

Organophosphorus Compounds and Brain GABAergic System

Zohreh Zare¹,
Moslem Mohammadi²

¹ Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 18, 2017 ; Accepted September 20, 2017)

Abstract

Organophosphorus (OP) compounds are cholinesterase inhibitors widely used as pesticides in agriculture and nerve agents in battlefields. Exposure to these compounds leads to accumulation of acetylcholine at cholinergic synapses and overstimulation of muscarinic and nicotinic receptors by inhibiting the enzyme acetylcholinesterase. Seizure activity is one of the major manifestations of OP poisoning that is produced as a result of hyperstimulation of brain muscarinic receptors and subsequent recruitment of other neurotransmitter systems. Disruption of the excitatory/inhibitory balance can lead to OP-induced seizure activity and subsequent brain damages. *Gamma*-aminobutyric acid (GABA), the main inhibitory neurotransmitter in mammalian central nervous system, is synthesized from glutamate by glutamic acid decarboxylase and modulates neuronal excitability. After release, GABA binds to two different types of receptors: ionotropic (GABA_A and GABA_C) and metabotropic (GABA_B) receptors. Drugs that enhance GABA_A-mediated inhibition are effective in treatment of OP-induced seizures. There is discrepancy in the literatures regarding changes on brain GABAergic system during OP intoxication. This review discusses the mechanism and toxic effects of OP compounds, brain GABAergic system, and how it changes following exposure to OP compounds.

Keywords: organophosphorus compounds, *gamma*-aminobutyric acid, acetylcholinesterase, seizure

ترکیبات ارگانوفسفره و سیستم گابائریک مغز

زهرة زارع^۱

مسلم محمدی^۲

چکیده

ترکیبات ارگانوفسفره مهارکننده‌های کولین استراز هستند که استفاده گسترده‌ای به عنوان آفت کش در کشاورزی و عوامل اعصاب در میدان‌های جنگ دارند. مواجهه با این ترکیبات از طریق مهار آنزیم استیل کولین استراز منجر به تجمع استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک و تحریک بیش از حد گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی می‌شود. فعالیت سیژر یکی از تظاهرات اصلی مسمومیت با این ترکیبات می‌باشد که به دلیل تحریک بیش از حد گیرنده‌های موسکارینی مغز و متعاقباً فراخوانی سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر ایجاد می‌شود. اختلال در تعادل تحریکی/مهارتی می‌تواند منجر به القاء فعالیت سیژر توسط ترکیبات ارگانوفسفره و آسیب‌های مغزی بعدی شود. گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA)، نوروترانسمیتر مهارتی اصلی سیستم عصبی مرکزی پستانداران، توسط گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز از گلوتامات تولید می‌شود و تحریک‌پذیری نورونی را تعدیل می‌نماید. پس از آزادسازی، گابا به دو نوع گیرنده مختلف متصل می‌شود: گیرنده‌های یونوتروپیک (GABA_A و GABA_C) و متابوتروپیک (GABA_B). داروهای افزایش دهنده مهارتی به واسطه GABA_A اثرات مؤثری در درمان سیژرهای ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره دارند. تناقضاتی در رابطه با نحوه تغییر سیستم گابائریک مغز در زمان مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره وجود دارد. این مقاله مروری به بحث در مورد مکانیسم و اثرات سمی ترکیبات ارگانوفسفره، سیستم گابائریک مغز و نحوه تغییرات آن به دنبال مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره می‌پردازد.

واژه های کلیدی: ترکیبات ارگانوفسفره، گاما-آمینوبوتیریک اسید، استیل کولین استراز، سیژر

مقدمه

متغیر دارد و در محل‌های R₁ و R₂ عوامل آلکوکسی، آمینو، تیوالکیل، فیل و گروه‌های دیگر قرار می‌گیرند. از این ترکیبات فوق‌العاده سمی به صورت حشره کش (Insecticide)، کرم کش (Herbicide) و عوامل اعصاب (Nerve agents) (سارین، سومان، تابون و VX) استفاده می‌شود (۱، ۳). حشره کش‌های ارگانوفسفره رایج‌ترین نوع حشره کش‌ها هستند که کاربرد وسیعی در کشاورزی و مصارف خانگی دارند (۴). فسفات‌ها و فسفورو تیونات‌ها رایج‌ترین اشکال حشره کش‌های

ترکیبات ارگانوفسفره (Organophosphorus compounds: OPs) مشتقات استری، آمیدی یا تیولی اسیدهای فسفریک، فسفونیک یا فسفینیک (Phosphoric, phosphonic or phosphinic acids) می‌باشند. این ترکیبات براساس ماهیت اتم‌هایی که اطراف اتم فسفر مرکزی قرار می‌گیرند، طبقه‌بندی می‌شوند و ساختمان عمومی آن‌ها به صورت زیر می‌باشد: P(=O or S)(R₁)(R₂)(X) در این فرمول، X گروه ترک کننده (Leaving group) است و ساختار

مؤلف مسئول: مسلم محمدی - ساری، میدان خزر، کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی E-mail: mohammadimo@yahoo.com

۱. استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۳/۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۶/۲۹

ارگانوفسفره هستند. فسفورو تیونات‌ها فراوان‌تر از فسفات‌ها هستند و شامل حشره‌کش‌های ارگانوفسفره مثل پاراتیون (Parathion)، دیازینون (Diazinon) و کلرپیریفوس (Chlorpyrifos) می‌شوند. فسفورو تیونات‌ها آنتی‌کولین‌استرازهای قدرتمندی نیستند و برای ایجاد مسمومیت، نیازمند جایگزینی متابولیک پیوند $P=S$ با $P=O$ می‌باشند (۴، ۵).

مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره علاوه بر سیستم کولینرژیک، فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. گاما-آمینوبوتیریک اسید (γ -Aminobutyric acid: GABA) (گابا) اصلی‌ترین نوروترانسمیتر مهاری مغز می‌باشد. نتایج مطالعات مختلفی که به منظور بررسی نحوه تغییر بخش‌های مختلف سیستم گابائریک به دنبال مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره صورت گرفته است، متناقض می‌باشد. به دلیل تنوع بسیار زیاد ترکیبات ارگانوفسفره و تفاوت‌های ساختاری نواحی مختلف مغز، نحوه تغییرات سیستم گابائریک مغز به دنبال مواجهه با این ترکیبات پیچیده است و می‌بایست به طور جداگانه بررسی شود. در این مقاله مروری، علاوه بر اثرات مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره بر سیستم کولینرژیک، اجزای سیستم گابائریک و نحوه تغییرات بخش‌های مختلف این سیستم به دنبال مسمومیت با این عوامل را نیز بحث می‌کنیم.

مکانیسم اثر ترکیبات ارگانوفسفره

اگرچه این ترکیبات در بدن به تعدادی از آنزیم‌ها متصل می‌شوند، اما عمل آن‌ها بر روی آنزیم استیل‌کولین‌استراز (Acetylcholinesterase) اهمیت کلینیکی دارد (۳، ۵). استیل‌کولین‌استراز یک سرین هیدرولاز است و جایگاه فعال آن دارای یک تریاد کاتالیتیک است (سرین، هیستیدین و گلوتامات). ماهیت نوکلئوفیلی کربوکسیلات از طریق حلقه ایمیدازول هیستیدین به گروه هیدروکسیل سرین منتقل می‌شود و

به آن اجازه می‌دهد کولین را از سوبسترا جابجا کند و استیل-آنزیم تشکیل دهد. هیدرولیز بعدی گروه استات را آزاد می‌کند (۶). عوامل ارگانوفسفره با اتصال و فسفریلاسیون سرین موجود در جایگاه فعال آنزیم آن را مهار می‌کنند. در مورد برخی از ترکیبات ارگانوفسفره، برداشتن گروه فسفات منجر به بازیافت (Recovery) فعالیت استیل‌کولین‌استراز می‌شود. در صورتی که به دلیل دالکیلاسیون استیل‌کولین‌استراز فسفریله شده فرایند پیری (Aging) اتفاق بیفتد، فعال شدن مجدد آنزیم غیرممکن است و ساخت مجدد آنزیم استیل‌کولین‌استراز که ظرف ۱۲ تا ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد، برای برگشت عملکرد طبیعی آنزیم ضروری است (۷، ۸).

مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره

به دنبال مسمومیت حاد با عوامل ارگانوفسفره، سه فاز بالینی مشاهده می‌شود:

۱- بحران کولینرژیک حاد (Acute cholinergic crisis): به دنبال مهار استیل‌کولین‌استراز، تجمع استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک منجر به تحریک اولیه و سرانجام خستگی سیناپس‌ها می‌شود. به این ترتیب یافته‌های بالینی مخلوطی از اثرات موسکارینی ناشی از تحریک فعالیت پس‌عقدی پاراسمپاتیکی، اثرات نیکوتینی ناشی از تجمع استیل‌کولین در پیوستگاه‌های عصبی-عضلانی و اثرات سیستم عصبی مرکزی پس از چند دقیقه یا ساعت ایجاد می‌شوند. نشانه‌های موسکارینی شامل اسهال، افزایش ترشح اشک و بزاق، برونکواسپاسم، برادی‌کاردی، دفع ادرار و میوز می‌شوند. تحریک بیش از حد گیرنده‌های نیکوتینی منجر به فلج عضلانی می‌شود. تجمع استیل‌کولین در سیستم عصبی مرکزی منجر به ایجاد سردرد، اختلالات ذهنی و شناختی، کُما و تشنج می‌شود (۱۰، ۸).

کولینرژیک موسکارینی عمدتاً در آغاز سیژهای ناشی از عوامل ارگانوفسفره نقش دارند. زمانی که سیژر آغاز می‌شود، کارایی ترکیبات آنتی‌موسکارینی کاهش می‌یابد و در نهایت به دنبال تأخیر بیش‌تر در استفاده از این ترکیبات، کارایی آن‌ها از دست می‌رود. بنابراین، در حالی که به نظر می‌رسد مکانیسم‌های موسکارینی مرکزی، مسئول آغاز فعالیت سیژر ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند، سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر ممکن است در انتشار و حفظ سیژر دخالت داشته باشند (۱۲، ۱۳). گابا مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهارى و گلوتامات مهم‌ترین نوروترانسمیتر تحریکی مغز بالغ می‌باشد. در مغز دارای عملکرد طبیعی، انتقال پیام‌های عصبی تحریکی و مهارى در تعادلند. فراخوانی سیستم‌های تحریکی و/یا کاهش فعالیت سیستم‌های مهارى می‌تواند با بهم زدن تعادل طبیعی منجر به القای فعالیت سیژر توسط عوامل ارگانوفسفره و متعاقباً ایجاد آسیب مغزی شود. تغییر در سیستم‌های گاباژیک و گلوتاماترژیک مغز به دنبال مواجهه با دوزهای تشنج‌زای ترکیبات ارگانوفسفره مشاهده شد (۱۴، ۱۸).

تشخیص و درمان مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره
تعیین فعالیت کولین‌استراز گلبول قرمز و پلاسما، به دلیل سریع و ارزان بودن روش اندازه‌گیری، کاربرد وسیعی در تشخیص مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره دارد. از آنالیز کمی ترکیبات ارگانوفسفره و متابولیت‌های آن‌ها در پلاسما و خون نیز می‌توان برای تشخیص مسمومیت استفاده کرد. با توجه به گران و محدود بودن این روش‌ها به آزمایشگاه‌های تخصصی، اندازه‌گیری فعالیت کولین‌استراز یک استاندارد طلایی جهت تشخیص مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره به حساب می‌آید (۱۹، ۲۰).

معمولاً از یک رژیم ترکیبی در درمان مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره استفاده می‌شود. رژیم درمانی معمولاً شامل فعال‌کننده‌های مجدد استیل‌کولین‌استراز،

۲- سندروم بینابینی (Intermediate syndrome): این فاز ۲۴ تا ۹۶ ساعت پس از مسمومیت، به دنبال فاز کولینرژیک اولیه ایجاد می‌شود و بیانگر عمل درازمدت استیل‌کولین بر گیرنده‌های نیکوتینی است. این سندروم به صورت ضعف عضلات چشم، گردن، اندام‌ها و فلج عضلات تنفسی و اعصاب کرانیال بروز می‌کند (۹، ۱۰، ۳۰).

۳- پلی‌نوروپاتی تأخیری ناشی از عوامل ارگانوفسفره (Organophosphate induced delayed polyneuropathy: OPIDP) تا ۲۱ روز پس مواجه شدن با ترکیبات ارگانوفسفره که فعالیت آنتی‌کولین‌استرازی ضعیفی دارند، این فاز اتفاق می‌افتد. OPIDP اختلال نورودژنراتیو نسبتاً نادری است که با تخریب آکسون‌های بلند سیستم عصبی مرکزی و محیطی ایجاد و منجر به آتاکسی و فلج می‌شود. درد تیز و کرامپی عضلات ساق پا، سوزن سوزن شدن و در ادامه بی‌حسی و فلج پاها معمولاً اولین نشانه‌های نورولوژیکی هستند. سپس ضعف پیش‌رونده و ضعیف شدن رفلکس‌های آشیل و کشکک اتفاق می‌افتد. درد و ضعف عضلانی به سرعت گسترش می‌یابد و در ادامه ممکن است نواحی پروگزیمال و حتی عضلات تنه را نیز درگیر نماید. علائم ممکن است در ساعد و بازو نیز ظاهر شوند. اختلال حسی ممکن است خفیف یا وجود نداشته باشد. در موارد شدید ممکن است فلج اندام‌ها، افتادگی پا و مچ دست و علائم پیرامیدال خفیف نیز ظاهر شوند (۹، ۱۰).

ترکیبات ارگانوفسفره و سیژر

سیژر (Seizure) تخلیه الکتریکی غیرطبیعی و نامنظم گروهی از نورون‌های مغز است که موقتاً عملکرد طبیعی مغز را مختل می‌کند. سیژر معمولاً منجر به اختلال در هوشیاری، احساسات غیر طبیعی، حرکات غیرارادی موضعی یا تشنج (Convulsion) (انقباض گسترده و غیرارادی عضلات ارادی) می‌شود (۱۱). مکانیسم‌های

می‌تواند بیانگر اعمال متفاوت آن‌ها داخل نورون‌ها باشد. GAD65 عمدتاً در ارتباط با غشای وزیکول‌های سیناپسی در پایانه‌های عصبی و GAD67 در سیتوپلاسم سلول وجود دارد. GAD67 فعال و مسئول تولید گابای پایه می‌باشد، در حالی که GAD65 موقتاً در پاسخ به نیاز به گابای اضافی فعال می‌شود. بیش از ۹۰ درصد گابای مغز توسط GAD67 ساخته می‌شود (۲۵، ۲۷، ۲۸). گابا توسط آنزیم آمینوترانسفراز میتوکندریایی به نام گابا ترانس‌آمیناز (GABA-T) گروه آمین خود را از دست داده و به سوکسینیک سمی آلدهید کاتابولیزه می‌شود. طی این واکنش گروه آمین به آلفا کتوگلو تارات منتقل شده و آن را به گلو تارات تبدیل می‌کند (۲۹، ۳۰).

گیرنده‌های گابا

پس از آزادسازی توسط آگروسیتوز، گابا از طریق دو نوع گیرنده اثرات خود را بروز می‌دهد: گیرنده‌های یونوتروپیک ($GABA_A$ و $GABA_C$) و گیرنده متابوتروپیک ($GABA_B$). گیرنده $GABA_A$ از پنج زیر واحد خلال غشایی (Transmembrane) تشکیل می‌شود که اطراف یک منفذ قرار گرفته‌اند. هر زیر واحد از چهار قطعه خلال غشایی تشکیل می‌شود. ایزوفرم‌های مختلفی از زیر واحدهای این گیرنده وجود دارد که ویژگی‌های خاص گیرنده از جمله تمایل آگونیسیت، احتمال باز شدن و گنداکتانس گیرنده را مشخص می‌کند. در انسان زیر واحدها عبارتند از: شش نوع زیر واحد α ، سه نوع زیر واحد β ، سه نوع زیر واحد γ و یکی از زیر واحدهای δ ، ϵ ، θ (شکل شماره ۱). زیر واحدهای α و β برای ساخت کانال یونی دریچه‌دار گابا ضروری‌اند. شایع‌ترین نوع گیرنده گابا در مغز، پنتامری است که از دو زیر واحد α ، دو زیر واحد β و یک زیر واحد γ تشکیل می‌شود ($\alpha_2\beta_2\gamma_1$) دو جایگاه اتصال برای دو مولکول گابا در محل‌های اتصال زیر واحدهای α و β وجود دارد. اتصال مولکول‌های گابا به این نواحی

داروهای آنتی‌موسکارینی و ضد تشنج می‌شود. علاوه بر رژیم درمانی فوق، به منظور درمان مؤثرتر در زمان مسمومیت با عوامل اعصاب که ترکیبات بسیار قوی می‌باشند، پیش‌درمانی با مهارکننده‌های کولین‌استراز کارباماتی مانند پیریدوستیگمین نیز انجام می‌شود تا از بخشی از کولین‌استراز محیطی در برابر مهار غیرقابل برگشت توسط عوامل اعصاب محافظت کند. علی‌رغم استفاده از این رژیم درمانی طی سالیان متمادی، این رژیم نمی‌تواند تکامل سیژهای القاء شده به وسیله عوامل ارگانوفسفره قوی را کنترل کند. سیژهای جنرالیزه در درازمدت می‌توانند با ایجاد آسیب‌های مغزی منجر به ناتوانی فیزیکی و نوروپاتولوژی شوند. از این رو طی سالیان اخیر مطالعاتی به منظور تولید ترکیباتی که بتوانند با عبور از سد خونی-مغزی وارد مغز شوند، طراحی Bioscavengerهای کاتالیتیک قوی که با سم‌زدایی ترکیبات ارگانوفسفره مانع رسیدن آن‌ها به اهداف شان شوند و ترکیباتی که امکان استفاده از آن‌ها به شکل غیرتزیقی وجود داشته باشد، صورت گرفته است (۲۳، ۲۱).

