The Role of Dopamine Receptors during Brain Development

Sajad Sahab Negah[1, 2], Zabihollah Khaksar[2], Hadi Kazemi[1, 3], Hadi Aligholi[1, 4], Maryam Safahani[1], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[1], Shahin Mohammad Sadeghi[5*]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

[2] Histology and Embryology Group, Basic Science Department, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

[3] Pediatric Department, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran.

[4] Neuroscience Group, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[5] Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **10 Jun 2014** ***Accepted*****: 16 Aug 2014**

ABSTRACT

Introduction: Brain development requires a complex interplay of genetic and environmental factors. Disruption of these elements can affect neuronal structure, function, or connectivity and can alter developmental trajectory. Neurotransmitters and neuromodulators, such as dopamine, participate in a wide range of behavioral and cognitive functions in the adult brain. Dopamine-mediated signaling plays a fundamental neurodevelopmental role in forebrain differentiation and circuit formation. In addition, D1 and D2 dopaminergic receptors activation influences neuronal proliferation, migration and differentiation. ***Conclusion:*** As dopamine receptors affect the developing brain and play an essential role in adult brain, better understanding of the role of these receptors in different regions of the developing brain can be helpful for treatment of brain developmental disorders.

Key words:

1. Dopamine
2. Growth and Development
3. Brain

*** *Corresponding Author:*** Shahin Mohammad Sadeghi

E-mail: *drshmsadeghi@gmail.com*

نقش گیرنده‌های دوپامین در طول رشد مغز

سجاد سحاب نگاه[۱،۲]، ذبیح الله خاکسار[۲]، هادی کاظمی[۱،۳]، هادی علیقلی[۱،۴]، مریم صفاهانی[۱]، سید مصطفی مدرس موسوی[۱]، شاهین محمد صادقی[۵*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] بخش بافت شناسی و جنین شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
[۳] بخش اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
[۴] گروه علوم اعصاب، دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۵] گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۲۵ مرداد ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: رشد مغز نیازمند یکسری فعل و انفعالات پیچیدهٔ ژنتیکی و عوامل محیطی است. اختلال در این اجزاء می‌تواند بر ساختار نورونی، عملکرد یا ارتباط تأثیر بگذارد و منجر به تغییر در مسیر رشد شود. ناقلین عصبی و تعدیل کننده‌های عصبی از قبیل دوپامین در طیف وسیعی از عملکردهای رفتاری و شناختی در مغز بالغ شرکت می‌کنند. پیام‌های وابسته به دوپامین یک نقش اساسی در رشد نورونی، در تمایز مغز قدامی و تشکیل جریان عصبی ایفاء می‌کنند. علاوه بر این فعالیت گیرنده‌های دوپامینرژیک D1 و D2 بر تکثیر، مهاجرت و تمایز نورون‌ها تأثیر می‌گذارند. **نتیجه‌گیری:** از آنجایی که گیرنده‌های دوپامین بر رشد مغز تأثیر می‌گذارند و همچنین در مغز بالغ نیز نقش اساسی دارند، شناسایی هر چه بهتر نقش این گیرنده‌ها در نواحی مختلف مغزی می‌تواند در درمان اختلالات رشد مغز کمک کننده باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. دوپامین
۲. رشد و تکامل
۳. مغز

* **نویسنده مسئول:** شاهین محمد صادقی
آدرس الکترونیکی: *drshmsadeghi@gmail.com*

مقدمه

گیرنده‌های دوپامین با بسیاری از عملکردهای سلولی در ارتباط هستند. در سیستم عصبی پستانداران، فعالیت گیرنده‌های دوپامین برای تنظیم خلق[1]، انگیزه[2] و عملکرد حرکتی[3] حیاتی است. گیرنده‌های دوپامین به پروتئین‌های G[4] جفت می‌شوند (۱). به طور معمول، فعالیت گیرنده‌های دوپامین منجر به تغییرات سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)[5] داخل سلولی می‌شود (۱،۲) و آبشارهای پیام رسان را تحریک می‌کند که باعث افزایش رونویسی در ژن می‌شود (۳). بر اساس الگوهای پروتئین G و نحوهٔ عملکرد پیام‌دهی داخل سلولی، گیرنده‌های دوپامین به دو دسته تقسیم می‌شوند (۲): گیرنده‌های شبه D1[6] (متصل به پروتئین Gαs) و گیرنده‌های شبه D2 (متصل به پروتئین Gαi)- (۶-۴). همچنین بر اساس کدون ژنی[7]، این گیرنده‌ها هر کدام به زیر گروه‌هایی تقسیم می‌شود به طوری که گیرنده‌های شبه D1 به D1 و D5 و گیرنده‌های شبه D2 به D2، D3 و D4 تقسیم می‌شوند (۷).

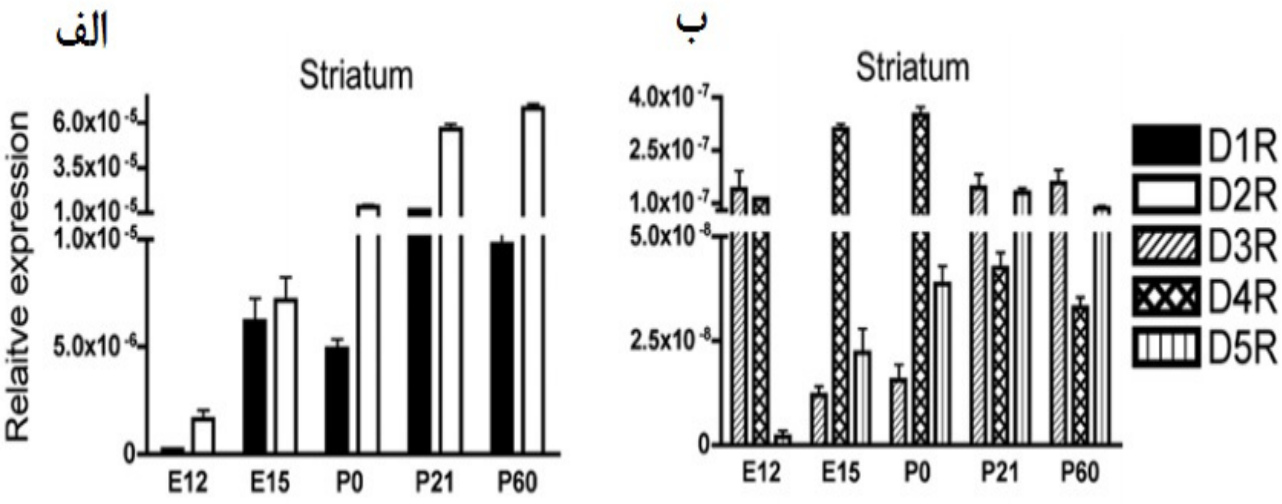
با این حال مسیرهای دوپامین در مغز بالغین با جزئیات بیشتری مطالعه شده‌اند درحالی‌که نقش و عملکرد سیستم دوپامین در طول دورهٔ رشد مغز به خوبی مطالعه نشده است. در این زمینه، جهت مطالعات دقیق‌تر در طول دورهٔ رشد مغز می‌توان از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[8] نیز استفاده کرد (۸). دوپامین یکی از ناقلین عصبی است که در طول رشد اولیهٔ مغز ظاهر می‌شود (۹). در موش، نورون‌های بیان‌کنندهٔ تیروزین هیدروکسیلاز در قسمت شکمی مغز میانی در روز ۱۱ جنینی ظاهر می‌شوند (۱۰). آکسون‌های دوپامینرژیک نورون‌های بیان‌کنندهٔ تیروزین هیدروکسیلاز در روزهای ۱۲ الی ۱۳ جنینی وارد جسم مخطط در حال رشد می‌شوند و در حدود دو روز بعد به قشر مخ می‌رسند.

جالب توجه است، اکثر آکسون‌های نورون‌های بیان‌کنندهٔ تیروزین هیدروکسیلاز به نواحی پس از تقسیم[9] جسم مخطط و قشر مغز محدود می‌شوند، درحالی‌که بسیاری از این آکسون‌ها به نواحی نورواپیتلیال نفوذ می‌کنند و در نزدیکی سلول‌های پیش ساز یافت می‌شوند. بنابراین سلول‌های پیش ساز در ناحیهٔ بطنی قشر مغز در اوایل دورهٔ جنینی در معرض دوپامین قرار می‌گیرند که پیشنهاد می‌شود دوپامین بر نورون‌زایی تأثیر می‌گذارد (۱۱). با توجه به نقش مهم دوپامین و گیرنده‌های آن در دوران جنینی و بلوغ، این مطالعهٔ مروری با هدف شناسایی بهتر نقش گیرنده‌های دوپامین در سیستم عصبی صورت گرفته است.

