جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۳ (٤)، ۳۷۱ – ۳۷۸
زمستان ۱۳۸۸

فیزیولوژی و فارماکولوژی

نقش پروتئین S100B آستروسیتی بر تقویت حافظه در موش‌صحرایی

پروین بابایی[۱،۲*]، لیلا جمالزاده[۱،۳]، کیوان کرامتی[۳]
۱. بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۳. بخش فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی دامغان

دریافت: ۱۲ شهریور ۸۸ پذیرش: ۷ دی ۸۸

چکیده

مقدمه: پروتئین S100B ، پروتئینی است که از آستروسیت ها آزاد می شود و در کنترل ارتباط نوروگلیالی و احتمالا در حافظه و شکل پذیری سیناپسی نقش دارد. مطالعه ارتباط عملکردی دو سلول آستروسیت و نورون از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعه حاضر اثر تزریق این پروتئین به درون هیپوکامپ بر روی یادگیری در موش های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این تحقیق از ۴۰ موش صحرایی نر استفاده شد. حیوانات پس از جراحی و کانول گذاری دو طرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ و نیز ۷ روز ریکاوری ، تحت یادگیری احترازی غیرفعال قرار گرفتند (۰/۵ میلی آمپر, ۱۰۰ هرتز, ۵ ثانیه). بلافاصله پس از آموزش، ۰/۵ میکرولیتر پروتئین S100B , به صورت دوطرفه , در دوزهای مختلف (۵ و ۵۰ و ۵۰۰ و ۵۰۰۰ نانوگرم) به گروه‌های آزمایشی و سالین به گروه کنترل تزریق شد . شاخص‌های یادگیری و حافظه شامل اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو و کل زمان سپری شده بر روی سکو ، ۲۴ ساعت بعد سنجش شد.

یافته‌ها: تزریق ۵ نانوگرم S100B ، افزایش معنی داری را در شاخص اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو ($P < ۰/۰۱$) و نیز کل زمان سپری شده بر روی سکو ($P < ۰/۰۰۱$) نشان داد و بطور شگفت آوری دوزهای ۵۰۰ و ۵۰۰۰ نانوگرم این پروتئین، درمقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را در هر دو شاخص فوق الذکر نشان دادند ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می دهد پروتئین آستروسیتیS100B ، اثر ات تعدیلی بر روی حافظه دارد، بطوریکه در دوز های نانوگرم حافظه را تسهیل، در حالیکه در دوزهای میکروگرم حافظه احترازی غیر فعال را تخریب می کند.

واژه‌های کلیدی: پروتئین S100B، یادگیری و حافظه، هیپو کامپ، موش صحرایی

مقدمه

پروتئین اتصالی کلسیم S100B، پروتئین اسیدی کوچکی است که از سلولهای گلیالی به ویژه آستروسیتها آزاد میشود [۵،۹،۱۸]. این پروتئین، میتوژنیک [۱۳] و نوروتروفیک [۱۴] بوده، دارای عملکرد خارج سلولی بعنوان یک فاکتور تروفیکی می باشد و در عملکردهای سلولی متفاوتی چون رشد سلولی، ساختار سلولی و سوخت و ساز انرژی نقش دارد [۱۹].

پیش بینی می شود پروتئین S100B، به دلیل دارا بودن ترادف های اسیدآمینه ای گلوتامیکی و آسپارتیکی [۹] و دخالت در هموستاز کلسیم درون سلولی [۷]، در عملکرد نورونهای

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: p_babaei@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مغـزی مـؤثر باشـد. بـر طبـق داده هـای حاصـل از مطالعـات دانشمندان، این پروتئین به احتمال زیاد، ارتباط نورونی- گلیـالی را کنترل کرده و بر مکانیسم های شکل پذیری سیستم عصبی و حافظه اثر می گذارد [۳]. هیپوکامپ بـویژه ناحیـه CA1 آن بـه عنوان یکی از ساختارهای مهم مغزی، نقش مهمی در حافظـه و یادگیری به ویژه در ذخیره اطلاعات از حافظـه کوتـاه مـدت بـه حافظه بلند مدت دارد [۱۶،۲۳].

در انسان افزایش S100B در بیمـاری هـای تحلیـل برنـده عصبی چـون آلزایمـر، پارکینسـون، MS [۲۰،۲] و نیـز پـس از آسیب های مغزی [۱۳،۱۴] مشاهده شده اسـت، بعبـارتی میـزان این پروتئین در خارج سلول، بعنوان یک شاخص فعالیـت سـلول های گلیالی متعاقب آسیب مغزی محسوب می شود [۱۸]. علـی رغم وجود گزارشات فراوان مبنی بر افزایش این ماده به هنگـام آسیب های مغزی ومعرفی آن به عنـوان یـک نشـانگر زیسـتی معتبر آسیب مغزی [۱۴]، اهمیت و دلیل این افـزایش مشـخص نیست.

مطالعات پیشین نشان می دهد تزریق پـروتئین S100B در کرمینهٔ مخچه موش های صحرایی در دوزهای آپوپتـوزی (۵۰ و ۵۰۰ نانوگرم) اثر تخر یبی و در دوز ۵ نانوگرم (آنتی آپوپتوزی) اثر تسهیلی برفراگیری رفتار تدافعی دارد [۲۷]. همچنـین مـوش های تراریخته فاقد ژن S100B افزایش شکل پذیری سیناپسی در هیپوکامپ [۱۹] و موش های تراریخته با بیـان بـیش از حـد تخریب LTP و یادگیری [۴] را نشان میدهند.

Mello e Souza و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند غلظتهای بالایS100B، حافظه بلندمدت را در یادگیری احترازی غیرفعال تسهیل می کند [۱۶].

از آنجا که عملکـرد ایـن پـروتئین مترشـحه از آستروسـیتها مشخص نشده است و مطالعات صورت گرفته حاکی از تناقض و پیچیدگی در عملکرد مغزی این پـروتئین مـی‌باشـد لـذا در ایـن تحقیق بر آن هستیم که اثر دوزهای مختلـف پـروتئین S100B را بر روی مرحله تقویت حافظه در یادگیری احترازی غیـر فعـال بر روی موش صحرایی‌های مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش ها

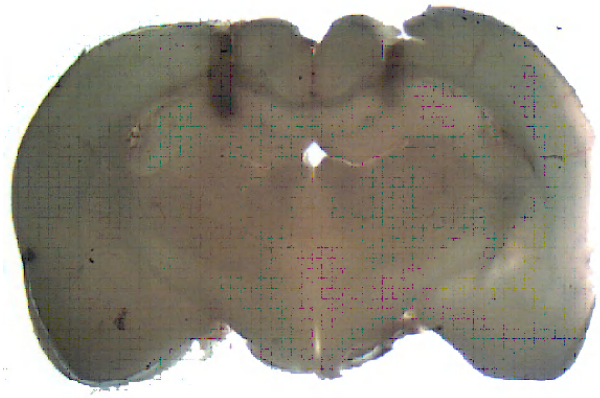
دراین مطالعه از ۴۰ موش‌صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (سـن سه ماه، وزن۲۵۰-۲۰۰ گرم) استفاده شد. حیوانات به صـورت ۵ تایی در یک قفس پلکسی گلاس نگهداری و به آب وغذا آزادانه دسترسی داشتند. شـرایط آزمایشـگاهی شـامل دورهٔ روشـنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲±۲ °C و دور از استرس بود. کلیه مراحل آموزش و تست در ساعات ۹-۱۲ صبح انجام شد. دراین مطا لعه ، موازین اخلاقی کار بـا حیوانـات آزمایشـگاهی رعایـت گردید.

به منظور سازگاری با شرایط محیطی نوری و دمایی و دوری از استرس، حیوانات به مـدت ۳روز و هـر روز ۵ دقیقـه دراتـاق آزمایش به آزمایشگر، محیط آزمایش و سکو سازش داده شـدند. ۷ روز قبل از آزمایشات رفتاری ، حیوانات بـاتزریق درون‌صـفاقی مخلوطی از کتامین و زیلازین بـا غلظـت mg/kg ۱۰۰ و ۲۵ (نسبت ۴ به۱) ، بیهـوش شـده و سـپس بـه‌منظـور جراحـی در دستگاه استروتاکسی قرار گرفتند.

همچنین کانول‌های راهنما از سرسوزن های G ۲۲، با طول ۰/۹ میلیمتر تهیه شده و پس از بررسی و اطمینان از بـاز بـودن دو طـرف آن، در ناحیـه ی CA1 هیپوکامـپ خلفـی، بـا تنظیمـات: V:-2.8mm و AP: -3, L: ±2 از برگمـا مطـابق اطلس مغز پاکسینوس [۲۱] قرار داده شدند و سپس بـا سـیمان دندانپزشکی فیکس‌شدند. برای تزریق نیز از سرسوزن شماره ۲۷ و سرنگ هامیلتون استفاده گردید. حیوانات به ۵ گروه آزمایشـی و کنترل (۸ تایی) تقسـیم شـدند: گـروه ۱(سـالین)، گـروه ۲(۵ نانوگرم)، گروه ۳ (۵۰ نانوگرم)، گروه ۴ (۵۰۰ نانوگرم)، گـروه ۵ (۵۰۰۰ نانوگرم). موش‌هـای صـحرایی نـر کـه در ناحیـه CA1 هیپوکامپ آنها به صورت دو طرفه، کانول گـذاری شـده بودنـد، ۷ روز پـس از ریکـاوری، تحـت یـادگیری احتـرازی غیرفعـال (step down passive avoidance) (شـوک الکتریکـی۰/۵ میلی آمپر و۱۰۰هرتز، به مدت ۵ ثانیه) آموزش دیده شـدند و ۲۴ ساعت بعد مجددا تست شدند. بلافاصـله پـس از آمـوزش، ۰/۵ میکرولیتر پروتئین S100B (سیگما) در دوزهای مختلف (۵، ۵۰، ۵۰۰، ۵۰۰۰ نانوگرم)، به صورت دوطرفه به گروه‌های آزمایشی و هم‌حجم آن سالین به گروه کنترل تزریق شد.

آزمایشات رفتاری در یک اتـاق تاریـک و درون یـک جعبـه سرپوشیده که کف آن از میله‌هایی موازی به منظور عبور جریان الکتریکی (شوک) تشکیل شده بود، انجام شد [۳،۱۶]. در مرکـز این جعبه، سکویی قرار داشت که در روز آزمایش حیوان بـر روی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

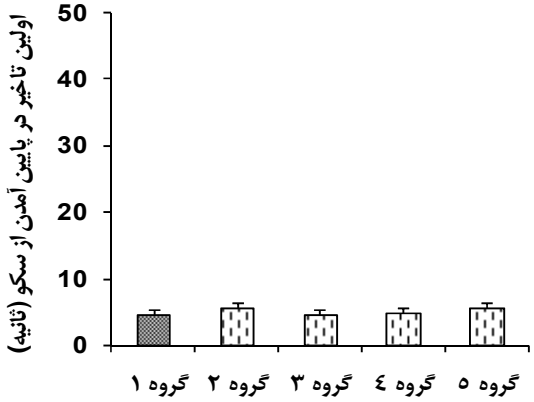


شکل ۱– فوتومیکروگراف از برش کرونال مغز نشان دهنده محل کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ می باشد.

آن قرار می‌گرفت و به محض اینکه هر ۴ پای خود را بر روی میله‌ها می‌گذاشت، شوک الکتریکی(۵ ثانیه، ۰/۵میلی آمپر ، ۱۰۰ هرتز) دریافت می‌کرد. ۲۴ ساعت بعد حیوان در شرایط کاملا مشابه با روز آزمایش بر روی سکو گذاشته شده، به محض بسته شدن در جعبه کرونومتر زمان‌سنج روشن شده و به مدت ۳۰۰ ثانیه رفتار حیوان مشاهده و بررسی می‌شد. اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو و کل زمان سپری شده بر روی سکو به عنوان شاخص‌های یادگیری و حافظه سنجش شدند.

بعد از پایان آزمایشات رفتاری ، ۰/۵ میکرولیتر ماده رنگی متیلن‌بلو ، به منظور رنگ‌آمیزی و مشخص شدن موقعیت کانول از طریق کانول‌ها و در هر دو طرف تزریق شد. حیوانات کشته شده و مغزشان در فرمالین ۱۰٪ فیکس و برش‌هایی ازمغزدر ناحیه رنگ‌آمیزی شده تهیه شد تا از صحت جایگیری مناسب کانول در ناحیه CA1 هیپوکامپ اطمینان حاصل شود (شکل ۱). تنها حیواناتی که ناحیه تزریق در هر دو طرف هیپوکامپشان صحیح بود، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند .در این مطالعه دو معیار سنجش حافظه شامل اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو و کل زمان سپری شده بر روی سکو برحسب ثانیه و در مدت زمان پایش ۳۰۰ ثانیه ثبت گردید.

پس از بررسی نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون کولموگوروف– اِسمیرنوف، نتایج، برای مقایسه گروههای آزمایشی و کنترل ، با آنالیز واریانس یک طرفه بررسی شده و درمواردی که اختلاف معنی‌دار بود، از آزمون tukey برای مقایسه‌های Post Hoc استفاده شد. همچنین $P < ۰/۰۵$ به



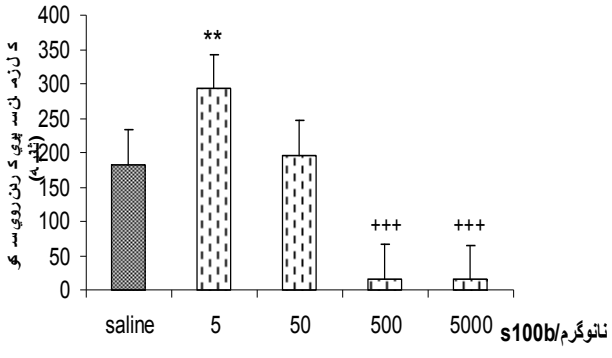
شکل ۲– مقایسه یادگیر ی گروههای آزمایشی و کنتر ل در مرحله آموزش در یادگیری احترازی غیر فعال. میانگین زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو در مرحله آموزش در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد. سطح معنی داری $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که در مرحله آموزش، مقایسه بین زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو در گروه های مختلف در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵$) (شکل ۲) .

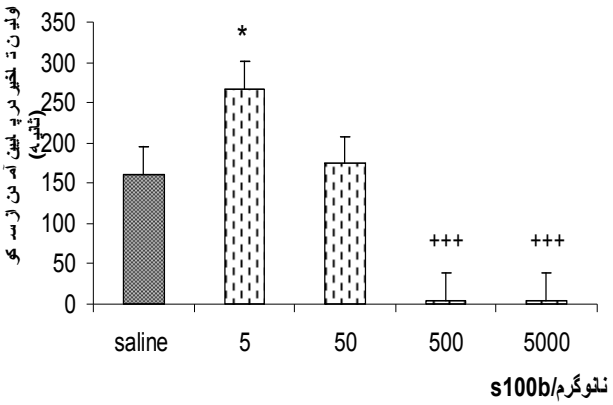
بررسی آماری نشان داد که بین گروههای آزمایش در شاخص زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو ($P < ۰/۰۰۱$ و $F_{۴,۳۵} = ۲۴/۰۱$) ، و نیز میزان کل زمان سپری شده بر روی سکو ($P < ۰/۰۰۱$ و $F_{۴,۳۵} = ۴۱/۸۲$)، اختلاف معنی دار وجود دارد. موش‌هایی که بلافاصله پس از آموزش، دوز ۵ نانوگرم S100B به صورت داخل CA1 دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل در مرحله تست افزایش معنی‌داری را در زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو ($P < ۰/۰۱$)، و نیز میزان کل زمان سپری شده بر روی سکو نشان دادند ($P < ۰/۰۰۱$)، در حالیکه موش‌هایی که بلافاصله پس از آموزش، دوزهای ۵۰۰ و ۵۰۰۰ نانوگرم پروتئین S100B دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل در مرحله تست، کاهش بسیار معنی‌داری را در هر دو شاخص مذکور نشان دادند ($P < ۰/۰۰۱$). اما در گروهی که بلافاصله پس از آموزش، ۵۰ نانوگرم S100B



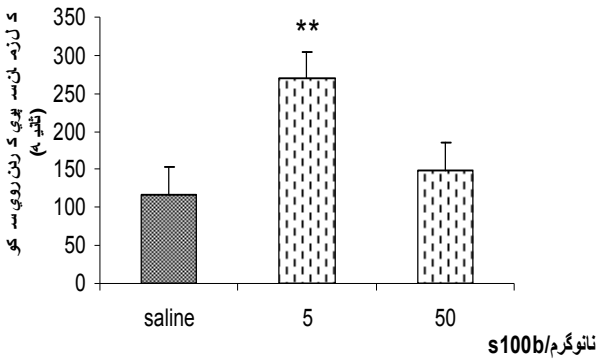
شکل۳- نتایج حاصل از تزریق درون هیپوکامپی S100B بر شاخص کل زمان سپری شده بر روی سکو، ۲۴ساعت پس از آموزش در تست یادگیری احترازی غیر فعال ، (P < ۰/۰۱)** (P < ۰/۰۰۱)+++ .
سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد .

دریافت کرده بود، درمقایسه با گروه کنترل در هیچ یک از دو شاخص تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (P > ۰/۰۵) (شکل‌های۳و۴).

همچنین ۷ روز پس از روز آموزش حیوانات مجددا تحت تست حافظه و یادگیری قرار گرفتند. نتایج این تست نشان داد که بین گروههای آزمایش در شاخص زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو (P < ۰/۰۰۱ و ۵۷/۳۰۳= $F_{۲و۲۱}$)، و نیز میزان کل زمان سپری‌شده بر روی سکو (P < ۰/۰۱ و ۱۰/۳۰۸ =$F_{۲و۲۱}$)، اختلاف معنی دار وجود دارد. تست تعقیبی tukey اختلاف معنی‌داری را در زمان اولین تاخیر



شکل٤- نتایج حاصل از تزریق درون هیپوکامپی S100B بر زمان اولین تاخیر در پایین آمدن از سکو۲۴ ساعت پس از آموزش درتست یادگیری احترازی غیر فعال. (P < ۰/۰۵)* (P < ۰/۰۰۱)+++ سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.



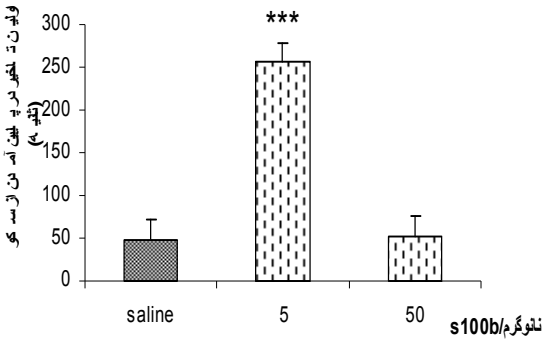
شکل۵- نتایج حاصل از تزریق درون هیپوکامپی S100B بر شاخص کل زمان سپری شده بر روی سکو ۷ روز پس از آموزش در تست یادگیری احترازی غیر فعال. (P < ۰/۰۱)**
سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در پایین آمدن از سکو (P < ۰/۰۰۱) و نیز میزان کل زمان سپری‌شده بر روی سکو تنها در گروه آزمایشی ۵ نانوگرم نشان داد (P < ۰/۰۱). هیچ تفاوت معنی‌داری درگروه دریافت کنندهٔ دوز ۵۰ نانوگرم، در مقایسه با گروه کنترل، در تست حافظه ۷ روز پس از آموزش، مشاهده نشد (P > ۰/۰۵) (شکلهای ۵ و ۶) .

به طورکلی برطبق این داده‌ها، پروتئین S100B در دوزهای۵۰۰ و۵۰۰۰ نانوگرم موجب تخریب حافظه و در دوز ۵ نانوگرم موجب تسهیل مرحله تقویت حافظه در یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود، به عبارتی حافظه را افزایش می دهد.

بحث

در مطالعه حاضر اثر تزریق پروتئین S100B به درون ناحیه CA1 هیپوکامپ بر روی یادگیری احترازی غیر فعال در موش-های صحرایی نر بررسی شد. نتایج ما نشان داد که تزریق دوزهای مختلف پروتئین S100B ، بلافاصله پس از آموزش اثرات وابسته به دوزی بر روی حافظه دارد، بطوریکه پس از تزریق به ناحیه CA1 هیپوکامپ، در دوز پایین حافظه را تسهیل، در حالیکه در دوزهای بالا حافظه را کاهش می دهد. نتایج این تحقیق نشان می دهد این پروتئین آستروسیتی به نوعی بر نورونهای دخیل در روند حافظه تاثیر گذاشته که این تاثیر بیانگر یک نقش فرای حفاظتی سلولهای مترشحه آن



شکل٦- نتایج حاصل از تزریق درون هیپوکامپی S100B بر زمان اولین تـاخیر در پایین آمدن از سکو ۷ روز پـس از آمـوزش درتسـت یـادگیری احتـرازی غیـر فعـال (P < ۰/۰۰۱)*** سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

می باشد.

پاسخ وابسته به دوز مشاهده شده در پژوهش حاضر، توسـط مطالعه Kleindienst و همکاران (۲۰۰۶) تایید می شود. آنهـا نیـز اثـرات دوگانـه نـوروتروفیکی در غلظـت‌هـای نـانومولار و آپوپتوتیک در غلظت‌های میکرومولار گـزارش نمـوده انـد [۱۸، ۱۴]. مطالعات صورت گرفته بر روی موش‌های تراریخته با بیـان بیش از حد S100B، نشـان دهنـده تخریـب LTP و یـادگیری فضایی بوده است [۴] که به نوعی در توافق با نتایج ماست.

برخی مطالعات با استفاده از آنتی‌بادی ضد پـروتئین S100B نشان دادند که تزریق آنتـی بـادی بـه درون نیمکـره‌هـای مغـز جوجه، بلافاصله پس از آموزش، تشکیل حافظه بلندمدت [۲۰] و نیز LTP را در ناحیهCA1 در اسلایس‌هـای هیپوکـامپی مهـار می کند [۱۵]. همچنین تزریق آنتی بادی ضد پـروتئین S100B در مغز موش صحرایی موجب کاهش حافظه در یـادگیری مـاز [۱۲] ، رفلکـس شـرطی شـدن [۶] ، Handedness [۹] و نیـز رفتار دفاعی [۱۷] می گردد. این مطالعات به نوعی مویـد نتـایج تحقیق حاضر می باشد.

درحالیکـه نتـایج مطالعـه Mello e Souza و همکـارانش [۱۶] با تزریق این پروتئین در ناحیه CA1 هیپوکامـپ نشـان-دهنده به اشباع رسیدن اثر تسهیلی دوزهای بـالای S100B بـر حافظه می باشد که با نتیجه کارما توافق ندارد. هرچند مطالعـات صورت گرفته از نظر روش و پروتوکل یـادگیری، نـوع حیـوان و مدت زمان تزریق یکی نیست. اما به نظر چنـین مـی‌رسـد ایـن پروتئین یک نقش تعدیلی بر روی فرآیندهای مربوط به حافظه و یادگیری داشته باشـد. بـر طبـق نظـر Donato (۲۰۰۸)، نتـایج حاصل از تجویز مقادیر مختلف نـانو و میکرومـولار S100B در مطالعـات invitro از یـک سـو و تغییـرات ایـن پـروتئین در بیماریهـایی نظیـر آلزایمـر و سـندروم دان مبـین نقـش دوگانـه تنظیمی آن در دوزهای بالا و پایین می باشد [۲].

با در نظر گرفتن زمان تزریق پروتئین در مطالعه حاضر یعنی بلافاصله پس از یادگیری احتـرازی مهـاری، مـی تـوان نتیجـه گیری کرد یادگیری ارتباط بـین محـرک دورکننـده (شـوک) و سکو و نیز ذخیره آن بصورت حافظـه طـولانی مـدت بـه نـوعی توسط مقادیر مختلف S100B تعدیل مـی‌شـود. در ایـن مرحلـه زمانی که مرحله تقویت حافظه و تبدیل حافظه کوتـاه مـدت بـه بلندمدت می‌باشد، روندهای درون سلولی مربوط به شکل‌پـذیری سیناپسی صورت می‌گیرد. از طرف دیگر انجام تست ۷ روز پـس از آموزش نشـان دهنـده پایـداری و مانـدگاری اثـر پـروتئین در افزایش حافظه را نشان می دهد.

مکانیسم های پیام‌رسانی S100B در تعـدیل حافظـه هنـوز شناخته نشده است [۱۶،۲۰]، مطالعات صورت گرفتـه بـر اثـرات نوروتووفیکی این پروتئین نشان می دهد کـه احتمـالا S100B، در غلظت‌های پایین به رسپتور خود، RAGE ، موجود بر غشای نورونی، متصل شده و با تولید میزان کـم گونـه هـای اکسـیژن فعـال Reactive oxygen species (ROS) و افـزایش بیـان فاکتور ضد آپوپتوزی Bcl-2 سبب بقای نورونی می‌گردد. امـا در مقابل S100B در غلظتهای بالا، باز هم به صـورت وابسـته بـه RAGE ، ولی این بار با تولید میزان بسیار زیـادی ROS و بتـا آمیلوئید موجب اثرات مرگ نورونی می گردد [۲].

همچنین پروتئین S100B می‌توانـد غلظـت کلسـیم درون-سـلولی و پـروتئین‌کینـاز C را هـم در نـورون‌هـا و هـم در آستروسیت‌ها از طریق اثرگذاری بر کانال‌های غشـایی و ذخـایر درونی کلسیم افزایش دهد که این افزایش کلسـیم درون‌سـلولی در پاسخ به یادگیری احترازی غیرفعال، برای بیان مرحلهٔ آغازین حافظهٔ کوتاه مدت ضروری است [۲۰]. ارتباط ایـن پـروتئین بـا کلسیم در تغییر فعالیت نورونها نیاز به مطالعات آینده دارد.

مکانیسم احتمالی دیگر S100B در راستای تعـدیل حافظـه مـی توانـد تغییـر نفوذپـذیری غشـای نـورونی نسـبت بـه نوروترانسمیترهایی چون گابا باشد [۱۰] و کاهش غلظـت خـارج

سلولی این نوروترانسمیتر مهاری موجب افزایش فعالیت نورونی در هیپوکامپ و تقویت حافظه می گردد [۱۶].

وضعیت عملکردی سلول دارد [۲]، به نظر می‌رسد زمانی که آسیبی به نورونها و سلولهای مغزی وارد می شود، این پروتئین به دلیل خواص نوروتروفیکی و حفاظت عصبی، با افزایش میزان خود در مغز و به ویژه هیپوکامپ باعث نوروژنز و ترمیم سلولهای آسیب دیده شود [۱۳،۱۴] که این فرآیند متعاقبا با افزایش عملکردهای شناختی همراه خواهد بود.

با توجه به اینکه این پروتئین یک فراورده گلیالی است و با توجه به اینکه میزان این پروتئین پس از آسیب‌های مغزی افزایش می‌یابد [۱۳،۱۴،۱۶] و میزان بیان ژن آن بستگی به بر اساس یافته های تحقیق ما اثر تعدیلی بر عملکرد نورون در جهت تعدیل حافظه دارد بیانگر این مطلب است که آستروسیتها برخلاف تصورات قبلی که صرفا یک سلول نگهدارنده و حمایتی تلقی میشدند، از پویایی بیشتری درسیستم اعصاب برخوردار هستند. مطالعات آینده جهت بررسی مکانیسم‌های درون سلولی عملکرد تعدیل حافظه ناشی از این پروتئین ضروری است.

Refrences

[1] Donato R, Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. ***Biochem Biophys Acta*** 1450 (1999) 191 -231.

[2] Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I, S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. ***Biochem Biophys Acta*** (2008) 1-14.

[3] Epstein OI, Pavlov IF, Shtark MB, Improvement of memory by means of ultra-Low doses of antibodies to S-100B antigen. ***Evid Based Complement Altern Med*** 3 (2006) 1- 5.

[4] Gerlai R, Woytowicz JM, Marks A, Roder J, Overexpression of a calcium-binding protein, S100b, in astrocytes alters synaptic plasticity and impairs spatial learning in transgenic mice. ***Learn Mem*** 2 (1995) 26-39.

[5] Goncalves DS, Lenz G, Karl JD, Goncalves CA, Rodnight R, Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocytes cultures. ***NeuroReport*** 11 (2000) 807-9.

[6] Gromov A, Syrovatskaia LP, Ovinova GV, Functional role of the neurospecific S100 protein in the processes of memory. ***Neurosci Behav Physiol*** 22 (1992) 25- 29.

[7] Heizmann CW, Ca2+-Binding S100 Proteins in the Central Nervous System. ***Neurochem Res*** 24 (1999) 1097-1100.

[8] Hu J, Castets F, Guevara JL, Van Eldik LJ, S100 beta stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. ***J Biol Chem*** 271 (1996) 2543 -7.

[9] Hyden H, Lange PW, S100 brain protein: correlation with behavior. *Proc* ***Natl Acad Sci US*** 67 (1970) 1959-1966.

[10] Hyden H, Lange PW, The effect of S100 protein on the plasma membrane function of neurons. ***Cell Mol Neurobiol*** 1 (1981) 313 -7.

[11] Izquierdo I, Medina JH, Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. ***Neurobiol Learn Mem*** 68 (1997) 285-316.

[12] Karpiak SE, Serokosz M, Rapport MM, Effects of antisera to S100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG. ***Brain Res*** *102* (1976) 313- 21.

[13] Kleindienst A, McGinn MJ, Harvey HB, Colello RJ, Hamm RJ, Bullock MR, Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. ***J Neurotrauma*** 22 (2005) 645–655.

[14] Kleindienst A, Bullock MR, A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. ***J Neurotrauma*** 23 (2006) 1185–1200.

[15] Lewis D, Teyler TJ, Anti-S100 serum blocks long-term potentiation in the hippocampal slice. ***Brain Res*** 383 (1986) 159- 64.

[16] Mello e Souza T, Rohden A, Meinhardt M, Goncalves CA, Quillfeldt JA, S100B infusion into the rat hippocampus facilitates memory for the inhibitory avoidance task but not for the open-field habituation. ***Physiol Behav*** 1 (2000) 29-33.

[17] Motin VG, Nikitin VP, Sherstnev VV, Effects of antibodies against protein S100b on synaptic

transmission and long-term potentiation in CA-1 hippocampal neurons in rats. ***Bull Exp Biol Med*** 133 (2002) 110-113.

[18] Nardin P, Tramontina F, Leite MC, Tramontina AC, Quincozes-Santos A, de Almeida LM, Battastini AM, Gottfried C, Gonçalves CA, S100B content and secretion decrease in astrocytes cultured in high-glucose medium**.** ***Neurochem Int*** 50 (2007) 774-782.

[19] Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S, Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. ***Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)*** 99 (2002) 4037–4042.

[20] O'Dowd BS, Zhao WQ, Ng KT, Robinson SR, Chicks injected with antisera of either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. ***Neurobiol Learn Mem*** 67 (1997) 197-206.

[21] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1986.

[22] Riedel G, Micheau J, Function of the hippocampus in memory formation: Desperately seeking resolution. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*** 25 (2001) 835-853.

[23] Robertson LT, Memory and the Brain, ***J Dental Edu*** 66 (2001) 30-42.

[24] Rothermundt M, Peters M, Prehn J, Arolti V, S100B in Brain Damage and Neurodegeneratin. ***Micros Res Tech*** 60 (2003) 614-632.

[25] Sherstnev VV, Gruden' MA, Storozheva ZI, Proshin AT, Hetrochronous involvement of neurotrophic factors in the neurochemical organization of learning and memory processes in adult organisms**.** ***Neurosci Behav Physiol*** 33 (2003)a 31-38.

[26] Sherstnev VV, Storozheva ZI, Gruden' MA, Proshin AT, The Involvement of neurotrophic factors in the central mechanisms of behavior in adult animals. ***Neurosci Behav Physiol*** 30 (2000) 255-260.

[27] Sherstnev VV, Storozheva ZI, Proshin AT, Makhmutov RY, Puzyrev AV, S100B Protein in Pro and Antiapoptotic Doses Produces Different Effects on Defensive Behavior in Adult Rats. ***Bull Exp Biol Med*** 136 (2003) 543-547.

[28] Slezak M, Pfrieger FW, Soltys Z, Synaptic plasticity, astrocytes and morphological homeostasis**.** ***J Physiol Paris*** 99 (2006) 84–91.

[29] Walz R , Roesler R, Madruga M, Rodrigues C, Godfried C, Medina JH, Izquierdo I, Time-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into cortical and limbic structures. ***NeurobiolLearn Mem*** 73 (2000) 11-20.