**IranJPP**
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۱، دوره ٦، پیاپی ١٦، صفحه ١٦٦-١٥٢

**مقاله مروری**

# نگاهی دوباره به تاثیر ویروس هاری بر سیستم عصبی با تاکید بر نقش گلیکوپروتئین ویروسی

هدی خرامان، سهیل قاسمی، حمید غلامی‌پور بدیع*، محمد سیاح*

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران

دریافت: ۱ خرداد ۱۴۰۱ پذیرش: ۱ شهریور ۱۴۰۱

## چکیده

بیماری هاری توسط ویروس نوروتروپیک هاری از جنس لیساویروس و از خانواده رابدو ویریده ایجاد می‌شود. علیرغم وجود علائم بارز و مشخص رفتاری همچون اضطراب، رفتارهای خشونت‌آمیز، توهم، افسردگی و ترس از آب، هاری با ضایعات بافتی فاحشی در مغز همراه نیست. ساختار ویروس هاری از پنج پروتئین با نام‌های N، L، P، M و G تشکیل شده است. گلیکوپروتئین G بخشی از خارهای سطح خارجی ویروس را ایجاد می‌کند که با اتصال و همجوشی به غشای سلول موجب ورود ویروس به داخل سلول می‌شوند. بخشی از انتهای کربوکسیل گلیکوپروتئین G که PBM (PDZ binding motif) خوانده می‌شود با فعال‌کردن آبشارهای سیگنالینگ داخل‌سلولی باعث تغییر عملکرد سلول میزبان و بیماریزایی ویروس هاری می‌گردد. گلیکوپروتئین ویروس هاری هر دو نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت را تسهیل می‌کند، عملکرد حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ را افزایش می‌دهد و رفتار اضطرابی در موش‌های آلوده را موجب می‌شود. در این مقاله، نحوه تاثیر ویروس هاری بر عملکرد سیناپسی، استفاده از آن جهت ردیابی شبکه‌های عصبی و دارورسانی به سیستم عصبی مرکزی را مرور خواهیم کرد

**واژه‌های کلیدی:** اضطراب، حافظه و یادگیری، شکل‌پذیری سیناپسی، گلیکوپروتئین، ویروس هاری

## مقدمه

### *شیوع و تظاهرات بالینی بیماری هاری*

بیماری هاری یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های ویروسی و از خطرناک‌ترین بیماریهای ویروسی مشترک بین انسان و پستانداران خونگرم به شمار می‌رود. این بیماری عفونی توسط حیوانات آلوده به ویروس هاری به انسان منتقل می‌شود و موجب آنسفالومیلیت کشنده می‌گردد. سگ، گرگ، خفاش، روباه، راکن، و میمون پوزه دار از مهم‌ترین ناقلان این بیماری هستند. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی این ویروس سالانه باعث مرگ ۵۹ هزار نفر در جهان می‌شود [۱]. ایران جزو کشورهایی است که مرگ و میر ناشی از هاری در آن سالانه به ۲۰ تا ۹۰ نفر می‌رسد [۲].

هاری به دو شکل تحریکی (هاری خشمگین[1]) و ساکت (هاری فلجی[2]) ظاهر می‌شود. در نوع فلجی که ۲۰ تا ۳۰ درصد از مبتلایان را دربر می‌گیرد، فرد بیمار دچار فلجی شدید می‌شود که معمولاً با سندرم گیلن باره اشتباه گرفته می‌شود. تنوع بروز علایم بالینی هاری احتمالا ناشی از تعدد نواحی عصبی درگیر و مکانیسم‌های مختلف بیماریزایی ویروس می‌باشد. در مراحل اولیه هاری نوع فلجی، علائم قابل‌توجه شامل التهاب عضلات مخطط به‌ویژه در ناحیه قفسه سینه، عضلات دلتوئید و ران است [۳]. هاری نوع خشمگین حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد هاری را شامل می‌شود و با علائمی همچون اضطراب، رفتارهای خشونت‌آمیز، توهم، افسردگی، ترس از آب، اختلال در تکلم، ناتوانی در بلع، حرکت غیرطبیعی عضله دیافراگم، دوبینی، ایست قلبی، و مشکلات تنفسی همراه است که درصورت عدم درمان، مرگ بیمار قطعی خواهد بود [۴]. در هر

[1] Furious

[2] Paralytic

* نویسندگان مسئول مکاتبات: sayyahm2@pasteur.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-0603-2444)
h_gholamipour@pasteur.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-7634-7428)

[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

دو نوع هاری، بیمار نسبت به تمام محرک‌های فیزیکی، شیمیایی، حسی، و بویایی عکس‌العمل شدید نشان می‌دهد و این عکس‌العمل‌ها و رفتارهای تهاجمی معمولا ۱ تا ۵ دقیقه طول می‌کشد [۲].

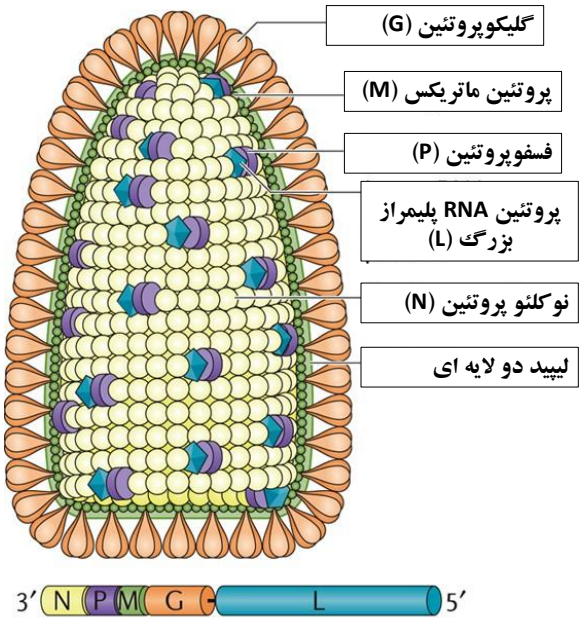
## ساختار و عملکرد ویروس هاری

ویروس هاری، یک ویروس نوروتروپ[3] از خانواده رابدوویریده[4] است. ویروس‌های این خانواده از نوع RNA ویروس بوده و ظاهری شبیه به گلوله دارند. این ویروس‌ها قطری در حدود ۷۵ نانومتر و طولی در حدود ۱۸۰ نانومتر دارند. دارای نوکلئوکپسیدی با تقارن مارپیچی و حاوی پوشش هستند [۵]. ویروس هاری (شکل ۱) دارای پنج پروتئین با نام‌های نوکلئوپروتئین (N) با وزن ۶۲-۵۸ کیلودالتون، فسفوپروتئین (P) با وزن ۴۰-۳۵ کیلودالتون، پروتئین ماتریکس (M) با وزن ۲۵-۲۲ کیلودالتون، گلیکوپروتئین (G) با وزن ۸۰-۶۵ کیلودالتون و RNA پلیمراز ویروسی(L) با وزن ۱۹۰ کیلودالتون می‌باشد [۶].

نوکلئوپروتئین (N) RNA ژنومی و غیرژنومی را احاطه می‌کند و از تخریب ریبونوکلئوپروتئین (RNP) توسط آنزیم‌های تجزیه‌گر RNA محافظت می‌نمایند. همچنین نقش مهمی در تکثیر و رونویسی دارد و در حالت غیرفسفریله باعث رونویسی و تکثیر ویروس می‌شود [۷]. ریبونوکلئوپروتئین به‌همراه پروتئین‌های P و L ماشین تکثیر ویروسی را تشکیل داده و توسط غشای برگرفته شده از سلول میزبان احاطه شده است. هسته ریبونوکلئوپروتئین توسط پروتئین M احاطه شده است. پروتئین ماتریکس نقش اساسی در رونویسی و تکثیر ویروسی ایفا می‌کند. فسفوپروتئین یک زیر واحد غیرکاتالیزوری است که ارتباط بین ریبونوکلئوپروتئین و پروتئین پلیمراز ویروسی را فراهم می‌کند. گلیکوپروتئین ویروس هاری (RVG) یک پروتئین تریمر بر روی غشای خارجی ویروس است که برای ورود ویروس به داخل سلول میزبان ضروری است. ویروس با کمک این پروتیئن به غشاء سلول‌های عصبی متصل شده و وارد آن می‌شود. سپس از یک سلول به سلول دیگر انتقال می‌یابد و بدین‌ترتیب خود را به مغز می‌رساند [۸، ۹].

## نحوه انتقال و انتشار ویروس هاری در سیستم عصبی مرکزی

شکل ۲ نحوه ورود ویروس هاری به داخل سلول عصبی حرکتی و انتقال آن در طول سلول عصبی از محیط به مغز را نشان می‌دهد. پس از گازگرفته‌شدن میزبان، ویروس هاری از راه بزاق حیوان هار به حیوان دیگر یا انسان منتقل می‌شود. این ویروس پس از ورود در محل اتصال عصب-عضله[5] (NMJ) عضلات مخطط به گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولینی (nAchR) و یا NCAM[6] متصل شده و وارد سلول عصبی حرکتی در صفحه محرکه انتهایی می‌شود. ویروس در داخل سلول توسط پروتئین G و فسفوپروتئین‌های خود و یا قبل از رهاسازی در حالت اندوزوم با اتصال به مولکول داینئین و به کمک میکروتوبول‌ها به‌صورت رتروگرید (خلاف جهت انتقال سیناپسی) در طول آکسون حرکت می‌کند تا به جسم سلولی برسد. ویروس در جسم سلولی شروع به تکثیر نموده و پس از تکثیر به صورت آنتروگرید[7] (در جهت انتقال سیناپسی) به انتهای دندریت رفته و به‌صورت اگزوسیتوز به فضای سیناپسی وارد می‌شود و بعد دوباره وارد نورون بعدی می‌شود [۱۰]. ویروس به‌صورت رتروگرید[8] به‌سمت نخاع حرکت کرده و



