Human-Induced Pluripotent Stem Cells are a Unique Approach for Modeling Schizophrenia: Calcium Homeostasis

Farzaneh Nazari-Serenjeh[1], Narjes Lotfi Ghadikolaii[2], Saeed Mohsenipour[3], Zahra Ghasemzadeh[4*]

[1]Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran
[2]Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[3] Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[4] Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **15 Jan 2022** ***Revised:*** **6 Feb 2022** ***Accepted*****: 5 Apr 2022**

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia (SZ) is a widespread, chronic, and developmental mental disorder resulting from disruption in neural connections. SZ causes social and occupational disabilities, including a wide range of mental disorders that can lead to improper behaviors. Over 1% of the world's population has been affected by SZ which is mostly characterized by distortions in thinking, perception, emotion, language, and behavior. This disorder has been accompanied by other mental problems, such as anxiety, depression, or addiction. An emerging hypothesis suggests a central role of dysregulation of Ca2+ homeostasis in the pathophysiology of SZ. Numerous intracellular signals initiated by Ca2+ ions are responsible for modulating neuronal excitability, information processing, and cognition. Ca2+ signaling and homeostasis impairment in glutamatergic, GABAergic, and dopaminergic neurons are early characteristics of SZ. The discovery of human induced pluripotent stem cells (iPSC) offers a novel and promising patient-specific cellular disease model for SZ. However, the central role of Ca2+ homeostasis and the detailed mechanisms in SZ using the iPSCs model still needs further investigation. Here, we explore the current understanding of Ca2+ homeostasis and iPSCs model-based studies in SZ, as well as potential future directions to identify robust and valid cellular phenotypes for drug testing and development. ***Conclusion:*** The iPSCs model is a powerful tool for elucidating the mechanism of Ca2+ homeostasis, understanding SZ pathophysiology, and drug development.

Keywords:

1. Homeostasis
2. Induced Pluripotent Stem Cells
3. Schizophrenia

***Corresponding Author:** Zahra Ghasemzadeh

Email: *ghasemzadeh2010@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

سلول‌های بنیادی القایی پرتوان انسانی رویکردی منحصر به فرد برای مدل‌سازی اسکیزوفرنی: هومئوستاز کلسیم

فرزانه نظری سرنجه[۱]، نرجس لطفی قادیکلایی[۲]، سعید محسنی‌پور[۳]، زهرا قاسم‌زاده*[۴]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
[۲]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۳]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۴]بخش فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۵ دی ۱۴۰۰ اصلاحیه: ۱۷ بهمن ۱۴۰۰ پذیرش: ۱۶ فروردین ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمه: اسکیزوفرنی (SZ) یک اختلال مغزی شایع، مزمن و تکوینی است که در نتیجه اختلال در ارتباطات نورونی ایجاد می‌شود. SZ باعث ناتوانی اجتماعی و شغلی، و طیف وسیعی از اختلالات روانی می‌شود که می‌تواند سبب رفتارهای نامناسب شود. بیش از ۱ درصد جمعیت جهان تحت تاثیر این بیماری قرار می‌گیرند که با پریشانی تفکر، ادراک، احساسات، زبان و رفتار مشخص می‌شود. این بیماری با سایر مشکلات روانی مانند اضطراب، افسردگی یا اعتیاد همراه است. یک فرضیه در حال ظهور نقش اصلی اختلال در هومئوستاز کلسیم (Ca^{2+}) را در پاتوفیزیولوژی SZ پیشنهاد می‌هد. سیگنال‌های داخل سلولی متعددی توسط یون‌های Ca^{2+} راه‌اندازی می‌شوند که مسئول تنظیم تحریک‌پذیری عصبی، پردازش اطلاعات و فرایندهای شناختی هستند. اختلال در سیگنالینگ و هومئوستاز Ca^{2+} در نورون‌های گلوتاماترژیک، گابائرژیک و دوپامینرژیک مشخصه‌های اولیه بیماری SZ است. کشف سلول‌های بنیادی القایی پرتوان انسانی (iPSC) یک مدل بیماری سلولی جدید و امیدوارکننده برای SZ ارائه می‌دهد. با وجود این، نقش اصلی هومئوستاز Ca^{2+} و مکانیسم‌های آن در SZ با استفاده از مدل iPSC هنوز نیاز به بررسی دارد. در این مقاله، به بررسی درک فعلی هومئوستاز Ca^{2+} و مطالعات مبتنی بر مدل iPSCs و جهت‌های احتمالی آینده برای شناسایی فنوتیپ‌های سلولی قوی و معتبر برای کشف داروها و آزمایش آن‌ها می‌پردازیم. ***نتیجه‌گیری:*** مدل iPSC ابزار قدرتمندی برای روشن شدن مکانیسم هومئوستاز Ca^{2+}، درک پاتوفیزیولوژی بیماری SZ و توسعه دارو است.

واژه‌های کلیدی:
۱- هومئوستاز
۲-سلول‌های‌بنیادی‌پرتوان‌القایی
۳- اسکیزوفرنی

***نویسنده مسئول:** زهرا قاسم‌زاده

پست الکترونیک: *ghasemzadeh2010@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

مقدمه

Ca^{2+} داخل سلولی در تنظیم عملکرد دینامیک نورونی نقش مهمی دارد. بویژه، رهایی نوروترانسمیترها در پایانه پیش‌سیناپسی را کنترل می‌کند (۱). غلظت Ca^{2+} داخل سلولی توسط مکانیسم‌های مختلفی از جمله کانال‌های گیرنده گلوتامات و مبادله‌گر سدیم-کلسیم[1] کنترل می‌شود (۲). این گیرنده‌ها و مبادله‌گرها جریان‌های ورودی و خروجی Ca^{2+} طی رهایی نوروترانسمیتر، پلاستیسیته سیناپسی[2]، تکوین، فرایندهای بلوغ و حفظ هومئوستاز را تنظیم می‌کنند (۳). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تغییر تعادل هومئوستازیک Ca^{2+} نقل و انتقالات سیناپسی و پلاستیسیته سیناپسی را متاثر می‌کند (۴) که این امر به نوبه خود بر پتانسیل عمل در نواحی پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی اثر گذاشته و سبب نقص عملکردی مدارهای عصبی در بیماری اسکیزوفرنی[3] (SZ) می‌شوند (۵). SZ از اثر سینرژیستیک تغییرات ظریف در چندین اندامک درون سلولی عصبی در مناطق مختلف مغز ناشی می‌شود که سبب بروز علائم بالینی می‌گردد. در بررسی مغز بیماران مبتلا به SZ پس از مرگ، مشخص شده است که نقص در تنظیم Ca^{2+} در اندامک‌های سلولی مانند میتوکندری، شبکه آندوپلاسمی (ER) و دستگاه گلژی، منجر به اختلال در فعالیت عصبی در بیماری SZ می‌شود (۶). با وجود بیش از چند دهه تحقیقات گسترده در مورد SZ، نقش هومئوستاز Ca^{2+} در بیماری SZ هنوز درک نشده است. با این حال، در چندین مطالعه تغییر بیان پروتئین‌های کنترل‌کننده Ca^{2+} (مانند Ca^{2+} -ATPase شبکه سارکوپلاسمی، مبادله‌گر Na^{+}/Ca^{2+}، کالمودولین و کانال‌های Ca^{2+} دریچه‌دار وابسته به ولتاژ) در SZ گزارش شده است. متأسفانه، پس از مطالعات متعدد، درک روشنی از تنوع ژنتیکی SZ، پیشرفت بیماری و مکانیسم مولکولی زمینه‌ساز آن وجود ندارد. یکی از چالش‌های عمده در تحقیقات در مورد SZ ایجاد یک مدل بیماری پیچیده هتروژنیک است. از آنجا که مدل‌های حیوانی بیشتر مونوژنیک هستند، نمی‌توانند کل فنوتیپ‌های بیماری را شبیه‌سازی کنند. با این حال، کشف فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[4] (iPSCs) فرصت‌های بی‌سابقه‌ای را در مدل‌سازی بیماری‌های خاص انسانی، توسعه داروهای رژنراتیو[5] و کشف داروها ایجاد کرده است. از آنجا که iPSCها دارای ساختار ژنتیکی مشابه بیماران هستند، محققان می‌توانند پاتوژنز بیماری را در شرایط آزمایشگاهی تکرار کنند. این امر می‌تواند به شناسایی نشانگرهای زیستی جدید کمک کند (۷). از آنجا که این مدل جدید است، اطلاعات کمی در مورد سیگنالینگ Ca^{2+} و هومئوستاز آن در نورون‌های مشتق از iPSCs وجود دارد. بنابراین، مطالعه بر روی فرضیه هومئوستاز Ca^{2+} در نورون‌های مشتق از iPSC بیماران SZ، رویکرد جدیدی برای درک پاتوفیزیولوژی بیماری و نیز توسعه ابزارهای درمانی خواهد بود.

