

اللَّهُ
الرَّحْمَنُ
الرَّحِيمُ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
رساله دکتری

آقای فرشاد مرادپور رشته فیزیولوژی رساله دکتری خود را با عنوان « بررسی تاثیر اخته کردن بر تغییرات یادگیری و حافظه در دوره تکوین جنسی موش صحرائی نر و نقش گیرنده های NMDA و سیگما در این تغییرات : مطالعه رفتاری، مولکولی و الکتروفیزیولوژیک » در تاریخ ۱۳۹۲/۲/۱۱ ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر یعقوب فتح الهی	استاد راهنمای اصلی
	دکتر ناصر نقدی	استاد راهنمای دوم
	دکتر محمد جوان	استاد مشاور
	دکتر سعید سمنانیان	استاد ناظر
	دکتر علیرضا مانی	استاد ناظر
	دکتر مهیار جان احمدی	استاد ناظر
	دکتر علی رشیدی پور	استاد ناظر
	دکتر سعید جواد میر نجفی زاده	نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب فرهاد مرادپور دانشجوی رشته فیزیولوژی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۷ مقطع دکتری دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا
تاریخ

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

"کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی مشترک دکتر یعقوب فتح الهی و دکتر ناصر نقدی، مشاوره دکتر محمد جوان از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

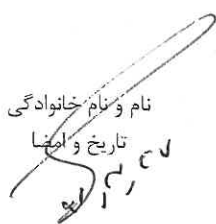
ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب فرهاد مرادپور دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع دکتری تخصصی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا





رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی تاثیر اخته کردن بر تغییرات یادگیری و حافظه در دوره تکوین جنسی موش صحرائی نر و نقش گیرنده‌های NMDA و سیگما در این تغییرات: مطالعه رفتاری، مولکولی و الکتروفیزیولوژیک

نگارش

فرشاد مرادپور

اساتید راهنما

دکتر یعقوب فتح‌الهی

دکتر ناصر نقدی

استاد مشاور

دکتر محمد جوان

۱۳۹۲

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر مهربانم،

همسر فداکارم،

و همه کسانی که در راه علم و دانش گام برمی‌دارند.

تشکر و قدردانی

با تشکر از دانشمند بزرگوار و استاد ارجمند جناب آقای دکتر فتح‌الهی که افتخار کسب دانش در محضر ایشان را داشتم.

با تشکر از استاد فرزانه، جناب آقای دکتر نقدی که سپاسگذار تمام زحمتهایشان هستم.

با تشکر از اساتید بزرگوار، آقایان دکتر سمنانیان، دکتر میرنجفی‌زاده، دکتر جوان و دکتر مانی که افتخار شاگردیشان را داشتم.

با تشکر از خانم چوپانی و خانم قرایلو که از همکاری با ایشان نصیب بردم.

با تشکر از تمام دوستانم در گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس و انستیتو پاستور که افتخار همراهی آنها را داشتم.

