فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۵ (٤)، ٤٧٠ – ٤٧٧
زمستان ۱۳۹۰

فیزیولوژی و فارماکولوژی

تأثیر در معرض اتانول حاد قرار گرفتن بر توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات در قشر مغز جنین جوجه

مهناز طاهریانفرد[1*]، بیتا گرامی زاده[2]، مریم ناسک[3]، مریم شریفی[4]
۱. بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز
۲. مرکز تحقیقات پیوند، بیمارستان نمازی شیراز، شیراز
۳. دانشکده علوم، دانشگاه واحد جهرم، جهرم
۴. آموزش و پرورش، واحد شیراز، شیراز

دریافت: ۴ شهریور ۹۰ پذیرش: ۲۹ آذر ۹۰

چکیده

مقدمه: شواهد زیادی وجود دارد که اثرات انتقال عصبی تحریکی با واسطه گلوتامات نقش مهمی در رفتارهای حاصل از در معرض اتانول حاد قرار گرفتن دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر حاد اتانول در مراحل جنینی بر تغییرات توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA (n-methyl-d-aspartate) گلوتامات در قشر مغز جنین جوجه ۱۰ روزه و ۱۵ روزه بود.

روش ها: چهل تخم مرغ نطفه دار در دو گروه کنترل و اتانول حاد (اتانول ۷۰٪) استفاده شد. در هر دو گروه در جنین های ۱۰ روزه و ۱۵ روزه برش های coronal مغزی جهت تعیین توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات توسط روش ایمنوهیستوشیمی تهیه شد. جهت رنگ سنجی از برنامه نرم افزاری پردازشگر تصویر استفاده شد.

یافته ها: داده های ایمنوهیستوشیمی نشان داد که توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات و نسبت تعداد گیرنده های زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات به کل سلولهای نشاندار شده در یک mm^2 بطور معنی داری در جنین های ۱۰ روزه و ۱۵ روزه در معرض اتانول حاد کاهش یافت.

نتیجه گیری: نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که در معرض اتانول حاد قرار گرفتن منجر به کاهش توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات و نسبت تعداد گیرنده های زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات به کل سلولهای نشاندار شده در یک میلی متر مربع از مغز جنین جوجه های ۱۰ روزه و ۱۵ روزه شد.

واژه‌های کلیدی: اتانول حاد، گیرنده NR1، جنین جوجه

مقدمه

مطالعه جنین جوجه بنا به دلایلی مانند خون گرم بودن، وابستگی آن به گروه آمنیون داران، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. به دلیل همانندیی که بین تکوین پرندگان و پستانداران وجود دارد، مطالعه جنین جوجه، که فراهم کردن شرایط آزمایشگاهی برای تکوین آن آسان است را به عنوان نماینده آمنیون داران انتخاب می کنند [۱]. یکی از مهمترین اثرات اتانول اثر بر سیستم عصبی مرکزی است، اتانول همانند بیهوش کننده های فرار در غلظت های فارماکولوژیکی مؤثر، اختلالات قابل ملاحظه ای را در ساختمان غشاهای لیپیدی (مثل افزایش سیالیت) باعث می شود، این اثر احتمالاً وابسته به عملکرد آن در کانال های یونی غشا و گیرنده ها است [۱۰]. در سطوح

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: taherian@shirazu.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

سلولی اثر اتانول صرفاً مهاری است، گرچه فعالیت ایمپالس ها را (احتمالاً با جلوگیری از مهار) در برخی از قسمتهای سیستم عصبی مرکزی مثلاً در نورونهای دوپامینرژیک مزولیمبیک افزایش می دهد [۶].

تأثیرات حاد و مزمن اتانول در شبکه نوروشیمیایی سیستم عصبی مرکزی کاملاً بررسی شده است که این واقعیت را آشکار می کند که به نظر می رسد چندین سیستم نوروشیمیایی مؤثر باشند [۲, ۲۲]. در تحقیقات نشان داده شده که گیرنده های NMDA گلوتامات جایگاه و مکان مهم اتانول حاد و مزمن در سیستم عصبی مرکزی را تشکیل می دهند [۹, ۱۳]. به ویژه کانال های یونی وابسته به لیگاند که شامل آنهایی می شوند که متعلق به سیستم نوروترانسمیتری اسید آمینه ای مغز می باشند (یعنی گیرنده های گلوتامات تحریکی و گابای مهاری) و به اثر اتانول حاد خیلی حساس هستند [۱۵]. اتانول به عنوان یک آنتاگونیست انتخابی و قوی غیر وابسته به ولتاژ و غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات عمل می کند [۸].

تحقیقات نشان داده اند که اتانول حاد سیستم گاباارژیک را توسط بالا بردن هدایت کلراید گیرنده های $GABA_A$ تسهیل می کند و از عملکرد سیستم گلوتاماترژیک توسط کاهش جریان کاتیون گیرنده NMDA گلوتامات جلوگیری می کند؛ این عملکردها با هم منجر به اثر پریشانی و مسمومیت حاد اتانول می شود [۲۷]. علاوه بر این، بعد از مصرف مزمن الکل، کاهش عملکرد گاباارژیک و افزایش عملکرد گلوتاماترژیک مشاهده شده که با مکانیسم های نوروشیمیایی که اساس ایجاد تحمل و وابستگی و قطع مصرف الکل است همراه می شود و همچنین در ایجاد اضطراب در دوره قطع مصرف الکل نقش دارد [۲۰،۴].

همچنین مصرف اتانول حاد از عملکرد گیرنده های NMDA گلوتامات و سایرگیرنده های گلوتاماتی آیونوتروپیک غیر NMDA گلوتامات و همچنین زیر واحد mGluR5 گیرنده های گلوتامات متابوتروپیک گروه ۱ جلوگیری می کند [۱۴, ۳۰]. تحقیقات نشان داده اند که قطع مصرف اتانول حاد فعالیت گیرنده NMDA گلوتامات را افزایش می دهد و به نظر می رسد که در نشانه های سندرم قطع مصرف همچون اختلالات حسی (مثل بیقراری) و نشانه های حرکتی (به عنوان مثال: رعشه، حملات تشنجی) نقش داشته باشد، همچنین نشان داده شده که حملات تشنجی مربوط به قطع مصرف اتانول توسط آنتاگونیست های رقابتی و غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات مسدود می شود [۲۱]، اما از آنجایی که این مواد باعث اثرات جانبی شبیه بیماران روانی در انسان می شود استفاده از آنها محدود می شود [۱۱].

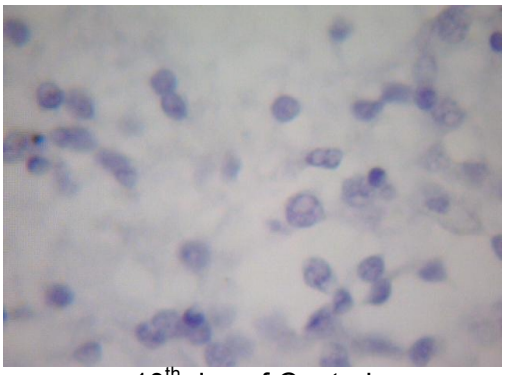
تحقیقات نشان می دهد که عمل مهاری اتانول بر زیرواحدهای NR2A و NR2B وجود دارد، همچنین نشان داده شده که اتانول از بیان گیرنده های NR2A و NR2B تا حدی توسط دفسفریلاسیون به وسیله تیروزین فسفاتاز جلوگیری می کند. آنتاگونیست های گیرنده NMDA بعضی از تأثیرات اتانول را بلوک می کنند [۳]. برای مثال، آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات، ایجاد تحمل سریع اتانول را بلوک می کند، مصرف اتانول و نشانه های قطع مصرف الکل را در انسان کاهش می دهد [۱۲].

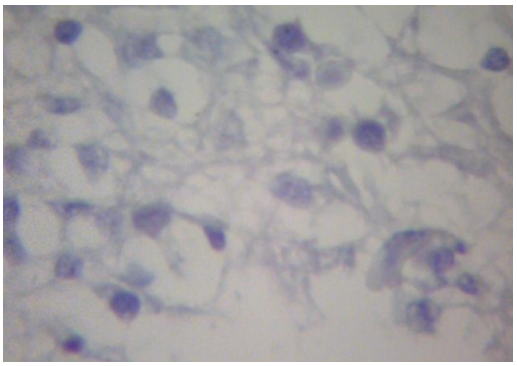
اکامپروزات آنتاگونیست دیگر گیرنده NMDA گلوتامات است که در کاهش مصرف الکل مؤثر است. لذا با توجه به مطالب فوق، اتانول بر بیان گیرنده NMDA گلوتامات موثر می باشد، این سوال مطرح شد که آیا اتانول بر توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات در مغز موثر است یا نه؟ و با توجه به اینکه اثرات اتانول در دوران جنینی بر سیستم عصبی خیلی بیشتر است؛ هدف تحقیق حاضر بررسی در معرض اتانول حاد ۷۰٪ قرار گرفتن بصورت بخار بر توزیع زیر واحد NR1 گیرنده NMDA گلوتامات در قشر مغز جنین جوجه در روزهای ۱۰ و ۱۵ جنینی است.

مواد و روش ها

در این مطالعه از چهل تخم مرغ نطفه دار در دو گروه بیست تایی استفاده شد. تخم مرغ ها از کارخانه ی طیور فارس تهیه و به آزمایشگاه منتقل گردید. تخم مرغ ها به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه اول: گروه کنترل؛ گروه دوم: گروه اتانول حاد. در گروه اول بیست عدد تخم مرغ نطفه دار را در انکوباتور گذاشته و در ظرف مخصوص انکوباتور برای مرطوب بودن محیط آب مقطر ریخته شد. و پس از ده روز نیمی از تخم مرغ ها را از پوسته بیرون آورده و سر از بدن

www.SID.ir
Archive of SID


10th day of Control


15th day of Control

شکل ۱- مقایسه فتومیوگراف قسمتی از قشر مغز جنین جوجه کنترل منفی ۱۰ روزه و ۱۵ روزه با بزرگنمایی ۴۰ ۱۶

جنین جدا شد، سپس روز پانزدهم نیمه دیگر تخم مرغ ها خارج و سر از بدن جنین جدا شد. در گروه دوم بیست عدد تخم مرغ نطفه دار را در انکوباتور گذاشته و در ظرف مخصوص انکوباتور برای مرطوب بودن محیط آب مقطر ریخته اما در روز نهم و چهاردهم بجای آب مقطر اتانول ۷۰٪ قرار داده شد، سپس مشابه گروه ۱ در روزهای ۱۰ و ۱۵ جنین ها را خارج کرده و سر آن ها جدا شد. سپس مغزها با سرم فیزیولوژی کاملاً شستشو داده شده و پس از علامت گذاری ظرف نمونه گیری، فرمالین ۱۰درصد بافره با pH=۷/۳ به مدت ۴۸ ساعت به آنها اضافه و سپس نمونه ها به فرمالین ۴ درصد بافره با pH=۷/۳ منتقل شدند تا آنزیم های درون بافتی و میکروب ها غیر فعال شده و بافت شکل خود را حفظ کند و بعبارتی تثبیت بافت مغز به خوبی صورت گیرد.

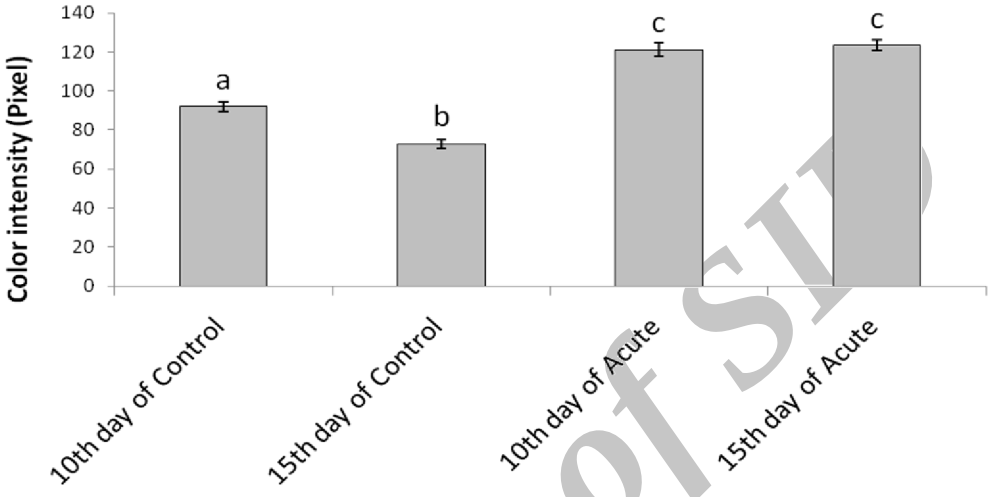
پس از تثبیت بافت مغز و خارج کردن آن از فرمالین، بافت مغزی جدا شده و درون دستگاه پردازشگر اتوماتیک قرار داده شد، تا آب گیری از بافت صورت گرفته و واکنش های اضافی درون سلول متوقف شود. سپس دستگاه نمونه ها را به زایلول (برای شفاف سازی) و سپس به پارافین (جهت استحکام بافت) منتقل میکند. سپس در این مرحله نمونه ها در قالب های مخصوص قرار داده شده و با اضافه کردن پارافین مذاب به آنها (با دمای ذوب حدود ۵۶ درجه)، بلوک های مکعبی شکل برای برش گیری تهیه شد. برش های ۵ میکرونی بصورت coronal از مغز جوجه بر روی لام آغشته به چسب پلی الایزین (برای جلوگیری از کنده شدن بافت طی مراحی بعدی) قرار داده شد. نمونه ها در آون با حرارت ۵۵ به مدت ۲۵ دقیقه گذاشته شده و پس از خارج کردن از آون، این نمونه ها برای تکنیک ایمونوهیستوشیمی آماده می باشد. برای انجام تکنیک ایمونوهیستوشیمی ابتدا در اسلایدها پارافین زدایی و آبگیری انجام شد. سپس برای نشان گذاری زیر واحدNR1 گیرنده NMDA گلوتامات آنتی بادی اولیه (NR1) خریداری شده از شرکت Tocris انگلستان و به سفارش شرکت آریو آزما – تهران) به رقت ۱/۴۰۰۰ استفاده شد. سپس بر روی نمونه ها آنتی بادی ثانویه (انویژن) اضافه شد و سپس جهت تشکیل رنگ قهوه ای گیرنده به اسلایدها مایع Dab اضافه شد. و سپس نمونه ها در هماتوکسیلین برای رنگ آمیزی هسته ها قرار داده شد. پس از آن بر روی نمونه ها چسب انتالن اضافه شده و بر روی آن ها لامل گذاشته شد. جهت تشخیص صحت تست ایمونوهیستوشیمی در بعضی از نمونه ها بعنوان کنترل منفی کلیه ی مراحل مربوط به ایمونوهیستوشیمی جز اضافه کردن آنتی بادی اولیه انجام شد. تهیه کنترل منفی جهت این است که مطمئن شویم رنگ قهوه ای به علت حضور آنتی بادی اولیه است (شکل ۱). پس از تهیه اسلایدها از تمام نمونه ها تصویر تهیه شد. تصاویر تهیه شده به برنامه نرم افزاری پرداشگر تصویر ویژه بررسی تست ایمنوهیستوشیمی منتقل شدند. در این برنامه گیرنده ها از سه دیدگاه Hue، Saturation و Intensity مورد بررسی قرار می گیرند؛ هر چه توزیع گیرنده بیشتر باشد توزیع رنگی از سه دیدگاه ذکر شده فوق عدد کمتری را نشان می دهد. به این معنی که بین میزان توزیع گیرنده و عدد بدست آمده در این برنامه نسبت عکس وجود دارد. جهت انجام آنالیز آماری از برنامه SPSS (version 18) استفاده شد. برنامه نرم افزاری پردازشگر تصویر برای هر نمونه عددی به صورت میانگین داده که اعداد به برنامه منتقل

