

تأثیر تداخل گیرنده‌های موسکارینی و NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی

گلاویژ محمودی^۱ PhD، مرتضی پیری^{*} PhD، علی پورموتعبد^۲ PhD، شهربانو عریان^۳ PhD، محمدرضا زرین‌دست^۴ PhD

^{*} گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران
^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
^۳ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۴ گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

اهداف: در این مطالعه، اثر تزریق پس از آموزش آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های موسکارینی، اسکوپولامین و داروهایی که بر گیرنده‌های NMDA اثر می‌گذارند و برهمکنش آنها در تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی با تزریق درون‌صفاقی کتامین‌هیدروکلراید و زایلین بیهوش شدند و در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفتند. دو کانول، ۲ میلی‌متر بالاتر از ناحیه تگمنتوم شکمی قرار داده شد. پس از یک هفته، موش‌ها در دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال آموزش دیدند و داروها بعد از آموزش موفق تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمایش انجام شد و میزان تأخیر حیوان در ورود به خانه سیاه به‌عنوان معیار حافظه اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق اسکوپولامین (۱ تا ۲ $\mu\text{g}/\text{rat}$) و MK-801 (۰/۷۵ تا ۱ $\mu\text{g}/\text{rat}$) بلافاصله بعد از آموزش، حافظه اجتنابی مهارتی را در روز آزمون کاهش داد. به‌کاربردن مقادیر غیرموثر MK-801 و اسکوپولامین (۰/۲۵ تا ۰/۵) همراه با هم، حافظه اجتنابی مهارتی را کاهش داد. تزریق بعد از آموزش NMDA (۰/۰۱ تا ۰/۰۱ $\mu\text{g}/\text{rat}$) به ناحیه تگمنتوم شکمی به‌تنهایی اثری نداشت، اما به‌کاربردن همزمان آن با اسکوپولامین (۲ $\mu\text{g}/\text{rat}$) از اثر کاهنده اسکوپولامین بر حافظه اجتنابی مهارتی ممانعت کرد.

نتیجه‌گیری: گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولین و گیرنده‌های NMDA در مکانیزم‌های تعدیل‌کننده حافظه اجتنابی مهارتی نقش دارند. بین گیرنده‌های موسکارینی و NMDA در تعدیل تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی در ناحیه تگمنتوم شکمی برهمکنش وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: اسکوپولامین، گیرنده NMDA، تثبیت حافظه، یادگیری اجتنابی مهارتی، موش صحرایی

Effect of muscarinic and NMDA receptors of ventral tegmental area interaction on inhibitory avoidance memory consolidation

Mahmoudi G.¹ PhD, Piri M.* PhD, Pourmote'abbed A.² PhD, Oryan Sh.³ PhD, Zarrindast M. R.⁴ PhD

*Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

¹Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

²Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁴Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: In the present study, the effect of intra-VTA post-training administration of a nonselective muscarinic antagonist, scopolamine and the drugs affecting N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and their interaction in the inhibitory avoidance memory consolidation was investigated.

Materials & Methods: Rats were anesthetized with intra-peritoneal injection of ketamine hydrochloride, plus xylazine and then placed in a stereotaxic apparatus. Two cannulae were placed 2 mm above ventral tegmental area. After a week, rats were trained in a passive avoidance learning unit and the drugs were injected after the successful training. The test was carried out 24h after the training and the animal's latency in entering to black box was measured as the memory criteria. One- and two-way analyses of variance (ANOVAs) followed by Tukey's post hoc test, were used for analysis of the data.

Results: Intra-VTA administration of scopolamine (1-2 $\mu\text{g}/\text{rat}$) and MK-801 (0.75-1 $\mu\text{g}/\text{rat}$) immediately after training decreased inhibitory avoidance memory on the test day. Co-administration of an ineffective dose of MK801 and scopolamine (0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{rat}$) significantly decreased the inhibitory avoidance memory. Post-training intra-VTA injections of NMDA (0.01-0.001 $\mu\text{g}/\text{rat}$) had no effect by itself, whereas its co-administration with scopolamine (2 $\mu\text{g}/\text{rat}$) prevented the decreasing effect of scopolamine on inhibitory avoidance memory.

Conclusion: Muscarinic acetylcholine and NMDA receptors are involved in the mechanism(s) modulating inhibitory avoidance memory. There is an interaction between muscarinic and NMDA receptors in the modulation of inhibitory avoidance memory consolidation in the ventral tegmental area.

Keywords: Scopolamine, NMDA Receptor, Memory Consolidation, Inhibitory Avoidance Memory, Rat

مقدمه

یکی از مدل‌های پذیرفته شده برای بررسی حافظه درازمدت در جوندگان، مدل حافظه اجتنابی مهارتی است [۱]. با وجود این که هیپوکامپ نقش اصلی را در فرآیند تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی برعهده دارد، اما باید توجه داشت که سیستم‌های تعدیل کننده متعدد که از نواحی مختلف مغز منشأ گرفته و وارد ناحیه هیپوکامپ می‌شوند، حافظه اجتنابی مهارتی را تحت تاثیر قرار می‌دهند [۲].

هیپوکامپ، ورودی‌های دوپامینرژیک را از ساختارهای موجود در مزولیمبیک نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی و بخش متراکم جسم سیاه دریافت می‌کند [۳]. پیشنهاد شده است که نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی بخش بالارو، حلقه عملکردی موجود بین ناحیه تگمنتوم شکمی و هیپوکامپ هستند [۴] که ورود اطلاعات به حافظه درازمدت در هیپوکامپ را تعدیل کرده و تحت تاثیر قرار می‌دهند [۵]. میزان آزادسازی دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی در نواحی هدف توسط ورودی‌های تحریکی و مهارتی وارد شده به ناحیه تگمنتوم شکمی، کنترل می‌شود [۶]. اصلی‌ترین ورودی‌های تحریکی که نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، نورون‌های گلوتاماترژیک هستند که از بخش میانی قشر پرفورانتال منشأ می‌گیرند [۷]. اصلی‌ترین ورودی‌های مهارتی نیز نورون‌های گابائترژیک شامل نورون‌های رابط موضعی و نورون‌های منشأ گرفته از هسته اکومینس و پالیدیوم شکمی هستند [۸]. از طرف دیگر، ناحیه تگمنتوم شکمی ورودی‌های کولینرژیک را از هسته پدانکولوپونتین دریافت می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که در جسم سلولی و دندریت نورون‌های ناحیه تگمنتوم شکمی، گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی استیل کولین بیان می‌شوند و این گیرنده‌های استیل کولینی نقش مهمی در تنظیم و تعدیل عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک این نواحی دارند [۹]. گزارش شده است که آزادسازی گلوتامات با استیل کولین به صورت همزمان باعث فعال کردن نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی با الگویی خاص می‌شود [۱۰].

براساس آنچه در بالا ذکر شد، این احتمال وجود دارد که فعال شدن همزمان گیرنده‌های کولینرژیک و NMDA - متیل - D اسپاراتات (NMDA) در ناحیه تگمنتوم شکمی، بتواند اعمال مختلف حافظه نظیر بهرمزدرآوردن، تثبیت، ذخیره‌سازی و به یادآوری را تاثیر قرار دهد. هدف از این مطالعه، بررسی برهم‌کنش گیرنده‌های موسکارینی و NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی در زمینه تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی است و در آن از ۱۹۱ موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (انستیتو پاستور؛ ایران) استفاده

شد. در طول آزمایش‌ها، آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و دمای حیوان‌خانه بین 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد متغیر بود. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی قرار داده شدند. دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی (غیرفعال) مدل "قدمگاهی" (Step-Through)، از جعبه‌ای تشکیل شده که به وسیله دیواره‌ای به دو قسمت با اندازه یکسان (با ابعاد $20 \times 20 \times 30$ سانتی‌متر) تقسیم می‌شود. درون دیواره (بین دو قسمت)، درب کشویی به ابعاد 9×7 سانتی‌متر تعبیه شده است. این دستگاه دارای دو بخش سفید و سیاه است که بخش سیاه‌رنگ در قسمت کف دارای میله‌های فولادی با فاصله یک سانتی‌متر بوده و شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می‌شود.

موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید (50 mg/kg) به علاوه زیلین (4 mg/kg) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی، حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شده و دو کانول راهنمای درجه 22 (22 G) به صورت دوطرفه براساس اطلس پاکسینوس و واتسون در ناحیه تگمنتوم شکمی قرار داده شد. مختصات ناحیه تگمنتوم شکمی برابر $AP = -4/8$ ، $ML = \pm 0/9$ ، $V = -6/8$ است [۱۱].

روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش‌های صحرایی در ۲ روز متوالی انجام شد. روز اول یا روز آموزش شامل آموزش دادن حیوانات در دستگاه بود. روز دوم یا روز آزمون، میزان حافظه حیوانات آموزش دیده بررسی شد. روش اجتنابی مهارتی مدل قدمگاهی به این صورت بود که؛ ابتدا هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار گرفت. پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز شده، به حیوان اجازه داده شد 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 شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه انتقال یافت و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک و بسته شدن درب کشویی، حیوان تحریک الکتریکی را با شدت یک میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه دریافت کرد. آزمون، ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام شد. برای بررسی حافظه، هر موش همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شد و زمان تاخیر حیوان در ورود به بخش تاریک معیار برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته شد. بیشترین مقدار تاخیر برای ورود به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می‌شود، ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق اسکوپولامین هیدروبروماید (سیگما؛ ایالات متحده)، NMDA و MK801 (تاکریس؛ ایالات متحده) بودند که همه بلافاصله قبل از آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژیک 0.9% حل شدند. در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سرسوزن 27 G دندان پزشکی در داخل کانول راهنمای 22 G

تأثیر تداخل گیرنده‌های موسکارینی و NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری ۷۹
دریافت کردند. تمامی گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد آموزش قرار گرفتند.

نمره حافظه هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد ثبت شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یک طرفه یا دوطرفه و آزمون توکی استفاده شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS 17 و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Sigma Plot 10 استفاده شد.

نتایج

تزریق پس از آموزش اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی، حافظه را تغییر می‌دهد ($F_{(4, 35)} = 19/47; p < 0/001$). انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پس از آموزش اسکوپولامین ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، 1 ، 2) تاخیر ورود به خانه سیاه یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش می‌دهد (نمودار ۱).

تزریق پس از آموزش MK801 به ناحیه تگمنتوم شکمی: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش MK801 به ناحیه تگمنتوم شکمی، حافظه را تغییر می‌دهد ($F_{(3, 28)} = 18/37; p < 0/001$). انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پس از آموزش MK801 ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، 1 ، $0/75$) تاخیر ورود به خانه سیاه یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش می‌دهد (نمودار ۲).

تزریق پس از آموزش مقادیر غیر موثر اسکوپولامین و MK801 به صورت همزمان به ناحیه تگمنتوم شکمی: نتایج آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد که MK801 به عنوان فاکتور اول ($F_{(1, 42)} = 27/34; p < 0/001$) و اسکوپولامین به عنوان فاکتور دوم ($F_{(2, 42)} = 3/74; p < 0/05$) اثر معنی‌داری بر حافظه دارند. نتایج آزمون مکمل توکی نشان داد گروه‌هایی که اسکوپولامین ($0/5 \mu\text{g}/\text{rat}$) را به همراه MK801 ($0/5 \mu\text{g}/\text{rat}$) دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه‌هایی که اسکوپولامین ($0/5 \mu\text{g}/\text{rat}$) را به علاوه سالیین ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$) دریافت کرده بودند، تخریب حافظه معنی‌داری داشتند (نمودار ۳).

تزریق پس از آموزش NMDA بر تخریب حافظه القاشده با اسکوپولامین: نتایج تزریق پس از آموزش NMDA به تنهایی و همراه با مقدار موثر اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش، ۷ گروه حیوان به کار رفت. ۳ گروه از این حیوانات سالیین یا مقادیر مختلف NMDA ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/01$ ، $0/01$ را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند. یک گروه از گروه‌های باقی‌مانده فقط سالیین دریافت نمود و ۳ گروه باقی‌مانده دیگر بلافاصله بعد از آموزش، اسکوپولامین ($2 \mu\text{g}/\text{rat}$) و ۵ دقیقه بعد سالیین یا مقادیر مختلف NMDA ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/01$ ، $0/01$ را

قرار داده شد و در هر کانول $0/3$ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ ثانیه تزریق شد.

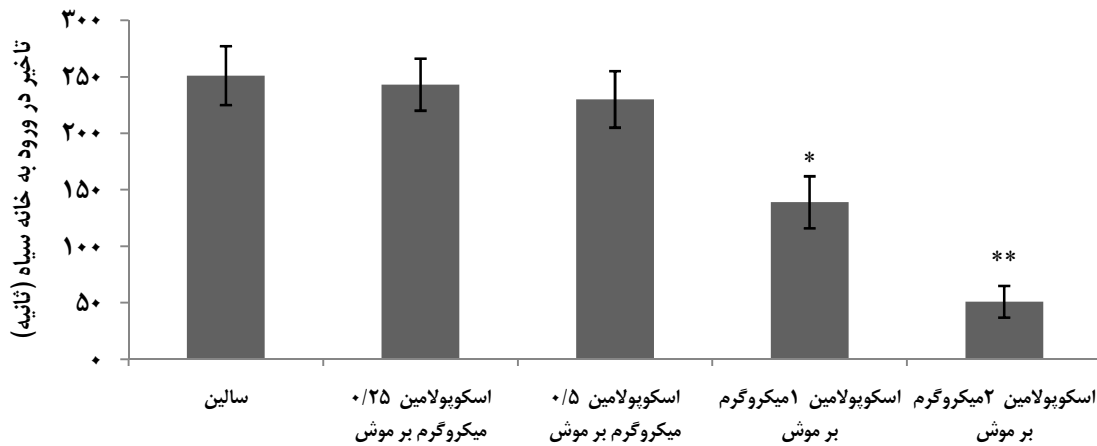
پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو 1% ($1 \mu\text{l}$) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده، درون فرمالین 10% قرار گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ، مورد مطالعه قرار گرفت.

تأثیر اسکوپولامین (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده موسکارینی) در ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری: در این آزمایش، ۵ گروه حیوان به کار رفت. گروه‌های مختلف، سالیین ($0/6 \mu\text{l}/\text{rat}$) یا مقادیر مختلف اسکوپولامین ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، $0/5$ ، $0/25$) را بلافاصله پس از آموزش به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) دریافت کردند. تمامی گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد آزمون قرار گرفتند.

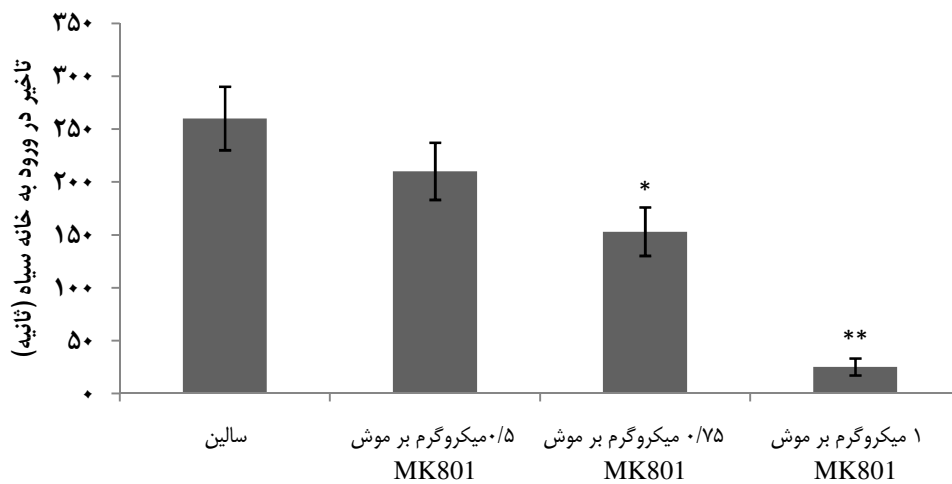
تأثیر MK801 (آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA) در ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری: در این آزمایش، ۴ گروه حیوان به کار رفت. گروه‌های مختلف، سالیین ($0/6 \mu\text{l}/\text{rat}$) یا مقادیر مختلف MK801 ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/75$ ، $0/5$) را بلافاصله پس از آموزش به صورت درون مغزی (ناحیه تگمنتوم شکمی) دریافت کردند. تمامی گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد آزمون قرار گرفتند.

