Qom University of Medical Sciences Journal

March 2022. Volume 15. Number 12

Research Paper

Effect of NeuroAid Supplement on the NR1 and NR2 Protein Levels in Prefrontal Cortex and Striatum of Male Rats With Total Sleep Deprivation

Arezo Naserkheil[1], *Hamed Zarei[2], Mohammad Nasehi[3]

1. Depattment of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Pishva, Iran.
2. Department of Biology, Faculty of Basic Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Cognitive and Neuroscience Research Center (CNRC), Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Naserkheil A, Zarei H, Nasehi M. [Effect of NeuroAid Supplement on the NR1 and NR2 Protein Levels in Prefrontal Cortex and Striatum of Male Rats With Total Sleep Deprivation (Persian)]. Qom University of Medical Sciences Journal. 2022; 15(12):816-825. https://doi.org/10.32598/qums.15.12.2550.1

https://doi.org/10.32598/qums.15.12.2550.1

CC BY NC

Received: 07 Jan 2022

Accepted: 23 Jan 2022

Available Online: 01 Mar 2022

Keywords:
Total sleep deprivation; NeuroAid; N-Methyl-D-aspartate; NR1, NR2

ABSTRACT

Background and Objectives Sleep deprivation has negative effects on consciousness and performance. N-methyl-D-aspartate receptors are a subset of glutamate receptors consisting of subunits NR1 and NR2. In the present study, the effect of a traditional Chinese medicine supplement called NeuroAid on the levels of NR1 and NR2 proteins in the striatum and prefrontal cortex of rat under total sleep deprivation (TSD) was evaluated.

Methods ats were randomly divided into four groups of control (n=5), sham (n=5), TSD (n=5), TSD + supplementation (n=5) and sham + supplemention (n=5). After 24 hours of testing, the prefrontal cortex and striatum of the rats were removed and the levels of NR1 and NR2 proteins were assessed by Western blotting. Differences between protein levels were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) and t-test.

Results TSD reduced the expression of both NR1 and NR2 proteins in the striatum and prefrontal cortex of rats. There was no significant difference in the expression of any proteins in the two regions of sham group compared to the control rats. Two intraperitoneal injections of 0.8 mg/kg NeuroAid significantly increased the expression of both proteins in both regions compared to the TSD group. In the sham + supplemention group, the expression of both proteins in the two regions increased significantly compared to the sham group.

Conclusion The use of NeuroAid supplement can increase the levels of NR1 and NR2 proteins in rats with TSD.

Corresponding Author:
Hamed Zarei, PhD
Address: Department of Biology, Faculty of Basic Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
Tel: +98 (912) 9263500
E-Mail: h.zarei@iautmu.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر نوروئید بر سطح NR1 و NR2 به دنبال محرومیت از کل خواب در رت

آرزو ناصرخیل[۱]، *حامد زارعی[۲]، محمد ناصحی[۳]

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین (پیشوا)، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران.
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شناخت، علوم‌پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Naserkheil A, Zarei H, Nasehi M. [Effect of NeuroAid Supplement on the NR1 and NR2 Protein Levels in Prefrontal Cortex and Striatum of Male Rats With Total Sleep Deprivation (Persian)]. Qom University of Medical Sciences Journal. 2022; 15(12):816-825. https://doi.org/10.32598/qums.15.12.2550.1

https://doi.org/10.32598/qums.15.12.2550.1

تاریخ دریافت: ۱۷ دی ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۳ بهمن ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۱۰ اسفند ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف محرومیت از خواب بر هوشیاری و عملکرد اثرات منفی دارد. گیرنده‌های گیرنده‌های N-متیل-D-آسپارتات زیردسته‌ای از گیرنده‌های گلوتامات متشکل از زیرواحد NR1 و NR2 هستند. در مطالعه حاضر تأثیر مکمل دارویی نوروئید بر سطح پروتئین‌های NR1 و NR2 در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی رَت‌های تحت استرس محرومیت از خواب با روش وسترن بلات ارزیابی شد.

روش بررسی رَت‌ها در ۵ گروه ۵تایی کنترل، آزمایش، محرومیت از خواب، محرومیت از خواب همراه با داروی نوروئید و آزمایش همراه با نوروئید تقسیم شدند. پس از آزمایش ۲۴ساعته سطح پروتئین‌های NR1 و NR2 در نواحی قشر پیش‌پیشانی و استریاتوم با روش وسترن بلات بررسی شد. اختلافات بین سطوح پروتئین‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه آنووا و تی ارزیابی شد.

یافته‌ها بی‌خوابی موجب کاهش بیان هر دو زیرواحد NR1 و NR2 در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی رَت‌های تحت استرس بی‌خوابی می‌شود. در میزان بیان هر دو زیرواحد در هر دو ناحیه رَت‌های آزمایش در مقایسه با رَت‌های گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده نشد. ۲ نوبت تزریق درون‌صفاقی دُز ۰/۸ میلی‌گرم بر وزن بدن دارو موجب افزایش معنادار میزان بیان هر دو زیرواحد در هر دو ناحیه در مقایسه با گروه محرومیت از خواب می‌شود. در گروه آزمایش همراه با داروی نوروئید میزان بیان هر دو زیرواحد در این نواحی در مقایسه با گروه آزمایش افزایش معناداری داشته است.

نتیجه‌گیری استفاده از داروی نوروئید می‌تواند با افزایش سطح پروتئین‌های NR1 و NR2، عوارض مرتبط با کاهش سطح این پروتئین‌ها به‌دنبال محرومیت از خواب را بهبود بخشد.

کلیدواژه‌ها:
گیرنده N-متیل-D-آسپارتات، محرومیت از خواب، نوروئید، NR1، NR2

* **نویسنده مسئول:**
دکتر حامد زارعی
نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی.
تلفن: ۶۱۰۶۱۱۱۱ (۲۱) ۹۸+
رایانامه: h.zarei@iautmu.ac.ir

مقدمه

خواب ترکیب پیچیده‌ای از مجموعه فرایندهای فیزیولوژیکی و رفتاری است. خوابیدن معمولاً با استراحت وضعی، سکون رفتاری، چشم‌های بسته و برخی شاخص‌های دیگر همراه است [۱]. علاوه‌براین، هنگام خواب نوعی بیهوشی ایجاد می‌شود و تغییرات قابل‌توجهی در فعالیت الکتریکی مغز رخ می‌دهد [۲]. افراد به خوابِ با مدت و عمق کافی و همچنین به‌صورت پیوسته و بدون اختلال برای دست‌یابی به سطح مناسبی از توجه و عملکرد شناختی هنگام بیداری نیاز دارند [۳].

محرومیت از خواب[1] به معنای کاهش مدت زمان خواب برای افزایش مدت زمان بیداری است. محرومیت طولانی‌مدت از خواب بر عملکردهای شناختی، دقت و تمرکز، یادگیری و حافظه‌کاری اثرات منفی داشته و با واکنش‌پذیری عصبی بیش از اندازه ارتباط دارد و باعث کاهش بهره‌وری در محل کار شده و سلامت شخصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴]. تخمین زده می‌شود که حدود ۲۰ درصد از جمعیت دچار محرومیت از خواب هستند [۵].

گلوتامات اصلی‌ترین انتقال‌دهنده شیمیایی در سیستم عصبی مرکزی پستانداران محسوب می‌شود. سیگنالینگ گلوتامات برای بقا و عملکرد طبیعی سیستم عصبی و بسیاری از پاسخ‌های رفتاری ضروری به محرک‌های محیطی نیاز دارد [۶]. گیرنده‌های N–متیل–D–آسپارتات[2] زیردسته‌ای از گیرنده‌های گلوتامات هستند که برای فعال‌سازی به اتصال هم‌زمان گلوتامات و دپلاریزاسیون پس‌سیناپسی نیاز دارند [۷].

از شناخته‌شده‌ترین ویژگی‌های پاسخ‌های گیرنده‌های N–متیل–D–آسپارتات سیناپسی می‌توان به افزایش آرام، طولانی‌مدت بودن، محتوای بالای Ca^{2+} و حساسیت شدید به مهار وابسته به ولتاژ اشاره کرد [۸]. برای تشکیل یک کمپلکس گیرنده عملکردی، زیرواحد NR1 با یکی از چهار نوع زیرواحد (NR2A ،NR2B ،NR2C ،NR2D) NR2 یک کمپلکس تترامر را تشکیل می‌دهد [۹].

زیرواحدهای NR3 می‌توانند تنها با NR1 اتصال یافته و یک گیرنده گلیسین دارای عملکرد ایجاد کنند. بیشتر گیرنده‌های N–متیل–D–آسپارتات از یک زیرواحد NR1 و یک یا چند زیرواحد NR2 ساخته شده‌اند. زیرواحد NR2A و 2B اصلی‌ترین و فراوان‌ترین زیرواحد NR2 هستند. زیرواحد NR2C تا حد زیادی به مخچه محدود شده و NR2D در اوایل رشد به شدت بیان می‌شود. NR2B زیرواحد اصلی در دوره اولیه زندگی یک نورون است، درحالی‌که NR2A در مراحل بعدی غالب است.

بنابراین تغییر NR2B به 2A موجب تبدیل یک سیناپس از حالت بسیار متغیر به حالت کمتر متغیر می‌شود. اختلال در زیرواحد NR2A باعث نقص در برخی از آزمون‌های یادگیری می‌شود. حیواناتی که NR2B بیشتری تولید می‌کنند، توانایی‌های بالاتری در یادگیری و حافظه را در عملکردهای رفتاری خود نشان می‌دهند [۱۰]. اختلال در عملکرد NMDAR که به‌دلیل تغییر در بیان، انتقال یا عدم قرارگیری در جایگاه مناسب زیرواحدها رخ می‌دهد، می‌تواند در بروز اختلالات عصبی و روان‌پزشکی نقش داشته باشد [۷].

استریاتوم در گانگلیون‌های قاعده‌ای زیر قشر مغز قدامی است و عملکرد مهمی در سیستم‌های حرکتی و پاداش دارد [۱۱]. قشر پیش‌پیشانی نیز بخشی از قشر مغز است که قسمت جلوی لوب پیشانی را می‌پوشاند. این بخش در عملکردهای اجرایی مانند برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری، حافظه کوتاه‌مدت، بیان شخصیت، تعدیل رفتار اجتماعی و کنترل جنبه‌های خاصی از گفتار و زبان نقش دارد [۱۲].

نوروئید یا MLC601 (NeuroAiD, Moleac Pte. Ltd., Sin-gapore) یک داروی طب سنتی چینی است که پس از ارزیابی در آزمایشات بالینی در چین در سال ۲۰۰۱ توسط سازمان غذا و داروی سینو به‌عنوان دارویی برای تسهیل بهبود پس از سکته مغزی ثبت شد [۱۳]. این ترکیب از ۹ ترکیب گیاهی و ۵ ترکیب حیوانی ساخته شده است. این دارو در حال حاضر در چندین کشور آسیایی و خاورمیانه برای درمان بیماران سکته مغزی استفاده می‌شود. در اروپا، فرمولاسیون ساده (MLC901) متشکل از ۹ جزء گیاهی موجود است. به‌نظر نمی‌رسد که این دارو عوارض جانبی قابل‌توجهی داشته باشد [۱۴].