گیرنده‌های دوپامین و بیان آن‌ها در طول دورهٔ رشد مغز

در قشر مغز جنین موش، mRNA[10] برای تمام گیرنده‌های دوپامین در ناحیهٔ بطنی و صفحهٔ قشری[11] بیان می‌شود، به طوری که میزان بیان mRNA برای گیرنده‌های شبه D2 (D2، D3 و D4) غالباً بیش از گیرنده‌های شبه D1 (D1 و D5) در نواحی تکثیری مغز می‌باشند (۱).

اراکی و همکاران به بررسی میزان سطح mRNA گیرنده‌های دوپامین در دوره‌های پیش از تولد (۱۲ و ۱۵ روزگی جنین) و پس از تولد (۰، ۲۱ و ۶۰ روزگی پس از تولد) پرداختند (۱). بیشترین تغییرات مربوط به میزان بیان mRNA گیرنده‌های D1 و D2 در فاصلهٔ بین روزهای ۱۲ تا ۱۵ جنینی بود و بیان mRNA گیرنده‌های D3 و D4 تغییراتی افزایشی و کاهشی شبیه به شکل U داشتند (نمودار ۱). نواحی مورد مطالعه در این تحقیق شامل نواحی تکثیری مغز



نمـودار ۱- میـزان بیـان mRNA گیرنـدهٔ دوپامیـن در جسـم مخطـط از روز ۱۲ (E12) جنینـی تـا روز ۶۰ (P60) در بالغیـن. الـف) نشـان دهنـدهٔ سـطح بیـان mRNA گیرنده‌هـای D1 و D2 می‌باشـد کـه بیشـتر از سـایر گیرنده‌هـا می‌باشـد. ب) سـطح بیـان mRNA گیرنده‌هـای D3، D4 و D5 را نشـان می‌دهـد کـه گیرنده‌هـای D3 و D4 تغییراتـی شـبیه بـه U دارنـد (۱).

[1] Mood
[2] Motivation
[3] Motor function
[4] Guanine nucleotide-binding proteins
[5] Cyclic Adenosine Monophosphate
[6] D1 like receptors
[7] Genetic code
[8] Induced Pluripotent Stem Cell
[9] Postmitotic
[10] Messenger RNA (mRNA)
[11] Cortical Plate

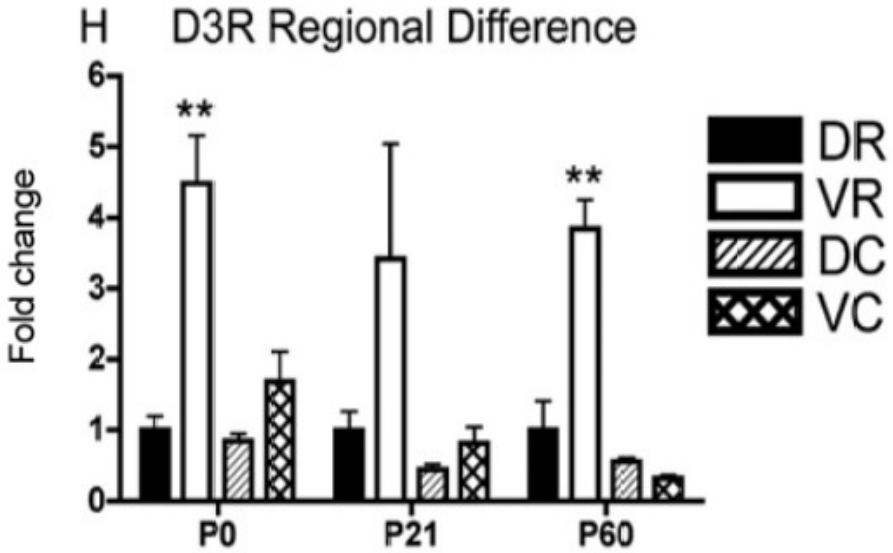
(برجستگی‌های عقده‌ای میانی، جانبی و خلفی[12]، نوروایپیتلیوم دیوارهٔ پشتی مخ[13] و ناحیهٔ زیر بطنی مغز قدامی[14]) و نواحی پس از تقسیم (جسم مخطط[15]، گلوبوس پالیدوس[16] و قشر پیشانی[17]) بود که میزان بیان mRNA گیرندهٔ دوپامین وابسته به ناحیهٔ مورد مطالعه می‌باشد، به طوری که گیرندهٔ D1 در قشر پیشانی و گیرندهٔ D2 در گلوبوس پالیدوس فراوانترین میزان بیان mRNA را نشان داد. mRNA گیرنده‌های D1 و D2 نسبت به دیگر mRNA ها در طول رشد جنینی و بلوغ بیشترین میزان بیان را دارند.

در نواحی نوروایپیتلیال جنینی بیان mRNA گیرنده‌های شبه D2 (D2، D3 و D4) بیشتر است. اگرچه سطوح mRNA گیرنده‌های دوپامین در طول دورهٔ رشد مغز تغییر می‌کند، میزان بیان mRNA گیرنده‌های D3 و D4 بعد از تولد نیز دچار نوسانات افزایشی و کاهشی می‌باشد (۱). با توجه به اینکه فرایند نورون‌زایی در جسم مخطط در یک شیب شکمی –جانبی به پشتی –میانی رخ می‌دهد (۱۳، ۱۲) بنابراین جهت نشان دادن ارتباط بین نورون‌زایی و بیان mRNA، گیرنده‌های دوپامین در ۴ ناحیهٔ جسم مخطط مورد مطالعه قرار می‌گیرند که میزان تغییرات بیان mRNA گیرندهٔ D3 نسبت به دیگر گیرنده‌ها بیشتر بوده، به طوری که بخش شکمی از قسمت قدامی جسم مخطط بیشترین میزان بیان mRNA گیرندهٔ D3 را نشان می‌دهد (نمودار ۲) درحالی‌که در قسمت پشتی جسم مخطط، افزایش بیان mRNA گیرندهٔ D4 دیده می‌شود (۱).

آکسون‌های نورون‌های بیان‌کنندهٔ تیروزین هیدروکسیلاز (آکسون‌های دوپامینرژیک) در موش تا روز ۱۳ جنینی وارد بخش شکمی مغز قدامی و تا روز ۱۴ وارد بخش پشتی مغز قدامی می‌شوند، درحالی‌که mRNAهای گیرنده‌های دوپامینی پیش از رسیدن آکسون‌های دوپامینرژیک از مغز میانی به بخش شکمی و پشتی مغز قدامی بیان می‌شوند، که این اتفاق همزمان با افزایش محتوای دوپامین در این نواحی صورت می‌گیرد (۱۴، ۱۰).

از طرف دیگر محل‌های اتصال گیرنده‌های شبه D1 و شبه D2 تا روز ۱۳ در بخش شکمی مغز قدامی در موش ظاهر می‌شوند که این اتفاقات حداقل یک روز بعد از بیان mRNA در بخش شکمی و پشتی مغز قدامی، صورت می‌گیرند (۱۴). با توجه به شواهد فوق ممکن است بیان mRNA و اتصال گیرنده توسط مکانیسم‌های مستقل از هم صورت بگیرد یا شاید محل اتصال گیرنده به محض مواجهه با دوپامین تشکیل شود اما از آنجایی که بیان mRNA زودتر اتفاق می‌افتد به نظر می‌رسد بیان mRNA نیازی به وجود دوپامین ندارد (۱۵).