اثر اسکوپولامین در حضور و عدم حضور MK801 بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری: در این آزمایش، نتایج تزریق پس از آموزش مقادیر غیر موثر اسکوپولامین به تنهایی و همراه با مقدار غیر موثر MK801 به ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش، ۶ گروه حیوان استفاده شد که ۳ گروه اول بلافاصله بعد از آموزش، مقادیر مختلف اسکوپولامین ($0/5 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/25$ ، 0 و ۵ دقیقه بعد سالیین ($1 \mu\text{l}/\text{rat}$) را به صورت درون مغزی دریافت کردند. ۳ گروه باقی‌مانده نیز بلافاصله بعد از آموزش، مقادیر مختلف اسکوپولامین ($0/5 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/25$ ، 0 و ۵ دقیقه بعد مقدار غیر موثر MK801 ($0/50 \mu\text{g}/\text{rat}$) را به صورت درون مغزی دریافت کردند. تمامی گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد آزمون قرار گرفتند.

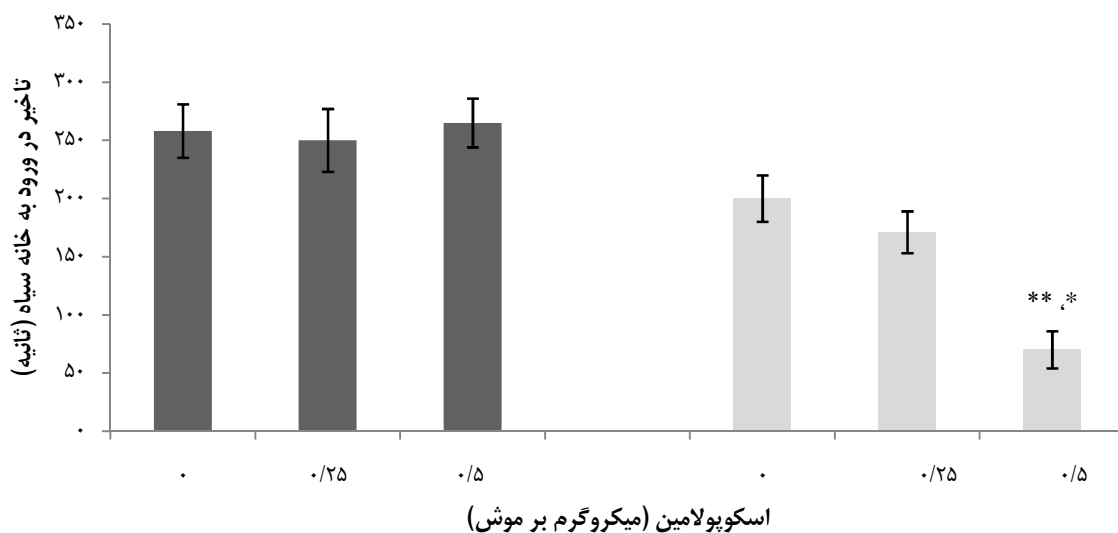
اثر NMDA بر تخریب حافظه القاشده با اسکوپولامین: نتایج تزریق پس از آموزش NMDA به تنهایی و همراه با مقدار موثر اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش، ۷ گروه حیوان به کار رفت. ۳ گروه از این حیوانات سالیین یا مقادیر مختلف NMDA ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/01$ ، $0/01$ را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند. یک گروه از گروه‌های باقی‌مانده فقط سالیین دریافت نمود و ۳ گروه باقی‌مانده دیگر بلافاصله بعد از آموزش، اسکوپولامین ($2 \mu\text{g}/\text{rat}$) و ۵ دقیقه بعد سالیین یا مقادیر مختلف NMDA ($1 \mu\text{g}/\text{rat}$)، $0/01$ ، $0/01$ را



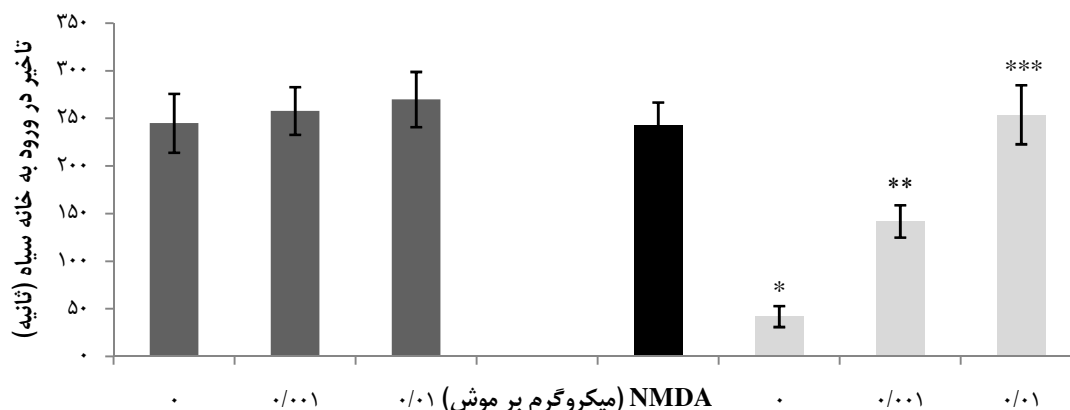
نمودار ۱) تزریق اسکوپولامین بعد از آموزش به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری شد که این تخریب در دوزهای (۱-۲ μg/rat) قوی‌تر بود ($p < 0.001$ **، $p < 0.05$ *). در مقایسه با گروه سالین).



نمودار ۲) تزریق MK801 بعد از آموزش به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری شد که این تخریب در دوزهای (۱-۰/۷۵ μg/rat) قوی‌تر بود ($p < 0.001$ **، $p < 0.05$ *). در مقایسه با گروه سالین).



نمودار ۳) (ستون‌های روشن: ۰/۵ μg/rat MK801، ستون‌های تیره: سالین ۰/۶ μl/rat) تزریق دوزهای غیر موثر اسکوپولامین به تنهایی اثری بر حافظه اجتنابی مهاری نداشت؛ ولی تزریق آن به همراه دوز غیر موثر MK801 (۰/۵ μg/rat) نتوانست باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری شود که این اثر در دوز ۰/۵ μg/rat اسکوپولامین از نظر آماری معنی‌دار بود [$p < 0.001$ **، $p < 0.05$ *] در مقایسه با گروه سالین و * $p < 0.05$ در مقایسه با MK801 (۰/۵ μg/rat).



نمودار ۴ (ستون‌های روشن: اسکوپولامین $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، ستون سیاه: سالین) تزریق NMDA به همراه دوز موثر اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی از تخریب حافظه اجتنابی مهارتی توسط دوز موثر اسکوپولامین جلوگیری می‌کند [$p < 0.001$]* در مقایسه با گروه سالین و $p < 0.05$ **، $p < 0.001$ *** در مقایسه با اسکوپولامین ($2 \mu\text{g}/\text{rat}$).

گلوتامات، نقش اساسی در تغییر شکل سیناپسی، یادگیری و حافظه دارد [۱۶]. نشان داده شده است که تزریق آگونیست گیرنده NMDA به نواحی مختلف مغز باعث بهبود حافظه می‌شود [۱۷، ۱۵]، در حالی که تزریق پس از آموزش آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA اثر تخریبی بر حافظه دارد [۱۸]. استیل کولین نیز مانند گلوتامات نقش مهمی در حافظه، یادگیری و فرآیند توجه دارد [۱۹]. مطالعات نشان می‌دهد که یکی از علل اصلی نقص‌های شناختی ایجادشده در بیماری آلزایمر، اختلال در عملکرد نورون‌های کولینرژیک است [۲۰]. همچنین گزارشات متعددی وجود دارد مبنی بر این که داروهای آنتی‌کولینرژیک، حافظه و یادگیری را در مدل‌های مختلف یادگیری تخریب می‌نمایند [۲۱]. از طرف دیگر، برهم‌کنش بین سیستم کولینرژیک و گلوتاماترژیک گزارش شده است. به‌عنوان مثال استیل کولین با اثر بر گیرنده‌های موسکارینی، پاسخ ایجادشده از طریق گیرنده‌های NMDA را تقویت می‌کند و باعث تسهیل طولانی‌مدت پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی می‌شود [۲۲]. براساس آنچه بیان شد، این احتمال وجود دارد که بین سیستم کولینرژیک و گیرنده‌های NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی در فرآیند حافظه، برهم‌کنش وجود داشته باشد.

مطالعات نشان می‌دهد که تحریک ورودی‌های کولینرژیک به ناحیه تگمنتوم باعث ایجاد پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی در نورون‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک می‌شود که این پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی توسط بلوکرهای گیرنده‌های گلوتاماتی و کولینرژیک مهار می‌شود [۲۳]. همچنین تزریق NMDA به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث القاء فعالیت پایدار در نورون‌های هر می پرفرونتال می‌شود [۲۴]. از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهد که مسیر دوپامینی که از ناحیه تگمنتوم شکمی منشا می‌گیرد، می‌تواند رفتارهای شناختی را تحت تأثیر قرار دهد [۲۵]. با توجه به گزارشات فوق که حاکی از این است که استیل کولین و گلوتامات می‌توانند عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک

بحث

اگرچه حافظه اجتنابی مهارتی به‌صورت اصلی وابسته به هیپوکامپ پستی است، اما باید توجه داشت که فرآیند حافظه در هیپوکامپ پستی توسط چندین بخش از دستگاه لیمبیک نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی، استریاتوم و آمیگدال تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۴، ۱۲]. بر این اساس در این مطالعه، ابتدا اثرات تزریق بعد از آموزش اسکوپولامین به ناحیه تگمنتوم شکمی بر تثبیت حافظه اجتنابی مهارتی مورد بررسی قرار گرفت و سپس اثرات آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA بر پاسخ ایجادشده توسط اسکوپولامین مورد ارزیابی واقع شد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق پس از آموزش اسکوپولامین به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی، میزان حافظه حیوان را ۲۴ ساعت بعد، در روز آزمون کاهش می‌دهد. مشابه با اسکوپولامین، تزریق پس از آموزش MK-801 نیز باعث کاهش حافظه حیوان در روز آزمون می‌شود. جالب‌تر این که به‌کاربردن همزمان مقادیر غیرموثر اسکوپولامین با MK-801 به‌صورت معنی‌داری منجر به کاهش حافظه اجتنابی مهارتی می‌شود. همچنین تزریق پس از آموزش NMDA همراه با مقادیر موثر اسکوپولامین از اثر تخریبی اسکوپولامین بر حافظه جلوگیری می‌نماید.

در راستای مطالعه حاضر، بسیاری از مطالعات دیگر نیز گزارش کرده‌اند که اسکوپولامین و MK-801 باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارتی می‌شوند [۱۳]. گزارشی وجود دارد که نشان می‌دهد تزریق مقادیر غیرموثر آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی و MK-801 به‌صورت همزمان به‌صورت معنی‌داری منجر به تخریب حافظه اجتنابی مهارتی می‌شود [۱۴]. به‌علاوه گزارش شده است که آنتاگونیست‌های رقابتی و غیررقابتی NMDA قادر به تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف یادگیری هستند [۱۵]. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که اثر تعدیل‌کنندگی متقابل بین سیستم‌های موسکارینی و گلوتاماتی وجود دارد که این برهم‌کنش از نظر عملکرد شناختی حایز اهمیت زیادی است [۱۴].

neurons. *J Neurosci*. 2000;20:3864-73.

8- Kalivas PW, Churchill L, Klitenick MA. GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience*. 1993;57:1047-60.

9- Sorenson EM, Shiroyama T, Kitai ST. Postsynaptic nicotinic receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuroscience*. 1998;87:659-73.

10- Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain Res Rev*. 2008;58:265-71.

11- Ahmadi S, Zarrindast MR, Nouri M, Haeri-Rohani A, Rezayof A. N-Methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area are involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;88:352-8.

12- Cammarota M, Bevilacqua LR, Medina JH, Izquierdo I. Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. *Learn Mem*. 2004;11:572-8.

13- Liu TL, Chen DY, Liang KC. Post-training infusion of glutamate into the bed nucleus of the strain terminals enhanced inhibitory avoidance memory: An effect involving norepinephrine. *Neurobiol Learn Mem*. 2009;91:456-65.

14- Monteiro Moreira K, Lima Ferreira T, Vecchio Fornari R, Perez Figueredo LZ, Menezes Oliveira MG. Interaction between M1-muscarinic and glutamatergic NMDA receptors on an inhibitory avoidance task. *Brain Res Bull*. 2005;67:504-8.

15- Francis PT, Sims NR, Procter AW, Bowen DM. Cortical pyramidal neuron loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's disease: Investigative and therapeutic perspectives. *J Neurochem*. 1993;60:1589-604.

16- Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets*. 2001;2:273-83.

17- Flood JF, Baker ML, Davis JL. Modulation of memory processing by glutamic acid receptor agonists and antagonists. *Brain Res*. 1990;521:197-202.

18- Roesler R, Vianna M, SantAnna MK, Kuyven CR, Kruel AV, Quevedo J, et al. 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*. 1998;69:87-91.

19- Ye L, Qi JS, Qiao JT. Long-term potentiating in hippocampus of rats. Is enhanced by endogenous acetylcholine in a way that is independent of N-methyl-D-aspartate receptors? *Neurosci Lett*. 2001;300:145-8.

20- Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervations. *Science*. 1983;219:1184-90.

21- Aigner TG. Pharmacology of memory: Cholinergic-glutamatergic interactions. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:155-60.

22- Markram H, Segal M. Acetylcholine potentiates responses to N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 1990;113:62-5.

23- Yeomans J, Forster G, Blaha C. M5 muscarinic receptors are needed for slow activation of dopamine neurons and for rewarding brain stimulation. *Life Sci*. 2001;68:2449-56.

24- Onn SP, Wang XB. Differential modulation of anterior cingulate cortical activity by afferents from ventral tegmental area and mediodorsal thalamus. *Eur J Neurosci*. 2005;21:2975-92.

25- Murphy BL, Arnsten AF, Jentsch JD, Roth RH. Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: Pharmacological reversal of stress-induced impairment. *J Neurosci*. 1996;16:7768-75.

را در ناحیه تگمنتوم شکمی تحت تاثیر قرار دهند و توجه به این نکته که نورون‌های دوپامینرژیک این ناحیه نیز می‌توانند بر عملکرد شناختی اثر بگذارند، این احتمال وجود دارد که اثرات اسکوپولامین و آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NMDA در ناحیه تگمنتوم شکمی بر حافظه اجتنابی مهارى از طریق نورون‌های دوپامینرژیک، میانجیگری شود. هرچند برای اظهار نظر قطعی در این مورد، بررسی برهم‌کنش این دو سیستم با سیستم دوپامینرژیک الزامی به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

در کل، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی (اسکوپولامین) و آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA (MK-801) در ناحیه تگمنتوم شکمی می‌توانند حافظه اجتنابی مهارى را تخریب نمایند. همچنین با توجه به این که مقادیر غیرموثر اسکوپولامین و MK-801 همراه با هم می‌توانند حافظه اجتنابی مهارى را تخریب نمایند و با در نظر داشتن این که NMDA قادر به اصلاح حافظه اجتنابی مهارى تخریب‌شده با اسکوپولامین است، می‌توان بیان داشت که بین این دو سیستم در زمینه حافظه اجتنابی مهارى در ناحیه تگمنتوم شکمی برهم‌کنش وجود دارد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از زحمات خانم مریم السادات شاهین که ما را در آماده‌سازی این مقاله یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- Izquierdo I, Bevilacqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*. 2006;29:496-505.
- Izquierdo I, Bevilacqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Da Silva WC, Medina JH, et al. The connection between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain: A review of recent findings. *Neurotox Res*. 2006;10:113-21.
- Gasbarri A, Packard MG, Campana E, Pacitti C. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. *Brain Res Bull*. 1994;33:445-52.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005;46:703-13.
- Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*. 2005;45:459-67.
- Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ. Nicotine: From molecular mechanisms to behavior. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:53-9.
- Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: Target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical