

بررسی برهم‌کنش احتمالی سیستم دوپامینی پوسته اکومبسنس و سیستم گلوتاماتی ناحیه پری‌لیمبیک بر فعالیت حرکتی موش صحرایی

چکیده

حاتم احمدی^{۱*}، پروین رستمی^۱
محمد رضا ذرین دست^۲
محمد ناصحی^۳
هما محسنی کوچصفهانی^۱

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی (تربیت معلم)، تهران، ایران.
۲- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی گرمسار، گرمسار، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۲

زمینه و هدف: سیستم‌های نوروترانسمیتری دوپامینی و گلوتاماتی پری‌فرونتال و هسته اکومبسنس در تنظیم فعالیت حرکتی نقش دارند. این مطالعه به بررسی برهم‌کنش سیستم دوپامینی پوسته اکومبسنس و گلوتاماتی ناحیه پری‌لیمبیک در تنظیم فعالیت حرکتی و پارامترهای مرتبط با آن می‌پردازد.

روش بررسی: هدف این تحقیق بررسی اثر برهم‌کنش تزریق دارویی در مغز بر فعالیت حرکتی و دیگر پارامترهای مرتبط با آن در موش صحرایی نر بود، به‌این‌منظور از دستگاه Open field استفاده شد که به‌صورت خودکار فعالیت حرکتی را ثبت می‌کند استفاده شد. تزریق داروها به‌صورت یک‌طرفه و درون‌مغزی صورت می‌گرفت.

یافته‌ها: تزریق دوزهای (D-AP7) آنتاگونیست گیرنده NMDA= N-methyl-D-aspartic acid، ۱، ۵، ۰/۵، ۰/۲۵) در پری‌لیمبیک طرف چپ اثری بر فعالیت حرکتی و پارامترهای مرتبط با آن ندارد. به‌علاوه، دوز مؤثر (NMDA) (۰/۹ μg/ml) در این ناحیه موجب افزایش فعالیت حرکتی (P<۰/۰۱)، اما باعث کاهش تعداد کشیدگی و آراستگی بدن نسبت به گروه کنترل می‌شود (P<۰/۰۱)، که این تغییرات با تزریق D-AP7 قبل از آن بلوک می‌شود (P<۰/۰۱). تزریق SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی) در پوسته اکومبسنس طرف چپ اثری بر پارامترهای ذکر شده ندارد. تزریق (آگونیست گیرنده D1 دوپامینی، ۴ μg/ml) در این ناحیه باعث افزایش فعالیت حرکتی شد (P<۰/۰۵)، که با تزریق SCH23390 قبل از آن مهار شد (P<۰/۰۱). تزریق دوز بی‌اثر (SCH23390، ۰/۲۵ μg/ml) در پوسته اکومبسنس طرف چپ موجب کاهش اثر NMDA در پری‌لیمبیک می‌شود (P<۰/۰۱). علاوه‌براین، به‌کارگیری دوز بی‌اثر (SKF38393) (۱ μg/ml) در این ناحیه موجب تقویت اثر دوز میانی NMDA (P<۰/۰۵) و مهار دوز بالای آن در پری‌لیمبیک شد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج بیان‌گر اثر تنظیمی سیستم دوپامینی پوسته اکومبسنس بر فعالیت حرکتی افزایش‌یافته ناشی از تحریک سیستم گلوتاماتی ناحیه پری‌لیمبیک است.

کلمات کلیدی: پوسته اکومبسنس، پری‌لیمبیک، فعالیت حرکتی، دوپامین، گلوتامات.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان شهید مفتح، نرسیده به انقلاب، دانشگاه خوارزمی (تربیت معلم)، دانشکده علوم زیستی
تلفن: ۰۲۱-۶۶۷۱۸۶۶۲
E-mail: hatam_a_4167@yahoo.com

مقدمه

D1 شامل گیرنده‌های D1 و D5 دوپامینی است. مسیر دوپامینی بخش شکمی سیستم مزوآستریاتال به‌هسته اکومبسنس و پیاز بویایی عصب‌دهی می‌دهد. آ‌آمینواسید گلوتامات نوروترانسمیتر تحریکی در بیش از ۴۰٪ از سیناپس‌های نورونی در مغز بوده که موجب تغییرات طولانی‌مدت در تحریک‌پذیری عصبی، عملکردی، ساختار سیناپس و مهاجرت نورونی می‌شود،^{۱،۲} هم‌چنین گلوتامات در تنظیم فعالیت

سیستم دوپامینی (Dopaminergic system) در بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی مرکزی از جمله رفتار حرکتی، هیجان، شناخت و تنظیم آندوکرینی نقش دارد. گیرنده‌های دوپامینی به‌طور عمده به دو نوع گیرنده‌های D1 و D2 تقسیم می‌شوند.^۱ زیرخانواده

حرکتی نقش دارد.^۵ گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) یکی از انواع گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی می‌باشد.^{۶-۸} هسته اکومبیس در استریاتوم شکمی قرار دارد، و شامل دو زیر قسمت هسته (Core) که بخش میانی و پوسته (Shell) که بخش شکمی است می‌باشد. هسته در اطراف توسط پوسته احاطه می‌شود. تحقیقات زیادی بیان‌گر نقش پوسته و مرکز اکومبیس در تنظیم فعالیت حرکتی است.^{۹-۱۱} پروجکشن نورونی تگمنتوم شکمی (Ventral tegmentum area) که به‌طور عمده دوپامینی است به هر دو بخش هسته اکومبیس و کورتکس پری‌فرونتال میانی می‌رود.^{۱۲} پری‌فرونتال میانی در شناخت، هیجان و پاداش نقشی اساسی دارد. نورون‌های بخش شکمی پری‌لیمبیک (بخشی از قشر پری‌فرونتال میانی) به‌مجاورت بخش مرکزی، بخش پشتی و میانی پوسته اکومبیس می‌رود.^{۱۳} علاوه بر ارتباطات قشری- استریاتوم، مناطق مختلفی از پری‌فرونتال میانی ورودی‌هایی را از استریاتوم دریافت می‌کند.^{۱۴}

مسیرهای خروجی پری‌فرونتال میانی در تنظیم آزادسازی دوپامین در هسته اکومبیس نقش دارد.^{۱۵} این تنظیم به‌طور مستقیم به هسته اکومبیس و یا غیرمستقیم از طریق تگمنتوم شکمی فراهم می‌شود.^{۱۶} باتوجه به نتایج تحقیقات قبلی مبنی بر اهمیت جداگانه مراکز مغزی پری‌فرونتال و هسته اکومبیس و همچنین دخالت سیستم‌های دوپامینی و گلوتاماتی در رفتار حرکتی و در عین حال پروجکشن نورونی مستقیم و یا غیرمستقیم این دو هسته روی هم، هدف از این تحقیق بررسی تداخل اثر سیستم دوپامینی D1 بخش پوسته هسته اکومبیس و سیستم گلوتاماتی بخش پری‌لیمبیک ناحیه پری‌فرونتال میانی بر رفتار حرکتی در موش صحرائی نر است.

روش بررسی

این تحقیق رفتاری در آزمایشگاه علوم اعصاب وابسته به پژوهشکده علوم شناختی تهران، سال ۱۳۹۱ انجام شد. به‌این‌منظور از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار تکثیرشده از همین آزمایشگاه در محدوده‌ی وزنی ۲۸۰-۲۵۰ استفاده شد. حیوانات به‌صورت گروه‌های هشت‌تایی در قفس‌هایی (به‌ابعاد ۴۲×۲۶×۱۵) تحت شرایط ۱۲/۱۲ ساعت سیکل روشنایی، تاریکی (روشنایی از

بعد از تشخیص نر و ماده، نرها از جنس ماده جدا و در قفس‌های جدا در شرایط آزمایشگاهی کنترل‌شده نگهداری می‌شدند. با استفاده از سرنگ انسولینی تزریق درون صفاقی ۰/۱ml از مایع بیهوشی (۵ml کتامین و ۲ml زایلزین) برحسب کیلوگرم از وزن موش‌ها بیهوش می‌شدند. سپس آن‌ها در دستگاه مخصوص جراحی (استریوتاکسی) (Stoelting Co, Illinois, USA) قرار داده می‌شد. با استفاده از اطلس Paxinos و Watson^{۱۷} و مختصات مغز رت، مشخصات پوسته اکومبیس طرف چپ و پری‌لیمبیک طرف چپ از نقطه برگما $AP=+۳/۲$ mm (قدامی - خلفی) از خط وسط $ML=+۰/۷$ mm (میانی - جانبی) از سطح حجمه $DV=-۲/۵$ mm (شکمی - پشتی) را به‌دست آورده و با استفاده از کانول‌های راهنمای با ضخامت ۲۲ گیج کانول‌گذاری صورت می‌گرفت. موش‌های جراحی‌شده در جعبه‌ای جدا از موش‌های دیگر نگهداری می‌شد. در پنج تا هفتمین روز دوره بهبودی بعد از جراحی، موش‌ها آماده تزریق و آزمون بودند. اما در طول هفته به‌منظور کاهش حداکثر استرس جانور به‌هنگام تزریق و آزمون، دوبار و هر بار به‌مدت یک دقیقه نوازش می‌شدند. حداقل نیم‌ساعت قبل از آزمون و به‌منظور آشناسدن با محیط اتاق و کاهش استرس، موش‌ها در اتاق تست قرار می‌گرفتند. روشنایی اتاق تست با استفاده از یک لامپ ۶۰ واتی تامین می‌شد. در روز اجرای آزمون ابتدا برای تزریق دارو از سر سوزن ۲۷ گیج

موردنظر قرار داده نشده بود از تحلیل‌های آماری حذف می‌شد. به‌علت این‌که داده‌ها دارای توزیع نرمالی می‌باشند، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه اثرات دوزهای مختلف هر دارو در مقایسه با گروه کنترل و از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه برای بررسی اثرات برهم‌کنش بین داروها استفاده می‌شد. بعد از معنی‌دار بودن عدد F و برای مقایسه تفاوت گروه‌های آزمایشی از آزمون *post hoc* Tukey استفاده می‌شد. برای معنی‌دار بودن تفاوت گروه‌ها مقدار معنی‌دار $P < 0.05$ ملاک قرار می‌گرفت. رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Sigma plot v11.1 صورت می‌گرفت.

یافته‌ها

آزمایش ۱: بررسی تاثیر تزریق NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ در حضور و غیاب D-AP7 بر فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر: در این آزمایش ده‌گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند، و تمام تزریق‌های دارویی در ناحیه پری‌لیمبیک چپ صورت گرفت. تحلیل واریانس یک‌طرفه و *post hoc* Tukey نشان داد که تزریق NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ موجب افزایش فعالیت حرکتی ($P < 0.01$) می‌شود (نمودار ۱)، درحالی‌که باعث کاهش تعداد کشیدگی ($P < 0.01$) و آراستگی بدن ($P < 0.01$) نسبت به گروه کنترل می‌شود (جدول ۱).

هم‌چنین نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان می‌دهد که تزریق دوزهای به‌کاررفته D-AP7 در ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ تغییری در فعالیت حرکتی (نمودار ۱)، تعداد کشیدگی بدن و پیرایش و آراستگی موش‌های مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل ایجاد نمی‌کند (جدول ۱). تحلیل واریانس دوطرفه و *post hoc* Tukey نشان داد که تزریق دوز بی‌اثر D-AP7 ($0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) در پری‌لیمبیک طرف چپ موجب کاهش فعالیت حرکتی افزایش‌یافته ناشی از تزریق دوز مؤثر NMDA ($0.9 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) ($P < 0.01$) می‌شود (نمودار ۱)، درحالی‌که فاکتور کشیدگی بدن و تعداد پیرایش و آراستگی را تغییر نمی‌دهد (جدول ۱).

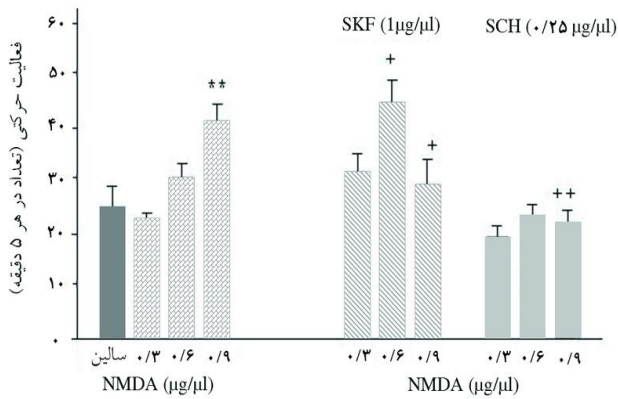
آزمایش ۲: بررسی تاثیر تزریق SKF38393 در پوسته اکومبیس طرف چپ در حضور و غیاب SCH23390 بر روی فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر: در این آزمایش ده‌گروه موش مورد آزمایش قرار

دندان پزشکی (Supa medical devices, Tehran, Iran) که طول آن ۲mm بلندتر از کانول راهنما بوده و به لوله پلاستیکی (Cat down tube) متصل به سرنگ همپلتون ($2/5 \mu\text{l}$) بود استفاده می‌شد. حجم تزریق به ترتیب برای پوسته اکومبیس و ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ 0.3 و 0.5 میکرولیتر در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه صورت می‌گرفت. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند. ۱۰ دقیقه بعد از تزریق دارو در اتاق تست، موش‌ها در دستگاه میدان باز (Open field) به‌منظور بررسی فعالیت حرکتی (Lomotor activity) و دیگر پارامترهای مرتبط با آن مورد سنجش قرار می‌گرفتند. این دستگاه از یک جعبه مکعبی روی‌باز با کف پلاستیکی مشکی و دیواره‌های شیشه‌ای پیرکس به ابعاد $50 \times 50 \times 50$ سانتی‌متر) ساخته شده است.

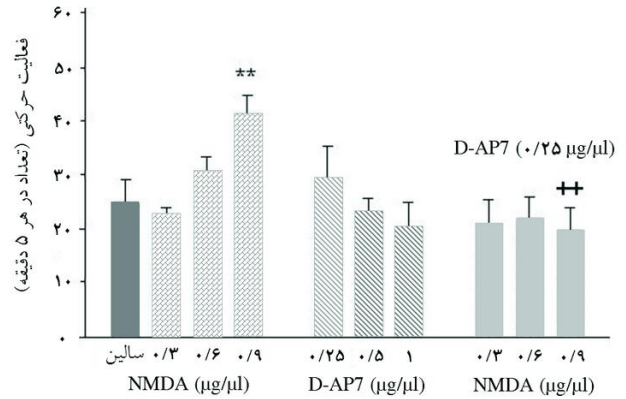
ساختار ساده، اندازه‌گیری آسان و سریع فعالیت حرکتی و هم‌چنین قابلیت استفاده گسترده از آن توسط محققین از ویژگی‌های متمایز این دستگاه است. ماهیت این تست اندازه‌گیری فعالیت حرکتی حیوان براساس تغییر از موقعیت قبلی خود به موقعیتی جدید در داخل دستگاه است، که این حرکات توسط چشم‌های نوری تعبیه‌شده در کناره‌های کف دستگاه اندازه‌گیری می‌شود. بعد از تنظیم دستگاه و قرار دادن حیوان در مرکز آن، در زمان پنج دقیقه تعداد فعالیت حرکتی در مانیتوری که به دستگاه وصل است نشان داده می‌شد. محققین مختلف استفاده از این دستگاه خودکار را برای سنجش فعالیت حرکتی از سال ۱۹۷۳ تا اکنون به‌کار گرفته‌اند.^{۱۸}

پارامترهای دیگر مرتبط با سنجش فعالیت حرکتی عبارت بود از: فاکتور کشیدگی بدن (تعداد دفعاتی که موش روی پای خود به‌صورت عمودی قرار می‌گیرد)، پیرایش و آراستگی بدن (Grooming) (تعداد دفعاتی که موش خودآرایی می‌کند) این پارامترها با مشاهده تعداد این حرکات به‌صورت دستی ثبت می‌شد.

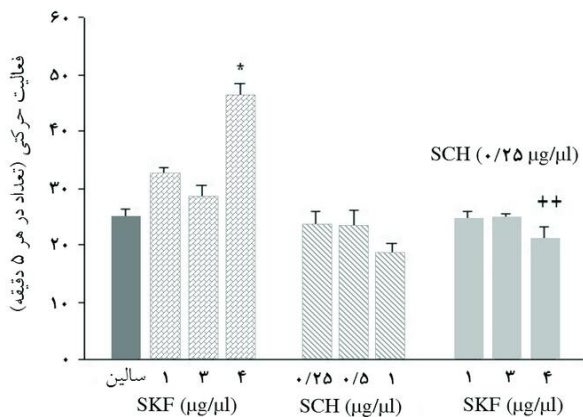
در انتهای آزمون و به‌منظور تایید تزریق‌ها، محلول متیلن‌بلو ۱٪ را با حجم 0.3 و 0.5 به ترتیب در نواحی پوسته اکومبیس و پری‌لیمبیک چپ تزریق می‌کردیم، سپس مغز حیوانات را بعد از شکافتن جمجمه در محلول فرمالدئید ۱۰٪ قرار دادیم. بعد از چند روز مغزها توسط دستگاه ویبرواسلایس در اندازه‌های ۴۰ میکرومتری برش داده می‌شد، و محل کانول‌گذاری با اطلس Paxinos و Watson مقایسه می‌شد. داده‌های مربوط به موش‌هایی که کانول‌ها به‌صورت مطلوب در مراکز



نمودار ۲: اثرات تزریق SKF38393 (آگونیست گیرنده D1 دوپامینی) در پوسته اکومبسنس طرف چپ در حضور و غیاب SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی) بر تعداد فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر * (P<0.05) در مقایسه با سالین و ++ (P<0.01) در مقایسه با گروه SKF38393 ۴ میکروگرم در یک میکرولیتر به تنهایی



نمودار ۱: اثرات تزریق N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) در ناحیه پری لیمبیک طرف چپ در حضور و غیاب D-AP7 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) بر تعداد فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر ** (P<0.01) در مقایسه با سالین و ++ (P<0.01) در مقایسه با گروه NMDA 0.9 میکروگرم در یک میکرولیتر به تنهایی



نمودار ۳: تداخل اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست‌های دوپامینی D1 در پوسته اکومبسنس طرف چپ با اثرات تزریق NMDA در ناحیه پری لیمبیک طرف چپ بر تعداد فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر ** (P<0.01) در مقایسه با سالین و ++ (P<0.01), + (P<0.05) در مقایسه با گروه NMDA 0.9 میکروگرم در یک میکرولیتر به تنهایی

جدول ۱: تداخل اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست‌های دوپامینی D1 در پوسته اکومبسنس طرف چپ با اثرات تزریق NMDA در ناحیه پری لیمبیک طرف چپ بر پارامترهای تعداد دفعات کشیدگی و آراستگی بدن در موش صحرائی نر