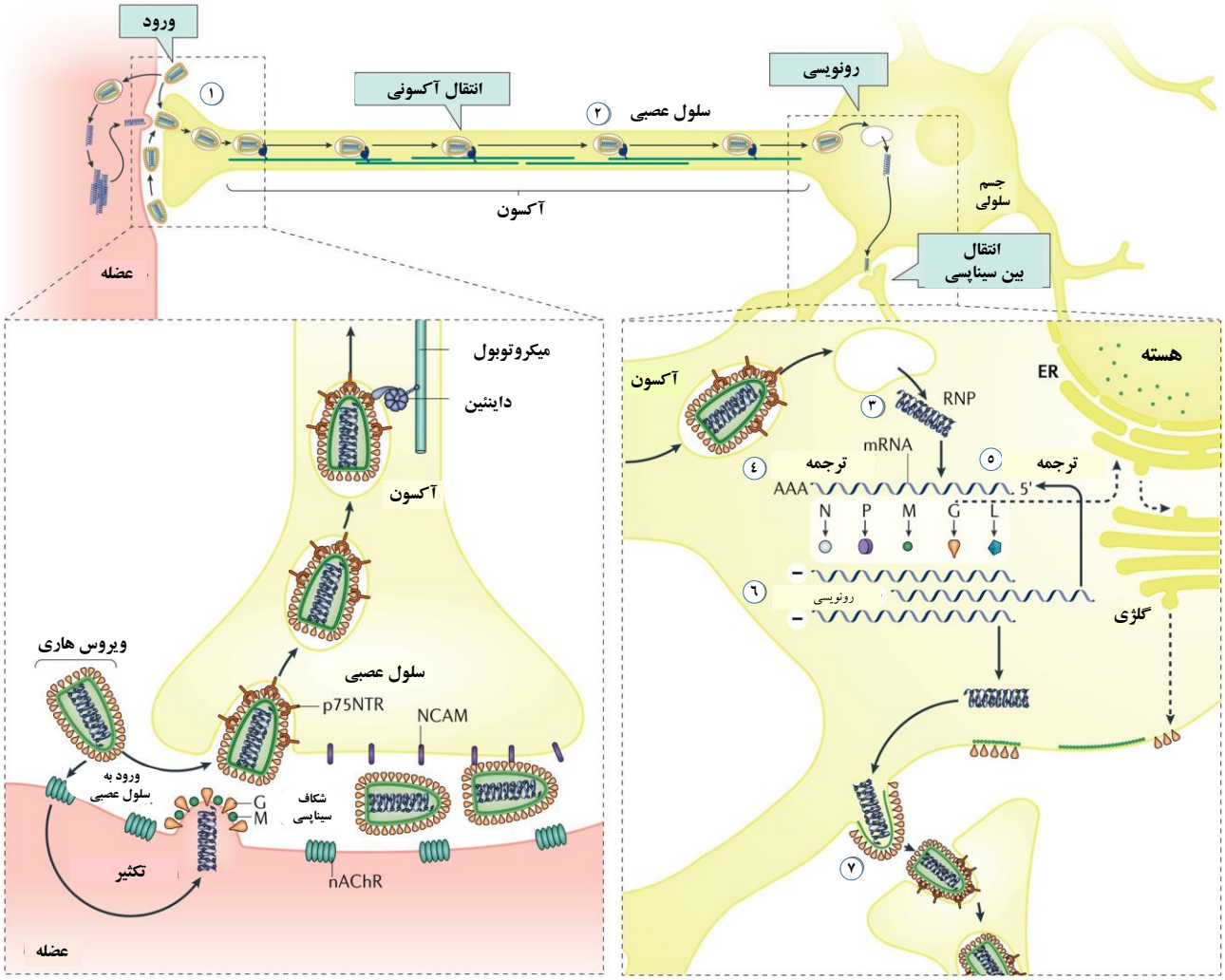

[3] Neurotropic Virus
[4] Rhabdoviridae

[5] Neuromuscular junction
[6] Neural cell adhesion molecule
[7] Anterograde
[8] Retrograde



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

**شکل ۱**- ساختار ویروس هاری [۶].




**شکل ۲**- نحوه انتقال ویروس هاری در سیستم عصبی [۶].

درنهایت به مغز می‌رسد. سپس از مغز و ازطریق اعصاب محیطی به غدد بزاقی و بافت‌های دیگر منتشر می‌شود که این امر با بروز علائم هاری همراه است [۱].

عفونت هاری با اتصال ویروس به یک گیرنده سلولی آغاز می‌شود. برای این اتصال چندین مولکول غشایی مانند گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین [۱۱]، مولکول اتصالی سلول عصبی[9] [۱۲] و گیرنده نوروتروپین (p75NTR) [۱۳] پیشنهاد شده‌اند اما هنوز مشخص نیست که این مولکول‌ها دقیقا چه نقشی در چرخه زندگی ویروس دارند. میزان شیوع و انتشار ویروس هاری در نواحی مختلف مغز متفاوت است. تانگچای[10] و همکارانش با بررسی میزان آلودگی ویروس هاری در نواحی مختلف مغز ۲۴ بیمار مبتلا به هاری پراکنش ویروس در نواحی مخچه (۵۴٪)، هیپوکمپ (۵۰٪)، ساقه مغز (۵۰٪)، هیپوتالاموس (۴۲٪)، تالاموس (۴۲٪)، قشر مغز (۲۱٪)، و نخاع (۲۱٪)، را گزارش کردند [۱۴].

با وجود اینکه هاری باعث اختلالات شدید رفتاری و عصبی و متعاقب آن مرگ قطعی فرد مبتلا می‌گردد، تغییرات پاتولوژیک نسبتاً خفیفی در مغز میزبان آلوده ایجاد می‌کند [۱۵]. مکانیسم زیربنایی این تغییرات رفتاری شدید، ناشناخته مانده است. اختلال سیناپسی سروتونین [۱۶]، استیل‌کولین [۱۷]، گابا و دوپامین، تغییرات الکتروفیزیولوژیکی و اختلال عملکرد کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ سدیمی و کانال‌های پتاسیمی یکسوکننده رو به داخل یا اختلال در سنتز RNA و پروتئین از جمله فرضیه‌های مطرح شده در بیماریزایی هاری

[9] Adhesion molecule
[10] Tangchai



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

هستند.

### تاثیر ویروس هاری بر کانال های یونی

یکی از ویژگی‌های بارز ویروس هاری مهار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوز) است. کانال‌های یونی و غلظت داخل سلولی یون‌ها نقش حیاتی در آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی ایفا می‌کنند. کاهش پتاسیم داخل‌سلولی و کاهش سدیم خارج‌سلولی در شروع و تنظیم مراحل آپوپتوزی نقش دارند [۱۸]. با توجه به نقش کانال‌های وابسته به ولتاژ در آپوپتوز نورونی، ممکن است ویروس هاری با تغییر در فعالیت این کانال‌ها باعث مهار آپوپتوز شود. در همین ارتباط مانکوری[11] و همکارانش نشان دادند ویروس هپاتیت C باعث مهار کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود و از این طریق آپوپتوز را مهار می‌کند [۱۹]. از طرفی باخراموف[12] و همکارانش نشان دادند که در سلول‌های فیبروبلاست انسانی آلوده به سیتومگالوویروس، پروفایل بیان کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ سدیمی و کانال پتاسیمی تغییر می‌کند [۲۰]. همچنین برخی از ویروس‌ها دارای پروتئین‌هایی هستند که خود در غشای پلاسمایی قرار گرفته و به‌عنوان کانال یونی نقش ایفا می‌کنند. این پروتئین ها با در اختیار گرفتن تبادلات یونی بسیاری از فعالیت‌های سلول و ویروس را کنترل می‌کنند. ازاین‌بین می‌توان به پروتئین M2 ویروس آنفلولانزا اشاره کرد که با ۹۷ آمینواسید و یک ناحیه هیدروفوبی به‌طور انتخابی به کاتیون‌های مختلف اجازه عبور می‌دهد [۲۱]. یا پروتئین P7 در ویروس هپاتیت C که در غشای سلولی و میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی وارد می‌شود و به عنوان کانال یونی نقش ایفا می‌کند [۲۲]. ایواتا[13] و همکارانش در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که ویروس هاری، کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ و پتاسیم یکسوکننده رو به داخل را مهار کرده و با تغییر پتاسیل استراحت غشا منجر به دپلاریزاسیون غشا می‌گردد [۲۳].

قابلیت شکل‌پذیری سیناپسی، مکانیسم اصلی برای شکل‌گیری حافظه درنظر گرفته شده است [۲۴]. کانال‌های NMDA[14] و AMPA[15] نقشی محوری در تنظیم انتقال و شکل‌پذیری سیناپسی در سیستم گلوتاماترژیک دارند. تقویت طولانی‌مدت یا LTP[16]، فرآیندی است که در آن ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها با فعال‌شدن مکرر محرک تقویت می‌شود. LTP گسترده‌ترین مکانیسم پیشنهادی برای ذخیره‌سازی حافظه در هیپوکمپ و نئوکورتکس است [۲۵]. در بیشتر موارد، LTP به تغییرات مولکولی از جمله افزایش فعالیت گیرنده‌های AMPA و NMDA، در غشا پس‌سیناپسی وابسته است. این گیرنده‌ها در سیناپس‌های تحریکی گلوتاماترژیک توسط پروتئین‌های داربست از جمله گوانیلات کینازهای (MAGUKs) مرتبط با غشا در ناحیه تراکم پس‌سیناپسی (PSD)[17] تجمع می‌یابند [۲۷، ۲۶]. بازشدن کانال‌های متصل به گیرنده NMDA (کانال وابسته به ولتاژ) منجر به ورود کلسیم به داخل نورون پس‌سیناپسی و القای LTP (و همچنین فعال شدن پروتئین کینازها) می‌شود. دپلاریزاسیون قوی نورون پس‌سیناپسی، به‌طور کامل یون منیزیمی را که کانال NMDA را مسدود کرده است، جابه‌جا می‌کند و اجازه ورود کلسیم به داخل سلول را می‌دهد که باعث LTP می‌شود [۲۲]. قرارگیری گیرنده‌های AMPAی دارای زیر واحد GluR1 در غشای سیناپسی در القای LTP ایفای نقش می‌کند [۲۷، ۲۶]. گلیکوپروتئین ویروس هاری ازطریق یک روش وابسته به موتیف متصل‌شونده به PDZ[18] (PBM)[19] باعث تسهیل انتقال سیناپسی تحریکی پایه و بیان LTP در شکنج دندانه‌ای (DG)[20] هیپوکمپ می‌شود [۲۸]. مطالعات اخیر با استفاده از ردیابی گیرنده‌های منفرد AMPA نشان داده‌اند که افزایش فعالیت سیناپسی می‌تواند باعث افزایش تجمع این گیرنده‌ها در سیناپس گردد [۲۹]. به‌همین‌ترتیب، ممکن است دلیل افزایش فعالیت عصبی یا سیناپسی در پاسخ به گلیکوپروتئین ویروس هاری، افزایش GluR1 در محل بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری باشد.

