



Effect of chronic morphine administration on Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent protein kinase II α activity in rat locus coeruleus and its possible role in morphine dependency

Mojdeh Navidhamidi, Mohammad Javan, Yaghoub Fatholahi, Saeed Semnanian*

Dept. Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 1 Dec 2009

Accepted: 5 May 2010

Abstract

Introduction: The aim of this study was to assess the effect of Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II α (CaMKII α) inhibitor (KN-93) injection into the locus coeruleus (LC) on the modulation of withdrawal signs. We also sought to study the effect of chronic morphine administration on CaMKII α activity in the rat LC.

Methods: The research was based on behavioral and molecular studies. In the behavioral study, we cannulated the LC with stereotaxic surgery and after 7 days of recovery, injections of KN-93, KN-92 (inactive analogue of KN-93) or DMSO (vehicle) was performed. Morphine and saline were injected in control groups. In the molecular study, we assessed the amount of phosphorylated CaMKII α (pCaMKII α) protein expression in LC nucleus using western blot technique.

Results: Behavioral study; There was a significant difference in withdrawal signs between KN-93 and morphine dependent groups ($P < 0.05$). No significant difference was observed between KN-92 and morphine dependent groups and also between DMSO and morphine dependent groups. Molecular study; Morphine and control groups and also morphine and naloxone groups showed significant differences in the level of pCaMKII α ($P < 0.05$). There was no significant difference between control and naloxone groups.

Conclusion: Chronic morphine administration can increase the amount of CaMKII α activity in LC nucleus and inhibition of this enzyme can decrease some withdrawal signs in dependent rats.

Key words: Morphine, Dependency, CaMKII α (Ca^{2+} -Calmodulin Kinase II α), Locus coeruleus, Rat

*Corresponding author e-mail: ssemnan@modares.ac.ir
Available online at www.phypha.ir/ppj

تأثیر کاربرد مزمن مرفین بر فعالیت آنزیم کلسیم-کالمودولین کیناز $\text{CaMKII}\alpha$ در هسته لوکوس سروئوس موش صحرایی و اثر احتمالی این آنزیم در وابستگی به مرفین

مژده نوید حمیدی، محمد جوان، یعقوب فتح الهی، سعید سمنانیان*
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تهران

پذیرش: ۱۵ اردیبهشت ۸۹

دریافت: ۱۰ آذر ۸۸

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مهار کننده آنزیم $\text{CaMKII}\alpha$ بر میزان بروز علائم سندرم محرومیت در موش های صحرایی وابسته به مرفین و تأثیر تزریق مزمن مرفین بر فعالیت آنزیم $\text{CaMKII}\alpha$ در هسته لوکوس سروئوس موش صحرایی بود.

روش ها: این مطالعه در دو بخش رفتاری و ملکولی با استفاده از موش های صحرایی نژاد ویستار (۳۰۰-۲۵۰ گرم) انجام شد. در مطالعه رفتاری پس از کانول گذاری در هسته LC داروهای KN-93 (مهار کننده آنزیم $\text{CaMKII}\alpha$)، KN-92 (آنالوگ غیر فعال KN-93) درون هسته LC تزریق شد. گروه های کنترل نیز شامل گروه دریافت کننده مرفین و گروه دریافت کننده نرمال سالیین بودند. در مطالعه ملکولی با استفاده از تکنیک وسترن بلات، میزان پروتئین $\text{pCaMKII}\alpha$ در هسته LC در سه گروه کنترل، وابسته به مرفین و دریافت کننده نالوکسان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: یافته های به دست آمده حاکی از آن است که در مطالعه رفتاری، گروه دریافت کننده KN-93 نسبت به گروه وابسته به مرفین در چهار علامت writhing، jumping، freezing و head shake کاهش معنی داری را نشان داد. در مطالعه ملکولی تفاوت معنی داری در میزان فعالیت پروتئین $\text{pCaMKII}\alpha$ در گروه وابسته به مرفین نسبت به گروه کنترل و نیز بین گروه مرفین با گروه نالوکسان مشاهده شد.

نتیجه گیری: بنابراین می توان نتیجه گرفت تزریق مزمن مرفین سبب افزایش فعالیت آنزیم $\text{pCaMKII}\alpha$ در هسته LC شده و مهار این آنزیم در کاهش برخی از علائم سندرم محرومیت از مرفین نقش دارد. به نظر می رسد با مهار این آنزیم می توان تا حدودی از ایجاد وابستگی به مرفین در افراد مصرف کننده آن جلوگیری نمود.

واژه های کلیدی: وابستگی، آنزیم $\text{CaMKII}\alpha$ (کلسیم-کالمودولین کیناز $\text{II}\alpha$)، لوکوس سروئوس، موش صحرایی

مقدمه

اپیوئیدی ایجاد می شود، فرآیند های هومئوستاتیکی را ایجاد می کند که منجر به گسترش وابستگی به اپیوئیدها می شود. با مصرف مداوم داروهای اپیوئیدی، مکانیسم های سازشی شروع می شوند که منجر به تغییرات کوتاه مدت و دراز مدت در عمل نورون های حساس به اپیوئید و شبکه های عصبی می شوند. با قطع دریافت دارو یک سری از نشانه های قطع آشکار می شود.

اختلال در اعمال سلسله اعصاب مرکزی که به وسیله داروهای

ssemnan@modares.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله: