۵ (mGluR5) کاهش می‌دهد، بر نرخ مهاجرت عصبی تأثیر می‌گذارد و نقش TRPC3 را در نورون‌ها برجسته می‌کند. ناک اوت APOE1-3 و بیان بیش از حد APOE4 پاسخ‌های عصبی را در داخل بدن سرکوب می‌کنند، که نشان می‌دهد ایزوفرم‌های APOE همچنین در تنظیم نورون‌ها از طریق انتقال دهنده‌های Ca^{2+} نقش دارند. این یافته‌ها در مجموع نشان می‌دهند که انتقال دهنده‌های Ca^{2+} واقع در غشای سلولی برای واسطه‌گری اثرات Ca^{2+} بر نورون‌ها، تأثیرگذاری بر تکثیر NSC، تمایز و مهاجرت عصبی بسیار مهم هستند.

نقش ذخیره‌های Ca^{2+} داخل سلولی در میانجی‌گری اثرات Ca^{2+} بر نورون‌ها:

ذخایر Ca^{2+} داخل سلولی، مانند شبکه آندوپلاسمی (ER) و میتوکندری، با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ Ca^{2+} در سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) و سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NPCs) نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات Ca^{2+} بر نورون‌ها دارند. ER به عنوان یک ذخیره اصلی Ca^{2+} داخل سلولی عمل می‌کند و در تنظیم انتشار Ca^{2+} نقش دارد که برای مکانیسم‌های سیگنال دهی گلیال شعاعی در تولید نورون‌های قشر مغز ضروری است. میتوکندری‌ها همچنین به عنوان ذخایر Ca^{2+} داخل سلولی عمل می‌کنند و در مسیرهای سیگنالینگ Ca^{2+} که بر عملکردهای NSC/NPC از جمله بیان ژن، تکثیر و تمایز تأثیر می‌گذارند، نقش دارند. اختلال در آزادسازی Ca^{2+} ER از طریق مکانیسم‌هایی مانند آبشارهای Gq-InsP3 با واسطه GPR157 می‌تواند بر تمایز عصبی پیش‌سازهای گلیال شعاعی تأثیر بگذارد و اهمیت سیگنال دهی Ca^{2+} با واسطه ER را در نورون‌ها برجسته کند. به طور کلی، ذخایر Ca^{2+} داخل سلولی، به ویژه ER و میتوکندری، با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ کلیدی که بر عملکرد NSC و NPC تأثیر می‌گذارند، نقش مهمی در واسطه‌سازی اثرات Ca^{2+} بر نورون‌ها دارند.

اثرات Ca^{2+} بر سمیت عصبی:

افزایش سطح Ca^{2+} داخل سلولی، با واسطه AMPARs و NMDARs، با تحریک سمیت تحریکی و مرگ سلولی، به سمیت عصبی کمک می‌کند. ورود نابجای Ca^{2+} از طریق NMDARها منجر به سمیت عصبی وابسته به کالپین در نورون‌های هیپوکامپ می‌شود و نقش Ca^{2+} را در میانجی‌گری اثرات نوروتوکسیک ناشی از آمیلوئید بتا (Ab) برجسته می‌کند. فعال‌سازی AMPARs توسط اتانول باعث ایجاد سمیت عصبی در برش‌های هیپوکامپ می‌شود و بر دخالت مکانیسم‌های هجوم Ca^{2+} در مرگ عصبی ناشی از اتانول تأکید می‌کند. فعال‌سازی TRPM2 توسط Ab1-42 باعث ایجاد سمیت عصبی در نورون‌های هیپوکامپ می‌شود که نشان‌دهنده سهم هجوم Ca^{2+} از طریق کانال‌های TRPM2 به فرآیندهای عصبی است. عدم تنظیم آزادسازی Ca^{2+} از ذخایر درون سلولی، مانند شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری، همچنین می‌تواند با ایجاد اختلال در هموستاز Ca^{2+} و راه‌اندازی مسیرهای مرگ سلولی، منجر به سمیت عصبی شود.

پیری و بیماری آلزایمر (AD) با افزایش بیان کانال های کلسیم نوع L (LTCCs) در هیپوکامپ مرتبط است که منجر به افزایش جریان کلسیم می شود که ممکن است به عدم تعادل کلسیم کمک کند. افزایش تنظیم زیرواحد Cav1.2 LTCC ها به وجود پلاک های Ab بستگی دارد و مسدود کردن LTCC ها می تواند رگزایی را در مدل موش AD افزایش دهد .

LTCC از زیر واحدهای a1 تشکیل شده است که توسط پروتئین کینازهای جفت شده با پروتئین G از طریق فسفوریلاسیون تعدیل شده و بر باز و بسته شدن کانال تأثیر می گذارد. زیرواحد a2-d بیان سطح سلولی LTCC ها را تثبیت و تقویت می کند، و حذف آن منجر به کاهش جریان های کانال کلسیم در نورون ها می شود که بر عملکرد آنها تأثیر می گذارد. مسدود کننده های LTCC در بهبود آسیب شناسی AD در مدل های حیوانی موفقیت آمیز نشان داده اند، با نیمودپین که در مطالعات قبلی اختلال شناختی را در بیماران زوال عقل معکوس می کند. هدف قرار دادن مسیرهای مولکولی که کانال های کلسیم نوع L (LTCCs) را در بیماری آلزایمر (AD) تنظیم می کنند، ممکن است به دلیل عملکردهای فیزیولوژیکی متنوع LTCC و اثربخشی محدود مسدود کننده های LTCC در مطالعات بالینی، رویکرد درمانی امیدوارکننده تری باشد. فرضیه کلسیم AD نشان می دهد که اختلال در هموستاز کلسیم و سطوح بالای کلسیم داخل سلولی با آسیب شناسی AD مرتبط است و افزایش مزمن در هجوم کلسیم از طریق LTCCs با پیری و AD مرتبط است. درک مدولاسیون LTCC ها، از جمله نقش زیرواحدهای کمکی مانند a2-d و b، برای روشن کردن فرآیندهای پاتولوژیک شامل LTCC در AD بسیار مهم است.

این بررسی بر نقش حیاتی هموستاز کلسیم در پاتوژنز بیماری آلزایمر (AD) تأکید می کند، و اختلال در تنظیم سطح کلسیم داخل سلولی را به علائم کلیدی AD مانند رسوب آمیلوئید بتا، هیپرفسفوریلاسیون تاو، اختلال عملکرد سیناپسی و آپوپتوز مرتبط می کند که همگی در پیشرفت بیماری نقش دارند. درمان های کنونی AD، از جمله آنتاگونیست های NMDAR و AChEI، مسیرهای سیگنال دهی کلسیم را تا حدودی هدف قرار می دهند، اما اثربخشی محدودی دارند، که باعث کاوش استراتژی های درمانی جدید بر اساس تنظیم هموستاز کلسیم می شود. رویکردهای درمانی نوظهور، مانند آنتاگونیست های یون کلسیم مانند نیمودپین، با هدف تعدیل سطح کلسیم برای مقابله با تغییرات پاتولوژیک مرتبط با AD و نقایص شناختی، ارائه مزایای بالقوه در مراحل اولیه بیماری است. این بررسی بر اهمیت تحقیقات بیشتر در مورد رابطه پیچیده بین هموستاز کلسیم و پاتوفیزیولوژی AD برای ایجاد مداخلات درمانی موثرتر برای این اختلال عصبی شایع تأکید می کند.