اگرچه mRNA هر ۵ گیرنده در نواحی تکثیری از بخش پشتی و شکمی مغز قدامی دورهٔ جنینی بیان می‌شوند اما mRNA گیرنده‌های شبه D2 بیشترین میزان بیان را دارند که این میزان در فاصلهٔ زمانی روزهای ۱۲ تا ۱۵ جنینی تغییرات معنی‌داری ندارد. در میان mRNA گیرنده‌های شبه D2 در برجستگی‌های عقده‌ای، گیرندهٔ D3 بیشترین سطح بیان را در روز ۱۲ جنینی دارد (۱۶، ۱). بیان mRNA گیرندهٔ دوپامین در نواحی نوروایپیتلیوم مغز قدامی نشان‌دهندهٔ توانایی دوپامین یا گ‌یرنده‌های آن در تنظیم تکثیر سلولی[18] است (۱۸، ۱۷). در ناحیهٔ تحت بطنی در روز ۶۰ بعد از تولد، mRNA هر ۵ گیرنده بیان می‌شود که بیان mRNA گیرندهٔ D2 از همه فراوان تر است



نمودار ۲- میزان تغییرات بیان mRNA گیرندهٔ D3 در نواحی پشتی –قدامی (DR)، شکمی –قدامی (VR)، پشتی –خلفی (DC) و شکمی–خلفی (VC) جسم مخطط در روز تولد (P0) و روزهای ۲۱ (P21) و ۶۰ (P60) پس از تولد. بیشترین تغییرات مربوط به ناحیهٔ شکمی –قدامی می‌باشد (۱).

[12] Lateral Ganglionic Eminence (LGE), Medial Ganglionic Eminence (MGE), Caudal Ganglionic Eminence (CGE)
[13] Dorsal Cerebral Wall (presumptive neocortex)
[14] Forebrain subventricular zone
[15] Striatum
[16] Globus Pallidus
[17] Frontal Cortex
[18] Proliferation

و بعد از آن گیرنده‌های D1 و D3 قرار دارند. بیان mRNA گیرندهٔ D5 در ناحیهٔ تحت بطنی مغز بالغین نسبت به نواحی تکثیری در دورهٔ جنینی به طور چشمگیری فراوان تر است (۱). فعالیت گیرنده‌های دوپامین در طول رشد مغز منجر به تغییر در مهاجرت نورونی، فعالیت چرخهٔ سلولی و شکل سلولی می‌شود (۱۴، ۱۹).

فعالیت گیرنده‌های دوپامین و نورون‌زایی

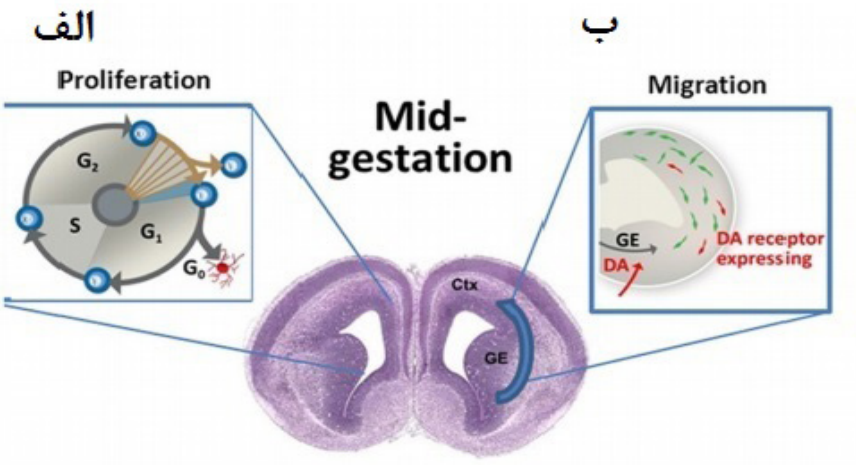
سلول‌های پیش ساز نورونی از تکثیر ناحیهٔ زیر بطنی بوجود آمده و سپس شروع به تجمع در قشر مغز در حدود روز ۱۵ جنینی در موش صحرایی می‌کنند (۲۰). به طور همزمان، اینترنورون‌ها از برجستگی‌های عقده‌ای به صورت مماسی[19] به قشر مهاجرت می‌کنند (۲۱). نورون‌های ناحیهٔ تگمنتوم شکمی مغز میانی[20] و جسم سیاه[21] از طریق دستهٔ میانی مغز قدامی[22] به داخل نواحی شکمی و جانبی جسم مخطط موش صحرایی در روز ۱۴ جنینی می‌رسند و تا روز ۱۸ جنینی در این نواحی باقی می‌مانند. دستهٔ میانی مغز قدامی از طریق زواید تگمنتوم شکمی مغز میانی ادامه پیدا می‌کنند و از جسم مخطط عبور می‌کنند و به ساب پلیت[23] و ناحیهٔ میانی[24] از قشر پیشانی میانی در روز ۱۸ جنینی می‌رسند (۲۲، ۶، ۴). الیاف حاوی دوپامین قبل از ورود به صفحهٔ قشری در روز ۲۰ جنینی در این ناحیه به مدت دو روز باقی می‌مانند (۲۳).

از آنجایی‌که گیرنده‌های دوپامین در سلول‌های پیش ساز در قشر مغز جنینی بیان می‌شوند و آکسون‌های دوپامینرژیک و مخروط رشد در نزدیکی سلول‌های نوروایپیتلیال در حال تکثیر یافت می‌شوند، می‌توان نتیجه گرفت که دوپامین بر تکثیر سلول‌های نوروایپیتلیوم قشر مغز تأثیر می‌گذارد (تصویر ۱).

هاگلینجر[25] و همکاران طی یک مطالعهٔ تجربی در خرگوش نشان دادند که کاهش دوپامین باعث کاهش تکثیر سلول‌های پیش ساز در دو ناحیهٔ زیر اپاندیمی[26] و زیر دانه‌ای[27] می‌شود (۲۵). زمانی که از آگونیست انتخابی گیرنده‌های شبه D2 استفاده می‌شود تکثیر در این نواحی رخ می‌دهد. آن‌ها جهت تأیید فعالیت مستقیم گیرنده‌های شبه D2 در افزایش تکثیر سلول‌های پیش ساز نورونی در شرایط In vitro از سلول‌های ناحیهٔ زیر اپاندیمی مغز بالغ استفاده کردند که استفاده از آگونیست گیرنده‌های D2 در محیط کشت باعث رشد بیشتر نوروسفرها گردید (۲۵).

تعداد سلول‌های تکثیر یافته در ناحیهٔ زیر اپاندیمی و سلول‌های پیش ساز نورونی در ناحیهٔ زیر دانه‌ای و پیاز بویایی در افراد مبتلا به پارکینسون کاهش می‌یابد که این مشاهدات حاکی از آن است که تولید سلول‌های پیش ساز نورونی در بیماری پارکینسون مختل می‌شود که نتیجه‌ای از اختلال در گیرنده‌های دوپامین و قطع نورون‌های دوپامینرژیک است (۲۵).

در واقع زمانی که از SKF81297 (یک ترکیب سنتزی از مواد شیمیایی بنزازپین است که به عنوان آگونیست انتخابی برای گیرنده D1 عمل می‌کند) در موش‌های حامله (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) استفاده می‌شود و به دنبال آن BrdU[28] به عنوان نشانگر مرحلهٔ سنتز[29] تقسیم سلولی تزریق می‌شود، اتصال BrdU به سلول‌های پیش ساز در حال تقسیم در قشر مغز جنینی به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. درحالی‌که تزریق Schering 23390 (یک مادهٔ شیمیایی سنتزی می‌باشد که به عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ D1 عمل می‌کند) به داخل بطن جانبی موش ۱۵ روزه، باعث افزایش BrdU در دیوارهٔ مغز



تصویـر ۱- تأثیـر گیرنده‌هـای دوپامیـن در اواسـط دورهٔ بـارداری بـر تکثیـر سـلولی و مهاجـرت اینترنورون‌هـا. الـف) تأثیـر گیرنده‌هـای دوپامیـن بـر تکثیـر سـلولی در ناحیـهٔ تحـت بطنـی. تصویـر شـماتیک مراحـل چرخـهٔ سـلولی شـامل G1: مرحلـه رشـد ۱، G2: مرحلـه رشـد ۲، G0: مرحلـه توقـف رشـد و S: مرحلـه سـنتز را نشـان می‌دهـد. ب) تأثیـر گیرنده‌هـای دوپامیـن (DA) بـر مهاجـرت اینترنورون‌هـا از برجسـتگی‌های عقـده‌ای (GE) بـه سـمت کورتکـس (Ctx) را نشـان می‌دهـد (۲۴).

[19] Tangential
[20] Midbrain ventral tegmental area
[21] Substantia Nigra
[22] Medial Forebrain Bundle (MFB)
[23] Subplate
[24] Intermediate zone
[25] Hoglinger
[26] Subependymal
[27] Subgranular
[28] Bromodeoxyuridine
[29] Synthesis phase (S phase)

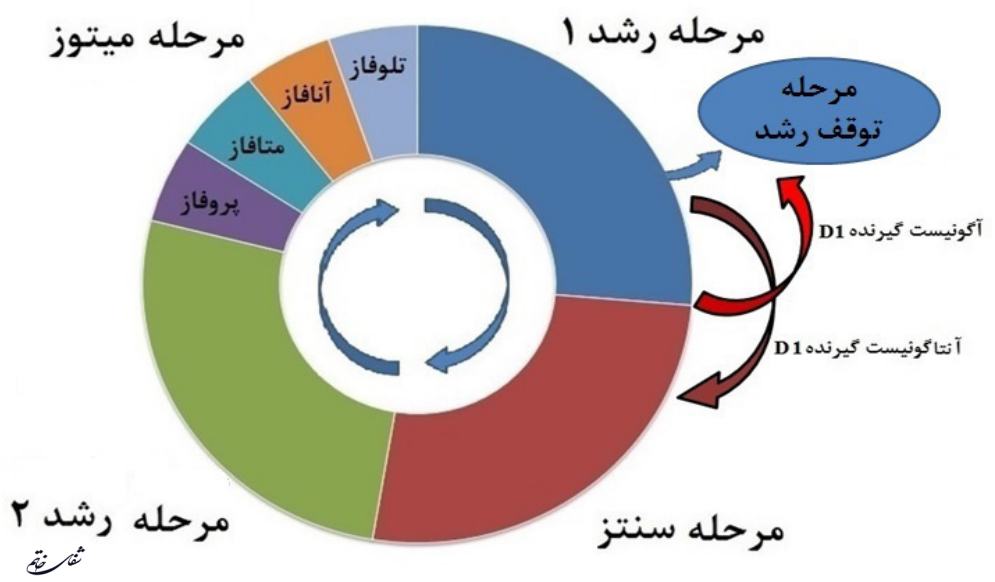
می‌شود که باعث تشدید مرحلهٔ سنتز می‌شود (تصویر ۲)-(۲۶). فعالیت گیرندهٔ دوپامین همچنین نورون‌زایی در برجستگی‌های عقده‌ای جانبی، هستهٔ دم‌دار[30] و هسته آکومبنس[31] را تحت تأثیر قرار می‌دهد که اثرات فعالیت گیرنده‌های دوپامین بر اتصال BrdU در برجستگی‌های عقده‌ای جانبی شبیه اثرات آن در نوروآپیتلیوم قشر مغز می‌باشد (۲۷، ۱۰).

مکانیسم‌های اثرات دوپامین بر چرخهٔ سلولی جهت هدایت به سمت نورون‌زایی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما از طرفی اثرات گیرنده‌های دوپامین بر تکثیر سلولی در شرایط In vitro و In vivo مشابه است (۲۸). یکی دیگر از مطالعات انجام شده بر چرخهٔ سلولی توسط Zhang و همکاران، در شرایط In vitro بر روی سلول‌های پیش ساز قشر مغز انجام شد و نشان داد که گیرندهٔ D1 مانع عبور سلول‌های کشت شده از مرحلهٔ رشد ۱[32] به مرحلهٔ سنتز در چرخهٔ سلولی می‌شود (۱۸) به طوری که استفاده از SKF38393 (یک ترکیب سنتزی از مواد شیمیایی بنزازپین است که به عنوان آگونسیت برای گیرنده‌های شبه D1 عمل می‌کند) باعث کاهش cyclin D (پروتئینی که سبب افزایش انتقال چرخهٔ سلولی از مرحلهٔ رشد ۱ به مرحلهٔ سنتز می‌شود) و Raf-1 (یک جزء از گیرندهٔ مسیر تیروزین کیناز است که باعث افزایش cyclin می‌شود) شد در حالی که باعث افزایش P27 (پروتئینی که سبب مهار انتقال چرخهٔ سلولی از مرحلهٔ رشد ۱ به مرحلهٔ سنتز می‌شود) در ابتدا و سپس کاهش آن در یک مدل وابسته به دوز گردید (۱۷) که می‌توان این نتیجه را گرفت که گیرندهٔ شبه D1 باعث مهار چرخهٔ سلولی از مرحلهٔ رشد ۱ به مرحلهٔ سنتز می‌شود.

با توجه به نوع گیرنده و مسیری که این گیرنده‌ها جهت تنظیم رشد طی می‌کنند پاسخ این گیرنده‌ها بر رشد نورونی متفاوت است. از آنجایی‌که گیرنده‌های شبه D2 بر کنترل رشد نورون‌های دوپامینرژیک در طول تکامل جنینی و بلوغ و همچنین بر میزان تکثیر سلول‌های پیش ساز نورونی تأثیر دارند (۳۰، ۲۹، ۲۵)، Kim و همکاران به مطالعهٔ ارتباط بین گیرندهٔ D2 و بیان Nurr1[33] (یک عامل رونویسی است که برای تمایز و بالغ شدن سلول‌های دوپامینرژیک ضروری است) و Ptx3[34] (یک عامل رونویسی است که جهت زنده ماندن نورون‌های دوپامینرژیک ضروری است) جهت مشاهدهٔ اثر این گیرنده بر رشد نورون‌های دوپامینرژیک در مغز میانی پرداختند (۳۱).

این عوامل رونویسی (Nurr1 و Ptx3) در زمان تمایز سلول‌های دوپامینرژیک بیان می‌شوند (۳۳، ۳۲). نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد، در موش‌هایی که گیرندهٔ D2 در آن‌ها حذف شده است میزان بیان Nurr1 و Ptx3 و همچنین تیروزین هیدروکسیلاز کاهش یافته است. همچنین این نتایج پیشنهاد می‌کنند که تعامل بین گیرندهٔ D2 و Nurr1 از طریق کیناز تنظیم کنندهٔ پیام خارج سلولی (ERK)[35] نقش اساسی در رشد نورون‌های دوپامینرژیک در مغز میانی دارد (۳۱).

در مغز بالغین نورون‌زایی عمدتاً در دو ناحیه رخ می‌دهد، ناحیهٔ زیر بطنی که در دیوارهٔ جانبی بطن جانبی قرار گرفته است و ناحیهٔ زیر دانه‌ای که در شیار دندانه‌ای هیپوکامپ می‌باشد (۳۴). سلول‌های پیش ساز عصبی در ناحیهٔ زیر دانه‌ای تکثیر می‌شوند، زنده می‌مانند و به نورون‌ها و گلیاها تمایز می‌یابند.



تصویر ۲- این تصویر مراحل چرخهٔ سلولی را به صورت شماتیک نشان می‌دهد که آنتاگونیست گیرندهٔ D1 باعث افزایش انتقال چرخهٔ سلولی از مرحلهٔ رشد ۱ به مرحلهٔ سنتز می‌شود (فلش قهوه‌ای) در حالی‌که آگونیست گیرندهٔ D1 باعث کاهش انتقال چرخهٔ سلولی از مرحلهٔ رشد ۱ به مرحلهٔ سنتز می‌شوند و این امر منجر به وارد شدن سلول به مرحلهٔ توقف رشد می‌شود که از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند (فلش قرمز).

[30] Caudate-putamen
[31] Nucleus accumbens
[32] Growth 1/Gap 1 phase, or G1 phase
[33] The Nuclear receptor related 1 (Nurr1)
[34] Pentraxin-related (Ptx3)
[35] Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK)

با توجه به مطالب گفته شده، تاکامورا[۳۶] و همکاران در جدیدترین مطالعهٔ خود در سال ۲۰۱۴ به بررسی اثرات گیرنده‌های دوپامین با استفاده از آگونیست گیرنده‌های شبه D1 (SKF38393) و D2 (پرامی‌پکسول)[۳۷] بر روی سلول‌های پیش‌ساز عصبی موش صحرایی در شیار دندانه‌ای هیپوکامپ پرداختند که نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که آگونیست گیرندهٔ شبه D1 باعث افزایش تکثیر و بقاء در سلول‌های پیش ساز عصبی می‌شود درحالی‌که گیرندهٔ شبه D2 بر تکثیر و بقاء این سلول‌ها تأثیر ندارد (۳۵).

Yang و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که کوئینی‌پیرول[۳۸] به عنوان آگونیست گیرندهٔ شبه D2 باعث افزایش تکثیر سلول‌های پیش ساز عصبی به واسطهٔ عامل نوروتروفیک مژگانی[۳۹] در هیپوکامپ موش می‌شود (۳۶). باید توجه داشت که تاکامورا و همکاران در مطالعهٔ خود از موش صحرایی استفاده کردند در حالی‌که Yang و همکاران از موش به عنوان مدل حیوانی استفاده نمودند که با توجه به نتایج آن‌ها می‌توان چنین استنباط کرد که تفاوت در گونهٔ حیوانی نیز بر مطالعات گیرنده‌های دوپامین اثر گذار است.

علاوه بر این به نظر می‌رسد گیرندهٔ D3 نقش مهمی در تنظیم نورون‌زایی دستگاه عصبی مرکزی داشته باشد. نشان داده شده است که گیرندهٔ D3 بر میتوز در شرایط In vitro تأثیر دارد. در سلول‌های ترانسفکت[۴۰] شده با گیرندهٔ D3 مغز انسان، نشانگر تکثیر سلولی (تیمیدین اچ)[۴۱] تا حدود ۵۰ الی ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد (۳۷). فعالیت میتوژن وابسته به گیرندهٔ D3، پروتئین Gγβ را درگیر می‌کند که باعث القای فعالیت مسیر Ras[۴۲] (Ras یک جزئی از خانوادهٔ پروتئین‌ها است که در انتقال پیام‌ها به داخل سلول نقش دارد) می‌شود (۳۸).

مطالعهٔ وان کامپن[۴۳] و همکاران تحت عنوان القای نورون‌زایی در ناحیهٔ زیر بطنی و جسم مخطط متعاقب تحریک گیرندهٔ D3 نشان داد که آگونیست گیرندهٔ D3 (7-OH-DPAT) یک ترکیب سنتزی است که به عنوان آگونیست انتخابی D3 عمل می‌کند) به طور چشمگیری تکثیر سلولی را در مغز موش صحرایی بالغ به خصوص در جسم مخطط که یکی از مکان‌های درگیر در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مانند پارکینسون می‌باشد، افزایش می‌دهد. همچنین تزریق آگونیست گیرندهٔ D3 به داخل مغز باعث آرایش مجدد نورون‌های بیان‌کنندهٔ تیروزین هیدروکسیلاز در جسم سیاه می‌شوند (۳۷).

اگرچه میزان نورون‌زایی به طور طبیعی در سیستم عصبی مرکزی در بالغین پایین است، با شناخت پیام‌های ریز محیطی[۴۴] می‌توان تنظیم تکثیر سلولی را افزایش داد و با تولید نورون جدید به استراتژی‌های درمانی کمک کنیم. بنابراین تحریک گیرندهٔ D3 ممکن است به نورون‌زایی در مغز بالغین جهت اهداف درمانی کمک کند. از طرفی عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)[۴۵] که بر تکثیر سلولی در نواحی مختلف مغز قدامی تأثیر دارد، احتمالاً با گیرندهٔ D3 در ارتباط است (۳۹). گیرندهٔ D3 توانایی فعال کردن MAP Kinase[۴۶] و همچنین گیرندهٔ میتوژنیک تیروزین کیناز را دارد (۴۰). فعالیت گیرندهٔ D3 می‌تواند موجب ایجاد آبشارهای پیامی میتوژنیک[۴۷] به واسطهٔ BDNF شود و خود BDNF نیز به واسطهٔ فعالیت دوپامینرژیک تنظیم می‌شود (۴۱).

تزریق پیش ساز دوپامین (لوودوپا)[۴۸] به موش‌های صحرایی باعث افزایش BDNF در جسم سیاه آن‌ها می‌شود و آنتاگونیست گیرنده‌های D2 و D3 (هالوپریدول)[۴۹] یک اثر بلوک کنندگی بر بیان BDNF دارد. به طور مشابهی درمان با هالوپریدول به طور چشمگیری واکنش ایمنی[۵۰] BDNF را در جسم سیاه و جسم مخطط در موش صحرایی کاهش می‌دهد (۳۷). بنابراین فعالیت گیرنده‌های دوپامین مانند گیرندهٔ D3 ممکن است بر بیان یا آزاد سازی BDNF تأثیر داشته باشد (۴۲). متعاقباً بیان گیرندهٔ D3 در سیستم عصبی مرکزی موش صحرایی ممکن است تحت تأثیر BDNF باشد. BDNF توسط نورون‌های دوپامین ترشح می‌شود و مسئول بیان گیرندهٔ D3 در طول رشد جنینی و نگه داشتن آن در بالغین است (۴۳). بیان mRNA گیرندهٔ D3 در مغز موش‌هایی که فاقد ژن BDNF بوده‌اند به طور معنی‌داری در طول دورهٔ جنینی و بلوغ کاهش یافته است (۴۴). تزریق ناحیه‌ای BDNF بیان گیرندهٔ D3 را افزایش می‌دهد (۳۹). در داخل ناحیهٔ زیر بطنی سه نوع سلول قابل شناسایی است که این جمعیت سلولی شامل سلول‌های نوع A (نوروبلاست‌ها)[۵۱]، نوع B (سلول‌های بنیادی)[۵۲] و نوع C (سلول‌های انتقالی)[۵۳] می‌باشند. نشان داده شده است که گیرندهٔ D3 در ناحیهٔ زیر بطنی به صورت پیوسته بیان می‌شود (۴۵).

Lao و همکاران با مطالعه بر روی تأثیر آگونیست گیرندهٔ D3 (7-OH-DPAT) بر جمعیت سلولی ناحیهٔ زیر بطنی در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که فعالیت این گیرنده باعث افزایش درصد سلول‌ها در مرحلهٔ سنتز و افزایش سطح mRNA و پروتئین سایکلین D1 در نوروسفرهای کشت داده شده می‌شود. گیرندهٔ D3 به طور عمده در سلول‌های نوع B، C و همچنین در سلول‌های GFAP[۵۴] مثبت (آستروسیت‌ها) بیان می‌شود ولی در سلول‌های نوع A در ناحیهٔ زیر بطنی موش بالغ بیان نمی‌شود. به علاوه نشان دادند که گیرندهٔ D3 از طریق مسیرهای پیامی AKT[۵۵] (پروتئین کیناز نوع B نیز نامیده می‌شود و در فرایندهای تکثیر، مهاجرت، آپوپتوز و متابولیسم گلوکز نقش کلیدی دارد) و ERK1/2 باعث القای تکثیر سلولی می‌شود که در ارتباط با بیان سایکلین D1 می‌باشد (۴۶).

36 Takamura
37 Pramipexole
38 Quinpirole
39 Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)
40 Transfection
41 [H]thymidine
42 Ras Pathway
43 Van Kampen
44 Microenvironment
45 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
46 Mitogen-Activated Protein Kinase
47 Mitogenic signaling cascades
48 Levodopa
49 Haloperidol
50 Immunoreactivity
51 Neuroblast
52 Stem cells
53 Transient cells
54 Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)
55 The serine/threonine kinase (Akt), also known as Protein Kinase B (PKB)

فعالیت گیرندهٔ دوپامین و تمایز نورونی

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مونوآمین‌ها و مسیرهای پیامی می‌تواند رشد آکسونی را در دورهٔ جنینی توسط تغییر در سطح نوکلئوتید حلقوی تنظیم کند (۴۸، ۴۷). علاوه بر این تحریک سیستم دوپامین در مغز بالغین، توسط عوامل خارجی از قبیل داروها، سطح مولکول‌های راهنمای آکسونی را در نواحی مختلف مغز تنظیم می‌کند (۴۹، ۴).

فعالیت مسیر رشد جنینی در درگیر کردن گیرنده‌ها و پیام‌های ترجمه شبیه به مغز بالغ است (۵۰). در میان ناقلینی که در طول دورهٔ رشد مغز نقش دارند ایندولامین[56] و کاتکولامین‌ها[57] از قبیل سروتونین و دوپامین نقش اساسی دارند (۵۱). گیرنده‌های شبه D1 و شبه D2 بر رشد آکسونی و دندریتی نورون‌های قشر مغز اثر می‌گذارند. در کشت اولیهٔ[58] نورون‌های قشر مغز، فعالیت گیرنده‌های شبه D1، رشد زواید نورونی را مهار می‌کنند و باعث کاهش طول آکسون و دندریت می‌شوند (۵۳، ۵۲). فعالیت گیرندهٔ شبه D2 با شبه D1 در تضاد است، به طوری که گیرندهٔ شبه D2 باعث افزایش رشد زواید نورونی به خصوص زواید آکسونی می‌شود (۵۲).

مطالعات انجام شده در شرایط In vivo اثرات گیرنده‌های دوپامین را بر تمایز نورون‌های قشر مغز تأیید می‌کند. Stanwood و همکاران نشان دادند که دندریت سلول‌های هرمی در قشر پره فرونتال[59] و سینگولیت[60] قدامی در موش‌های صحرایی فاقد گیرندهٔ D1 به صورت غیر طبیعی تشکیل می‌شود، به طوری که باعث کاهش دسته‌های زواید نورونی و به جای آن افزایش نامنظم الگوی انشعابات این زواید می‌شود. نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌کند که تغییر در گیرندهٔ D1 در طول دورهٔ رشد مغز منجر به تغییرات دایمی در ساختار سلولی نواحی خاص قشر می‌شود که این نواحی در احساس، شناخت و توجه درگیر هستند (۵۴).

اکثر نورون‌هایی که در جسم مخطط هستند نورون‌های گابائرژیک هستند که نورون‌های خاردار متوسط[61] نیز نامیده می‌شوند و آکسون‌هایشان را در دو مسیر اختصاصی و موازی می‌فرستند: یکی مسیر غیر مستقیم که در این مسیر آکسون این نورون‌ها به قطعهٔ خارجی گلوبوس پالیدوس می‌رسد و دیگری مسیر مستقیم که به قسمت مشبکی جسم سیاه و قطعهٔ داخلی گلوبوس پالیدوس می‌رسد (۵۵). نورون‌های خاردار متوسط دارای تراکم بالایی از خارهای دندریتی هستند که با الیاف آوران گلوتاماترژیک از قشر مغز و تالاموس، تشکیل سیناپس تحریکی می‌دهند (۵۶). نورون‌های خاردار متوسط همچنین از نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه[62] ورودی‌های مهمی را دریافت می‌کنند (۵۸، ۵۷). نورون‌های خاردار متوسطی که مسیر غیر مستقیم را تشکیل می‌دهند مقدار بالایی از گیرنده‌های دوپامینی D1 و مقدار خیلی کم از گیرندهای دوپامینی D2 را بیان می‌کنند.

در قطب مخالف نورون‌های مسیر مستقیم مقدار بالایی از گیرنده‌های دوپامینی D2 و مقدار خیلی کمی از گیرنده‌های دوپامینی D1 را بیان می‌کنند (۵۹). اغلب اطلاعات به دست آمده در مورد بیان همزمان گیرنده‌های دوپامینی در نورون‌های خاردار متوسط از مطالعات بر روی حیوان بالغ حاصل شده است و بیان این گیرنده‌ها به طور مجزا در طول رشد نورون‌های خاردار متوسط، نامفهوم باقی مانده است (۶۰).

با توجه به این نکته تیبالت[63] و همکاران به ارزیابی گیرنده‌های دوپامین D1 و D2 به طور مجزا در رشد جسم سیاه با استفاده از موش‌های تراریخته[64] پرداختند و نشان دادند که درصد بالایی از نورون‌های D1 نسبت به نورون‌های D2 وجود دارد و این تفاوت‌ها در روز ۱۸ جنینی نسبت به روزهای تولد و روز ۱۴ پس از تولد بیشتر است (۵۵) که این نتایج ممکن است با گزارش گذشته که نشان داد mRNA گیرندهٔ D2 نسبت به D1 در طول رشد جسم سیاه بیان بیشتری دارد، در تضاد باشد (۱).

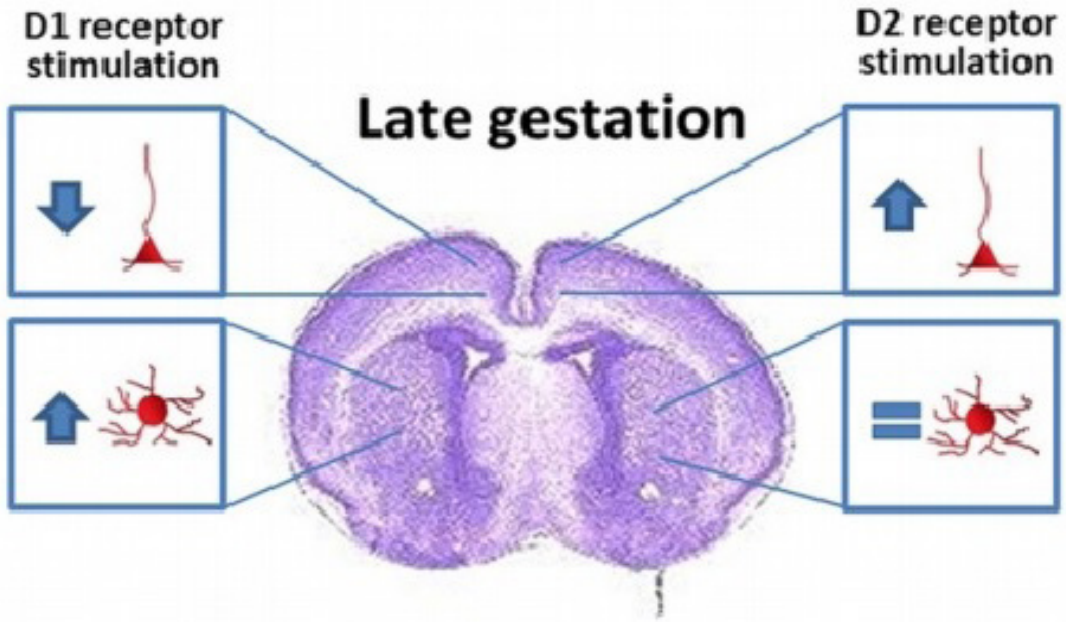
با این حال داده‌های این مطالعه نیز نشان داد که کاهش درصد نورون‌های D1 مثبت با افزایش تدریجی نورون‌های D2 مثبت همراه است. این نتایج پیشنهاد می‌کند، جهت تمایز نورون‌های خاردار متوسط ممکن است در طول رشد اولیه، گیرندهٔ D1 در ابتدا بیشتر بیان شود تا زمانی که بیان تدریجی گیرندهٔ D2 شروع شود و سپس گیرندهٔ D1 کاهش یافته و در نهایت گیرندهٔ D2 افزایش می‌یابد (۵۵).

مطالعهٔ نورون‌ها، قبل از روز ۱۸ جنینی برای ارزیابی دقیق این گیرنده در نورون‌های خاردار متوسط می‌تواند مفید باشد. همچنین تحریک گیرندهٔ D1، الگوی رشد زواید نورونی را در قشر مغز با تغییر بیان Netrin-1 (یک نوع پروتئین است که در رشد آکسونی دخیل می‌باشد) کاهش می‌دهد. در مقابل، گیرندهٔ D2 باعث افزایش زواید نورونی در نورون‌های هرمی قشر مغز می‌شود (تصویر ۳)، درحالی‌که تحریک گیرندهٔ D1 در جسم مخطط باعث افزایش زواید نورونی در نورون‌های خاردار متوسط می‌گردد و تحریک گیرندهٔ D2 تأثیری بر این نورون‌ها ندارد (تصویر ۳) -(۲۴).

گیرنده‌های دوپامین و مهاجرت نورونی در طول دورهٔ رشد مغز

نتایج برخی از مطالعات نمایانگر این مطلب است که گیرنده‌های دوپامینی در مهاجرت نورون‌ها مخصوصاً نورون‌های گابائرژیک نقش دارند. نورون‌های گابائرژیک، ۲۰ الی ۳۰ درصد کل نورون‌های قشر مغز را تشکیل می‌دهند و نقش حیاتی در تنظیم عملکردی دارند (۶۱). در طول دورهٔ رشد، نورون‌های گابائرژیک تکثیر سلول‌های نورواپیتلیال قشر مغز، مهاجرت نورونی و تشکیل جریان را تنظیم می‌کنند (۶۲).

[56] Indolamine
[57] Cathecolamins
[58] Primary culture
[59] Prefrontal
[60] Cingulate
[61] Medium Spiny Neurons (MSNs)
[62] Substantia nigra pars compacta
[63] Thibault
[64] Transgenic mice



تصویـر ۳- تأثیـر گیرنده‌هـای دوپامیـن بـر زوایـد (دندریـت و آکسـون) نورون‌هـای هرمـی قشـری و نورون‌هـای خـاردار متوسـط جسـم مخطـط (Striatal medium spiny neurons) در طـول اواخـر دورهٔ آبسـتنی. گیرنـدهٔ D1 دوپامیـن باعـث کاهـش زوایـد نورونـی در نورون‌هـای قشـری مغـز و افزایـش زوایـد نورون‌هـای خـاردار جسـم مخطـط می‌شـوند (سـمت چـپ تصویـر) در حالـی کـه گیرنـدهٔ D2 دوپامیـن باعـث افزایـش زوایـد نورون‌هـای قشـری می‌شـود و تأثیـر چندانـی بـر زوایـد نورون‌هـای خـاردار متوسـط جسـم مخطـط نـدارد (سـمت راسـت تصویـر) (۲۴).

عملکرد غیرطبیعی نورون‌های گابائرژیک در بسیاری از اختلالات از قبیل صرع، اسکیزوفرنی، اضطراب و اوتیسم رخ می دهد (۶۵-۶۳). نورون‌های گابائرژیک قشری در قسمت میانی[۶۵] و خلفی[۶۶] برجستگی عقده‌ای از قاعدهٔ مغز قدامی تولید می‌شوند و در طول دورهٔ جنینی به دیوارهٔ مغز مهاجرت می‌کنند (۶۶، ۶۷).

یک طیف وسیعی از عوامل رونویسی هومئوباکس[۶۷] (یک توالی از DNA در داخل ژن‌ها است که در تنظیم الگوهای رشد آناتومیکی یا مورفوژنیک[۶۸] در حیوانات دخیل است)، عوامل رشد و گیرنده‌ها یا مولکول‌های شیمیایی، مهاجرت و رشد نورون‌های گابائرژیک را تنظیم می‌کند (۶۱). یکی از نشانه‌های اختلالاتی از قبیل اسکیزوفرنی، صرع و اوتیسم درگیری سیستم‌های ناقل عصبی[۶۹] به ویژه دوپامین و GABA است (۶۱).

همچنین قرارگرفتن در معرض کوکائین قبل از تولد، سیستم دوپامین و GABA را مختل می‌کند (۵۳، ۶۸). Crandall و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که مهاجرت نورون‌های گابائرژیک از برجستگی‌های عقده‌ای به قشر مغز با گیرنده‌های D1 و D2 تغییر می‌کند به طوری که گیرنده‌های D1 باعث افزایش مهاجرت این نورون‌ها به قشر می‌شود (تصویر ۳) درحالی‌که گیرنده‌های D2 باعث کاهش مهاجرت می‌شوند (۶۱) که با توجه به ارتباط بین گیرنده‌های دوپامین و نورون‌های گابائرژیک می‌توان پیش بینی نمود که عوامل مؤثر بر گیرنده‌های دوپامین بر رفتار نورون‌های گابائرژیک نیز تأثیر خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعات گذشته نشان داده‌اند که فعالیت گیرنده‌های دوپامین اثرات متفاوت و مهمی در نواحی خاصی از مغز دارند. گیرنده‌های دوپامینی می‌توانند بر رفتارهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و مهاجرت در دورهٔ تکامل و حتی در زمان بلوغ در نواحی خاصی از مغز مانند ناحیهٔ زیر بطنی و زیر دانه‌ای تأثیر بگذارند به طوری که گیرنده‌های شبه D2 باعث افزایش نورون‌زایی می‌شوند درحالی‌که گیرنده‌های شبه D1 باعث افزایش مهاجرت و تمایز نورونی می‌گردند.

یکی دیگر از فعالیت‌های گیرنده‌های دوپامین تغییر در الگوی رشد زواید نورونی می‌باشد که باز هم بسته به ناحیهٔ مورد نظر اثر هر گیرنده متفاوت است. با توجه به اینکه دوپامین در رشد مغز نقش اساسی دارد، هنوز ارتباط بین گیرنده‌های دوپامین و سایر آبشارهای پیام رسان در طول دورهٔ رشد مغز مبهم باقی مانده است. مطالعهٔ هر چه بهتر این گیرنده‌ها می‌تواند به درک ما از رفتار سلولی کمک کند.

[65] Medial
[66] Caudal
[67] Homeobox
[68] Morphogenesis
[69] Neurotransmiter

منابع

1. Araki KY, Sims JR, Bhide PG. Dopamine receptor mRNA and protein expression in the mouse corpus striatum and cerebral cortex during pre-and postnatal development. Brain Res. 2007; 1156: 31-45.

2. Monsma FJ, Mahan LC, McVittie LD, Gerfen CR, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a D1 dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87(17): 6723-7.

3. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. Trends Neurosci. 2000; 23: S64-S70.

4. Sillivan SE, Konradi C. Expression and function of dopamine receptors in the developing medial frontal cortex and striatum of the rat. Neuroscience. 2011; 199: 501-14.

5. Girault J-A, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. Arch Neurol. 2004; 61(5): 641-4.

6. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. J Recept Signal Transduct Res. 2004; 24(3): 165-205.

7. Sibley DR, Monsma Jr FJ. Molecular biology of dopamine receptors. Trends Pharmacol Sci. 1992; 13: 61-9.

8. Modarres Mousavi M, Ghaemi A, Ghadiri T, Mohammad Sadeghi S. Application of Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Produced by Somatic Cells Reprogramming for Treatment of Neurodegenerative Diseases. Shefaye Khatam. 2013; 1(1): 19-23.

9. Puelles L, Verney C. Early neuromeric distribution of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in human embryos. J Comp Neurol. 1998; 394(3): 283-308.

10. Popolo M, McCarthy DM, Bhide PG. Influence of dopamine on precursor cell proliferation and differentiation in the embryonic mouse telencephalon. Dev Neurosci. 2004; 26(2-4): 229-44.

11. Bhide PG. Dopamine, cocaine and the development of cerebral cortical cytoarchitecture: a review of current concepts. Semin Cell Dev Biol. 2009; 20(4): 395-402.

12. Bayer SA. Neurogenesis in the rat neostriatum. Int J Dev Neurosci. 1984; 2(2): 163-75.

13. Fishell G, van der Kooy D. Pattern formation in the striatum: neurons with early projections to the substantia nigra survive the cell death period. J Com Neurol. 1991; 312(1): 33-42.

14. Ohtani N, Goto T, Waeber C, Bhide PG. Dopamine modulates cell cycle in the lateral ganglionic eminence. J Neurosci. 2003; 23(7): 2840-50.

15. Schambra UB, Duncan GE, Breese GR, Fornaretto MG, Caron MG, Fremeau RT Jr. Ontogeny of D1 and D2 dopamine receptor subtypes in rat brain using in situ hybridization and receptor binding. Neuroscience. 1994; 62(1): 65-85.

16. Diaz J, Ridray S, Mignon V, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. Selective expression of dopamine D3 receptor mRNA in proliferative zones during embryonic development of the rat brain. J Neurosci. 1997; 17(11): 4282-92.

17. Zhang L, Bai J, Undie AS, Bergson C, Lidow MS. D1 dopamine receptor regulation of the levels of the cell-cycle-controlling proteins, cyclin D, P27 and Raf-1, in cerebral cortical precursor cells is mediated through cAMP-independent pathways. Cereb Cortex. 2005; 15(1): 74-84.

18. Zhang L, Lidow MS. D1 dopamine receptor regulation of cell cycle in FGF- and EGF-supported primary cultures of embryonic cerebral cortical precursor cells. Int J Dev Neurosci. 2002; 20(8): 593-606.

19. tanwood G, Washington R, Shumsky J, Levitt P. Prenatal cocaine exposure produces consistent developmental alterations in dopamine-rich regions of the cerebral cortex. Neuroscience. 2001; 106(1): 5-14.

20. Kriegstein A, Noctor S, Martínez-Cerdeño V. Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. Nat Rev Neurosci. 2006; 7(11): 883-90.

21. Marín O, Rubenstein JL. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. Nat Rev Neurosci. 2001; 2(11): 780-90.

22. Descarries L, Lemay B, Doucet G, Berger B. Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. Neuroscience. 1987; 21(3): 807-24.

23. den Heuvel V, Dianne M, Pasterkamp RJ. Getting connected in the dopamine system. Prog Neurobiol. 2008; 85(1): 75-93.

24. Money KM, Stanwood GD. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. Front Cell

Neurosci. 2013; 7: 260.

25. Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. Nat Neurosci. 2004; 7(7): 726-35.

26. Popolo M, McCarthy DM, Bhide PG. Influence of dopamine on precursor cell proliferation and differentiation in the embryonic mouse telencephalon. Dev Neurosci. 2005; 26(2-4): 229-44.

27. McCarthy D, Lueras P, Bhide PG. Elevated dopamine levels during gestation produce region-specific decreases in neurogenesis and subtle deficits in neuronal numbers. Brain Res. 2007; 1182(0): 11-25.

28. Araki KY, Fujimura S, MacDonald ME, Bhide PG. Characterization of mouse striatal precursor cell lines expressing functional dopamine receptors. Dev Neurosci. 2006; 28(6): 518-27.

29. Wang X, Li X, Wang K, Zhou H, Xue B, Li L, et al. Forskolin cooperating with growth factor on generation of dopaminergic neurons from human fetal mesencephalic neural progenitor cells. Neurosci Lett. 2004; 362(2): 117-21.

30. Guo H, Tang Z, Yu Y, Xu L, Jin G, Zhou J. Apomorphine induces trophic factors that support fetal rat mesencephalic dopaminergic neurons in cultures. Eur J Neurosci. 2002; 16(10): 1861-70.

31. Kim SY, Choi KC, Chang MS, Kim MH, Kim SY, Na Y-S, et al. The dopamine D2 receptor regulates the development of dopaminergic neurons via extracellular signal-regulated kinase and Nurr1 activation. J Neurosci. 2006; 26(17): 4567-76.

32. Smidt MP, Van Schaick HS, Lanctôt C, Tremblay JJ, Cox JJ, Van Der Kleij AA, et al. A homeodomain gene Ptx3 has highly restricted brain expression in mesencephalic dopaminergic neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(24): 13305-10.

33. Perrone-Capano C, Da Pozzo P, di Porzio U. Epigenetic cues in midbrain dopaminergic neuron development. Neurosci Biobehav Rev. 2000; 24(1): 119-24.

34. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. Biol Psychiatry. 2006; 59(12): 1136-43.

35. Takamura N, Nakagawa S, Masuda T, Boku S, Kato A, Song N, et al. The effect of dopamine on adult hippocampal neurogenesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014; 50: 116-24.

36. Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T. Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced CNS neurogenesis in adult mice. J Neurosci. 2008; 28(9): 2231-41.

37. Van Kampen JM, Hagg T, Robertson HA. Induction of neurogenesis in the adult rat subventricular zone and neostriatum following dopamine D3 receptor stimulation. Eur J Neurosci. 2004; 19(9): 2377-87.

38. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci. 1999; 2(3): 266-70.

39. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. J Neurosci. 2001; 21(17): 6706-17.

40. Lee FS, Rajagopal R, Chao MV. Distinctive features of Trk neurotrophin receptor transactivation by G protein-coupled receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 13(1): 11-7.

41. Küppers E, Beyer C. Dopamine regulates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in cultured embryonic mouse striatal cells. Neuroreport. 2001; 12(6): 1175-9.

42. Guillin O, Griffon N, Bezard E, Leriche L, Diaz J, Gross C, et al. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. Eur J Pharmacol. 2003; 480(1): 89-95.

43. Sokoloff P, Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. Neurotox Res. 2002; 4(7-8): 671-8.

44. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz J-C, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. Nature. 2001; 411(6833): 86-9.

45. Kim Y, Wang WZ, Comte I, Pastrana E, Tran PB, Brown J, et al. Dopamine stimulation of postnatal murine subventricular zone neurogenesis via the D3 receptor. J Neurochem. 2010; 114(3): 750-60.

46. Lao CL, Lu CS, Chen JC. Dopamine D3 receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone. Glia. 2013; 61(4): 475-89.

47. Bouchard J-F, Moore SW, Tritsch NX, Roux PP, Shekarabi M, Barker PA, et al. Protein kinase A activation promotes plasma membrane insertion of DCC from an intracellular pool: a novel mechanism regulating commissural axon extension. J Neurosci. 2004; 24(12): 3040-50.

48. Nishiyama M, Hoshino A, Tsai L, Henley JR, Goshima Y, Tessier-Lavigne M, et al. Cyclic AMP/GMP-dependent modulation of Ca^{2+} channels sets the polarity of nerve growth-cone turning. Nature. 2003; 423(6943): 990-5.

49. Yetnikoff L, Labelle-Dumais C, Flores C. Regulation of netrin-1 receptors by amphetamine in the adult brain. Neuroscience. 2007; 150(4): 764-73.

50. Lauder J, Liu J. Glial heterogeneity and developing neurotransmitter systems. Perspect Dev Neurobiol. 1993; 2(3): 239-50.

51. Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. Trends Neurosci. 1993; 16(6): 233-40.

52. Reinoso B, Undie A, Levitt P. Dopamine receptors mediate differential morphological effects on cerebral cortical neurons in vitro. J Neurosci Res. 1996; 43(4): 439-53.

53. Stanwood GD, Levitt P. Prenatal exposure to cocaine produces unique developmental and long-term adaptive changes in dopamine D1 receptor activity and subcellular distribution. J Neurosci. 2007; 27(1): 152-7.

54. Stanwood GD, Parlaman JP, Levitt P. Anatomical abnormalities in dopaminoceptive regions of the cerebral cortex of dopamine D1 receptor mutant mice. J Comp Neurol. 2005; 487(3): 270-82.

55. Thibault D, Loustalot F, Fortin GM, Bourque M-J, Trudeau L-E. Evaluation of D1 and D2 dopamine receptor segregation in the developing striatum using BAC transgenic mice. PLoS One. 2013; 8(7): e67219.

56. Bolam J, Hanley J, Booth P, Bevan M. Synaptic organisation of the basal ganglia. J Anat. 2000; 196(04): 527-42.

57. Nicola SM, Surmeier DJ, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. Annu Rev Neurosci. 2000; 23(1): 185-215.

58. Surmeier DJ, Carrillo-Reid L, Bargas J. Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. Neuroscience. 2011; 198: 3-18.

59. Hasbi A, Fan T, Alijaniaram M, Nguyen T, Perreault ML, O'Dowd BF, et al. Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(50): 21377-82.

60. Bertran-Gonzalez J, Herve D, Girault JA, Valjent E. What is the Degree of Segregation between Striatonigral and Striatopallidal Projections? Front Neuroanat. 2010; 4: 136

61. Crandall JE, McCarthy DM, Araki KY, Sims JR, Ren J-Q, Bhide PG. Dopamine receptor activation modulates GABA neuron migration from the basal forebrain to the cerebral cortex. J Neurosci. 2007; 27(14): 3813-22.

62. Ben-Ari Y, Khalilov I, Represa A, Gozlan H. Interneurons set the tune of developing networks. Trends Neurosci. 2004; 27(7): 422-7.

63. Levitt P, Eagleson KL, Powell EM. Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. Trends Neurosci. 2004; 27(7): 400-6.

64. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 2001; 42(S3): 8-12.

65. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. Brain Res Rev. 2000; 31(2): 251-69.

66. Anderson S, Eisenstat D, Shi L, Rubenstein J. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on Dlx genes. Science. 1997; 278(5337): 474-6.

67 Wichterle H, Turnbull DH, Nery S, Fishell G, Alvarez-Buylla A. In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. Development. 2001; 128(19): 3759-71.

68. Crandall JE, Hackett HE, Tobet SA, Kosofsky BE, Bhide PG. Cocaine exposure decreases GABA neuron migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex in embryonic mice. Cereb Cortex. 2004; 14(6): 665-75.