گروه‌ها	پارامترهای دیگر
سالین (میکرولیتر در موش)	(دوز داروی مصرفی)
	آراستگی بدن
	کشیدگی بدن
NMDA (میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.3 میکروگرم در پوسته اکومبسنس و 0.5 در پری لیمبیک
	0.3
	0.6
D-AP7 (میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.25
	0.5
	1
D-AP7 (0.25 میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.3
	0.6
	1
NMDA SKF38393 (1 میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.3
	0.6
	0.9
NMDA SCH23390 (0.25 میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.3
	0.6
	0.9
NMDA (2 میکروگرم در یک میکرولیتر)	0.3
	0.6
	0.9

* (P<0.05) ** (P<0.01) مقایسه با سالین، ++ (P<0.01) مقایسه با NMDA 0.9µg/µl به تنهایی

گرفتند. تمام تزریق‌های دارویی در پوسته اکومبسنس چپ صورت گرفت. تحلیل واریانس یک‌طرفه و post hoc Tukey نشان می‌دهد که تزریق SKF38393 در پوسته اکومبسنس طرف چپ موجب افزایش

نتایج به‌دست‌آمده از تزریق NMDA در طرف چپ این ناحیه نشان داد که این آگونیست اختصاصی گیرنده یونوتروپیکی موجب افزایش فعالیت حرکتی می‌شود، درعین‌حال که پارامترهای مرتبط با آن (تعداد کشیدگی و آراستگی بدن) را کاهش می‌دهد. اما دوزهای تزریق‌شده D-AP7 (آنتاگونیست NMDA) در این ناحیه از موش صحرائی نر بر فعالیت حرکتی و دیگر پارامترهای مرتبط با آن اثری ندارد. نتایج به‌دست‌آمده از تزریق D-AP7 بر فعالیت حرکتی با برخی از گزارش‌ها محققین قبلی هم‌خوانی ندارد. در تحقیقات گزارش‌شده که تزریق آنتاگونیست‌های NMDA به رت‌های طبیعی فعالیت حرکتی را افزایش می‌دهد.^{۲۰،۲۱} هم‌چنین تزریق D-AP5 (آنتاگونیست NMDA) به پوسته اکومبسن موجب افزایش فعالیت حرکتی می‌شود.^۵ با وجود این، تحقیقات دیگری اثرات متناقض وابسته به دوز تزریق آنتاگونیست‌های NMDA را گزارش کرده‌اند.

تزریق آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده NMDA در بخش‌های مختلف مغز موش کوچک آزمایشگاهی اثرات مختلفی دارد، به‌گونه‌ای که دوز پایین آن‌ها موجب کاهش فعالیت حرکتی و دوز بالاتر اثر ملایم تحریکی دارد.^{۲۲} تناقض و اختلاف نتایج حاضر با برخی گزارش‌های قبلی ممکن است مربوط به اثرات وابسته به دوز داروها، روش‌های مختلف آزمایشگاهی جهت سنجش فعالیت حرکتی و نیز تزریق دارو در مراکز مختلف مغزی باشد. از نتایج دیگر تحقیق، اثر کاهنده D-AP7 بر فعالیت حرکتی افزایش‌یافته ناشی از NMDA در موش‌های صحرائی است که نشان‌دهنده اثر آنتاگونیستی D-AP7 در جلوگیری از اثر NMDA در این ناحیه است. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تزریق SKF38393 (آگونیست گیرنده D1) در پوسته اکومبسن موجب افزایش فعالیت حرکتی می‌شود. نتایج مطالعه حاضر تاییدکننده بیش‌تر نتایج محققین قبلی است. تزریق سیستمیک و هم‌زمان آگونیست‌های دو گیرنده D2 و D1 بیان‌گر اثر تحریکی و هم‌افزای آن‌ها بر فعالیت حرکتی است.^{۲۳} هم‌چنین گزارش شده که تزریق حاد آگونیست D1 و آمفتامین در پوسته اکومبسن باعث افزایش فعالیت حرکتی می‌شود.^{۱۷}

Hoffman, D. C. با ارایه نتایج تحقیقات خود پیشنهاد کرد که تزریق SCH233930 (آنتاگونیست گیرنده D1) در پوسته اکومبسن طرف چپ تغییری در فعالیت حرکتی و دیگر پارامترهای مرتبط با آن در موش‌های صحرائی نر ایجاد نمی‌کند. این نتیجه نیز با گزارش‌های

فعالیت حرکتی ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل می‌شود (نمودار ۲)، درحالی‌که تعداد دفعات کشیدگی بدن و پیرایش و آراستگی تغییر معنی‌داری نکرد. هم‌چنین نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق دوزهای SCH233930 موجب عدم تغییر معنی‌دار در فعالیت حرکتی (نمودار ۲)، فاکتور کشیدگی بدن و تعداد آراستگی موش‌های مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌شود. تحلیل واریانس دوطرفه و post hoc Tukey نشان می‌دهد که تزریق دوز بی‌اثر ($0.25 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) SCH233930 در پوسته اکومبسن طرف چپ موجب کاهش فعالیت حرکتی افزایش‌یافته ناشی از تزریق دوز مؤثر ($4 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) SKF38393 می‌شود (نمودار ۲)، درحالی‌که فاکتور کشیدگی بدن و تعداد پیرایش و آراستگی را تغییر نمی‌دهد.

آزمایش ۳: بررسی تاثیر تزریق آگونیست و آنتاگونیست‌های دوپامینی D1 در پوسته اکومبسن طرف چپ بر اثرات تزریق NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ بر روی فعالیت حرکتی در موش صحرائی نر: در این آزمایش ده‌گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند. تزریق دوزهای بی‌اثر داروهای دوپامینی در پوسته اکومبسن چپ و دوزهای مختلف NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک چپ صورت گرفت. تحلیل واریانس دوطرفه و post hoc Tukey نشان می‌دهد که تزریق دوز بی‌اثر ($1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) SKF38393 در پوسته اکومبسن طرف چپ موجب تقویت اثر دوز میانی ($0.6 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) NMDA در پری‌لیمبیک روی فعالیت حرکتی شده ($P < 0.05$)، درحالی‌که اثر افزایشی دوز بالاتر آن‌را کاهش می‌دهد ($P < 0.05$) (نمودار ۳). هم‌چنین اثر این تداخل دارویی افزایش تعداد کشیدگی بدن دوز بالاتر NMDA است ($P < 0.01$)، درحالی‌که تعداد آراستگی تغییری نمی‌کند (جدول ۱). هم‌چنین تحلیل واریانس دوطرفه و post hoc Tukey نشان می‌دهد که تزریق دوز بی‌اثر SCH233930 در پوسته اکومبسن طرف چپ موجب کاهش معنی‌دار پاسخ دوز مؤثر NMDA در پری‌لیمبیک بر فعالیت حرکتی ($P < 0.01$) می‌شود (نمودار ۳)، درحالی‌که فاکتور کشیدگی بدن و تعداد آراستگی را تغییر نمی‌دهد (جدول ۱).

بحث

آیا تحریک گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی در ناحیه پری-لیمبیک می‌تواند با افزایش فعالیت حرکتی در حیوانات مرتبط باشد؟

گیرنده‌های D1 دوپامینی توسط آگونیست آن (SKF38393) در پوسته اکومبیس آزادسازی گلوتامات در این ناحیه را که با تحریک گیرنده‌های NMDA در پری‌لیمبیک موجب افزایش فعالیت حرکتی شده است زیاد کرده، اما با افزایش دوز داروها این اثر تحریکی کاهش یابد. اثر این برهم‌کنش تزریق دارویی افزایش تعداد کشیدگی بدن است، به طوری که اثر کاهشی تزریق NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک روی تعداد کشیدگی موش‌ها با تزریق SKF38393 قبل از آن افزایش می‌یابد. این نتیجه با برخی گزارشات قبلی هم‌خوانی دارد. Hall, F. S. گزارش کرد که کشیدگی بدن موش‌های جداشده از بقیه حیوانات مرتبط با افزایش فعالیت دوپامینی در هسته اکومبیس است و احتمال داد که این افزایش ممکن است نتیجه غیرمستقیم تغییرات مزمن در عملکرد گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی باشد.^{۲۷} هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که تزریق دوز بی‌اثر SCH233930 در پوسته اکومبیس طرف چپ پاسخ NMDA در پری‌لیمبیک بر فعالیت حرکتی را کاهش می‌دهد. ممکن است SCH233930 با اثر آنتاگونیستی بر گیرنده D1 باعث کاهش فعالیت حرکتی افزایش یافته ناشی از NMDA شود.

به‌طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که: ۱- فعال‌سازی گیرنده NMDA در پری‌لیمبیک فعالیت حرکتی را افزایش می‌دهد. ۲- فعال‌سازی گیرنده D1 دوپامینی در پوسته اکومبیس می‌تواند باعث افزایش فعالیت حرکتی شود. ۳- به‌نظر می‌رسد که تحریک گیرنده D1 دوپامینی در پوسته اکومبیس در تنظیم اثر افزایشی تحریک گیرنده NMDA در پری‌لیمبیک روی فعالیت حرکتی نقش دارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی برهم‌کنش احتمالی اثر سیستم دوپامینی پوسته اکومبیس با سیستم گلوتاماتی ناحیه پری‌لیمبیک بر رفتار شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی" در مقطع دکتری تخصصی رشته زیست‌شناسی، گرایش فیزیولوژی جانوری، دانشگاه تربیت معلم در سال ۱۳۹۱ می‌باشد که با حمایت پژوهشکده علوم‌شناختی تهران اجرا شده است.

قبلی هم‌خوانی دارد. تزریق درون‌صفافی وابسته به دوز SCH233930 به موش صحرایی باعث کاهش فعالیت حرکتی و تعداد کشیدگی بدن می‌شود و گیرنده D1 دوپامینی در کنترل فعالیت حرکتی و کشیدگی بدن نقش دارد.^{۲۴} در ادامه نتایج این آزمایش، تزریق دوز بی‌اثر SCH233930 بود که موجب کاهش فعالیت حرکتی افزایش‌یافته مربوط به دوز مؤثر SKF38393 شد. این نتیجه‌گیری نیز در گزارش‌های محققین قبلی آمده است. تزریق وابسته به دوز و دوطرفه SKF38393 در هسته اکومبیس موجب افزایش فعالیت حرکتی می‌شود که اثر آن با تزریق SCH233930 متوقف می‌شود.^{۲۵}

تعدادی از تحقیقات قبلی برهم‌کنش پری‌فرونتال میانی و مرکز اکومبیس در تنظیم فعالیت حرکتی را نشان داده‌اند. ورودی نورونی گلوتاماتی به‌طور عمده از نواحی قشر پری‌فرونتال، هیپوکامپ و آمیگدال در ناحیه مرکزی هسته اکومبیس در برهم‌کنش با نورون‌های دوپامینی در تنظیم فعالیت حرکتی نقش دارد.^{۲۶}

تزریق Carboxypiperazin-Propyl-Phosphonic acid (CPP) به عنوان آنتاگونیست اختصاصی NMDA در پری‌فرونتال میانی موجب آزادسازی بیش‌تر دوپامین در هسته اکومبیس و فعالیت حرکتی بیش‌تر موش‌های صحرایی می‌شود که این اثر به‌احتمال از طریق افزایش خروجی گلوتاماتی پری‌فرونتال به هسته اکومبیس باشد.^{۱۵}

نتایج داده‌های تحقیق حاضر از بررسی تداخل تزریق SKF38393 در پوسته اکومبیس و NMDA در پری‌لیمبیک طرف چپ بر فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی نشان می‌دهد که دوز بی‌اثر تزریق SKF38393 در پوسته اکومبیس باعث تقویت اثر دوز میانی NMDA در پری‌لیمبیک طرف چپ شده، درحالی‌که اثر دوز بالای NMDA در این ناحیه بر فعالیت حرکتی را کاهش می‌دهد.

این نتایج نشان‌دهنده برهم‌کنش وابسته به دوز این دو سیستم نوروترانسمیتری بر فعالیت حرکتی است، به طوری‌که افزایش دوز این دو دارو اثر کاهشی بر فعالیت حرکتی دارد. ممکن است تحریک

References

1. Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979;277(5692):93-6.
2. Feldman DS, Buccafusco JJ. Spinal muscarinic, glutamatergic and GABAergic receptor systems in cardiovascular regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(1):274-83.
3. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 2003;140(1-2):1-47.
4. Carre GP, Harley CW. Glutamatergic activation of the medial septum complex: an enhancement of the dentate gyrus population spike and accompanying EEG and unit changes. *Brain Res* 2000; 861(1):16-25.