چکیده

بلوغ مرحله گذر از کودکی به بزرگسالی است که با بلوغ جنسی و افزایش سطح هورمون‌های جنسی همراه می‌باشد و به باروری فرد منجر می‌شود. بسیاری از کارکردهای شناختی و ساز و کارهای آنها در این مرحله رشد و نمو پیدا می‌کنند. همچنین سوء مصرف داروهای حاوی ترکیبات استروئیدی توسط جوانان به تغییر کارکردهای شناختی منجر می‌شود. لذا به منظور بررسی اثرات حذف منبع اصلی هورمون‌های جنسی بر یادگیری و حافظه و شکل پذیری سیناپسی ناحیه CA1 حیوانات در سن ۲۲ روزگی اخته شده، و یادگیری فضایی، انتقال و شکل پذیری سیناپسی در ناحیه CA1 و بیان ژن زیرواحدهای NR2A/B، گیرنده‌های NMDA و سیگما در سنین ۲۸، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزگی بررسی شد. اخته کردن در سن ۲۲ روزگی یادگیری فضایی را در اوایل بلوغ افزایش می‌دهد اما این اثر با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند. مهار گیرنده‌های NMDA در اوایل بلوغ یادگیری فضایی را مهار کرد، اما یادگیری گروه اخته در بزرگسالی تخریب نشد. مهار گیرنده‌های سیگما یادگیری را مهار کرد و اثر آن تحت تاثیر اختگی قرار نگرفت. میزان القاء fEPSP-LTP و PS-LTP در اوایل بلوغ به دنبال اخته کردن کاهش پیدا کرد، اما میزان fEPSP-LTP در بزرگسالی در گروه اخته و کنترل تفاوت نداشت. اخته کردن تعداد اسپایک‌های اضافی در بزرگسالی را افزایش داد. fEPSP-LTP و PS-LTP در بزرگسالی توسط AP5 مهار شدند و اخته کردن تاثیری نداشت. اما در اوایل بلوغ LTP کاملاً مهار نشد و اخته کردن اثر AP5 بر fEPSP-LTP را کاهش داد. در اواخر بلوغ اخته کردن اثر AP5 بر PS-LTP و fEPSP-LTP را کاهش داد. اثر اخته کردن بر میزان القاء PS-LTP در اوایل بلوغ در حضور مهار کننده گیرنده‌های سیگما (BDA047) خنثی شد. اخته کردن میزان بیان ژن سیگما در اوایل بلوغ را افزایش و در بزرگسالی کاهش داد، و میزان بیان ژن NR2A/B در بزرگسالی را افزایش داد. این مطالعه بیان می‌کند که هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ برای فعالیت طبیعی و نمو شبکه عصبی ناحیه CA1 ضروری است، و اختلال در سطح سرمی استروئیدها باعث تغییرات ماندگار در این ناحیه می‌شود. همچنین سطوح فیزیولوژیک هورمون‌های گنادی برای رشد و نمو طبیعی یادگیری و حافظه فضایی در دوران بلوغ لازم است.

کلمات کلیدی: بلوغ، تستوسترون، گیرنده‌های سیگما، NR2A، NR2B، LTP

فهرست مطالب

۱	فصل اول : مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....
۲	۱-۱ مقدمه.....
۴	۲-۱ حافظه.....
۵	۱-۲-۱ حافظه فضایی.....
۵	۱-۱-۲-۱ رویکرد خود محور.....
۵	۲-۱-۲-۱ رویکرد دگر محور.....
۷	۳-۱ هیپوکمپ.....
۷	۱-۳-۱ تاریخچه.....
۷	۲-۳-۱ آناتومی هیپوکمپ.....
۸	۱-۲-۳-۱ مسیر شافر کولترال.....
۹	۴-۱ ساز و کارهای یادگیری و حافظه.....
۹	۱-۴-۱ شکل پذیری سیناپسی.....
۹	۱-۱-۴-۱ LTP.....
۱۰	۲-۱-۴-۱ LTP القاء.....
۱۳	۵-۱ هورمون های استروئیدی.....
۱۸	۶-۱ ضرورت اجرای طرح.....
۲۰	فصل دوم: مواد و روش ها.....
۲۱	۱-۲ انتخاب حیوان.....
۲۱	۲-۲ جراحی.....
۲۱	۱-۲-۲ اورکیدکتومی.....
۲۲	۲-۲-۲ کانول گذاری مغز.....
۲۳	۳-۲ آزمون های رفتاری.....