با توجه به نقشی که خواب در حافظه و یادگیری دارد و از طرفی کاهش ساخت پروتئین‌های لازم برای حمایت از انعطاف‌پذیری عصبی به‌دنبال محرومیت از خواب، در این مطالعه تأثیر مکمل دارویی نوروئید در سطح بیان پروتئین‌های NR2 وNR1 در نواحی قشر پیش‌پیشانی و استریاتوم در رَت‌های محروم از خواب ارزیابی شده است.

روش بررسی

مطالعه حاضر با استفاده از ۲۵ سر رَت صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۳۰ گرم و مطابق با موازین جهانی حمایت از حیوانات انجام شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد به‌صورت دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ساعته (روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری شدند. علاوه‌براین، در تمام مدت نگهداری به جز زمان آزمایش رَت‌ها به‌صورت آزادانه به غذای فشرده‌شده مخصوص و آب دسترسی داشتند. رَت‌ها به‌صورت تصادفی در ۵ گروه زیر تقسیم شدند.

1. Sleep Deprivation (SD)
2. NMDAR

گروه کنترل هیچ‌گونه تیماری دریافت نکرد. گروه آزمایش در دستگاه محرومیت از خواب خاموش قرار گرفته و به جای داروی نوروئید، محلول نرمال سالین دریافت کرد. گروه محرومیت از خواب ۲۴ ساعت در دستگاه محرومیت از خواب قرار داده شد. گروه آزمایش با دریافت نوروئید در دستگاه محرومیت از خواب خاموش قرار گرفته و داروی نوروئید (۰/۸ میلی‌گرم نوروئید به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سالین) به‌صورت تزریق درون‌صفاقی و در ۲ نوبت، ۱ بار قبل از ورود رَت‌ها به دستگاه محرومیت از خواب کامل و بار دیگر ۸ ساعت پس از قرارگیری دریافت کرد. گروه محرومیت از خواب با دریافت نوروئید، علاوه بر محرومیت ۲۴ساعته از خواب، داروی نوروئید دریافت کرد.

برای بررسی تغییرات سطح پروتئین‌های NR1 و NR2، ابتدا نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی مغز رَت‌های آزمایش‌شده جدا شد. سپس درون ویال‌های مخصوص به اندازه ۴ برابر وزن نمونه‌های مغز بافر لیزکننده (جدول شماره ۱) ریخته شد. ویال‌های حاوی نمونه بافتی و بافر لیزکننده در هموژنایزر دور ۳۰۰۰ rpm در ۱ دقیقه هموژن شد. بافت هموژن‌شده به‌مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و در دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. مایع شفاف بالایی که حاوی پروتئین جداشده است تا زمان انجام آزمایشات در فریزر منهای ۲۰ درجه نگهداری شد. غلظت پروتئین موجود در هر نمونه با دستگاه پیکودراپ ۶۰ میکروگرم تعیین شد.

در ادامه از تکنیک وسترن بلات برای شناسایی کیفی و کمّی پروتئین‌های NR2، NR1 در محلول پروتئینی جداشده از بافت مغزی استفاده شد. از پروتئین β-actin به‌عنوان کنترل داخلی در تکنیک وسترن بلات استفاده شد. آنالیز و دانسیتومتری عکس‌های وسترن بلات و باندهای پروتئینی با برنامه رایانه‌ای ImageJ انجام شد.

اختلافات بین سطوح پروتئین‌های موردنظر در نمونه‌ها براساس آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه آنووا و آزمون تی تجزیه‌وتحلیل شد. معنادار بودن اختلافات در سطوح P<۰/۰۵، P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۰۱ بررسی شد.

یافته‌ها

میزان بیان نسبی ژن NR1 در سطح پروتئین در ناحیه قشر پیش‌پیشانی در تصویر شماره ۱-الف نشان داده شده‌است. با توجه به این نتایج سطح پروتئین NR1 در گروه آزمایش همراه با نوروئید نسبت به گروه آزمایش ۱/۵ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱). علاوه‌براین، سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب همراه با نوروئید نسبت به محرومیت از خواب میزان ۱/۶ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱).

بااین‌حال، بین میزان بیان ژن NR1 در سطح پروتئین در گروه آزمایش نسبت به کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد (۱ درصد کاهش). این در حالی است که در گروه محرومیت از خواب نسبت به کنترل کاهش (۲۰ درصد) در بیان ژن NR1 در سطح پروتئین مشاهده می‌شود. سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه آزمایش ۱۹/۲ درصد کاهش داشته‌است.

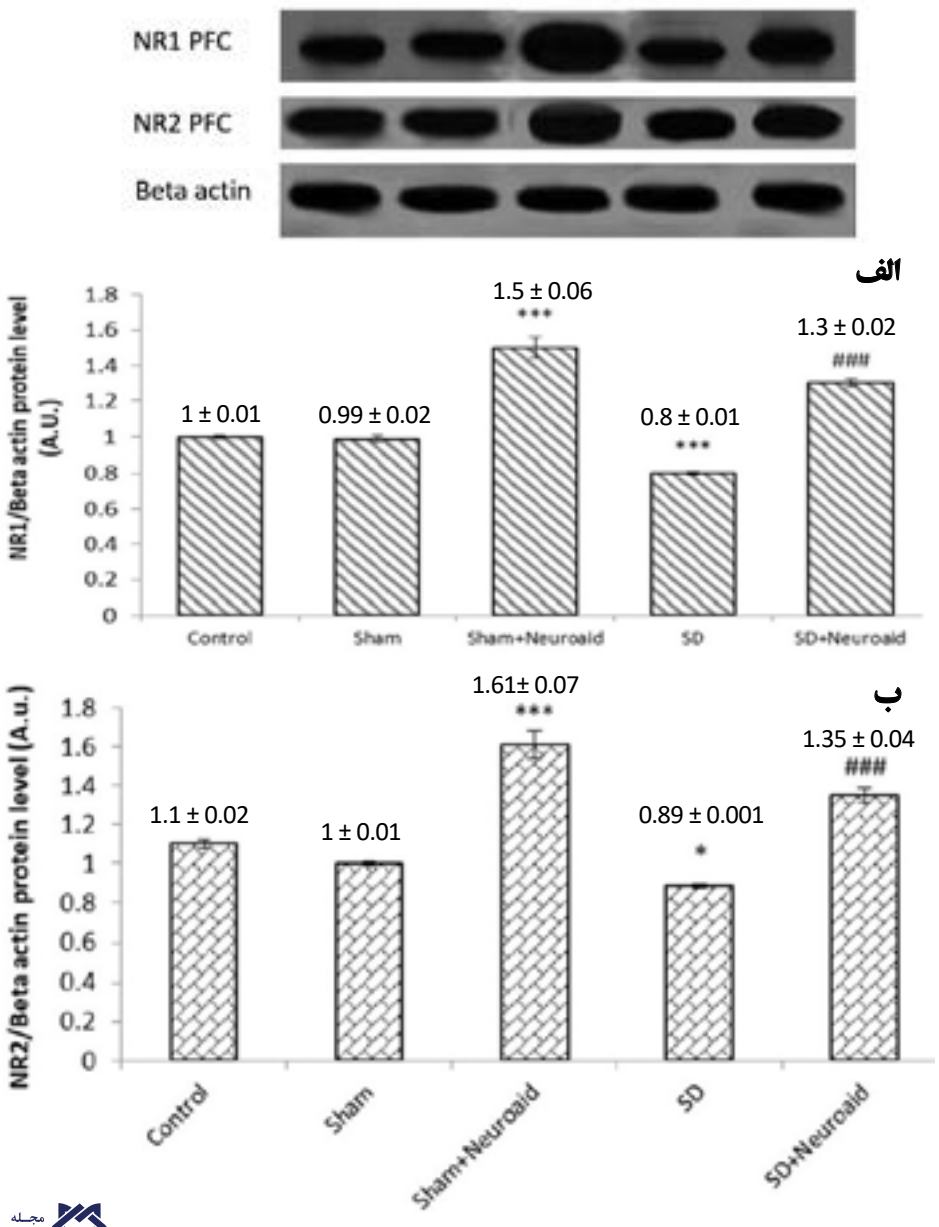
میزان بیان نسبی ژن NR1 در سطح پروتئین در ناحیه استریاتوم گروه‌های موردمطالعه در تصویر شماره ۱-ب نشان داده شده‌است. طبق نتایج به‌دست‌آمده در ناحیه استریاتوم سطح پروتئین NR1 در گروه آزمایش همراه با نوروئید نسبت به گروه آزمایش ۱/۴ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱).

سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب همراه با نوروئید نسبت به گروه محرومیت از خواب میزان ۱/۵ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱). اختلاف معناداری بین میزان بیان ژن NR1 در سطح پروتئین در ناحیه استریاتوم گروه‌های کنترل و آزمایش مشاهده نمی‌شود (۲ درصد کاهش). سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل ۲۱ درصد کاهش و در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه آزمایش سطح این پروتئین ۱۹/۳ درصد کاهش داشته‌است (P<۰/۰۰۱).

میزان بیان نسبی ژن NR2 در سطح پروتئین در ناحیه قشر پیش‌پیشانی گروه‌های موردنظر در تصویر شماره ۲-الف نشان داده شده‌است. با توجه به نتایج، سطح پروتئین NR2 در ناحیه قشر پیش‌پیشانی در گروه آزمایش همراه با نوروئید نسبت به گروه آزمایش ۱/۶ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱).

علاوه‌براین، سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب همراه با نوروئید نسبت به گروه محرومیت از خواب میزان ۱/۵ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱). با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از آنالیزهای آماری اختلاف معناداری بین گروه کنترل و آزمایش مشاهده نمی‌شود (۹/۰۹ درصد کاهش). این در حالی است که میزان بیان این ژن در سطح پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه شم کاهش معناداری (۱۱ درصد) داشت (P<۰/۰۰۱).

سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل ۱۹/۹ درصد کاهش داشته‌است. نتایج بررسی تغییر در بیان ژن NR2 در سطح پروتئین در ناحیه استریاتوم در گروه‌های مورد مطالعه در تصویر شماره ۲-ب نشان داده شده‌است. با توجه به این نتایج، سطح پروتئین NR2 در ناحیه استریاتوم در گروه آزمایش همراه با نوروئید نسبت به گروه آزمایش ۱/۵ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱).

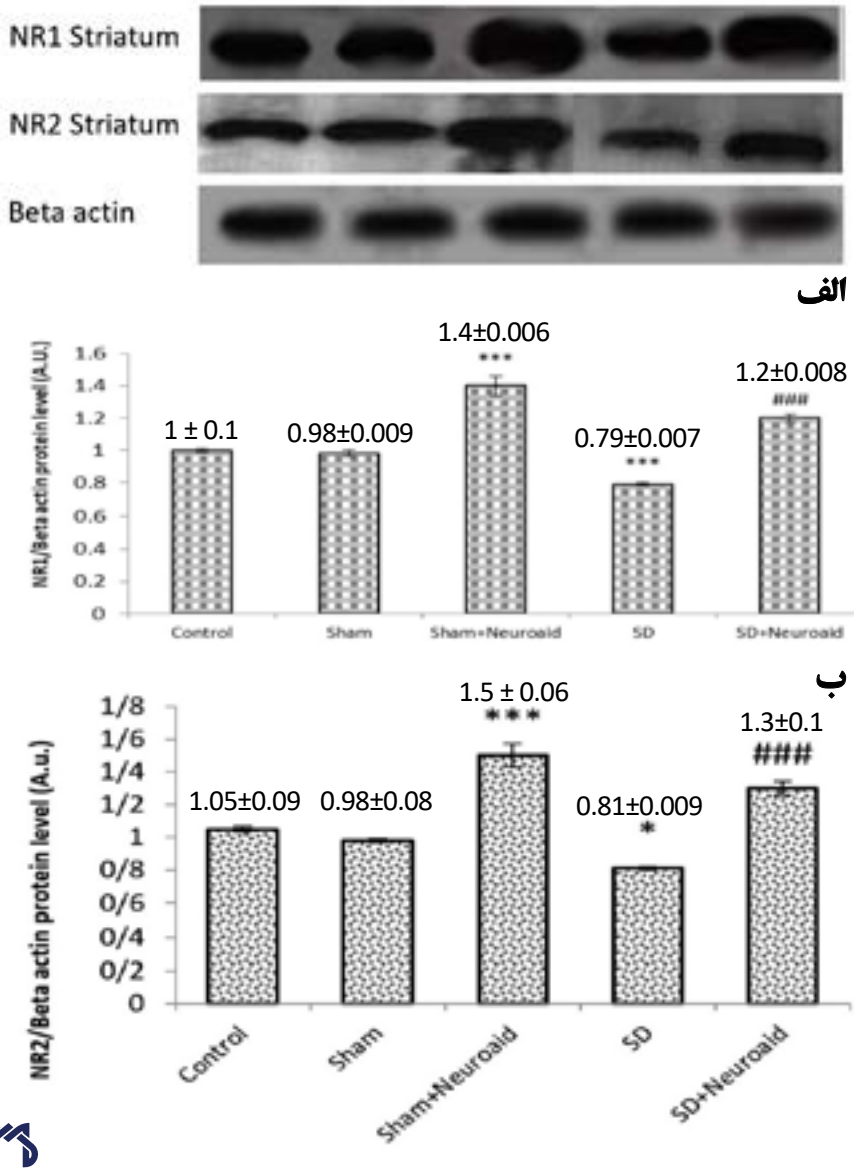


تصویر ۱. تصویر باندهای پروتئینی ظاهرشده در وسترن بلات و تصویر میزان بیان نسبی ژن NR1 (الف) و NR2 (ب) در سطح پروتئین در ناحیه قشر پیش‌پیشانی. نماد * و ### به‌ترتیب نشان‌دهنده اختلافات معنادار نسبت به گروه آزمایش و محرومیت از خواب است.

علاوه‌براین، سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب همراه با نوروئید نسبت به گروه محرومیت از خواب میزان ۱/۶ برابر افزایش داشت (P<۰/۰۰۱). اختلاف معناداری بین گروه کنترل و آزمایش مشاهده نمی‌شود (۶/۶۷ درصد کاهش). میزان بیان این ژن در سطح پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه آزمایش کاهش (۱۷/۳ درصد) مشاهده می‌شود (P<۰/۰۰۱). سطح این پروتئین در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل ۲۲/۶ درصد کاهش داشته‌است.

بحث

محرومیت از خواب بر هوشیاری و عملکرد دارد و به همین دلیل فرایندهای عصبی شناختی، روانی و رفتاری فرد را با خطر مواجهه می‌کند. پیامدهای مضر محرومیت از خواب مزمن می‌تواند به‌صورت خواب‌آلودگی، کاهش هوشیاری، مشکلات ارتباطی و اختلال شناختی بروز کند. یکی از مهم‌ترین اثرات محرومیت از خواب بروز اختلال در اشکال مختلف یادگیری در انسان و حیوانات است. در مطالعه حاضر، تأثیر نوعی مکمل دارویی طب سنتی چینی به نام نوروئید بر میزان بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی



تصویر ۲. تصویر باندهای پروتئینی ظاهرشده در وسترن بلات و تصویر میزان بیان نسبی ژن **NR1** (الف) و **NR2** (ب) در سطح پروتئین در ناحیه استریاتوم. نماد * و ### به‌ترتیب نشان‌دهنده اختلاف معنادار نسبت به گروه آزمایش و محرومیت از خواب است.

رَت‌های تحت استرس محرومیت از خواب با روش وسترن بلات ارزیابی شد.

براساس نتایج به‌دست‌آمده، بی‌خوابی موجب کاهش سطح بیان هر دو زیرواحد NR1 و NR2 در سطح پروتئین در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی رَت‌های تحت استرس بی‌خوابی ۲۴ساعته می‌شود. اختلاف معناداری در میزان بیان هر دو زیرواحد در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی رَت‌های آزمایش در مقایسه با رَت‌های گروه کنترل مشاهده نشد. این نتیجه نشان می‌دهد استرس دستگاه القای محرومیت از خواب بر میزان بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی معنادار نیست. بنابراین اختلاف معنادار مشاهده‌شده در گروه محرومیت از خواب تنها ناشی از محرومیت از خواب است.

