

# PENGOPTIMALAN KINERJA MOTORIK PADA PENUAAN FISILOGIS DAN PENUAAN AKIBAT STRES OKSIDATIF DENGAN ALANIN-GLUTAMIN DIPEPTIDA DAN HUBUNGANNYA DENGAN PERBAIKAN FUNGSI HIPOKAMPUS

## *Performance Optimization in Physiological Aging and Aging Due to Oxidative Stress by Alanine-Glutamin Dipeptida and Its Relationship with Repair Function in the Hippocampus*

Sunarno<sup>1</sup>, Wasmen Manalu<sup>2</sup>, Kusumorini Nastiti<sup>2</sup>, dan Dewi Ratih Agungpriyono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Doktor Mayor Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor

<sup>2</sup>Bagian Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor

<sup>3</sup>Bagian Klinik, Reproduksi, Patologi Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor

E-mail: soena17@yahoo.com

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh alanin-glutamin dipeptida 7% terhadap perbaikan fungsi hipokampus melalui pengamatan beberapa parameter kinerja motorik seperti jarak tempuh (JT), waktu stereotipe (WT), waktu ambulatori (WA), dan waktu istirahat (WI). Penelitian ini dilakukan dengan memberikan alanin-glutamin dipeptida 7% selama 12 hari pada tikus umur 12 dan 24 bulan yang mengalami penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif. Pengamatan terhadap semua parameter kinerja motorik dilakukan dengan alat Opto-Varimex yang dikoneksikan dengan *software* Autotract. Hasil penelitian menunjukkan alanin-glutamin dipeptida 7% berpengaruh terhadap perbaikan kinerja motorik pada kondisi penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif.

Kata kunci: kinerja motorik, alanin-glutamin dipeptida, penuaan fisiologis, stres oksidatif

### ABSTRACT

The objective of this study were to prove the influence of alanine-glutamine dipeptide 7% of hippocampal function and performance improvement through the observation of several parameters related to motor performance, such as mileage (distance), time stereotyping (stereotypic time), ambulatory time (ambulatory time), and time rest (resting time). The research was done by giving the alanine-glutamine dipeptide 7% mice aged 12 months and 24 months who experienced physiological aging and aging due to oxidative stress for 12 days. Observation of the behavior of rats all done on days 4, 8, and 12 weeks with a Opto-Varimex. All parameters related to motor performance were analyzed with *software* Autotract. The results showed alanine-glutamine dipeptide 7% effect on motor performance improvement in the condition of physiological aging and aging due to oxidative stress.

Key words: motor performance, alanine-glutamine dipeptide, physiological aging, oxidative stress

### PENDAHULUAN

Hipokampus merupakan bagian otak yang cepat mengalami penurunan fungsi akibat penuaan. Penurunan fungsi hipokampus dapat disebabkan oleh bertambahnya umur dan stres oksidatif. Dua faktor penyebab ini dapat mengganggu aktivitas metabolisme, ekspresi faktor-faktor regenerasi, proliferasi, dan daya hidup neuron-neuron di hipokampus. Anderson *et al.* (2000) menyatakan perlakuan aktivitas yang berlebihan dapat menyebabkan stres oksidatif dan penyimpangan perilaku yang berkaitan penurunan fungsi hipokampus.

Dalam kondisi penuaan, baik penuaan fisiologis atau penuaan akibat stres oksidatif, keberadaan glutamin menjadi sangat penting terutama untuk memelihara fungsi neuron-neuron hipokampus. Liebschutz *et al.* (1977) menyatakan glutamin mempunyai peranan penting dalam memperbaiki fungsi otak, termasuk hipokampus. Glutamin plasma diketahui dapat masuk ke dalam otak, terutama melalui sistem transport N yang tergantung  $\text{Na}^+$  (*Na<sup>+</sup>-dependent N-system transport*) (Keep dan Xiang, 1995; Ennis *et al.*,

1998) dan mempunyai peran penting dalam meningkatkan glutamin intraseluler hipokampus otak. Hawkins *et al.* (2006) menyatakan protein *carrier* untuk glutamin merupakan suatu sistem yang dapat meningkatkan pengambilan asam-asam amino yang banyak mengandung nitrogen ke dalam hipokampus. Glutamin dalam bentuk alanin-glutamin dipeptida bersifat stabil, mempunyai kelarutan yang tinggi dan mudah dihidrolisis menjadi alanin dan glutamin. Dalam tubuh manusia, glutamin mempunyai peranan penting dalam memelihara fungsi-fungsi berbagai macam sel dan organ-organ, meliputi proliferasi, keseimbangan asam basa, dan transpor amonia antara jaringan satu dengan lainnya (Curi *et al.*, 2005; Rutten *et al.*, 2005).

Penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif yang dipicu oleh aktivitas berlebihan dan kelaparan merupakan fakta yang banyak terjadi di masyarakat. Berdasarkan hal tersebut penelitian dengan menggunakan suatu bahan yang dapat memperbaiki fungsi hipokampus yang mempunyai keterkaitan dengan kinerja motorik sangat menarik untuk dilakukan. Bukti empiris menunjukkan bahwa glutamin

dalam bentuk alanin-glutamin dipeptida dapat mengatasi masalah yang berkaitan dengan penurunan fungsi hipokampus dan kinerja motorik akibat penuaan. Untuk mengetahui lebih jauh tentang potensi alanin-glutamin dipeptida terhadap kedua kondisi penuaan dan pengaruhnya terhadap hipokampus otak, tikus-tikus dalam penelitian ini diberi perlakuan pembandingan berupa somatotropin yang telah diketahui mempunyai potensi sebagai antipenuaan. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh alanin-glutamin dipeptida 7% terhadap perbaikan fungsi dan kinerja hipokampus melalui pengamatan parameter-parameter yang berkaitan dengan kinerja motorik, meliputi jarak tempuh (JT), waktu stereotipe (WS), waktu ambulatori (WA), dan waktu istirahat (WI). Perbaikan fungsi hipokampus diindikasikan oleh penurunan jarak tempuh, waktu stereotipe, waktu ambulatori, dan peningkatan waktu istirahat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi dan kontribusi tentang penanganan yang tepat terhadap kasus-kasus penuaan, terutama penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif yang dipicu oleh kondisi kelaparan dan aktivitas berlebihan yang banyak terjadi di masyarakat. Penanganan kasus penuaan dengan alanin-glutamin dipeptida diharapkan dapat menjadi alternatif dalam memperbaiki kinerja motorik dan perbaikan fungsi hipokampus otak.

## MATERI DAN METODE

### Perlakuan Penuaan

Penelitian diawali dengan aklimasi tikus-tikus percobaan selama 7 hari. Tikus yang digunakan adalah tikus *Sprague Dawley* jantan berumur 12 dan 24 bulan. Tikus percobaan berjumlah 36 ekor untuk perlakuan yang mewakili penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif. Tikus-tikus diberi pakan dan minum secara *ad libitum*. Penuaan fisiologis dilakukan tanpa perlakuan dengan stres oksidatif. Penuaan akibat stres oksidatif pada tikus dilakukan dengan cara membuat tikus-tikus percobaan puasa selama 7 hari yang diikuti dengan memasukkan tikus ke dalam air pada hari ke-1 sampai hari ke-7 selama 15 menit untuk setiap harinya. Selama puasa tikus tidak diberi pakan tetapi diberi air minum secara *ad libitum*. Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap yang terdiri atas 12 perlakuan dan 3 kali ulangan.

### Suplementasi Alanin-Glutamin Dipeptida

Tikus umur 12 bulan dan 24 bulan pada kondisi penuaan fisiologis atau penuaan akibat stres oksidatif kemudian diberi larutan alanin-glutamin dipeptida 7% dengan dosis 1,66 g/kg bobot badan/hari. Larutan alanin-glutamin dipeptida 7% diberikan secara intravena selama 12 hari. Sebagai perlakuan pembandingan digunakan perlakuan kontrol (alanin-glutamin dipeptida 0%) dan somatotropin yang diberikan secara intramuskulus dengan dosis 9 mg/kg bobot badan selama 12 hari (Eddy, 2006).

### Pengukuran Kinerja Motorik

Semua aktivitas motorik tikus-tikus percobaan direkam dengan alat Opto-Varimex yang dikoneksikan dengan *software* Autotract. Pengukuran kinerja motorik dilakukan di bawah kondisi standar dalam ruang gelap selama 10 menit untuk setiap tikus percobaan. Parameter aktivitas motorik meliputi jarak tempuh (JT), waktu stereotipe (WS), waktu ambulatori (WA), dan waktu istirahat (WI) (Wedzony *et al.*, 2000; Chang *et al.*, 2006).

### Analisis Data

Hasil penentuan berbagai parameter kinerja motorik yang berkaitan dengan fungsi dan kinerja hipokampus dianalisis dengan uji Duncan menggunakan *software* The SAS System versi 9.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7% memberi pengaruh lebih nyata terhadap beberapa parameter kinerja motorik dibandingkan perlakuan kontrol dan somatotropin. Perbaikan beberapa parameter kinerja motorik membuktikan adanya keterkaitan antara penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif dengan perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7%. Penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif pada tikus umur 12 dan 24 bulan menghasilkan perbedaan kinerja motorik satu dengan lainnya seperti yang disajikan pada Tabel 1. Penuaan akibat stres oksidatif menghasilkan penurunan kinerja motorik pada tikus sedangkan tikus yang mengalami penuaan fisiologis relatif mempunyai kinerja motorik yang lebih baik. Perbedaan kinerja motorik tikus pada kedua kondisi penuaan menggambarkan perbedaan tingkat stres oksidatif di dalam hipokampus otak. Stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya gangguan homeostatis antioksidan yang membatasi kemampuan untuk beradaptasi yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan kinerja motorik. Pemberian alanin-glutamin dipeptida 7% mempunyai keterkaitan secara langsung dengan perbaikan kinerja motorik dan perbaikan hipokampus. Alanin-glutamin dipeptida bersifat larut dalam air, merupakan molekul permeabel pada membran sel yang mempunyai aktivitas antioksidan dalam berbagai macam sistem biologi dan diketahui dapat melintasi sawar darah otak (*blood brain barrier*).

Neuron-neuron hipokampus mempunyai peranan penting dalam koordinasi motorik dan proses fisiologis yang berkaitan dengan perilaku (Van Den Munckhof *et al.*, 2003). Perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7% diduga berpengaruh terhadap optimalisasi fungsi neuron-neuron di hipokampus. Kondisi ini berdampak pada perbaikan koordinasi motorik dan mampu mengefektifkan proses-proses fisiologis yang memberi kontribusi terhadap penurunan tingkat kecemasan dan peningkatan kenyamanan. Penurunan tingkat kecemasan dan peningkatan kenyamanan terlihat dari parameter

**Tabel 1.** Pengaruh alanin-glutamin dipeptida 0, 7%, dan, somatotropin terhadap jarak tempuh (cm), waktu stereotipe (detik), waktu ambulatori (detik), dan waktu istirahat (detik) yang diamati pada hari ke-12 pada tikus yang mengalami penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif

Perlakuan	JT (cm)	WS (detik)	WA (detik)	WI (detik)
24-NSO: Ala-Glu 7%	60±14,42 <sup>d</sup>	17±6,24 <sup>bcd</sup>	17±6,24 <sup>d</sup>	527±50,60 <sup>a</sup>
24-SO: Ala-Glu 7%	175±127, 61 <sup>cd</sup>	29±8,33 <sup>abcd</sup>	48±6,24 <sup>cd</sup>	428±96,23 <sup>a</sup>
24-NSO: Ala-Glu 0%	867±457,74 <sup>ab</sup>	152±61,61 <sup>a</sup>	159±109,30 <sup>ab</sup>	236±36,69 <sup>bc</sup>
24-SO: Ala-Glu 0%	1011±897,82 <sup>a</sup>	163±51,39 <sup>a</sup>	177±36,01 <sup>a</sup>	204±63,32 <sup>c</sup>
24-NSO: GH	291±156,12 <sup>bcd</sup>	113±59,16 <sup>ab</sup>	101±116,39 <sup>abcd</sup>	361±99,77 <sup>abc</sup>
24-SO: GH	738±432,15 <sup>abc</sup>	129±79,13 <sup>a</sup>	144±38,99 <sup>abc</sup>	278±159,34 <sup>bc</sup>
12-NSO: Ala-Glu 7%	6±2,00 <sup>d</sup>	64±13,86 <sup>d</sup>	7±3,00 <sup>d</sup>	566±41,04 <sup>a</sup>
12-SO: Ala-Glu 7%	30±5,69 <sup>d</sup>	112±74,38 <sup>cd</sup>	9±4,58 <sup>d</sup>	564±27,39 <sup>a</sup>
12-NSO: Ala-Glu 0%	267±148 51 <sup>bcd</sup>	220±24,88 <sup>ab</sup>	57±83,35 <sup>bcd</sup>	386±84,04 <sup>abc</sup>
12-SO: Ala-Glu 0%	272±36 17 <sup>bcd</sup>	182±109,92 <sup>ab</sup>	73±31,22 <sup>abcd</sup>	375±76,95 <sup>abc</sup>
12-NSO: GH	212±345 27 <sup>bcd</sup>	166±40,15 <sup>abcd</sup>	57±10,15 <sup>bcd</sup>	402±177,64 <sup>abc</sup>
12-SO: GH	234±190 48 <sup>bcd</sup>	219±45,35 <sup>abc</sup>	58±37,07 <sup>bcd</sup>	388±187,29 <sup>abc</sup>

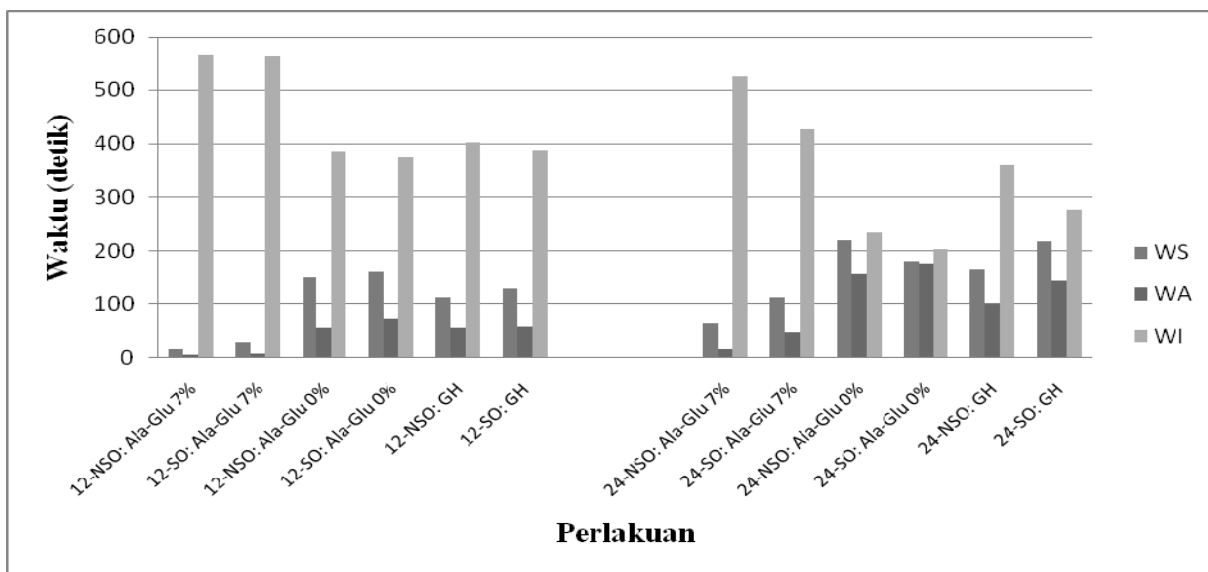
NSO: tikus yang tidak mendapat perlakuan stres oksidatif, SO: tikus yang mendapat perlakuan stres oksidatif, Ala-Glu: alanin-glutamin dipeptida, GH: *growth hormone*/somatotropin, JT: jarak tempuh, WS: waktu stereotipe, WA: waktu ambulatori, WI: waktu istirahat. Huruf superskrips yang berbeda pada angka menyatakan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ).

jarak tempuh, waktu stereotipe, dan waktu ambulatori yang pendek serta waktu istirahat yang relatif lama.

Penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif memberi pengaruh terhadap gangguan fungsi neuron di hipokampus. Semakin tinggi tingkat gangguan yang terjadi pada neuron-neuron di hipokampus dapat menyebabkan terjadinya perubahan kinerja motorik yang semakin jauh dari kondisi normal. Perubahan kinerja motorik yang berkaitan dengan penurunan fungsi hipokampus ditandai dengan terjadinya peningkatan kecemasan yang dapat diamati pada perilaku jarak tempuh, waktu stereotipe, dan waktu ambulatori yang semakin meningkat sedangkan waktu istirahat semakin menurun. Tikus yang mengalami penuaan akibat stres oksidatif cenderung mengalami peningkatan konsumsi oksigen, disregulasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan respons yang besar terhadap stres lingkungan. Stres oksidatif dapat

berakibat terhadap penurunan kepadatan reseptor di neuron hipokampus. Stres oksidatif diduga dapat menurunkan total protein, total *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan menurunkan konsentrasi asam-asam amino basal intraseluler. Pada sisi lain, stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan atau disfungsi hipokampus otak yang berakibat pada gangguan interaksi sosial, kemampuan komunikasi verbal dan non verbal, pola perilaku yang terbatas, gangguan pola perilaku meniru dan mengulang, gangguan ketertarikan, dan aktivitas-aktivitas lainnya (American Psychiatric Association, 1994).

Stres oksidatif dapat menginduksi kematian sel-sel neuron dalam sistem limbik khususnya neuron-neuron berbentuk piramida dalam hipokampus (Gould *et al.*, 1998). Gambar 1 menunjukkan bahwa tikus-tikus umur 12 dan 24 bulan yang mendapat perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7% mempunyai kemampuan jarak



**Gambar 1.** Perbandingan parameter kinerja motorik pada tikus yang mengalami penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif yang diamati pada hari ke-12 setelah perlakuan alanin-glutamin dipeptida 0, 7%, dan somatotropin

tempuh, waktu stereotipe dan waktu ambulatori yang lebih baik dibandingkan tikus-tikus yang tidak mendapatkan perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7%. Menurunnya jarak tempuh, waktu stereotipe, waktu ambulatori, dan meningkatnya waktu istirahat pada tikus yang diberi alanin-glutamin dipeptida 7% membuktikan senyawa ini efektif mencegah terjadinya penyimpangan perilaku. Pemberian alanin-glutamin dipeptida 7% diduga mempunyai pengaruh terhadap neurogenesis, ekspresi gen-gen neurotropin dan perbaikan anatomi hipokampus. Anonimus (2001) menyatakan glutamin merupakan asam amino yang mempunyai potensi dapat memperbaiki penurunan fungsi sistem tubuh. Asam amino glutamin secara aktif ditranspor dan dimetabolisme hampir di semua jaringan, termasuk hipokampus otak. Keberadaan glutamin menjadi penting karena glutamin merupakan substrat utama dan sumber energi yang menopang fungsi dan kinerja hipokampus.

Penelitian ini telah membuktikan bahwa alanin-glutamin dipeptida 7% merupakan faktor yang sangat penting dalam menstimulasi perubahan dan perbaikan fungsi dan kinerja hipokampus otak yang teramati pada perbaikan parameter-parameter kinerja motorik. Alanin-glutamin dipeptida 7% yang diberikan secara teratur dapat memperbaiki kemampuan kognitif dan kinerja motorik hipokampus otak setelah mengalami disfungsi akibat penuaan. Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa perbaikan kinerja motorik diiringi dengan perubahan neurokimia dan profil anatomi hipokampus otak, meliputi peningkatan kepadatan spina dendrit, percabangan neuron hipokampus, peningkatan ekspresi faktor neurotropik, reduksi apoptosis, dan peningkatan neurogenesis (Schneider *et al.*, 2006; Salim *et al.*, 2010). Pemberian alanin-glutamin dipeptida dapat menjamin ketersediaan glutamin dan memelihara kandungan glutatoin di hipokampus otak. Kondisi ini dapat memperbaiki gangguan kognisi pada hewan yang mengalami penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif. Beberapa bukti penelitian menyatakan bahwa pemberian alanin-glutamin dipeptida dapat memelihara dan memperbaiki plastisitas sinaptik pada hipokampus otak dan mencegah munculnya penyimpangan perilaku (Barnes, 1979; Olton, 1993).

Perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7% membuktikan bahwa senyawa ini dapat meningkatkan ketersediaan glutamin dan aktivitas enzim antioksidan serta menurunkan tingkat stres oksidatif di dalam hipokampus otak. Penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif pada perlakuan kontrol menghasilkan variasi perilaku satu sama lain dan lebih rendah dibanding perlakuan alanin-glutamin dipeptida 7%. Selanjutnya, penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif yang diberi perlakuan kontrol akan menyebabkan tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi pada hipokampus otak sedangkan pemberian alanin-glutamin dipeptida 7% dapat meminimalkan risiko yang diakibatkan oleh stres oksidatif pada hipokampus otak.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa alanin-glutamin dipeptida 7% berpengaruh terhadap perbaikan kinerja motorik pada penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif. Perbaikan kinerja motorik dicirikan oleh menurunnya jarak tempuh, waktu stereotipe, waktu ambulatori, serta meningkatnya waktu istirahat.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association. 1994. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4<sup>th</sup> ed. American Psychiatric Association, Washington.
- Anderson, B.J., N.R. David, H.B. David, P.M. Daniel, S.C.L. Pamela, and K.R. John. 2000. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. **Physiology and Behavior** 70:425-429.
- Anonimus. 2001. Benefits of the amino acid L-glutamine. **The Science of Mind**. 28:104-115.
- Barnes, C.A. 1979. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. **J. Comp. Physiol. Psychol.** 93:74.
- Chang, C.C., C.C. Yi, C.H. Hui, Y.L. Fa, Y.C. Full, C.L. Han, Y.C. Cho, S.W. Sun, and D.L. Shou. 2006. Methimazole alleviates hepatic encephalopathy in bile-duct ligated cirrhotic rats. **J. Chin. Med. Assoc.** 69(12):563-568.
- Curi, R., C.J. Lagranha, and S.Q. Doi. 2005. Molecular mechanisms of glutamine action. **J. Cell Physiol.** 204:392-401.
- Eddy, L. 2006. Suplementasi Somatotropin untuk Memperbaiki Tampilan Fisiologis Tikus Jantan Umur 6 Bulan dan 12 Bulan. **Tesis**. Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Ennis, S.R., N. Kawai, X.D. Ren, G.E. Abdelkarim, and R.F. Keep. 1998. Glutamine uptake at the blood-brain barrier is mediated by N-system transport. **J. Neurochem.** 71:2565-2573
- Gould, E., P. Tanapat, B.S. McEwin, G. Flugge, and E. Fuchs. 1998. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 95:3168-3171.
- Hawkins, R.A., R.L. O'Kane, I.A. Simpson, and J.R. Vina. 2006. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. **J. Nutr.** 136:218S-226S.
- Keep, R.F. and J. Xiang. 1995. N-system amino acid transport at the blood-CSF barrier. **J. Neurochem.** 65:2571-2576.
- Liebschutz, J., L. Airoidi, M.J. Brownstein, N.G. Chinn, and R.J. Wurtman. 1977. Regional distribution of endogenous and parenteral glutamate, aspartate and glutamine in rat brain. **Biochem. Pharmacol.** 26:443-446.
- Olton, D.S. 1993. Age-related behavioral impairments: Benefits of multiple measures of performance. **Neurobiol. Aging** 14:637.
- Rutten, E.P., M.P. Engelen, A.M. Schols, and N.E. Deutz. 2005. Skeletal muscle glutamate metabolism in health and disease: state of the art. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care** 8:41-51.
- Salim, S., N. Sarraj, M. Taneja, K. Saha, S.M.V. Tejada, and G. Chugh. 2010. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. **Behav. Brain Res.** 208:545-552
- Schneider, T., J. Turczak, and R. Przewlocki. 2006. Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: Issues for a therapeutic approach in autism. **Neuropsychopharmacology** 31:36-46.
- Van Den Munckhof, P., C.L. Kelvin, L.S. Marie, J. Montgomery, P.J. Blanchet, A.F. Sadikot, and J. Drouin. 2003. Pitx3 is required for motor activity and for survival of a subset of midbrain dopaminergic neurons. **Development and Disease** 13:2535-2542
- Wedzony, K., M. Mackowiak, W. Zajackowski, K. Fijal, A. Chocyk, and A. Czyrak. 2000. An antagonist of 5-HT1A serotonin receptors, attenuates psychotomimetic effects of MK-801. **Neuropsychopharmacology** 23:547-59.