نقش سیگنالینگ Ca^{2+} در نورون‌ها

تغییرات غلظت یون‌های Ca^{2+} سیتوپلاسمی به‌عنوان سیگنال‌های پیام‌رسان ثانویه در سلول‌های تحریک‌پذیر و غیر تحریک‌پذیر عمل می‌کند. این امر بسیاری از عملکردهای درون سلولی مانند بیان ژن، جفت شدن تحریک- انقباض، ترشح ، انتقال سیناپسی و القای تکوین سیناپسی را کنترل می‌کند (۸). در نورون‌های سالم، Ca^{2+} رهایی نوروترانسمیتر را از پایانه پیش‌سیناپسی به پس‌سیناپسی تنظیم می‌کند و تحریک پذیری نورونی و پلاستیسیته سیناپسی را که به یادگیری و شکل‌گیری حافظه کمک می‌کند، کنترل می‌کند (۹). بنابراین، اختلال در سیگنالینگ Ca^{2+} می‌تواند بیماری روانی را تحریک کند. در مرحله استراحت، غلظت Ca^{2+} در داخل نورون حدود ۱۰۰ نانومولار و در خارج سلول ۱۰۰۰ نانومولار است که در مرحله فعالیت عصبی (یعنی گرادیان شیمیایی از مایع خارج سلولی به داخل سلولی) تغییر می‌کند. ورود یون‌های Ca^{2+} به سلول‌های عصبی عمدتا از طریق کانال‌های Ca^{2+} دریچه‌دار وابسته به ولتاژ[6] (VGCC) و گیرنده‌های کلسیمی[7] (ROCCs) اتفاق می‌افتد. یکی از مهمترین ROCCها گیرنده NMDA است که توسط گلوتامات فعال می‌شود. در مقابل، پمپ‌های غشای پلاسمایی Ca^{2+} -ATPase PMCA و مبدل‌های Ca^{2+} (CaXs) Ca^{2+} را از سیتوپلاسم عصبی در برابر گرادیان شیمیایی بیرون می‌کشند (۱۰، ۱۱). به غیر از گیرنده‌های غشای عصبی، اندامک‌های متعدد سیتوپلاسمی نقش مهمی در حفظ غلظت Ca^{2+} در سیتوپلاسم دارند. با این حال، دو اندامک اصلی شامل شبکه اندوپلاسمی(ER) و میتوکندری است. ER اندامک اصلی درون سلولی است که Ca^{2+} را ذخیره می‌کند (حدود ۱۰۰ میکرومولار). Ca^{2+} ذخیره شده در ER برای حفظ سطوح Ca^{2+} ستوپلاسمی ضروری است. توزیع Ca^{2+} توسط ER برای سیگنال‌دهی عصبی و تعادل هومئوستازی مهم است. غشای ER دارای گیرنده‌های

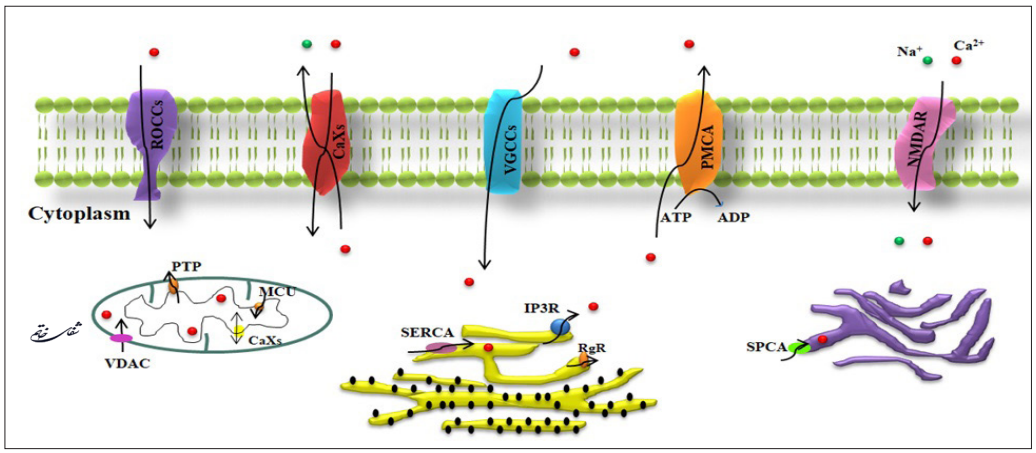
[1] Sodium-Calcium Exchanger (NCX)
[2] Synaptic Plasticity
[3] Schizophrenia Disease
[4] Induced Pluripotent Stem Cells
[5] Regenerative Medicine
[6] Voltage-Gated Calcium Channels
[7] Receptor Operating Calcium Channels

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

اینوزیتول ۱، ۴ و ۵ تری فسفات (InsP3Rs) و گیرنده‌های ریانودینی (RyRs) است که Ca^{2+} را به درون سیتوپلاسم رها می‌کنند. مانند غشای پلاسمایی، ER نیز دارای یک پمپ Ca^{2+} به نام Ca^{2+}ATPase شبکه سارکو/اندوپلاسمی (SERCA) است. SERCA با استفاده از انرژی به شکل ATP به عنوان جمع‌کننده یون‌های Ca^{2+} آزاد عمل می‌کند و آن‌ها را به لومن ER پمپ می‌کند و به این ترتیب باعث حفظ غلظت‌های پایین Ca^{2+} در سیتوپلاسم می‌شود. مشخص شده است که اختلال عملکرد SERCA با برخی اختلالات روانی/عصبی مانند SZ، اختلال دو قطبی[8]، آلزایمر و بیماری پارکینسون همراه است. علاوه بر این، دستگاه گلژی که با ER در ارتباط است پمپ Ca^{2+} دیگری دارد که به حفظ غلظت پایین Ca^{2+} در سیتوزول کمک می‌کند (۱۲).

اندامک سیتوپلاسمی مهم دیگر، میتوکندری است که نقش مهمی در حفظ هومئوستاز Ca^{2+} دارد. مشارکت میتوکندری در هومئوستاز Ca^{2+} در مقایسه با سایر اندامک‌های درون‌سلولی پیچیده است و به طور کامل شناخته نشده است. از آنجا که میتوکندری دارای دو غشاء است (غشای خارجی و غشای داخلی)، انتقال Ca^{2+} به داخل و خارج از آن متفاوت است. Ca^{2+} بر اساس گرادیان الکتروشیمیایی خود از طریق کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ (VDAC) وارد میتوکندری (فضای بین دو غشاء) می‌شود. این کانال‌ها عمدتا یون‌های کلر، نوکلئوتیدها و برخی متابولیت‌ها مانند پیرووات را منتقل می‌کنند اما نکته قابل توجه انتقال یون‌های Ca^{2+} توسط این کانال‌ها است (۱۳). یونی‌پورت میتوکندریایی Ca^{2+} (MCU) یک کمپلکس کانال کلسیمی است که به ورود Ca^{2+} به ماتریکس میتوکندری کمک می‌کند. افزایش Ca^{2+} سیتوزولی ناشی از پیام‌رسانی Ca^{2+} داخل سلولی فعالیت MCU را افزایش می‌دهد و سبب تجمع Ca^{2+} سیتوزولی در ماتریکس میتوکندری می‌شود (۱۵، ۱۴). در مقابل حذف Ca^{2+} از ماتریکس میتوکندری توسط یک پروتئین به نام مبادله‌گر سدیم-کلسیم-لیتیم (NCLX) صورت می‌گیرد (۱۶). یک کمپلکس مولکولی در غشای خارجی میتوکندری که به غشای داخلی اتصال دارد، Ca^{2+} اضافی را از میتوکندری به سیتوزول منتقل می‌کند (تصویر ۱).

هومئوستاز و پیام‌رسانی Ca^{2+} برای حفظ عملکرد نورون‌های سالم بسیار مهم است. همان طور که گفته شد اختلال هومئوستاز و پیام‌رسانی Ca^{2+} در بسیاری از بیماری‌های روانی مانند SZ مشاهده شده است. بنابراین، ایجاد یک مدل بیماری هتروژنیک پیشرفته و بررسی مکانیسم‌های هومئوستاز و پیام‌رسانی Ca^{2+} به درک پاتوفیزیولوژی بیماری و یافتن فنوتیپ‌های سلولی متمایز کمک می‌کند.



تصویر ۱- خلاصه‌ای از سیگنال‌دهی کلسیم در نورون‌ها. یون‌های Ca^{2+} از مسیرهای متعددی به سلول وارد یا از آن خارج می‌شوند. برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه کنید. VGCCS: کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ، ROCC: کانال‌های کلسیمی با نقش گیرنده، NMDAR: گیرنده N-متیل D-آسپارتات، Ca^{2+}-ATPase-PMCA: غشای پلاسمایی، CaXs: مبادله‌گر کلسیم، InsP3Rs: گیرنده‌های اینوزیتول ۱، ۴، ۵ تری‌فسفات، RYRs: گیرنده‌های ریانودینی، Ca^{2+}-ATPase-SERCA: شبکه سارکو/اندوپلاسمی، Ca^{2+}-ATPase-SPCA: مسیر ترشحی، VDAC: کانال آنیونی وابسته به ولتاژ، MCU: یونی‌پورتر میتوکندریایی کلسیم، NCLX: مبادله‌گر Na^{+}-Ca^{2+}-Li^{+}، PTP: منافذ انتقال نفوذپذیری.

[8] Bipolar Disorder

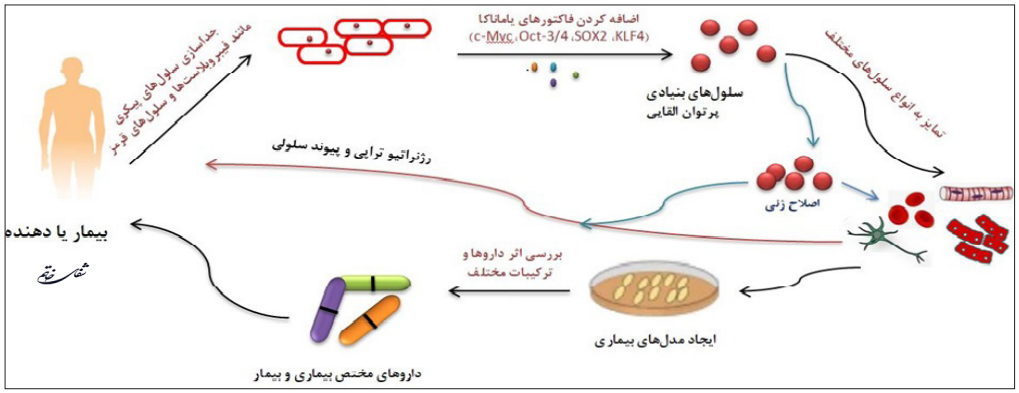
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده

سلول‌های بنیادی پرتوان یکی از انواع سلول‌های بنیادی هستند که قادرند تحت تاثیر عوامل رشد مختلف، انواع مختلف سلول‌های تمایزیافته را ایجاد کنند. این سلول‌ها از منابع مختلفی مانند جنین‌های مرحله بلاستوسیت به دست می‌آیند و در درمان بیماری‌های مختلف، مطالعه مسیرهای مولکولی بیماری‌ها و مطالعات فارماکولوژیک کاربرد دارند (۱۷). با این حال تهیه سلول‌های بنیادی پرتوان از جنین‌های انسانی، از نظر اخلاقی، اجتماعی و ایمونولوژیک محدودیت دارد (۱۸). کشف تکنیک تهیه سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در سال ۲۰۰۶ توسط دانشمندان ژاپنی، راه جدیدی را برای تهیه سلول‌های با ویژگی‌های پر توانی فراهم کرد. در این روش، با استفاده از تکنولوژی برنامه‌ریزی مجدد[9] سلول‌های پرتوان القایی و با استفاده از چهار فاکتور رونویسی ژنتیکی (SOX2، KLF4، OCT3/4 و c-MYC) سلول‌های پیکری را می‌توان به سلول‌های بنیادی پرتوان تبدیل کرد (۲۰، ۱۹). این iPSCها می‌توانند با دستکاری کنترل شده فاکتورهای رشد (تعدیل‌کننده مسیرهای سیگنالینگ خاص) به هر نوع سلولی تبدیل شوند (تصویر ۲). بنابراین می‌توان در افراد مبتلا به بیماری‌هایی که قابل درمان با سلول درمانی هستند، سلول‌های iPSC را تولید کرده و پس از تمایز به سلول‌های مورد نظر، آنها را به بیمار پیوند زد. از آنجایی که این سلول‌ها از خود فرد و از منابع غیر جنینی تهیه می‌شوند، محدودیت اخلاقی و رد پیوند در آنها مشاهده نمی‌شود. روش‌های متفاوتی برای ایجاد iPSC از منابع مختلف مانند فیبروبلاست‌ها، سلول‌های خونی محیطی، سلول‌های اوروتلیال[10] و سایر سلول‌ها و تمایز آن‌ها به نورون‌ها و سلول‌های غیرنورونی ایجاد شده است (۲۳-۲۱). از این روش‌ها می‌توان به استفاده از ویروس‌ها، انتقال پروتئین‌های نوترکیب، استفاده از کوچک مولکول‌ها و میکرو RNA اشاره کرد (۲۴). بنابراین iPSCهای انسانی کاربردهای متنوعی در پزشکی رژنراتیو دارند و ابزارهای ارزشمندی برای پژوهشگران جهت مطالعه پاتوژنز بیماری‌ها و توسعه پزشکی رژنراتیو هستند. علاوه بر این، iPSC ها از نظر مورفولوژی و سطح بیان ژنی به سلول‌های بنیادی جنینی انسان شبیه هستند (۲۵). بنابراین، می‌توان از آن‌ها برای درمان بیماری‌های مختلفی که اطلاعات کافی از علت آن‌ها در دسترس نیست استفاده کرد. این امر به فهم مکانیسم‌های سلولی و مولکولی پیشرفت بیماری‌ها کمک می‌کند (۲۶، ۲۵). با استفاده از تکنولوژی iPSC، بیماری‌های عصبی روانی هتروژن مانند آلزایمر، SZ و اختلال دوقطبی را می‌توان در سطح ژنتیکی بررسی کرد. استفاده از iPSCها راه جدیدی را برای مدل‌سازی بیماری SZ و سایر اختلالات پیچیده عصبی-روانی باز کرده است. این امر بینش اساسی در مورد مسیرهای مولکولی مرتبط با نقایص رشدی فراهم می‌کند که هنوز به وضوح درک نشده است. مطالعات بر روی نورون‌های مشتق شده از بیماران مبتلا به SZ، تغییر در انتقال عصبی تحریکی و مهاری و نیز اختلال در رشد سیناپسی و ارتباطات نورونی را نشان داده است. همچنین مطالعاتی که با استفاده از مدل‌های SZ مبتنی بر iPSCها انجام شده است، تغییر در تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی و تمایز نامتعادل نورون‌های کورتیکال تحریکی و مهاری را در این بیماری نشان داده است (۲۷).

تظاهرات بالینی SZ

SZ دارای علت و ناهمگونی بسیار پیچیده‌ای است که با توهم و هذیان (علائم مثبت) و نقایص شناختی و اختلال در عملکردهای اجتماعی و عاطفی مشخص می‌شود (علائم منفی)، (۲۸). بر اساس راهنمای تشخیصی و



تصویر ۲- تصویری شماتیک از روش‌های برنامه‌ریزی مجدد سلول و کاربردهای درمانی آن. iPSCها را می‌توان از منابع مختلف سلول‌های پیکری مانند سلول‌های خونی، مو، سلول‌های اوروتلیال و سلول‌های فیبروبلاست تولید کرد. این سلول‌های پیکری در شرایط آزمایشگاهی با وکتورهای بیانی مختلف که فاکتورهای رونویسی یاماناکا را کد می‌کنند، القا می‌شوند. از نظر تئوری،iPSCها می‌توانند انواع سلول‌های موجود در بدن را تولید کنند که برای مدل‌سازی بیماری و بررسی داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در آینده، سیستم‌های iPSC می‌توانند بستر مفیدی برای شناسایی و تشخیص زودهنگام بیماری‌ها، روش‌های تشخیصی، داروهای شخصی سازی شده و کشف موثر دارو باشند.

[9] Reprograming
[10] Urothelial Cells

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

آماری اختلالات روانی[11] (DSM) و طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات[12] (ICD)، اگر فردی برای مدت تقریبا یک تا شش ماه دارای دو یا چند معیار که قبلا ذکر شد باشد، بیماری SZ در او تشخیص داده می‌شود (۲۹). این سندروم روانشناختی تقریبا یک درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۰). با این حال تفاوت‌های زیادی در میزان شیوع در بین جمعیت‌های شهری وجود دارد. علاوه بر این، مطالعات متاآنالیزی دوقلوهای مونوزیگوت و دی‌زیگوت نشان داده که SZ یک اختلال ارثی است (۳۱، ۳۲). مطالعات آسیب‌شناختی بافت مغزی بیمار مبتلا به SZ نشان دهنده کاهش وزن مغز، افزایش حجم بطن‌های مغز و توزیع نورونی ناهنجار در نواحی قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ است (۳۰، ۳۳). تحقیقات بیشتر نشان داد که چندین ژن و واریانت آللی مرتبط با گیرنده‌های NMDA در این بیماری تغییر می‌کنند. این امر منجر به ناهنجاری‌هایی در تعدیل‌کننده‌های اندوژن گیرنده‌های NMDA و اجزای دانسیته پس‌سیناپسی می‌شود که سبب کاهش عملکرد گیرنده‌های NMDA در نورون‌های تحریکی (گلوتاماترژیک) و مهاری (گابائرژیک) می‌شود (۳۴). در مجموع مهار سیستم‌های گلوتاماترژیک، گابائرژیک و دوپامینرژیک پردازش عصبی قشر مغز را مختل می‌کند و سبب اختلالات شناختی و علائم منفی می‌شود، سبب آزاد شدن دوپامین در نواحی زیرقشری و در نهایت روان‌پریشی می‌شود (۳۵).

نکته قابل توجه این است که اختلالات سیستم عصبی در بیماری SZ با نقص در هومئوستاز Ca^{2+} مرتبط است. مطالعه‌ای که روی مغز فرد مبتلا به SZ پس از مرگ انجام شد نشان‌دهنده افزایش پروتئین حس‌گر کلسیم-۱[13] (NSC-1) بود که منجر به نقص در هومئوستاز Ca^{2+} می‌شود. این امر سیستم دوپامینی را در بیماران SZ افزایش می‌دهد (۳۶). لینتونن و همکارانش در مطالعه‌ای که به تازگی انجام شده گزارش داده‌اند که استفاده از بلاکرهای کانال کلسیمی به‌عنوان یک درمان اضافی برای SZ، منجر به کاهش خطر بستری شدن در بیمارستان‌های روانی می‌شود (۳۷). علاوه بر این، ارتباط بین SZ و تغییرات ژن‌های کد کننده زیرواحد کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L (CACN1C) نیز گزارش شده است (۳۸). بعلاوه، نشان داده شده است که بیان پروتئین‌های مختلف درگیر در سیگنالینگ Ca^{2+} در ناحیه هیپوکمپ و قشر پیش پیشانی افراد مبتلا به SZ تغییر می‌کند (۳۹). با توجه به مطالعات قبلی، فعالیت Ca^{2+} نورونی نقش مهم در پیشرفت SZ در سطوح سلولی و مولکولی دارد. با این وجود، به انجام مطالعات بیشتر در مورد چگونگی دخالت مکانیسم‌های عصبی Ca^{2+} در پیشرفت بیماری SZ ضرورت دارد. در جدول ۱ خلاصه‌ای از نقص عملکرد Ca^{2+} در بیماری SZ ارائه شده است.

هومئوستاز و پیام‌رسانی Ca^{2+} در بیماری SZ

همان طور که در بخش قبلی مورد بحث قرار گرفت، هومئوستاز و پیام‌رسانی Ca^{2+} در بیماری SZ با دستاوردهای آزمایشگاهی که شامل نمونه‌های انسانی و غیرانسانی است، تائید شده‌اند. این تحقیقات نشان می‌دهد که توسعه پاتوژنز SZ با اختلال در سیگنالینگ Ca^{2+} در اندامک‌های سیتوپلاسمی نورون‌ها (بویژه ER و میتوکندری)، کاهش عملکرد گیرنده‌های NMDA، تغییر در سیستم قشری گابائرژیک و تغییر بیان زیرواحدهای گیرنده‌های GABAa مرتبط است.

اختلال عملکرد ER و میتوکندری در SZ

در نورون‌ها ER و میتوکندری‌ها در سرتاسر جسم سلولی و زوائد آن پراکنده شده‌اند و به‌عنوان اجزاء مهم سیگنال موضعی Ca^{2+} در نورون‌ها عمل می‌کنند (۴۰). در افراد مبتلا به SZ، جهش در ژن Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISCI) با پاتوژنز بیماری SZ ارتباط دارد (۴۱). DISCI یک پروتئین اسکافولد را کد می‌کند که با پروتئین‌های دخیل در سیستم دوپامینی برهم کنش دارد و اختلال در آن بر عملکرد سیستم دوپامینی در سطوح مختلف پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی اثر می‌گذارد (۴۲). همچنین موتاسیون در DISCI در مدل‌های آزمایشگاهی، تخلیه Ca^{2+} در نورون‌ها را نشان داده است که اثر مهاری بر IP3I جهت تنظیم کاهشی انتقال Ca^{2+} از ER به میتوکندری از طریق غشاء ER دارد. به علاوه نقص در پروتئین DISCI منجر به تبادل غیر طبیعی انتقال Ca^{2+} در ER- میتوکندری در پاسخ به استرس اکسیداتیو می‌شود (۴۳، ۴۴). مطالعات دیگر نیز نشان داده است که DISCI نقش درون سلولی مهمی در تنظیم دینامیک Ca^{2+} در ER دارد که سیگنالینگ غیر طبیعی و آشفته Ca^{2+} درون سلولی را به پاتوژنز بیماری SZ مرتبط می‌کند (۴۵). علاوه بر این، اختلال در عملکرد ER- میتوکندری با سایر بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و اسکلروزیس آمیوتروفیک جانبی[14] ارتباط دارد که ناشی از آشفتگی و اختلال در هومئوستازی Ca^{2+} درون سلولی است (۴۶). بنابراین این مطالعات تایید می‌کند که ER و میتوکندری در تنظیم سیگنالینگ

[11] Statistical Manual for Mental Disorders
[12] International Classification of Disorders
[13] Calcium Sensor Protein-1
[14] Amyotrophic Lateral Sclerosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

Ca^{2+} در نورون‌ها که در متابولیسم نورونی، رهایی نوروترانسمیترها و ارتباطات شبکه نورونی نقش دارد، دخالت می‌کند. در جدول ۱ تغییرات میتوکندری، ER و دستگاه گلژی در بیماری SZ نشان داده شده است. بر اساس شواهد به دست آمده از مطالعه بافت مغز بیماران SZ پس از مرگ، مطالعه بر روی اینترنورون‌های قشری (cINs) به دست آمده از iPSCs افراد مبتلا به SZ نشان می‌دهد که در بیان ژن‌های وابسته به فسفریلاسیون اکسیداتیو در این افراد اختلال ایجاد می‌شود که در نهایت عملکرد میتوکندری را تحت

جدول ۱- خلاصه‌ای از نقص عملکرد Ca^{2+} در بیماری SZ

شماره	مدل اسکیزوفرنی مورد مطالعه	ناحیه مغزی/ اندامک/ نوع سلول	نتیجه	منبع
مدل موش برای مطالعه اسکیزوفرنی				
۱	موش کوچک آزمایشگاهی (ناک اوت دیسبیدین)	میتوکندری	حرکت میتوکندری‌ها مختل شد که سبب اختلال در دینامیک کلسیم و جریان‌های ورودی غیرطبیعی در پایانه پیش‌سیناپسی می‌شود.	(۴۷)
۲	موش کوچک آزمایشگاهی (ناک اوت DISC1)	شبکهٔ آندوپلاسمی	DISC1 به سطح خارجی ER منتقل می‌شود و باعث پاسخ‌های غیرطبیعی کلسیم می‌شود.	(۴۵)
۳	موش کوچک آزمایشگاهی (تیمار شده با فنسیکلیدین)	قشر پیش‌پیشانی	در این موش‌ها سطوح CaMKII فسفریله شده در ناحیه کورتکس پیش‌پیشانی کمتر از کنترل است. تیمار با فنسیکلیدین یادگیری را از طریق نقص عملکرد گیرنده‌های NMDA و سیگنالینگ CaMKII وابسته به کاهش عملکرد دوپامینرژیک تخریب می‌کند.	(۴۸)
بررسی مغز انسان‌های مبتلا به اسکیزوفرنی بعد از مرگ				
۴	مغز انسان‌های پس از مرگ	شبکهٔ آندوپلاسمی	نقص در مسیرهای پردازش پروتئین در ER که با افزایش بیان BiP، کاهش بیان پروتئین PERK و کاهش شکل فسفریله IRE1 مرتبط است.	(۴۹)
۵	مغز انسان‌های پس از مرگ	مخچه	افزایش پاروالبومین و کاهش کالمودولین و نقص عملکرد سیناپسی از طریق تغییر مسیرهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم مشاهده شد.	(۵۰)
۶	مغز انسان‌های پس از مرگ	شبکهٔ آندوپلاسمی	پروتئین‌های مرتبط با ماشین ERQC و ERAD در بخش پشتی جانبی قشر پیش‌پیشانی بیماران مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی فراتنظیمی شدند.	(۵۱)
۷	مغز انسان‌های پس از مرگ	میتوکندری	کاهش فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی در قشر پیش‌پیشانی	(۵۲)
۸	مغز انسان‌های پس از مرگ	میتوکندری	تغییر عملکرد و دینامیک میتوکندری به علت ترانسپورت غیرطبیعی کلسیم (افزایش ژن‌های RYR1، PACS2، MFN2 و BCL2)	(۵۳)
۹	مغز انسان‌های پس از مرگ	قشر سینگولیت قدامی	ژن‌های Syt2، Cplx1 و Nefh کاهش یافته بودند.	(۵۴)
۱۰	مغز انسان‌های پس از مرگ	قشر پیش‌پیشانی	پروتئین کیناز کینازوابسته به کلسیم-کالمودولین (CAMKK2) کاهش یافت.	(۵۵)
۱۱	مغز انسان‌های پس از مرگ	لوب بویایی	در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی جریان کلسیمی نوع L حدود ۵۰ درصد کمتر بود.	(۵۶)
۱۲	مغز انسان‌های پس از مرگ	میتوکندری	اختلال در دینامیک شبکه میتوکندریایی، کاهش بیان Opa1 و قطعه قطعه شدن میتوکندری‌ها مشاهده شد.	(۵۷)
۱۳	مغز انسان‌های پس از مرگ	قشر پیش‌پیشانی	پروتئین‌های مرتبط با کالمودولین مانند STRN و CSNK2A1 افزایش یافتند.	(۵۸)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

۱۴	مغز انسان‌های پس از مرگ	دستگاه گلژی	در بیماران اسکیزوفرنی عملکرد گلژی در ناحیه قشرمغز مختل شده بود.	(۵۹)
۱۵	مغز انسان‌های پس از مرگ	میتوکندری	فروتنظیمی زیرواحدهای ETC، افزایش سطوح ROS و نقص عملکرد میتوکندری در بافت قشر پیش‌پیشانی مشاهده شد.	(۶۰)
۱۶	مغز انسان‌های پس از مرگ	قشر پیش‌پیشانی	پروتئین‌های برهمکنش کننده با گیرنده دوپامین (کلسیون و NSC-1) در ناحیه پشتی- جانبی قشر پیش‌پیشانی افزایش یافتند.	(۶۱)
۱۷	مغز انسان‌های پس از مرگ	قشر پیش‌پیشانی	برخی از اعضای زیرخانواده پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم افزایش داشتند.	(۶۲)
۱۸	مغز انسان‌های پس از مرگ	میتوکندری	در ناحیهٔ قشد پیشانی و قشر گیجگاهی فعالیت کمپلکس IV کاهش یافته بود. فعالیت کمپلکس I و III در قشر گیجگاهی و عقده قاعده‌ای کاهش یافته بود.	(۶۳)
		مدل‌های سلولی iPSC بیماران اسکیزوفرنی		
۱۹	iPSCهای انسانی	کشت ترکیبی سلول‌ها (نورون‌ها و گلیاها)	تغییرات متابولیسم میتوکندریایی و گلیکولیز، افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش صرف اکسیژن غیرمیتوکندریایی، افزایش تولید ATP، تغییرات مورفولوژی میتوکندری‌ها در سلول‌های پیش‌ساز عصبی در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده شد.	(۶۴)
۲۰	iPSCهای انسانی	نورون‌های مغز جلویی	افزایش سطوح پروتئین دانسیته پس‌سیناپسی و پروتئین‌های STEP61 مشاهده شد. مهار STEP61 فسفریلاسیون هدف‌های STEP61 و فعالیت نورونی خود بخودی نورون‌های iPSC بیماران اسکیزوفرنی را افزایش می‌دهد.	(۶۵)
۲۱	iPSCهای انسانی	نورون‌های مغز جلویی	افزایش سطح فعالیت شبکه خودبخودی در نورون‌های مغز قدامی مشتق از iPSC و نورون‌های گلوتاماترژیک مشاهده شد. حذف CNTNAP2 بیان ژن‌های دخیل در نقل و انتقالات سیناپسی، تکوین نورونی فعالیت نورونی در نورون‌های گلوتاماترژیک القا شده توسط Ngn2 را متاثر می‌کند.	(۶۶)
۲۲	iPSCهای انسانی	انواع سلول‌های نورونی	نقص در اندازه نوروسفر، کارایی تمایز نورونی، رشد نوریت، مهاجرت سلولی وتعادل نوروژنیک- گلیوژنیک در iPSCهای مشتق از بیماران دارای حذف q11.2۲۲ مشاهده شد.	(۶۷)
۲۳	iPSCهای انسانی	سلول‌های پیش‌ساز نورونی و نورون‌های گلوتاماترژیک	تغییر ترانسکریپتوم نورونی غنی از سیگنالینگ گیرنده گلوتامات، نقص عملکرد میتوکندری و سیگنالینگ هدایت آکسونی در	(۶۸)
۲۴	iPSCهای انسانی	کشت ترکیبی سلول‌های عصبی	کاهش رهایی نوروترانسمیتر القا شده با فعالیت، فرکانس جریان‌های سیناپسی خودبخودی تحریکی در نورون‌های جهش یافته DISC1. اختلال تنظیمی ژن‌های درگیر در انتقال سیناپسی، تکوین سیستم عصبی و مسیرهای عملکرد خارهای دندریتی	(۶۹)
۲۵	iPSCهای انسانی	کشت ترکیبی سلول‌های عصبی	تغییر مورفولوژی دندریتی و کاهش سطوح پروتئین PSD-95 و CYFIP1	(۷۰)
۲۶	iPSCهای انسانی	نورون‌های گلوتاماترژیک	افزایش مصرف اکسیژن خارج میتوکندریایی و افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های پیش‌ساز عصبی در بیماری اسکیزوفرنی	(۷۱)
۲۷	iPSCهای انسانی	کشت نورون‌ها و گلیاهای قشر مغز	کاهش پیوستگی نورونی، رشد نوریت و تعداد نوریت‌ها. تغییر مسیرهای سیگنالینگ گلوتامات، WNT و cAMP	(۷۲)

تاثیر قرار می‌دهد (۷۳). با این وجود در نورون‌های گلوتاماترژیک، اختلال در عملکرد میتوکندریایی مشاهده نمی‌شود که بیانگر آن است که اختلال در بیان ژن‌های وابسته به فسفریلاسیون اکسیداتیو منحصرا در cINs رخ می‌دهد. همچنین سایر مطالعات بر روی iPSCs به دست آمده از افراد مبتلا به SZ نشان داده است که استرس اکسیداتیو در سلول‌های پیش ساز عصبی و مسیرهای وابسته تنظیم افزایشی نشان می‌دهد که ارتباطات نورونی در نورون‌ها را کاهش می‌دهد اما تفاوت معناداری در نوسانات Ca^{2+} مشاهده نمی‌شود (۷۲). در سلول‌های عصبی پیش ساز به دست آمده از iPSCs انسانی افراد مبتلا به SZ سطح مصرف اکسیژن خارج میتوکندریایی و گونه‌های اکسیژن فعال[15] (ROS) افزایش می‌یابد که با افزایش سطح Ca^{2+} درون سلولی مرتبط است. با این وجود مطالعه Ca^{2+} نورونی در iPSCs تغییر فعالیت Ca^{2+} در نورون‌های افراد مبتلا به SZ، از جمله کاهش فرکانس پیک کلسیمی، افزایش ناحیه پیک و افزایش پهنا در نصف مقدار بیشینه را نشان می‌دهد (۷۴).

[15] Reactive Oxygen Species

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

مطالعه ژنتیکی نورون‌های به دست آمده از iPSCS افراد مبتلا به SZ تغییر در پروتئین‌های DISK1، دیسبیندین ۱[16](DTNBP1)، نوروگلین ۱[17](NRG 1)، PSD95[18]، نیتریک اکساید سنتتاز و کالمودولین[19] را تایید کرده است (۷۷-۷۵، ۷۲). این پروتئین‌ها نقش مهمی در تنظیم فعالیت Ca^{2+} در نورون‌ها دارند. با این وجود درک و شناخت ارتباط میان هومئوستازی Ca^{2+} در نورون‌ها و اختلال در پروتئین‌های سیگنالینگ در SZ به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

فرضیه گلوتامات و هومئوستاز کلسیم در SZ

به دلیل اثر سینرژیک نوروترانسمیترهای مختلف در SZ یافتن یک روش درمانی که تمامی علائم بیماری و اثرات پس از درمان را پوشش دهد، مشکل است. برای مثال داروهای آنتی سایکوتیک (ضد روان پریشی) علائم مثبت مانند توهم را در افراد مبتلا به SZ از طریق اثرات آنتاگونیستی بر مسیرهای دوپامینرژیک تضعیف می‌کنند. متاسفانه یک سوم از افراد مبتلا به SZ به این داروها پاسخ نمی‌دهند و همچنان علائم مثبت را نشان می‌دهند (۸۰-۷۸). شواهد نشان می‌دهد که در پاتوفیزیولوژی اولیه SZ نه تنها مسیر دوپامینرژیک، بلکه اختلال در عملکرد نورون‌های گلوتاماترژیک و گابائرژیک نیز نقش دارد. شایان ذکر است که کاهش عملکرد گیرنده های NMDA در تنظیم سیستم‌های GABA و گلوتامات نقش دارد (۸۱). مطالعات نشان می‌دهد کاهش فعالیت کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ گیرنده‌های NMDA قادر است علائم مثبت و منفی در افراد SZ را القاء کند (۸۲). مطالعات آزمایشگاهی بر روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که ورود Ca^{2+} به درون نورون‌ها توسط گیرنده‌های NMDA تنظیم می‌شود و مهار گیرنده‌های NMDA جریان Ca^{2+} به درون نورون‌ها را کاهش می‌دهد. در نتیجه سطح Ca^{2+} آزاد درون سلولی در نورون‌های گلوتاماترژیک بالا می‌رود و سبب به هم خوردن تعادل Ca^{2+} در داخل سلول می‌شود (۸۳، ۳۹). همچنین مطالعه دیگری نشان می‌دهد که مهار گیرنده‌های NMDA توسط مهار کننده این گیرنده‌ها یعنی ممانتین[20] بر روی عملکرد فیزیولوژیک اثری ندارد اما علائم مثبت و منفی در SZ را افزایش می‌دهد (۸۴). مطالعه دیگری نشان می‌دهد که غیر فعال کردن گیرنده‌های NMDA که بر روی نورون‌های گابائرژیک قرار گرفته‌اند سبب حذف مهار مسیرهای تحریکی اصلی می‌شود. در نتیجه افزایش غیر طبیعی غلظت Ca^{2+} آزاد داخل سلولی، کانال‌های یونی دریچه‌دار گلوتاماتی به جز گیرنده‌های NMDA و نیز گیرنده‌های متصل شونده به G- پروتئین‌ها را فعال می‌کند که سبب جابجایی Ca^{2+} از منابع داخل سلولی مانند ER و شبکه گلژی می‌شود و در نتیجه تعادل Ca^{2+} داخل سلولی را به هم می‌ریزد (۸۰، ۷۹، ۳۹، ۹). به علاوه، کاهش عملکرد گیرنده‌های NMDA با نوسانات نورونی تداخل می‌کند که منجر به تغییرات ریتم مغزی که از علائم شاخص SZ است، می‌گردد. مطالعه بر روی گیرنده‌های دوپامینی D_2 نیز نتایج مشابهی را نشان داده است به طوری که مهار گیرنده‌های NMDA گیرنده‌های D_2 دوپامینی را تحریک می‌کند که جابجایی Ca^{2+} از سیتوپلاسم به محیط خارج سلولی را القاء می‌کند. بنابراین کاهش فعالیت گیرنده‌های NMDA می‌تواند به علت هومئوستازی و سیگنالینگ غیر طبیعی Ca^{2+} رخ دهد (۸۶، ۸۵). علاوه بر این نشان داده شده است که تنظیم گیرنده‌های NMDA به جریان رو به داخل Ca^{2+} و نیز بیان گیرنده‌های تیروزین کیناز (Ephri B) که در سیناپس‌های تحریکی بیان می‌شوند، وابسته است. فعال شدن EphB بیان ژنی وابسته به گیرنده‌های NMDA مانند زیرواحد NR1 را افزایش می‌دهد. بیان ژنی وابسته به Ca^{2+} به شدت توسط فعال شدن گیرنده‌های NMDA گلوتامات کنترل می‌شود. با این وجود EphB گیرنده‌های NMDA را تنظیم می‌کند به طوری که مهار بیان EphB ممکن است سبب حساسیت نورونی و جریان رو به داخل Ca^{2+} در نورون‌ها گردد که بیان ژن‌های مختلفی که در تشکیل سیناپس، بلوغ و رشد سیناپس‌ها و پلاستیسیته نقش دارند؛ را راه‌اندازی می‌کند (۸۷). مطالعات پس از مرگ همچنین نشان می‌دهد که تغییرات در اتصال گیرنده گلوتامات، رونویسی و بیان زیرواحدهای پروتئینی مانند DISCI، نوروگلین ۱ و دیسبیندین منجر به اختلال در فعالیت گیرنده‌های NMDA در طی رشد می‌گردد. این فاکتورها از جمله اجزا ضروری رشد شبکه عصبی و سیناپس‌های فعال هستند (۸۸). به طور کلی، تغییر در جریان رو به داخل Ca^{2+} به دلیل کاهش عملکرد گیرنده‌های NMDA ممکن است بیان ژن وابسته به Ca^{2+} را تحت تاثیر قرار دهد و سبب تغییر بیشتر در پلاستیسیته سیناپسی گردد. با این وجود انجام مطالعات بیشتر بر روی سیگنالینگ Ca^{2+} جهت یافتن چگونگی ارتباط این مکانیسم‌ها با یکدیگر ضروری است. مطالعه بر روی نورون‌های به دست آمده از iPSC بیماران مبتلا به SZ (حذف ۲۲q11.2 و DISCI جهش یافته) نشان داد که این سلول‌ها قادر به نشان دادن فعالیت همزمان Ca^{2+} در مراحل اولیه رشد عصبی نیستند که ممکن است سبب تغییر در روند رشد و بلوغ عصبی در SZ گردد. این فعالیت عصبی غیر طبیعی با گذر غیر طبیعی یون Ca^{2+} در نورون‌ها مرتبط است (۴۴). بعلاوه، مطالعه مولکولی DISCI جهش یافته نشان داد که نقص در رهایی وزیکول‌های سیناپسی، سبب حذف پروتئین طبیعی DISCI شده و بیان بسیاری از ژن های

