

تأثیر میان کنش مورفین، گلوکز و کانال های پتاسیمی

حساس به ATP، بر فرآیند تثبیت ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

دکتر منوچهر ستاری نایینی^۱

واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی

دکتر شهربانو عربان

گروه زیست شناسی دانشگاه تربیت معلم

دکتر وهاب باباپور

دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

محسن علی بالایی

دانشگاه آزاد اسلامی نایین

هدف: در تحقیق حاضر تأثیر میان کنش گلوکز و کانال های پتاسیمی حساس به ATP، بر فرآیند تثبیت ترجیح مکان شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین در موش سفید کوچک نر از نژاد NMRI بررسی شده است. **روش:** برای بررسی اثرات پاداشی مورفین و تأثیر گلوکز، گلین کلامید و دیازوکساید بر آن از روش ترجیح مکان شرطی شده استفاده شد. **یافته ها:** تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف سولفات مورفین (۰/۵-۷/۵ mg/kg)، CPP وابسته به دوز ایجاد کرد، در حالی که دوزهای مختلف گلین کلامید (۰/۳، ۰/۶ و ۰/۱۲ mg/kg)، دیازوکساید (۰/۱۵، ۰/۳۰ و ۰/۶۰ mg/kg) و گلوکز (۰/۱۰۰، ۰/۲۰۰، ۰/۵۰۰ و ۰/۲۰۰۰ mg/kg) به تنهایی چنین تأثیری نداشتند. تزریق گلوکز (۰/۲۰۰۰ mg/kg) و گلین کلامید (۰/۶ mg/kg) ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز غیر مؤثر مورفین (۰/۵ mg/kg) را معنی دار کرد. از طرف دیگر، دیازوکساید (۰/۶۰ mg/kg) توانست اثرات گلین کلامید (۰/۶ mg/kg) را مهار کند، در حالی که تزریق دیازوکساید به تنهایی تأثیری بر ترجیح مکانی ناشی از مورفین (۰/۵ mg/kg) نداشت. تزریق دوزهای مختلف گلین کلامید (۰/۳، ۰/۶ و ۰/۱۲ mg/kg)، دیازوکساید (۰/۱۵، ۰/۳۰ و ۰/۶۰ mg/kg) و مورفین (۰/۵-۷/۵ mg/kg) تأثیری بر میزان گلوکز خون نداشتند. **نتیجه گیری:** احتمالاً گلوکز در ترجیح مکانی ناشی از مورفین از طریق کانال های پتاسیمی حساس به ATP دخالت می کند.

کلید واژه ها: مورفین، کانال پتاسیم، تثبیت مکان شرطی شده

مقدمه

سال هاست که از روش ترجیح مکان شرطی شده (CPP)^۲ در بررسی اثرات پاداشی داروها استفاده می شود. شواهد بسیاری نشان می دهند که CPP ناشی از مورفین به وسیله گیرنده های مو ایجاد می شود. گیرنده های اوپیویدی مو که مورفین میل اتصالی زیادی به آنها دارد، در ارتباط با کانال های پتاسیمی حساس به ATP عمل می کنند. فعال شدن این گیرنده ها باعث باز شدن کانال های مذکور می شود و در نتیجه سلول هیپرپلاریزه می گردد و فعالیت آن کاهش می یابد (رافا^۳ و مارتینز^۴، ۱۹۹۵؛ اکانا^۵، دلپوزو^۶ و باینس^۷، ۱۹۹۵).

کانال های پتاسیمی عضوی از خانواده بزرگ کانال های یونی می باشند. تحقیقات نشان داده اند که در میان انواع مختلف کانال های پتاسیمی، کانال های حساس به ATP در اعمال فیزیولوژیک متعددی دخالت دارند. این کانال ها به وسیله ATP درون سلولی باز و به وسیله MgADP مسدود می شوند (نوما^۸، ۱۹۸۳؛ اشکروفت^۹ و گریبل^{۱۰}، ۱۹۹۸)؛ بنابراین وظیفه آنها مرتبط ساختن متابولیسم سلول با اختلاف پتانسیل الکتریکی طرفین غشاء می باشد.

تزریق درون صفاقی^{۱۱} گلوکز، حافظه را تقویت می کند ولی

2- Conditioned Place Preference	3 - Raffa
4- Martinez	5 - Ocana
6- Del pozo	7- Baeyens
8- Noma	9 - Ashcroft
10- Gribble	11 - intraperitoneally administration

منوچهر ستاری نایینی و همکاران

انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند. آنها در اتاق حیوانات، در قفس های مجزا و در گروه های هشت تایی نگهداری می شدند. موش ها حدود یک هفته در شرایط آزمایشگاهی استاندارد شامل آب و غذای مناسب (ساخت کارخانه خوراک دام و طیور پارس)، دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد نگهداری شدند تا به شرایط جدید عادت کنند. سپس حدود یک ساعت قبل از آزمایش به آزمایشگاه منتقل و بلافاصله پس از اتمام آزمایش معدوم شدند.

داروهای مورد استفاده عبارت بودند از: (۱) د-گلوکز^{۱۹}؛ مسدودکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ (۲) دیازوکساید^{۲۰}؛ بازکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ (۳) مورفین^{۲۱}؛ آگونیست گیرنده های اوبیویدی و بازکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ (۴) گلین کلامید^{۲۲}؛ مسدودکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP.

همه داروها به جز داروهای بیهوشی و گلین کلامید به وسیله سالی ن رقیق و به صورت درون صفاقی تزریق شدند. مقدار تزریق به جز گلین کلامید پنج میلی گرم بر کیلو گرم بود. از داروی مذکور ده میلی گرم بر کیلو گرم تزریق شد. گلین کلامید به وسیله دی متیل سولفاکساید (پنج میلی لیتر بر کیلو گرم) و آب مقطر (به نسبت یک به نه) رقیق شد.

دستگاه شرطی سازی مکانی مورد استفاده از جنس چوب و شامل سه قسمت بود. دو بخش آن ابعاد ۳۰×۳۰×۴۰ سانتیمتر داشتند؛ یکی کاملاً سفید با کف صاف و دیگری سیاه رنگ با نوارهای موازی سفید به عرض سه سانتیمتر در دیواره ها. در قسمت کف آن یک تور سیمی سیاه رنگ قرار داده شده بود. بخش سوم یک راهرو ارتباطی قرمز رنگ به ابعاد ۳۰×۱۵×۴۰ سانتیمتر بود که دو قسمت اصلی دستگاه را به هم مربوط می کرد.

نمی تواند CPP ایجاد کند (وایت^۱، ۱۹۹۱). با این حال استفاده از محلول خوراکی آن توانایی ایجاد CPP را دارد (آگمو^۲ و ماروکوین^۳، ۱۹۹۷). از سوی دیگر، گلوکز در جریان متابولیسم خود به ATP تبدیل می شود و ATP نیز کانال های پتاسیمی حساس به خود را مسدود می سازد (ورز^۴ و مکدونالد^۵، ۱۹۸۳). تقویت حافظه به وسیله گلوکز، از طریق این کانال ها تأیید شده است (مسیر^۶ و وایت^۷، ۱۹۸۴؛ مسیر، ۲۰۰۴).

در فرآیند CPP مکانسیم های پاداش و یادگیری هر دو دخالت دارند؛ به این ترتیب که مورفین مکانسیم های پاداش مغز را فعال می سازد و جانور هم زمان نشانه های بینایی و لامسه مکانی را که پس از تزریق مورفین در آن قرار گرفته است، در انبارهای اطلاعاتی مغز ذخیره سازی می کند (وانری^۸، گریتس^۹ و واندرشورن^{۱۰}، ۱۹۹۹). بنابراین مورفین با اتصال به گیرنده مو، کانال های پتاسیمی مذکور را باز و گلوکز آنها را مسدود می کند. از طرف دیگر، گلوکز از طریق کانال های پتاسیمی حساس به ATP پاره ای از تغییرات ناشی از مورفین از جمله حافظه را متأثر می سازد (راگوزینو^{۱۱} و گولد^{۱۲}، ۱۹۹۵؛ رشیدی پور^{۱۳}، ۲۰۰۱؛ جعفری^{۱۴}، زرین دست^{۱۵} و جهانگیری^{۱۶}، ۲۰۰۴).

با توجه به مطالب فوق و از آنجا که تاکنون میان کنش^{۱۷} گلوکز و کانال های پتاسیمی حساس به ATP بر تثبیت^{۱۸} ترجیح مکان شرطی شده به وسیله مورفین بررسی نشده، تحقیق حاضر به این موضوع اختصاص یافته و در آن به موارد زیر پرداخته شده است: ۱- مقایسه میزان CPP ناشی از دوزهای مختلف مورفین؛ ۲- بررسی CPP ناشی از دوزهای مختلف گلوکز، گلین کلامید و دیازوکساید؛ ۳- بررسی تأثیر دوزهای مختلف گلوکز، گلین کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین؛ ۴- بررسی تداخل عمل تأثیر دوزهای مختلف گلین کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین.

روش

روش تجربی مورد استفاده در این تحقیق، روش شرطی سازی مکانی بود. حیوانات مورد استفاده در این پژوهش، موش های سفید کوچک نر از نژاد NMRI با وزن ۲۲ تا ۲۸ گرم بودند که از

1- White	2- Agmo
3- Marroquine	4- Werz
5- Macdonald	6- Messier
7- White	8- van Ree
9- Gerrits	10- Vanderschuren
11- Ragozzino	12- Gold
13- Rashidy-Pour	14- Jafari
15- Zarrindast	16- Jahanguiri
17- interaction	18- consolidation
19- D-Glucose - merk, Germany	20- Diazoxide - Cristala, Brazil
21- Morphine - Tamad, Iran	22- Glibenclamide - Kimia Daru, Iran

مراحل روش CPP

۱- **پیش‌شرطی‌سازی**. در این مرحله جانور به تنهایی درون راهروی قرمز رنگ قرار گرفت و بلافاصله پس از آن در گیوتینی برداشته شد و جانور توانست ۱۵ دقیقه آزادانه در هر سه قسمت دستگاه حرکت کند. طی این مدت از حیوان فیلم‌برداری و زمان صرف شده در هر سه قسمت اندازه‌گیری گردید. محل قرار گرفتن سر و دست‌های حیوان تعیین‌کننده محل حیوان بود. در این مرحله، همه حیوانات مورد آزمایش بخش رنگ دارای نوارهای سفید را ترجیح دادند و بیش از ۸۰ درصد زمان خود را در آن گذراندند.

۲- **شرطی‌سازی (آموزش)**. این مرحله سه روز طول کشید. صبح روز اول جانور دارو دریافت کرد و ۳۰ دقیقه در قسمتی از دستگاه که به آن بی‌علاقه بود (بخش سفید)، قرار داده شد. به دنبال آن حیوان به قفس باز گردانده شد و شش ساعت بعد شبه دارو (سالین یا DmsO) به آن تزریق گردید و در قسمتی از دستگاه که آن را ترجیح می‌داد (بخش سیاه)، قرار داده شد. بر خلاف روز اول، صبح روز دوم جانور شبه دارو دریافت کرد و در قسمت سیاه قرار گرفت و شش ساعت بعد به آن دارو تزریق شد و در قسمت سفید جای گرفت. مراحل روز اول در روز سوم تکرار گردید.

۳- **یادآوری (آزمون)**. این مرحله در روز پنجم دقیقاً مانند مرحله پیش‌شرطی‌سازی انجام شد. در طی آن، زمان صرف شده در هر سه قسمت مجدداً ثبت و با مرحله پیش‌شرطی‌سازی مقایسه گردید و اختلاف زمان گذرانده شده در بخش سفید، «همراه با تزریق دارو» در مراحل پیش‌شرطی‌سازی و آزمون بر حسب ثانیه محاسبه و به‌عنوان معیار اندازه‌گیری میزان تغییر در ترجیح مکانی در نظر گرفته شد.

هر یک از دو قسمت اصلی جعبه (سفید و سیاه) با خطوطی به شکل به‌علاوه (+) به چهار ناحیه تقسیم شده بود و جانور با حرکت در کف جعبه مرتباً این خطوط را قطع می‌کرد. در روز آزمون هر بار عبور سر و دست‌های حیوان از روی خطوط کف جعبه، به عنوان یک حرکت منظور شد و با گروه‌های دیگر مقایسه گردید.

آزمایش یک: بررسی CPP ناشی از تزریق مورفین. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، دوزهای مختلف مورفین (۰/۵،

۲/۵، ۵ و ۷ mg/kg) را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری شد.

آزمایش دو: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیسین کلامید. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیسین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیسین کلامید یا دیازوکساید به تنهایی یا بعد از آموزش با مورفین بر فرآیند تثبیت CPP. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مورفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیسین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

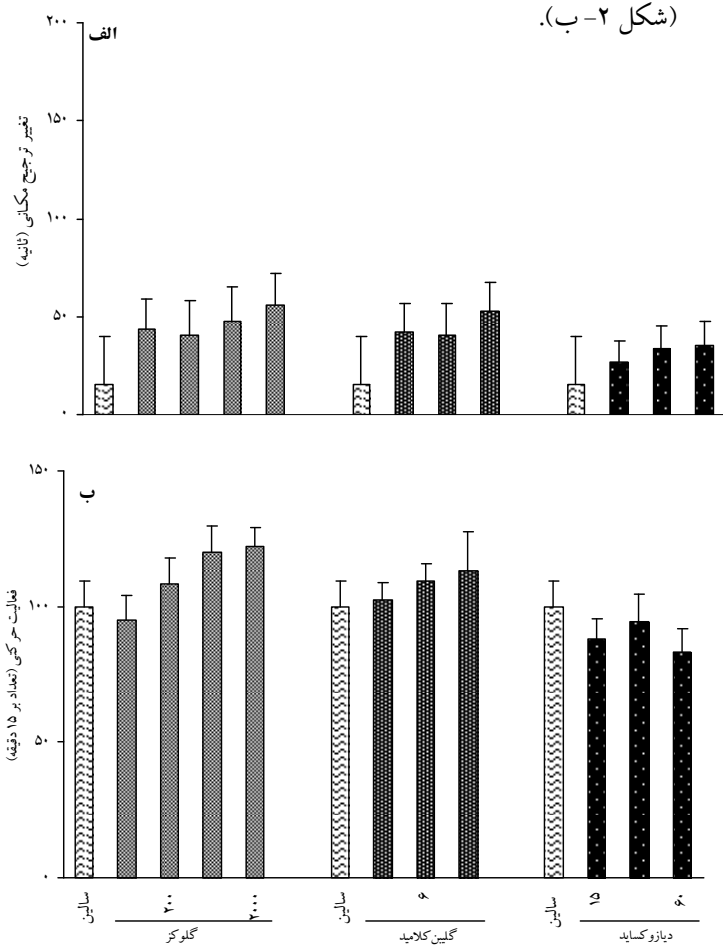
آزمایش چهار: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلیسین کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مورفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و گلیسین کلامید (۶ mg/kg) را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

آزمایش دو: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیسین کلامید. آنالیز واریانس یک‌طرفه بین دوزهای گوناگون گلوکز ($F(4, 55) = 0.68, p < 0.05$)، گلیسین کلامید ($F(3, 44) = 0.8, p < 0.05$) و دیازوکساید ($F(3, 44) = 0.33, p < 0.05$) با حلال‌هایشان در ایجاد CPP اختلاف معنی‌داری نشان نداد (شکل ۲-الف). گلوکز ($F(4, 55) = 0.49, p < 0.05$)، گلیسین کلامید ($F(3, 44) = 0.32, p < 0.05$) و دیازوکساید ($F(3, 44) = 0.20, p < 0.05$) در روز آزمون نیز تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی نداشتند (شکل ۲-ب).

میزان گلوکز خون نیز نیم ساعت پس از تزریق دوزهای مورد نظر مورفین، گلیسین کلامید یا دیازوکساید اندازه‌گیری گردید. برای این کار کیت اندازه‌گیری گلوکز خون ساخت کارخانه زیست‌شیمی مورد استفاده قرار گرفت و پس از کشتن حیوان و نمونه‌برداری از خون آن، میزان گلوکز سرم اندازه‌گیری شد.

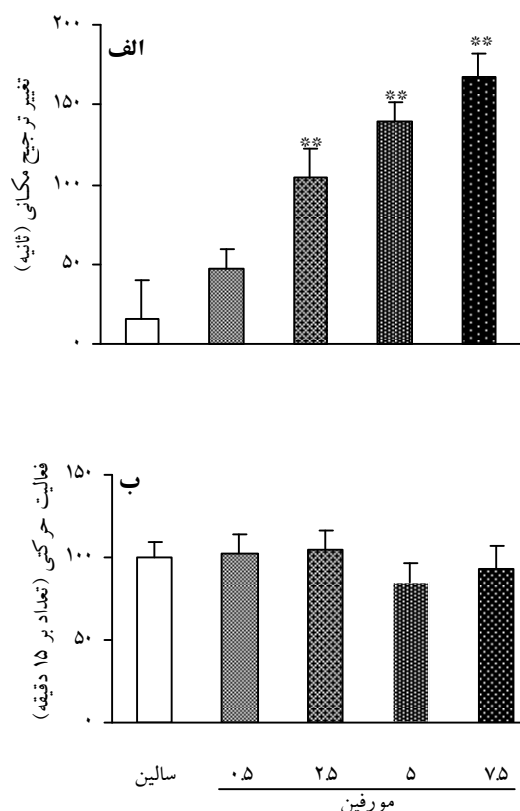
یافته‌ها

آزمایش یک: بررسی CPP ناشی از تزریق مورفین. آنالیز واریانس یک‌طرفه، بین دوزهای مختلف مورفین در ایجاد CPP اختلاف معنی‌داری نشان داد ($F(4, 55) = 13.26, p < 0.001$)، مورفین با دوز ۲/۵ mg/kg کمترین میزان ترجیح مکانی معنی‌دار و با دوز ۷/۵ mg/kg بیشترین ترجیح مکانی را برانگیخت (شکل ۱-الف). در روز آزمون تأثیر مورفین ($F(4, 55) = 0.53, p < 0.05$) بر فعالیت حرکتی معنی‌دار نبود (شکل ۱-ب).



شکل ۲- ترجیح مکانی ایجادشده به‌وسیله گلوکز، گلیسین کلامید و دیازوکساید؛ الف - تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده «میانگین داده‌ها ± خطای معیار» هستند.

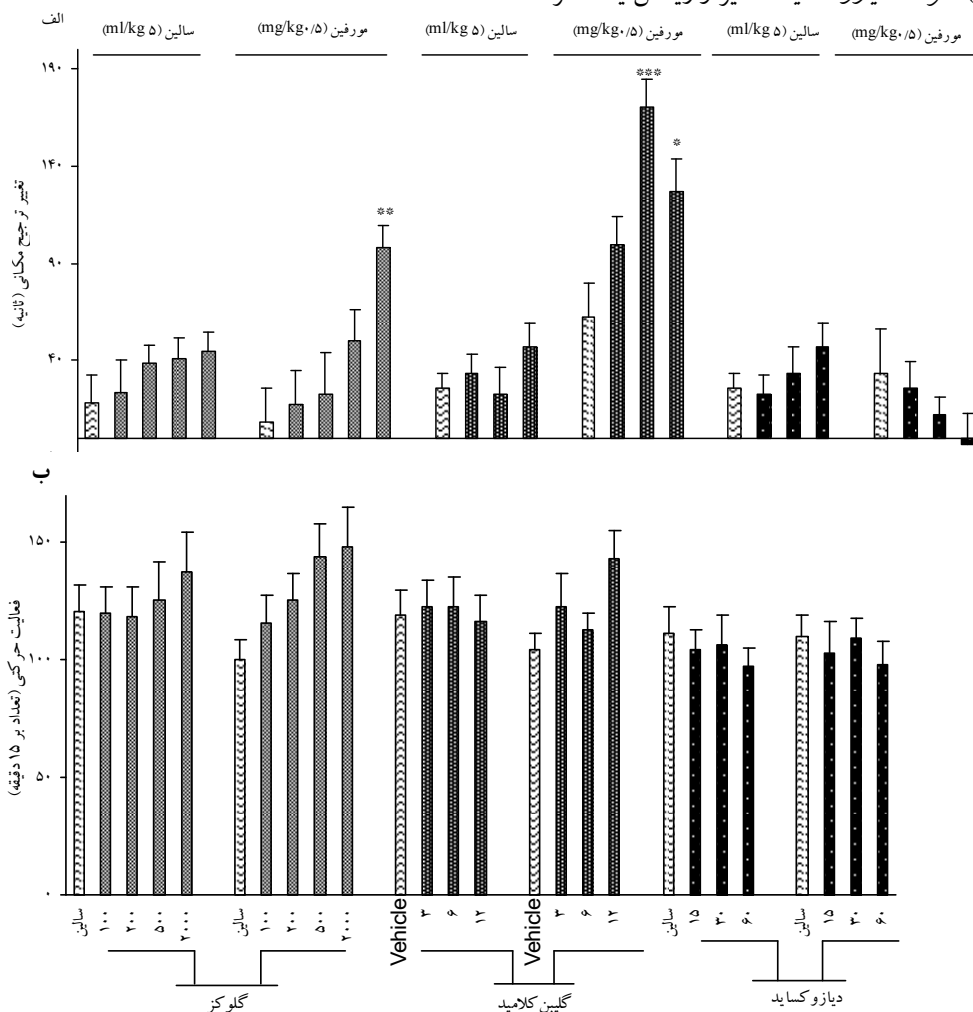
آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیسین کلامید یا دیازوکساید به‌تنهایی یا بعد از آموزش با مورفین بر فرآیند تثبیت CPP. الف- میزان تغییر در ترجیح مکانی. اثرات گلوکز: آنالیز واریانس دو طرفه اختلاف معنی‌داری بین تیمارها ($p < 0.05$)، $F(4, 62) =$



شکل ۱- ترجیح مکانی ایجادشده به‌وسیله مورفین؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده «میانگین داده‌ها ± خطای معیار» هستند؛ $p < 0.001$ *، $p < 0.01$ ****

بین تأثیر دوزهای مختلف دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین اختلاف معنی داری را نشان نداد (شکل ۳- الف).
 ب- فعالیت حرکتی. اثرات گلوکز: آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها، دوزها و تداخل آنها اختلاف معنی داری نشان نداد. آنالیز واریانس یک طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی ندارند؛ اثرات گلکین کلامید: آنالیز واریانس دو طرفه نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار بین تیمارها، دوزها و تداخل عمل آنها بود. آنالیز واریانس یک طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلکین کلامید به تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی ندارند، اثرات دیازوکساید: دیازوکساید تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی نداشت (شکل ۳- ب).

(F(1, 110)=7/01, p<0/001) و تداخل عمل تیمارها و دوزها (F(4, 110)=3/41, p<0/01) نشان داد. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به تنهایی تأثیر معنی داری بر ترجیح مکانی ندارند، با این حال گلوکز به صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد (p<0/001)؛ اثرات گلکین کلامید: آنالیز واریانس دو طرفه اختلاف معنی داری بین تیمارها (F(1, 88)=7/87, p<0/001)، دوزها (F(3, 88)=7/49, p<0/001) و تداخل عمل آنها (F(3, 88)=8/14, p<0/001) نشان داد. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلکین کلامید به تنهایی تأثیر معنی داری بر ترجیح مکانی ندارند. با این حال، گلکین کلامید به صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد (p<0/001)؛ اثرات دیازوکساید: آنالیز واریانس یک طرفه



شکل ۳- تأثیر گلوکز، گلکین کلامید و دیازوکساید به تنهایی یا همراه با مورفین بر تثبیت CPP؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان دهنده «میانگین داده‌ها ± خطای معیار» هستند؛ *** P<0/001

همکاران (۱۹۹۹) می‌باشد.

در تحقیق حاضر تزریق درون صفاقی گلوکز به تنهایی CPP ایجاد نکرد. سایر تحقیقات نیز نشان داده‌اند که اگرچه محلول گلوکز به صورت خوراکی CPP ایجاد می‌کند، تزریق آن چنین تأثیری ندارد. از طرف دیگر، محلول خوراکی قند ساخارین که به ATP متابولیزه نمی‌شود، CPP ایجاد نمی‌کند ولی اگر هم‌زمان با آن گلوکز نیز تزریق شود CPP ایجاد خواهد شد. بنابراین در حالی که گلوکز تزریقی اثر پاداشی ندارد، برای به وجود آمدن CPP ناشی از محلول شیرین ساخارین ضروری می‌باشد که نشان‌دهنده تأثیر متابولیت‌های حاصل از تجزیه گلوکز بر فرآیند CPP است. البته اثرات گوارشی ساخارین یا محلول‌های قندی تأثیرات خلقی این مواد را بر می‌انگیزند (اگمو و ماروکوین، ۱۹۹۷).

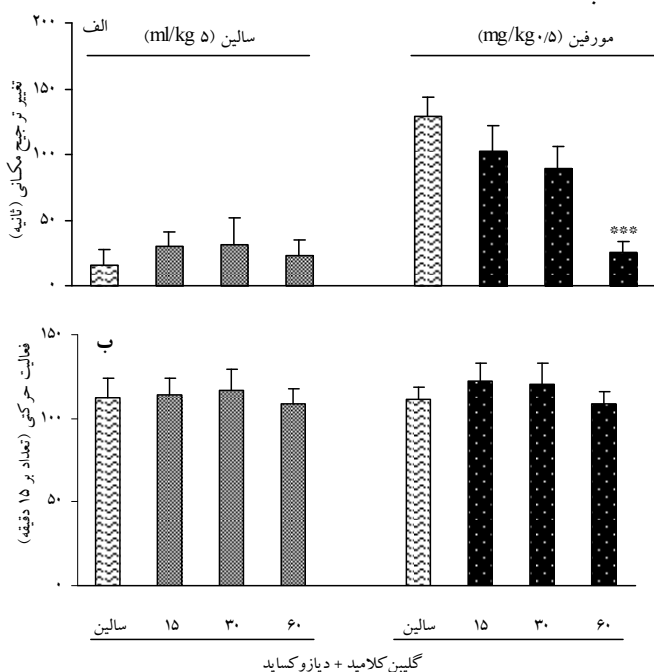
از طرف دیگر، گلوکز فرآیند یادگیری را تقویت می‌کند. بیش از ۲۰ سال است که تأثیر گلوکز بر تقویت حافظه را شناسایی کرده‌اند. در ابتدا این اثرات بر اساس تئوری‌های اولیه یادگیری توجیه می‌گردید. به عبارت دیگر رفتاری که با پاداش همراه می‌شود، تقویت خواهد شد. براساس این نظریه محلول گلوکز یک تقویت‌کننده است، زیرا لذت بخش می‌باشد و به‌عنوان پاداش حافظه را تقویت می‌کند (ثورندایک^۱، ۱۹۸۸).

در حال حاضر برای چگونگی بهبود حافظه به‌وسیله گلوکز سه مکانیسم اجتماعی پیشنهاد شده است. براساس مکانیسم اول سطح گلوکز موجود در جریان خون فرآیندهای درگیر در حافظه را از طریق فعال ساختن سیستم کولینرژیک متأثر می‌سازد. تولید استیل‌کولین در مغز به در دسترس بودن کولین و استیل‌کوآنزیم A که از گلوکز مشتق می‌گردد، بستگی دارد (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵).

بر اساس مکانیسم دوم، گلوکز مستقیماً با سیستم اپیویدرژیک در ارتباط بوده، عملکردهای متعدد این سیستم را متوقف می‌سازد. از جمله تأثیر آنها در مختل ساختن حافظه ممکن است وجود ارتباط میان تأثیر گلوکز بر سیستم کولینرژیک و اپیویدرژیک باشد. به این ترتیب که مورفین با مختل کردن حافظه از مقدار

آزمایش چهارم: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلین کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین. آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها $(F(1, 88)=34/66, p<0/001)$ ، دوزها $(p<0/01)$ ، تیمارها $(F(3, 88)=4/71, p<0/01)$ و تداخل عمل آنها $(F(3, 88)=4/23)$ اختلاف معنی‌دار نشان داد. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که گلین کلامید (۶ mg/kg) و دیازوکساید به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر ترجیح مکانی ندارند $(F(3, 44)=0/96, p<0/05)$. با این حال، گلین کلامید و دیازوکساید همراه با یکدیگر مورفین را متأثر کردند، $(F(4, 44)=10/90, p<0/001)$ (شکل ۴-الف).

آنالیز واریانس دو طرفه نشان‌دهنده فقدان اختلاف معنی‌دار بین تیمارها، دوزها و تداخل عمل آنها بود. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلین کلامید و دیازوکساید به‌تنهایی یا همراه با مورفین بر فعالیت حرکتی تأثیر معنی‌داری ندارند (شکل ۴-ب).



شکل ۴- اثرات دیازوکساید بر واکنش گلین کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین؛ الف- تغییر ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده میانگین داده‌ها \pm خطای معیار هستند؛ * $p<0/001$.**

بحث

این تحقیق نشان داد که مورفین (۷/۵-۰/۵ mg/kg) به‌صورت وابسته به دوز CPP ایجاد می‌کند و این در تأیید یافته‌های وانری و

(۱۹۹۹).

در این تحقیق تزریق گلوکز و گلیسین کلامید بعد از آموزش تأثیری بر فعالیت حرکتی نداشت. تزریق دیازوکساید، گلیسین کلامید و مورفین تغییری در میزان گلوکز خون ایجاد نکرد، بنابراین اثرات مشاهده شده به وسیله آنها از طریق تأثیر بر حرکت و میزان گلوکز خون صورت نگرفته است.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که در فرآیند CPP مکانیسم‌های پاداش و یادگیری هر دو دخالت دارند. گلوکز مرحله تثبیت را در فرآیند یادگیری CPP تقویت می‌کند و گلیسین کلامید نیز تأثیر مشابهی بر CPP دارد. این پاسخ به وسیله دیازوکساید مهار می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که گلوکز به وسیله کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثرات خود را بر CPP اعمال می‌کند.

پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده در جریان شرطی سازی با مورفین از محلول خوراکی گلوکز استفاده شود و همچنین در قسمت‌های مشکوک به تأثیر داروهای بازکننده و مسدودکننده کانال‌های پتاسیمی بر فرآیند CPP، این داروها در درون مغز (مانند هیپوکامپ) تزریق شود. همچنین بررسی تداخل عمل گلوکز با سیستم کولینرژیک در فرآیند CPP ناشی از مورفین و استفاده از آگونیست‌های اختصاصی گیرنده مو به جای مورفین دارای اهمیت می‌باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر محمدرضا زرین دست (فارماکولوژیست دانشگاه علوم پزشکی تهران) و سرکار خانم دکتر آمنه رضایوف (فیزیولوژیست دانشکده علوم دانشگاه تهران) که در مراحل مختلف این تحقیق همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

استیل کولین آزاد شده در هیپوکامپ می‌کاهد و گلوکز با افزودن فعالیت سیستم کولینرژیک از آن بازداری می‌کند. این احتمال نیز وجود دارد که در هنگام تزریق گلوکز و مورفین، گلوکز تولید استیل کوآنزیم A را افزایش دهد و پس از تحریک گیرنده مو به وسیله مورفین همراه با کولین بر سنتز استیل کولین بیفزاید (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵).

مکانیسم سوم که این تحقیق نیز آن را تأیید کرد، این است که تزریق گلوکز متابولیسم آن را در درون سلول افزایش داده، در نتیجه سطح درون نورونی ATP افزایش می‌یابد. مولکول اخیر کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP را مسدود می‌کند (اموروسو^۱، اشمید- آنتوتارچی^۲، لازدونسکی^۳ و فوست^۴، ۱۹۹۰). بسته شدن این کانال باعث دپلاریزاسیون نورون شده، به این وسیله آزاد شدن نوروترانسمیترها افزایش می‌یابد (اشتفانی^۵، نیکولسون^۶ و گولد، ۱۹۹۹). بر اساس فرضیه اخیر، گلوکز احتمالاً رفتار وابسته به حافظه را از طریق کانال پتاسیمی حساس به ATP تنظیم می‌کند. علاوه بر مکانیسم‌های مغزی درگیر در تأثیرات گلوکز بر حافظه، پیشنهاد شده است که عملکرد اولیه آن احتمالاً محیطی می‌باشد. به عنوان مثال، گلوکز می‌تواند مکانیسم آشکار ساز گلوکز را در کبد فعال سازد. این مکانیسم باعث می‌شود پیام‌هایی به سیستم عصبی مرکزی فرستاده شود و فرآیند تشکیل حافظه تحت تأثیر قرار گیرد. قطع عصب واگ باعث کاهش اثرات گلوکز بر تقویت حافظه می‌گردد (فلود^۷ و مورلی^۸، ۱۹۸۸).

تزریق گلوکز بعد از آموزش با دوز غیر مؤثر مورفین ترجیح مکان شرطی شده معنی داری ایجاد کرد. از طرف دیگر، در حالی که دوزهای مختلف گلیسین کلامید و دیازوکساید خود به تنهایی CPP ایجاد نکردند، تزریق گلیسین کلامید بعد از آموزش، میزان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را افزایش داد. دیازوکساید می‌توانست اثرات گلیسین کلامید را متوقف سازد. به عبارت دیگر، گلیسین کلامید همانند گلوکز توانست فرآیندهای تثبیت را در جریان CPP تقویت کند و این تأثیرات به وسیله دیازوکساید بازداری گردید. در تحقیقات دیگر نیز داروهای مسدودکننده و بازکننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، یادگیری را به ترتیب افزایش و کاهش دادند (اشتفانی و همکاران،

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۲/۲؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۵/۱۰

1- Amoroso
3- Lazdunskim
5- Stefani
7- Flood

2- Schmid- Antomarchi
4- Fosset
6- Nicholson
8- Morley

منابع

- Agmo, A., Marroquin, E. (1997). Role of gustatory and postingestive actions of sweeteners in the generation of positive affect as evaluated by place preference conditioning. *Appetite*, 29, 269- 89.
- Amoroso, S., Schmid-Antomarchi, H., Fosset, M., Lazdunski, M. (1990). Glucose ,sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Science*, 247, 852-854.
- Ashcroft, F. M., & Gribble, F. M. (1998). Correlating structure and function in ATP-sensitive K⁺ channels. *Trends Neuroscience*. 21 (7), 288-294.
- Flood , J. F., & morley, J. E. (1988). Effect of bombesin and gastrin-releasing peptide on memory processing. *Brain Research*, 460, 314-322.
- Jafari, M. R., Zarrindast, M. R., & Djahanguiri, B. (2004). Effects of different doses of glucose and insulin on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology*, 175 (4), 457-462.
- Messier, C., & White, N. M. (1984). Contingent and non-contingent actions of sucrose and saccharin reinforcers: Effects on taste preference and memory. *Physiology and Behavior*, 32, 195-203.
- Messier, C. (2004). Glucose improvement of memory. *European Journal of Pharmacology*, 490, 33-57.
- Noma, A. (1983). ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*, 305 (5930), 147-148.
- Ocana ,M., Del Pozo, E., Barrios, M., & Baeyens, J. M. (1995). Subgroups among mu-opioid receptor agonists distinguished by ATP-sensitive K⁺channel-acting drugs. *British journal of Pharmacology* , 114, 1296-1302.
- Raffa R.B., & Martinez R. P. (1995) The 'glibenclamide-shift' of centrally-acting antinociceptive agents in mice. *Brain Research*, 677, 277-282.
- Ragozzino, M. E., & Gold, P. E. (1995). Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience*, 8, 81-988.
- Rashidi-Pour, A. (2001). ATP-sensitive potassium channels mediated the effects of peripheral injection of glucose on memory storage in an inhibitory avoidance task. *Behavioral Brain Research*, 126, 43-48.
- Stefani, M. R., Nicholson, GM., & Gold, P. E. (1999). ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: A potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. *Neuroscience*, 3557-563.
- Thorndike, EL.(1988). A theory of the action of the after-effects of a connection upon it. *Psychological Review* ,40, 434-439.
- Van Ree, J. M., Gerrits, MM., & Vanerschuren, L. J. (1999). Opioids, Reward and Addiction: An encounter on biology, psychology, and medicine. *Pharmacological Review*, 51, 341-396.
- Werz, M. A., & Macdonald, RL. (1983). Opioid peptides with differential affinity for mu and delta receptors decrease sensory neuron calcium-dependent action potentials. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 227, 394-402.
- White, N. M. (1991). peripheral and central memory enhancing actions of glucose. In; Fredrickson RCA, McGaugh JL, Felten DL, editors. perpheral Signaling of the brain: Role in Neural-Immune Interactions, Learning and Memory. Toronto, Hogrefeand Hhber, 421-43.