نقش گیرنده های موسکارینی و NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی در به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری

گلاویز محمودی[۱]، مرتضی پیری[۲*]، علی پورمتعبد[۳] ، صبریه امینی[٤]

چکیده

مطالعات رفتاری نشان می دهد که برهمکنش بین سیستم کولینرژیک و گلوتاماترژیک وجود دارد . در این مطالعه اثر تزریق پیش از آزمون آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده های موسکارینی، اسکوپولامین ، داروهای گلوتاماترژیک و برهمکنش آنها در زمینه حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفته است. موش های صحرایی با تزریق درون صفاقی کتامین هیدروکلراید بعلاوه زایلزین بی هوش شدند و سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسی دو کانول در ناحیه تگمنتوم شکمی قرار داده شد . روش اجتنابی مهاری مدل Step-through برای سنجش حافظه در موش های صحرایی نر استفاده شد . داروها پنج دقیقه قبل از آزمون تزریق شدند و تاخیر در ورود به خانه سیاه با استفاده از کرنومتر به عنوان معیار حافظه اجتنابی مهاری سنجیده شد . نتایج نشان می دهد که تزریق اسکوپولامین (٤، ۳ µg/rat) و MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA (۲، ۱ µg/rat) ۵ دقیقه قبل از آزمون، باعث تخریب به یادآوری حافظه می شود . بعلاوه بکار بردن مقادیر غیر مؤثر MK801 (۰/۵ µg/rat) و اسکوپولامین (۲، ۱ µg/rat) همراه با هم، حافظه اجتنابی مهاری را کاهش می دهد . اگرچه تزریق قبل از آزمون NMDA (۰/۰۱ ، ۰/۰۰۱ µg/rat) به ناحیه تگمنتوم شکمی به تنهایی اثری بر روی حافظه نداشت ، اما بکار بردن همزمان آن با مقدار موثر اسکوپولامین اثر تخریبی اسکوپولامین بر روی حافظه را مهار می نماید . این یافته ها شاید نشان دهنده این مطلب باشد که گیرنده های موسکارینی استیل کولین و گیرنده های NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی از طریق اثر بر روی نورون های دوپامینرژیکی منشاء گرفته از این ناحیه به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری را اثر می گذارند.

واژه های کلیدی : اسکوپولامین، گیرنده NMDA، به یاد آوری حافظه، یادگیری اجتنابی مهاری، موش صحرایی

مقدمه

مطالعات فارماکولوژیکی بر روی حافظه به این امید انجام می گیرد که یافته های رفتاری همراه با مکانیسم عمل داروها مورد توجه قرار گیرد تا به روشن شدن اساس نوروبیولوژیکی حافظه و یادگیری کمک نماید [۱۵]. مدل یادگیری اجتنابی مهاری به صورت گسترده در مطالعات فارماکولوژیکی، برای بررسی حافظه دراز مدت که در ایجاد آن هیپوکامپ یا ساختارهای جانبی مانند استریاتوم نقش دارند مورد استفاده قرار می گیرد [۱۵, ۱٦] .

گزارشات متعددی وجود دارند که نشان دهنده اهمیت سیستم کولینرژیک در حافظه و یادگیری می باشند [۲] . نشان داده شده است که مهارکننده های استیل کولین استراز که میزان استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می دهند باعث بهبود عملکرد شناختی در جوندگان و انسان می شوند در حالیکه داروهای آنتی کولینرژیک باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدلهای مختلف یادگیری می شوند [٤۰] . همچنین نشان داده

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه
۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل
۳- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
٤- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج

شده است که عملکرد نورونهای کولینرژیک در طی یادگیری تغییر می کند و این نورونها فعالتر از حالت استراحت می گردند [۳۵] و افزایش استیل کولین همبستگی مثبتی با میزان یادگیری دارد [۹].

ورودیهای دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی وارد هیپوکامپ می شوند ، می توانند مراحل مختلف شکل گیری حافظه را در هیپوکامپ تعدیل کرده و تحت تاثیر قرار دهند [۱۲, ۱۳, ۱۷, ۳٦] . از طرف دیگر میزان رهایش دوپامین از نورون های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی در نواحی هدف توسط ورودیهای تحریکی و مهاری که به این ناحیه وارد می شود کنترل می گردد [۳۷] . اصلی ترین ورودی های تحریکی به ناحیه تگمنتوم شکمی ، نورون های گلوتاماترژیک هستند که از بخش میانی قشر پرفرونتال منشاء می گیرند [٤]. اصلی ترین ورودیهای مهاری نیز نورون های گابائرژیک هستند که شامل نورون های رابط موضعی و نورون های منشاء گرفته از هسته اکومبنس و پالیدیوم شکمی می باشند [۱۸]. ناحیه تگمنتوم شکمی همچنین ورودی های کولینرژیک را از هسته pedunculopontine دریافت می کند . باید توجه داشت که در جسم سلولی و دندریت نورون های ناحیه تگمنتوم شکمی و جسم سیاه گیرنده های نیکوتینی و موسکارینی استیل کولین بیان می شوند و این گیرنده های استیل کولینی نقش مهمی در تنظیم و تعدیل عملکرد نورون های دوپامینرزیک این نواحی دارند [۲۸, ۳٤]. گزارش شده است که گلوتامات همراه با استیل کولین می تواند باعث فعال سازی نورون های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی با الگویی خاص شود [۲۵].

