

استفاده موضعی CGS-21680 بیان c-Fos را در VLPO القاء می‌کند، اما به نظر می‌سد که A2AR غیر قابل تشخیص است یا به ندرت در این ناحیه مغز بیان می‌شود. فعالسازی مستقیم نورون‌های خواب‌آور VLPO بوسیله‌ی تحریک پس‌سیناپسی A2AR در برش‌های VLPO نشان داده شد. **ثبت درون سلولی** نورون‌های VLPO در برش‌های مغز موش وجود دو تایپ متفاوت از نورون‌های VLPO به واسطه‌ی پاسخ‌هایشان به سروتونین و آدنوزین را نشان داد. نورون‌های VLPO به شکل یکنواختی با دو انتقال دهنده‌ی عصبی برانگیختگی (نورآدرنالین و استیل‌کولین) و عمدتاً توسط یک آگونیست آدنوزین A1R مهار شدند. سروتونین، نورون‌های تایپ یک را مهار کرد درحالی که باعث تحریک نورون‌های تایپ دو شد.

آگونیست A2AR نورون‌های تایپ 2 را برخلاف نورون‌های تایپ 1 به شکل پس‌سیناپسی تحریک کرد. این نتایج نشان می‌دهد که نورون‌های تایپ 2 در شروع خواب و نورون‌های تایپ 1 در تثبیت خواب شرکت می‌کنند، از آنجایی که نورون‌های تایپ 1 تنها زمانی فعال می‌شوند که از بند مهار سیستم‌های برانگیختگی رها شوند. علاوه‌براین، تجویز CGS-21680 بداخل پیش‌مغز قاعده‌ای **منقاری** بیان c-Fos قابل توجهی را در پوسته هسته اکومبنس و بخش میانی توبرکل بویایی القاء کرد. پرفیوژن میکرودیالیز CGS-21680 به پوسته هسته اکومبنس نیز باعث خواب شد. اسکمل و همکاران گزارش کردند که فعال کردن آدنوزین A2ARs در لپتومنزها یا هسته اکومبنس می‌تواند VLPO را فعال کند. این نورون‌های VLPO ممکن است منجر به مهار چندین ناحیه‌ی بیدار کننده بشوند، در نتیجه خواب را بهبود می‌بخشند. در مقابل آدنوزین، کافئین بیداری را تقویت می‌کند. کافئین با affinity های بالای یکسانی به A1R و A2AR متصل می‌شود و به عنوان آنتاگونیست‌شان عمل می‌کند. ما کشف کردیم که کافئین می‌تواند بیداری را در موش‌های WT و A1R KO برخلاف موش‌های A2AR KO القاء نماید، این نمایان می‌کند که اثر بیداری کافئین به دلیل بلاک A2AR ایجاد می‌شود نه A1R. کافئین همچنین ممکن است اثر خواب‌آوری الکل را با A2AR کاهش دهد. این یافته‌ها به شدت نشان می‌دهد که A2AR نقش حیاتی را در تنظیم خواب بازی می‌کند.

A2AR ها به طور قابل ملاحظه‌ای در پوتامن-دمی، هسته اکومبنس و توبرکلوم بویایی بیان می‌شوند. با استفاده از رویکردهای اپتوژنتیک و کموژنتیک، ما گزارش دادیم که نورون‌هایی که A2ARs را در پوتامن-دمی، هسته اکومبنس و توبرکلوم بویایی بیان می‌کنند، خواب را در موش‌هایی که D2R های دوپامین در آنها نیز در آن ناحیه می‌باشد را تقویت می‌کنند. ما دریافتیم که D2R برای حفظ بیداری ضروری است، در حالی که فعال شدن A2AR به شدت باعث خواب می‌شود. اثرات متضاد A2AR و D2R در سطح آزادسازی انتقال دهنده عصبی، اتصال به گیرنده و بیان ژن نیز یافت شده است، که نشان می‌دهد A2AR و D2R در تنظیم خواب و بیداری به شیوه‌ای متفاوت و هماهنگ نقش دارند.

تصویر 3.4

دوره های زمانی تغییرات در بیداری بعد از تحت تاثیر قرار گرفتن با کافئین 15 mg/kg در موش‌های WT (a)، A2AR KO (b)، A1R WT mice (c) و A1R KO mice (d). هر دایره نشان دهنده ساعتی است میانگین \pm SEM (n=5-8). پیکان‌ها نشان دهنده‌ی زمان تزریق‌اند (9 صبح).

3.6 اثرات A1R روی سیکل‌های خواب و بیداری به ناحیه‌ی مغز وابسته است

A1R ها به شکل وسیعی در قشر مغز، هیپوکامپ، تالاموس، هیپوتالاموس جانبی، عقده‌های قاعده‌ای و TMN بیان می‌شود. به دلیل توزیع گسترده A1R ها در قشر مغز و مهار انتقال دهنده‌ی عصبی تحریکی به دنبال فعال‌سازی پیش‌سیناپسی A1R، به طور کلی فرض شده است که آدنوزین عمدتاً توسط A1R بر خواب تأثیر می‌گذارد. یافته‌های اندکی از مطالعات فارماکولوژی این فرضیه را تایید می‌کنند. برای مثال، تجویز i.p. یا i.c.v. آگونیست انتخابی A1R N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) به رت‌ها خواب NREM را القاء، خواب REM را مهار و تغییرات در EEG خواب NREM را مشابه آنچه که در اثر بیداری طولانی مدت ایجاد می‌شود، افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، پرفیوژن میکرودیالیز با آلیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس A1R در پیش‌مغز قاعده‌ای رت‌ها، خواب NREM را کاهش و بیداری را افزایش می‌دهد. مطالعات الکتروفیزیولوژیکال برون تن نشان داد که آدنوزین می‌تواند به شکل پس‌سیناپسی نورون‌های پیش‌مغز قاعده‌ای و نورون‌های کولینرژیک در هسته‌های تگمنتال لاترودورسال را از طریق A1R مهار کند. کریستین و همکاران گزارش کردند که از دست دادن خواب، آدنوزین را در پیش‌مغز قاعده‌ای توسط A1R القای می‌کند که منجر به خواب آلودگی و اختلال در هوشیاری می‌شود. در طول انجام Psychomotor Vigilance Task رت، تأخیر پاسخ و نقص عملکرد رت‌ها به شکل قابل توجه‌ای افزایش یافت بعد از اینکه آدنوزین در پیش‌مغز قاعده‌ای شان دیالیز شد وقتی که با حالت پایه (بدون دیالیز) یا vehicle dialysis sessions مقایسه شد. کودیالیز آنتاگونیست A1R، 8-
cyclopentyltheophylline، همراه با آدنوزین کاملاً اثرات تولید شده بوسیله‌ی آدنوزین به تنهایی را بلاک کرد، در نتیجه عملکردی معادل با جلسات vehicle داشت. این نتایج بیان می‌دارند که خواب القاء شده با آدنوزین بوسیله‌ی A1R در نورون‌های کولینرژیک پیش‌مغز قاعده‌ای ایجاد می‌شود. علاوه، اتصال به A1R پس از بیداری / محرومیت از خواب طولانی‌مدت در هر دوی انسان‌ها و رت‌ها افزایش یافت، احتمالاً ناشی از افزایش آدنوزین است، همانطور که برای پیش‌مغز قاعده‌ای ثابت شده است.

اگرچه که تجویز موضعی آدنوزین یا آگونیست A1R بداخل پیش‌مغز قاعده‌ای خواب NREM را القا می‌کند، انفوزیون CPA، آگونیست A1R در بطن جانبی بر خواب NREM و REM در موش تأثیر نمی‌گذارد، این نشان می‌دهد که فعال شدن A1R در سایر نواحی مغز ممکن است بیداری را افزایش دهد. متیپارا و همکاران اثرات مهارکننده‌ی انتقال آدنوزین، NBTI و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های A1R روی خواب بوسیله‌ی میکرودیالیزشان بداخل ناحیه‌ی پریاپتیک جانبی را بررسی کردند. نتایج نمایان کرد که فعال سازی A1R یا مهار انتقال آدنوزین توسط NBTI باعث افزایش بیداری می‌شود. علاوه‌براین، مؤلفه هموستاتیک تنظیم خواب و بیداری در حیوانات A1R knockout تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که آدنوزین به شکل وابسته به مکان و رسپتور روی سیکل‌های خواب و بیداری تأثیر می‌گذارد و A1R ها احتمالاً برای هموستاز خواب لازم نیستند.

بلانکو-سنتوریون و همکاران گزارش کردند که سطح‌های آدنوزین در پیش‌مغز قاعده‌ای بعد از 6 ساعت بیداری طولانی‌مدت در رت‌هایی با جراحی 95٪ نورون‌های کولینرژیک در پیش‌مغز قاعده‌ای افزایش نیافت. موش‌های آسیب دیده

پس از 6 و 12 ساعت بیداری طولانی مدت یک درایو خواب دست نخورده داشتند. در غیاب نورون‌های کولینرژیک در پیش‌مغز قاعده‌ای، آگونیست انتخابی دیگر A_1R ، N6-cyclohexyladenosine، خواب را به طور موثری پس از تجویز در پیش‌مغز قاعده‌ای افزایش می‌دهد. بنابراین، نه فعالیت نورون‌های کولینرژیک و نه تجمع آدنوزین در پیش‌مغز قاعده‌ای در هنگام بیداری برای خواب ضروری نیستند. هرچند، کالینچوک و همکاران یافتند که جراحات نورون‌های کولینرژیک در پیش‌مغز قاعده‌ای هم افزایش سطح آدنوزین و هم خواب هموستاتیک را از بین برد. این یافته‌ها این احتمال را که توسط هر دو مطالعه مطرح شد مبنی بر اینکه A_1R ممکن است بر خواب از طریق نورون‌های غیرکولینرژیک تأثیر بگذارد و آدنوزین می‌تواند بر خواب از طریق نواحی مغزی به غیر از پیش‌مغز قاعده‌ای تأثیر بگذارد، باز می‌گذارد. برای فهمیدن نقش نورون‌های کولینرژیک و غیرکولینرژیک پیش‌مغز قاعده‌ای در خواب-بیداری و EEG، همچنین در تنظیم خواب هموستاتیک، Kaur و همکاران نورون‌های غیرکولینرژیک را در قسمت پیش‌مغز قاعده‌ای با ibotenate و نورون‌های کولینرژیک را با ساپورین IgG-192 از بین بردند و دریافتند که نورون‌های غیرکولینرژیک در پیش‌مغز قاعده‌ای می‌توانند کورتکس را از طریق مهار موج‌ها دلتا فعال کنند، که بیان می‌دارد که تنها نورون‌های کولینرژیک در پیش‌مغز قاعده‌ای برای افزایش بیداری نیستند و هر دو نوع نورون‌ها در پیش‌مغز قاعده‌ای برای افزایش خواب NREM و توان دلتای EEG ناشی از محرومیت از خواب حیاتی هستند.

مهار سیستم آدنوزین توسط اورکسین A_1R بیانگر نواحی مغز و TMN هیستامینرژیک نیز نشان داده شده است که خواب NREM را القا می‌کنند. تاکار و همکاران یافتند که 30 درصد از نورون‌های حاوی اورکسین با آنتی بادی A_1R واکنش ایمنی داشتند. پرفیوژن با CPA آگونیست A_1R به طور قابل توجهی فعالیت تخلیه خواب-بیداری نورون‌های هیپوتالاموس اطراف فورنیکال-جانبی را مهار کرد و بیداری را سرکوب کرد. ما دریافتیم که آدنوزین A_1R نیز به شکل قابل ملاحظه‌ای در TMN بیان می‌شد. تزریق دوطرفه CPA، آگونیست A_1R به TMN به طور قابل توجهی باعث ارتقای خواب NREM در موش‌ها شد. تزریق دوطرفه آدنوزین یا یک مهارکننده‌ی ADA، کوفورمایسین، در TMN نیز خواب NREM را در رت‌ها افزایش داد، که می‌تواند کاملاً توسط یک مهارکننده‌ی انتخابی A_1R ، 1، 3-dimethyl-8-cyclopenthyloxanthine حذف بشود. این یافته‌ها بیان می‌دارد که آدنوزین درون‌زا در TMN، سیستم هیستامینرژیک را توسط A_1R ها مهار می‌کند تا خواب NREM را القاء کند.

3.7 کاربرد بالقوه آگونیست‌های گیرنده آدنوزین برای اختلالات خواب

اگرچه خیلی داروهای خواب