### تاثیر ویروس هاری بر ناقل‌های شیمیایی و تحریک عصبی

ویروس هاری بر عملکرد سیستم‌های نوروترانسمیتری گابا

[11] Mankouri
[12] Bakhramov
[13] Iwata
[14] N-methyl D-aspartate
[15] α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
[16] Long term potentiation
[17] Post synaptic density
[18] PSD-95/Dlg/ZO-1
[19] PDZ binding motif
[20] Dentate gyrus



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

[۳۰]، استیل‌کولین [۱۷]، سروتونین [۳۱] و اوپیوئیدی [۳۲] در مغز اثر می‌گذارد. ویروس هاری در نوروبلاستوما منجر به کاهش جریان کانال‌های یونی سدیمی و کانال‌های پتاسیمی رو به‌داخل (Inwardly rectifying potassium channels) شده و بنابراین باعث تغییر خصوصیات ذاتی غشاء نورونی می‌شود. تغییر خصوصیات ذاتی غشاء می‌تواند منجر به تغییر در آزادسازی نوروترانسمیترها در مغز گردد [۲۳]. بسیاری از سلول‌های عصبی در مغز توسط نورون‌های گابائرژیک و گلوتاماترژیک عصب‌دهی شده‌اند. دو سیستم گابائرژیک و گلوتاماترژیک در مغز به ترتیب نقش مهاری و تحریکی دارند و تعادل بین تحریک و مهار در مدارهای مغزی منجر به عملکرد طبیعی مغز می‌شود [۳۳].

پس از آلوده‌شدن موش صحرایی به ویروس هاری، رهایش نوروترانسمیترها در هیپوکمپ در روز اول افزایش، در روز سوم به حداکثر می‌رسد و سپس در روز پنجم کاهش می‌یابد (نمودار ۱). تظاهرات بالینی هاری در روزهای ۱ تا ۳ آلودگی، هنگامی که انتقال عصبی به‌طور پیشرونده افزایش می‌یابد، نشان می‌دهد که نورون‌ها به‌اندازه کافی برای القای انتقال سیناپسی تحریک شده‌اند که ممکن است توجیه کننده مکانیسم پایه‌ای علائم بالینی شامل خشم، ترس از آب، پرخاشگری، و حتی تشنج در افراد مبتلا به ویروس باشد [۱۵].

ویروس هاری در نورون‌های قشری مغز موش موجب کاهش برداشت گابا شده و دپولاریزاسیون غشاء سلول در نورون‌های آلوده به ویروس را به‌دنبال دارد [۳۴]. رهایش مداوم ناقل‌های عصبی پس از آلودگی با ویروس هاری منجر به تسهیل انتقال سیناپسی و در نهایت تغییر در تحریک‌پذیری نورون می‌شود. این موضوع احتمالا در ایجاد علائم آشفتگی، آبگریزی، پرخاشگری، و حتی تشنج در افراد آلوده نقش دارد [۳۵].

## تاثیر ویروس هاری بر عملکرد نرون‌ها

ویروس هاری دارای تمایل منحصر به فردی به سلول‌های عصبی می‌باشد. با ورود ویروس هاری به سیستم عصبی، واکنش ایمنی علیه ویروس ایجاد نمی‌شود. ویروس جهت در اختیار گرفتن سلول به‌نفع خود و بیان پروتئین‌های ویروسی، سلول عصبی را زنده نگه می‌دارد. در بیماری هاری علی‌رغم وجود علائم بارز و مشخص بالینی، تغییرات بافت‌شناسی مشهودی در سیستم عصبی مرکزی دیده نمی‌شود. بااین‌حال تغییر یا اختلال در عملکرد نورون‌ها با علائم بالینی هولناک این بیماری و نهایتا مرگ بیمار مطابقت دارد. علائم نورولوژیک هاری مانند اضطراب، خشم، عصبانیت بیش‌ازحد و ترس از آب به‌خوبی نشان‌دهنده تحریک‌پذیری بیش‌ازحد نورونی در شبکه‌های عصبی است [۳۶]. گونه‌های مختلف ویروس هاری به‌طور متفاوتی هموستاز نورون‌های آلوده را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۳۷].

ویروس هاری ممکن است از طریق تعامل با قطعه PDZ مولکول سرین/ترئونین کیناز ۲ مرتبط با میکروتوبول (MAST2) مسیر(های) سیگنالینگ مربوط به فیزیولوژی عصبی را دچار تغییر کند. قطعه خارج‌سلولی گلیکوپروتئین همچنین می‌تواند گیرنده‌های عصبی را مهار کرده و درنتیجه عملکرد سلول‌های عصبی را تغییر دهد [۳۷].

اسکات[21] و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که تغییرات نسبتا کمی در جسم سلولی و زوائد عصبی نورون‌ها در هیپوکمپ موش‌های آلوده به ویروس هاری از نوع CVS مشاهده می‌شود [۳۸]. سونگ[22] و همکارانش در سال ۲۰۱۳ دریافتند که سلول‌های هیپوکمپی موش در مراحل آخر آلودگی به لحاظ مورفولوژی سلولی و دندریتی کماکان سالم باقی ماندند ولی آلوده‌کردن سلول‌های پرایمری در روز ۲۱ باعث کاهش دانسیته F اکتین در دندریت‌های نورونی می‌شود و به‌این‌ترتیب نتیجه‌گیری کردند که خارهای دندریتی در نورون‌های آلوده به ویروس در مراحل آخر بیماری کاهش می‌یابد و شاید به این علت است که ارتباطات نورونی در مراحل نهایی بیماری سرکوب می‌شود [۳۹].

قبل از ظهور تظاهرات بالینی، ویروس هاری باعث از بین رفتن پیشرونده تمام مراحل امواج خواب در موش‌های آلوده شده و مدت زمان بیداری را افزایش می‌دهد [۴۰]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که ویروس، تحریک‌پذیری نورونی را در نواحی مغزی مرتبط با فازهای خواب و بیداری دستخوش تغییرات اساسی می‌کند.

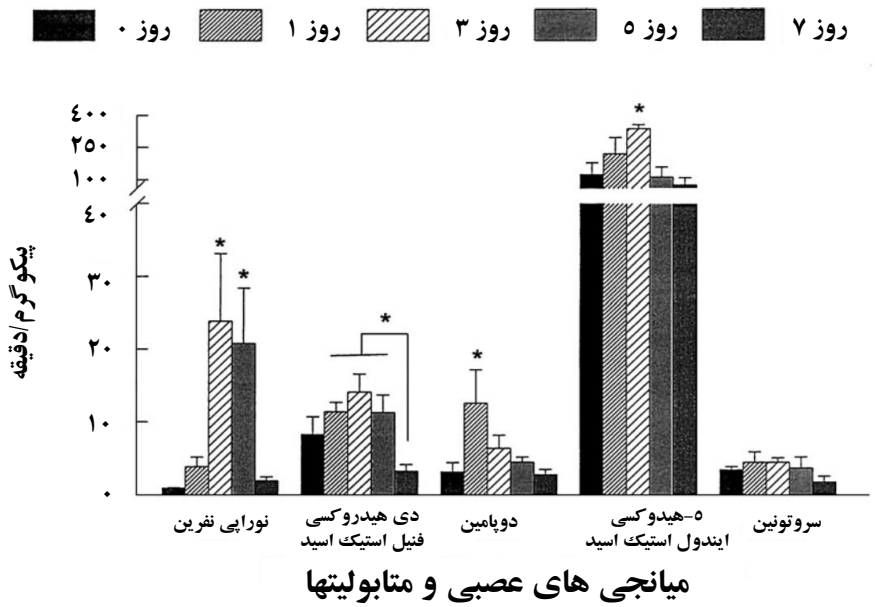
## اهمیت گلیکوپروتئین ویروس هاری و ارتباط آن با قطعه PDZ

[21] Scott
[22] Song



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

پروتئین G ویروس هاری نقش حیاتی برای ورود ویروس به داخل سلول ایفا می‌کند. احتمالا این کار با اتصال به گیرنده سطح سلولی تسهیل می‌شود. تعامل پروتئین G ویروس




**نمودار ۱**- غلظت میانجی‌های عصبی (نوروترانسمیترها) در اتصالات سیناپسی در هیپوکمپ در مغز موش آلوده به ویروس هاری در روزهای مختلف پس از آلودگی با ویروس [۱۵].

با گیرنده‌های سلولی، ورود ویروس به غشای لیپیدی سلول میزبان را به‌دنبال دارد و سپس با واسطه همجوشی وابسته به pH بین سیناپس‌ها حرکت می‌کند [۷]. جهش نقطه‌ای در موقعیت ۳۳۳ گلیکوپروتئین ویروس هاری، با ازبین‌رفتن کاملبیماریزایی ویروس همراه است. بنابراین به‌نظر می‌رسد پروتئین G نقش محوری در تهاجم به نورون ایفا می‌کند. قدرت بیماریزایی سویه‌های مختلف ویروس هاری (مانند ERA[۲۳], HEP[۲۴] و CVS-11[۲۵]) در شرایط کشت (in vitro) به‌حضور ناحیه III آنتی‌ژنیک انتهای کربوکسیل گلیکوپروتئین ویروس هاری وابسته است [۴۱]. تغییر آمینواسید آرژینین به گلوتامین در محل ۳۳۳ گلیکوپروتئین ویروس هاری واریانت ERA، منجر به تأخیر هفت برابری ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود [۳]. علاوه‌براین، در سویه‌های غیر بیماری‌زا، جایگزینی ژنتیکی گلیکوپروتئین مشتق‌شده از سویه‌های بیماریزا باعث بازیابی تهاجم نورونی می‌گردد. گلیکوپروتئین ویروس هاری علاوه بر اتصال با گیرنده‌های نورونی، همجوشی ویروس و غشای سلولی را تقویت می‌کند و به ویریون‌های درونی خواص انتقال درون‌سلولی می‌دهد [۴]. بنابراین گلیکوپروتئین G نقش مهمی در بیماریزایی ویروس هاری دارد. انتهای پایانه C پروتئین G که دارای موتیف متصل‌شونده به PDZ (PBM) است، شدت بیماریزایی گونه‌های ویروس را کنترل می‌کند. به‌نظرمی‌رسد تغییر عملکرد سلول میزبان ناشی از تداخل پروتئین‌های نورونی با این موتیف می‌باشد [۴۲].

قطعه PDZ (PSD-95/Dlg/ZO-1)، خانواده بزرگی از قطعات پروتئینی هستند که در برهمکنش پروتئین-پروتئین در سلول‌ها ایفای نقش می‌کنند. این قطعات عموما از حدود ۹۰ آمینواسید تشکیل شده‌اند و دارای ساختاری متشکل از شش رشته بتا و دو مارپیچ آلفا می‌باشند. این قطعات موتیف‌هایی را که اغلب در انتهای کربوکسیل پروتئین هدف قرار دارند و به آن‌ها PDZ binding motif یا PBM گفته می‌شود شناسایی نموده و به آن متصل می‌شوند. نتیجه این اتصال ایجاد تغییر در انواع سیگنالینگ و عملکردهای متنوع سلول می‌باشد. در مورد ویروس هاری این PBM روی گلیکوپروتئین یا همان پروتئین G ویروس قرار دارد. در سلول‌های عصبی آلوده به ویروس هاری، PBM ویروسی با قطعه PDZ پروتئینی به نام

[23] Evelyn-Rokitnicki-Abelseth
[24] High Egg Passage
[25] Challenge Virus Standard-11



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

MAST2 (microtubule-associated serine and threonine kinase 2) در سلول عصبی تداخل می‌نماید. MAST2 در ایجاد هومئوستازی و فرار از مرگ سلولی نقش دارد. بنابراین نتیجه این تداخل زنده‌ماندن سلول آلوده خواهد بود. ازطرف‌دیگر، PBM ویروسی، می‌تواند با قطعه PDZ در پروتئین دیگری به نام PTPN4 (Protein tyrosine phosphatase) نیز تداخل نماید. PTPN4 به‌عنوان یک گیرنده القاکننده آپوپتوز نقش است و نتیجه تداخل PBM ویروسی با آن مرگ سلول خواهد بود [۳۷]. بنابراین یکی از نقش‌های اساسی گلیکوپروتئین ویروس هاری حفظ بقای سلول عصبی آلوده است تا بتواند با به خدمت گرفتن آن به اهداف خود از جمله تکثیر ویروس دست یابد. هرگونه تغییر یا موتاسیون در گلیکوپروتئین ویروس با تغییر ساختار PBM آن می‌تواند مرگ یا زنده مانی سلول آلوده را دستخوش تغییر کند. درهمین‌راستا، پروتئین G نوع وحشی ویروس هاری با اتصال به MAST2 منجر به حفظ و بقای سلولی می‌شود در حالیکه پروتئین G نوع تضعیف شده ویروس هاری با اتصال به PTPN4 منجر به آپوپتوز و مرگ سلولی می‌شود [۳۷] و به این ترتیب ویروس تضعیف شده با مرگ سلول آلوده قادر نیست که گسترش یابد و سلول‌های دیگر را آلوده کند.

## نقش گلیکوپروتئین ویروس هاری در بروز علایم بالینی بیماری

همانطور که در قسمت‌های قبل اشاره شد متعاقب آلودگی مغز با ویروس هاری، تسهیل در رهایش ناقل‌های عصبی می‌تواند منجر به تسهیل انتقال سیناپسی و در نهایت تغییر در تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی شود. به‌نظرمی‌رسد این تغییرات نقش مهمی در ایجاد علائم بالینی بیماری هاری مانند اضطراب، آشفتگی، ترس از آب، پرخاشگری، و حتی تشنج داشته باشد [۴۰].

حساسیت بیش‌ازحد به آب، نور، صدا، باد و درد همگی نشان دهنده تحریک‌پذیری شدید شبکه‌های عصبی مربوطه در مغز بیماران مبتلا به هاری است. درهمین‌راستا، گزارش شده است که سویه وحشی ویروس هاری باعث ازبین‌رفتن تمام مراحل امواج خواب در موش‌ها می‌شود و مدت زمان بیداری را افزایش می‌دهد [۴۰] که نشان‌دهنده تحریک بیش‌ازحد سلول‌های عصبی در چرخه خواب و بیداری است. یکی دیگر از علائم شاخص بالینی هاری اضطراب و سراسیمگی بیمار است. سامانه گابائرژیک اصلی‌ترین سیستم عصبی مهاری در تنظیم اضطراب است. تقویت این سامانه در نواحی مغزی دخیل در اضطراب مانند آمیگدال یک استراتژی موفق برای درمان رفتارهای مرتبط با اضطراب بوده است [۴۳]. گزارش شده است که آلودگی سلول‌های عصبی با ویروس هاری با ازدست‌دادن قابل توجه تعداد و عملکرد نورون‌های گابائرژیک در قشر مغز موش همراه است [۴۴، ۱۵]. بنابراین، به‌نظر می‌رسد یکی از دلایل وضعیت اضطرابی بیماران مبتلا به هاری و رفتار اضطرابی موش‌های آلوده به این ویروس اختلال عملکرد سامانه گابائرژیک مغز باشد.

یکی دیگر از سامانه‌های شیمیایی دخیل در اضطراب سامانه سروتونرژیک است. سطح پایین سروتونین و به‌دنبال آن حساسیت مفرط گیرنده‌های سروتونینی نوع ۵ پس‌سیناپسی در ایجاد اضطراب نقش دارد. [۴۵]. مشخص شده که در قشر مغز موش‌های آلوده به ویروس هاری رهایش سروتونین القایی توسط یون پتاسیم و تعداد گیرنده‌های سروتونینی نوع ۵- زیرگونه ۱د، کاهش نشان می‌دهد [۱۵]. علاوه‌براین، بیوسنتز سروتونین در بیماران مبتلا کاهش می‌یابد [۴۶].

یافته‌های حیوانی و انسانی نشان می‌دهند که ویروس هاری نواحی مغزی درگیر در اضطراب، از جمله هیپوتالاموس [۴۷]، هیپوکمپ [۴۸] و آمیگدال [۴۹] را به میزان قابل توجهی آلوده می‌کند. درهمین‌راستا ما اخیرا نشان دادیم که بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری در ناحیه CA1 هیپوکمپ پشتی موش‌های صحرایی موجب بروز رفتار اضطرابی در موش‌ها می‌گردد [۵۰] و حذف چهار اسیدآمینه در ناحیه PBM گلیکوپروتئین ویروس هاری، مانع از بروز رفتار اضطرابی در موش‌های آلوده می‌شود [۵۰]. همچنین آلوده‌کردن نورون‌های هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس و نیز آمیگدال با گلیکوپروتئین ویروس هاری باعث ایجاد رفتارهای اضطرابی در موش‌ها شد [۵۰]. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال یکی از سامانه‌های درگیر در پاسخ‌های ترس و اضطراب است. در همین مطالعه ما دریافتیم که بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری در هیپوتالاموس و هیپوکمپ پشتی با افزایش سطح کورتیکوسترون سرم همراه است که نشان‌دهنده فعال‌شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در پاسخ به آلودگی با گلیکوپروتئین ویروس هاری می‌باشد [۵۰]. در مطالعه ما، بیان



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

گلیکوپروتئین ویروس هاری در هیپوتالاموس هم رفتارهای اضطرابی و هم بیش‌فعالی حرکتی را در موش القا نمود [۵۰]. نورون‌های هورمون آزادکننده کورتیکوتروفین (CRH) جمعیت عصبی اصلی در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس هستند. نورون‌های CRH نقش عمده‌ای در بروز رفتارهای شبه اضطرابی دارند. حذف انتخابی نورون‌های CRH در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس موجب کاهش قابل‌ملاحظه رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌ها در مدل‌های مختلف اضطراب از جمله آزمایش‌های میدان باز و ماز صلیبی مرتفع می‌شود [۵۱]. الیاف CRH در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس به‌طور گسترده به نواحی مغز با نقش بالقوه در رفتارهای اضطرابی از جمله قشر مغز، آمیگدال، سپتوم، هسته بستر استریا ترمینالیس و هسته اکومبنس [۵۱] گسترش دارند. درهمین‌حال، این نورون‌ها پاسخ‌های درون‌ریز، اتونوم و رفتاری به استرس را از طریق کنترل مستقیم محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال همگام‌سازی می‌کنند. CRH ترشح هورمون کورتیکوتروپین از هیپوفیز قدامی را تحریک می‌کند که به‌نوبه‌خود باعث تولید و ترشح کورتیکواستروئیدها از قشر آدرنال به جریان خون می‌شود [۵۱]. شوتسکی[26] و همکارانش در سال ۲۰۱۴ یک افزایش ۱۲ برابری در سطح کورتیکوسترون مغز و سرم موش‌های آلوده به ویروس هاری گزارش کردند. آن‌ها به‌این نتیجه رسیدند که فعال شدن محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال به بیماریزایی هاری کمک می کند [۵۲].

## تاثیر گلیکوپروتئین ویروس هاری بر شکل‌پذیری سیناپسی

شواهد نشان می‌دهند که ویروس هاری قادر است تا انتقال سیناپسی را تغییر دهد. در این راستا، اخیراً نشان داده شده که یک پپتید مشتق شده از گلیکوپروتئین ویروس هاری، که حاوی توالی شبیه سم مار است، از طریق مسدود کردن گیرنده‌های استیل‌کولین انتقال سیناپسی و رفتار حرکتی را تغییر می‌دهد [۵۳]. در یک مطالعه دیگر، قاسمی و همکارانش نشان دادند که تزریق وکتور لنتی ویروسی حاوی ژن گلیکوپروتئین ویروس هاری در هیپوکمپ موش صحرایی منجر به افزایش انتقال و شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود [۲۸]. این تسهیل سیناپسی ممکن است به‌دلیل افزایش رهایش ناقل‌های عصبی از پایانه‌های پیش‌سیناپسی، تغییر غشای پس‌سیناپسی و یا هر دو مکانیسم باشد. تزریق این وکتور باعث تقویت سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت شد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که گلیکوپروتئین ویروس هاری هر دو نوع عناصر پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مطالعه فوق، با ایجاد موتاسیون در PBM گلیکوپروتئین ویروس هاری، اثر تقویت‌کننده سیناپسی گلیکوپروتئین از بین رفت (نمودار ۲). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالا ویروس از طریق PBM، عملکرد سیناپسی در سلول‌های میزبان را تغییر می‌دهد. مطالعات ما همچنین نشان داد که آلودگی هیپوکمپ با گلیکوپروتئین ویروس هاری مانع القاء تضعیف سیناپسی طولانی‌مدت (LTD)[27] می‌شود و این مهار نیز از طریق PBM واسطه‌گری می‌شود [۲۸]. در این مورد، در حیواناتی که گلیکوپروتئین ویروس هاری در شکنج دندانه‌ای بیان شده بود به جای "تضعیف طولانی مدت سیناپسی"، "تقویت طولانی مدت سیناپسی" ایجاد شد. بااین‌حال، حذف PBM موجب بازیابی "تضعیف طولانی مدت سیناپسی" گردید. به‌نظر می‌رسد گلیکوپروتئین ویروس هاری احتمالاً حالت دپلاریزاسیون سلول‌های پس‌سیناپسی را تغییر می‌دهد به‌طوری‌که در این سلول‌ها در پاسخ به تحریکاتی که به طور معمول القاکننده "تضعیف طولانی مدت سیناپسی" در شکنج دندانه‌ای هستند، "تقویت طولانی مدت سیناپسی" ایجاد می‌شود. همراستا با این نظریه گزارشی وجود دارد مبنی بر اینکه متناسب با سطح دپلاریزاسیون پس‌سیناپسی در سلول‌های CA1، ۴ قطار محرک با فرکانس ۵ هرتز و مدت زمان ۲ ثانیه، قابلیت القا "تضعیف طولانی مدت سیناپسی" یا "تقویت طولانی مدت سیناپسی" را دارند [۵۴]. علاوه‌براین، گزارش شده است که تحریک تتانیک بسته به سطح دپلاریزاسیون پس‌سیناپسی می‌تواند باعث القاء "تضعیف طولانی مدت سیناپسی" یا "تقویت طولانی مدت سیناپسی" در شکنج دندانه‌ای شود [۵۵].

ازطرفی، گزارش شده است که سویه‌های بیماریزای ویروس هاری عملکرد سیناپسی را از طریق کاهش بیان پروتئین‌های مهم سیناپسی تضعیف می‌کنند. اما باید توجه داشت که در این مطالعات، اندازه‌گیری این پروتئین‌ها پس از بروز فلج شدید در موش‌ها انجام شده است. ممکن است رهایش انتقال‌دهنده عصبی در مراحل اولیه عفونت توسط

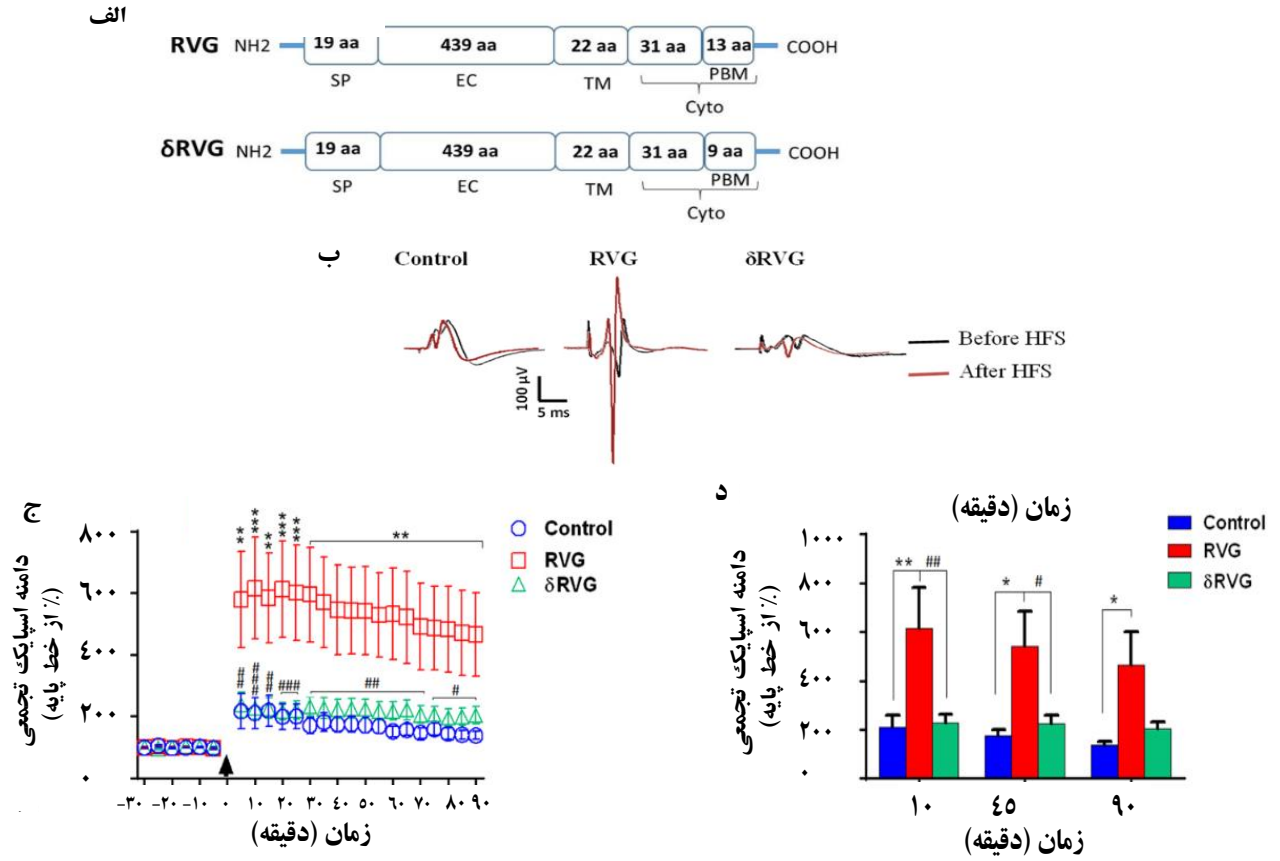
[26] Schutsky

[27] Long term depression



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

ویروس تسهیل شود اما در مراحل بعدی عفونت، سلول‌های عصبی، دیگر قادر به آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی در شکاف سیناپسی نباشند. کاهش رهایش انتقال‌دهنده عصبی در اواخر بیماری نیز ممکن است به‌دلیل دپلاریزاسیون غشا به




**نمودار ۲**- تقویت شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ پشتی بدنبال بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری (RVG) در این ناحیه. الف- ساختار RVG و δRVG. ب- نمونه هایی از ثبتهای پتانسیل میدانی در شکنج دندانه‌ای قبل و بعد از اعمال تحریک الکتریکی تتانیک به مسیر پرفورنت در گروهها مختلف. ج- بیان RVG در هیپوکامپ پشتی باعث افزایش دامنه اسپایک تجمعی یا تسهیل تقویت طولانی مدت (LTP) نسبت به گروه کنترل شد و این اثر وابسته به توالی اسیدآمینه‌ای در انتهای کربوکسیل است به طوریکه با حذف چهار اسیدآمینه انتهایی اثر افزایشی RVG بر LTP حذف گردید. د- دامنه اسپایک تجمعی بعد از القاء LTP در گروههای مختلف [۲۸].

میزان فراتر از حد آستانه باشد که منجر به غیرفعال‌شدن کانال‌های $Na^+$ و$Ca^{2+}$ وابسته به ولتاژ و درنتیجه تضعیف فعالیت نورونی و انتقال سیناپسی شود. کاهش آزادسازی ناقلین عصبی ممکن است به دلیل تغییرات ریزساختاری در سلول‌های عصبی آلوده در مراحل آخر بیماری نیز باشد. مطابق با این فرض اسکات و همکارانش، تغییرات نسبتاً کمی در پریکاریون و زوائد عصبی در هیپوکمپ موش‌های آلوده به ویروس دستکاری شده هاری پیدا کرده اند [۳۸].

تسهیل فعالیت سیناپسی در مراحله اولیه فاز عصبی بیماری هاری ممکن است در بروز علائم بالینی نمایان باشد. به‌طورمثال، افزایش فعالیت مناطق درگیر در سیستم خودمختار، مانند هیپوتالاموس، منجر به افزایش ترشح بزاق در بیماران مبتلا به هاری می‌شود [۵۶]. علاوه‌براین، افزایش فعالیت‌های عصبی در مراکز حیاتی ساقه مغز مانند مرکز کنترل تنفس می‌تواند الگوی عملکرد تنفس را از افزایش تدریجی و شیبی که باعث تنفس طبیعی می‌شود به الگوی تخلیه انفجاری نورون‌ها که به شکل سکسکه ظهور می‌کند تغییر دهد. در این راستا گزارش شده است که در بیماران مبتلا به هاری سکسکه بروز می‌کند [۵۷]. همچنین، جالب توجه است که نقش شکنج دندانه‌ای در کنترل ترس و اضطراب در مطالعات حیوانی و انسانی به‌طور گسترده گزارش شده است، افزایش فعالیت سیناپسی نورون‌های شکنج دندانه‌ای بر اثر عفونت توسط



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

گلیکوپروتئین ویروس هاری ممکن است در به خاطرآوری وقایع دردناک و ایجاد ترس و اضطراب در بیماران مبتلا به هاری نقش داشته باشد [۵۸، ۵۵، ۵۴]. در این راستا، یکی از علائم شایع بیماری هاری یعنی ترس از آب به‌دلیل مواجهه مکرر بیمار با خوردن آب و به دنبال آن شروع رفلکس تشدید یافته بلع است که باعث اسپاسم عضلات حلقی-حنجره‌ای، احساس درد شدید و ناگهانی و در نهایت خفگی می‌گردد. این رفلکس عصبی چنان تسهیل می‌گردد که حتی فکر کردن به آب می‌تواند باعث برانگیختن رفلکس در فرد مبتلا گردد. سایر رفلکس‌های عصبی مانند انقباض عضلات چشمی و صورتی در پاسخ به محرک‌هایی مانند نور و جریان هوا نیز به‌همین‌صورت تسهیل می‌گردد و بیمار برای اجتناب از برانگیخته‌شدن این رفلکس تمایل دارد که از تمامی این محرک‌ها دوری کند و در محیط تاریک و ساکت، گوشه‌گیری اتخاذ کند. در تمام این علائم ردپایی از دستکاری عملکرد سیناپسی توسط ویروس به چشم می‌خورد. بنابراین به‌نظر می‌رسد یافتن مکانیسمی که ویروس با آن سیناپس را در اختیار می‌گیرد می‌تواند راه را برای درمان این بیماری (حداقل علائم رفتاری-عصبی) هموار نماید.

## گلیکوپروتئین ویروس هاری و تشکیل حافظه

تغییر قدرت سیناپسی[28]، زیربنای تشکیل حافظه به شمار می‌رود. این تغییرات شامل "تضعیف طولانی مدت سیناپسی" و "تقویت طولانی مدت سیناپسی" است. اعتقاد بر این است که این دو نوع تغییر قدرت سیناپسی زمینه ذخیره‌سازی حافظه را فراهم می‌کنند [۵۹]. باتوجه به‌این‌که بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری در هیپوکمپ موش‌ها منجر به افزایش انتقال سیناپسی می‌شود [۵۹] انتظار می‌رود تا فرایند یادگیری و حافظه را نیز در سطح رفتاری دستخوش تغییر کند. قاسمی و همکارانش اخیرا نشان داده‌اند که بیان گلیکوپروتئین ویروس هاری در هیپوکمپ موجب تقویت حافظه فضایی موش‌ها می‌گردد و این اثر ازطریق PBM گلیکوپروتئین واسطه‌گری می‌شود [۶۰]. در میان مسیرهای مختلف سیگنالینگ مولکولی و سیستم های درگیر در شکل‌گیری حافظه فضایی، سیستم گلوتاماترژیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. کانالهای NMDA و AMPA نقشی محوری در تنظیم انتقال و شکل‌پذیری سیناپسی در سیستم گلوتاماترژیک دارند. قابلیت شکل‌پذیری سیناپسی، مکانیسم اصلی برای شکل‌گیری حافظه در نظر گرفته شده است [۲۴]. باتوجه به این‌که گلیکوپروتئین ویروس هاری حافظه را از طریق PBM تغییر می‌دهد می‌توان نتیجه گرفت که پروتئین‌های متصل شونده به PDZ ممکن است میانجی‌گر اثر تقویتی گلیکوپروتئین ویروس هاری بر حافظه فضایی باشند [۶۰]. بار ویروسی هاری در مغز به ویژه در هیپوکمپ زیاد است [۳۹]. از آنجا که هیپوکمپ نقش اساسی در تشکیل حافظه دارد، وجود ویروس در ناحیه هیپوکمپ ممکن است عملکرد شناختی میزبان را تغییر دهد. همانطور که قبلا ذکر شد، حتی فکر کردن در مورد آب نیز در بیماران مبتلا به هاری احساس دردناکی ایجاد می‌کند [۶۱].

همچنین ما دریافتیم که گلیکوپروتئین ویروس هاری باعث تقویت حافظه اجتنابی نیز می‌شود اما این اثر از طریق قطعه PBM گلیکوپروتئین هاری واسطه‌گری نمی‌شود [۶۰]. برای این کار ما لنتی وکتور حاوی گلیکوپروتئین هاری را در هیپوکامپ پشتی تزریق کردیم. هیپوکمپ پشتی بیشتر در یادگیری و حافظه فضایی دخالت دارد و قسمت شکمی آن در پردازش حافظه‌های عاطفی نقش دارد [۶۳، ۶۲]. شایان ذکر است که هیپوکمپ پشتی نیز از طریق ارتباطات عصبی با هسته پاروانتریکولار [۶۴]، حافظه عاطفی و منفی را می‌تواند تنظیم کند که بیانگر میزان پیچیدگی نقش هیپوکمپ در رفتار عاطفی منفی است. ازطرفی هیپوکمپ شکمی ممکن است نقشی در تشکیل حافظه فضایی ایفا کند، اما نقش آن در استرس و رفتارهای عاطفی بسیار بارزتر است [۶۵]. بااین‌حال، آلوده‌کردن مناطق دیگر هیپوکمپ، از جمله هیپوکمپ شکمی با گلیکوپروتئین ویروس هاری و ارزیابی خاطرات مبتنی بر ترس، اضطراب و رفتارهای اجتنابی، تعامل بین ویروس هاری و رفتارهای اجتنابی مرتبط با شناخت را که در بیماران هاری دیده می‌شود، بیشتر روشن خواهد کرد.

## گلیکوپروتئین ویروس هاری و ردیابی عصبی

در سیستم عصبی مرکزی، مناطق مجزای مغز از طریق اتصالات مداری خاص با هم در تعامل هستند تا اطلاعات مختلف و پیچیده را پردازش کنند. در واقع مدارهای عصبی برای سازماندهی شبکه‌های بزرگ که ادراک، شناخت، حافظه و رفتار را کنترل می‌کنند به هم متصل هستند [۶۶]. تجزیه و تحلیل تعامل بین مدارهای عصبی مختلف به ویژه برای روشن

[28] Synaptic strength



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

شدن نحوه عملکرد کلی مغز ضروری است. ازطرف‌دیگر، اختلال در مدارهای عصبی با اختلالات عملکردی مغز همراه است و این مسئله در بسیاری از بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون مشاهده می‌شود [۶۷]. بنابراین، توسعه ابزارهای کارآمد برای نقشه‌برداری تشریحی و رمزگشایی عملکردی اتصالات مدار عصبی از اهمیت بسزایی برخوردار است.

کارآمدترین روش ردیابی عصبی، استفاده از فن‌آوری ردیابی بین‌نورونی مبتنی بر ویروس‌های نوروتروپیک به‌عنوان نشانگر می‌باشد. دو دسته اصلی از ردیاب‌های بین‌نورونی ویروسی وجود دارند که از آلفا هرپس ویروس‌ها (هرپس سیمپلکس نوع ۱، HSV1) و یا رابدو ویروسها، یعنی ویروس هاری (سویه CVS-11 ثابت شده) مشتق شده‌اند. این دو دسته از ردیاب‌های ویروسی خواص بسیار متفاوتی دارند. دراین‌میان فقط ویروس هاری به‌عنوان ردیاب بین‌نورونی کاملا قابل‌اعتماد است چون در درجه اول منحصراً ازطریق انتقال نورونی کاملا یک‌طرفه (ترتروگراد) منتشر می‌شود و نکته مهم دوم عدم تغییر دادن متابولیسم سلول عصبی است. بنابراین امکان شناسایی شبکه‌های عصبی در تعداد تقریبا نامحدودی از سیناپس‌ها را فراهم می‌کند. ردیاب‌های ترتروگراد به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد در ورود به پایانه‌های آکسون و سپس انتقال به اجسام سلولی، ابزار مفیدی برای هدف‌گیری مجموعه مدارهای عصبی بلند هستند. به‌دلیل گستره وسیع میزبان‌های ویروس هاری، مطالعات ردیابی بین‌نورونی را می‌توان در همه پستانداران پس از تزریق داخل عضلانی و یا تزریق داخل سیستم عصبی مرکزی انجام داد [۶۸].

گلیکوپروتئین ویروس می‌تواند هدفی برای بهبود ردیابی بین‌سیناپسی ترتروگراد باشد. بااین‌حال، نسخه‌های فعلی هنوز فقط بخش کوچکی از تمام نورون‌های پیش‌سیناپسی را برچسب‌گذاری می‌کنند. توسعه مهندسی ژنتیک معکوس امکان دستکاری مستقیم ژنوم ویروس هاری جهت مهندسی و ساخت ردیاب‌های پیشرفته ویروس هاری را فراهم کرده است. هدف این پژوهش‌ها ایجاد ناقل‌های ویروس هاری جهش‌یافته "تک مرحله‌ای" است که ازطریق بین‌نورونی منتقل نمی‌شوند و می‌توانند برای شناسایی اتصالات مستقیم به یک سلول منفرد یا انواع سلول‌های انتخابی مفید باشند. گام‌های اولیه در این جهت شامل مهندسی یک ردیاب ویروس هاری جهش‌یافته (glycoprotein-negative and transcomplemented) بوده است که فقط نورون‌های اولیه را (که به محل تزریق را عصب‌دهی می‌کنند)، مانند یک ردیاب رتروگراد معمولی، برچسب‌گذاری می‌کند و یک ژن خارجی را به عنوان نشانگر حمل می‌کند. تلاش‌های فعلی با هدف محدود کردن جذب این ردیاب‌های هاری "تک مرحله‌ای" به سلول‌های انتخابی انجام می‌شود [۶۸]. برای مثال، در ناحیه تزریق فقط نورونهای گلوتاماترژیک قادر به جذب ردیاب باشند و به این ترتیب تمام نورون‌های متصل به نورون گلوتاماترژیک مبدا در یک شبکه عصبی مشخص گردد.

## گلیکوپروتئین ویروس هاری و دارورسانی هدفمند

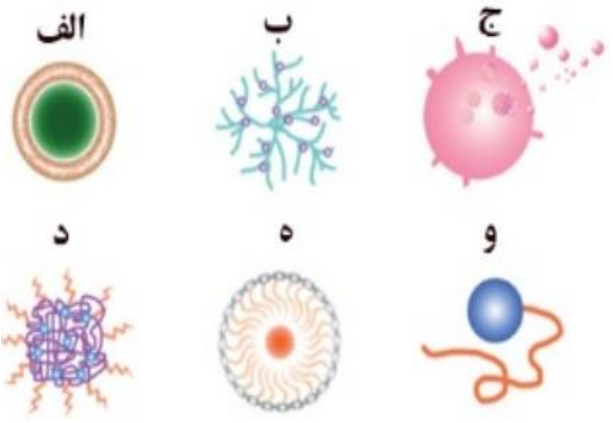
گلیکوپروتئین ویروس هاری با ۵۰۵ اسید آمینه در لایه لیپیدی سطح ویروس هاری قرار دارد که ویژگی نوروتروپیسم را برای ویروس ممکن می‌سازد [۶۹]. تعداد ۲۱۴-۱۸۹ اسید آمینه از این گلیکوپروتئین، بخش‌های اصلی و ضروری برای ورود به سلول های عصبی و همجوشی ویروسی هستند [۷۰]. باتوجه‌به ویژگی نوروتروپیک، قابلیت نفوذپذیری در سد خونی-مغزی و بی‌خطری، از گلیکوپروتئین ویروس هاری در انواع نانوحامل‌ها مانند پلیمرها، دندریمرها، اگزوزوم‌ها (لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، پروتئین‌های فعال‌زیستی) جهت انتقال به سیستم اعصاب مرکزی استفاده می‌شود (شکل ۳) [۷۱]. حامل‌های گلیکوپروتئین ویروس هاری ماکرومولکول‌های زیستی را به سیستم اعصاب مرکزی ارائه می‌دهند و نوع اصلاح‌شده این حامل‌ها دارای ظرفیت بارگذاری قابل‌توجهی می‌باشند [۷۲].