ساخت و تخریب گابا

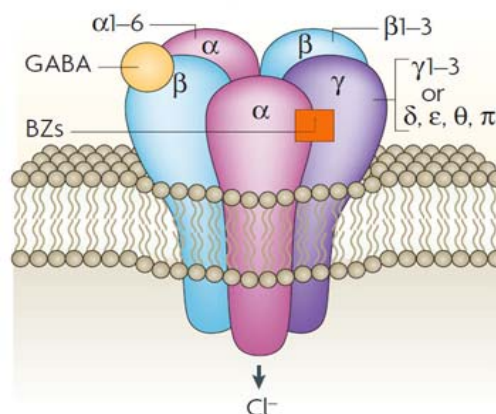
گابا، نوروترانسمیتر مهاری اصلی در مغز بالغین است. اینترنورون‌های مهاری گاباژژیک حدود ۲۵-۲۰ درصد از کل نورون‌های قشری مغز بالغ را تشکیل می‌دهند. علاوه بر سیستم عصبی مرکزی، گابا در سیستم عصبی محیطی و بسیاری از بافت‌های غیرعصبی نیز وجود دارد (۲۴، ۲۶). گابا از دکربوکسیلاسیون گلو تارات توسط گلو تامتیک اسید دکربوکسیلاز ($Glutamic\ acid\ decarboxylase: GAD$) پس از انتقال به داخل وزیکول‌های سیناپسی، تا زمان آزادسازی ذخیره می‌شود. دو ایزوفرم GAD در پستان‌داران وجود دارد: GAD65 و GAD67. این دو ایزوفرم توزیع داخلی سلولی متفاوتی دارند و این امر

ترانسپورترهای گابا

تخریب آنزیمی در تنظیم غلظت گابای خارج سلولی نقش ندارد و این امر توسط انتشار و برداشت گابا توسط ترانسپورترهای اختصاصی آن صورت می‌گیرد. ترانسپورترهای گابا جزء پروتئین‌های ناقل نوروترانسمیتر وابسته به سدیم، موسوم به: Solute carrier 6 family: در انسان هستند که ۱۲ قطعه خلال غشایی و توزیع گسترده‌ای در سرتاسر مغز دارند. ترانسپورترهای گابا در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیان می‌شوند و فعالیت آن‌ها در ختم انتقال گاباثرژیک، حفظ غلظت‌های پایین گابای خارج سلولی و بازیافت (Recycle) گابا برای استفاده مجدد نقش دارد (۳۶، ۳۷). چهار نوع ترانسپورتر گابا شناسایی شده است. نام‌گذاری ترانسپورترهای گابا در گونه‌های مختلف متفاوت و اسامی آن‌ها در انسان و رت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (۳۷، ۳۸). ترانسپورترهای دیگری مثل ترانسپورتر تورین (TauT: slc6a12) نیز می‌تواند گابا را منتقل کنند، اما به دلیل تمایل پایین ($K_m > 1\text{mM}$) معمولاً به عنوان ترانسپورترهای گابا طبقه‌بندی نمی‌شوند (۳۸). پروتئین‌های GAT1 و GAT3 ترانسپورترهای اصلی مسئول انتقال گابا از غشای پلاسمایی سلول‌های مغز می‌باشند (۳۸، ۳۹). پروتئین GAT1 بر روی غشای نورون‌های گاباثرژیک و آستروسیت‌ها وجود دارد، با این وجود مشخص شده بعضی از نورون‌های گاباثرژیک، مثل پایانه‌های عصبی سلول‌های پورکینز، فاقد این ترانسپورتر هستند. GAT3 بر روی غشای آستروسیت‌های سراسر سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود (۳۸). GAT1 و GAT3 به ترتیب فراوان‌ترین ترانسپورترهای گابا در قشر و ساقه مغز هستند (۴۰، ۴۱). پروتئین‌های GAT2 و BGT1 عمدتاً در سلول‌های کبد و کلیه بیان می‌شوند. با این وجود در داخل جمجمه، GAT2 در سلول‌های لپتومننژ (Leptomeninge) سازنده نرم شامه و آراکنوئید (Piamatter and arachnoid) و برخی عروق خونی

منجر به باز شدن منفذ کانال، ورود آنیون‌های کلر، هیپریپولاریزاسیون و مهار سلول می‌شود. بنزودیازپین‌ها (Benzodiazepins) به جایگاه اتصالی که در محل اتصال زیر واحدهای α و γ وجود دارد متصل می‌شوند. بنزودیازپین‌ها به تنهایی منجر به باز شدن کانال نمی‌شوند، بلکه با ایجاد تغییر شکل فضایی در ساختمان گیرنده، تمایل گیرنده برای اتصال گابا را افزایش می‌دهند (۳۱، ۳۲).

گیرنده $GABA_B$ به پروتئین G متصل می‌باشد و پس از فعال شدن توسط گابا، منجر به خروج پتاسیم، هیپریپولاریزاسیون و مهار سلول می‌شود (۳۳، ۳۴، ۲۵). در پایانه‌های پیش‌سیناپسی، فعال شدن گیرنده‌های $GABA_B$ منجر به کاهش آزادسازی گابا و ایجاد یک قوس فیدبکی مهاری می‌شود. گیرنده‌های $GABA_B$ بر روی پایانه‌های گلوتاماترژیک نیز وجود دارند. گیرنده‌های $GABA_B$ پس‌سیناپسی از طریق افزایش خروج پتاسیم منجر به مهار پس‌سیناپسی می‌شوند (۳۴). گیرنده $GABA_C$ نیز مشابه گیرنده $GABA_A$ کانال دریچه‌دار پنتامر کلری می‌باشد که از اولیگومر یزاسیون سه نوع زیر واحد p ساخته می‌شود، از این رو اخیراً به آن گیرنده $GABA_{A-p}$ نیز می‌گویند (۳۱).



شکل شماره ۱: تصویر شماتیک گیرنده $GABA_A$. BZs: بنزودیازپین‌ها (۳۵)

بزرگ و BGT1 در سلول‌های لپتومنتز نیز بیان می‌شوند (۴۳، ۴۲، ۳۸).
 ترانسپورتر وزیکولی گابا (Vesicular GABA transporter: VGAT) که از نظر ساختاری و عملکردی با ترانسپورترهای فوق تفاوت دارد، در پایانه‌های عصبی نورون‌های گاباژنیک و گلیسینرژیک وجود دارد و مسئول انتقال و ذخیره‌سازی گابا و گلیسین در وزیکول‌های سیناپسی می‌باشد، از این رو به آن‌ها ترانسپورتر وزیکولی آمینو اسید مهارى (Vesicular inhibitory amino acid transporter: VIAAT) می‌گویند. این پروتئین توسط ژن slc42a1 رمزگذاری می‌شود (۴۴).