۲۳ یادگیری احترازی غیر فعال
۲۳ ۱-۱-۳-۲ دستگاه شاتل باکس
۲۵ ۲-۴-۲ روش مطالعه در دستگاه ماز آبی موریس (MWM)
۲۵ ۱-۲-۴-۲ دستگاه ماز آبی موریس
۲۶ ۵-۲ مطالعه الکتروفیزیولوژی در مقاطع زنده هیپوکمپ
۲۶ ۱-۵-۲ مراحل تهیه برش بافتی و ثبت PS و fEPSP از ناحیه CA1
۲۸ ۲-۵-۲ پارامترهای قابل اندازه گیری پتانسیل میدانی
۲۹ ۶-۲ مطالعه مولکولی در سطح بیان ژن
۲۹ ۱-۶-۲ استخراج RNA
۳۰ ۲-۶-۲ بررسی غلظت و تعیین خلوص RNA استخراج شده با استفاده از اسپکتروفوتومتری
۳۰ ۳-۶-۲ ساختن cDNA از روی RNA استخراج شده و بررسی کمی بیان ژن
۳۰ ۱-۳-۶-۲ سنتز cDNA
۳۰ ۲-۳-۶-۲ بررسی کمی بیان ژن با استفاده از تکنیک Real-Time qPCR
۳۲ ۷-۲ هورمون شناسی
۳۲ ۱-۷-۲ خون گیری
۳۲ ۲-۷-۲ روش اندازه گیری سطح سرمی تستوسترون و کورتیکوسترون
۳۴ ۸-۲ روش تجزیه و تحلیل داده ها
۳۵ فصل سوم : نتایج و یافته ها
۳۶ ۱-۳ مطالعات رفتاری
۳۶ ۱-۱-۳ یادگیری اجتنابی غیر فعال
۳۶ ۱-۱-۱-۳ یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش های نابالغ و بالغ
۳۷ ۲-۱-۱-۳ بررسی اثر اخته کردن در سن ۲۲ روزگی بر یادگیری اجتنابی غیرفعال
۳۸ ۲-۱-۳ یادگیری و حافظه فضایی

۳۸	۱-۲-۱-۳ یادگیری فضایی در ماز آبی طی دوران بلوغ در موش های سالم.....
۴۰	۲-۲-۱-۳ بررسی اثر گنادکتومی پیش از بلوغ بر یادگیری و حافظه فضایی، موش های صحرایی نر
۴۷	۳-۱-۳ اثر درمان با تستوسترون بر یادگیری فضایی
۵۰	۴-۱-۳ بررسی اثر مهار گیرنده های NMDA و سیگما ۱ بر یادگیری فضایی
۵۰	۱-۴-۱-۳ آزمون سکوی پنهان.....
۵۷	۲-۴-۱-۳ سرعت شنا.....
۵۷	۵-۱-۳ اثر مهارکننده گیرنده های سیگما ۱ (BD1047) بر یادگیری فضایی
۵۸	۱-۵-۱-۳ آزمون سکوی پنهان.....
۶۳	۲-۵-۱-۳ سرعت.....
۶۳	۲-۳ مطالعات الکتروفیزیولوژیک.....
۶۴	۱-۲-۳ پاسخ سیناپسی پایه
۶۷	۲-۲-۳ LTP القاء.....
۷۳	۳-۲-۳ اثر مهارکننده گیرنده های NMDA بر LTP ناحیه CA1 هیپوکمپ موش های اخته.....
۷۸	۴-۲-۳ اثر مهار کننده گیرنده های سیگما ۱ بر LTP ناحیه CA1 هیپوکمپ موش های اخته.....
۸۱	۳-۳ مطالعات مولکولی.....
۸۶	۴-۳ هورمون شناسی
۸۸	۵-۳ وزن حیوان ها در گروه های مختلف.....
۸۹	فصل چهارم : بحث ، نتیجه گیری و پیشنهادها.....
۹۰	۱-۴ بحث.....
۱۰۱	۲-۴ استنباط
۱۰۳	۵-۴ پیشنهادها.....
۱۰۵	فهرست منابع
۱۱۳	چکیده انگلیسی.....