دندریمرهای چندمنظوره (مانند PLGA[29]، PAMAM)[30] به‌دلیل خواص منحصر به فردی همچون چندکاره بودن، زیست‌سازگاری و اندازه قابل تنظیم، توجه محققان را به‌عنوان ابزار دارورسانی به خود جلب کرده‌اند. گلیکوپروتئین را معمولا

[29] Poly (lactic-co-glycolic acid)
[30] Poly (amidoamine)



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]




**شکل ۳**- شش نمونه حامل دارای گلیکوپروتئین ویروس هاری جهت دارورسانی به مغز و نخاع. (الف) لیپوزوم ؛ (ب) دندریمر؛ (ج) اگزوزوم ؛ (د) پلیمر؛ (ه) میسل؛ (و) پروتئین های فعال زیستی [۷۳].

معمولا روی سطح مولکول های دندریمر متصل می‌کنند [۷۴]. سپس گلیکوپروتئین ویروسی به گیرنده‌های نیکوتینی یا گابا موجود بر روی سلول‌های اپیتلیال (ساختار اصلی سد خونی-مغزی) متصل می شود. در نهایت، ورود حامل موجب آزادشدن دارو در سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. ناقل‌های بر پایه گلیکوپروتئین ویروسی، به‌عنوان یک سیستم دارورسانی ویژه به سیستم عصبی، یکی از امیدوارکننده ترین ابزارها جهت درمان بیماری-های مغزی هستند. سیستم‌های دارورسانی با واسطه گلیکوپروتئین ویروس هاری با توجه به خواص فیزیکی و شیمیایی پایدار و مناسب برای کاربردهای درون‌تن، هدفگیری برتر و کارایی درمانی، قابلیت استفاده گسترده برای درمان بیماری‌های مغز و اعصاب را فراهم کرده‌اند [۷۳].

## نتیجه‌گیری

ویروس هاری به‌وسیله خارهای گلیکوپروتئینی خود طیف وسیعی از تغییرات در سطح رفتار، سیناپس، و سیگنالینگ سلولی-مولکولی را موجب می‌شود. توسعه ژنتیک معکوس نیز امکان دستکاری مستقیم ژنوم ویروس هاری را بدنبال داشته است. این امر فرصت منحصر به فردی برای دانشمندان فراهم نموده است تا دانش ما از رفتار این ویروس از بدو ورود به سیستم عصبی تا ایجاد تغییرات در سطح سلولی مولکولی را افزایش دهند. این اطلاعات کمک خواهند کرد تا علاوه بر شناخت بیماریزایی این ویروس و ارائه راهکارهای مناسب درمانی، از دانش بدست آمده جهت طراحی داروهای نوین در درمان اختلالات سیستم اعصاب و نیز سیستم‌های نوین دارورسانی به مغز و نخاع بهره جست.

## سپاسگزاری

برخی از داده‌های این مطالعه برگرفته از یافته‌های رساله دکتری آقای سهیل قاسمی به شماره ۹۳۴۹ مصوب انستیتو پاستور ایران می‌باشد. از انستیتو پاستور ایران بابت تامین هزینه انجام مطالعات فوق قدردانی می‌شود.

## ملاحظات مالی

بخشی از تحقیقات گزارش شده در این مقاله با حمایت مالی انستیتو پاستور ایران انجام شده است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ه.خ.: نگارش مقاله؛ س.ق.: نگارش مقاله؛ ح.ق.پ.: ایده و ساختاربندی مقاله؛ م.س.: نظارت بر نگارش مقاله و ویرایش مقاله.

## فهرست منابع

[1] Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, Paddock CD, Guarner J, Shieh W-J, Goldsmith C, Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. ***N Engl J Med*** 352 (2005) 1103-1111.

[2] Rupprecht CE, Fooks AR, Abela-Ridder B, Organization WH, Laboratory techniques in rabies, 1 (2018).

[3] Dietzschold B, Wunner WH, Wiktor TJ, Lopes AD, Lafon M, Smith CL, KoPROWSKI H, Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. ***Proc Natl Acad Sci*** 80 (1983) 70-74.

[4] Etessami R, Conzelmann K-K, Fadai-Ghotbi B, Natelson B, Tsiang H, Ceccaldi P-E, Spread and



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant: an in vitro and in vivo study. ***J Gen Virol*** 81 (2000) 2147-2153.
[5] Walker PJ, Blasdell KR, Calisher CH, Dietzgen RG, Kondo H, Kurath G, Longdon B, Stone DM, Tesh RB, Tordo N, ICTV virus taxonomy profile: Rhabdoviridae. ***J Gen Virol*** 99 (2018) 447-448.
[6] Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, Müller T, Nadin-Davis S, Picard-Meyer E, Wilde H,Banyard AC, Rabies. ***Nat Rev Dis Primers*** 3 (2017) 17091.
[7] Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Ashfaq UA, Khan S, Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. ***Virol J*** 9 (2012) 1-5.
[8] Mebatsion T, Weiland F, Conzelmann K-K, Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and interacts with the transmembrane spike glycoprotein G. ***J virol*** 73 (1999) 242-250.
[9] Finke S, Conzelmann K-K, Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. ***J virol*** 77 (2003) 12074-12082.
[10] Schnell MJ, McGettigan JP, Wirblich C, Papaneri A, The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. ***Nat Rev Microbiol*** 8 (2010) 51-61.
[11] Lentz TL, Burrage TG, Smith AL, Crick J, Tignor GH, Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? ***Science*** 215 (1982) 182-184.
[12] Thoulouze MI, Lafage M, Schachner M, Hartmann U, Cremer H, Lafon M, The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. ***J Virol*** 72 (1998) 7181-7190.
[13] Tuffereau C, Benejean J, Blondel D, Kieffer B, Flamand A, Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. ***EMBO J*** 17 (1998) 7250-7259.
[14] Tangchai P, Yenbutr D, Vejjajjva A, Central nervous system lesions in human rabies. A study of twenty-four cases. ***J Med Assoc*** 53 (1970) 471-486.
[15] Fu ZF, Jackson AC, Neuronal dysfunction and death in rabies virus infection. ***J Neurovirol*** 11 (2005) 101-106.
[16] Bouzamondo E, Ladogana A, Tsiang H, Alteration of potassium-evoked 5-HT release from virus-infected rat cortical synaptosomes. ***Neuroreport*** 4 (1993) 555-558.
[17] Dumrongphol H, Srikiatkhachorn A, Hemachudha T, Kotchabhakdi N, Govitrapong P, Alteration of muscarinic acetylcholine receptors in rabies viral-infected dog brains. ***J Neurol Sci*** 137 (1996) 1-6.
[18] Kondratskyi A, Kondratska K, Skryma R, Prevarskaya N, Ion channels in the regulation of apoptosis. ***Biochim Biophys Acta Biomembr*** 1848 (2015) 2532-2546.
[19] Mankouri J, Dallas ML, Hughes ME, Griffin SD, Macdonald A, Peers C, Harris M, Suppression of a pro-apoptotic K+ channel as a mechanism for hepatitis C virus persistence. ***Proc Natl Acad Sci*** 106 (2009) 15903-15908.
[20] Bakhramov A, Boriskin YS, Booth JC, Bolton TB, Activation and deactivation of membrane currents in human fibroblasts following infection with human cytomegalovirus. ***Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*** 1265 (1995) 143-151.
[21] Lamb RA, Zebedee SL,Richardson CD, Influenza virus M2 protein is an integral membrane protein expressed on the infected-cell surface. ***Cell*** 40(1985) 627-633.
[22] Griffin SD, Beales LP, Clarke DS, Worsfold O, Evans SD, Jaeger J, Harris MP, Rowlands DJ, The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. ***FEBS lett*** 535 (2003) 34-38.
[23] Iwata M, Komori S, Unno T, Minamoto N, Ohashi H, Modification of membrane currents in mouse neuroblastoma cells following infection with rabies virus. ***Br J Pharmacol*** 126 (1999) 1691-1698.
[24] Chen X, Levy JM, Hou A, Winters C, Azzam R, Sousa AA, Leapman RD, Nicoll RA, Reese TS, PSD-95 family MAGUKs are essential for anchoring AMPA and NMDA receptor complexes at the postsynaptic density. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 112 (2015) E6983-E6992.
[25] Bliss TV, Collingridge GL, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. ***Nature*** 361 (1993) 31-39.
[26] Hayashi Y, Shi S-H, Esteban JA, Piccini A, Poncer J-C, Malinow R, Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. ***Science*** 287 (2000) 2262-2267.
[27] Shi S-H, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R, Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. ***Cell*** 105 (2001) 331-343.
[28] Ghassemi S, Asgari T, Mirzapour-Delavar H, Aliakbari S, Pourbadie HG, Prehaud C, Lafon M, Gholami A, Azadmanesh K, Naderi N, Lentiviral expression of Rabies virus glycoprotein in the rat hippocampus strengthens synaptic plasticity. ***Cell Mol Neurobiol*** 42 (2022) 1429-1440.
[29] Opazo P, Choquet D, A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors. ***Mol Cell Neurosci*** 46 (2011) 1-8.
[30] Ladogana A, Bouzamondo E, Pocchiari M, Tsiang H, Modification of tritiated gamma-amino-n-butyric acid transport in rabies virus-infected primary cortical cultures. ***J Gen Virol*** 75 (1994) 623-627.
[31] Ceccaldi P-E, Fillion M-P, Ermine A, Tsiang H, Fillion G, Rabies virus selectively alters 5-HT1 receptors subtypes in rat brain. ***Eur J Pharmacol*** 245 (1993) 129-138.
[32] Münzel P, Koschel K, Rabies virus decreases agonist binding to opiate receptors of mouse neuroblastoma-rat glioma hybrid cells 108-cc-15. ***Biochem Biophys Res Commun*** 101 (1981) 1241-1250.
[33] Allison C, Pratt J, Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. ***Pharmacol Ther*** 98 (2003) 171-195.
[34] Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J, Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. ***Lancet Neurol*** 12 (2013) 498-513.
[35] Hemachudha T, Tirawatnpong S, Phanthumchinda K, Seizures as the initial manifestation of paralytic rabies. ***J Neurol Neurosurg Psychiatry*** 52 (1989) 808.
[36] Suja M, Mahadevan A, Madhusudana S, Shankar S, Role of apoptosis in rabies viral encephalitis: a comparative study in mice, canine, and human brain with a review of literature. ***Pathol Res Int*** 2011 (2011).