نتایج مطالعه هریسون و همکاران نشان می‌دهد ۳۶ ساعت محرومیت از خواب در بزرگسالان جوان تغییراتی را در قشر پیش‌پیشانی مغز القا می‌کند که مشابه قشر پیش‌پیشانی در افراد عادی در سن ۶۰ سالگی است [۱۵]. استریاتوم بزرگ‌ترین ساختار مغزی زیرقشری هسته‌های قاعده‌ای است [۱۶]. نواحی استریاتوم و گلوبوس پالیدوس در کنترل خواب و بیداری اهمیت دارند [۱۷].

نتایج مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که از دست دادن خواب سطوح بیان نسبی گیرنده‌های آلفا-آمینو-۳-هیدروکسی

۵-متیل ۴- ایزوکسازول پروپیونیک اسید[3] و NMDA را تغییر داده و بر قدرت سیناپسی و ظرفیت انعطاف‌پذیری اثر می‌گذارد و تاحدی موجب اختلال در حافظه فضایی می‌شود [۱۸]. پیشرفت خواب تا حدی از طریق فسفوریلاسیون زیرواحد NR2B گیرنده N-متیل-D-آسپارتات می‌شود [۱۹]. به‌همین‌ترتیب، کمبود خواب باعث کاهش بیان زیرواحد GRM1 از زیرواحدهای ضروری گیرنده N-متیل-D-آسپارتات در سطح سلول‌های هیپوکامپ می‌شود. به‌این‌ترتیب، جریان گیرنده N-متیل-D-آسپارتات را کاهش می‌دهد و به‌دنبال آن پتانسل طولانی‌مدت[4] و محرومیت طولانی‌مدت[5] وابسته به گیرنده N-متیل-D-آسپارتات را مختل می‌کند [۲۰].

در مقایسه، آزمایشات دارویی در سایر سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی (برای مثال، گاما-آمینوبوتریک اسید، ۵-هیدروکسی تریپتامین، هیستامین، ملاتونین) بر خواب EEG و حافظه اثرات کمتری دارند. بنابراین تسهیل فعالیت گیرنده N-متیل-D-آسپارتات احتمالاً باعث تقویت حافظه از طریق تسهیل خواب در مرحله حرکات سریع چشم[6] و غیر حرکات سریع چشم[7] می‌شود، درحالی‌که مهار فعالیت گیرنده N-متیل-D-آسپارتات اثرات معکوسی دارد [۲۱]. نتایج مطالعه‌ای که توسط چن و همکاران انجام شد نیز نشان داد ۲۴ ساعت محرومیت از خواب در رَت‌ها به اختلال در حافظه زمینه‌ای و پتانسل طولانی‌مدت وابسته به هیپوکامپ منجر می‌شود و به‌طور غیرمنتظره‌ای در کاهش بیان زیرواحد NR1 گیرنده NMDA و جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی با واسطه گیرنده N-متیل-D-آسپارتات در هیپوکامپ می‌شود. کاهش گیرنده N-متیل-D-آسپارتات عملکردی در سلول‌های عصبی هیپوکامپ ممکن است زمینه‌ساز اختلال در حافظه زمینه‌ای وابسته به هیپوکامپ و انعطاف‌پذیری سیناپسی طولانی‌مدت به دنبال محرومیت از خواب باشد [۱۹].

مطالعه دیگر نشان می‌دهد محرومیت از خواب طولانی‌مدت (۷۲ ساعت)، باعث کاهش بیان سطح زیرواحدهای NR1 و NR2A گیرنده‌های NMDA می‌شود. محرومیت از خواب موجب کاهش بیان NR2B در هیپوکامپ نیز می‌شود [۲۲]. درعین‌حال، محرومیت از خواب می‌تواند از طریق تغییر در سطح بیان یا ترکیب زیرواحدی، به‌ویژه NR2A، NR1 و NR2B گیرنده‌های NMDA را تحت تأثیر قرار دهد [۲۳].

از طرفی محرومیت از خواب موجب تغییر در ترکیب مولکولی گیرنده‌های NMDA سیناپسی فعال به سمت افزایش نسبت NR2A / NR2B می‌شود. این تغییر بعد از رفع محرومیت از خواب بهبود می‌یابد [۲۴]. نتایج مطالعه دیگری که توسط چن و همکاران انجام شد نیز نشان داد ۲۴ ساعت محرومیت از خواب در رَت‌ها به اختلال وابسته به هیپوکامپ در حافظه متنی و LTP و به طور غیرمنتظره کاهش در بیان زیرواحد NR1 گیرنده (گیرنده N-متیل-D-آسپارتات) NMDA (و جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی گیرنده N-متیل-D-آسپارتات منجر می‌شود [۱۹]. با وجود اینکه تمام این مطالعات نیز مؤید کاهش بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 هستند، اما این کاهش در مطالعه حاضر برای نخستین بار در بخش‌های استریاتوم و قشر پیشانی مغز گزارش می‌شود.

با توجه به نقش ناحیه قشر پیش‌پیشانی در بروز رفتارهای پیچیده، ازجمله برنامه‌ریزی و تا حد زیادی رشد شخصیت ممکن است محرومیت از خواب با کاهش بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 موجب اختلال در بروز این رفتارهای پیچیده نیز باشد. اثرات مشابهی نیز می‌تواند در زمینه عملکردهای برنامه‌ریزی و فرایندهای شناخت و پاداش که توسط ناحیه استریاتوم صورت می‌گیرد به‌دنبال محرومیت از خواب رخ دهد.