www.SID.ir
Archive of SID

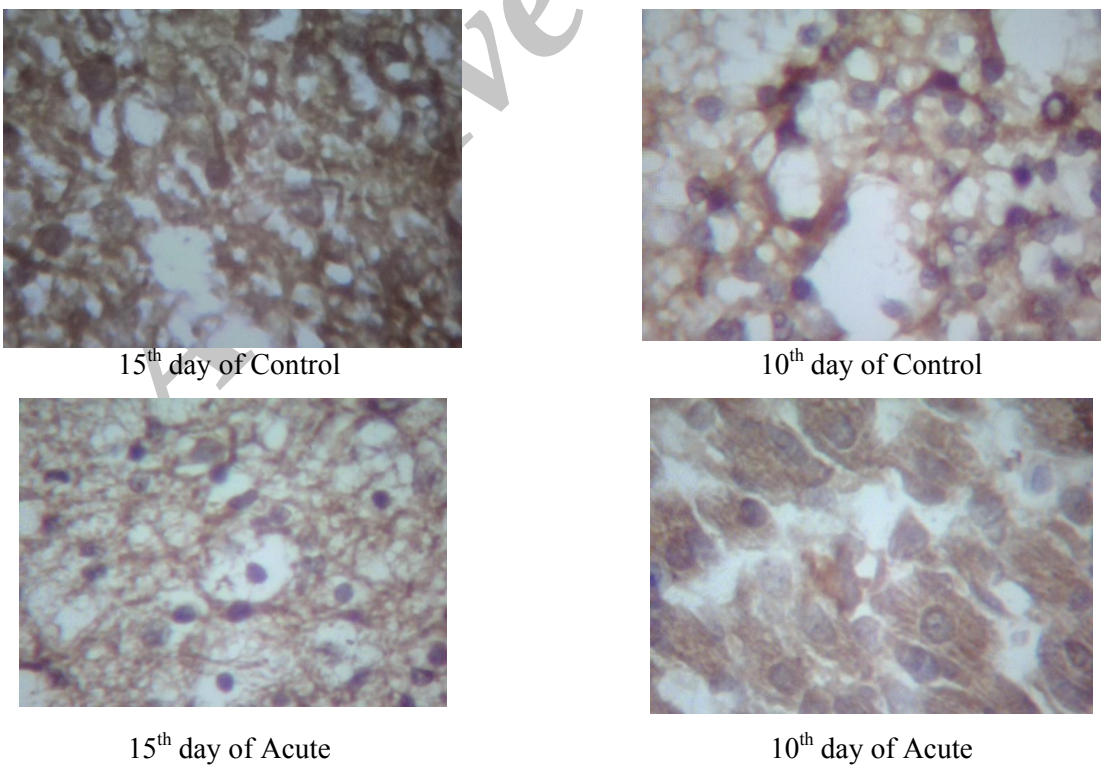
شد و جهت مقایسه گروه کنترل با گروه اتانول حاد و یا مقایسه جنین هـای ۱۰ روزه و ۱۵ روزه از Student T Test اسـتفاده شد. سطح معنی داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

هدف این تحقیق بررسی اثر در معرض اتانول حاد بودن در مراحل جنینی بـر توزیـع گیرنـده NR1 گلوتامـات مـی باشـد. تغییرات توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در شکل ۲ نشان داده شده است. بر طبق شکل ۲ گروه کنتـرل ۱۰ روزه در مقایسه با گروه حـاد ۱۰ روزه افـزایش معنـی داری (P< ۰/۰۵) را نشان داد. در مقایسه کنترل ۱۵ روزه با گروه حاد ۱۵ روزه گروه کنترل ۱۵ روزه افـزایش معنـی داری (P<۰/۰۵) نشـان داد (شـکل ۳). جوجـه هـای ۱۵ روزه در مقایسـه بـا



شکل ۲- مقایسه توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در قشر مغز جنین ۱۰ روزه و ۱۵ روزه ، حروف بیانگر معنی داری بین گروه های مختلف می باشند.



شکل ۳- مقایسه فتومیوگراف قسمتی از قشر مغز جنین جوجه نشان دهنده توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در نمونه های قشر مغزی دو گروه کنتـرل و حاد ۱۰ روزه و ۱۵ روزه با بزرگنمایی ۴۰ ۱۶

www.SID.ir

جوجه های ۱۰ روزه گروه کنترل افزایش معنی داری ($P<0/05$) در توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات نشان دادند (شکل ۲و ۳). در حالیکه نمونه جوجه های ۱۰ روزه و ۱۵ روزه در اتانول حاد در توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات تفاوتی را نشان ندادند (شکل ۲و۳).

شکل ۴ مقایسه نسبت تعداد زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات به تعداد سلول های حاوی گیرنده های NR1 گلوتامات در بافت قشر مغز در جنین های جوجه که در معرض اتانول حاد قرار گرفتند را نشان می دهد، داده ها حاکی از آن است که این نسبت در گروه در معرض اتانول حاد بطور معنی داری ($P<0/05$) نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است.

بحث

اتانول دارای اثرات قوی بر رفتارهای زیادی است که با واسطه تغییرات پیچیده ای در اعمال نرونی است که تابحال بطور دقیق شناخته نشده است. داده های زیادی اشاره به نقش مهم سیستم گلوتاماترژیک بعنوان واسطه اثرات اتانول در مغز و رفتار دارد، و اشاره دارد به این که اثرات پاتولوژیک اتانول بصورت اختلال در عملکرد گلوتاماترژیک می باشد [۱۷].

در مطالعه حاضر میزان توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در شرایط طبیعی و در شرایطی که جنین در معرض اتانول حاد قرار گرفته بود، مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه حاضر نشان داد که قرار گرفتن در معرض اتانول حاد باعث کاهش توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در روزهای ۱۰ و ۱۵ جنینی در مقایسه با گروه کنترل شد. در مقایسه توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در جنین های ۱۰ و ۱۵ روزه گروه کنترل افزایش زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات مشاهده شد؛ در حالیکه در گروه اتانول حاد بین روزهای ۱۰ و ۱۵ اختلاف معنی داری مشاهده نشد. این مطلب نشان دهنده آن است که رشد مغز در طی دوران جنینی منجر به افزایش توزیع زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات در گروه کنترل شده است، اما در گروه اتانول حاد وجود اتانول از تکامل سلولهای مغزی جلوگیری کرده است.

در دوران جنینی در معرض اتانول قرار گرفتن باعث تغییراتی در مدارهای نرونی در پیاز بویایی می شود، بنابراین حساسیت افراد به بو تغییر می کند [۷]. تزریق اتانول با دوزها مختلف در کیسه هوا در تخم مرغ نطفه دار باعث شد که سیستم بینایی در جوجه های متولد شده تغییراتی در جهت نارسا شدن عصب بینایی، اختلال در عملکرد سلولهای مختلف سیستم بینایی و اختلال در رنگیزه های سیستم بینایی را ایجاد کند [۲۹]. جوجه هایی که در سه روز اول زندگی جنینی در معرض اتانول قرار گرفتند، پس از تولد از جهت یادگیری و حافظه دچار اختلال شدند [۲۳].

در معرض اتانول مزمن قرار دادن در invivo و invitro منجر به upregulation گیرنده های NMDA می شود [۲۴]. شواهد حاکی از آن است که ترک الکل بوسیله آنتاگونیست رقابتی و غیر رقابتی گیرنده NMDA مهار می شود [۲۸]. Kotlinska در سال ۲۰۰۱ در مطالعاتی در موش صحرایی انجام داد نشان داد که گیرنده NMDA در ایجاد اعتیاد به الکل نقش دارد، اما مکانیزم دقیق عملکرد این گیرنده در خصوص اعتیاد هنوز شناخته نشده است [۱۱]. از طرفی استفاده بلند مدت از اتانول منجر به اعتیاد به الکل می شود که بنظر می رسد که در اثر تغییر در عملکرد گیرنده NR1 است [۱۹]. تحقیقات زیادی درباره اجزاء گیرنده NMDA انجام شده اما بیشتر این تحقیقات در خصوص گیرنده NR2 می باشد و تحقیقات کمی درباره گیرندهNR1 انجام شده است. بعنوان مثال تحقیقات نشان داده است که گیرنده NR2 در دوران جنینی با دوران پس از تولد متفاوت است [۵]. Metzger و همکاران درسال ۲۰۰۵ گزارش کردند که مهار تبدیل گیرنده NR2B به گیرنده NR2C تاثیرات زیادی بر دندریت های سلولهای پورکینژ مخچه دارد، این نتایج پیشنهاد می کند که برای عملکرد طبیعی سلولهای پورکینژ و ایجاد مدارهای مناسب در جهت یادگیری و حافظه تغییر نوع گیرنده ها در هنگام تولد بسیار مهم است [۱۸].

Roberto و همکاران در مطالعات invitro که بر برش های مغز موش صحرایی در ناحیه مرکزی آمیگدال انجام دادند متوجه شدند که بکار بردن اتانول حاد باعث می شود که EPSP های ناشی از سیناپس های گلوتاماترژیک مهار شوند.

Archive of SID
www.SID.ir

کـه ایـن اثـرات مشـابه اثـر بیکوکـولین آنتاگونیسـت گیرنـده $GABA_A$است. به کار بردن اتـانول حـاد باعـث افـزایش آزاد شدن گلوتامات از پایانه های عصبی و باعث تغییراتی در سازش پذیری نورونی شود. از طرفی بکار بـردن اتـانول بصـورت حـاد باعث مهار پس سیناپسی در سیناپس هایی که واسطه شیمیایی آن گلوتامات است، می شود [۲۵]. در معرض اتـانول حـاد قـرار گـرفتن هـم گیرنـده NMDA و هـم LTP ناشـی از گیرنـده عملکرد گیرنده NMDA را مهـار مـی کنـد. در حقیقـت مهـار عمل گیرنده NMDA بوسیله اتانول جهت مهار LTP ضروری است [۲۶].

در مطالعه حاضر در معرض اتانول حاد قـرار گـرفتن باعـث شد که نسبت تعداد زیـر واحـد NR1 گیرنـده هـای NMDA گلوتامات بـه تعـداد سـلول هـای حـاوی گیرنـده هـای NR1 گلوتامات در روزهـای ۱۰ و ۱۵ جنینـی بمقـدار قابـل تـوجهی نسبت به گروه کنترل کمتر بود. در تحقیق چاپ نشده ای که بر الکل مزمن انجام شد نتایج مشابهی حاصل شـد. Marshall و همکاران جنین جوجه را در معرض اتانول قرار دادند و در جوجه های یک روزه آنهـا کـاهش رشـد را مشـاهده کردنـد، در ایـن تحقیق تعداد نرونها در بخش هیپوکامپ کاهش معنـی داری را نشان داد، اما تغییری در حجم سلولها و یا حجم هسـته سـلولها وجود نداشت [۱۶].

نتایج تحقیق حاضر بیان می کند که: اولاً، در معرض اتانول حاد قرار گرفتن باعث کاهش قابـل تـوجهی در توزیـع گیرنـده NR1 در قشر مغز جنین جوجه ۱۰ روزه و ۱۵ روزه مـی شـود. ثانیاً، در معرض اتانول حاد قرار گرفتن باعـث شـد کـه نسـبت تعداد زیر واحد NR1 گیرنده های NMDA گلوتامات به تعـداد سلول های حاوی گیرنده هـای NR1 گلوتامـات در قشـر مغـز جنـین جوجـه هـای ۱۰ روزه و ۱۵ روزه بمقـدار قابـل تـوجهی کاهش یابد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله، بدین وسیله تقدیر و تشکر خـود را از بخـش طیـور دانشکده دامپزشکی شیراز و بخش تحقیقات پیوند بیمارستان نمازی شـیراز زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی شیراز که تحقیق حاضر بدون حمایت هـای آنها امکان پذیر نبود، ابراز می دارند.

References

[1] Blakewood EG, Jaynes JM, Johnson WA, Godke RA, Using the amniotic cavity of the developing chick embryo for the in vivo culture of early-stage mammalian embryos. ***Poult Sci*** 68 (1989) 1695-1702.

[2] Boehm SL, Ponomarev I, Blednov YA, Harris RA, From gene to behavior and back again: new perspectives on $GABA_A$ receptor subunit selectivity of alcohol actions. ***Adv Pharmacol*** 54 (2006) 171-203.

[3] Camarini R, Frussa-Filho R, Monteiro MG, Calil HM, MK-801 Blocks the Development of Behavioral Sensitization to the Ethanol. ***Alcohol Clin Exp Res*** 24 (2000) 285-290.

[4] Carpenter-Hyland EP, Woodward JJ, Chandler LJ, Chronic ethanol induces synaptic but not extrasynaptic targeting of NMDA receptors. ***J Neurosci*** 24 (2004) 7859-7868.

[5] Cull-candy S, Brickley S, Farrant M, NMDA receptors subunits: diversity, development and disease. ***Curr Opin Neurobiol*** 11 (2001) 327-335.

[6] DeWitte P, Imbalance Between Neuroexcitatory and Neuroinhibitory Amino Acids Causes Craving for Ethanol. ***Addict Behav*** 29 (2004) 1325-1339.

[7] Eade AM, Sheehe PR, Youngentob SL, Ontogeny of the enhanced fetal-ethanol-induced behavioral and neurophysiologic olfactory response to ethanol odor. ***Alcohol Clin Exp Res*** 34 (2009) 206-213.

[8] Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A, Ethanol and neurotransmitter interactions--from molecular to integrative effects. ***Prog Neurobiol*** 55 (1998) 509-535.

[9] Hoffman PL, NMDA Receptors in Alcoholism. ***Int Rev Neurobiol*** 56 (2003) 35-82.

[10] Kash TL, Baucum AJ, 2nd, Conrad KL, Colbran RJ, Winder DG, Alcohol exposure alters NMDAR function in the bed nucleus of the stria terminalis. ***Neuropsychopharmacology*** 34 (2009) 2420-2429.

[11] Kotlinska J, NMDA antagonists inhibit the development of ethanol dependence in rats. ***Pol J Pharmacol*** 53 (2001) 47-50.

[12] Kotlinska J, Biala G, Rafalski P, Bochenski M, Danysz W, Effect of neramexane on ethanol dependence and

Archive of SID
www.SID.ir

reinforcement. ***Eur J Pharmacol*** 503 (2004) 95-98.

[13] Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC, N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward ,dependence, treatment, and vulnerability. ***Pharmacol Ther*** 99 (2003) 79-94.

[14] Lack AK, Diaz MR, Chappell A, DuBois DW, McCool BA, Chronic ethanol and withdrawal differentially modulate pre- and postsynaptic function at glutamatergic synapses in rat basolateral amygdala. ***J Neurophysiol*** 98 (2007) 3185-3196.

[15] Lovinger DM, White G, Weight FF, NMDA receptor-mediated synaptic excitation selectively inhibited by ethanol in hippocampal slice from adult rat. ***J Neurosci*** 10 (1990) 1372-1379.

[16] Marshall AG ,McCarthy MM, Brishnehan KM, Rao V, Batia LM, Gupta M, Das S, Mitra NK, Chaudhri D, Effect of gestational ethanol exposure on parvalbumin and calretinin expressing hippocampal neurons in a chick model of fetal alcohol syndrome. ***Alcohol*** 43 (2009) 147-161.

[17] Masood K, Wu C, Brauneis U, Weight FF, Differential ethanol sensitivity of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subunits. ***Mol Pharmacol*** 45 (1994) 324-329.

[18] Metzger F, Pieri I, Eisel ULM, Lake of NMDA receptor subunit exchange alters purkinje cell dendritic morphology in cerebellar slice cultures. ***Developmental Brain Res***. 155 (2005) 165-168.

[19] Nagy J, Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions. ***Curr Neuropharmacol*** 6 (2008) 39-54.

[20] Nagy J, Horvath C, Farkas S, Kolok S, Szombathelyi Z, NR2B subunit selective NMDA antagonists inhibit neurotoxic effect of alcohol-withdrawal in primary cultures of rat cortical neurones. ***Neurochem Int*** 44 (2004) 17-23.

[21] Nagy J, Kolok S, Boros A, Dezso P, Role of altered structure and function of NMDA receptors in development of alcohol dependence. ***Curr Neuropharmacol*** 3 (2005) 281-297.

[22] Pohl-Guimaraes F, Calaza Kda C, Yamasaki EN, Kubrusly RC, Reis RA, Ethanol increases GABA release in the embryonic avian retina. ***Int J Dev Neurosci*** 28 (2009) 189-194.

[23] Rao V, Chaudhuri JD, Effect of gestational ethanol exposure on long-term memory formation in newborn chicks. ***Alcohol*** 41 (2007) 433-439.

[24] Roberto M, Bajo M, Crawford E, Madamba SG, Siggins GR, Chronic ethanol exposure and protracted abstinence alter NMDA receptors in central amygdala. ***Neuropsychopharmacology*** 31 (2006) 988-996.

[25] Roberto M, Schweitzer P, Madamba SG, Stouffer DG, Parsons LH, Siggins GR, Acute and chronic ethanol alter glutamatergic transmission in rat central amygdala: an invitro and invivo analysis. ***The Journal of Neuroscience*** 24 (2004) 1594-1603.

[26] Schummers J, Bentz S, Browning MD, Ethanol's inhibition of LTP may not be mediated solely via direct effects on the NMDA receptor. ***Alcohol Clin Exp Res*** 21 (1997) 404-408.

[27] Thomas LS, Jane DE, Harris JR, Croucher MJ, Metabotropic Glutamate Autoreceptors of the mGlu(5) Subtype Positively Modulate Neuronal Glutamate Release in the Rat Forebrain in Vitro. ***Neuropharmacology*** 39 (2000) 1554-1566.

[28] Trujillo KA, Akil H, Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. ***Drug Alcohol Depend*** 38 (1995) 139-154.

[29] Tufan AC, Abban G, Akdogan I, Erdogan D, Ozogul C, The effect of in ovo ethanol exposure on retina and optic nerve in a chick embryo model system. ***Reprod Toxicol*** 23 (2007) 75-82.

[30] Zhu W, Bie B, Pan ZZ, Involvement of non-NMDA glutamate receptors in central amygdala in synaptic actions of ethanol and ethanol-induced reward behavior. ***J Neurosci*** 27 (2007) 289-298.

Archive of SID

www.SID.ir