فرآیند شکل گیری حافظه دارای مراحل به رمز در آوردن[1]، تثبیت[2]، ذخیره سازی [3] و به یاد آوری[4] می باشد و در طی این مراحل مختلف میانجی های عصبی مختلف در گیر می باشند . در مطالعه حاضر تزریق داروهای کولینرژیک و گلوتاماترژیک قبل از آزمون صورت گرفته است ، بنابراین بررسی اثر داروها بر روی مرحله به یاد آوری اطلاعات ذخیره شده در حافظه مد نظر بوده است . بر اساس آنچه در بالا ذکر گردید ، این احتمال وجود دارد که فعال شدن همزمان گیرنده های کولینرژیک و NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی، بتواند رهایش دوپامین از نورون های این ناحیه را تغییر دهد و از این طریق مراحل مختلف حافظه از جمله به یادآوری حافظه را تحت تاثیر قرار دهد . بنابراین در این مطالعه برای اولین بار برهمکنش گیرنده های موسکارینی و NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی در زمینه به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت .

مواد و روش ها

در آزمایش ها از موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم) که از انستیتو پاستور ایران تهیه شد استفاده گردید. در طول آزمایش ها آب و غذای کافی در اختیار موش ها قرار گرفت و دمای حیوانخانه بین ۳ ± ۲۲ درجه سانتیگراد متغیر بود. موش ها در گروه های هشت تایی قرار داده شدند .

دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری (غیر فعال)[5] ، مدل Step-Through، از جعبه ای تشکیل شده که به وسیله دیواره ای به دو قسمت با اندازه یکسان (با ابعاد ۲۰×۲۰×۳۰ سانتی متر) تقسیم می شود. درون دیواره بین دو قسمت درب کشویی به ابعاد ۹× ۷ سانتی متر تعبیه شده است. این دستگاه دارای دو بخش سفید و سیاه رنگ می باشد، بخش سیاه رنگ در قسمت کف دارای میله های فولادی با فاصله یک سانتی متر بوده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می شود.

1-Encoding
2 - Consolidation
3 - Stroage
4 - Retrieval

5 - inhibitory (passive) avoidanse apparatus

موش های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید [1] (۵۰ mg/kg) بعلاوه زایلزین [2] (٤ mg/kg) بی هوش شدند . بعد از بی هوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شده و دو کانول راهنمای(۲۲G)[3] به صورت دو طرفه بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) در ناحیه تگمنتوم شکمی قرار داده شد. مختصات ناحیه تگمنتوم شکمی برابر (V = - ٦/٨ ،ML = ± ۰/۹ ،AP = -٤/٨) بود [۳۱].

روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موشهای صحرایی در دو روز متوالی انجام می شود. روز اول یا روز آموزش[4] شامل آموزش دادن حیوان ها در دستگاه بوده و در روز دوم یا روز آزمون[5] میزان حافظه حیوان های آموزش دیده بررسی می شود. در روش اجتنابی مهاری مدل Step-through، هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار می گیرد، پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز شده، به حیوان اجازه داده می شود از این قسمت وارد قسمت سیاه دستگاه شود بلافاصله بعد از ورود حیوان به خانه سیاه درب کشویی بسته شده و حیوان از دستگاه خارج می شود. پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز می شود تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سرحیوان بسته شده، حیوان تحریک الکتریکی با شدت یک میلی آمپر و به مدت ۳ ثانیه را دریافت می کند. آزمون ٢٤ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می شود. برای بررسی حافظه، هر موش، همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شده و زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته می شود. بیشترین مقدار تأخیر برای ورود به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می شود ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته می شود.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از اسکوپولامین هیدروبرومایـد [6] (سیگما، آمریکا)، ان ـ متیل ـ دی ـ اسپارتات (NMDA) [7] و MK801 (تاکریس، آمریکا). که تمامی داروها بلافاصله قبل از آزمایش ها در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد حل گردیدند . در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن G ۲۷ دندانپزشکی در داخل کانول راهنما G ۲۲ قرار داده شده، در هر کانول ۰/۳ میکرولیتر دارو در مدت ٦۰ ثانیه تزریق شد.