[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

[37] Caillet-Saguy C, Maisonneuve P, Delhommel F, Terrien E, Babault N, Lafon M, Cordier F, Wolff N, Strategies to interfere with PDZ-mediated interactions in neurons: What we can learn from the rabies virus. ***Prog Biophys Mol Biol*** 119 (2015) 53-59.
[38] Scott CA, Rossiter JP, Andrew RD, Jackson AC, Structural abnormalities in neurons are sufficient to explain the clinical disease and fatal outcome of experimental rabies in yellow fluorescent protein-expressing transgenic mice. ***J virol*** 82 (2008) 513-521.
[39] Song Y, Hou J, Qiao B, Li Y, Xu Y, Duan M, Guan Z, Zhang M, Sun L, Street rabies virus causes dendritic injury and F-actin depolymerization in the hippocampus. ***J Gen Virol*** 94 (2013) 276.
[40] Gourmelon P, Briet D, Clarençon D, Court L, Tsiang H, Sleep alterations in experimental street rabies virus infection occur in the absence of major EEG abnormalities. ***Brain Res*** 554 (1991) 159-165.
[41] Benmansour A, Leblois H, Coulon P, Tuffereau C, Gaudin Y, Flamand A, Lafay F, Antigenicity of rabies virus glycoprotein. ***J Virol*** 65 (1991) 4198-4203.
[42] Javier RT, Rice AP, Emerging theme: cellular PDZ proteins as common targets of pathogenic viruses. ***J Virol*** 85 (2011) 11544-11556.
[43] Nuss P, Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. ***Neuropsychiatr Dis Treat*** 11 (2015) 165.
[44] Rengifo AC, Torres-Fernández O, Decreased number neurons expressing GABA in the cerebral cortex of rabies-infected mice. ***Biomédica*** 27 (2007) 548-558.
[45] Kahn RS, Van Praag HM, Wetzler S, Asnis GM, Barr G, Serotonin and anxiety revisited. ***Biol Psychiatry*** 23 (1988) 189-208.
[46] Willoughby R, Opladen T, Maier T, Rhead W, Schmiedel S, Hoyer J, Drosten C, Rupprecht C, Hyland K, Hoffmann G, Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. ***J Inherit Metab Dis*** 32 (2009) 65-72.
[47] Preuss MA, Faber M-L, Tan GS, Bette M, Dietzschold B, Weihe E, Schnell MJ, Intravenous inoculation of a bat-associated rabies virus causes lethal encephalopathy in mice through invasion of the brain via neurosecretory hypothalamic fibers. ***PLoS Pathog*** 5 (2009) e1000485.
[48] Stein L, Rech R, Harrison L, Brown C, Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. ***Vet Pathol*** 47 (2010) 630-633.
[49] Dolman C,Charlton K, Massive necrosis of the brain in rabies. ***Can J Neurol Sci*** 14 (1987) 162-165.
[50] Ghassemi S, Pourbadie HG, Prehaud C, Lafon M, Sayyah M, Role of the glycoprotein thorns in anxious effects of rabies virus: Evidence from an animal study. ***Brain Res Bull*** 185 (2022) 107-116.
[51] Zhang R, Asai M, Mahoney CE, Joachim M, Shen Y, Gunner G, Majzoub JA, Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice. ***Mol Psychiatry*** 22 (2017) 733-744.
[52] Schutsky K, Portocarrero C, Hooper DC, Dietzschold B, Faber M, Limited brain metabolism changes differentiate between the progression and clearance of rabies virus. ***PLoS One*** 9 (2014) e87180.
[53] Hueffer K, Khatri S, Rideout S, Harris MB, Papke RL, Stokes C, Schulte MK, Rabies virus modifies host behaviour through a snake-toxin like region of its glycoprotein that inhibits neurotransmitter receptors in the CNS. ***Sci Rep*** 7 (2017) 1-8.
[54] Stanton PK, Sejnowski TJ, Associative long-term depression in the hippocampus induced by hebbian covariance. ***Nature*** 339 (1989) 215-218.
[55] Xie X, Berger TW, Barrionuevo G, Isolated NMDA receptor-mediated synaptic responses express both LTP and LTD. ***J Neurophysiol*** 67 (1992) 1009-1013.
[56] Tian Z, Chen Y, Yan W, Clinical features of rabies patients with abnormal sexual behaviors as the presenting manifestations: a case report and literature review. ***BMC Infect Dis*** 19 (2019) 1-9.
[57] DelRosso L, Hoque R, A case of obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, and chronic hiccups: will CPAP help? ***J Clin Sleep Med*** 9 (2013) 92-95.
[58] Cummings JA, Mulkey RM, Nicoll RA, Malenka RC, Ca2+ signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. ***Neuron*** 16 (1996) 825-833.
[59] Bear MF, A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 93 (1996) 13453-13459.
[60] Ghassemi S, Asgari T, Pourbadie HG, Prehaud C, Lafon M, Naderi N, Gholami A, Azadmanesh K, Sayyah M, Rabies virus glycoprotein enhances spatial memory via the PDZ binding motif. ***J NeuroVirol*** 27 (2021) 434-443.
[61] Wilson P, Rohde RE, Oriertli E, Willoughby R, Rabies: Clinical considerations and exposure evaluations: ***Elsevier Health Sci***, 2019.
[62] Engin E, Smith KS, Gao Y, Nagy D, Foster RA, Tsvetkov E, Keist R, Crestani F, Fritschy J-M, Bolshakov VY. Modulation of anxiety and fear via distinct intrahippocampal circuits. ***Elife*** 5 (2016) e14120.
[63] Segal M, Richter- Levin G, Maggio N, Stress- induced dynamic routing of hippocampal connectivity: A hypothesis. ***Hippocampus*** 12 (2010) 1332-1338.
[64] Goosens KA, Hippocampal regulation of aversive memories. ***Curr Opin Neurobiol*** 21 (2011) 460-466.
[65] Lee SL, Lew D, Wickenheisser V, Markus EJ, Interdependence between dorsal and ventral hippocampus during spatial navigation. ***Brain Behav*** 9 (2019) e01410.
[66] Abeles M, Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex: Cambridge University Press, 1991.
[67] Roselli F, Caroni P, A circuit mechanism for neurodegeneration. ***Cell*** 151 (2012) 250-252.
[68] [68] Ugolini G, Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. ***Adv Virus Res*** 79 (2011) 165-202.
[69] Chung EP, Cotter JD, Prakapenka AV, Cook RL, DiPerna DM, Sirianni RW, Targeting small molecule delivery to the brain and spinal cord via intranasal administration of rabies virus glycoprotein (RVG29)-modified PLGA nanoparticles. ***Pharmaceutics*** 12 (2020) 93.
[70] Debnath A, Pathak DC, D'silva AL, Batheja R, Ramamurthy N, Vakharia VN, Chellappa MM, Dey S, Newcastle disease virus vectored rabies vaccine induces strong humoral and cell mediated immune responses in mice. ***Vet Microbiol*** 251 (2020) 108890.

[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]

[71] Xiang L, Zhou R, Fu A, Xu X, Huang Y, Hu C, Targeted delivery of large fusion protein into hippocampal neurons by systemic administration. ***J Drug Target*** 19 (2011) 632-636.
[72] Kumar P, Wu H, McBride JL, Jung K-E, Hee Kim M, Davidson BL, Kyung Lee S, Shankar P, Manjunath N, Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system. ***Nature*** 448 (2007) 39-43.
[73] Wang Q, Cheng S, Qin F, Fu A, Fu C, Application progress of RVG peptides to facilitate the delivery of therapeutic agents into the central nervous system. ***RSC adv*** 11 (2021) 8505-8515.
[74] Nagai K, Sato T, Kojima C, Design of a dendrimer with a matrix metalloproteinase-responsive fluorescence probe and a tumor-homing peptide for metastatic tumor cell imaging in the lymph node. ***Bioorg Med Chem Lett*** 33 (2021) 127726.

**Review paper**

# A new look at the effect of rabies virus on the nervous system with emphasis on the role of viral glycoprotein

Hoda Khoraman, Soheil Ghassemi, Hamid Gholami Pourbadie*, Mohammad Sayyah*

*Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*

Received: 22 May 2022 Accepted: 23 August 2022

## Abstract

Rabies is caused by the neurotropic rabies virus from the genus *Lyssavirus* belonging to the *Rhabdoviridae* family. Despite extensive neurological symptoms including anxiety, rage, hallucinations, depression and hydrophobia, mild pathological alterations are usually seen in the rabies-infected brain. Rabies virus encodes five proteins named N, L, P, M and G. Glycoprotein G forms spikes on the external surface and enables the virus to enter the host cells by connecting and fusing with the cell membrane. The C-terminus amino acid residue of glycoprotein G, called PBM (PDZ binding motif), determines the viral pathogenesity and may manipulate different signaling pathways in the infected neurons. Rabies virus glycoprotein G has been shown to facilitate both short-term and long-term synaptic plasticities, enhances hippocampal-dependent spatial memory performance, and triggers anxious behavior in the infected rats. In this paper, we will review how the rabies virus can alter synaptic function using its glycoprotein G and how can be used for drug delivery to the central nervous system and trace neural networks.

**Keywords:** Anxiety, Memory and learning, Synaptic plasticity, Glycoprotein, Rabies virus

Please cite this article as follows:

Khoraman H, Ghassemi S, Gholami Pourbadie H, Sayyah M, A new look at the effect of rabies virus on the nervous system with emphasis on the role of viral glycoprotein. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 152-166.

[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13 ]