فهرست جداول

- جدول ۱-۲ ویژگی های پرایمرها ۳۱
- جدول ۱-۳ سرعت شنا ۴۵
- جدول ۶-۳ برنامه تزریق تستوسترون و حلال ۴۸
- جدول ۷-۳ میانگین شاخص زوج پالس برای پاسخ سیناپسی پایه و ۶۰ دقیقه بعد از اعمال HFS ۶۵
- جدول ۸-۳ تاثیر ماده AP5 بر القاء fEPSP-LTP در گروه های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه ۷۴
- جدول ۹-۳ تاثیر ماده AP5 بر القاء PS- LTP در گروه های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه ۷۶
- جدول ۱۰-۳ سطح سرمی تستوسترون بر حسب $\text{ng}/\mu\text{l}$ ۸۷
- جدول ۱۱-۳ سطح سرمی کورتیکوسترون بر حسب $\text{ng}/\mu\text{l}$ ۸۷
- جدول ۱۲-۳ وزن حیوان ها بر حسب گرم ۸۸

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۳. مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در ورود به اتاق تاریک (STL)..... ۳۷
- نمودار ۲-۳. میانگین مدت زمان (A) و مسافت (B) تا یافتن سکوی پنهان در ماز آبی برای موش های نر سالم در سنین مختلف..... ۴۰
- نمودار ۳-۳. روند تغییرات مدت زمان لازم برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی در گروه های اخته شده و شاهد ۲۸، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه..... ۴۲
- نمودار ۴-۳. روند تغییرات مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی در گروه های اخته شده و شاهد ۲۸، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه..... ۴۳
- نمودار ۵-۳. میانگین مدت و مسافت برای یافتن سکوی پنهان در سنین ۲۸، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزگی..... ۴۴
- نمودار ۶-۳. مدت زمان حضور در ربع دایره هدف..... ۴۶
- نمودار ۷-۳. مدت زمان یافتن سکوی آشکار..... ۴۷
- نمودار ۸-۳. اثر تزریق زیرجلدی تستوسترون به حیوانات اخته در گروه های ۳۵ (A,B,C) و ۶۰ روزه (D,E,F)..... ۴۹
- نمودار ۹-۳. اثر تزریق داخل هیپوکمپی AP5 بر مدت زمان یافتن سکوی پنهان..... ۵۳
- نمودار ۱۰-۳. اثر تزریق داخل هیپوکمپی AP5 بر مسافت..... ۵۶
- نمودار ۱۱-۳. بررسی تاثیر تزریق AP5 بر سرعت شنای حیوانات در گروه های مختلف..... ۵۷
- نمودار ۱۲-۳. تاثیر تزریق داخل هیپوکمپی مهارکننده گیرنده های سیگما ۱ (BD1047) بر مدت زمان یافتن سکوی پنهان..... ۶۰
- نمودار ۱۳-۳. تاثیر تزریق داخل هیپوکمپی مهارکننده گیرنده های سیگما ۱ (BD1047) بر مسافت..... ۶۲
- نمودار ۱۴-۳. بررسی تاثیر تزریق BD1047 بر سرعت شنای حیوان ها در گروه های مختلف..... ۶۳
- نمودار ۱۵-۳. مقایسه منحنی I/O در گروه های اخته و شاهد در سن های (A) ۲۸، (B) ۳۵، (C) ۴۵ و (D) ۶۰ روزه..... ۶۶
- نمودار ۱۶-۳. درصد تغییرات شیب (A) fEPSP و دامنه (D) PS در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های ۲۲ و ۶۰ روزه..... ۶۷
- نمودار ۱۷-۳. درصد تغییرات شیب fEPSP (A) و دامنه PS (D) در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های ۲۸ روزه شاهد و اخته..... ۶۹

نمودار ۳-۱۸. درصد تغییرات شیب (A) fEPSP و دامنه (D) PS در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۳۵ روزه در طول زمان..... ۷۰

نمودار ۳-۱۹. درصد تغییرات شیب (A) fEPSP و دامنه (D) PS در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های ۴۵ روزه شاهد و اخته در طول مدت زمان..... ۷۱

نمودار ۳-۲۰. درصد تغییرات شیب (A) fEPSP و دامنه (D) PS در ناحیه CA1 اسلایس های گرفته شده از هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۶۰ روزه در طول مدت زمان..... ۷۲

نمودار ۳-۲۱. درصد تغییرات شیب (A) fEPSP در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه در حضور مهارکننده گیرنده های NMDA، (AP5)..... ۷۵

نمودار ۳-۲۲. درصد تغییرات دامنه PS در ناحیه CA1 اسلایس های گرفته شده از هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه در حضور مهارکننده گیرنده های NMDA، (AP5)..... ۷۷

نمودار ۳-۲۳. درصد تغییرات دامنه fEPSP-LTP در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه در حضور مهارکننده گیرنده های سیگما ۱، BD1047..... ۷۹

نمودار ۳-۲۴. درصد تغییرات دامنه PS-LTP در ناحیه CA1 مقاطع هیپوکمپ موش های شاهد و اخته ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزه در حضور مهارکننده گیرنده های سیگما ۱، BD1047..... ۸۰

نمودار ۳-۲۵. تغییرات بیان ژنهای NR2A، NR2B و سیگما ۱ در دوران بلوغ..... ۸۳

نمودار ۳-۲۶. میزان تغییرات بیان ژن های NR2A/B و سیگما ۱ در گروه های اخته نسبت به گروه های شاهد..... ۸۴

نمودار ۳-۲۷. نسبت بیان ژن های NR2B/NR2A در گروه های اخته و شاهد..... ۸۵

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. دسته بندی سیستم حافظه..... ۶
- شکل ۲-۱. نمایش شماتیک شبکه نورونی هیپوکمپ..... ۸
- شکل ۳-۱. مسیر اثر استرادیول بر فعالیت آروماتاز ۱۶
- شکل ۴-۱. نقش فعالیت سیناپسی و صدمه عصبی در فعالیت آروماتاز ۱۸
- شکل ۱-۲. نمای شماتیک برش عرضی هیپوکمپ، محل قرار دادن الکترودها و نمونه ثبت های ناحیه جسم سلولی و دندریت ناحیه CA1 هیپوکمپ..... ۲۷
- شکل ۲-۲. نمایش شماتیک شاخص های اندازه گیری شده در ثبت های fEPSP و PS ۲۸

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات
گذشته

۱-۱ مقدمه

بلوغ^۱ و^۲ مرحله گذر از کودکی به بزرگسالی است. تغییرات سریع فیزیولوژیک و نیاز به ایفای نقش‌های جدید اجتماعی از ویژگی‌های مرحله بلوغ می‌باشد. این مرحله با بلوغ جنسی (Puberty) همزمان است. بلوغ جنسی به دوره‌ای از زندگی اطلاق می‌شود که طی آن فرد از مرحله ناباروری^۳ به مرحله باروری می‌رسد. علاوه بر بلوغ جنسی و تغییرات ظاهری، توانایی‌های شناختی نیز در این دوره تغییر می‌کنند و به سطح بزرگسالی می‌رسند و رفتارهای ویژه بزرگسالی به تدریج ظاهر می‌شوند، به عنوان مثال توانایی استدلال انتزاعی که از خصوصیات تفکر بزرگسالی است بعد از بلوغ ایجاد می‌شود [۱]. اما نشانه‌های از محدودیت در کنترل شناختی وجود دارد، به عنوان مثال نوجوانان به اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی و اختلالات خلقی مستعد می‌باشند [۲].

عوامل و مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند در دوران بلوغ باعث رشد و رسیدن عملکرد شناختی به سطح بزرگسالی شوند. یکی از مهمترین تغییراتی که در اوایل بلوغ اتفاق می‌افتد و باعث تغییرات زیادی در قیافه و عملکرد جنسی می‌شود، رسیده شدن بیضه‌ها و افزایش سطوح استروئیدهای جنسی در خون می‌باشد. با توجه به حضور گیرنده‌های آندروژنی و استروژنی در مراکز کنترل عملکردهای شناختی مانند هیپوکمپ، آمیگدال، قشر فرونتال و غیره، می‌توان انتظار داشت حداقل بخشی از تغییرات شناختی که در دوران بلوغ ایجاد می‌شود، وابسته به افزایش سطح پلاسمایی استروئیدها باشد.

¹ Adolescence

^۲ ما در این مطالعه واژه بلوغ را مترادف با Adolescence و واژه بلوغ جنسی را مترادف با Puberty در نظر گرفته‌ایم.

³ Reproductive immaturity

به دنبال مدل پیشنهادی فونیکس و همکاران در سال ۱۹۵۹، اثرات هورمون‌های جنسی اغلب به عنوان اثرات اولیه سازماندهنده^۱ در دوره جنینی و نوزادی و اثرات ثانویه فعال‌کننده^۲ در ادامه زندگی، تقسیم بندی می‌شوند [۳، ۴]. اگرچه تفاوت‌های زیادی در اصول دسته‌بندی، شامل روش‌های تعیین جنسیت، زمان‌بندی و تعداد وقایع سازماندهنده، تفاوت میان دو جنس و هورمون استروئیدی موثر، وجود دارد، این مدل به عنوان الگوی ارزشمند مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴]. آرنولد و همکاران پیشنهاد کردند که تمیز بین اثرات سازماندهنده و فعال‌کننده هورمون‌های جنسی همواره کاملاً روشن نیست و امکان بروز اثر سازماندهنده، تنها به اوایل تولد محدود نمی‌شود [۵]. اسکات و همکاران بحث کرده‌اند که رشد و نمو رفتاری در دوره‌های تغییرات سریع نمو اتفاق می‌افتد و مرحله بلوغ یکی از مراحل حساس رشد و نمو است. بنابراین اصلاح مهمی که در فرضیه فونیکس ایجاد شده، این است که هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ اثرات سازماندهنده دارند و تغییراتی که در اثر تغییر سطح هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ ایجاد می‌شوند، به دوره بزرگسالی تسری می‌یابند [۶].

بررسی اثر اخته کردن پیش از بلوغ بر رفتارهای جنسی، پرخاشگرانه و Flank-Marking نشان می‌دهد که این رفتارها در عدم حضور هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ، کاهش پیدا می‌کنند [۷-۹]. به عبارت دیگر هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ باعث افزایش اثر فعال‌کنندگی آنها در بزرگسالی می‌شود که این اثر مشابه اثر تستوسترون در دوره نوزادی می‌باشد. آزمایشگاه‌های دیگر، شواهد مشابهی از اثر سازماندهندگی هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ بر رفتارهای مانند نشانه گذاری قلمرو توسط Tree shrews^۴ [۱۰] و رفتار پرخاشگرانه در موش نر گزارش کرده‌اند [۱۱، ۱۲].

هورمون‌های استروئیدی در دوران جنینی و نوزادی رشد جسم سلولی و دندریته‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ را تنظیم می‌کند و بر توانایی یادگیری فضایی تاثیر می‌گذارد [۱۳]. استروئیدها با

¹ Organizational

² Activational

³ Flank marking is a scent marking behavior involved in olfactory communication, in which scent from the flank (presumably from the flank sebaceous glands, Ebling 1963) is rubbed onto objects in the environment. Typically, the rat leans sideways into a vertical structure (like a wall or the edge of a burrow entrance) and pushes its side against the surface while pulling itself forward. Males flank mark more than females. Flank marking tends to be performed in familiar environments (Peden and Timberlake 1990).

⁴Small mammals native to the tropical forests of Southeast Asia

اثرات غیر ژنومیک فعالیت سلولی و شکل‌پذیری سیناپسی را تغییر می‌دهند. استروژن‌ها، آندروژن‌ها و پروژسترون بر فعالیت الکتروفیزیولوژیک هیپوکمپ تاثیر می‌گذارند که در این رابطه اثر استرادیول تحریکی، اثر پروژسترون مهاری است، اما اثرات تستوسترون به خوبی روشن نمی‌باشد [۱۴]. اثرات تحریکی استرادیول ناشی از افزایش جریان‌های یونی گیرنده‌های NMDA و AMPA^۱ می‌باشد [۱۵] و اثر مهاری پروژسترون ممکن است، از طریق گیرنده‌های GABA_A^۲ اعمال شود [۱۶]. تستوسترون با اثر بر گیرنده‌های آندروژنی و یا بعد از تبدیل به استرادیول بر یادگیری فضایی اثر می‌گذارد [۱۷، ۱۸]. به منظور بررسی نمو توان یادگیری و حافظه فضایی در غیاب هورمون‌های جنسی در دوره بلوغ، در این مطالعه موش‌های صحرایی نر در سن ۲۲ روزگی (Pre-adolescence) اخته و حافظه فضایی در ماز آبی، تغییرات الکتروفیزیولوژیک و مولکولی هیپوکامپ را در سنین ۲۸، ۳۵، ۴۵ و ۶۰ روزگی بررسی شده است و بدین ترتیب به بررسی اثر حذف هورمون‌های جنسی بر حافظه فضایی در دوران بلوغ و سازو کارمحتمل آن پرداخته است.

۱-۲ حافظه

حافظه یک شبکه پیچیده عملکردهای مغزی برای مدیریت اطلاعات است. پس حافظه را باید به عنوان سازمان حافظه تعریف کرد. پس حافظه سازمان عملکردی است که به منظور دسته بندی، کدگذاری، ذخیره و بازخوانی اطلاعات کار می‌کند. به طور کلی حافظه را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم بندی کرد: ۱- حافظه صریح^۳ به حافظه‌ای اطلاق می‌شود که به صورت کلامی بیان می‌شود. ۲- حافظه رویه‌ای^۴ یا غیر صریح که در ارتباط با مهارت‌های حرکتی و ادراکی می‌باشد و نمی‌توان آن را به صورت کلامی منتقل کرد. همچنین حافظه، به حافظه کوتاه و بلند مدت هم تقسیم می‌شود (شکل ۱-۱) [۱۹].

^۱ α-amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionic acid

^۲ Gamma-aminobutyric acid

^۳ Declarative

^۴ Procedural

۱-۲-۱ حافظه فضایی

حافظه فضایی دقیقاً در یک دسته از دستجات یاد و یادگیری قرار دادنی نیست. حافظه فضایی در واقع شامل جنبه‌های از حافظه رویه‌ای، صریح و هر دو حافظه کوتاه مدت و بلند مدت را شامل می‌شود [۲۰، ۲۱]. حافظه فضایی با رفتار جستجوگرانه کسب می‌شود و به عنوان عملکردی از مغز که مسئول شناخت کدگذاری، ذخیره و بازخوانی اطلاعات فضایی در مورد چیدمان اشیاء یا مسیرهای ویژه است، تعریف می‌شود [۲۲].

مفهوم فضا حداقل دارای دو جنبه است: ۱- فضای شخصی که شامل محل اندام و محرک‌های وارد شده به بدن فرد می‌باشد و ۲- فضایی خارجی. اطلاعات این منابع در دو فرایند زیر دسته‌بندی و استفاده می‌شوند: ۱- خود محور^۱ و ۲- دگر محور^۲

۱-۱-۲-۱ رویکرد خود محور

این استراتژی بر اساس نشانه‌های بدنی می‌باشد، بنابراین به نشانه‌های فضایی وابسته نیست. وقتی که از این فرایند استفاده می‌شود، فرد خود را مرجع در نظر می‌گیرد و جایگاه سایر اشیاء را نسبت به جایگاه خود در فضا تعریف می‌کند، مثلاً وقتی می‌گوییم در جهت عقربه‌های ساعت، یا مدت زمانیکه از راست، چپ، پشت سر و روبه رو صحبت می‌کنیم، جایگاه سایر اشیاء یا اشخاص را نسبت به خود تعریف کرده‌ایم.

۲-۱-۲-۱ رویکرد دگر محور

این استراتژی به مشاهده‌های فضایی وابسته است. وقتی از این استراتژی استفاده می‌شود فرد جایگاه شیء مورد نظر را در ارتباط با وضعیت فضایی نشانه‌های اطراف تعیین می‌کند. به بیان دیگر

¹ Egocentric

² Allocentric