5. Pulvirenti L, Berrier R, Kreifeldt M, Koob GF. Modulation of locomotor activity by NMDA receptors in the nucleus accumbens core and shell regions of the rat. *Brain Res* 1994;664(1-2):231-6.
6. Gibbs ME, O'Dowd BS, Hertz L, Robinson SR, Sedman GL, Ng KT. Inhibition of glutamine synthetase activity prevents memory consolidation. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;4(1):57-64.
7. Mikami A, Masuoka T, Yasuda M, Yamamoto Y, Kamei C. Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu(1) receptors. *Eur J Pharmacol* 2007;575(1-3):82-6.
8. Jafari-Sabet M. NMDA receptor blockers prevents the facilitatory effects of post-training intra-dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Behav Brain Res* 2006;169(1):120-7.
9. Pothuizen HH, Jongen-Rêlo AL, Feldon J. The effects of temporary inactivation of the core and the shell subregions of the nucleus accumbens on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and activity in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(4):683-96.
10. Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Excitotoxic lesions of the core and shell subregions of the nucleus accumbens differentially disrupt body weight regulation and motor activity in rat. *Brain Res Bull* 1995;38(6):551-9.
11. Riedel G, Harrington NR, Hall G, Macphail EM. Nucleus accumbens lesions impair context, but not cue, conditioning in rats. *Neuroreport* 1997;8(11):2477-81.
12. Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. *Curr Neuropharmacol* 2006;4(4):277-91.
13. Ding DC, Gabbott PL, Totterdell S. Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. *Brain Res* 2001;917(1):81-9.
14. Groenewegen HJ, Galis-de Graaf Y, Smeets WJ. Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. *J Chem Neuroanat* 1999;16(3):167-85.
15. Del Arco A, Mora F. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90(2):226-35.
16. Doherty M, Gratton A. Differential involvement of ventral tegmental GABA(A) and GABA(B) receptors in the regulation of the nucleus accumbens dopamine response to stress. *Brain Res* 2007;1150:62-8.
17. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 6th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2007.
18. Heidbreder C, Feldon J. Amphetamine-induced neurochemical and locomotor responses are expressed differentially across the antero-posterior axis of the core and shell subterritories of the nucleus accumbens. *Synapse* 1998;29(4):310-22.
19. Plaznik A, Stefanski R, Kostowski W. Interaction between accumbens D1 and D2 receptors regulating rat locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(4):558-62.
20. Hargreaves EL, Cain DP. Hyperactivity, hyper-reactivity, and sensorimotor deficits induced by low doses of the N-methyl-D-aspartate non-competitive channel blocker MK801. *Behav Brain Res* 1992;47(1):23-33.
21. Liljequist S, Ossowska K, Grabowska-Andén M, Andén NE. Effect of the NMDA receptor antagonist, MK-801, on locomotor activity and on the metabolism of dopamine in various brain areas of mice. *Eur J Pharmacol* 1991;195(1):55-61.
22. Liljequist S. Genetic differences in the effects of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104(1):17-21.
23. Arnt J. Behavioural stimulation is induced by separate dopamine D-1 and D-2 receptor sites in reserpine-pretreated but not in normal rats. *Eur J Pharmacol* 1985;113(1):79-88.
24. Hoffman DC, Beninger RJ. The D1 dopamine receptor antagonist, SCH 23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22(2):341-2.
25. Dreher JK, Jackson DM. Role of D1 and D2 dopamine receptors in mediating locomotor activity elicited from the nucleus accumbens of rats. *Brain Res* 1989;487(2):267-77.
26. Meredith GE, Pennartz CM, Groenewegen HJ. The cellular framework for chemical signalling in the nucleus accumbens. *Prog Brain Res* 1993;99:3-24.
27. Hall FS, Ghaed S, Pert A, Xing G. The effects of isolation rearing on glutamate receptor NMDAR1A mRNA expression determined by in situ hybridization in Fawn hooded and Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73(1):185-91.

The possible interaction of dopamine system in nucleus accumbens shell and glutamate system of prelimbic region on locomotor activity in rat

Abstract

Received: February 16, 2013 Accepted: March 02, 2013

Hatam Ahmadi Ph.D.^{1*}
Parvin Rostami Ph.D.¹
Mohammad Reza Zarrindast
Ph.D.²
Mohammad Nasehi Ph.D.³
Homa Mohseni Kochesfehiani
Ph.D.¹

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Kharazmi (Tarbiat Moalem) University, Tehran, Iran.

2- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azad University, Garmzar Branch, Semnan, Iran.

Background: Nucleus accumbens (NAc) and prefrontal cortex (PFC) dopaminergic and glutamatergic systems are involved in regulating of locomotor activity behaviors. This study has investigated the interaction of NAc shell dopaminergic system and prelimbic glutamatergic systems in regulating locomotor activity and related parameters.

Methods: The aim of this study was the effect the drugs injection interaction in the brain of male Wistar rats on locomotor activity and related parameters, in the order of this purpose, open field apparatus that automatically recorded locomotor activity was employed. Unilateral intra-cerebral injection of drugs was done.

Results: Unilateral intra-prelimbic injection of D-AP7 (N-methyl-D-aspartic acid=NMDA receptor antagonist; 0.25, 0.5 and 1 μ g/ μ l) did not alter locomotor activity behaviors. However, infusion of NMDA (0.9 μ g/ μ l) in this region increased locomotor activity ($P<0.01$), whereas decreased rearing ($P<0.01$) and grooming ($P<0.01$) which was blocked by D-AP7 (0.25 μ g/ μ l) ($P<0.01$). Moreover, unilateral infusion of SCH23390 (dopamine D1 receptor antagonist; 0.25, 0.5 and 1 μ g/ μ l) into the left NAc shell did not alter locomotor activity. However, injection of SKF38393 (dopamine D1 receptor agonist; 4 μ g/ μ l) into the left NAc shell increased locomotor activity ($P<0.05$) which was blocked by SCH23390 (0.25 μ g/ μ l) ($P<0.01$). Furthermore, the subthreshold dose infusion of SCH23390 (0.25 μ g/ μ l) into the left NAc shell reduced the effect of intra- prelimbic NMDA on locomotor activity ($P<0.01$). In addition, intra-NAc shell administration of the subthreshold dose of SKF38393 (1 μ g/ μ l) potentiated the middle dose ($P<0.05$), whereas decreased the higher dose of intra-left prelimbic NMDA response ($P<0.05$) on locomotor activity.

Conclusion: The results suggested a modulatory effect of the NAc shell dopaminergic system on increased locomotor activity by activating glutamate system in prelimbic.

Keywords: Dopamine, glutamate, locomotor activity, nucleus accumbens shell, prelimbic.

* Corresponding author: Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Kharazmi (Tarbiat Moalem) University, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66718662
E-mail: hatam_a_4167@yahoo.com