

مطالعه نقش گیرنده های گابا A در دوران تکوین جنینی بر روی میزان سایتوکاين ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال زاده ها

لاله فاتحي قره لر^۱، پریچهر یغمایی^{۲*}، کاظم پریور^۲، آزاده ابراهیم حبیبی^۴، مسعود ملکی^۵

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

۲- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

۳- استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات بیوسنسور، پژوهشکده علوم سلولی - مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵- استاد یار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات آذربایجان شرقی، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: در شمار وسیعی از مطالعه ها ارتباط بین التهاب در نواحی مختلف مغز و اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی تایید شده است و عامل التهاب باعث افزایش سایتوکاين ها می شود. از طرف دیگر افزایش سایتوکاين ها در ارتباط با اختلالات عصبی مثل آلزایمر، پارکینسون، اضطراب و افسردگی می باشد. گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) بزرگترین و مهمترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی پستانداران است هم چنین بسیاری از مطالعه ها نقش گابا را در اختلال های عصبی مثل اضطراب، افسردگی ثابت کرده اند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر آگونیست و آنتاگونیست گابا بر روی میزان سایتوکاين ها و التهاب در زاده ها می باشد.

مواد و روش ها: در پژوهش حاضر مادران باردار (موش ها) در اواخر بارداری به مدت ۳ روز از روز ۱۶ تا ۱۸ بارداری با آنتاگونیست یا آگونیست گیرنده $GABA_A$ در دوزهای: بیکوکولین $800 \mu g/kg$ و $500, 200, 140, 70, 50 \mu g/kg$ و موسیمول 700 و 500 و $100 \mu g/kg$ ، ۵۰، ۱۰، ۵۰ تیمار شدند و در زاده ها پس از رسیدن به دوران بلوغ در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال سنجش سایتوکاين ها با استفاده از تکنیک الایزا انجام گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تیمار با دوزهای ۵۰۰ و ۷۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول (آگونیست گابا) و دوزهای ۱۴۰ و ۵۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم از بیکوکولین (آنتاگونیست گابا) در اواخر بارداری (روزهای ۱۸-۱۶) تأثیری بر روی میزان سایتوکاين ها نداشت.

نتیجه گیری: در نتیجه، نتایج حاصل از این مطالعه ها نشان داد که نقص در سنتز گابا بر روی التهاب نقشی ندارد.

کلمات کلیدی: گیرنده های گابا A، سایتوکاين، موش

مقدمه

در فعالیت این سیستم می تواند بر فعالیت همه سیستم های نوروترانسمیتری تأثیر بگذارد هم چنین بسیاری از مطالعات نقش نقص در سنتز گابا را در اختلالات عصبی مثل اضطراب، افسردگی نشان داده اند (۱۱).

نوروترانسمیترها نقش اصلی در ارتباطات سیناپسی دارند و بسیاری از اطلاعات مورد نیاز را برای عملکرد مغز و شبکه های آن انتقال می دهند. امروزه نقش گیرنده های گابا در تمایز،

گابا بزرگترین و مهم ترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی پستانداران است. در انسان درصد بالایی از مسیرهای عصبی را سیستم گابائریک تشکیل می دهند و تغییر

نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

ایمیل: yaghmaei_p@srbiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۴/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۴

حافظه و یادگیری، در بروز رفتار اضطرابی نقش دارد (۱۲،۲). بررسیها توسط Kendel در سال ۲۰۰۰ بر روی شمشپانه نشان داد که برداشتن لوپ پیشانی باعث کاهش اضطراب می شود و از طرف دیگر موجب تشنج و اختلالات شخصیتی میگردد (۱۶). با توجه به اینکه نقص در سنتز گابا در بسیاری از اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی تأثیرگذار است و از طرفی دیگر ثابت شده است که بین التهاب و اختلالات عصبی در نواحی مختلف مغز نیز ارتباط وجود دارد بنابراین هدف از پژوهش حاضر این است که آیا فعال سازی و مهار گیرنده $GABA_A$ از طریق آگونیسست و آنتاگونیسست گابا در دوران تکوین جنینی بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال نوزادان تأثیر گذار است یا نه.

مواد و روش ها

حیوانات

موش های ماده باردار نژاد NMRI با وزن تقریبی ۴۰-۳۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 23 ± 1 درجه سانتی گراد نگه داری و آب و غذای کافی در مدت آزمایش در اختیار آنها قرار گرفت. زاده ها در روز ۲۱ پس از تولد از شیر گرفته و به صورت گروه های پنج تایی به تفکیک جنسیت و گروه نگه داری شدند.

تیمارها:

مادران باردار (موش ها) در اواخر بارداری به مدت ۳ روز یعنی از روز ۱۶ تا ۱۸ بارداری با آنتاگونیسست یا آگونیسست گیرنده $GABA_A$ در دوزهای: (موسیمول: $700 \mu g/kg$ و 500 و بیکوکولین: $500 \mu g/kg$ و 140) با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تیمار شدند (در هر روز یک بار تزریق صورت گرفت). و در زاده ها پس از رسیدن به دوران بلوغ پس از تولد در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال سنجش سایتوکاین ها با استفاده از تکنیک الیزا انجام گرفت. برای هر دو ماده هم موسیمول و هم بیکوکولین از سالین به اضافه Sulfoxide (DMSO) Dimethyl به عنوان حلال استفاده شد.

گروه ها:

گروه کنترل: بدون دادن هیچ دارویی و فقط حلال را دریافت کردند .

گروه تجربی ۱: در این گروه دوز ۱۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶

مهاجرت، مرگ نوروں ها و شکلگیری نواحی مختلف مغز مشخص شده است (۲۴،۲۰).

مطالعات اخیر نشان می دهد که در طول هفته آخر بارداری، گابا به طور گذرا در نزدیکی نوروں های مهاجرتی بیان می شود و آزاد سازی گابا از سلول ها در این مناطق ممکن است مهاجرت نوروں ها را در شرایط *in vivo* تحریک کند (۱۹،۵،۴،۳).

در این رابطه، تحقیقات اخیر دانشمندان نقش مهم گیرنده های نوروترانسمیتری از جمله $GABA$ را در تکوین ساختارهای عصبی-مغزی در دوران جنینی و اولیه پس از تولد بر روی شکلگیری اختلالات عصبی-روانی به وضوح نشان داده اند (۲۴،۵).

مطالعات توسط Alfonso Represa در سال ۲۰۰۵ هم چنین نشان می دهد که گابا اولین نوروترانسمیتری است که در شبکه های در حال رشد و نمو به کار می رود و عوامل تحریکی اولیه را فراهم می کند. در این رابطه، گابا یک مثال یا نمونه ای از فرم های متعدد و اعمالی که یک مولکول می تواند در مراحل مختلف رشد و نمو انجام دهد را فراهم می کند (۲۶).

شمار وسیعی از مطالعه ها از وجود ارتباط بین التهاب در نواحی مختلف مغز و اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی حکایت دارد. در همین راستا، مطالعات حیوانی شواهد مفیدی را برای نقش سایتوکاین ها در زمینه افسردگی ارائه می کند (۳۰،۸). سایتوکاین ها سنتز، انتشار و جذب تمامی نوروترانسمیترها را تحت تأثیر قرار می دهند (۲۱،۱۰،۱) به عنوان مثال، اینترلوکین ۱ بتا ($IL-1\beta$) باعث افزایش جذب سروتونین در مغز می شود (۳۱) علاوه بر این، شدت افسردگی با سطوح بالاتر مایع مغزی نخاعی (CSF) (و اینترلوکین ۶ ($IL-6$) و سطوح پایین تر از ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید متابولیت سروتونین مرتبط است و نشان می دهد که در مغز فعالیت سروتونرژیک کاهش می یابد (۲۵) هم چنین سایتوکاین های متعدد قادر به فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال یا HPA به عنوان محور اصلی استرس در مغز می باشند (۲۸).

ساختارهای عصبی متعددی در فرآیند اضطراب دخیل می باشند که از جمله مهم ترین آنها، هیپوکامپ، آمیگدال، قشر پره فرونتال، هیپوتالاموس و سیتوم را می توان نام برد. اختلال در ساختارهای عصبی مرتبط می تواند در پاتولوژی اختلال های اضطرابی نقش داشته باشد (۱۷).

هیپوکامپ از جمله تشکیلات سیستم لیمبیک است که علاوه بر شرکت در فرآیندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند:

با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

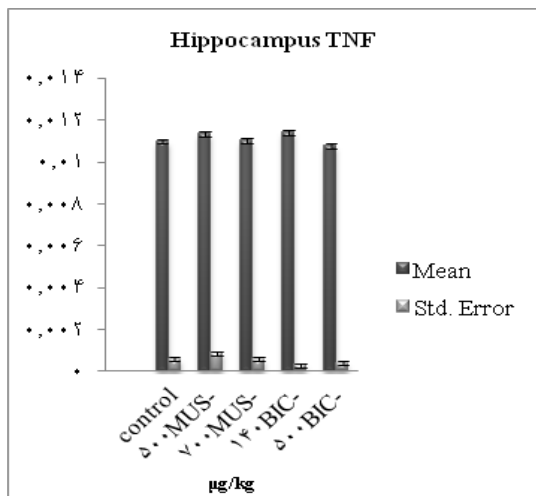
جداسازی هیپوکامپ و پره فرونتال کورتکس برای سنجش سایتوکاین ها:

پروتوکل تهیه بافت و آنالیز سایتوکاین ها از Nguyen و همکارانش اقتباس شده است. برای اطمینان از اینکه IL-1 β ، TNF- α ، IL-6 یا IL-10 از بافت ناحیه هیپوکامپ و پره فرونتال اندازه گیری شوند، تمام موش ها به وسیله کتامین بیهوش و قلب با سالین ۰/۹٪ پرفیوژن شد. قسمت های جدا شده مغز به سرعت در نیتروژن مایع منجمد و در ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان بررسی، ذخیره شد. پروتئین تام به طور مکانیکی از بافت به وسیله بافر تجزیه کننده سلول مورد جدا سازی قرار گرفت. نمونه ها سپس با دور ۱۵۰۰۰ در ۴ درجه سانتی گراد، به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. در گام بعد، مایع رویی برداشته و در ۲۰- درجه سانتی گراد جهت سنجش سایتوکاین ها با استفاده از تکنیک الایزا بر اساس دستورالعمل کیت ذخیره شدند (۲۹).

نتایج

تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا A بر روی میزان سایتوکاین در هیپوکامپ

اشکال زیر تأثیر دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین را بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ نشان می دهد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار با دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین تأثیر معنی داری بر روی میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل ندارد.



نمودار (۱) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان TNF در هیپوکامپ نشان می دهد.

گروه تجربی ۲: در این گروه دوز ۵۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۳: در این گروه دوز ۱۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۴: در این گروه دوز ۵۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۵: در این گروه دوز ۷۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۶: در این گروه دوز ۲۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۷: در این گروه دوز ۷۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۸: در این گروه دوز ۱۴۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

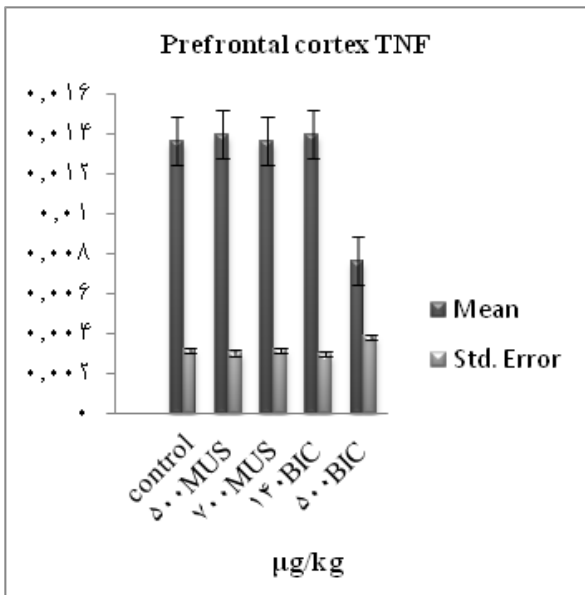
گروه تجربی ۹: در این گروه دوز ۵۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۱۰: در این گروه دوز ۸۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