نتایج بررسی تأثیر داروی نوروئید در رَت‌های تحت استرس محرومیت از خواب نشان می‌دهد ۲ نوبت تزریق درون‌صفاقی دز ۰/۸ میلی‌گرم بر وزن بدن این دارو موجب افزایش معنادار میزان بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین در نواحی استریاتوم و قشر پیش‌پیشانی این رَت‌ها در مقایسه با گروه محرومیت از خواب می‌شود. علاوه‌براین، در گروه آزمایش همراه با داروی نوروئید نیز میزان بیان هر دو زیرواحد در این نواحی از مغز در مقایسه با گروه آزمایش افزایش معناداری داشته است. به‌عبارت‌دیگر، این نتایج نشان می‌دهد افزایش میزان بیان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین ناشی از تأثیر داروی نوروئید است.

به‌تازگی نشان داده‌شده مصرف نوروئید، به‌تنهایی یا همراه با آسپرین در افراد عادی و بیماران سکته مغزی تغییری در هموستاز، پارامترهای خونی و بیوشیمی ایجاد نمی‌کند [۱۴]. درمان با MLC901 (فرمولاسیون ساده‌تر نوروئید)، قبل یا بعد از سکته مغزی، بقای حیوانات و همچنین بهبود عملکرد عصبی را افزایش می‌دهد و بدون اینکه بر پارامترهای فیزیولوژیکی تأثیر بگذارد، تخریب نورون کاهش می‌یابد. MLC601 (فرمولاسیون اصلی نوروئید) و MLC901 همچنین مانع از مرگ عصبی در داخل بدن و مدل آزمایشگاهی سمیت تحریک‌پذیر می‌شوند و می‌توانند باعث ایجاد عصب‌زایی در سلول‌های جوندگان و انسان، ازدیاد سلول و همچنین تقویت رشد نوریت شده و توسعه یک شبکه متراکم آکسونی و دندریتیک را تحریک می‌کنند [۲۵].

در یک مطالعه، ۱۰ بیمار قرص نوروئید ۴ را ۳ بار در روز بین ۱ هفته تا ۶ ماه پس از سکته مغزی به‌مدت ۲ تا ۳ ماه دریافت کردند. بیماران تحمل خوبی نشان دادند و فقط ۱ بیمار

3. AMPA
4. Long-Term Potentiation (LTP)
5. Long-Term Depression (LTD)
6. Rapid Eye Movement (REM)
7. Non rapid Eye Movement (NRE)

پس از شروع نوروئید اسهال را به‌عنوان یک عارضه جانبی خفیف گزارش کرد. در طول دوره پیگیری، همه موارد بهبودهایی را گزارش کردند که در آن‌ها ۶، ۳ و ۱ بیمار به‌ترتیب بهبود کامل، خوب یا متوسط و ضعیف داشتند. پیشرفت‌های چشمگیری در عملکردهای حرکتی، دیداری، گفتاری و شناختی گزارش شده‌است [۲۶].

پس از محرومیت از خواب زیرواحد NR1 و NR2A گیرنده‌های NMDA به‌طور ترجیحی در سیتوپلاسم باقی می‌مانند. بنابراین محرومیت از خواب سطح بیان گیرنده N-متیل-D-آسپارتات را تغییر می‌دهد [۲۷]. محرومیت از خواب موجب تغییر در ترکیب مولکولی گیرنده‌های NMDA سیناپسی فعال به‌صورت افزایش نسبت NR2A / NR2B می‌شود. این تغییر بعد از رفع محرومیت از خواب بهبود می‌یابد [۲۵]. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تأثیر داروی نوروئید نیز مانند رفع محرومیت از خواب است، به‌طوری که میزان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین حتی نسبت به گروه کنترل نیز افزایش نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه اختلال در عملکرد گیرنده N-متیل-D-آسپارتات که می‌تواند ناشی از تغییر عملکرد کانال گیرنده، تغییر در بیان، انتقال یا عدم قرارگیری در جایگاه مناسب زیرواحدها رخ دهد، می‌تواند در بروز اختلالات عصبی و روان‌پزشکی نقش داشته باشد و با توجه به نتایج مطالعه حاضر در زمینه افزایش میزان زیرواحدهای NR1 و NR2 در سطح پروتئین می‌توان انتظار داشت داروی نوروئید دارای قابلیت درمان اختلالات عصبی و روان‌پزشکی نیز باشد. بااین‌حال، اثبات این اثرات به مطالعات تکمیلی در آینده نیازمند است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تحقیق حاضر به‌صورت پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک (کد ۱۴۳۳۰۵۵۴۹۸۲۰۰۹) در واحد ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی (پیشوا) و با رعایت موازین اخلاق در پژوهش‌های زیستی انجام شده‌است.

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده‌است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش تمام بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت یکسان داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی واحد ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی (پیشوا) به سبب حمایت‌هایشان از این مطالعه اعلام می‌دارند.