جدول شماره ۱: ترانسپورترهای گابا در انسان و رت

انسان	رت	استوکیومتری
slc6a1	GAT1	2Na ⁺ :1Cl ⁻ :1GABA
slc6a13	GAT2	2Na ⁺ :1Cl ⁻ :1GABA
slc6a11	GAT3	2Na ⁺ :1Cl ⁻ :1GABA
slc6a12	BGT1	3Na ⁺ :1Cl ⁻ :1GABA

GAT: GABA transporter; BGT: Betaine GABA transporter

در جوئندگان، نورون‌های گاباژنیک مغز قبل از نورون‌های گلوتاماترژیک تکامل می‌یابند (۴۵). با این حال شواهدی وجود دارد که در قشر مغز انسان تکامل اصلی سیستم گاباژنیک در اواخر بارداری و طی چند سال پس از تولد اتفاق می‌افتد (۴۶). سیستم گاباژنیک نقش مهمی در مغز در حال تکامل حتی قبل از ایجاد سیناپس دارد. ماهیت پاسخ با میانجیگری گابا در سلول‌های عصبی حین تکامل دست‌خوش تغییر می‌شود. بجای اثرات مهارى که توسط گابا در مغز بالغ دیده می‌شود، گابا در مراحل اولیه تکامل عصبی از طریق اثر بر گیرنده‌های GABA_A منجر به ایجاد پاسخی تحرکی می‌شود (۴۷، ۴۵). این عمل به دلیل تغییرات معنی‌دار غلظت کلر داخل سلولی توسط ترانسپورترهای کاتیونی - کلری ایجاد می‌شود. این ترانسپورترها شامل کوترانسپورترهای (NKCC1) Na⁺/K⁺/Cl⁻ و (KCC2) K⁺/Cl⁻ هستند که به ترتیب منجر به ورود و

خروج کلر می‌شوند. بیان NKCC1، به عنوان مسئول اصلی بالا بودن غلظت داخل سلولی کلر، در مراحل تکامل مغز بالاست و با گذشت زمان در مراحل اولیه پس از تولد بیش‌تر هم می‌شود. باز شدن کانال‌های کلری به دنبال قرار گرفتن گابا بر روی گیرنده GABA_A، منجر به خروج کلر از سلول، کاهش غلظت داخل سلولی کلر و متعاقباً افزایش فعالیت کوترانسپورتر NKCC1 می‌شود (۴۹، ۴۸). از طریق ثبت الکتروفیزیولوژیکی پتانسیل معکوس (Reversal potential) جریان‌های القاء شده توسط گابا (E_{GABA}) و با استفاده از معادله نرنست (Nernst equation) می‌توان پی‌برد افزایش غلظت داخل سلولی کلر منجر به مثبت‌تر شدن E_{GABA} و پتانسیل غشاء نورون و در نتیجه تسهیل اعمال تحرکی در نورون‌های در حال تکامل اولیه می‌شود (۴۹، ۲۶).

به تغییر اثر گابا از عمل دپولاریزه کننده در مغز در حال تکامل به عمل هیپرپولاریزه کننده آن در مغز بالغ، "شیفت گابا" (GABA shift) می‌گویند. با پیشرفت تکامل، غلظت داخل سلولی کلر کاهش می‌یابد و با منفی‌تر شدن E_{GABA}، عمل گابا مهارى می‌شود. هم‌زمان با جابجایی گابا، بیان و فعالیت KCC2 و متعاقباً خروج کلر از نورون افزایش می‌یابد (۵۰). نشان داده شده در زمان فعالیت تحرکی اولیه سیستم گاباژنیک، گلوتامات از طریق گیرنده‌های متابوتروپیک اثر مهارى دارد تا تعادل تحرکی - مهارى فراهم شود (۵۱).

مطالعات نشان دادند گابا از طریق گیرنده‌های GABA_A در پرولیفراسیون و تکامل مورفولوژیکی نورون‌ها نیز نقش دارد. مواجهه برش‌های مغز جنین موش با گابا منجر به افزایش و کاهش سرعت تکثیر پروجیوتورهای عصبی به ترتیب در نواحی بطنی و تحت بطنی شد. این نتایج متناقض از پاسخ‌های متفاوت پروجیوتورهای عصبی نواحی مختلف مغز به گابا حکایت دارد (۵۲).

ترکیبات ارگانوفسفره و سیستم گابائریک مغز

مطالعات مختلف تعاملات ساختاری و عملکردی بین سیستم‌های کولینرژیک و گابائریک را در قسمت‌های مختلف مغز نشان داده‌اند. پایانه‌های کولینرژیک بر روی دندریت‌ها و اجسام سلولی نورون‌های گابائریک تالاموس فرود می‌آیند. آزادسازی استیل کولین از این نورون‌ها با تحریک گیرنده‌های موسکارینی نوع ۲ (M_2) این نواحی و افزایش خروج پتاسیم، منجر به کاهش آزادسازی گابا از این سلول‌ها و کاهش مهار (بازداری زدایی) (Disinhibition) تالاموسی-قشری می‌شود (۵۳). از سوی دیگر، داروهای مؤثر بر سیستم گابائریک نیز می‌توانند منجر به تغییرات موضعی چشمگیری در آزادسازی استیل کولین شوند. تقویت سیستم گابائریک منجر به افزایش فعالیت کولینرژیک در نواحی استریاتوم و قشر مغز می‌شود (۵۴).

با وجود نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مهم سیستم گابائریک در زمان مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره، مطالعات گسترده‌ای به منظور بررسی تغییرات سیستم گابائریک در زمان مسمومیت با این ترکیبات صورت نگرفته و نتایج متناقضی نیز گزارش شده است. در حالی که عدم تغییر سطح گابای مغز رت به دنبال مسمومیت با دوزهای تحت کشنده پاراکسان و سومان و القاء سیزر به دنبال استفاده سیستمیک سومان گزارش شده است (۵۶، ۵۵)، سایر مطالعات از کاهش سطح گابای مغز رت حین تشنج ناشی از مسمومیت با سومان (۱۵) و افزایش سطح گابا در قشر مغز، هیپوکامپ، استریاتوم و مخچه خو کچه هندی مسموم شده با سومان، استریاتوم رت‌های مسموم شده با سومان و هیپوکامپ رت‌های مسموم شده با Dimethoate خبر داده‌اند (۵۸، ۵۷، ۱۴). شاید بتوان بخشی از تناقضات مطالعات فوق را به اختلافات گونه‌های مورد مطالعه، نوع ترکیب ارگانوفسفره، دوز و روش استفاده از آن، زمان و ناحیه مغزی مورد مطالعه نسبت داد.

اثر مسمومیت‌های حاد با دی‌ایزوپروپیل‌فلوئوروفسفات (Diisopropylfluorophosphate:DFP)، تابون، سارین و سومان بر فعالیت آنزیم‌های درگیر در سیستم گابائریک، شامل آنزیم‌های گابا ترانس آمیناز (GABA-T) و گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) که به ترتیب آنزیم‌های مسئول تجزیه و ساخت گابا می‌باشند، در استریاتوم رت مطالعه شد. نتایج بیانگر عدم تغییر در فعالیت GABA-T به دنبال مسمومیت با تمامی دوزهای ترکیبات فوق و افزایش فعالیت GAD توسط برخی از دوزهای تابون، سارین و سومان بود (۵۹). علی‌رغم عدم تغییر در فعالیت آنزیم‌های سازنده و تجزیه کننده گابا در استریاتوم رت‌های مسموم شده با DFP، مواجهه حاد و مزمن با آن منجر به افزایش تعداد گیرنده‌های گابا در استریاتوم رت شده است (۶۰). Wu و همکاران نشان دادند، علی‌رغم کاهش تراکم گیرنده‌های $GABA_A$ در هیپوکامپ رت‌های مسموم شده با Dimethoate، تمایل آن‌ها افزایش می‌یابد (۵۷). مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان دادند غلظت‌های پایین پاراکسان (۳/۰ میکرومولار) منجر به کاهش معنی‌دار فرکانس جریان‌های مینیاتوری پس سیناپسی (Miniature post synaptic currents:MPSCs) مهارتی که توسط گابا میانجیگری می‌شود و غلظت‌های ۳۰ میکرومولار و بالاتر آن منجر به انسداد مستقیم گیرنده $GABA_A$ در نورون‌های کشت یافته هیپوکامپ رت می‌شود (۶۱). به علاوه، در مطالعاتی که به منظور بررسی اثرات ترکیبات ارگانوفسفره بر جریان‌های پس سیناپسی مهارتی (Inhibitory post synaptic currents:IPSCs) نورون‌های هرمی (Pyramidal) CA1 در برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ رت صورت گرفت، سومان و سارین توانستند دامنه جریان‌های پس سیناپسی مهارتی گابائریک را کاهش دهند (۶۳، ۶۲). از آنجایی که تغییر در غلظت خارج سلولی نوروترانسمیتر به دنبال تغییر در برداشت و/یا آزادسازی نوروترانسمیتر حاصل می‌شود، مطالعه این فرایندها

اطلاعات با ارزشی در مورد چگونگی و نحوه تغییر غلظت خارج سلولی گابا به دنبال مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره فراهم می‌کند. به منظور بررسی اثر ترکیبات ارگانوفسفره بر آزادسازی و برداشت گابا، مطالعاتی بر روی سیناپتوزوم‌های تهیه شده از نواحی مختلف مغز صورت گرفت. نتایج از عدم تأثیر پاراکسان بر آزادسازی گابا از سیناپتوزوم‌های مخچه (۶۴) و کاهش برداشت گابا توسط سیناپتوزوم‌های مخچه (۶۵) و هیپوکامپ (۶۶) رت پس از مواجهه با پاراکسان حکایت داشت. در سیناپتوزوم‌های تهیه شده از قشر مغز رت، برداشت گابا در غلظت‌های پایین پاراکسان (10^{-9} تا 10^{-6} مولار)، افزایش و در غلظت‌های بالاتر آن (10^{-5} تا 10^{-3} مولار)، کاهش یافت (۶۷). کاهش برداشت آزادسازی گابا توسط سیناپتوزوم‌های تهیه شده از قشر مغز کوچک‌های هندی مسموم شده با تابون نیز گزارش شده است (۶۸). در مطالعه‌ای دیگر ابتدا رت‌ها با تزریق داخل صفاقی پاراکسان، مسموم و در ادامه تغییرات زودرس و تأخیری حاصله در برداشت گابا توسط سیناپتوزوم‌های قشر مغز و هیپوکامپ به ترتیب پس از ۴ و ۱۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. پس از ۴ ساعت، کاهش برداشت سیناپتوزومی گابا در قشر مغز و هیپوکامپ رت‌های مسموم شده با دوز تشنج‌زای پاراکسان مشاهده شد. علی‌رغم از بین رفتن کلیه علائم ناشی از تحریک بیش از حد کولینرژیک در حیوانات دریافت‌کننده دوز تشنج‌زای پاراکسان، کاهش معنی‌دار برداشت گابا پس از ۱۸ ساعت هم‌چنان باقی ماند. کاهش برداشت گابا ممکن است پاسخ محافظتی و جبرانی به منظور تعدیل فعالیت سیژر و کاهش ضایعات مغزی حاصله باشد (۶۹، ۱۶).

اثرات مسمومیت مزمن با ترکیبات ارگانوفسفره بر آزادسازی گابا توسط Noriega-Ortega و همکاران مطالعه شد. به دنبال تزریق زیرجلدی حشره‌کش ارگانوفسفره متامیدوفوس (Methamidophos) به مدت ۳، ۶ و ۹ ماه، آزادسازی گابا از برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ و قشر مغز موش‌های سوری، کاهش و زمینه ایجاد سیژر افزایش یافت (۷۰).

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره به دلیل مهار استیل کولین‌استراز و تجمع استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک ایجاد می‌شود. با این حال، این ترکیبات علاوه بر سیستم کولینرژیک می‌توانند به طور مستقیم و/یا غیرمستقیم سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر را نیز تحت تأثیر قرار دهند. سیستم گابائترژیک مغز یکی از اهداف ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشد و مسمومیت با این ترکیبات می‌تواند منجر به بروز تغییراتی در کلیه سطوح سیستم گابائترژیک اعم از فرایندهای مربوط به ساخت، آزادسازی، برداشت و اثر بر سطح گیرنده شود. تغییرات سیستم گابائترژیک مغز در حیوانات تیمار شده با دوزهای ناکافی عوامل ارگانوفسفره برای ایجاد سیژر و یا در حیواناتی که به کمک داروهای آنتی کولینرژیک یا ضد تشنج محافظت شده‌اند، معمولاً اتفاق نمی‌افتد. تغییرات وابسته به القاء سیژر در سیستم گابائترژیک مغز که به دنبال مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره اتفاق می‌افتد، می‌تواند به عنوان بخشی از فرایندهای مهارتی جبرانی جهت مقابله با افزایش فعالیت کولینرژیک یا به عنوان افزایش دهنده فعالیت تحریکی مغز عمل نماید.

References

1. Delfino RT, Ribeiro TS, Figueroa-Villar JD. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. *J Braz Chem Soc* 2009; 20(3): 407-428.
2. Greget R, Dadak S, Barbier L, Lauga F, Linossier-Pierre S, Pernot F, et al. Modeling and simulation of organophosphate-induced neurotoxicity: Prediction and validation by experimental studies. *Neurotoxicology*. 2016; 54: 140-152.
3. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999; 54(11): 1073-1088.
4. Carr RL, Richardson JR, Guarisco JA, Kachroo A, Chambers JE, Couch TA, et al. Effects of PCB exposure on the toxic impact of organophosphorus insecticides. *Toxicol Sci*. 2002; 67(2): 311-321.
5. Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology*. 2000; 150(1-3): 1-29.
6. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(4): 294-302.
7. Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. *Br Med Bull*. 2004; 72: 119-133.
8. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occup Med (Lond)*. 2004; 54(2): 69-75.
9. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India*. 2000; 48(4): 308-313.
10. Jokanovic M, Kosanovic M, Brkic D, Vukomanovic P. Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011; 113(1): 7-10.
11. Abou-Donia MB, Siracuse B, Gupta N, Sobel Sokol A. Sarin (GB, O-isopropyl methylphosphonofluoridate) neurotoxicity: critical review. *Crit Rev Toxicol*. 2016; 46(10): 845-875.
12. Shih TM, Koviak TA, Capacio BR. Anticonvulsants for poisoning by the organophosphorus compound soman: pharmacological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 1991; 15(3): 349-362.
13. van Helden HP, Bueters TJ. Protective activity of adenosine receptor agonists in the treatment of organophosphate poisoning. *Trends Pharmacol Sci*. 1999; 20(11): 438-441.
14. Fosbraey P, Wetherell JR, French MC. Neurotransmitter changes in guinea-pig brain regions following soman intoxication. *J Neurochem*. 1990; 54(1): 72-79.
15. Kar PP, Matin MA. Possible role of gamma-aminobutyric acid in paraoxon-induced convulsions. *J Pharm Pharmacol*. 1972; 24(12): 996-997.
16. Mohammadi M, Ghani E, Ghasemi A, Khoshbaten A, Asgari A. Synaptosomal GABA uptake decreases

- in paraoxon-treated rat brain. *Toxicology*. 2008; 244(1): 42-48.
17. Mohammadi M, Zare Z, Allah-Moradi E, Vaezi N, Valadan R, Tehrani M. Alterations in mRNA and protein expression of glutamate transporters in rat hippocampus after paraoxon exposure. *Neurotoxicology*. 2016; 57: 251-257.
 18. Zare Z, Tehrani M, Rafiei A, Valadan R, Mohammadi M. Differential expression of glutamate transporters in cerebral cortex of paraoxon-treated rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2017; 62: 20-26.
 19. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med*. 2008; 11(1): 65-89.(Persian)
 20. Yen TH, Chen KH, Hsu MY, Fan ST, Huang YF, Chang CL, et al. Evaluating organophosphate poisoning in human serum with paper. *Talanta*. 2015; 144: 189-195.
 21. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008; 371(9612): 597-607.
 22. Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. *J Neurochem*. 2017; 142 (Suppl 2): 26-40.
 23. Rice H, Mann TM, Armstrong SJ, Price ME, Green AC, Tattersall JE. The potential role of bioscavenger in the medical management of nerve-agent poisoned casualties. *Chem Biol Interact*. 2016; 259(Pt B): 175-181.
 24. Druga R. Neocortical inhibitory system. *Folia Biol (Praha)*. 2009; 55(6): 201-217.
 25. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*. 2002; 213: 1-47.
 26. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis*. 2015; 30(2): 367-379.
 27. Abe H, Yanagawa Y, Kanbara K, Maemura K, Hayasaki H, Azuma H, et al. Epithelial localization of green fluorescent protein-positive cells in epididymis of the GAD67-GFP knock-in mouse. *J Androl*. 2005; 26(5): 568-577.
 28. Wei J, Wu JY. Post-translational regulation of L-glutamic acid decarboxylase in the brain. *Neurochem Res*. 2008; 33(8): 1459-1465.
 29. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002; 8(6): 562-573.
 30. Tillakaratne NJ, Medina-Kauwe L, Gibson KM. gamma-Aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues. *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1995; 112(2): 247-263.
 31. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology.

- Neuropharmacology. 2009; 56(1): 141-148.
32. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2012; 287(48): 40224-40231.
 33. Enz R. GABA(C) receptors: a molecular view. *Biol Chem*. 2001; 382(8): 1111-1122.
 34. Roth FC, Draguhn A. GABA metabolism and transport: effects on synaptic efficacy. *Neural Plast*. 2012; 2012: 805830.
 35. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(5): 331-343
 36. Borden LA, Smith KE, Hartig PR, Branchek TA, Weinshank RL. Molecular heterogeneity of the gamma-aminobutyric acid (GABA) transport system. Cloning of two novel high affinity GABA transporters from rat brain. *J Biol Chem*. 1992; 267(29): 21098-21104.
 37. Scimemi A. Structure, function, and plasticity of GABA transporters. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8: 161.
 38. Zhou Y, Danbolt NC. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 165.
 39. Gonzalez-Burgos G. GABA transporter GAT1: a crucial determinant of GABAB receptor activation in cortical circuits? *Adv Pharmacol*. 2010; 58:175-204.
 40. Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004; 45(3): 196-212.
 41. Evans JE, Frostholm A, Rotter A. Embryonic and postnatal expression of four gamma-aminobutyric acid transporter mRNAs in the mouse brain and leptomeninges. *J Comp Neurol*. 1996; 376(3): 431-446.
 42. Zhou Y, Holmseth S, Guo C, Hassel B, Hofner G, Huitfeldt HS, et al. Deletion of the gamma-aminobutyric acid transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) gene in mice leads to changes in liver and brain taurine contents. *J Biol Chem*. 2012; 287(42): 35733-35746.
 43. Zhou Y, Holmseth S, Hua R, Lehre AC, Olofsson AM, Poblete-Naredo I, et al. The betaine-GABA transporter (BGT1, slc6a12) is predominantly expressed in the liver and at lower levels in the kidneys and at the brain surface. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302(3): F316-F328.
 44. Chaudhry FA, Reimer RJ, Bellocchio EE, Danbolt NC, Osen KK, Edwards RH, et al. The vesicular GABA transporter, VGAT, localizes to synaptic vesicles in sets of glycinergic as well as GABAergic neurons. *J Neurosci*. 1998; 18(23): 9733-9750.
 45. Chen G, Trombley PQ, van den Pol AN. GABA receptors precede glutamate receptors in hypothalamic development; differential regulation by

- astrocytes. *J Neurophysiol.* 1995; 74(4): 1473-1484
46. Xu G, Broadbelt KG, Haynes RL, Folkerth RD, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70(10): 841-858.
47. Ben-Ari Y, Tseeb V, Ragozzino D, Khazipov R, Gaiarsa JL. gamma-Aminobutyric acid (GABA): a fast excitatory transmitter which may regulate the development of hippocampal neurones in early postnatal life. *Prog Brain Res.* 1994; 102: 261-273.
48. Pfeffer CK, Stein V, Keating DJ, Maier H, Rinke I, Rudhard Y, et al. NKCC1-dependent GABAergic excitation drives synaptic network maturation during early hippocampal development. *J Neurosci.* 2009; 29(11): 3419-3430.
49. Sun D, Murali SG. Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter in immature cortical neurons: A role in intracellular Cl⁻ regulation. *J Neurophysiol.* 1999; 81(4): 1939-1948.
50. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvoori E, Lahtinen H, Lamsa K, et al. The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature.* 1999; 397(6716): 251-255.
51. van den Pol AN, Gao XB, Patrylo PR, Ghosh PK, Obrietan K. Glutamate inhibits GABA excitatory activity in developing neurons. *J Neurosci.* 1998; 18(24): 10749-10761.
52. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, Rakic P. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J Neurosci.* 2000; 20(15): 5764-5774.
53. Rowell PP, Volk KA, Li J, Bickford ME. Investigations of the cholinergic modulation of GABA release in rat thalamus slices. *Neuroscience.* 2003; 116(2): 447-453.
54. Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD. Modulation of central cholinergic activity by GABA and serotonin: PET studies with 11C-benzotropine in primates. *Neuropsychopharmacology.* 1993; 8(4): 371-376.
55. Coudray-Lucas C, Prioux-Guyonneau M, Sentenac H, Cohen Y, Wepierre J. Effects of physostigmine, paraoxon and soman on brain GABA level and metabolism. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984; 55(2): 153-157.
56. Lallement G, Carpentier P, Collet A, Pernot-Marino I, Baubichon D, Blanchet G. Effects of soman-induced seizures on different extracellular amino acid levels and on glutamate uptake in rat hippocampus. *Brain Res.* 1991; 563(1-2): 234-240.
57. Wu QE, Ban TT, Chang XL, Jin TY, Liang YX, Wu Q, et al. Involvement of the GABAergic system in dimethoate-induced intoxication. *J Health Sci.* 2007; 53(5): 527-533.
58. Grasshoff C, Gillessen T, Thiermann H, Wagner E, Szinicz L. The effect of

- acetylcholinesterase-inhibition on depolarization-induced GABA release from rat striatal slices. *Toxicology*. 2003; 184(2-3): 149-156.
59. Sivam SP, Hoskins B, Ho IK. An assessment of comparative acute toxicity of diisopropyl-fluorophosphate, tabun, sarin, and soman in relation to cholinergic and GABAergic enzyme activities in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1984; 4(4): 531-538.
60. Sivam SP, Norris JC, Lim DK, Hoskins B, Ho IK. Effect of acute and chronic cholinesterase inhibition with diisopropylfluorophosphate on muscarinic, dopamine, and GABA receptors of the rat striatum. *J Neurochem*. 1983; 40(5): 1414-1422.
61. Rocha ES, Swanson KL, Aracava Y, Goolsby JE, Maelicke A, Albuquerque EX. Paraoxon: cholinesterase-independent stimulation of transmitter release and selective block of ligand-gated ion channels in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 278(3): 1175-1187.
62. Santos MD, Pereira EF, Aracava Y, Castro NG, Fawcett WP, Randall WR, et al. Low concentrations of pyridostigmine prevent soman-induced inhibition of GABAergic transmission in the central nervous system: involvement of muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304(1): 254-265.
63. Chebabo SR, Santos MD, Albuquerque EX. The organophosphate sarin, at low concentrations, inhibits the evoked release of GABA in rat hippocampal slices. *Neurotoxicology*. 1999; 20(6): 871-882.
64. Hosseini SM, Asgari A, Mehrani HA, Khoshbaten A. Cerebellar giant synaptosomes: a model of study basal and stimulated release of [3H] gamma aminobutyric acid. *Iran J Med Sci*. 2005; 30(1): 16-20.(persian)
65. Shahroukhi A, Ghasemi A, Poorabdolhossein F, Asgari A, Khoshbaten A. The effect of paraoxon on GABA uptake in rat cerebellar synaptosomes. *Med Sci Monit*. 2007; 13(9): BR194-199.
66. Pourabdolhossein F, Ghasemi A, Shahroukhi A, Sherafat MA, Khoshbaten A, Asgari A. In vitro assessment of paraoxon effects on GABA uptake in rat hippocampal synaptosomes. *Toxicol In Vitro*. 2009; 23(5): 868-873.
67. Ghasemi A, Sadidi A, Mohammadi M, Khoshbaten A, Asgari A. Paraoxon inhibits GABA uptake in brain synaptosomes. *Toxicol In Vitro*. 2007; 21(8): 1499-1504.
68. Szilagyi M, Gray PJ, Dawson RM. Effects of the nerve agents soman and tabun on the uptake and release of GABA and glutamate in synaptosomes of guinea pig cerebral cortex. *Gen Pharmacol*. 1993; 24(3): 663-668.
69. Mohammadi M, Ghani E, Ghasemi A, Khoshbaten A, Asgari A. Determination of the inhibition and recovery of the plasma, cerebral cortex and hippocampus acetylcholinesterase

- activity in male paraoxon-treated rats. J Babol Univ Med Sci. 2010; 12(1): 8-15 (Persian).
70. Noriega-Ortega BR, Armienta-Aldana E, Cervantes-Pompa JA, Armienta-Aldana E, Hernandez-Ruiz E, Chaparro-Huerta V, et al. GABA and Dopamine Release from Different Brain Regions in Mice with Chronic Exposure to Organophosphate Methamidophos. J Toxicol Pathol. 2011; 24(3): 163-168.