

ALINE COELHO MACEDO

**COMPARTIMENTALIZAÇÃO DO NÚCLEO ACUMBENS E SUA
RELAÇÃO COM AS AFERÊNCIAS DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Martin Andreas Metzger

Versão original

São Paulo
2013

RESUMO

MACEDO, C. A. **Compartimentalização do núcleo acumbens e sua relação com as aferências do córtex pré-frontal**. 2013. 80 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O núcleo acumbens (Acb) é considerado uma das estruturas chave do sistema de recompensa e é tradicionalmente subdividido em duas sub-regiões principais denominadas core (AcbC) e shell (AcbSh). No entanto, há evidências que as divisões do Acb vão além da clássica dicotomia core-shell e que particularmente o AcbSh caudal destaca-se como estrutura altamente heterogênea com distintos compartimentos e microcircuitos. Assim, há evidências crescentes de que regiões fracamente imunomarcadas para tirosina hidroxilase (TH) e calretinina (Calr) podem formar um complexo sistema de corredores no AcbSh caudal. Para detalhar melhor a organização dos compartimentos do Acb e as bases celulares das interações entre dopamina (DA) e glutamato (Glu) nesta estrutura, primeiramente investigamos aqui através de métodos de imunohistoquímica a distribuição de TH, Calr, assim como a distribuição da fosfoproteína neuronal DARPP-32, um marcador para neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs). Adicionalmente investigamos a distribuição do transportador de dopamina (DAT) no AcbSh em camundongos geneticamente modificados que expressam uma proteína fluorescente (tdTomato) em corpos celulares e axônios que contém DAT. Em seguida, foi comparada a distribuição destes marcadores com a das subunidades GluA2/3 dos receptores de Glu do tipo AMPA, que também exibem uma distribuição heterogênea no AcbSh. Finalmente, exploramos através de métodos de rastreamento neural se as aferências vindas do córtex pré-frontal (PFC) são direcionadas à distintos compartimentos do AcbSh. Os experimentos de dupla marcação de imunohistoquímica revelaram que: 1) As regiões que contém corpos celulares GluA2/3+ intensamente imunomarcados e densamente aglomerados não somente coincidem com aglomerados celulares isolados, mas formam um complexo sistema de corredores contínuos no AbSh caudal que coincide com áreas pouco inervadas por axônios TH+ e Calr+; 2) Todos os MSNs DARPP-32+ no Acb contém as subunidades GluA2/3, mas uma minoria (7%) de neurônios GluA2/3 + não contém DARPP-32. Conforme revelado no Acb de camundongos transgênicos, os axônios DAT+ foram distribuídos de forma heterogênea no AcbSh caudal, sendo que o sistema de corredores previamente identificado em ratos, foi caracterizado como pobre em DAT. Finalmente, nossos experimentos de rastreamento anterógrado indicaram que somente uma pequena parte das aferências vindas do PFC é direcionada aos corredores. Em suma, nossos resultados indicam que GluA2/3 é um marcador celular confiável para delinear um sistema complexo de corredores no AcbSh caudal. Esse sistema provavelmente constitui um compartimento neuroquímico altamente especializado do AcbSh, em que a cinética da liberação e recaptação da DA é diferente do restante do Acb.

Palavras-chave: Neurotransmissores. Glutamato. Núcleo acumbens. Córtex pré-frontal. Dopamina. DARPP-32. AMPA.

ABSTRACT

MACEDO, C. A. **Compartmental organization of the nucleus accumbens and its relationship with prefrontal afferents.** 2013. 80 p. Thesis (Doctoral thesis in Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The nucleus accumbens (Acb) is a key structure of the reward system and is traditionally divided into two major subregions denominated core (AcbC) and shell (AcbSh). However, there is evidence that divisions within the Acb go beyond the classical core-shell dichotomy and that particularly the caudal AcbSh stands out as a highly heterogeneous structure consisting of distinct compartments and microcircuits. Thus, there is growing evidence that regions poor in tyrosine hydroxylase (TH) and calretinin (Calr) might form a complex corridor network in the caudal AcbSh. To further clarify the compartmental organization of the Acb and the cellular framework of its dopamine (DA) - glutamate (Glu) interactions, we first investigated here by immunohistochemical methods the distribution of TH, Calr, as well as the neuronal phosphoprotein DARPP -32, a marker for medium-sized spiny neurons (MSNs). Additionally, we investigated the distribution of the dopamine transporter (DAT) in AcbSh in genetically modified mice which express a fluorescent protein (tdTomato) in cell bodies and axons that contains DAT. Then, we compared the distribution of these markers with that of the GluA2/3 AMPA type Glu receptor subunits, which also display a heterogeneous distribution pattern in the AcbSh. Finally, we explored by tract tracing methods, whether afferents from the prefrontal cortex (PFC) are preferentially directed to distinct compartments of the AcbSh. As revealed by double-labeling immunohistochemistry: 1) regions containing densely packed GluA2/3+ cell bodies not only coincide with isolated cell clusters, but form a continuous complex corridor network in the caudal AcbSh that is in register with areas weakly innervated by TH+ and Calr+ axons and TH+ and Calr; 2) All DARPP-32+ MSNs in the Acb contain the GluA2/3 subunits, but a minority (7%) of GluA2/3+neurons does not contain DARPP-32. As revealed in the Acb of transgenic mice, DAT+ axons were distributed heterogeneously in the caudal AcbSh, with the corridor network previously identified in rats, characterized as poor in DAT. Finally, our anterograde tracing experiments indicated that only a small portion of prefrontal afferents is directed to the corridor network. In all, our results indicate that GluA2/3 is a reliable cell marker to outline a complex corridor system in the AcbSh. This system probably is a highly specialized neurochemical compartment of the AcbSh, in which the kinetics of the release and reuptake of DA are different than in the remainder Acb.