پس از کشتن حیوان ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱ ٪ (۰/۳ µl) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده، درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت.

نمره حافظه هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± S.E.M) ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه ها آزمایش، از روش تحلیل واریانس یک طرفه [8] یا دو طرفه [9] و آزمون توکی[10] استفاده گردید. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزارSPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزارExcel استفاده شد .

تیمارهای دارویی و آزمایش های انجام شده

۱- آزمایش اول : بررسی تأثیر اسکوپولامین در ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری

در این آزمایش اثر اسکوپولامین، آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده موسکارینی، بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. پنج گروه

1- ketamine hydrochloride
2- xylazine
3- gauge
4- training day
5- testing day

6 - scopolamine hydrobromide
7 - N-methyl-D- aspartate
8-One-way ANOVA
9 - Two-way ANOVA
10- Tukey ś test

حیوان در این آزمایش به کار رفت، گروه های مختلف سالین (۰/٦ µl/rat) یا مقادیر مختلف اسکوپولامین (۱ ، ۲ ،۳، ٤ µg/rat) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد تست شدند (نمودار ۱) .

۲- آزمایش دوم : بررسی تأثیر MK801 در ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری

در این آزمایش اثر MK801 ، آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. چهار گروه حیوان در این آزمایش به کار رفت، گروه های مختلف سالین (۰/٦ µl/rat) یا مقادیر مختلف MK801 (۰/۵ ، ۱ ، ۲ µg/rat) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد تست شدند (نمودار ۲) .

۳- آزمایش سوم : بررسی اثر اسکوپولامین در حضور و عدم حضور MK801 بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری.

در این آزمایش نتایج تزریق همزمان مقادیر غیر مؤثر اسکوپولامین و MK801 به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) قبل از آزمون ، بر روی حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش شش گروه از حیوانات در دو دسته مجزا بکار گرفته شدند، دسته اول قبل از آزمون سالین و بلافاصله بعد از آن مقادیر مختلف اسکوپولامین (۰ ، ۱ ، ۲ µg/rat) را دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد تست شدند . دسته دوم ابتدا مقدار غیر مؤثر MK801 (۰/۵۰ µg/rat) و سپس مقادیر مختلف اسکوپولامین (۰ ، ۱ ، ۲ µg/rat) را ۵ دقیقه پیش از آزمون دریافت کردند. (نمودار ۳).

٤- آزمایش چهارم : بررسی اثر NMDA بر روی تخریب حافظه القاء شده با اسکوپولامین .

در این آزمایش نتایج تزریق همزمان مقادیر غیر مؤثر NMDA با مقدار موثر اسکوپولامین به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) ۵ دقیقه قبل از آزمون، بر روی حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش شش گروه از حیوانات در دو دسته مجزا بکار گرفته شدند، دسته اول قبل از آزمون مقادیر مختلف NMDA (۰ ، ۰/۰۰۱ ، ۰/۰۱ µg/rat) را بلافاصله قبل از سالین دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد تست شدند . دسته دوم قبل از آزمون مقادیر مختلف NMDA (۰ ، ۰/۰۰۱ ، ۰/۰۱ µg/rat) را بلافاصله قبل از مقدار موثر اسکوپولامین (٤ µg/rat) دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد تست شدند (نمودار ۳).

یافته ها

۱- آزمایش اول : نتایج تزریق پیش از آزمون اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی

آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پیش از آزمون اسکوپولامین (۳، ٤ µg/rat) به ناحیه تگمنتوم شکمی حافظه را تخریب می نماید [F (٤، ۳۵) = ۱۹/٤۷، p < ۰/۰۰۱] (نمودار ۱) .

[محل تقریبی نمودار ۱]

۲- آزمایش دوم : نتایج تزریق پیش از آزمون MK801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) به ناحیه تگمنتوم شکمی

آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پیش از آزمون MK801 (۱، ۲ µg/rat) به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می شود[F (۳، ۲۸) = ۱۸/۳۷، p < ۰/۰۰۱] (نمودار ۲) .

[محل تقریبی نمودار ۲]

آزمایش سوم : نتایج تزریق پیش از آزمون مقادیر غیر مؤثر اسکوپولامین و MK801 به صورت همزمان به ناحیه تگمنتوم شکمی

نتایج آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که داروی MK801 [F (۱، ٤۲) = ۲۷/۳٤، p < ۰/۰۰۱] و مقادیر مختلف اسکوپولامین [F (٤۲) = ۳/۷٤، p < ۰/۰۵]

F (۲،] اثر معنی دار بر روی حافظه دارند. نتایج آزمون مکمل توکی نشان داد که گروه هایی که اسکوپولامین (۰/۵ µg/rat) را به همراه MK801 (۲ µg/rat ، ۱) دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه هایی که اسکوپولامین یا MK801 را به تنهایی دریافت کرده بودند، تخریب حافظه معنی داری داشتند. (نمودار ۳) .

[محل تقریبی نمودار ۳]

٤- آزمایش چهارم : نتایج تزریق پیش از آزمون NMDA بر روی تخریب حافظه القاء شده با اسکوپولامین

نتایج آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که داروی اسکوپولامین [F (۱، ٤۲) = ٤۳/۲۸ ، p < ۰/۰۰۱] و مقادیر مختلف NMDA [F (۲، ٤۲) = ٤/۸۳، p < ۰/۰۵] اثر معنی داری بر روی حافظه دارند . نتایج آزمون مکمل توکی نشان داد که مقادیر مختلف NMDA (۰/۰۱ µg/rat ، ۰/۰۰۱) می تواند جلوی تخریب ایجاد شده با مقدار موثر اسکوپولامین (٤ µg/rat) را بگیرد (نمودار ٤) .

[محل تقریبی نمودار ٤]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه برهمکنش گیرنده های موسکارینی و NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی در زمینه به یادآوری حافظه مورد بررسی قرار گرفت . برای بررسی حافظه از دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری مدل step-through که یک مدل پذیرفته شده برای بررسی حافظه درازمدت در جوندگان می باشد استفاده شد . با توجه به اینکه تمامی داروهای بکار رفته در این تحقیق اعم از آنتا گونیست گیرنده موسکارینی و آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NMDA ، ۵ دقیقه قبل از آزمون تزریق شده اند ، اثر این داروها بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری مورد سنجش قرار گرفت .

مطالعات متعدد نشان می دهند که استیل کولین مغز نقش مهمی در حافظه و یادگیری و فرآیند توجه دارد [۸, ۳۸]، گزارش شده است که داروهای آنتی کولینرژیک حافظه و یادگیری را در مدل های مختلف یادگیری تخریب می نمایند[۱, ۱۹]. همچنین تخریب یا عملکرد ناقص نورونهای کولینرژیک ارتباط تنگاتنگی با نقص های شناختی ایجاد شده در بیماران آلزایمری دارد [٦] .

نتایج این مطالعه نشان می دهد که تزریق پیش از آزمون اسکوپولامین به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی، میزان حافظه حیوان را کاهش می دهد. نتایج ما همچنین نشان می دهد که مشابه با اسکوپولامین، تزریق پیش از آزمون MK801 (آنتاگونیست گیرنده های NMDA) باعث کاهش حافظه حیوان در روز آزمون می شود. جالب تر اینکه بکار بردن همزمان مقادیر غیر مؤثر اسکوپولامین با MK801 به صورت معنی داری منجر به کاهش حافظه اجتنابی مهاری می شود. نتایج این مطالعه همچنین نشان می دهد که تزریق پیش از آزمون مقادیری از NMDA که به تنهایی اثر معنی داری بر روی حافظه اجتنابی مهاری ندارد، همراه با مقادیر مؤثر اسکوپولامین از اثر تخریبی اسکوپولامین بر روی حافظه جلوگیری می نماید. در راستای مطالعه حاضر گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد آنتاگونیست های رقابتی و غیر رقابتی NMDA قادر به تخریب حافظه و یادگیری در مدل های مختلف یادگیری می باشند[۱۱, ١٤] . همچنین گزارش شده که اسکوپولامین و MK801 باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می شود [۷, ۲۲]. ثابت شده است که MK801 اثرات اسکوپولامین بر حافظه موش های صحرایی را تقویت می نماید، این یافته ها پیشنهاد می نمایند که یک اثر تعدیل کنندگی متقابل بین سیستم های موسکارینی و گلوتاماتی وجود دارد، که از نظر عملکرد شناختی این برهمکنش حائز اهمیت زیادی می باشد[۲٦].

استیل کولین و گلوتامات نقش اساسی در تغییر شکل سیناپسی، یادگیری و حافظه دارند [۵, ۷]. نشان داده شده است که تزریق آگونیست گیرنده NMDA یا آگونیست نسبی آن به نواحی مختلف مغز باعث بهبود حافظه می شود [۱۰, ۱۱]. در برخی دیگر از مطالعات اثرات تخریبی تزریق پیش از آزمون آنتاگونیست گیرنده های

NMDA بر روی حافظه گزارش شده است[١٤, ٣٢]. از طرف دیگر برهمکنش بین سیستم کولینرژیک و گلوتاماترژیک گزارش شده است. به عنوان مثال استیل کولین با اثر بر روی گیرنده های موسکارینی، پاسخ ایجاد شده از طریق گیرنده های NMDA را تقویت می نمایند و باعث تسهیل طولانی مدت پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در هیپوکامپ می شوند [٢٣, ٢٤]. بر اساس آنچه که بیان گردید، این احتمال وجود دارد که بین سیستم کولینرژیک وگیرنده های NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی نیز در فرآیند حافظه برهمکنش وجود داشته باشد.

اگر چه حافظه اجتنابی مهاری به صورت اصلی وابسته به هیپوکامپ پشتی می باشد، اما باید توجه داشت که فرآیند حافظه در هیپوکامپ پشتی توسط چندین بخش از دستگاه لیمبیک نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی، استریاتوم و آمیگدال تحت تأثیر قرار می گیرد[٣, ٢٠, ٣٣]. یک حلقه ارتباطی بین هیپوکامپ و ناحیه تگمنتوم شکمی وجود دارد، تحریک نورون های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی، می تواند فرآیند حافظه در هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار دهد[٢٠, ٢١] .

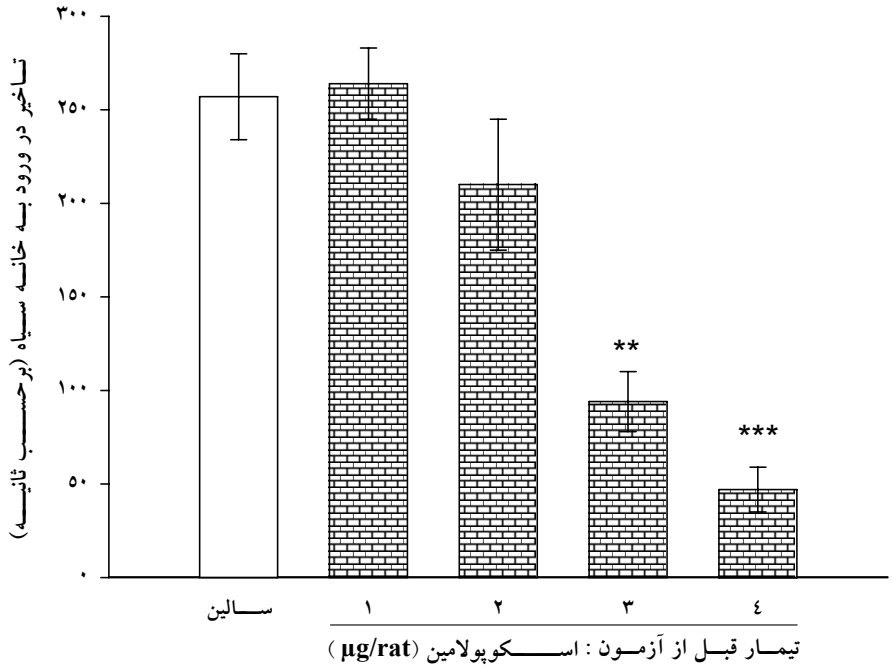
مطالعات نشان می دهد که تحریک ورودیهای کولینرژیک که به ناحیه تگمنتوم شکمی وارد می شوند باعث ایجاد یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در نورون های دوپامینرژیک مزولیمبیک می شود که این پتانسیل پس سیناپسی تحریکی توسط بلوکرهای گیرنده های گلوتاماتی و کولینرژیک مهار می شود[٣٩]. نشان داده شده است که اثرات کوتاه مدت تحریک گیرنده های می گردد.

گلوتاماتی در استریاتوم و هسته اکومبنس در بیان mRNA پروانکفالین توسط سیستم دوپامینی در مغز موش صحرایی تعدیل می شود[٢٩]. مسیر دوپامینی پرفرونتال و اثرات شناختی اعمال شده توسط این مسیر توسط سیستم های نورترانسمیتری مختلف تنظیم می شود و ناحیه تگمنتوم شکمی یک محل تنظیمی مهم برای این اثرات می باشد[٢٧]. تزریق NMDA به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث القاء یک فعالیت پایدار در نورون های هرمی پرفرونتال می شود[٣٠]. با کنار هم قرار دادن نتایج بدست آمده در این تحقیق شاید بتوان نتیجه گرفت که مهار گیرنده های موسکارینی استیل کولین و گیرنده های NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی فعالیت مسیر دوپامینی مزولیمبیک را کاهش داده و حافظه اجتنابی مهاری را در نواحی هدف مانند هیپوکامپ و کورتکس پرفرونتال تحت تأثیر قرار می دهد.

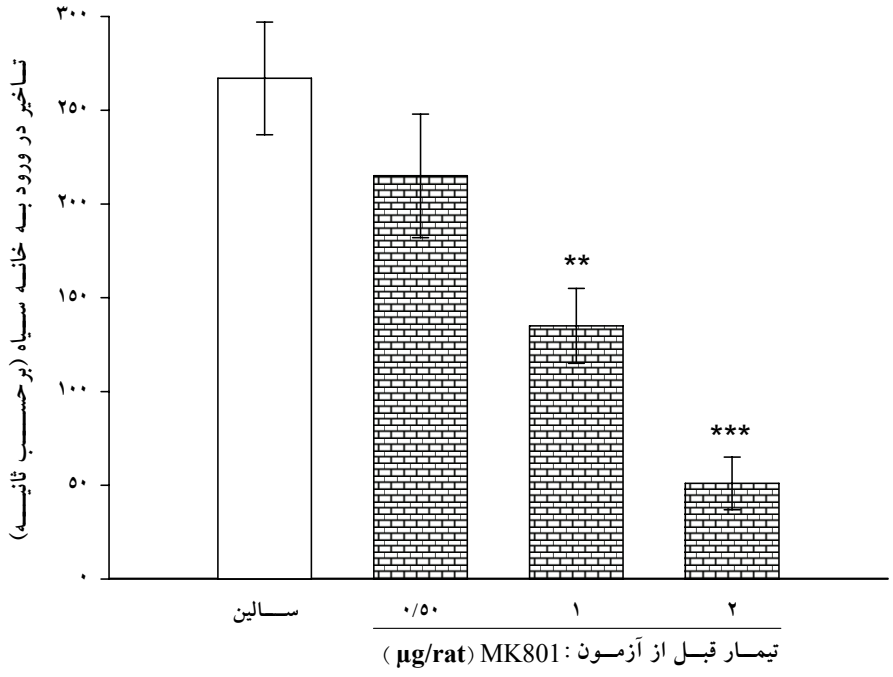
مطالعه حاضر نشان می دهد که اسکوپولامین و MK801 در ناحیه تگمنتوم شکمی احتمالاً به واسطه مهار نورون های دوپامینرژیک منشاء گرفته از این ناحیه اثرات خود را اعمال می نمایند. این ایده توسط مطالعاتی که نشان دهنده اثرات تعدیلی دوپامین بر روی حافظه در هسته های مختلف دستگاه لیمبیک است، تقویت می گردد.

سپاسگزاری

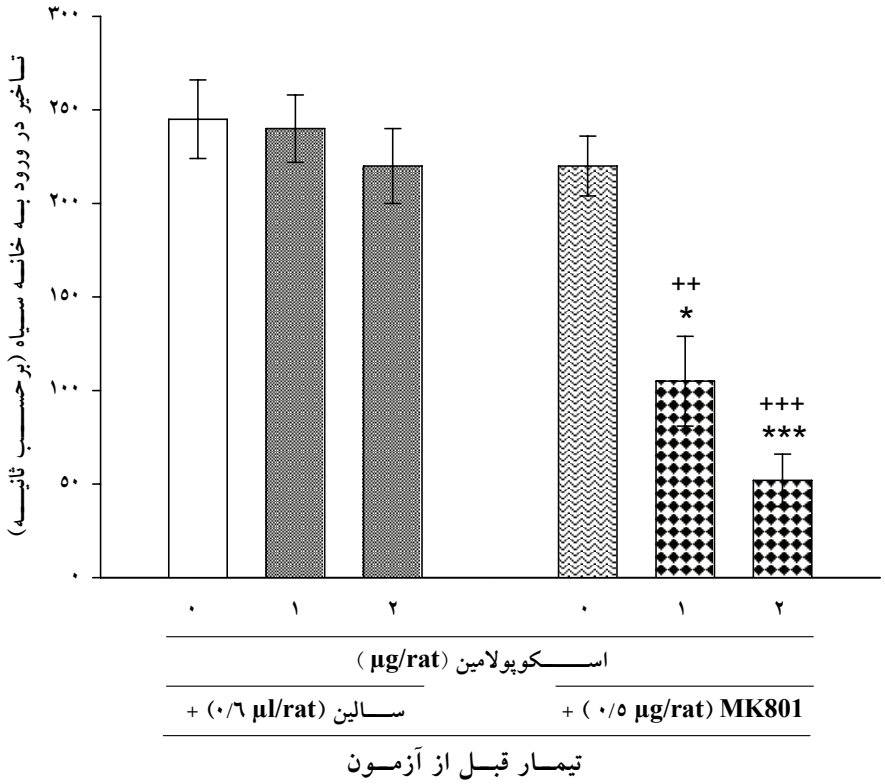
بدین وسیله از زحمات مریم السادات شاهین که ما را در آماده سازی این مقاله یاری نموده اند تشکر و قدردانی می نمایم.



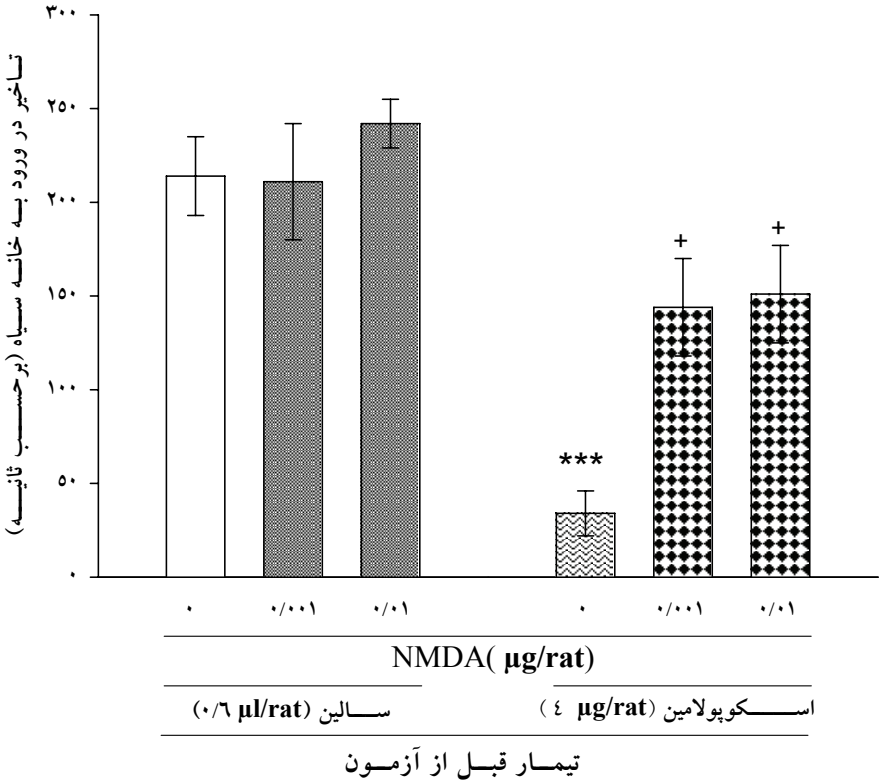
اثر تزریق پیش از آزمون اسکوپولامین (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده های موسکارینی) به ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری . *P< ۰/۰۵، ***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین می باشد.



اثر تزریق پیش از آزمون MK801 (آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA) به ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری . *P< ۰/۰۵، ***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین می باشد .



اثرتزریق پیش از آزمون اسکوپولامین (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده های موسکارینی) در حضور و عدم حضور MK801 (آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA) بر روی به یاد آوری حافظه اجتنابی مهاری. ***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین و P< ۰/۰۵ + در مقایسه با MK801 (µg/rat ۰/۵) می باشد.



اثر تزریق NMDA بر روی تخریب حافظه القاء شده با تزریق اسکوپولامین به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی. ***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین و ۰/۰۵ + P<، +++ P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با اسکوپولامین (µg/rat ۲) می باشد.

منابع :

1. Aigner TG. (1995).Pharmacology of memory: cholinergic-glutamatergic interactions. Curr Opin Neurobiol.5(2):155-60.
2. Blokland A. (1995).Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? Brain Res Brain Res Rev.21(3):285-300.
3. Cammarota M, Bevilaqua LR, Medina JH, Izquierdo I. (2004).Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. Learn Mem.11(5):572-8.
4. Carr DB, Sesack SR. (2000).Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. J Neurosci.20(10):3864-73.
5. Castellano C, Cestari V, Ciamei A. (2001).NMDA receptors and learning and memory processes. Curr Drug Targets.2(3):273-83.
6. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. (1983).Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science.219(4589):1184-90.
7. da Silva AL, Silva Martins B, Linck Vde M, Herrmann AP, Mai N, Nunes DS, Elisabetsky E. (2009).MK801- and scopolamine-induced amnesias are reversed by an Amazonian herbal locally used as a "brain tonic". Psychopharmacology (Berl).202(1-3):165-72.
8. Everitt BJ, Robbins TW. (1997).Central cholinergic systems and cognition. Annu Rev Psychol.48:649-84.
9. Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. (2006).Scopolamine and MK801-induced working memory deficits in rats are not reversed by CBD-rich cannabis extracts. Behav Brain Res.168(2):307-11.
10. Flood JF, Baker ML, Davis JL. (1990).Modulation of memory processing by glutamic acid receptor agonists and antagonists. Brain Res.521(1-2):197-202.
11. Francis PT, Sims NR, Procter AW, Bowen DM. (1993).Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's disease: investigative and therapeutic perspectives. J Neurochem.60(5):1589-604.
12. Gasbarri A, Packard MG, Campana E, Pacitti C. (1994).Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. Brain Res Bull.33(4):445-52.
13. Gasbarri A, Verney C, Innocenzi R, Campana E, Pacitti C. (1994).Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. Brain Res.668(1-2):71-9.
14. Izquierdo I, da Cunha C, Rosat R, Jerusalinsky D, Ferreira MB, Medina JH. (1992).Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. Behav Neural Biol.58(1):16-26.
15. Izquierdo I, McGaugh JL. (2000).Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. Behav Pharmacol.11(7-8):517-34.
16. Izquierdo I, Medina JH. (1997).Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. Neurobiol Learn Mem.68(3):285-316.
17. Jay TM. (2003).Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. Prog Neurobiol.69(6):375-90.
18. Kalivas PW, Churchill L, Klitenick MA. (1993).GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. Neuroscience.57(4):1047-60.
19. Li HB, Matsumoto K, Tohda M, Yamamoto M, Watanabe H. (1997).NMDA antagonists potentiate scopolamine-induced amnesic effect. Behav Brain Res.83(1-2):225-8.
20. Lisman JE, Grace AA. (2005).The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. Neuron.46(5):703-13.
21. Lisman JE, Otmakhova NA. (2001).Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. Hippocampus.11(5):551-68.
22. Liu TL, Chen DY, Liang KC. (2009).Post-training infusion of glutamate into the bed nucleus of the stria terminalis enhanced inhibitory avoidance memory: an

effect involving norepinephrine. Neurobiol Learn Mem.91(4):456-65.
23. Markram H, Segal M. (1990).Acetylcholine potentiates responses to N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. Neurosci Lett.113(1):62-5.
24. Markram H, Segal M. (1990).Long-lasting facilitation of excitatory postsynaptic potentials in the rat hippocampus by acetylcholine. J Physiol.427:381-93.
25. Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. (2008).Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. Brain Res Rev.58(2):265-71.
26. Monteiro Moreira K, Lima Ferreira T, Vecchio Fornari R, Perez Figueredo LZ, Menezes Oliveira MG. (2005).Interaction between M1-muscarinic and glutamatergic NMDA receptors on an inhibitory avoidance task. Brain Res Bull.67(6):504-8.
27. Murphy BL, Arnsten AF, Jentsch JD, Roth RH. (1996).Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment. J Neurosci.16(23):7768-75.
28. Nastuk MA, Graybiel AM. (1991).Pharmacologically defined M1 and M2 muscarinic cholinergic binding sites in the cat's substantia nigra: development and maturity. Brain Res Dev Brain Res.61(1):1-10.
29. Noailles PA, Villegas M, Ledoux M, Lucas LR, McEwen BS, Angulo JA. (1996).Acute treatment with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK801: effect of concurrent administration of haloperidol or scopolamine on preproenkephalin mRNA levels of the striatum and nucleus accumbens of the rat brain. Neurosci Lett.202(3):165-68.
30. Onn SP, Wang XB. (2005).Differential modulation of anterior cingulate cortical activity by afferents from ventral tegmental area and mediodorsal thalamus. Eur J Neurosci.21(11):2975-92.
31. Paxinos G, & Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates
ed r, editor. San Diego: Academic Press; 1997.
32. Roesler R, Vianna M, Sant'Anna MK, Kuyven CR, Kruel AV, Quevedo J, Ferreira MB. (1998).Intrahippocampal infusion of the NMDA receptor antagonist AP5 impairs retention of an inhibitory avoidance task: protection from impairment by pretraining or preexposure to the task apparatus. Neurobiol Learn Mem.69(2):87-91.
33. Rossato JI, Zinn CG, Furini C, Bevilaqua LR, Medina JH, Cammarota M, Izquierdo I. (2006).A link between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain. An Acad Bras Cienc.78(3):515-23.
34. Sorenson EM, Shiroyama T, Kitai ST. (1998).Postsynaptic nicotinic receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the rat. Neuroscience.87(3):659-73.
35. Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L, Fadda F. (1999).Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. Neuroscience.89(4):1135-43.
36. Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. (2005).Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. Neuron.45(3):459-67.
37. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ. (2005).Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. Curr Opin Pharmacol.5(1):53-9.
38. Ye L, Qi JS, Qiao JT. (2001).Long-term potentiation in hippocampus of rats is enhanced by endogenous acetylcholine in a way that is independent of N-methyl-D-aspartate receptors. Neurosci Lett.300(3):145-8.
39. Yeomans J, Forster G, Blaha C. (2001).M5 muscarinic receptors are needed for slow activation of dopamine neurons and for rewarding brain stimulation. Life Sci.68(22-23):2449-56.
40. Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B. (2002).Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. J Psychopharmacol.16(4):313-9.