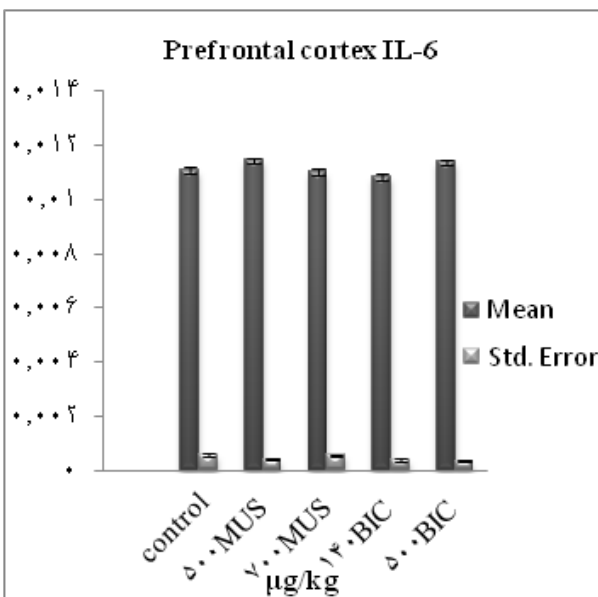
سپس در نوزادان پس از رسیدن به سن بلوغ یعنی ۶۰-۷۰ روزگی هیپوکامپ و پره فرونتال کورتکس مغز جهت سنجش سایتوکاین های TNF- α ، IL-1، IL-6 و IL-10 در گروه هایی که دوز مؤثر را نشان دادند انتخاب شدند که این گروه ها در مطالعه قبلی ما که بررسی رفتاری در آنها انجام شده و دوز مؤثر (بیکوکولین ۱۴۰ و ۵۰۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ و موسیمول $\mu\text{g}/\text{kg}$ ۷۰۰ و ۵۰۰) از طریق افزایش رفتار اضطرابی نسبت به گروه

تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا A بر روی میزان سایتوکاین در قشر پره فرونتال

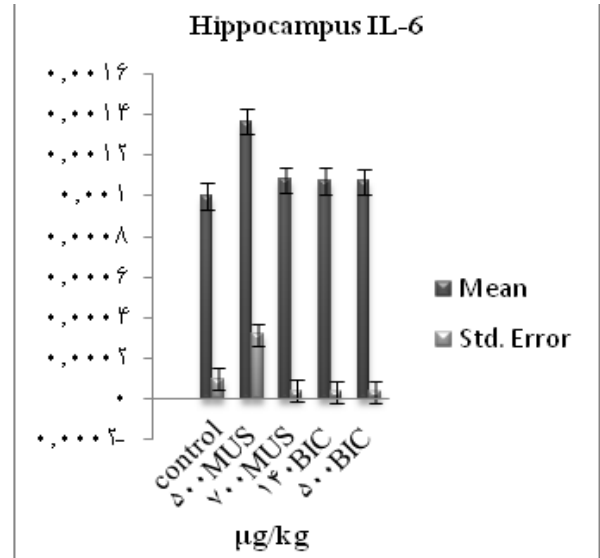
اشکال زیر تأثیر دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین را بر میزان سایتوکاین ها در قشر پره فرونتال نشان می دهد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار با دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین تأثیر معنی داری بر روی میزان سایتوکاین ها در قشر پره فرونتال در مقایسه با گروه کنترل ندارد.



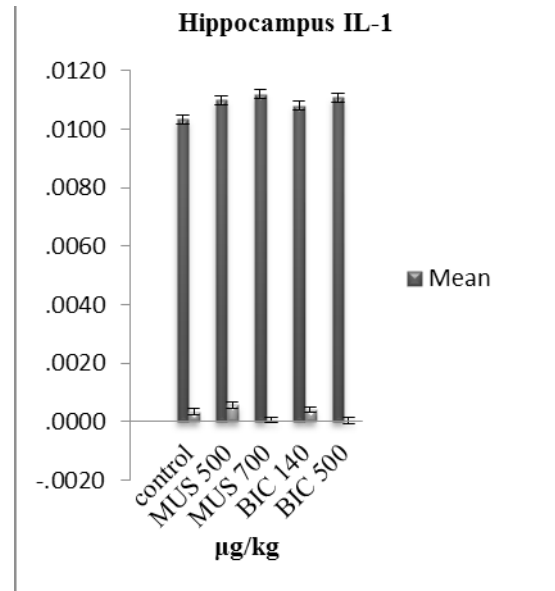
نمودار (۵) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان TNF در قشر پره فرونتال نشان می دهد.



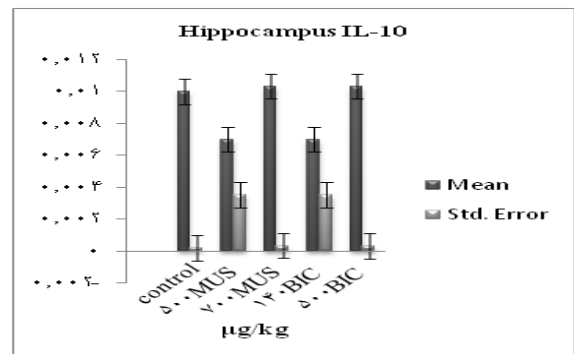
نمودار (۶) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-6 در قشر پره فرونتال نشان می دهد.



نمودار (۲) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-6 در هیپوکامپ نشان می دهد.



نمودار (۳) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-1 در هیپوکامپ نشان می دهد.



نمودار (۴) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-10 در هیپوکامپ نشان می دهد.

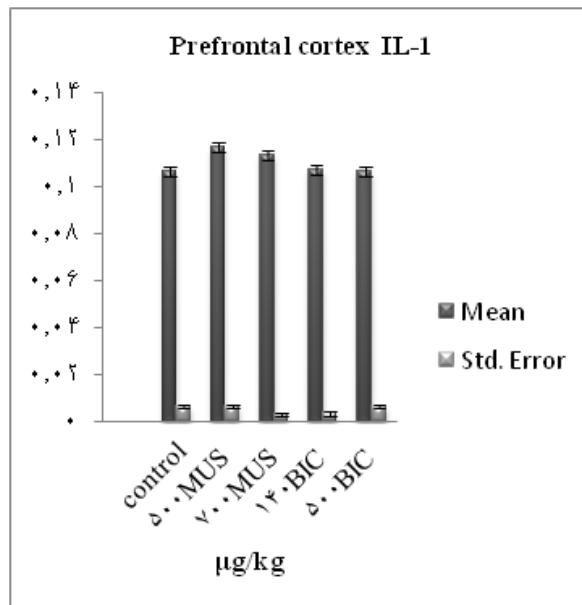
داده اند به عنوان مثال طبق مطالعه‌ها تحریک گیرنده های گابا (A و B) باعث کاهش اضطراب می شود. مطالعه‌ها نشان می دهد که بنزودیازپین‌ها جزو مؤثرترین و کم خطرترین داروها در درمان کوتاه مدت اضطراب هستند. اثرات درمانی بنزودیازپین‌ها از طریق تأثیر بر گیرنده های گابا اعمال می شود. داروهای دیگری که بر گابا تأثیرگذار هستند مثل گاباپنتین و تیگابین نیز در درمان اضطراب مؤثر هستند (۱۱).

هیپوکامپ از جمله تشکیلات سیستم لیمبیک است که علاوه بر شرکت در فرآیندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند: حافظه و یادگیری، در بروز رفتار اضطرابی نقش دارد. به خصوص نواحی پشتی هیپوکامپ که تحت تأثیر برخی از داروهای مؤثر بر اضطراب مانند اتانول و بنزودیازپین‌ها هم قرار میگیرد (۱۲،۲). سیستم سپتوهیپوکامپ به عنوان ارزیاب محرک خطر عمل می کند و به هنگام تشخیص خطر یک سلسله از رفتارها را موجب می شود (۱۵).

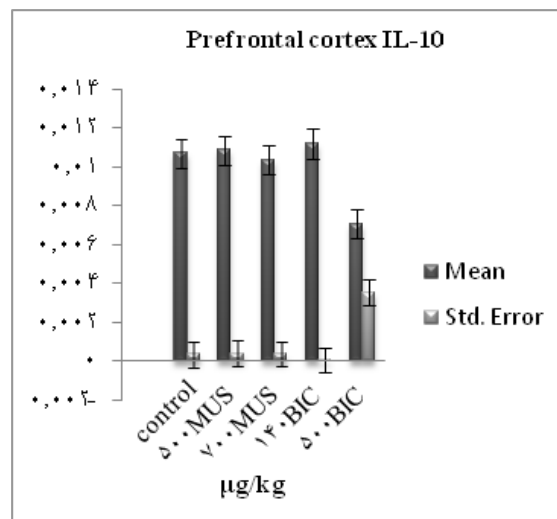
قشر پیشانی به علت اتصال های متعددی که با مناطق پاراهیپوکامپ، ژيروس سینگولا و هیپوتالاموس دارد ممکن است در بروز اختلالات اضطرابی نقش داشته باشد. هم چنین قشر گیجگاهی هم به عنوان یکی از محل هایدخیل در پاتوفیزیولوژی اضطراب شناخته می شود (۱۷).

مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می دهد که هنگام بروز اختلالات اضطرابی و خلقی عدم تقارن فعالیت نیمکره های مغزی مشاهده می شود و به نظر میرسد که فعالیت لوب پره فرونتال و آهیانه راست در اضطراب افزایش می یابد (۶). از طرف دیگر مطالعه‌ها نشان می دهد که افزایش سایتوکاین‌ها در ارتباط با اختلالات عصبی مثل آلزایمر، پارکینسون، اضطراب و افسردگی می باشد (۱۴) هم چنین سایتوکاین‌ها می توانند دامنه های پاتوفیزیولوژیکی مانند متابولیسم نوروترانسمیترها، عملکرد نورو اندوکرینی و فعالیت نواحی مغزی که همه آنها مربوط به اختلال های عصبی مثل اضطراب و افسردگی هستند را تحت تأثیر قرار دهند (۳۲،۲۷،۱۸).

طبق تحقیقات دانشمندان در سال ۲۰۰۸ موش هایی که در معرض استرس خفیف مزمن بودند، افزایش سطوح اینترلوکین ۱ (بتادر هیپوکامپ را نشان داده اند (۱۳) و به موازات آن تغییر در نشانه های افسردگی و نیز در مطالعه دیگری رفتار افسردگی در موش‌ها همزمان با افزایش سطوح اینترلوکین ۶ پلاسما و هیپوکامپ دیده شده است (۲۳) علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض سایتوکاین TNF- α باعث تولید رفتار های شبه افسردگی در موش‌ها می شود (۳۲،۱۸).



نمودار (۷) تأثیر موسیمول و بیوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-1 در قشر پره فرونتال نشان می دهد.



نمودار (۸) تأثیر موسیمول و بیوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-10 در قشر پره فرونتال نشان می دهد.

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که تیمار با آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده گابا A تأثیری بر روی

سایتوکاین‌ها و التهاب ندارد. بسیاری از مطالعه‌ها نقش نقص در سنتز گابا را در اختلالات عصبی مثل اضطراب، افسردگی نشان

از طرف دیگر تحقیقات نشان دادند که سایتوکاین ها اثرات مختلفی روی رفتار و اختلالات عصبی دارند (۷). طبق مطالعه های فارماکولوژی تیمار با سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۲ (IL-۲) و اینترفرون آلفا ۲ تا (INF α -۲b) تأثیری بر روی اضطراب نداشت و ارتباطی بین سایتوکاین و اختلال عصبی اضطرابی یافت نشد (۷).

و در پژوهش حاضر نیز ممکن است با تکیه بر این تحقیقات بین گابا و سایتوکاین ها ارتباطی وجود نداشته است. تحقیقات دیگری نیز ارتباطات مختلفی بین گابا و سایتوکاین ها نشان می دهند به عنوان مثال اینتر لوکین ۱ عملکرد گیرنده های گابا_A را در مغز افزایش می دهد در صورتی که اینتر لوکین ۶ و فاکتور نکروز توموری (TNF) روی عملکرد گیرنده های گابا A در مغز تأثیری ندارد و بنابراین ارتباطی بین گابا و سایتوکاین های مذکور یافت نشد (۲۲) نتیجه مطالعه حاضر نیز احتمالاً در توافق با این تحقیقات می باشد .

نتیجه گیری

بنابراین با توجه به اینکه نقص در سنتز گابا در بسیاری از اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی نقش دارد و از طرفی دیگر ثابت شده است که بین سایتوکاین ها و اختلال های عصبی در نواحی مختلف مغز نیز ارتباط وجود دارد و در پژوهش حاضر فعال سازی و مهار گیرنده GABA_A از طریق آگونیست و آنتاگونیست گابا در دوران تکوین جنینی بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال نوزادان تأثیر نداشت این نتیجه در توافق با مطالعات اخیر است که توسط محققین انجام شده و در بالا به آن ها اشاره شد بنابراین اگرچه گابا در اختلالات رفتاری مثل اضطراب و افسردگی تأثیرگذار است ولی در مطالعه حاضر بر روی التهاب تأثیری نداشته است و احتمالاً گابا تأثیر خود را بر روی التهاب از مسیرهای دیگری مثل پروستا گلاندین ها گذاشته است و ما ارتباط بین التهاب و گابا را از طریق پروستا گلاندین ها در مطالعات آتی پیشنهاد می کنیم.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ درجه دکتری تخصصی بود که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات با همکاری بخش پژوهشکده جابر بن حیان دانشکده علوم پایه دانشگاه تبریز صورت پذیرفت و از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه ای با ما داشتند، تشکر و قدر دانی به عمل می آید.

منابع

1. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 2008; 85:1-74.
2. Bannerman DM. Regional dissociations within the hippocampus- memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* , 2004; 28: 273-283.
3. Behar TN, Dugich-Djordjenic MM, Li Y-X, Ma W, Somogyi R, Wen X, Brown E, et al. Neurotrophins Stimulate chemotaxis of embryonic cortical neurons . *Eur J Neurosci*, 1997;9:2561-2570.
4. Behar TN, Schaffner AE, Scot CA, Oconnell C, Barker JI . Differential response of cortical Pate and ventricular Zone Cells to GABA as amigration stimulus. *J Neurosci* , 1998;18:6378-6387.
5. Behar TN, Schaffner AN, Scott CA, Greene CL, Barker JL. GABA receptor antagonists modulate postmitotic cell migration in slice cultures of embryonic rat cortex. *Cereb Cortex*, 2000;10(9):899-909.
6. Capciopp JT, Tassinany CG, Berntson GL, *Handbook of psychophysiology*, London: Cambridge university press, 2000 , 92-437.
7. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*, 2000; 18(10):2143-51.
8. Dantzer R . Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* , 2001;933:222- 234.
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW . From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008; 9:46-56.
10. Dunn AJ .Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res*, 2006; 6:52-68.
11. Fabienne M. Effects of GABAergic Ligands on the anxiolytic-like activity of DO1 in the four-plate test in mice. *Eur J Neuropsychopharmacol*, 2007;17: 483- 491.
12. Ferreira M, Valen Z.F, Morat GS. Role of nitric oxide- dependent pathways in ethanol- induced anxiolytic effects in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 1999; 23: 904-1898.
13. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, Yirmiya R .Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*, 2008; 13:717-728.
14. Gruol DL , Nelson TE *Technical Information Cytokines in the Nervous System Mol. Neurobiol*, 1997 ; 3:307.
15. Jetty PV, Charney DS. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr clin north am*. 2001; 24(1): 75-67.

16. Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M, principles of neural science, New York:mcgraw- hill-company, 2000, 1222-5.
17. Kaplan HI, Sadock BJ, Synapsis of psichiatory,New York: Williams & Wilkins,1998, 581-5.
18. Kašter MP, Gadotti VM, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL . Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor-alpha in mice. *Neuropharmacol J*, 2012; 62:419–426.
19. Komuro H, Rakic P. Modulation of Neuronal migration by NMDA receptors. *science* , 1993;260:95-97.
20. Lima AL, Taylor DA, Malone DT. Consequences of early life MK-801 administration: Long-term behavioural effects and relevance to schizophrenia research. *Behavioural Brain Research*, 2012; 227 : 276– 286.
21. Miller AH, Maletic V, Raison CL .Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* , 2009; 65:732–741.
22. Miller LG, Galpern WR, Dunlap K, Dinarello CA, Turner TJ. Interleukin-1 augments gamma-aminobutyric acidA receptor function in brain. *Mol Pharmacol*,1991 ; 39(2):105-8.
23. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, Pollak DD . Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. *J Neurosci* . 2011;31:9075–9083.
24. Platel JC, Stamboulian S, Nguyen I, Bordey A. Neurotransmitter signaling in postnatal neurogenesis: The first leg. *Brain Research Reviews*, 2010 ; 63 :60 – 71.
25. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B Miller AH . Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferonalpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*, 2009; 65:296–303.
26. Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development .*TRENDS in Neurosciences*, 2005; 28 (6)278-283 . .
27. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M .Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005; 29:201–217.
28. Turnbull AV, Rivier CL .Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*,1999; 79:1–71.
29. Walker AK, Nakamura T, Hodgson DM. Neonatal lipopolysaccharide exposure alters central cytokine responses to stress in adulthood in Wistar rats. *stress*, 2010; 13(6): 506–515.
30. Yirmiya R, Winocur G, Goshen . Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiol Learn Mem*,2012; 78:379–389.
31. Zhu CB, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA . Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 2010; 35:2510–2520.
32. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and Depression .*J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012 ; 44(12): 1-17.