Keywords: Neurotransmitters. Glutamate. Nucleus accumbens. Prefrontal cortex. Dopamine. DARPP-32. AMPA

1 INTRODUÇÃO

O núcleo acumbens (Acb) é parte integral do estriado (GROENEWEGEN et al., 1999; HEIMER; WILSON, 1975; VOORN et al., 2004) situado na porção ventro-medial dos núcleos da base. Devido ao seu padrão peculiar de conexões (para revisão, ver GROENEWEGEN et al., 1999; IKEMOTO, 2007; SESACK; GRACE, 2010), o Acb tem sido contextualizado como uma interface entre motivação e ação (MOGENSON et al., 1980). O Acb é envolvido em comportamentos governados por reforços naturais (alimentos) e é considerado uma estrutura chave da neurocircuitaria envolvida nas ações de drogas de abuso e adição (DI CHIARA et al., 2004; KELLEY; BERRIDGE, 2002; KELLEY, 2004 a, b; KOOB; VOLKOW, 2010). Além disso, o Acb, ou suas distintas partes, tem sido implicado em diversos outros aspectos de comportamentos emocionais e motivacionais, assim como em distintas formas de aprendizagem (CARDINAL et al., 2002; DAY; CARELLI, 2007; LANSINK et al., 2008; SALAMONE et al., 2005; SALAMONE, 2010).

Tradicionalmente o Acb é subdividido em duas regiões principais, denominadas core (AcbC) e shell (AcbSh), com o AcbSh localizado nas partes mediais e ventrolaterais e o AcbC ocupando as partes centrais e dorsolaterais do Acb (VOORN et al., 1989; ZABORSKY et al., 1985; ZAHM; BROG, 1992). Essa clássica dicotomia core-shell tem como base a distribuição da proteína ligante de cálcio calbindina (Calb) que destaca o AcbC por sua robusta marcação, enquanto o AcbSh exibe fraca à moderada imunomarcação para Calb (JONGEN-RELO; VOORN; GROENEWEGEN, 1994; ZAHM; BROG, 1992).

Entretanto, durante as últimas décadas apareceram evidências que as divisões do Acb vão além da clássica dicotomia core-shell. Resultados de estudos imunistoquímicos (HÄRTIG et al., 2003; HERKENHAM; EDLEY; STUART, 1984; JANSSON et al., 1999; JONGEN-RELO; GROENEWEGEN; VOORN, 1993; TODTENKOPF; STELLAR, 2000; VOORN et al., 1986, 1989; ZAHM, 2000), hodológicos (BERENDSE et al., 1988, BERENDSE; GROENEWEGEN; LOHMAN; 1992; WRIGHT; GROENEWEGEN, 1995; ZAHM et al., 2013), e farmacológicos (CARELLI; WIGHTMAN, 2004; IKEMOTO; QIN; LIU, 2005; PECIÑA; BERRIDGE, 2005) indicam que o AcbSh, e principalmente

o AcbSh caudal se apresenta como uma estrutura altamente heterogênea, com distintos compartimentos, áreas de transição e microcircuitos (para revisão ver GROENEWEGEN et al., 1999; ZAHM; BROG, 1992; ZAHM, 1999). Assim, diversas substâncias neuroativas como a acetilcolinesterase, receptores opióides (HERKENHAM; EDLEY; STUART, 1984), e encefalina (VOORN et al., 1989), tem uma distribuição heterogênea no AcbSh que muitas vezes pode ser relacionada aos aglomerados de alta densidade celular que por sua vez são circundados por regiões com baixa densidade celular. Esses característicos aglomerados celulares (“cell clusters”) foram primariamente descritos em detalhe por Herkenham et al. (1984). Entretanto, todas as tentativas de relacionar cada um desses achados à clássica organização bicompartimental patch-matrix descrita no estriado dorsal (GERFEN et al., 1985; GERFEN; BAIMBRIDGE; MILLER, 1985; GRAYBIEL; RAGSDALE, 1978) falharam (VOORN et al., 1989).

É também bem estabelecido que a dopamina (DA) e tirosina hidroxilase (TH) apresentam um padrão de distribuição altamente heterogêneo no AcbSh e que áreas que apresentam baixa imunoreatividade para DA ou TH coincidem com os aglomerados celulares (HERKENHAM; EDLEY; STUART, 1984; VOORN et al., 1986). Por outro lado, demonstrou-se que a baixa imunoreatividade para TH no AcbSh não é exclusivamente relacionada com os aglomerados celulares isolados, mas uma característica de corredores fracamente marcados para TH muito mais extensos dentro do AcbSh, que foram primeiramente descritos de forma independente por dois grupos (JANSSON et al., 1999; SEIFERT et al., 1998). Considerando que, Seifert et al. (1998) distinguiu dois corredores pobres em TH, um grande corredor lateral (IC) e um menor corredor medial (mC), Jansson et al. (1999) propôs que esses corredores são interligados transversalmente em alguns níveis do AcbSh na direção rostro-caudal, com destaque importante no AcbSh caudal. A existência de corredores dentro do AcbSh também tem sido demonstrada com outros marcadores predominantemente axonais, tais como a calretinina (Calr.; SEIFERT et al., 1998) e as isoformas VGLUT1 e VGLUT2 dos transportadores vesiculares de glutamato (VGLUTs; HARTIG et al., 2003). Curiosamente, dado que as estruturas corticais e subcorticais usam diferentes isoformas dos VGLUTs para repor as vesículas sinápticas (FREMEAU et al., 2001; HERZOG et al., 2001), a

distribuição diferencial destas isoformas pode refletir padrões distintos de aferência por axônios corticais e subcorticais no AcbSh descritos em uma série de trabalhos do grupo de Groenewegen (por exemplo, BERENDSE; GROENEWEGEN; LOHMAN, 1992; WRIGHT; GROENEWEGEN, 1995, 1996). Em um estudo preliminar (COELHO; METZGER, 2010) observamos através de técnicas de imunistoquímica, um padrão de distribuição altamente heterogêneo das subunidades GluA2/3 (anteriormente denominadas GluR2/3, ver COLLINGRIDGE et al., 2009) dos receptores ionotrópicos de glutamato (Glu) do tipo AMPA (iGluRs) no AcbSh.

Para esclarecer se o padrão de distribuição das subunidades GluA2/3 pode estar relacionado com o sistema de corredores descrito no Acb, no presente estudo nós comparamos através de métodos imunistoquímicos, a distribuição das subunidades GluA2/3 e GluA2 dos iGluRs com a distribuição de marcadores existentes para corredores no Acb como TH e Calr. O fato que, em contraste aos marcadores acima mencionados, a imunorreatividade para GluA2/3 é intensa em corpos celulares, também permitiu comparar nossos achados com a existência de aglomerados celulares. No caso do AcbSh, direcionamos atenção especial à sua parte caudal, visto que a distribuição dos marcadores acima mencionados tem sido descrita heterogênea particularmente nessa região (JANSSON et al., 1999; SEIFERT et al., 1998).

Interações entre DA e Glu são crucialmente implicadas no funcionamento do estriado e foram exploradas detalhadamente no CPu, mas não no Acb (CEPEDA; LEVINE, 1998; DAVID; ANSSEAU; ABRAINI, 2005; SCOTT; APERIA, 2009; SURMEIER et al., 2007; WEST et al., 2003). Para especificar as bases celulares das interações DA-Glu no Acb, considerando que a neurotransmissão dopaminérgica pode ser diferente entre os corredores e as outras áreas do Acb (JANSSON et al., 1999; REBEC et al., 1997), realizamos duplas marcações para GluA2/3 e DARPP-32. DARPP-32 foi descrita primariamente como uma proteína citosólica que é fosforilada por AMPc dependente de uma proteína cinase em resposta à ativação do receptor de DA do tipo D1 (HEMMINGS; GREENGARD, 1986). Atualmente, há evidências de que a fosforilação da DARPP-32 não é apenas regulada pela DA agindo sobre receptores D1 e D2, mas por uma variedade de neurotransmissores e receptores, incluindo os receptores de Glu dos tipos NMDA e AMPA (HALPAIN;

GIRAULT; GREENGARD, 1990; NISHI et al., 2002). A maioria das funções e das interações complexas da fosfoproteína DARPP-32 foram desvendadas in vitro ou in vivo no CPu, onde a DARPP-32 é considerada como integrador importante da neurotransmissão nos neurônios dopaminoreceptivos (GREENGARD; ALLEN; NAIRN, 1999; SVENNINGSON et al., 2004) e é expressa por praticamente todos os neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs; BERTRAN-GONZALEZ et al., 2008; LANGLEY et al., 1997; OUIMET et al., 1998).

Existem evidências que áreas pobres em TH, coincidem com áreas que exibem baixa imunorreatividade para o receptor D2 e para o transportador de dopamina (DAT) e forte imunorreatividade para o receptor D1 (JANSSON et al., 1999). A falta de colocalização entre TH e o receptor do tipo D1 pode apontar para o fato que a transmissão dopaminérgica nestes corredores não seja estritamente sináptica, mas que ocorra principalmente através de transmissão por volume (VT, ver, AGNATI et al., 1995; FUXE et al., 2005). Para especificar se áreas pobres em DAT são relacionadas aos corredores e se os corredores também estão presentes em outras espécies de roedores, nós adicionalmente, investigamos a distribuição de axônios marcados para o DAT em camundongos geneticamente modificados que expressam a proteína fluorescente tdTomato em corpos celulares e axônios que expressam DAT.

O córtex pré-frontal medial (PFCm) projeta-se de maneira topográfica para todo o estriado, incluindo o Acb (BERENDSE; GROENEWEGEN; LOHMAN; 1992; DING; GABBOTT; TOTTERDELL, 2001; VOORN et al., 2004) e está entre as principais entradas glutamatérgicas do Acb (BRITT et al., 2012). Finalmente, a fim de esclarecer se as projeções de distintas subdivisões do PFCm tem, conforme indicado anteriormente (BERENDSE; GROENEWEGEN; LOHMAN; 1992; WRIGHT; GROENEWEGEN, 1995), relação com o sistema de corredores no AcbSh caudal, reexaminamos as projeções de distintas subáreas do PFCm e orbitomedial para o Acb usando traçadores retrógrados e anterógrados.

6 CONCLUSÕES

Em geral, nossos resultados mostram que GluA2/3 é um marcador celular confiável para delinear um sistema complexo de corredores no AcbSh caudal. Nossos dados sobre a distribuição de TH, Calr, DARPP-32 e DAT no AcbSh caudal indicam que esse sistema de corredores provavelmente constitui um compartimento neuroquímico altamente especializado do AcbSh em que a cinética da liberação e recaptação da DA é diferente do restante do Acb. Nossos dados a respeito da terminação das aferências pré-frontais no Acb indicam que o compartimento dos corredores não é preferencialmente inervado por axônios oriundos do PFC.

REFERÊNCIAS¹

ABELLAN, A.; MEDINA, L. Subdivisions and derivatives of the chicken subpallium based on expression of LIM and other regulatory genes and markers of neuron subpopulations during development. **J. Comp. Neurol.**, v. 515, n. 4, p. 465-501, 2009.

AGNATI, L. F.; ZOLI, M.; STRÖMBERG, I.; FUXE, K. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission. **Neuroscience**, v. 69, n. 3, p. 711-726, 1995.

ARBUTHNOTT, G. W.; WICKENS, J. Space, time and dopamine. **Trends Neurosci.**, v. 30, n. 2, p. 62-69, 2007.

BERENDSE, H. W.; GROENEWEGEN, H. J. Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. **J. Comp. Neurol.**, v. 299, n. 2, p. 187-228, 1990.

BERENDSE, H. W.; GROENEWEGEN, H. J.; LOHMAN, A. H. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. **J. Neurosci.**, v. 12, n. 6, p. 2079-2103, 1992.

BERENDSE, H. W.; VOORN, P.; T E KORTSCHOT, A.; GROENEWEGEN, H. J. Nuclear origin of thalamic afferents of the ventral striatum determines their relation to patch/matrix configurations in enkephalin-immunoreactivity in the rat. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 1, n. 1, p. 3-10, 1988.

BERNARD, V.; BOLAM, J. P. Subcellular and subsynaptic distribution of the NR1 subunit of the NMDA receptor in the neostriatum and globus pallidus of the rat: co-localization at synapses with the GluR2/3 subunit of the AMPA receptor. **Eur. J. Neurosci**, v. 10, n. 12, p. 3721-3736, 1998.

BERNARD, V.; SOMOGYI, P.; BOLAM, J. P. Cellular, subcellular, and subsynaptic distribution of AMPA-type glutamate receptor subunits in the neostriatum of the rat. **J. Neurosci.**, v. 17, n. 2, p. 819-833, 1997.

BERTRAN-GONZALEZ, J.; BOSCH, C.; MAROTEAUX, M.; MATAMALES, M.; HERVÉ, D.; VALJENT, E.; GIRAULT, J. A. Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 22, p. 5671-5685, 2008.

¹De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BRITT, J. P.; BENALIOUAD, F.; McDEVITT, R. A.; STUBER, G. D.; WISE, R. A.; BONCI, A. Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens. **Neuron**, v. 76, p. 790-803, 2012.

BROG, J. S.; SALYAPONGSE, A.; DEUTCH, A. Y.; ZAHM, D. S. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. **J. Comp. Neurol.**, v. 338, n. 2, p. 255-278, 1993.

BUBSER, M.; SCRUGGS, J. L.; YOUNG, C. D.; DEUTCH, A. Y. The distribution and origin of the calretinin-containing innervation of the nucleus accumbens of the rat. **Eur. J. Neurosci.**, v. 12, n. 5, p. 1591-1598, 2000.

CALABRESI, P.; PICCONI, B.; TOZZI, A.; DI FILIPPO, M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. **Trends Neurosci.**, v. 30, n. 5, p. 211-219, 2007.

CARDINAL, R. N.; PARKINSON, J. A.; HALL, J.; EVERITT, B. J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 26, n. 3, p. 321-352, 2002.

CARELLI, R. M.; WIGHTMAN, R. M. Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 14, n. 6, p. 763-768, 2004.

CEPEDA, C.; BUCHWALD, N. A.; LEVINE, M. S. Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 90, n. 20, p. 9576-9580, 1993.

CEPEDA, C.; LEVINE, M. S. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. **Dev. Neurosci.**, v. 20, n. 1, p. 1-18, 1998.

CHEN, Q.; VEENMAN, C. L.; REINER, A. Cellular expression of ionotropic glutamate receptor subunits on specific striatal neuron types and its implication for striatal vulnerability in glutamate receptor-mediated excitotoxicity. **Neuroscience**, v. 73, n. 3, p. 715-731, 1996.

COELHO, A.; METZGER, M. Anatomical framework of glutamate-dopamine interactions in the nucleus accumbens. In: NEUROSCIENCE 2010, 2010, San Diego. **Soc. Neurosci. Abstr.** p.36:770.3.

COLLINGRIDGE, G. L.; OLSEN, R. W.; PETERS, J. SPEDDING, M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. **Neuropharmacology**, v. 56, n. 1, p. 2-5, 2009.

CRAGG, S. J.; RICE, M. E. DANCING past the DAT at a DA synapse. **Trends Neurosci.**, v. 27, n. 5, p. 270-277, 2004.

CULL-CANDY, S.; KELLY, L.; FARRANT, M. Regulation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 16, n. 3, p. 288-297, 2006.

CURRAN, E. J.; WATSON, S. J. J R. Dopamine receptor mRNA expression patterns by opioid peptide cells in the nucleus accumbens of the rat: a double in situ hybridization study. **J. Comp. Neurol.**, v. 361, n. 1, p. 57-76, Oct 9 1995.

DAVID, H. N.; ANSSEAU, M.; ABRAINI, J.H. Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. **Brain Res. Brain Res. Rev.**, v. 50, n. 2, p. 336-360, 2005..

DAY, J. J.; CARELLI, R. M. The nucleus accumbens and Pavlovian reward learning. **Neuroscientist**, v. 13, n. 2, p. 148-159, 2007.

DENG, Y. P.; XIE, J. P.; WANG, H. B.; LEI, W. L.; CHEN, Q.; REINER, A. Differential localization of the GluR1 and GluR2 subunits of the AMPA-type glutamate receptor among striatal neuron types in rats. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 33, n. 4, p. 167-192, 2007.

DESCARRIES, L.; BERUBE-CARRIERE, N.; RIAD, M., BO, G. D.; MENDEZ, J.A.; TRUDEAU L. E. Glutamate in dopamine neurons: synaptic versus diffuse transmission. **Brain Res. Rev.**, v. 58, n. 2, p. 290-302, 2008.

DI CHIARA G.; BASSAREO, V.; FENU, S; DE LUCA, M. A.; SPINA, L., CADONI, C.; ACQUAS, E., CARBONI, E.; VALENTINI, V.; LECCA, D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. **Neuropharmacology**, v. 47 Suppl 1, p. 227-241, 2004.

DING, D. C.; GABBOTT, P. L.; TOTTERDELL, S. Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. **Brain Res.**, v. 917, n. 1, p. 81-89, 2001.

DINGLEDINE, R.; BORGES, K.; BOWIE, D.; TRAYNELIS, S. F. The glutamate receptor ion channels. **Pharmacol. Rev.**, v. 51, n. 1, p. 7-61, 1999.

FREMEAU, R. T. JR; TROYER, M. D.; PAHNER, I.; NYGAARD, G. O.; TRAN, C. H.; REIMER R. J.; BELLOCCHIO, E. E.; FORTIN, D.; STORM-MATHISEN, J.; EDWARDS, R. H. The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse. **Neuron**, v. 31, n. 2, p. 247-260, 2001.

FREUND, T. F.; POWELL, J. F.; SMITH, A. D. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. **Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 1189-1215, 1984.

GERFEN, C. R. **Basal ganglia**. In: PAXINOS, G. The Rat Nervous System. 3 ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2004. p. 455–508.

GERFEN, C. R. The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. **J Comp Neurol**, v. 236, n. 4, p. 454-476, 1985.

GERFEN, C. R.; BAIMBRIDGE, K. G.; MILLER, J. J. The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. **Proc. Natl. Acad. Sci U S A**, v. 82, n. 24, p. 8780-8784, 1985.

GORELOVA, N.; MULHOLLAND, P. J.; CHANDLER, L. J.; SEAMANS, J. K. The glutamatergic component of the mesocortical pathway emanating from different subregions of the ventral midbrain. **Cereb. Cortex**. v.22, n.2, p.327-336, 2012.

GOTO, Y.; GRACE, A. A. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. **Trends Neurosci.**, v. 31, n. 11, p. 552-558, 2008.

GRACE, A. A. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 31, n. 2-3, p. 330-341, 2000.

GRACE, A. A.; FLORESCO, S. B.; GOTO, Y.; LODGE, D. J. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. **Trends Neurosci.**, v. 30, n. 5, p. 220-227, 2007.

GRAVELAND, G. A.; DIFIGLIA, M. The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. **Brain Res**, v. 327, n. 1-2, p. 307-311, 1985.

GRAYBIEL, A. M.; RAGSDALE, C. W. JR. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 75, n. 11, p. 5723-5726, 1978.

GREENGARD, P.; ALLEN, P.B.; NAIRN, A. C. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. **Neuron**, v. 23, n. 3, p. 435-447, 1999.

GREGER, I. H.; KHATRI, L.; ZIFF, E. B. RNA editing at arg607 controls AMPA receptor exit from the endoplasmic reticulum. **Neuron**, v. 34, n. 5, p. 759-772, 2002.

GROENEWEGEN, H. J.; WRIGHT, C. I.; BEIJER, A. V.; VOORN, P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. **Ann N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 49-63, 1999.

HALPAIN, S.; GIRAULT, J. A.; GREENGARD, P. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. **Nature**, v. 343, n. 6256, p. 369-372, 1990.

HARTIG, W.; RIEDEL, A.; GROSCHE, J.; EDWARDS, R. H.; FREMEAU, R. T. JR.; HARKANY, T.; BRAUER, K.; ARENDT, T. Complementary distribution of vesicular glutamate transporters 1 and 2 in the nucleus accumbens of rat: Relationship to calretinin-containing extrinsic innervation and calbindin-immunoreactive neurons. **J. Comp. Neurol.**, v. 465, n. 1, p. 1-10, 2003.

HEMMINGS, H.C. JR.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein: regional, tissue, and phylogenetic distribution. **J. Neurosci.**, v. 6, n. 5, p. 1469-1481, 1986.

HERKENHAM, M.; EDLEY, S. M.; STUART, J. Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat, and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. **Neuroscience**, v. 11, n. 3, p. 561-593, 1984.

HERZOG, E.; BELLENCHI, G. C.; GRAS, C.; BERNARD, V.; RAVASSARD, P.; BEDET, C.; GASNIER, B.; GIROS, B.; EL MESTIKAWY, S. The existence of a second vesicular glutamate transporter specifies subpopulations of glutamatergic neurons. **J. Neurosci.**, v. 21, n. 22, p. 1-6, 2001.

HNASKO, T.S.; HJELMSTAD, G.O.; FIELDS, H. L.; EDWARDS, R. H. Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. **J. Neurosci.** v.32, n.43, p. 15076-15085, 2012.

HÖKFELT, T.; MÅRTENSSON, R.; BJÖRKLUND, A.; KLEINAU, S.; GOLDSTEIN, M. Distributional maps of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in the rat brain. In: Björklund A.; Hökfelt T. (Ed.). Classical transmitters in the CNS. Amsterdam: Elsevier. p. 277–379, 1984.

HOLLMANN, M.; HARTLEY, M.; HEINEMANN, S. Ca²⁺ permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. **Science**, v. 252, n. 5007, p. 851-853, 1991.

HOOVER, W. B.; VERTES, R. P. Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v.519, p. 3766-3801, 2011.

HUSSAIN, Z.; JOHNSON, L. R.; TOTTERDELL, S. A light and electron microscopic study of NADPH-diaphorase-, calretinin- and parvalbumin-containing neurons in the rat nucleus accumbens. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 10, n. 1, p. 19-39, 1996..

IKEMOTO, S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. **Brain Res. Rev.**, v. 56, n. 1, p. 27-78, 2007.

IKEMOTO, S.; QIN, M.; LIU, Z. H. The functional divide for primary reinforcement of D-amphetamine lies between the medial and lateral ventral

striatum: is the division of the accumbens core, shell, and olfactory tubercle valid? **J. Neurosci.**, v. 25, n. 20, p. 5061-5065, 2005.

ITOH, K.; KONISHI, A.; NOMURA, S.; MIZUNO, N.; NAKAMURA, Y.; SUGIMOTO, T. Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of horseradish peroxidase: cobalt-glucose oxidase method. **Brain Res**, v. 175, n. 2, p. 341-346, 1979.

JANSSON, A.; GOLDSTEIN, M.; TINNER, B.; ZOLI, M.; MEADOR WOODRUFF, J. H.; LEW, J. Y.; LEVEY, A. I.; WATSON, S.; AGNATI, L. F.; FUXE, K. On the distribution patterns of D1, D2, tyrosine hydroxylase and dopamine transporter immunoreactivities in the ventral striatum of the rat. **Neuroscience**, v. 89, n. 2, p. 473-489, 1999.

JONGEN-RELO, A. L.; GROENEWEGEN, H. J.; VOORN, P. Evidence for a multi-compartmental histochemical organization of the nucleus accumbens in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 337, n. 2, p. 267-276, 1993.

JONGEN-RELO, A. L.; VOORN, P.; GROENEWEGEN, H. J. Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. **Eur. J. Neurosci.**, v. 6, n. 8, p. 1255-1264, 1994.

KAWAGUCHI, Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. **Neurosci. Res.**, v. 27, n. 1, p. 1-8, 1997.

KAWAGUCHI, Y.; WILSON, C. J.; AUGOOD, S. J.; EMSON, P. C. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. **Trends Neurosci**, v. 18, n. 12, p. 527-535, 1995.

KAWANO, M.; KAWASAKI, A.; SAKATA-HAGA, H.; FUKUI, Y.; KAWANO, H.; NOGAMI, H.; HISANO, S. Particular subpopulations of midbrain and hypothalamic dopamine neurons express vesicular glutamate transporter 2 in the rat brain. **J Comp Neurol**, v.498, p.581-592, 2006.

KELLEY, A. E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. **Neuron**, v. 44, n. 1, p. 161-179, 2004.

KELLEY, A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 27, n. 8, p. 765-776, 2004.

KELLEY, A. E.; BERRIDGE, K. C. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 9, p. 3306-3311, 2002.

KEMP, J. M.; POWELL, T. P. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. **Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 262, n. 845, p. 441-457, 1971.

KEW, J. N.; KEMP, J. A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 179, n. 1, p. 4-29, 2005.

KOKAROVTSOVA, L.; JACIW-ZURAKIWSKY, T.; ARBOCCO, R. M.; FRANTSEVA, M. V.; PEREZ, J. L. P. Excitability and gap junction-mediated mechanisms in nucleus accumbens regulate self-stimulation reward in rats. **Neuroscience**, v. 159, n. 4, p. 1257-1263, 2009.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 217-238, 2010.

KRETTEK, J. E.; PRICE, J. L. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 171, p. 157-191, 1977.

KWOK, K. H.; TSE, Y. C.; WONG, R. N.; YUNG, K. K. Cellular localization of GluR1, GluR2/3 and GluR4 glutamate receptor subunits in neurons of the rat neostriatum. **Brain Res.**, v. 778, n. 1, p. 43-55, 1997.

LANGLEY, K. C.; BERGSON, C.; GREENGARD, P.; OUIMET, C. C. Co-localization of the D1 dopamine receptor in a subset of DARPP-32-containing neurons in rat caudate-putamen. **Neuroscience**, v. 78, n. 4, p. 977-983, 1997.

LANSINK, C. S.; GOLTSTEIN, P. M.; LANKELMA, J. V.; JOOSTEN, R. N.; MCNAUGHTON, B. L.; PENNARTZ, C. M. Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. **J. Neurosci.**, v. 28, p. 6372-6382, 2008.

LAVERGHETTA, A. V.; TOLEDO, C. A.; VEENMAN, C. L.; YAMAMOTO, K.; WANG, H.; REINER, A. Cellular localization of AMPA type glutamate receptor subunits in the basal ganglia of pigeons (*Columba livia*). **Brain Behav. Evol.**, v. 67, p. 10-38, 2006.

MATAMALES, M.; BERTRAN-GONZALEZ, J.; SALOMON, L.; DEGOS, B.; DENIAU, J. M.; VALJENT, E.; HERVÉ, D.; GIRAULT, J. A. Striatal medium-sized spiny neurons: identification by nuclear staining and study of neuronal subpopulations in BAC transgenic mice. **PLoS One**, v. 4, n. 3, p. e4770, 2009.

MCCRACKEN, C. B.; HAMBY, S. M.; PATEL, K. M.; MORGAN, D.; VRANA, K. E.; ROBERTS, D. C. Extended cocaine self-administration and deprivation produces region-specific and time-dependent changes in connexin36 expression in rat brain. **Synapse**, v. 58, n. 3, p. 141-150, 2005.

MCGEORGE, A. J.; FAULL, R. L. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. **Neuroscience**, v. 29, n. 3, p. 503-537, 1989.

MEREDITH, G. E.; AGOLIA, R.; ARTS, M. P.; GROENEWEGEN, H. J.; ZAHM, D. S. Morphological differences between projection neurons of the core and

shell in the nucleus accumbens of the rat. **Neuroscience**, v. 50, n. 1, p. 149-162, 1992.

MEREDITH, G. E.; BLANK, B.; GROENEWEGEN, H. J. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. **Neuroscience**, v. 31, n. 2, p. 327-345, 1989.

MOGA, M. M.; WEIS, R. P.; MOORE, R. Y. Efferent projections of the paraventricular thalamic nucleus in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 359, n. 2, p. 221-238, 1995.

MOGENSEN, G. J.; JONES, D. L.; YIM, C. Y. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. **Prog. Neurobiol.**, v. 14, n. 2-3, p. 69-97, 1980.

MORALES, M.; PICKEL, V. M. Insights to drug addiction derived from ultrastructural views of the mesocorticolimbic system. **Ann N. Y. Acad. Sci.**, v. 1248, p. 71-88, 2012.

MOSS, J.; BOLAM, J. P. A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 44, p. 11221-11230, 2008.

MOSS, J.; BOLAM, J. P. The relationship between dopaminergic axons and glutamatergic synapses in the striatum: structural considerations. In: IVERSEN, L. L. et al. (Ed.). **Dopamine handbook**. Oxford: Oxford University Press, 2010. p. 49-59.

NAIR-ROBERTS, R. G.; CHATELAIN-BADIE, S. D.; BENSON, E.; WHITE-COOPER, H.; BOLAM, J. P.; UNGLESS, M. A. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. **Neuroscience**, v.152, p.1024-1031, 2008.

NICOLA, S. M.; SURMEIER, J.; MALENKA, R. C. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. **Annu Rev. Neurosci.**, v. 23, p. 185-215, 2000.

NISHI, A.; BIBB, J. A.; MATSUYAMA, S.; HAMADA, M.; HIGASHI, H.; NAIRN, A. C.; GREENGARD, P.. Regulation of DARPP-32 dephosphorylation at PKA- and Cdk5-sites by NMDA and AMPA receptors: distinct roles of calcineurin and protein phosphatase-2A. **J. Neurochem.**, v. 81, n. 4, p. 832-841, 2002.

O'DONNELL, P.; GRACE, A. A. Dopaminergic reduction of excitability in nucleus accumbens neurons recorded in vitro. **Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 1, p. 87-97, 1996.

ONN, S.P.; GRACE, A. A. Amphetamine withdrawal alters bistable states and cellular coupling in rat prefrontal cortex and nucleus accumbens neurons recorded in vivo. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 6, p. 2332-2345, 2000.

OUIMET, C. C.; GREENGARD, P. Distribution of DARPP-32 in the basal ganglia: an electron microscopic study. **J. Neurocytol.**, v. 19, n. 1, p. 39-52, 1990.

OUIMET, C. C.; LANGLEY-GULLION, K. C.; GREENGARD, P. Quantitative immunocytochemistry of DARPP-32-expressing neurons in the rat caudatoputamen. **Brain Res.**, v. 808, n. 1, p. 8-12, 1998.

OUIMET, C. C.; MILLER, P.E.; HEMMINGS, H. C. JR.; WALAAS, S. I.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. III. Immunocytochemical localization. **J. Neurosci.**, v. 4, n. 1, p. 111-124, 1984.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates.** Amsterdam: Elsevier, 2007.

PECINA, S.; BERRIDGE, K. C. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? **J. Neurosci.**, v. 25, n. 50, p. 11777-11786, 2005.

PENNARTZ, C. M.; GROENEWEGEN, H. J.; LOPES DA SILVA, F. H. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. **Prog. Neurobiol.**, v. 42, n. 6, p. 719-761, 1994.

PETRALIA, R. S.; WANG, Y. X.; MAYAT, E.; WENTHOLD, R. J. Glutamate receptor subunit 2-selective antibody shows a differential distribution of calcium-impermeable AMPA receptors among populations of neurons. **J. Comp. Neurol.**, v. 385, n. 3, p. 456-476, 1997.

PETRALIA, R. S.; WENTHOLD, R. J. Light and electron immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 318, n. 3, p. 329-354, 1992.

PINTO, A.; JANKOWSKI, M.; SESACK, S. R. Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens shell: ultrastructural characteristics and spatial relationships with dopamine afferents. **J. Comp. Neurol.**, v. 459, n. 2, p. 142-155, 2003.

PRINSSSEN, E. P.; BALESTRA, W.; BEMELMANS, F. F.; COOLS, A. R. Evidence for a role of the shell of the nucleus accumbens in oral behavior of freely moving rats. **J. Neurosci.**, v. 14, n. 3, pt. 2, p. 1555-1562, 1994.

REBEC, G. V.; CHRISTENSEN, J. R.; GUERRA, C.; BARDO, M. T. Regional and temporal differences in real-time dopamine efflux in the nucleus accumbens during free-choice novelty. **Brain Res.**, v. 776, n. 1-2, p. 61-67, 1997.

REIMERS, J. M.; MILOVANOVIC, M.; WOLF, M. E. Quantitative analysis of AMPA receptor subunit composition in addiction-related brain regions. **Brain Res.**, v. 1367, p. 223-233, 2011.

RICE, M. E.; CRAGG, S. J. Dopamine spillover after quantal release: rethinking dopamine transmission in the nigrostriatal pathway. **Brain Res. Rev.**, v. 58, n. 2, p. 303-313, 2008.

RICE, M. E.; PATEL, J. C.; CRAGG, S. J. Dopamine release in the basal ganglia. **Neuroscience**, v. 198, p. 112-137, 2011.

RIEDEL, A.; HÄRTIG, W.; SEEGER, G.; GÄRTNER, U.; BRAUER, K.; ARENDT, T. Principles of rat subcortical forebrain organization: a study using histological techniques and multiple fluorescence labeling. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 23, n. 2, p. 75-104, 2002.

SALAMONE JD. Involvement of nucleus accumbens dopamine in behavioral activation and effort-related functions. *Dopamine Handbook*. Oxford: Oxford University Press, 2010. p. 281-300.

SALAMONE, J. D.; CORREA, M.; MINGOTE, S. M.; WEBER, S. M. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 5, n. 1, p. 34-41, 2005.

SCHALLING, M.; DJURFELDT, M.; HOKFELT, T.; EHRLICH, M.; KURIHARA, T.; GREENGARD, P. Distribution and cellular localization of DARPP-32 mRNA in rat brain. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 7, p. 139-149, 1990.

SCOTT, L.; APERIA, A. Interaction between N-methyl-D-aspartic acid receptors and D1 dopamine receptors: an important mechanism for brain plasticity. **Neuroscience**, v. 158, n. 1, p. 62-66, 2009.

SEIFERT, U.; HÄRTIG, W.; GROSCHE, J.; BRUCKNER, G.; RIEDEL, A.; BRAUER, K. Axonal expression sites of tyrosine hydroxylase, calretinin- and calbindin-immunoreactivity in striato-pallidal and septal nuclei of the rat brain: a double-immunolabelling study. **Brain Res.**, v. 795, n. 1-2, p. 227-246, 1998.

SESACK, S. R.; DEUTCH, A. Y.; ROTH, R. H.; BUNNEY, B. S. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. **J. Comp. Neurol.**, v.290, p. 213-242, 1989.

SESACK, S. R.; CARR, D. B.; OMELCHENKO, N.; PINTO, A. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. **Ann N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 36-52, 2003.

SESACK, S. R.; GRACE, A.A. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 27-47, 2010.

SESACK, S. R.; PICKEL, V.M. In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. **Brain Res.**, v. 527, n. 2, p. 266-279, 1990.

SESACK, S. R.; PICKEL, V. M. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. **J. Comp. Neurol.**, v. 320, n. 2, p. 145-160, 1992.

SURMEIER, D. J.; DING, J.; DAY, M.; WANG, Z.; SHEN, W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. **Trends Neurosci.**, v. 30, n. 5, p. 228-235, 2007.

SVENNINGSSON, P.; NISHI, A.; FISONE, G.; GIRAULT, J. A.; NAIRN, A. C.; GREENGARD, P. DARPP-32: an integrator of neurotransmission. **Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 44, p. 269-296, 2004.

TALLAKSEN-GREENE, S. J.; ALBIN, R. L. Localization of AMPA-selective excitatory amino acid receptor subunits in identified populations of striatal neurons. **Neuroscience**, v. 61, n. 3, p. 509-519, 1994.

TEPPER, J. M.; BOLAM, J.P. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 14, n. 6, p. 685-692, 2004.

TODTENKOPF, M. S.; MIHALAKOPOULOS, A.; STELLAR, J. R. Withdrawal duration differentially affects c-fos expression in the medial prefrontal cortex and discrete subregions of the nucleus accumbens in cocaine-sensitized rats. **Neuroscience**, v. 114, n. 4, p. 1061-1069, 2002.

TODTENKOPF, M. S.; STELLAR, J. R. Assessment of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in five subregions of the nucleus accumbens shell in rats treated with repeated cocaine. **Synapse**, v. 38, n. 3, p. 261-270, 2000.

TOTTERDELL, S.; SMITH, A. D. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 2, n. 5, p. 285-298, 1989.

TSAI, H-C., ZHANG, F., ADAMANTIDIS, A., STUBER, G. D., BONCI, A., DE LECEA, L., DEISSEROTH, K. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. **Science**, v.324, p.1080-1084.2009.

TSE, Y. C.; LAI, C. H.; LAI, S. K.; LIU, J. X.; YUNG, K. K.; SHUM, D. K.; CHAN, Y. S. Developmental expression of NMDA and AMPA receptor subunits in vestibular nuclear neurons that encode gravity-related horizontal orientations. **J. Comp. Neurol.**, v. 508, n. 2, p. 343-364, 2008.

VERTES, R. P. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. **Synapse**, v.51, p.32-58, 2004.

VOORN, P.; GERFEN, C. R.; GROENEWEGEN, H. J. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. **J. Comp. Neurol.**, v. 289, n. 2, p. 189-201, 1989.

VOORN, P.; JORRITSMA-BYHAM, B.; VAN DIJK, C.; BUIJS, R. M. The dopaminergic innervation of the ventral striatum in the rat: a light- and electron-microscopical study with antibodies against dopamine. **J. Comp. Neurol.**, v. 251, n. 1, p. 84-99, 1986.

VOORN, P.; VANDERSCHUREN, L. J.; GROENEWEGEN, H. J.; ROBBINS, T. W.; PENNARTZ, C. M. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. **Trends Neurosci.**, v. 27, n. 8, p. 468-474, 2004.

WANG, H.; PICKEL, V. M. Dopamine D2 receptors are present in prefrontal cortical afferents and their targets in patches of the rat caudate-putamen nucleus. **J. Comp. Neurol.**, v. 442, n. 4, p. 392-404, 2002.

WANG, W. W.; CAO, R.; RAO, Z. R.; CHEN, L. W. Differential expression of NMDA and AMPA receptor subunits in DARPP-32-containing neurons of the cerebral cortex, hippocampus and neostriatum of rats. **Brain Res.**, v. 998, n. 2, p. 174-183, 2004.

WEST, A. R.; FLORESCO, S. B.; CHARARA, A.; ROSENKRANZ, J. A.; GRACE, A. A. Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. **Ann N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 53-74, 2003.

WIGHTMAN, R. M.; HEIEN, M. L.; WASSUM, K. M.; SOMBERS, L.A.; ARAGONA, B. J.; KHAN, A. S.; ARIANSEN, J. L.; CHEER, J. F.; PHILLIPS, P. E.; CARELLI, R. M. Dopamine release is heterogeneous within microenvironments of the rat nucleus accumbens. **Eur. J. Neurosci.**, v. 26, n. 7, p. 2046-2054, 2007.

WILSON, C. J. GABAergic inhibition in the neostriatum. **Prog. Brain Res.**, v. 160, p. 91-110, 2007.

WRIGHT, C. I.; BEIJER, A. V.; GROENEWEGEN, H. J. Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. **J. Neurosci.**, v. 16, n. 5, p. 1877-1893, 1996.

WRIGHT, C. I.; GROENEWEGEN, H. J. Patterns of convergence and segregation in the medial nucleus accumbens of the rat: relationships of prefrontal cortical, midline thalamic, and basal amygdaloid afferents. **J. Comp. Neurol.**, v. 361, n. 3, p. 383-403, 1995.

YAMAGUCHI, T.; SHEEN, W.; MORALES, M. Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area. **Eur. J. Neurosci.**, v.25, p.106-118, 2007.

YAMAGUCHI, T.; WANG, H. L.; LI, X.; NG, T. H.; MORALES, M.

Mesocorticolimbic glutamatergic pathway. **J. Neurosci.**, v.31, p. 8476-8490, 2011.

YUNG, K. K.; BOLAM, J. P.; SMITH, A. D.; HERSCH, S. M.; CILIAUX, B. J.; LEVEY, A. Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. **Neuroscience**, v. 65, n. 3, p. 709-730, 1995.

ZABORSZKY, L.; ALHEID, G. F.; BEINFELD, M. C.; EIDEN, L. E.; HEIMER, L. AND PALKOVITS, M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. **Neuroscience**, v. 14, n. 2, p. 427-453, 1985.

ZAHM, D. S. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. **Ann N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 113-128, 1999.

ZAHM, D. S. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 24, n. 1, p. 85-105, 2000.

ZAHM, D. S.; BROG, J.S. On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. **Neuroscience**, v. 50, n. 4, p. 751-767, 1992.

ZAHM, D. S.; GROSU, S.; IRVING, J.C.; WILLIAMS, E. A. Discrimination of striatopallidum and extended amygdala in the rat: a role for parvalbumin immunoreactive neurons? **Brain Res.**, v. 978, n. 1-2, p. 141-154, 2003.

ZAHM, D. S.; HEIMER, L. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. **J. Comp. Neurol.**, v. 327, n. 2, p. 220-232, 1993.

ZAHM, D. S.; PARSLEY, K .P.; SCHWARTZ, Z. M.; CHENG, A. Y. On lateral septum-like characteristics of outputs from the accumbal hedonic "hotspot" of Peciña and Berridge with commentary on the transitional nature of basal forebrain "boundaries". **J.Comp.Neurol.**, v. 521, n. 1, p. 50-68, 2013.

ZOLI, M.; JANSSON, A.; SYKOVA, E.; AGNATI, L. F.; FUXE, K. Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 20, n. 4, p. 142-150, 1999.