[16] Dysbindin 1
[17] Neuregulin 1
[18] Postsynaptic Density 95
[19] Calmodulin
[20] Memantine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

درگیر در سیناپس‌ها و بیماری‌های روان پریشی را در نورون‌های قشری حاصل از iPSCs افراد مبتلا به SZ را نامنظم می‌کند (۶۹). با این وجود مطالعات بیشتری جهت مشخص شدن مسیرهای عصبی، پروتئین‌ها و ژن‌های درگیر در سیگنالینگ غیر طبیعی Ca^{2+} لازم است.

فرضیه گابائرژیک و هومئوستاز کلسیم در SZ

در فرضیه گابائرژیک، کاهش یا نقص در عملکرد سیستم گابائرژیک در SZ مطرح شده است (۸۹). این تغییرات شامل کاهش در آزاد شدن و جذب GABA و نیز کاهش انتقال دهنده عصبی نوع ۱ (GAT-1) در قشر پیش پیشانی است (۹۰). همچنین کاهش در زیرگونه‌های مختلف اینترنورون‌های گابائرژیک نیز گزارش شده است که با مقدار پروتئین متصل‌شونده Ca^{2+} تعریف می‌شوند و جریانات برانگیخته و خودبخود GABA را کاهش می‌دهند (۹۱). کاهش عملکرد GABA از طریق تنظیم سیگنال‌های تحریکی- مهاری در ریتم مغزی مداخله می‌کند. نورون‌های گلوتاماترژیک نوروترانسمیتر گلوتامات را رها می‌کنند که اینترنورون‌های مهاری گابائرژیک را تحریک می‌کند. سپس اینترنورون‌ها جهت مهار سیگنال‌های نورون‌های پیرامیدال، فیدبک ارسال می‌کنند که جهت حفظ عملکرد طبیعی نورون‌ها و ارتباطات نورونی مهم است. به دنبال فعال شدن گیرنده‌های NMDA جریان رو به داخل Ca^{2+} افزایش می‌یابد که سبب فعال شدن فاکتور رونویسی CREB می‌شود که مسئول حفظ فنوتیپ این نورون‌های گابائرژیک هستند (۹).

مطالعه الکتروفیزیولوژیکی نشان داده است که ناهماهنگی در عملکرد GABA-NMDA در شروع بیماری SZ دیده می‌شود (۹۲). مطالعه دیگری که بر روی نورون‌های iPSCs افراد مبتلا به SZ انجام شده است نشان می‌دهد که نوسانات Ca^{2+} نسبت به پتانسیل‌های عمل ناشی از کانال‌های سدیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ (VGSC) ثانویه هستند. بعلاوه، مهار کننده‌های گابائرژیک و گلوتاماترژیک تعداد نورون‌های فعال، فرکانس شلیک[21] و هماهنگی[22] شبکه نورونی را کاهش می‌دهند (۹۳). همچنین، نشان داده شده که پس از اضافه کردن پیکروتوکسین[23] (به‌عنوان مهار کننده GABA) فعالیت هماهنگ در نقطه‌های زمانی بعدی افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد نورون‌های مهاری نقش مهمی در کنترل فعالیت شبکه نورونی در بیماری‌های روان پریشی دارد (۸۹). کاهش عملکرد NMDA و کاهش سیگنالینگ Ca^{2+}، مجموعه‌ای از وقایع رونویسی را نشان می‌دهد که فنوتیپ گابائرژیک را تغییر می‌دهد. علاوه بر این، یکی از ژن‌های غالب که در اختلال عملکرد گیرنده‌های NMDA نقش دارد ژن نوروگلین-۱ است که NRG1 را کد می‌کند که از طریق مسیر سیگنالینگ ErbB3 با بیماری SZ مرتبط می‌شود (۹۴). نتایج به دست آمده از iPSCs تشابهات زیادی در مورفولوژی نورونی، بیان پروتئینی، فاکتورهای رونویسی ژنی و اختلال در ریز مدارهای نورون‌های پیرامیدال تحریکی و اینترنورون‌های مهاری در قشر پیش پیشانی پشتی- جانبی نشان داده است (۹۵، ۹۶). این مشاهده نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد گیرنده های NMDA در نورون‌های گابائرژیک هومئوستازی Ca^{2+} را تغییر می‌دهد که ممکن است در پیشرفت بیماری SZ حیاتی و ضروری باشد. اغلب مطالعات روی مدل‌های iPSCs، در سطح سلولی و مولکولی انجام شده است که نشان می‌دهد ژن‌ها یا پروتئین‌های درگیر در بیماری SZ تنظیم افزایشی یا کاهشی نشان می‌دهند اما اینکه چگونه این عوامل رفتار نورونی را تنظیم کرده و سبب روان‌پریشی می‌شوند، به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

هومئوستاری Ca^{2+}: یک رویکرد تجربی جدید در SZ

تغییر سیگنالینگ Ca^{2+} موضوع مشترک تئوری گلوتاماترژیک، گابائرژیک و دوپامینرژیک در بیماری SZ است. بویژه ویژگی اولیه در SZ یعنی افزایش غلظت Ca^{2+} آزاد درون سلولی در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است (۹۷). بنابراین درک هومئوستازی Ca^{2+} نقش مهمی در مدل‌های فارماکولوژیکی در SZ دارد. اما تاکنون مطالعات محدودی بر روی سیگنالینگ Ca^{2+} در مدل‌های نورونی مشتق از iPSCs در افراد مبتلا به SZ انجام شده است. داده‌های مربوط به سیگنالینگ Ca^{2+} در مدل‌های iPSC بیماری SZ محدود است و به دلیل عوامل متعددی مانند فتوتوکسیسیتی[24]، گونه‌های فعال اکسیژن و حساسیت متفاوت فلورسانس که در میان شناساگرهای مختلف یون‌های Ca^{2+} وجود دارد، متناقض است (۹۸). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که شناساگرهای Ca^{2+} کد شده ژنتیکی (GECI) به رشد دندریتی نورون‌های قشری آسیب می‌رسانند که می‌تواند ارتباطات سیناپسی را تحت تاثیر قرار دهد. اگر چه به نوع شناساگر نیز بستگی دارد (۹۹). بنابراین پیدا کردن یک شناساگر مناسب Ca^{2+} برای نورون‌های iPSC هنوز یک چالش مهم است. بر اساس مطالعات حیوانی و مطالعاتی که پس از مرگ بر روی بافت مغز افراد مبتلا به SZ انجام شده است کاملا مشخص است که چندین گیرنده و پروتئین وابسته به Ca^{2+} بویژه کانال‌های گیرنده‌های گلوتامات و مبادله کننده‌های سدیمی-کلسیمی در بی‌نظمی سیگنالینگ Ca^{2+} در SZ نقش دارند (۷۶، ۹۷). اما مکانیسم دقیق آن مشخص نیست. بنابراین مطالعه دقیق و اختصاصی پروتئین‌های متصل شونده به Ca^{2+} با استفاده از کشت نورون‌های قشری مشتق از iPSCs در بیماران مبتلا به SZ می‌تواند به درک مکانیسم Ca^{2+} در پاتوفیزیولوژی SZ کمک کند.

[21] Bursting Frequency
[22] Synchronicity
[23] Picrotoxin
[24] Phototoxicity

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

نتیجه‌گیری

هومئوستازی Ca^{2+} مکانیسم پیچیده‌ای در نورون‌ها دارد. همان طور که در اینجا مطرح شد، مطالعات گسترده‌ای که با استفاده از تکنیک‌های متعدد آزمایشگاهی انجام شده است، نشان داده‌اند که اختلال در هومئوستازی Ca^{2+} عملکرد نوروترانسمیترهای مرتبط با SZ را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با این وجود اکثر مطالعاتی که بر روی سیگنالینگ Ca^{2+} انجام شده است بر روی مدل‌های حیوانی و یا بافت مغز پس از مرگ انجام شده است. بنابراین اطلاعات محدودی در مورد مسیرهای سیگنالینگ درگیر در بیماری به دست می‌دهد که سبب محدود شدن مطالعات فارماکولوژیکی می‌شود. تکنیک نوظهور iPSC فرصت‌های خوبی را برای مدل‌سازی بیماری‌های انسانی در آزمایشگاه فراهم می‌کند. مشابه بودن وضعیت ژنتیکی در مدل iPSC و بیماران به کشف پاتوژنز بیماری، مکانیسم‌های درگیر در آن و توسعه ابزارهای درمانی کمک می‌کند. مطالعه بر روی هومئوستازی Ca^{2+} بر روی سلول‌های عصبی iPSC بیماران مبتلا به SZ می‌تواند درک روشنی از پیشرفت زودهنگام بیماری و مسیرهای سیگنالینگی که در تغییر فعالیت Ca^{2+} و تغییر رهایی نوروترانسمیترها در نورون‌ها دخالت دارند، به ما ارائه کند. علاوه بر این، تلاش برای توسعه مدل آزمایشگاهی ایجاد مدل iPSC مخصوص بیماران SZ می‌تواند به شناسایی بیومارکرهای اولیه بیماری کمک کند و برای اهداف درمانی مناسب هستند.

منابع

1. Srivastava R, Faust T, Ramos A, Ishizuka K, Sawa A. Dynamic changes of the mitochondria in psychiatric illnesses: new mechanistic insights from human neuronal models. Biological psychiatry. 2018; 83(9): 751-60.

2. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiological reviews. 1999; 79(3): 763-854.

3. Cross JL, Meloni BP, Bakker AJ, Lee S, Knuckey NW. Modes of neuronal calcium entry and homeostasis following cerebral ischemia. Stroke research and treatment. 2010.

4. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophrenia bulletin. 2009; 35(3): 509-27.

5. Crabtree GW, Gogos JA. Synaptic plasticity, neural circuits, and the emerging role of altered short-term information processing in schizophrenia. Frontiers in synaptic neuroscience. 2014; 6: 28.

6. Roberts RC. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. Schizophrenia research. 2017; 187: 17-25.

7. Soliman MA, Aboharb F, Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders. Molecular psychiatry. 2017; 22(9):1241-9.

8. Islam MS. Calcium signaling: from basic to bedside. Calcium Signaling. 2020;1-6.

9. Berridge MJ. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia. Prion. 2013; 7(1): 2-13.

10. Alves VS, Alves-Silva HS, Orts DJ, Ribeiro-Silva L, Arcisio-Miranda M, Oliveira FA. Calcium signaling in neurons and glial cells: Role of Cav1 channels. Neuroscience. 2019; 421: 95-111.

11. Heged\Hus L, Zámbó B, Pászty K, Padányi R, Varga K, Penniston JT, et al. Molecular diversity of plasma membrane Ca 2+ transporting ATPases: Their function under normal and pathological conditions. Calcium Signaling. 2020; 93-129.

12. Vallese F, Barazzuol L, Maso L, Brini M, Calì T. ER-mitochondria calcium transfer, organelle contacts and neurodegenerative diseases. Calcium Signaling. 2020; 719-46.

13. Shoshan-Barmatz V, Pittala S, Mizrachi D. VDAC1 and the TSPO: expression, interactions, and associated functions in health and disease states. International journal of molecular sciences. 2019; 20(13): 3348.

14. De Stefani D, Rizzuto R, Pozzan T. Enjoy the trip: calcium in mitochondria back and forth. Annual review of biochemistry. 2016; 85: 161-92.

15. Leanza L, Checchetto V, Biasutto L, Rossa A, Costa R, Bachmann M, et al. Pharmacological modulation of mitochondrial ion channels. British journal of pharmacology. 2019; 176(22): 4258-83.

16. Sterea AM, El Hiani Y. The role of mitochondrial calcium signaling in the pathophysiology of cancer cells. Calcium Signaling. 2020; 747-70.

17. Stojkovic M, Lako M, Strachan T, Murdoch A. Derivation, growth and applications of human embryonic stem cells. Reproduction. 2004; 128(3): 259-67.

18. Isasi RM, Knoppers BM. Governing stem cell banks and registries: emerging issues. Stem Cell Research. 2009; 3(2–3): 96-105.

19. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007; 131(5): 861-72.

20. Ban H, Nishishita N, Fusaki N, Tabata T, Saeki K, Shikamura M, et al. Efficient generation of transgene-free human induced pluripotent stem cells (iPSCs) by temperature-sensitive Sendai virus vectors. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011; 108(34): 14234-9.

21. Boissart C, Poulet A, Georges P, Darville H, Julita E, Delorme R, et al. Differentiation from human pluripotent stem cells of cortical neurons of the superficial layers amenable to psychiatric disease modeling and high-throughput drug screening. Translational psychiatry. 2013; 3(8): e294.

22. Wang L, Wang L, Huang W, Su H, Xue Y, Su Z, et al. Generation of integration-free neural progenitor cells from cells in human urine. Nature methods. 2013; 10(1): 84-9.

23. Staerk J, Dawlaty MM, Gao Q, Maetzel D, Hanna J, Sommer CA, et al. Reprogramming of peripheral blood cells to induced pluripotent stem cells. Cell stem cell. 2010; 7(1): 20.

24. Telpalo-Carpio SA, Aguilar-Yañez JM, Gonzalez-Garza MT, Cruz-Vega DE, Moreno-Cuevas JE. iPS cells generation: an overview of techniques and methods. Journal of stem cells & regenerative medicine. 2013; 9(1): 2.

25. Sharma R. iPS cells the triumphs and tribulations. Dentistry journal. 2016; 4(2): 19.

26. Ardhanareeswaran K, Mariani J, Coppola G, Abyzov A, Vaccarino FM. Human induced pluripotent stem cells for modelling neurodevelopmental disorders. Nature Reviews Neurology. 2017; 13(5): 265-78.

27. Räsänen N, Tiihonen J, Koskuvi M, Lehtonen Š, Koistinaho J. The iPSC perspective on schizophrenia. Trends in neurosciences. 2022; 45(1): 8-26.

28. Jacobs GR, Voineskos AN. Genetics and Neuroimaging in Schizophrenia. Neuroimaging in Schizophrenia. 2020; p. 319-42.

29. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. Psychiatry and clinical neurosciences. 2015; 69(11): 661-73.

30. Antonovaa E, Sharmab T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophrenia Research. 2004; 70:117 – 145.

31. Birnbaum R, Weinberger DR. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. Nature Reviews Neuroscience. 2017; 18(12): 727-40.

32. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. Psychiatric genetics. 2020; 30(1): 1-9.

33. Pickard B. Progress in defining the biological causes of schizophrenia. Expert reviews in molecular medicine. 2011; 13.

34. Kehrer C, Maziashvili N, Dugladze T, Gloveli T. Altered excitatory-inhibitory balance in the NMDA-hypofunction model of schizophrenia. Frontiers in molecular neuroscience. 2008; 1: 6.

35. Coyle JT, Basu A, Benneyworth M, Balu D, Konopaske G. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. Novel antischizophrenia treatments. 2012; 267-95.

36. Bergson C, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. Dopamine receptor-interacting proteins: the Ca2+ connection in dopamine signaling. Trends in pharmacological sciences. 2003; 24(9): 486-92.

37. Lintunen J, Lähteenvuo M, Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. Adenosine modulators and calcium channel blockers as add-on treatment for schizophrenia. NPJ schizophrenia. 2021; 7(1): 1-7.

38. Kotlar AV, Mercer KB, Zwick ME, Mulle JG. New discoveries in schizophrenia genetics reveal neurobiological pathways: a review of recent findings. European journal of medical genetics. 2015; 58(12): 704-14.

39. Lidow MS. Calcium signaling dysfunction in schizophrenia: a unifying approach. Brain research reviews. 2003; 43(1): 70-84.

40. Ramírez OA, Couve A. The endoplasmic reticulum and protein trafficking in dendrites and axons. Trends in cell biology. 2011; 21(4): 219-27.

41. Bradshaw NJ, Porteous DJ. DISC1-binding proteins in neural development, signalling and schizophrenia. Neuropharmacology. 2012; 62(3): 1230-41.

42. Dahoun T, Trossbach SV, Brandon NJ, Korth C, Howes OD. The impact of Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) on the dopaminergic system: a systematic review. Translational psychiatry. 2017; 7(1): e1015.

43. Lisek M, Boczek T, Zylinska L. Calcium as a Trojan horse in mental diseases The role of PMCA and PMCA-interacting proteins in bipolar disorder and schizophrenia. Neuroscience letters. 2018; 663: 48-54.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

44. Belinsky GS, Rich MT, Sirois CL, Short SM, Pedrosa E, Lachman HM, et al. Patch-clamp recordings and calcium imaging followed by single-cell PCR reveal the developmental profile of 13 genes in iPSC-derived human neurons. Stem cell research. 2014; 12(1): 101-18.

45. Park SJ, Jeong J, Park Y-U, Park K-S, Lee H, Lee N, et al. Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1) regulates endoplasmic reticulum calcium dynamics. Scientific reports. 2015; 5(1): 1-11.

46. Park SJ, Lee SB, Suh Y, Kim S-J, Lee N, Hong J-H, et al. DISC1 modulates neuronal stress responses by gate-keeping ER-mitochondria Ca2+ transfer through the MAM. Cell reports. 2017; 21(10): 2748-59.

47. Suh BK, Lee S-A, Park C, Suh Y, Kim SJ, Woo Y, et al. Schizophrenia-associated dysbindin modulates axonal mitochondrial movement in cooperation with p150 glued. Molecular brain. 2021; 14(1): 1-14.

48. Mouri A, Noda Y, Noda A, Nakamura T, Tokura T, Yura Y, et al. Involvement of a dysfunctional dopamine-D1/N-methyl-d-aspartate-NR1 and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II pathway in the impairment of latent learning in a model of schizophrenia induced by phencyclidine. Molecular Pharmacology. 2007; 71(6): 1598-609.

49. Kim P, Scott MR, Meador-Woodruff JH. Dysregulation of the unfolded protein response (UPR) in the dorsolateral prefrontal cortex in elderly patients with schizophrenia. Molecular psychiatry. 2021; 26(4): 1321-31.

50. Vidal-Domènech F, Riquelme G, Pinacho R, Rodriguez-Mias R, Vera A, Monje A, et al. Calcium-binding proteins are altered in the cerebellum in schizophrenia. PloS one. 2020; 15(7): e0230400.

51. Kim P, Scott MR, Meador-Woodruff JH. Abnormal expression of ER quality control and ER associated degradation proteins in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Schizophrenia research. 2018; 197: 484-91.

52. Rollins BL, Morgan L, Hjelm BE, Sequeira A, Schatzberg AF, Barchas JD, et al. Mitochondrial complex I deficiency in schizophrenia and bipolar disorder and medication influence. Molecular neuropsychiatry. 2017; 3(3): 157--69.

53. Chadha R, Haroutunian V, Meador-Woodruff J. SU100. Proteins of the Calcium Transport Machinery at the Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Interface are Dysregulated in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2017; 43(Suppl 1): S197.

54. McMeekin LJ, Lucas EK, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE, Hendrickson RC, Gamble KL, et al. Cortical PGC-1α-dependent transcripts are reduced in postmortem tissue from patients with schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2016; 42(4): 1009-17.

55. Luo XJ, Li M, Huang L, Steinberg S, Mattheisen M, Liang G, et al. Convergent lines of evidence support CAMKK2 as a schizophrenia susceptibility gene. Molecular psychiatry. 2014; 19(7): 774-83.

56. Solis-Chagoyan H, Calixto E, Figueroa A, Montano LM, Berlanga C, Rodriguez-Verdugo MS, et al. Microtubule organization and L-type voltage-activated calcium current in olfactory neuronal cells obtained from patients with schizophrenia and bipolar disorder. Schizophrenia research. 2013; 143(2–3): 384-9.

57. Rosenfeld M, Brenner-Lavie H, Ari SG-B, Kavushansky A, Ben-Shachar D. Perturbation in mitochondrial network dynamics and in complex I dependent cellular respiration in schizophrenia. Biological psychiatry. 2011; 69(10): 980-8.

58. Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, Rewerts C, Maccarrone G, Dias-Neto E, et al. Prefrontal cortex shotgun proteome analysis reveals altered calcium homeostasis and immune system imbalance in schizophrenia. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2009; 259(3): 151-63.

59. Mudge J, Miller NA, Khrebtukova I, Lindquist IE, May GD, Huntley JJ, et al. Genomic convergence analysis of schizophrenia: mRNA sequencing reveals altered synaptic vesicular transport in post-mortem cerebellum. PloS one. 2008; 3(11): e3625.

60. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang J-J, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. Molecular psychiatry. 2004; 9(7): 684-97.

61. Bai J, He F, Novikova SI, Undie AS, Dracheva S, Haroutunian V, et al. Abnormalities in the dopamine system in schizophrenia may lie in altered levels of dopamine receptor-interacting proteins. Biological psychiatry. 2004; 56(6): 427-40.

62. Koh PO, Undie AS, Kabbani N, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003; 100(1): 313-7.

63. Maurer I, Zierz S, Möller H-J. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. Schizophrenia research. 2001; 48(1): 125-36.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

64. Zuccoli GS, Nascimento JM, Codo AC, Moraes-Vieira PM, Rehen SS, Martins-de-Souza D. Mitochondrial, cell cycle control and neuritogenesis alterations in an iPSC-based neurodevelopmental model for schizophrenia. bioRxiv. 2020.

65. Xu J, Hartley BJ, Kurup P, Phillips A, Topol A, Xu M, et al. Inhibition of STEP 61 ameliorates deficits in mouse and hiPSC-based schizophrenia models. Molecular psychiatry. 2018; 23(2): 27-81.

66. Flaherty E, Deranieh RM, Artimovich E, Lee IS, Siegel AJ, Levy DL, et al. Patient-derived hiPSC neurons with heterozygous CNTNAP2 deletions display altered neuronal gene expression and network activity. NPJ schizophrenia. 2017; 3(1): 1-4.

67. Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, et al. Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11. 2 deletion. Translational psychiatry. 2016; 6(11): e934-e934.

68. D'Aiuto L, Prasad KM, Upton CH, Viggiano L, Milosevic J, Raimondi G, et al. Persistent infection by HSV-1 is associated with changes in functional architecture of iPSC-derived neurons and brain activation patterns underlying working memory performance. Schizophrenia bulletin. 2015; 41(1): 123-32.

69. Wen Z, Nguyen HN, Guo Z, Lalli MA, Wang X, Su Y, et al. Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders. Nature. 2014; 515(7527): 414-8.

70. Das DK, Tapias V, Chowdari KV, Francis L, Zhi Y, Ghosh A, et al. Genetic and morphological features of human iPSC-derived neurons with chromosome 15q11. 2 (BP1-BP2) deletions. Molecular neuropsychiatry. 2015; 1(2): 116-23.

71. da Silveira Paulsen B, de Moraes Maciel R, Galina A, Da Silveira MS, Souza C dos S, Drummond H, et al. Altered oxygen metabolism associated to neurogenesis of induced pluripotent stem cells derived from a schizophrenic patient. Cell transplantation. 2012; 2(7): 1547-59.

72. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. Nature. 2011; 473(7346): 221-5.

73. Ni P, Noh H, Park G-H, Shao Z, Guan Y, Park JM, et al. iPSC-derived homogeneous populations of developing schizophrenia cortical interneurons have compromised mitochondrial function. Molecular psychiatry. 2020; 25(11): 2873-88.

74. Grunwald L-M, Stock R, Haag K, Buckenmaier S, Eberle M-C, Wildgruber D, et al. Comparative characterization of human induced pluripotent stem cells (hiPSC) derived from patients with schizophrenia and autism. Translational psychiatry. 2019; 9(1): 1-11.

75. Abashkin DA, Kurishev AO, Karpov DS, Golimbet VE. Cellular models in schizophrenia research. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(16), 851.

76. Giegling I, Genius J, Benninghoff J, Rujescu D. Genetic findings in schizophrenia patients related to alterations in the intracellular Ca-homeostasis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34 (8): 1375-80.

77. Brennand K, Savas JN, Kim Y, Tran N, Simone A, Hashimoto-Torii K, et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. Molecular psychiatry. 2015; 20(3): 361-8.

78. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. Journal of psychopharmacology. 2015; 29(2): 97-115.

79. Zink M, Correll CU. Glutamatergic agents for schizophrenia: current evidence and perspectives. Expert review of clinical pharmacology. 2015; 8(3): 335-52.

80. Haaf M, Leicht G, Curic S, Mulert C. Glutamatergic deficits in schizophrenia–Biomarkers and pharmacological interventions within the ketamine model. Current pharmaceutical biotechnology. 2018; 19(4): 293-307.

81. Yang AC, Tsai S-J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. International journal of molecular sciences. 2017; 18(8): 1689.

82. Snyder MA, Gao W-J. NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms. Schizophrenia research. 2020; 217: 60-70.

83. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. British journal of pharmacology. 2017; 174(19): 3136-60.

84. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy MR. The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a doubleblind, randomized, controlled trial. Actas Esp Psiquiatr. 2017; 45(3): 108-15.

85. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. Schizophrenia Research. 1997; 27(2–3): 157-68.

86. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia. Ann NY Acad Sci. 2003; 1003: 138-58.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]

87. Takasu MA, Dalva MB, Zigmond RE, Greenberg ME. Modulation of NMDA receptor-dependent calcium influx and gene expression through EphB receptors. Science. 2002; 295(5554): 491-5.

88. Gao W-J, Snyder MA. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. Frontiers in cellular neuroscience. 2013; 7: 31.

89. Swanton T. The dopamine, glutamate, and GABA hypotheses of schizophrenia: Glutamate may be the key. ANU Undergraduate Research Journal. 2020; 10(1): 88-96.

90. Paine TA, Slipp LE, Carlezon WA. Schizophrenia-like attentional deficits following blockade of prefrontal cortex GABAA receptors. Neuropsychopharmacology. 2011 Jul; 36(8): 1703-13.

91. Berretta S, Gisabella B, Benes FM. A rodent model of schizophrenia derived from postmortem studies. Behavioural brain research. 2009; 204(2): 363-8.

92. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, et al. Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. Translational psychiatry. 2018; 8(1): 1-10.

93. Kuijlaars J, Oyelami T, Diels A, Rohrbacher J, Versweyveld S, Meneghello G, et al. Sustained synchronized neuronal network activity in a human astrocyte co-culture system. Scientific reports. 2016; 6(1): 1-14.

94. Zhan L, Kerr JR, Lafuente M-J, Maclean A, Chibalina MV, Liu B, et al. Altered expression and coregulation of dopamine signalling genes in schizophrenia and bipolar disorder. Neuropathology and applied neurobiology. 2011; 37(2): 206-19.

95. Glausier JR, Lewis DA. GABA and schizophrenia: Where we stand and where we need to go. Schizophrenia research. 2017; 181: 2.

96. Rowland LM, Krause BW, Wijtenburg SA, McMahon RP, Chiappelli J, Nugent KL, et al. Medial frontal GABA is lower in older schizophrenia: a MEGA-PRESS with macromolecule suppression study. Molecular psychiatry. 2016; 21(2): 198-204.

97. Bojarski L, Debowska K, Wojda U. In vitro findings of alterations in intracellular calcium homeostasis in schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34(8): 1367-74.

98. Laissue PP, Alghamdi RA, Tomancak P, Reynaud EG, Shroff H. Assessing phototoxicity in live fluorescence imaging. Nature methods. 2017; 14(7): 657-61.

99. Wahle P, Gasterstädt I, Jack A, Stahlhut T, Rennau L-M, Gonda S. Genetically encoded calcium indicators can impair dendrite growth of cortical neurons. Frontiers in cellular neuroscience. 2020; 14:307.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.98]