References

[1] Cirelli C, Tononi G. Is Sleep Essential? Plos Biol. 2008; 6(8):e216. [DOI:10.1371/journal.pbio.0060216] [PMID] [PMCID]

[2] Joiner WJ. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders. Physiology. 2018; 33(5):317-27. [DOI:10.1152/physiol.00013.2018] [PMID] [PMCID]

[3] Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. Sci Transl Med. 2012; 4(129):129ra43. [DOI:10.1126/scitranslmed.3003200] [PMID] [PMCID]

[4] Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep-a population-based study in adults. Sleep. 2001; 24(4):392-400. [DOI:10.1093/sleep/24.4.392] [PMID]

[5] Williams G, Pirmohamed J, Minors D, Waterhouse J, Buchan I, Arendt J, et al. Dissociation of body-temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome. Clin Physiol. 1996; 16(4):327-37. [DOI:10.1111/j.1475-097X.1996.tb00722.x] [PMID]

[6] Schüler T, Mesic I, Madry C, Bartholoma I, Laube B. Formation of NR1/NR2 and NR1/NR3 heterodimers constitutes the initial step in N-methyl-D-aspartate receptor assembly. J Biol Chem. 2008; 283(1):37-46. [DOI:10.1074/jbc.M703539200] [PMID]

[7] Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases. Neuropharmacology. 2013; 74:69-75. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.03.030] [PMID]

[8] Iacobucci GJ, Popescu GK. NMDA receptors: Linking physiological output to biophysical operation. Nat Rev Neurosci. 2017; 18(4):236-49. [DOI:10.1038/nrn.2017.24] [PMID] [PMCID]

[9] Stephenson FA. Structure and trafficking of NMDA and GABAA receptors. Biochem Soc Trans. 2006; 34(5):877-81. [DOI:10.1042/BST0340877] [PMID]

[10] Wenthold RJ, Prybylowski K, Standley S, Sans N, Petralia RS. Trafficking of NMDA receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43(1):335-58. [DOI:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135803] [PMID]

[11] Ubeda-Bañon I, Novejarque A, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, de la Rosa-Prieto C, Insausti R, et al. Projections from the posterolateral olfactory amygdala to the ventral striatum: Neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. BMC Neurosci. 2007; 8(1):103. [DOI:10.1186/1471-2202-8-103] [PMID] [PMCID]

[12] Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. Psychiatry Res Neuroimaging. 2009; 174(2):81-8. [DOI:10.1016/j.pscychresns.2009.03.012] [PMID] [PMCID]

[13] Chen C, Venketasubramanian N, Gan RN, Lambert C, Picard D, Chan BPL, et al. Danqi piantang jiaonang (DJ), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery. Stroke. 2009; 40(3):859-63. [DOI:10.1161/STROKEAHA.108.531616] [PMID]

[14] Gan R, Lambert C, Lianting J, Chan ESY, Venketasubramanian N, Chen C, et al. Danqi piantan jiaonang does not modify hemostasis, hematology, and biochemistry in normal subjects and stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2008; 25(5):450-6. [DOI:10.1159/000126919] [PMID]

[15] Harrison Y, Horne JA, Rothwell A. Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? Sleep. 2000; 23(8):1067-73. [DOI:10.1093/sleep/23.8.1f] [PMID]

[16] Schröder KF, Hopf A, Lange H, Thörner G. [Morphometrical-statistical structure analysis of human striatum, pallidum and subthalamic nucleus (German)]. J Hirnforsch. 1975; 16(4):333-50. [PMID]

[17] Lazarus M, Chen JF, Urade Y, Huang ZL. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. Curr Opin Neurobiol. 2013; 23(5):780-5. [DOI:10.1016/j.conb.2013.02.001] [PMID] [PMCID]

[18] Xie M, Yan J, He C, Yang L, Tan G, Li C, et al. Short-term sleep deprivation impairs spatial working memory and modulates expression levels of ionotropic glutamate receptor subunits in hippocampus. Behav Brain Res. 2015; 286:64-70. [DOI:10.1016/j.bbr.2015.02.040] [PMID]

[19] Chen C, Hardy M, Zhang J, LaHoste GJ, Bazan NG. Altered NMDA receptor trafficking contributes to sleep deprivation-induced hippocampal synaptic and cognitive impairments. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 340(2):435-40. [DOI:10.1016/j.bbrc.2005.12.021] [PMID]

[20] Idzikowski C. The pharmacology of human sleep, a work in progress? Curr Opin Pharmacol. 2014; 14:90-6. [DOI:10.1016/j.coph.2014.01.002] [PMID]

[21] Burgdorf JS, Vitaterna MH, Olker CJ, Song EJ, Christian EP, Sørensen L, et al. NMDAR activation regulates the daily rhythms of sleep and mood. Sleep. 2019; 42(10):zsz135. [DOI:10.1093/sleep/zsz135] [PMID] [PMCID]

[22] Xie M, Li C, He C, Yang L, Tan G, Yan J, et al. Short-term sleep deprivation disrupts the molecular composition of ionotropic glutamate receptors in entorhinal cortex and impairs the rat spatial reference memory. Behav Brain Res. 2016; 300:70-6. [DOI:10.1016/j.bbr.2015.10.002] [PMID]

[23] Prince TM, Abel T. The impact of sleep loss on hippocampal function. Learn Mem. 2013; 20(10):558-69. [DOI:10.1101/lm.031674.113] [PMID] [PMCID]

[24] Kopp C, Longordo F, Nicholson JR, Luthi A. Insufficient sleep reversibly alters bidirectional synaptic plasticity and NMDA receptor function. J Neurosci. 2006; 26(48):12456-65. [DOI:10.1523/JNEUROSCI.2702-06.2006] [PMID] [PMCID]

[25] Heurteaux C, Gandin C, Borsotto M, Widmann C, Brau F, Lhuillier M, et al. Neuroprotective and neuroproliferative activities of neuroaid (MLC601, MLC901), a Chinese medicine, in vitro and in vivo. Neuropharmacology. 2010; 58(7):987-1001. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2010.01.001] [PMID]

[26] Siow CHC. Neuroaid in stroke recovery. Eur Neurol. 2008; 60(5):264-6. [DOI:10.1159/000155220] [PMID]

[27] McDermott CM, Hardy MN, Bazan NG, Magee JC. Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. J Physiol. 2006; 570(3):553-65. [DOI:10.1113/jphysiol.2005.093781] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank