



دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی جانوری

عنوان

اثر استروژن بر حافظه احترازی غیر فعال موش های صحرائی نر مدل بیماری آلزایمر

نگارش

مرضیه السادات موسوی

استاد راهنما

دکتر احمد علی معاضدی

استاد مشاور

دکتر رحیم چینی پرداز

اسفند ماه ۸۸

فهرست مطالب

مقدمه

فصل اول : کلیات و مروری بر مطالعات دیگران

۱	۱-۱) یادگیری
۲	۲-۱) انواع یادگیری
۳	۱-۲-۱) یادگیری غیر ارتباطی یا ساده
۳	۱-۲-۱-۱) عادت پذیری
۴	۱-۲-۱-۱-۱) مکانیسم سلولی و مولکولی عادت پذیری
۶	۱-۲-۱-۲) حساس شدن
۷	۱-۲-۱-۲-۱) مکانیسم سلولی و مولکولی حساس شدن
۹	۱-۲-۲) یادگیری ارتباطی
۹	۱-۲-۲-۱) شرطی شدن کلاسیک
۱۱	۱-۲-۲-۱-۱) مکانیسم سلولی و مولکولی شرطی شدن کلاسیک
۱۱	۲-۲-۲-۱) شرطی شدن وسیله ای
۱۲	۱-۲-۲-۲-۱) شرطی شدن وسیله ای برمبنای تشویق
۱۲	۲-۲-۲-۲-۱) شرطی شدن وسیله ای برمبنای تنبیه
۱۲	الف) یادگیری احترازی فعال
۱۲	ب) یادگیری احترازی غیر فعال
۱۲	۳-۲-۲-۱) یادگیری یک آزمونه (بیزاری از مزه)
۱۳	۳-۲-۱) یادگیری پیچیده
۱۳	۱-۳-۲-۱) یادگیری نقش پذیری
۱۳	۲-۳-۲-۱) یادگیری نهفته
۱۳	۳-۳-۲-۱) یادگیری مشاهده ای (جانشینی)
۱۴	۳-۱) حافظه
۱۴	۴-۱) تعریف حافظه

۱۵	۵-۱) انواع حافظه
۱۵	۱-۵-۱) حافظه ساده یا اخباری
۱۵	الف) حافظه لحظه‌ای
۱۶	ب) حافظه معنایی
۱۶	۱-۵-۲) حافظه ابزاری یا پیچیده
۱۶	الف) حافظه کارکردی
۱۷	ب) حافظه کوتاه مدت
۱۷	ج) حافظه بلند مدت
۱۸	۱-۵-۳) حافظه عملی
۱۸	۱-۶) حافظه و سن
۱۹	۱-۷) تشکیلات هیپوکامپ
۱۹	۱-۷-۱) شکنج دندان‌های و جسم هیپوکامپ
۲۱	۱-۷-۲) سابیکولوم
۲۱	۱-۷-۳) قشر اینتورینال
۲۱	۱-۸) مدارهای داخلی در تشکیلات هیپوکامپ
۲۳	۱-۹) هیپوکامپ و نقش آن در یادگیری و حافظه
۲۴	۱-۱۰) سیستم کولینرژیک مغز
۲۴	الف) هسته تگمنتال پل-پایکی
۲۴	ب) هسته تگمنتال جانبی-خلفی
۲۴	الف) تیغه میانی
۲۴	ب) بازوی افقی نوار مایل بروکا
۲۴	ج) بازوی عمودی نوار مایل بروکا
۲۴	د) هسته قاعده‌ای مینرت
۲۵	۱-۱۰-۱) آناتومی nBM
۲۵	۱-۱۰-۱-۱) اوران‌های nBM
۲۵	الف) لوکوس سرولئوس

۲۵	ب) هسته سجافی-خلفی
۲۵	ج) آمیگدال
۲۵	د) هسته آکومبنس
۲۶	۱-۱۰-۱-۲) و ابران های nBM
۲۶	الف) قشر مغز
۲۶	ب) آمیگدال
۲۶	ج) پیاز بویایی
۲۷	۱-۱۱) nBM و حافظه و یادگیری
۲۸	۱-۱۲) nBM و بیداری و خواب
۲۹	۱-۱۳) دمانس یا زوال عقل
۲۹	۱-۱۴) تاریخچه بیماری آلزایمر
۳۰	۱-۱۵) بیماری آلزایمر
۳۰	۱-۱۵-۱) پاتوژنز(بیماریزایی)
۳۱	الف) پلاک های پیری
۳۱	ب) کلافه های نوروفیبریلاری (NFTS)
۳۲	ج) التهاب
۳۲	۱-۱۵-۲) عواملی که در ایجاد بیماری آلزایمر نقش دارند
۳۲	الف) عوامل ژنتیکی
۳۳	ب) نقص کولینرژیک
۳۳	پ) استرس اکسیداتیو ناشی از وجود رادیکال های آزاد
۳۳	ج) آهن
۳۴	د) آلومینیوم
۳۴	۱-۱۵-۳) درمان بیماری آلزایمر
۳۵	۱-۱۶) استروئیدها

۳۵	۱-۱۶-۱) هورمون‌های جنسی
۳۶	۱-۱۶-۲) استروژن‌ها
۳۹	۱-۱۶-۳) گیرنده استروژن
۴۲	۱-۱۶-۴) نحوه عملکرد گیرنده‌های استروژنی
۴۴	۱-۱۷) اعمال استروژن‌ها
۴۵	۱-۱۸) اثر استروژن بر دستگاه عصبی
۴۷	۱-۱۹) روغن کنجد
۴۸	۱-۱۹-۱) موارد استعمال
	فصل دوم : مواد و روش‌ها
۵۰	۲-۱) مواد مورد استفاده
۵۰	۲-۲) وسایل مورد استفاده
۵۱	۲-۳) حیوانات مورد نیاز
۵۲	۲-۴) گروه بندی حیوانات آزمایشگاهی
۵۲	۲-۵) نحوه آماده کردن و تنظیم نوک الکتروود
۵۴	۲-۶) دستگاه استریوتاکس
۵۵	۲-۷) جراحی و تخریب
۵۹	۲-۸) نحوه استفاده از استرادیول بنزوات
۵۹	۲-۹) دستگاه شاتل باکس
۶۱	۲-۱۰) مراحل آموزش در دستگاه شاتل باکس
۶۱	الف) سازگاری
۶۱	ب) مرحله آموزش یا اکتساب
۶۲	ج) مرحله بخاطرآوری
۶۲	۲-۱۱) ارزیابی صحت تخریب
۶۳	۲-۱۲) روش‌های آماری

فصل سوم : نتایج

- ۱-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه کنترل و تخریب بر حافظه احترازی غیرفعال با استفاده ۶۴
از دستگاه شاتل باکس
- ۲-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه کنترل و شاهد بر حافظه احترازی غیرفعال ۶۶
- ۳-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه‌های شاهد و گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف ۶۸
استرادیول بنزوات بر حافظه احترازی غیرفعال
- ۱-۳-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه شاهد و گروه دریافت کننده استرادیول بنزوات با ۶۸
(مقدار ۰/۲ mg/kg)
- ۲-۳-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه شاهد و گروه دریافت کننده استرادیول بنزوات با ۷۱
(مقدار ۰/۴ mg/kg)
- ۳-۳-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه شاهد و گروه دریافت کننده استرادیول بنزوات با ۷۳
(مقدار ۰/۸ mg/kg)
- ۴-۳-۳) نتایج حاصل از مقایسه گروه شاهد و گروه دریافت کننده استرادیول بنزوات با ۷۶
(مقدار ۱/۲ mg/kg)
- ۴-۳) نتایج حاصل از آنالیز واریانس گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف استرادیول ۷۸
بنزوات با گروه‌های کنترل، تخریب و شاهد
- ۱-۴-۳) نتایج مقایسه آنالیز واریانس بین گروه‌های کنترل، تخریب، شاهد و استرادیول ۷۸
بنزوات با (مقدار ۰/۲ mg/kg)
- ۲-۴-۳) نتایج مقایسه آنالیز واریانس بین گروه‌های کنترل، تخریب، شاهد و استرادیول ۸۰
بنزوات با (مقدار ۰/۴ mg/kg)
- ۳-۴-۳) نتایج مقایسه آنالیز واریانس بین گروه‌های کنترل، تخریب، شاهد و استرادیول ۸۲
بنزوات با (مقدار ۰/۸ mg/kg)
- ۴-۴-۳) نتایج مقایسه آنالیز واریانس بین گروه‌های کنترل، تخریب، شاهد و استرادیول ۸۴
بنزوات با (مقدار ۱/۲ mg/kg)
- ۵-۳) مقایسه نتایج حاصل از آنالیز واریانس گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف ۸۶
استرادیول بنزوات با گروه‌های کنترل، تخریب و شاهد

فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

۱۸۹	بحث
۱۰۲	نتیجه گیری کلی
۱۰۳	پیشنهادات
۱۰۴	منابع
۱۲۳	خلاصه انگلیسی

تلاش برای کسب ماهیت یادگیری و حافظه، خاص انسان قرن حاضر نیست بلکه بسیاری از تمدن‌های گذشته را نیز در بر گرفته است. قدمت کنکاش در رابطه با فرآیندهای یادگیری و حافظه به بیش از ۲۵۰۰ سال پیش در زمان یونان باستان می‌رسد. یکی از آرزوهای دیرین بشر دستیابی به راهکارهایی بوده است که بتواند ماهیت، جایگاه، نحوه عملکرد و مواد تقویت‌کننده یادگیری و حافظه را هویدا نماید. بروز ناهنجاری‌ها، بیماری‌ها و حوادث ناگهانی منجر به اختلال در عملکرد طبیعی این فرآیندها گردیده است. ناهنجاری‌هایی چون عقب‌ماندگی‌های ذهنی، بیماری‌هایی که با اختلالات مغزی همراه است همچون فراموشی و بیماری آلزایمر و بالاخره بروز حوادث ناگهانی همچون تصادفات، ضربات مغزی و سکته‌های مغزی که منجر به از دست رفتن تمام یا قسمتی از حافظه می‌گردد.

درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در فرآیند یادگیری و حافظه منجر به اثبات تداخل عمل بین سیستم‌های عصبی و آندوکراین شده است.

سالهاست استروژن تنها به خاطر اثراتش بر عملکردهای تولیدمثلی زنانه مورد توجه قرار گرفته است. اما تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که اثرات استروژن به فعالیت‌های تولیدمثلی محدود نبوده و در یکسری از عملکردهای مغزی از قبیل حافظه و یادگیری نیز نقش ایفا می‌کند (۱۲۱، ۱۲۳). مطالعات نشان می‌دهد استروژن اثرات سازمان‌دهی، نوروتروفیکی و محافظت‌کنندگی عصبی در CNS اعمال می‌کند و در تمایزیابی بعضی هسته‌های مغزی و فعالیت طبیعی مغز در طول زندگی اهمیت دارد. بیان شده که استروژن این اثرات را هم به صورت مستقیم و هم به صورت غیر مستقیم انجام می‌دهد. استروژن اثرات مستقیم خود را از طریق اتصال به گیرنده خود و باند شدن به DNA و القای نسخه برداری در ژن هدف اعمال می‌کند. علاوه بر این اثرات کلاسیک، استروژن عملکرد پیامبرهای ثانویه را تغییر داده و به طور غیر مستقیم بر روی نسخه برداری ژنی تاثیر می‌گذارد (۱۳).

همچنین استروژن به طور خاص یک نقش مهمی را نیز در ترمیم و جوانه‌زنی نورون‌های کولینرژیک باقیمانده در اختلالات نورودژنراتیو بازی می‌کند. به طوریکه شاخه‌های دندریتی جدیدی را ایجاد کرده و منجر به شکل‌گیری سیناپس‌های جدید می‌شود. نتایج بیان می‌کند که استروژن نه تنها شکل‌پذیری دندریتی را در نورون‌های سالم افزایش می‌دهد، کاربرد آن نیز

می‌تواند تخریبات نورونی را در نواحی تخریب شده مغزی معکوس کند و این کار را به وسیله افزایش طول دندریتی و زیاد کردن سیناپس‌ها انجام می‌دهد (۱۱۶).

سیستم کولینرژیک یک سیستم نورونی مرکزی است که در حافظه و یادگیری مؤثر است (۱۱۴،۶۲).

همزمان با پیری فعالیت این نورون‌های کولینرژیک بدلیل کم شدن فعالیت دو آنزیم استیل‌کولین استراز و استیل‌کولین ترانسفراز کاهش می‌یابد (۶۹).

همچنین حجم هسته‌ای و اندازه دستگاه گلژی این نورون‌ها به دلیل کم شدن متابولیسم مغزی کاهش می‌یابد و باعث اختلالات شناختی می‌گردد (۶۹).

یکی از اختلالات شناختی که در نتیجه نقص در این سیستم به وجود می‌آید، بیماری آلزایمر است. بیماری آلزایمر یک بیماری تخریب کننده نورونی است که در آن نورون‌های کولینرژیک قاعده مغز جلویی از بین می‌روند و متعاقب آن مارکرهایی چون خود استیل‌کولین، استیل‌کولین ترانسفراز، گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی استیل‌کولین کاهش می‌یابد (۱۱۱).

مشخصه پاتولوژی این بیماری وجود کلافه‌های نوروفیبریلازی در داخل سلول می‌باشد و صفحات بتا - آمیلوئیدی خارج سلولی در هیپوکامپ و قشر مغز است که به وسیله فیبرهای عصبی تغییر یافته و سلول‌های گلیال احاطه می‌شود (۸۵).

هسته قاعده‌ای مینرت ^۱nBM یکی از هسته‌های مهم مغزی است که در قاعده مغز جلویی قرار گرفته است و به عنوان یکی از منابع مهم تولید استیل‌کولین در مغز محسوب می‌شود (۷۳،۶۹،۶۲).

در مورد اثرات مثبت و منفی استروژن بر روی حافظه و یادگیری گزارشات مختلفی وجود دارد. بیان شده که تجویز استروژن تراکم خارهای دندریتی ناحیه CA1 هیپوکامپی را در برش‌های مغزی موش‌های نر افزایش می‌دهد (۱۰۶). همچنین گزارش شده است که استروژن درمانی حاد در موش‌های ماده تراکم خارهای دندریتی سلول‌های شکنج دندانه‌ای را افزایش می‌دهد (۱۴۸). افزایش تراکم خارهای دندریتی هیپوکامپی احتمالاً اساس اثرات محافظت‌کنندگی عصبی استروژن و افزایش شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ می‌باشد (۹۱).

^۱Nucleus Basalis of Meynert

مطالعات بالینی نشان می‌دهد که استروژن خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش داده و شروع و پیشرفت این بیماری را به تاخیر می‌اندازد. همچنین گزارش شده است که تجویز استروژن در زنان پیش از یائسگی باعث بهبود در حافظه آنها می‌گردد (۳۲، ۱۴۶).

از طرف دیگر گزارشات متناقض هم در این زمینه وجود دارد. به عنوان مثال بیان شده است که درمان مزمن با استروژن در زنان یائسه ممکن است اختلال حافظه‌ای ایجاد شده در اثر التهاب عصبی مزمن مرتبط با بیماری آلزایمر را افزایش دهد (۸۹).

مطالعات زیادی نیز گزارش داده‌اند که استروژن اگزوزن و آندوژن حافظه مرجع را تخریب می‌نماید و یا اینکه اثری روی حافظه ندارند (۳۵).

همچنین گزارش شده است که استروژن درمانی موش‌های صحرایی ماده فاقد تخمدان در انتخاب بازوی درست در دستگاه ماز شعاعی^۲ اثری ندارد و حافظه مرجع را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد (۳۵).

بنابراین با توجه به گزارشات متعدد و بعضاً متناقض در مورد اثرات استروژن بر روی یادگیری و حافظه، همچنین به دلیل انجام کارهای تحقیقاتی موجود مبتنی بر اثر استروژن بر روی حافظه موش‌های سالم لذا در این کار پژوهشی اثر استروژن بر فرآیند حافظه در موش‌های آلزایمری شده (موش‌های بیمار) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

² Radial arm maze

۱-۱) یادگیری

ما همیشه در حال یادگیری هستیم و نه تنها مهارتی جدید یا موضوعی درسی را می‌آموزیم بلکه رشد هیجانی، تعامل اجتماعی، حتی رشد شخصیت هم با یادگیری حاصل می‌شود (۳). مفهوم یادگیری ساخته ذهن بشر است و یادگیری اشاره به توانایی‌های مجزا و ویژه‌ای ندارد. وقتی که یک موجود تجربه‌ای را به دست می‌آورد و این تجربه نحوه پاسخ‌دهی او را نسبت به محیط تغییر می‌دهد، گفته می‌شود یادگیری اتفاق افتاده است (۲).

یادگیری را می‌توان تغییرات سازشی نسبتاً پایدار در پتانسیل رفتاری که در نتیجه تجربه حاصل شده‌اند، تعریف کرد (۲۹، ۲۰).

حال به بررسی واژه‌های کلیدی موجود در این تعریف می‌پردازیم:

"تغییر": یادگیری به طور طبیعی خود فرآیند تغییر است. از سوی دیگر حافظه به طور طبیعی نشانه محصول این تغییر است.

"نسبتاً پایدار": این بیان که تغییر مذکور نسبتاً دایمی است از آن جهت وارد تعریف شده است که بتواند تغییرات موقتی خاصی که به عنوان یادگیری تلقی نمی‌شوند را از حوزه تعریف خارج کند. شخصی که مکرراً تکلیفی را انجام می‌دهد و نهایتاً خسته می‌شود، بازدهی‌اش دچار تغییر می‌شود و با استراحت کردن این فرد دوباره به سطح اجرایی خود بر می‌گردد.

"رفتاری": برای آنکه یادگیری مقوله‌ای قابل توجه باشد باید نوعی تظاهر خارجی یادگیری در رفتار فرد وجود داشته باشد. اگر فردی چیزی را فرا بگیرد اما آن مطلب به دلیل مخفی ماندن روی رفتار وی تاثیر نگذارد چگونه می‌توان به یاد گرفته شدن آن پی برد؟ رفتار شناسان نمی‌توانند محتویات ذهن آزمودنی‌های خود را ببینند آنها صرفاً می‌توانند رفتار را مشاهده کنند و از مشاهداتشان نتیجه‌گیری نمایند.

"قوه پتانسیل": هر چیزی که ما یاد می‌گیریم روی رفتار ما اثر نمی‌گذارد. یک فرد ممکن است نام شخص دیگری را یاد بگیرد اما هیچ موقعیتی برای استفاده از آن نداشته باشد. بنابراین محققان به دنبال ایجاد تغییرات خودبخود در رفتار نیستند بلکه فقط نیازمند تغییر بالقوه در رفتار هستند. پژوهشگران باید یک آزمون رفتاری را طوری طراحی کنند که پتانسیل مورد نظر آنها را آزمایش کند و نشان دهد که آیا یادگیری اتفاق افتاده است یا نه.

"تجربه": پتانسیل‌های رفتاری به دلایلی غیر از یادگیری نیز تغییر پیدا می‌کنند. وقتی سن ما افزایش پیدا می‌کند، بدن ما نیز تغییر پیدا می‌کند و پتانسیل ما برای رفتار عوض می‌شود. به همین شکل یک آسیب شدید ممکن است پتانسیل فرد برای نوع رفتار را به شدت تغییر دهد. عنوان تجربه از آن جهت انتخاب شده که آن دسته از تغییرات رفتاری را که مد نظر نظریه پرداز یادگیری است از آن دسته که مد نظر او نیست، جدا کند (۱۰، ۱۴۴، ۱۱۲).

۱-۲) انواع یادگیری

یادگیری را به سه گروه کلی یادگیری غیر ارتباطی^۱ یا ساده^۲، یادگیری ارتباطی^۳ و یادگیری پیچیده^۴ تقسیم می‌کنند. که هر کدام از آنها را می‌توان به گروه‌های زیر تقسیم کرد (۱۲۰):

- یادگیری غیر ارتباطی:

الف- عادت پذیری^۵

ب- حساس شدن^۶

- یادگیری ارتباطی:

الف- شرطی شدن کلاسیک^۷

ب- شرطی شدن وسیله‌ای^۸

ج- یادگیری یک نمونه (بیزاری از مزه)^۹

- یادگیری پیچیده:

الف- نقش پذیری^{۱۰}

ب- یادگیری نهفته^{۱۱}

ج- یادگیری مشاهده‌ای^{۱۲}

¹ Non associative Learning

² Simple Learning

³ Associative Learning

⁴ Complex Learning

⁵ Habitation

⁶ Sensitization

⁷ Classical conditioning

⁸ Instrumental conditioning

⁹ One-trial (Aversion)

¹⁰ Imprinting

¹¹ Latent Learning

¹² Observational Learning

۱-۲-۱) یادگیری غیر ارتباطی یا ساده

یادگیری غیرارتباطی نتیجه تغییرات عملکردی است که یک موجود زنده به دنبال اعمال محرک‌های تکراری و منفرد انجام می‌دهد (۲۴). از ویژگی‌های سلول عصبی این است که در طول یک تحریک یا بعد از آن تغییر می‌کند. مثلاً گیرنده‌های حسی سازش می‌یابند و با ادامه تحریک پاسخ آنها نسبت به محرک کاهش می‌یابد. تکرار تحریک در یک عصب حرکتی ممکن است منجر به پاسخ‌های قوی‌تر یا ضعیف‌تر از عضله گردد (۱۲۰). این نوع یادگیری شامل عادت کردن و حساس شدن می‌باشد که در حلزون دریایی (آپلیزیا) به طور مشخص مورد بررسی قرار گرفته است (۱۵۱).

۱-۲-۱-۱) عادت پذیری

ساده‌ترین نوع یادگیری است (۴۶، ۲۹، ۲۴، ۳). در این نوع یادگیری می‌آموزیم که از محرکی آشنا غافل باشیم بی‌آنکه پیامد ناگواری داشته باشد. مثل بی‌توجهی به تیک‌تیک ساعت (۳) به عبارتی عادت‌پذیری به کاهش پاسخ به یک محرک ضعیف، که به صورت پی‌درپی تکرار می‌گردد اطلاق می‌شود (۱۰۱، ۲۴).

در این حالت دستگاه عصبی به محرک‌های ثابت توجه نکرده و به شرایط متغیر اهمیت می‌دهد. این نوع سازگاری نوعی حافظه منفی است که باعث از بین رفتن پاسخ‌های مدارهای نورونی به وقایع مکرر بی‌اهمیت می‌شود (۶۰) و به تغییرات رفتاری بر می‌گردد که به موجود زنده اجازه می‌دهد یک محرک منفرد و بی‌اثر را نادیده بشمارد به شرط آنکه محرک در زمان‌های متوالی بصورت پی‌درپی و بدون آزار و اذیت حیوان اعمال گردد (۱۴۴).

در این نوع یادگیری حیوان ابتدا به یک محرک جدید یکسری رفلکس‌های جهت‌گیری شده پاسخ می‌دهد و وقتی که محرک تکرار می‌شود حیوان یاد می‌گیرد که آن را تشخیص دهد و اگر محرک هیچ پاداش و تنبیهی نداشته باشد حیوان یاد می‌گیرد که پاسخ خود را تضعیف کند (۴۶، ۲۹). در این یادگیری شکل‌پذیری سیناپسی^۱ و نیز اثربخشی بعضی ارتباطات سیناپسی تغییر می‌کند. یادگیری غیر ارتباطی در آپلیزیا نخستین بار با استفاده از سه رفلکس استفاده شد.

^۱ Synaptic plasticity

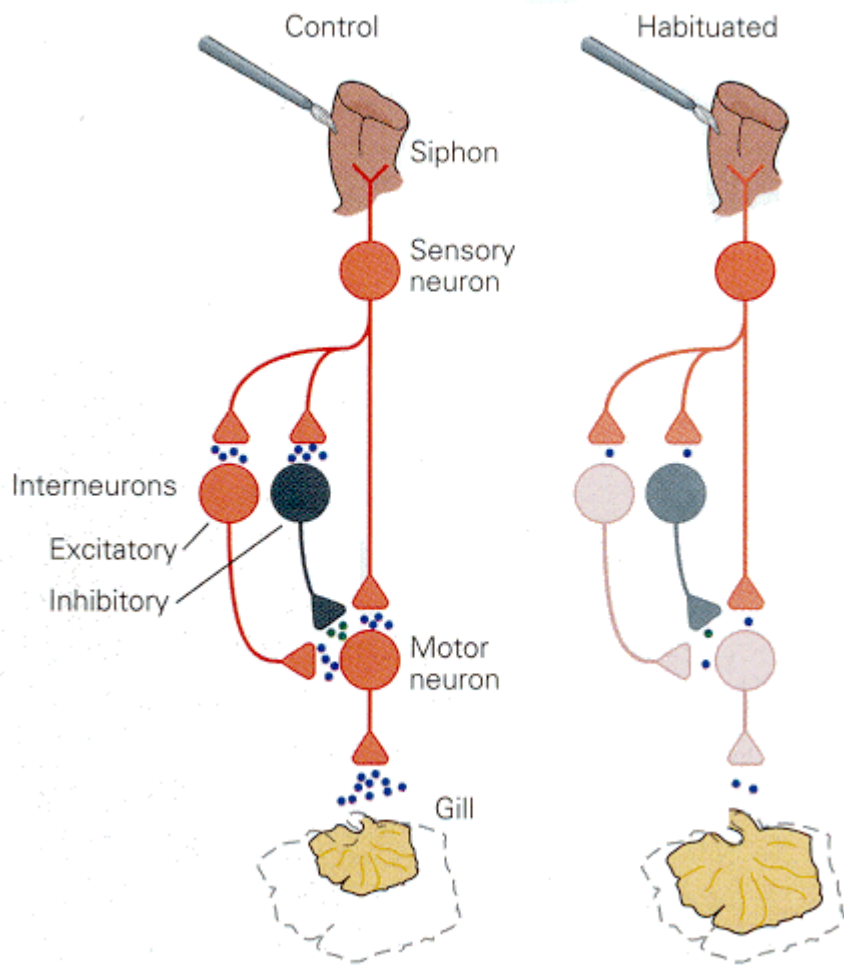
- ۱- رفلکس عقب کشیدن آبشش^۱ در پاسخ به تحریک سیفون^۲
- ۲- رفلکس عقب کشیدن در پاسخ به تحریک دم
- ۳- رفلکس عقب کشیدن سیفون در پاسخ به تحریک دم (۹۳)

۱-۲-۱-۱) مکانیسم سلولی و مولکولی عادت‌پذیری

اریک کندل^۳ و همکارانش تغییرات سلولی را که در حین پدیده عادت‌پذیری رخ می‌دهد با مطالعه رفلکس عقب کشیدن دفاعی سیفون و آبشش در آپلیزیا نشان دادند. دستگاه عصبی آپلیزیا از حدود ۲۰/۰۰۰ نورون تشکیل شده است. رفلکس عقب کشیدن آبشش توسط یک عقده عصبی^۴ که گانگلیون شکمی نامیده می‌شود، کنترل می‌شود شامل ۶ نورون حرکتی و ۲۴ نورون حسی می‌باشد (۷۵). برخی از نورون‌های حسی به طور مستقیم با نورون‌های حرکتی که سیناپس تحریکی دارند در تماس می‌باشند و بقیه به طور غیرمستقیم بواسطه نورون‌های بینابینی^۵ متصل شده‌اند (۸۳) (شکل ۱-۱).

در مطالعه رفلکس عقب کشیدن سیفون و آبشش به نشانه دفاع، محرک یک آب‌پاش بود که گیرنده‌های لامسه را در سیفون و آبشش فعال می‌کرد و منجر به رفلکس عقب کشیدن می‌شد (۹۴). تکرار تحریک سبب کاهش عمل عقب کشیدن سیفون می‌شد و عادت‌پذیری رخ می‌داد. در طی این عمل لمس ضعیف نورون‌های حسی سبب تحریک مستقیم نورون حرکتی می‌گردد که انقباض ماهیچه‌های آبشش را کنترل می‌کند. نورون حسی همچنین یک سیناپس تحریکی با نورون بینابینی برقرار می‌کند که به نوبه خود یک سیناپس تحریکی با نورون حرکتی دارد. بنابراین تحریک مستقیم و غیرمستقیم نورون حرکتی بواسطه نورون حسی منجر به تخلیه طولانی با فرکانس زیاد در نورون حرکتی شده و آبشش به سرعت و به طور کامل عقب کشیده می‌شود (۹۴).

۱. Gill
۲. Siphon
۳. Eric Kandel
۴. Ganglion
۵. Interneuron



شکل (۱-۱) مدارهای نورونی رفleks عقب کشیدن در آپلیزیا (۷۵)

تا زمانی که عادت‌پذیری رخ ندهد هر پتانسیل عمل در نورون حسی می‌تواند یک پتانسیل قوی در نورون حرکتی و رابط ایجاد نماید.

اما اگر تحریک تماسی به طور مکرر ادامه یابد عادت‌کردن رخ می‌دهد. زیرا پتانسیل‌های تحریکی بعدی در نورون حرکتی مرتباً کوچکتر از حد معمول شده و سرانجام به حدی می‌رسد که پتانسیل عمل در نورون پس‌سیناپسی تولید نمی‌شود.

در رفلکس عقب کشیدن آبشش، تکرار تحریک سیفون، سبب افزایش ورود کلسیم به پایانه عصبی حسی شده و در نتیجه منجر به غیرفعال‌سازی طولانی‌مدت کانال‌های کلسیمی نوع N می‌گردد و به دنبال آن ورود کلسیم به درون نورون کاهش می‌یابد (۸۳). لذا در تحریکات متوالی میانجی عصبی کمتری از نورون‌های حسی برای فعال کردن سیناپس نورون حرکتی آزاد می‌شود به دنبال آن نورون حرکتی کمتر فعال می‌شود و عقب کشیدن آبشش کمتر از حالت قبل اجرا می‌شود (۲۴).

کندل و همکارانش گزارش کردند که کاهش جریان کلسیم در نتیجه تحریک تکراری باعث کاهش ۵-هیدروکسی تریپتامین^۱ (سروتونین) (۵-HT) در نورون‌های حسی تحریک شده می‌گردد. سروتونین باعث تغییر در فعالیت دو پیامبر ثانویه پروتئین کیناز وابسته به cAMP (از طریق پروتئین کیناز A) و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم (از طریق پروتئین کیناز C) می‌شود. این پیامبران ثانویه باعث افزایش آزادسازی میانجی عصبی و پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی می‌گردند. پس در عادت کردن با کاهش سروتونین آزادسازی میانجی عصبی و پتانسیل تحریکی کاهش می‌یابد (۵).

۱-۲-۱ حساس شدن

حساس شدن تقویت یک پاسخ به دنبال یک محرک جدید است. در پدیده حساس‌شدن حیوان یاد می‌گیرد که نسبت به یک محرک ضعیف پاسخ شدیدتری نشان دهد. در این پدیده حیوان یک پدیده آزاردهنده را تجربه می‌کند و به آن محرک مثل یک خطر توجه می‌کند و سعی می‌کند از آن محرک دوری نماید (۲۴).

^۱ 5-Hydroxi triptamin

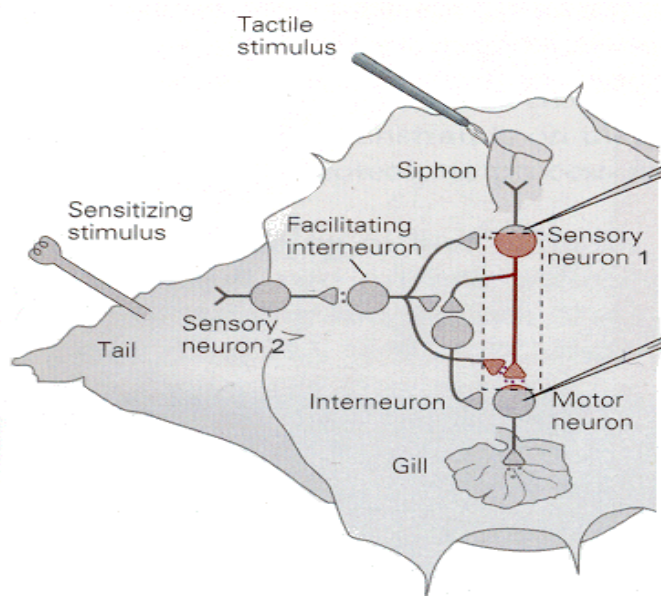
حساس شدن را می‌توان به عنوان عکس پدیده عادت‌پذیری تصور کرد. حساس شدن وابسته به محرک‌های متفاوتی است که باعث رفلکس در موجود می‌شود. در آپلیزیا اگر یک محرک قوی مضر^۱، در ناحیه دم اعمال شود، باعث افزایش در قدرت رفلکس عقب کشیدن می‌گردد و چنانچه به دنبال آن محرک ضعیفی اعمال گردد، همان رفلکس قوی را ایجاد می‌کند. پس حیوان به این محرک حساس شده و به این پدیده حساس شدن گفته می‌شود (۲۴).

۱-۲-۱-۲-۱ مکانیسم سلولی و مولکولی حساس شدن

به منظور بررسی مکانیسم حساس شدن، ابتدا مسیرهای نورونی دخیل در این فرآیند را بررسی می‌کنیم (شکل ۱-۲). سیناپس‌های تحریکی در مدار عقب کشیدن آبشش، ورودی تحریکی پیش‌سیناپسی از یک نورون بینابینی تسهیل کننده^۲ دریافت می‌کنند و این نورون بینابینی تسهیل کننده بواسطه تحریک اعمال شده به انتهای دم آپلیزیا فعال می‌شود. تسهیل در آزادسازی میانجی عصبی پایانه‌های حسی نورون‌های رابط که از بخش‌های مختلف نظیر دم، ورودی‌های خود را دریافت می‌کنند، باعث می‌شود که محرک‌های دردآور و مضر سبب ایجاد پتانسیل عمل در نورون بینابینی تسهیل کننده سروتونرژیک گردد. به این ترتیب پدیده تسهیل پیش‌سیناپسی در محل سیناپس‌های آکسواکسونیک این نورون‌های حسی سیفون و بافت هدفشان بوجود آمده و رفلکس عقب کشیدن آبشش در نتیجه لمس کردن سیفون انجام می‌شود (۸۳). در حساس شدن اثر انتقال سیناپسی افزایش می‌یابد و برای دقایق و یا ساعت‌ها دوام دارد. در حساس شدن مقدار میانجی آزاد شده توسط نورون حسی و نیز مقدار پیامبر ثانویه cAMP نورون پس‌سیناپسی افزایش می‌یابد (۲۴).

^۱ . Noxios stimulus

^۲ . Faciliatory interneuron



شکل (۱-۲) مدارهای نورونی دخیل در حساس شدن آپلیزیا (۷۵)

در این پدیده، آزاد شدن سروتونین (5-HT) از پایانه یک نورون رابط تسهیل کننده باعث فعال شدن دو نوع گیرنده متابوتروپیکی^۱ پایانه حسی نورون سیفون می شود. یکی از این گیرنده ها با پیامبر ثانویه cAMP همراه شده و باعث فعال شدن پروتئین کیناز A (PKA)^۲ می شود. PKA به نوبه خود کانال های پتاسیمی پایانه نورون حسی را فسفوریله کرده و منجر به کاهش خروج پتاسیم می شود و این کار باعث طولانی شدن پتانسیل عمل شده و کلسیم بیشتری وارد پایانه عصبی می شود (۹۴، ۸۳).

همچنین PKA انتقال وزیکول های ترشحی سیناپسی را از جایگاه ذخیره وزیکول های سیناپسی به جایگاه آزاد کننده وزیکول های سیناپسی افزایش می دهد (۹۴، ۸۳) (شکل ۱-۳).

^۱ . Metabotropic Receptor

^۲ . Protein kinase A

دومین گیرنده متابوتروپیکی سروتونین از طریق پیامبر ثانویه دی‌آسیل گلیسرول (DAG) عمل می‌کند. این میانجی باعث فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC)^۲ شده که منجر به افزایش جریان رو به داخل کلسیم می‌شود (۸۳).

۱-۲-۲) یادگیری ارتباطی

یادگیری ارتباطی عبارت است از تکوین یک پیوند تازه بین دو واقعه توسط انسان یا حیوان که اساسی‌ترین شکل یادگیری است (۹۴). یادگیری ارتباطی خود به دو نوع شرطی شدن کلاسیک^۳ و شرطی شدن عامل یا وسیله‌ای^۴ تقسیم‌بندی می‌شود (۹۴، ۸۳، ۲۴).

۱-۲-۲-۱) شرطی شدن کلاسیک

اولین بار پاولف^۵ با آزمایشات کلاسیکی که بر روی سگ انجام داد این نوع یادگیری را مطرح کرد. در این آزمایش یک زنگ کمی قبل از در اختیار گذاشتن غذا برای سگ‌ها به صدا در می‌آمد. به تدریج سگ به محض به صدا درآمدن زنگ، بزاق دهانش ترشح می‌شد. در این آزمایش سگ بین محرک غیرشرطی^۶ (US) (غذا) و یک محرک شرطی^۷ (CS) (صدای زنگ) ارتباط برقرار می‌کند. اگر صدای زنگ شنیده شود و غذایی در اختیار حیوان قرار داده نشود باز بزاق ترشح می‌شود که این حالت را «رفلکس شرطی^۸» می‌گویند (۱۲۰).

نوعی از شرطی شدن کلاسیک در آپلیزیا توسط کندل و همکارانش گزارش شده است. در این شرطی شدن، لمس ضعیف سیفون به عنوان محرک شرطی (CS) و شوک الکتریکی قوی به ناحیه دم به عنوان محرک غیرشرطی (US) همراه می‌شود. در صورت تکرار این عمل، آپلیزیا می‌آموزد که متعاقب لمس ضعیف سیفون آبشش خود را عقب بکشد (۱۲۰).

^۱ Di-Asyel Glycerol

^۲ . Protein kinAze C

^۳ . Classical conditioning

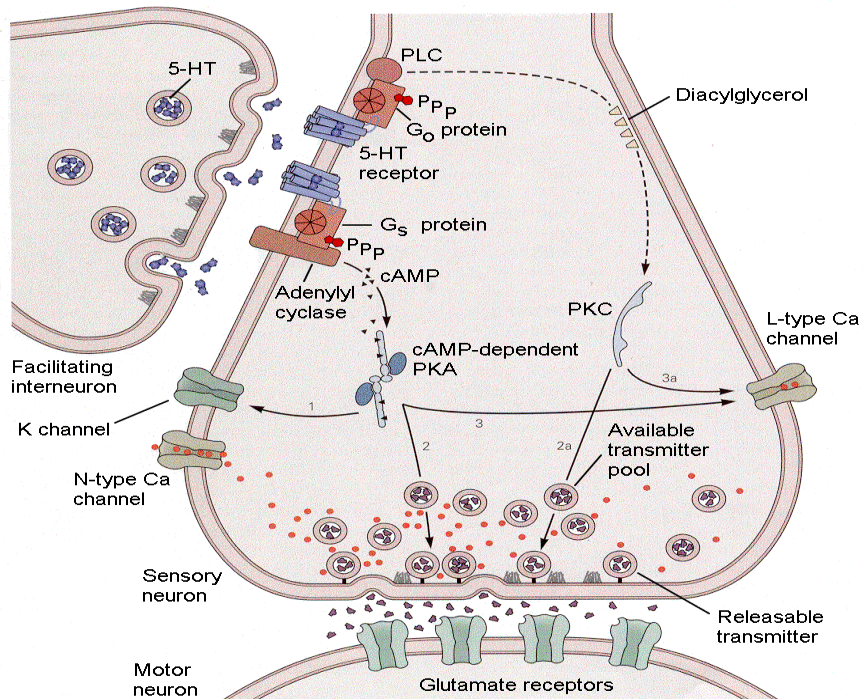
^۴ . Conditioning (Instrumental Con)

^۵ . Pavlov

^۶ . Unconditional Stimulus

^۷ Conditional stimulus

^۸ . Conditional reflex



شکل (۱-۳) تغییرات پیش سیناپسی مربوط به مکانیسم حساس شدن (۷۵)