

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه خوارزمی

دانشکده علوم زیستی

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته فیزیولوژی جانوری

عنوان:

بررسی سیستم سروتونرژیک (گیرنده ۱و ۲) هیپوکامپ پستی (CA1)

در حافظه القا شده توسط هارمان در موش کوچک آزمایشگاهی نر

نژاد NMRI

اساتید راهنما:

دکتر شهربانو عریان و دکتر محمدرضا زرین دست

استاد مشاور:

دکتر محمد ناصحی

نگارش:

فاطمه قدیمی

بهمن ۱۳۹۱

## تقدیر و تشکر

سپاس و ستایش آفریدگاری که آثار قدرت و حکمت او در تمام موجودات نمایان است. پرودگاری که خویش را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و در سایه معلمان دلسوز بهره ای از این بی کران، نصیبان کرد. بر خود لازم می دانم از خانم دکتر عریان استاد گرانمایه ام که با مساعدت های بی شائبه خویش راه گشای اینجانب بودند و همچنین از راهبانی های آقای دکتر زرین دست و آقای دکتر ناصحی استادی فریخته و فرزانه ام که از وجودشان بهره با بردم کمال تشکر را داشته باشم.

از خانم دکتر آذنی که زحمات داوری پایان نامه را متقبل شدند سپاسگزارم. از خانواده عزیزم به خاطر مهربانی و دستان پر مهرشان کمال تشکر را دارم و از تمام دوستان و همراهان این دوره از زندگی ام صمیمانه سپاسگزاری می کنم.

## تقدیم

پرودگار رابی ساکرم که از روی کرم خانواده ای نصیم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیسایم و از آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه علم و دانش تلاش نمایم. به خصوص پدر و مادری که بودندشان تاج افتخاری است بر سرم و نشان دلیلی است بر بودنم، آموزگاری که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند. حال این برگ سبزی است تحفه درویش...

تقدیم به چشمه جوشان عطا، پدرم که همچون کوهی استوار، حامی من در زندگی است

تقدیم به سنگ صبور دلم، مادرم که الفبای زندگی به من آموخت

تقدیم به شهر امیدم، خواهرم که امید بخش جانم است

و تقدیم به جلوه وقار و کمال، برادرم که وجودش مایه شادی من است.

آلکالوئید بتاکربولین‌ها مانند هارمان به صورت طبیعی در زنجیره غذایی انسان وجود دارد. هارمان در برگ توتون موجود می‌باشد و همچنین در مبتلایان به پارکینسون، هارمان موجود در خون افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر، اثرات سیستم سروتونرژیک هیپوکامپ پشتی بر حافظه ایجاد شده توسط هارمان مورد بررسی قرار گرفت.

در این آزمایشات، موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI، با وزن ۲۰-۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفته در این تجارب تزریق پیش از آموزش هارمان (12mg/kg)، تشکیل حافظه را کاهش می‌دهد در حالی که تزریق 8 , 4 mg/kg از هارمان به صورت معناداری حافظه را تغییر نمی‌دهد. تزریق (آگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub>) CP94253 hydrochloride، به صورت درون مغزی، در دوز 0.05ng/mouse بر تشکیل حافظه، بی‌اثر است. تزریق آنتاگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub> (GR127935 hydrochloride) در دوز 0.05 ng/mouse بر تشکیل حافظه تاثیر ندارد. تزریق همزمان آگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub>، در 0.05ng/mouse، و هارمان با دوزهای مختلف، نشان می‌دهد، تخریب ناشی از هارمان توسط آگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub> برمی‌گردد. تزریق همزمان آنتاگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub>، به صورت درون مغزی، در دوز 0.05ng/mouse، و هارمان با دوزهای مختلف، نشان می‌دهد، آنتاگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub> در تشکیل حافظه ناشی از هارمان، بی‌اثر است. تزریق آگونیست 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub>،  $\alpha$ -methyl-5 hydroxy tryptamine، maleate، به صورت درون مغزی، در دوز 0.5ng/mouse بر تشکیل حافظه، بی‌اثر است. تزریق آنتاگونیست 5-HT<sub>2</sub> (Cinancerine hydrochloride) در 0.05 ng/mouse بر تشکیل حافظه تاثیر ندارد. تزریق همزمان آگونیست 5-HT<sub>2A/2B/2D</sub>، در دوز بی‌اثر و هارمان با دوزهای مختلف، نشان می‌دهد، تخریب ناشی از هارمان توسط آگونیست 5-HT<sub>1B/1D</sub> برمی‌گردد. تزریق همزمان آنتاگونیست 5-HT<sub>2</sub>، به صورت درون مغزی، در دوز 0.05ng/mouse و هارمان با دوزهای مختلف (به صورت درون صفاقی)، نشان می‌دهد، آنتاگونیست 5-HT<sub>2</sub>، تخریب حافظه ناشی از هارمان را برمی‌گرداند. با توجه به یافته‌های فوق می‌توان نتیجه گرفت، که سیستم سروتونرژیک در تشکیل حافظه، با هارمان برهمکنش می‌دهند.

کلید واژه‌ها: هارمان، سروتونین، CA<sub>1</sub>، حافظه اجتناب مهاری، موش کوچک آزمایشگاهی.

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- حافظه	۱
۱-۲- نواحی مغزی درگیر در حافظه	۱
۱-۳- سیستم لیمبیک	۲
۱-۳-۱- هیپوکامپ	۳
۱-۳-۲- ناحیه CA1	۷
۱-۴- هیپوکامپ و یادگیری	۸
۱-۵- مکانیسم مولکولی تشکیل حافظه در هیپوکامپ	۸
۱-۶- شکل پذیری و اساس سلولی حافظه	۹
۱-۶-۱- حافظه کوتاه مدت و بلندمدت	۱۰
۱-۶-۲- مکانیسم مولکولی حافظه کوتاه مدت	۱۱
۱-۶-۳- مکانیسم مولکولی القاء و حفظ LTP	۱۱
۱-۷- مکانیسم تضعیف طولانی مدت (LTD)	۱۳
۱-۸- مراحل شکل‌گیری حافظه	۱۳
۱-۹- هارمان	۱۴
۱-۹-۱- اثر ضد سرطانی هارمان	۱۵
۱-۹-۲- مقدار هارمان در چندین ترکیب	۱۵
۱-۹-۳- اثرات بیوشیمیایی بتاکربولین‌ها	۱۶
۱-۹-۴- برهمکنش بتاکربولین‌ها با آنزیم‌های مختلف	۱۶
۱-۹-۵- برهمکنش بتاکربولین‌ها با گیرنده‌ها	۱۷
۱-۹-۶- فعالیت ضد انگلی و ضد ویروسی بتاکربولین‌ها	۱۸

- ۱۸-۹-۷- دیگر اثرات بتاکربولین ها ..... ۱۸
- ۱۸-۹-۸- اثر هارمان بر انتقال دهنده های عصبی ..... ۱۸
- ۱-۱۰- مونو آمین اکسیداز ..... ۱۸
- ۱-۱۱- گیرنده های ایمیدازولینی ..... ۱۹
- ۱-۱۲- سروتونین ..... ۲۰
- ۱-۱۲-۱- بیوسنتز سروتونین ..... ۲۰
- ۱-۱۲-۲- آزاد شدن سروتونین ..... ۲۱
- ۱-۱۲-۳- بسته بندی و زیکول های سروتونینی ..... ۲۱
- ۱-۱۲-۴- باز جذب سروتونین ..... ۲۲
- ۱-۱۲-۵- تجزیه سروتونین ..... ۲۲
- ۱-۱۳- ویژگی های اصلی سیستم سروتونرژیک در مغز پستانداران ..... ۲۳
- ۱-۱۴- نقش سروتونین در سیستم عصبی ..... ۲۶
- ۱-۱۵- ارسال آکسون های سروتونرژیک به ساختارهای لیمبیک ..... ۲۷
- ۱-۱۶- عصبدهی سروتونرژیک هیپوکامپ ..... ۲۸
- ۱-۱۷- گیرنده های 5-HT ..... ۳۰
- ۱-۱۷-۱- گیرنده 5-HT<sub>1A</sub> ..... ۳۰
- ۱-۱۷-۲- گیرنده 5-HT<sub>1B</sub> ..... ۳۱
- ۱-۱۸- گیرنده های 5-HT<sub>2</sub> ..... ۳۲

## فصل دوم: مواد و روش ها

- ۲-۱- حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگهداری آنها ..... ۳۵
- ۲-۲- وسایل و دستگاه های مورد نیاز ..... ۳۵
- ۲-۳- مواد و داروهای مورد نیاز ..... ۳۶
- ۲-۴- روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه CA<sub>1</sub> هیپوکامپ پستی ..... ۳۷
- ۲-۵- مواد روش تزریق دارو به درون مغز و داروهای مورد نیاز ..... ۴۲

- ۴۳-۲-۶- بررسی صحت محل کانول گذاری ..... ۴۳
- ۴۴-۲-۷- تست رفتاری ..... ۴۴
- ۴۴-۲-۸- گروه‌های آزمایشی ..... ۴۴

### فصل سوم: نتایج

- ۴۹-۳-۱- اثر تزریق هارمان بر روی حافظه ..... ۴۹
- ۵۰-۳-۲- اثر تزریق CP 94253 hydrochloride بر حافظه ..... ۵۰
- ۵۱-۳-۳- اثر تزریق GR127935hydrochloride بر حافظه ..... ۵۱
- ۵۳-۳-۴- اثر CP 94253 hydrochloride بر حافظه تخریب شده توسط هارمان و بررسی تداخل این دو در ایجاد حافظه ..... ۵۳
- ۵۳-۳-۵- اثر GR127935hydrochloride بر حافظه تخریب شده توسط هارمان و بررسی تداخل این دو در ایجاد حافظه ..... ۵۳
- ۵۶-۳-۶- اثر تزریق  $\alpha$ -methyl-5 hydroxytryptamine maleate بر حافظه ..... ۵۶
- ۵۶-۳-۷- اثر تزریق Cinancerine hydrochloride بر حافظه ..... ۵۶
- ۵۸-۳-۸- اثر  $\alpha$ -methyl-5 hydroxytryptaminemaleat بر حافظه تخریب شده توسط هارمان و بررسی تداخل این دو در ایجاد حافظه ..... ۵۸
- ۵۸-۳-۹- اثر تزریق Cinancerine hydrochloride بر حافظه تخریب شده توسط هارمان و بررسی تداخل این دو در ایجاد حافظه ..... ۵۸

### فصل چهارم: بحث

- ۶۲- بحث ..... ۶۲
- ۷۲- پیشنهادات ..... ۷۲
- ۷۴- منابع ..... ۷۴
- ۸۲- چکیده انگلیسی ..... ۸۲



## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱- اجزای تشکیل دهنده سیستم لیمبیک ..... ۳
- شکل ۱-۲- تشکیلات هیپوکامپ ..... ۴
- شکل ۱-۳- مداربندی نورونی هیپوکامپ ..... ۶
- شکل ۱-۴- ارتباطات داخلی و خارجی هیپوکامپ ..... ۷
- شکل ۱-۵- نمایی از جسم هیپوکامپ ..... ۸
- شکل ۱-۶- مکانیسم مولکولی تشکیل حافظه کوتاه مدت و بلند مدت ..... ۱۳
- شکل ۱-۷- ساختار بتاکربولین های ساده ..... ۱۵
- شکل ۱-۸- مراحل سنتز سروتونین ..... ۲۰
- شکل ۱-۹- مراحل آزاد سازی و بسته بندی و بازجذب و تجزیه سروتونین ..... ۲۲
- شکل ۱-۱۰- گیرنده های سروتونینی در نواحی مختلف ..... ۲۴
- شکل ۱-۱۱- شکل گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> ..... ۲۵
- شکل ۱-۱۲- عصب دهی سروتونرژیک مغز رت ..... ۲۷
- شکل ۱-۱۳- نقش گیرنده های سروتونینی در آزاد شدن نوروترانسمیترهای دیگر ..... ۲۸
- شکل ۱-۱۴- انتقال سیگنال گیرنده سروتونینی ..... ۳۳
- شکل ۲-۱- دستگاه استرئوتاکسی ..... ۳۸
- شکل ۲-۲- قرار گرفتن حیوان در دستگاه استرئوتاکسی ..... ۳۹
- شکل ۲-۳- تعیین محل نقطه برگما ..... ۳۹
- شکل ۲-۴- مشخص نمودن محل قرارگیری کانول های راهنما ..... ۴۰
- شکل ۲-۴- علامت گذاری ناحیه CA<sub>1</sub> هیپوکامپ ..... ۴۰
- شکل ۲-۵- سوراخ کردن نقاط مورد نظر با مته ..... ۴۱
- شکل ۲-۶- قرارگیری کانول در ناحیه مورد نظر ..... ۴۱
- شکل ۲-۷- تثبیت کانول روی جمجمه ..... ۴۲

## فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۱- مناطق مغزی که گیرنده های 5-HT در آن وجود دارد ..... ۲۸

جدول ۲-۱- خانواده گیرنده‌های سروتونین جدول ..... ۲۹

# فصل اول:

## مقدمه

## فصل اول: مقدمه

رفتار نتیجه برهمکنش بین ژنها و محیط است. در انسان مهمترین مکانیسم هایی که توسط آن محیط ، رفتار را تغییر می دهد، حافظه و یادگیری است. بدون تردید یادگیری از مهمترین فرایندهای سیستم عصبی مرکزی می باشد. یادگیری یک رویداد سیناپسی است و نتیجه تغییرات در رفتار بوده و ناشی از تجربه است. ساده ترین یادگیری را می توان در تک سلولی ها مشاهده کرد و عالی ترین آن در انسان سبب تمایز وی از سایر موجودات می شود. از آنجایی که یادگیری در رابطه با محرک و پاسخ است فرایند حسی اهمیت زیادی در یادگیری دارد.

### ۱-۱- حافظه<sup>۱</sup>

حافظه و یادگیری<sup>۲</sup> ارتباط تنگاتنگی با یکدیگر دارند. یادگیری توانایی ذخیره و به یاد آوری تجارب گذشته است و مرکزی برای عملکردهای شناختی است. یادگیری جزء مهمترین رفتارهاست مطالعه یادگیری برای فهم رفتارهای طبیعی و اختلالات رفتاری اهمیت دارد (Bahuleyan and Singh 2012).

### ۱-۲- نواحی درگیر در ایجاد حافظه

مطالعات نشان می دهد که بخش هایی از لوب گیجگاهی میانی از جمله نواحی هیپوکامپ<sup>۳</sup> و آمیگدال<sup>۴</sup> در پردازش و ذخیره اطلاعات نقش مهمی دارند. تشکیلات هیپوکامپی و آمیگدال دو ساختاری هستند که با داشتن مدارهای نورونی مشخص دو عمل مهم سیستم لیمبیک را میانجی گری می کنند:

الف. حافظه و یادگیری

ب. هیجان

مدارهای نورونی هیپوکامپ در تثبیت حافظه اخباری نقش مهمی دارد. مدارهای نورونی آمیگدال بیشتر در هیجان نقش دارد. سیستم های مختلف مغز از جمله گلوتاماترژیک، اوپیوئیدرژیک، کولینرژیک، دوپامینرژیک و

---

1 Memory

2. Learning

3. Hippocampus

4. Amigdala

سروتونرژیک در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و آمیگدال نقش مهمی در فرایند یادگیری و حافظه دارند.

مناطق مغزی متعددی در فرایند حافظه دخالت دارند، که عبارتند از: هیپوکامپ، آمیگدال، مخچه، قشر جلو پیشانی، قشر انتورینال<sup>۱</sup>، تالاموس، بخش‌های میانی لوب گیجگاهی، استریاتوم<sup>۲</sup>، کورتکس مغزی و نئوکورتکس. هیپوکامپ در این بین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (Bloom et al., 2001).

### ۳-۱- سیستم لیمبیک:

درون مغز چندین توده بزرگ از هسته‌ها و ساختارهای لیمبیک وجود دارند که در کنترل و میانجی‌گری رفتارهایی مانند یادگیری، حافظه، اضطراب، رویا، دقت، هوشیاری، ادراک، رفتارهای هیجانی، انگیزشی، جنسی و اجتماعی دخالت دارند. سیستم لیمبیک از دو بخش قشری و زیر قشری ساخته شده است. ساختمان زیر قشری آن شامل سپتوم، ناحیه کنار بویایی<sup>۳</sup>، هسته قدامی تالاموس و قسمت‌هایی از عقده‌های قاعده‌ای، هیپوکامپ و آمیگدال است. بخش قشری لیمبیک شامل حلقه‌ای از قشر مخ به شکل حرف C است. این بخش از نواحی اوربیتوفرونال<sup>۴</sup>، شکنج زیر پینه‌ای<sup>۵</sup>، شکنج سینگولیت<sup>۶</sup>، شکنج پاراهیپوکامپ<sup>۷</sup> و قلاب<sup>۸</sup> ساخته شده است. ساختار اصلی لیمبیک شامل هیپوکامپ، سپتوم و آمیگدال است که آوران‌هایی از آنها به سیستم اتونوم، اندوکرینی و حسی رفته و آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند به جز سینگولیت که از پنج لایه تشکیل شده است، هیپوتالاموس، آمیگدال، هیپوکامپ و هسته‌های تیغه‌ای از سه لایه تشکیل شده‌اند (شکل ۱-۱) (Joseph 2000).

---

1. enthorinal cortex

2. striatum

3. Paraolfactory area

4. Orbitofrontal cortex

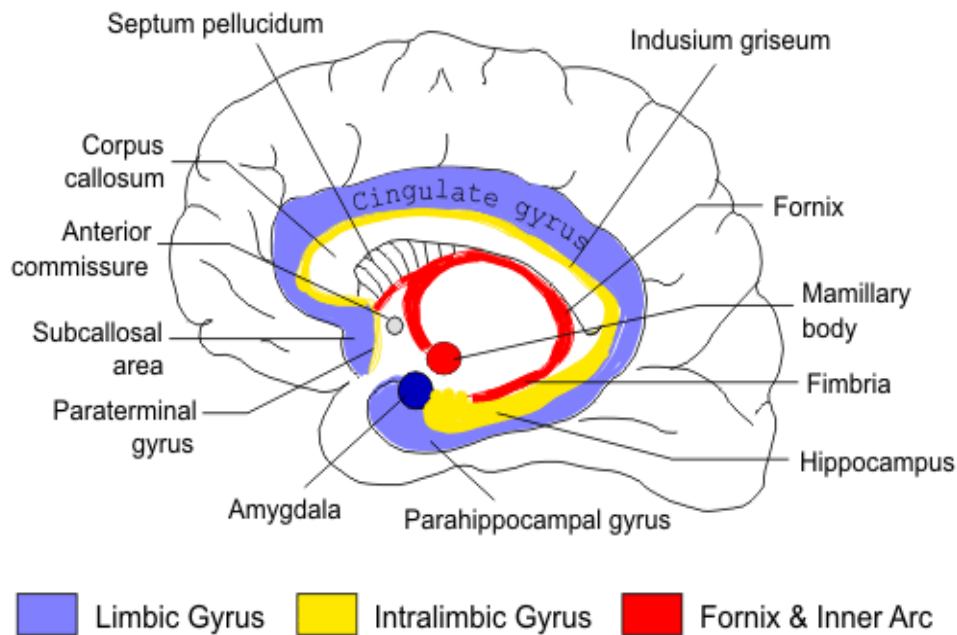
5. Subcallosal gyrus

6. Cingulate gyrus

7. Parahippocampal gyrus

8. Uncus

# The Limbic System

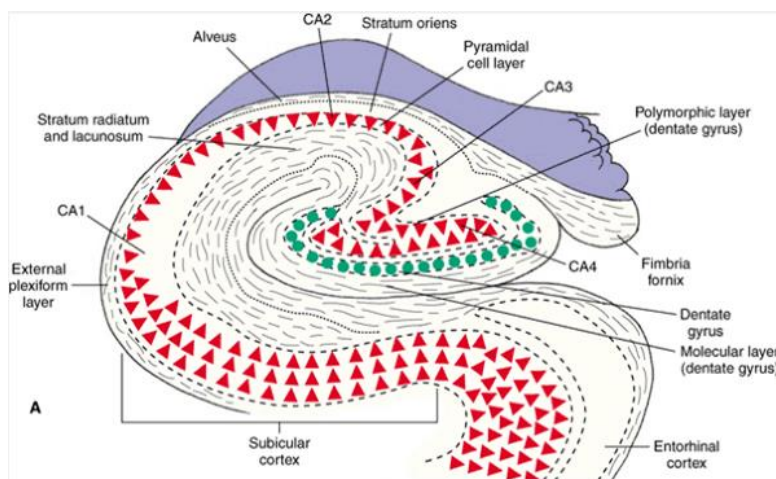


شکل ۱-۱: نمایی از سیستم لیمبیک و اجزای آن (Herzog, 1999)

## ۱-۳-۱ هیپوکامپ:

تشکیلات هیپوکامپی، قسمتی از بخش نیمکره ای سیستم لیمبیک می‌باشد. از میان تشکیلات هیپوکامپ، جسم هیپوکامپ بزرگترین ساختار را دارد. جسم هیپوکامپ در برش کروئال ساختاری شبیه حرف C انگلیسی دارد (Degroot and Treit 2002). هیپوکامپ از ساختمان‌های لوب گیجگاهی میانی است، که در گونه‌های مختلف ساختمان متفاوتی دارد. در انسان هیپوکامپ، سطح شکمی شاخ تحتانی بطن جانبی را تشکیل می‌دهد.

به‌علت تشابه جسم هیپوکامپ با شاخ بز کوهی آن را شاخ آمون (CA) Cornu Ammonis می‌گفتند. CA به چهار ناحیه تقسیم می‌شود به ترتیب CA1 تا CA4 را شامل می‌گردد. ناحیه CA1 بزرگترین منطقه هیپوکامپی در انسان است که در قسمت فوقانی قرار گرفته است. در قسمت تحتانی مابین هیپوکامپ و سابیکولوم ناحیه CA2 و CA3 قرار گرفته و CA4 دربرگیرنده منطقه ای مابین هیپوکامپوس و شکنج دندان‌های است. از لحاظ نورونی دو نوع سلول عصبی ویژه در هیپوکامپ یافت می‌شود: نورون‌های اصلی (سلولهای هرمی) و نورون‌های اینترینسیک (سلولهای چندشکلی) (Degroot and Treit 2002). هیپوکامپ در پردازش اطلاعات، تعدیل فرآیندهای حسی حرکتی و اضطراب نقش دارد (شکل ۱-۲) (LeDoux 2000).



شکل ۱-۲: نواحی مختلف تشکیلات هیپوکامپی در انسان. ظاهر بافت شناسی اجزای تشکیلات هیپوکامپی شامل هیپوکامپ، شکنج دندانهای، قشر سابیکولار و همچنین نواحی CA1، CA2، CA3 و CA4 (Hasselmo and Bower 1993)

تحریک نواحی مختلف هیپوکامپ همانند سایر تشکیلات لیمبیک می‌تواند منجر به اعمال رفتاری از قبیل خشم، بی‌حرکتی و میل جنسی بیش از حد شود. یک صفت ویژه هیپوکامپ آن است که به شدت تحریک پذیر است. احتمالاً یکی از دلایل این صفت ویژه هیپوکامپ آن است که ساختمان قشر آن با سایر قسمت‌های نیمکره‌ی مغز متفاوت است. به این معنی که به‌جای شش لایه که در سایر نقاط یافت می‌شود دارای سه لایه سلول عصبی است (Nishimura, Shiigi et al. 1990).

۱- لایه چند شکلی که از دندریتهای قاعده‌ای نورون‌های هرمی و تعدادی سلول عصبی رابط تشکیل شده است.

۲- لایه نورون‌های هرمی

۳- لایه مولکولی

لایه دوم از نورون‌های هرمی تشکیل شده است که خروجی تحریکی را تأمین می‌کنند و در نتیجه باعث فعال و تحریک کردن بافت‌های هدف از طریق انتقال دهنده های گلوتامات و آسپارتیک اسید می‌شود. به علاوه کورتکس انتورینال، ورودی تحریکی به داخل هیپوکامپ را تأمین می‌کند، که از مشتقات نئوکورتکس است. در اینجا هم از انتقال دهنده های گلوتامات و آسپارتیک اسید استفاده می‌شود. تصور بر این است که برهم کنش هیپوکامپ با نئو کورتکس مربوط به هوشیاری از طریق هسته های میانی - پشتی تالاموس، هسته تیغه ای، هیپوتالاموس، آمیگدال و ساقه مغزی باشد (Joseph, R. 2000; Siegel, A and Sapru, H.N. 2006).

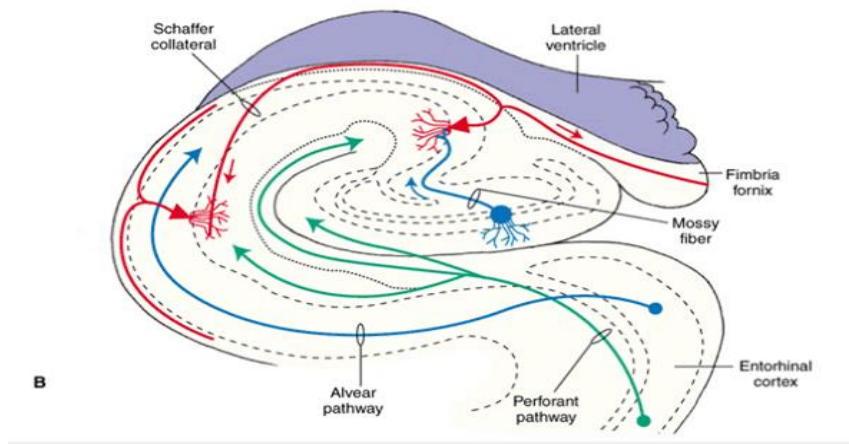
### ۱-۱-۳-۱ اوران‌ها و وبران‌های هیپوکامپ:

اوران‌های تشکیلات هیپوکامپ از نواحی مختلف سیستم لیمبیک منشا می‌گیرند (Degroot and Treit 2002). قشر آنتورینال یکی از بخش‌های اصلی می‌باشد که اطلاعات از طریق آن وارد هیپوکامپ می‌شود. مسیر پرفورانت جانبی<sup>۱</sup>، از قشر آنتورینال جانبی وارد لایه مولکولی هیپوکامپ می‌شود. مسیر پرفورانت میانی، بعد از عبور از ماده سفید سابیکولوم وارد آلوتوس هیپوکامپ می‌گردد. اطلاعات شنوایی، بینایی و بویایی نیز بعد از ورود به قشر آنتورینال به هیپوکامپ می‌رسند. قشر آنتورینال از تالاموس و آمیگدال نیز ورودی‌هایی دریافت می‌کند. همچنین از ناحیه سپتوم، قشر پیش پیشانی، شکنج کمربندی، هیپوکامپ طرف مقابل و ناحیه اطراف جسم پستانی نیز اوران‌هایی به تشکیلات هیپوکامپ وارد می‌شوند. از تشکیلات مشبک ساقه مغز مانند لوکوس سرولتوس به ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته های رافه نیز تارهای عصبی به تشکیلات هیپوکامپی وارد می‌گردند. تارهای عصبی کولینرژیک و گابارژیک از ناحیه سپتوم، نورآدرنژیک از لوکوس سرولتوس<sup>۲</sup>، سروتونرژیک از هسته رافه، هیستامینرژیک از تشکیلات مشبک و دوپامینرژیک از ناحیه تگمنتوم شکمی و ماده سیاه به هیپوکامپ می‌رسند. تشکیلات هیپوکامپی با دریافت پیام‌هایی از ساقه مغز و قشر مغز، آن‌ها را به هیپوتالاموس ارسال و در تغییرات رفتاری ایجاد شده توسط سیستم لیمبیک شرکت می‌کند (شکل ۱-۳).

<sup>۱</sup> - Lateral perforant

<sup>۲</sup> . Locus coeruleus





شکل ۳-۱: آورانه‌ها و وایرانه‌های هیپوکامپ: ۱- ورودی از قشر آنتورینال شامل مسیر پرفورانت و آوار ۲- مسیرهای داخلی شامل ارتباطات تارهای خزه‌ای و شاخه‌های جانبی شافر ۳- خروجی تشکیلات هیپوکامپی از طریق تارهای سیستم فیمبریا- فورنیکس (Siegel, A and Sapru, H.N. 2006)

وایرانه‌های تشکیلات هیپوکامپی، از سلول‌های هرمی هیپوکامپ و قشر سابیکولار شروع می‌شوند. آکسون این سلول‌ها به صورت سه دسته تارهای عصبی از طریق فورنیکس خارج می‌گردند:

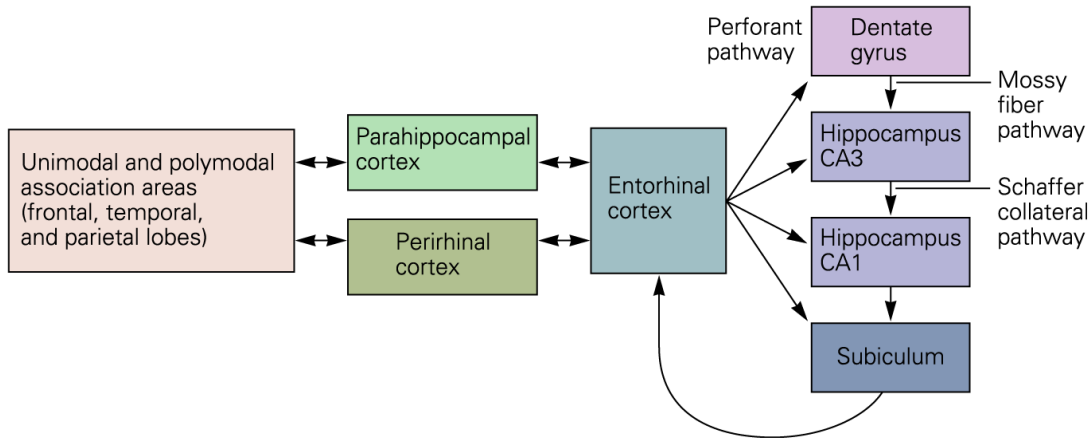
- ۱- دسته اول تارهایی هستند که به هسته‌های داخل سپتوم جانبی و میانی وارد می‌شوند
- ۲- دسته دوم تارهای عصبی هستند که به دیانسفال رفته و هسته‌های قدامی تالاموس، اجسام پستانی و نواحی هیپوتالاموس مجاور را عصب دهی می‌کند، این دسته از قشر سابیکولار شروع شده و تارهایی را نیز به قشر آنتورینال، قشر کمر بندی و قشر پیش پیشانی می‌فرستد. قشر آنتورینال نیز تارهایی به آمیگدال و نواحی قشر گیجگاهی مجاور ارسال می‌نماید.
- ۳- دسته سوم تارهایی هستند که بین هیپوکامپ دو نیمکره مغز ارتباط برقرار می‌کنند. درون تشکیلات هیپوکامپی سه مسیر مهم نورونی وجود دارد:

- مسیر پرفورانت<sup>۱</sup> که از قشر آنتورینال شروع شده و به شکنج دندان‌های ختم می‌گردد.
- مسیر تارهای خزه‌ای<sup>۲</sup> که از شکنج دندان‌های شروع شده و به ناحیه CA3 می‌رود.

1. Perforant path

2. Mossy fiber

- مسیرشاخه جانبی شافرا<sup>۱</sup> که از ناحیه CA3 به CA1 و از آنجا به قشر سابیکولوم وارد می‌شود (Hasselmo and Bower 1993)(شکل ۴-۱).



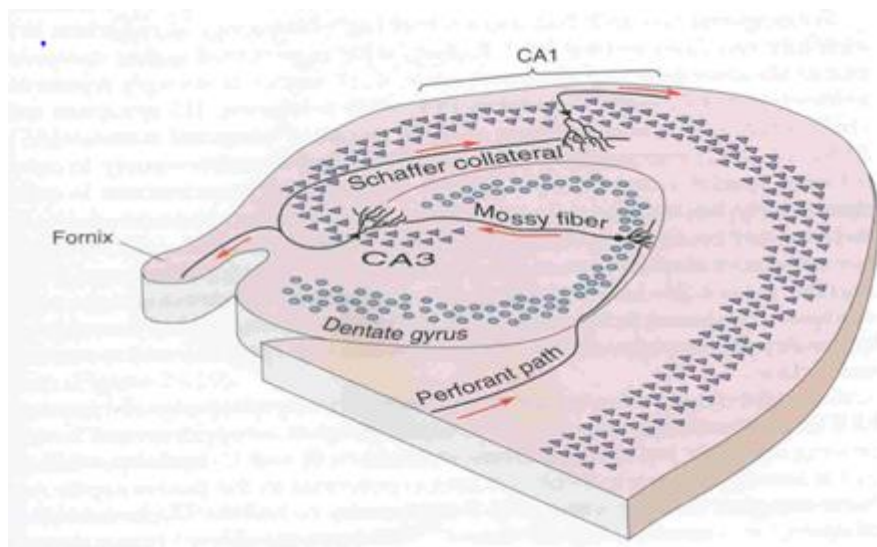
شکل ۴-۱- ارتباطات داخلی و خارجی هیپوکامپ (johnston and Amaral 1998)

### ۲-۳-۱- ناحیه CA1

ناحیه CA1 پیچیده ترین بخش هیپوکامپ است (شکل ۱-۵). در این ناحیه علاوه بر نورون های هرمی حداقل هر نوع سلول رابط مهاری نیز وجود دارد که شامل سلولهای سبیدی و سلولهای O/A<sup>۲</sup> هستند. سلولهای سبیدی در حاشیه لایه چند شکلی قرار دارند. این سلولها از نورون های هرمی CA1 ورودی های تحرکی دریافت می نمایند. سلولهای سبیدی همچنین یک ورودی تحرکی مستقیم از آوران هایی که به لایه مولکولی و لایه چند شکلی ختم می شوند دریافت می دارند.

<sup>۳</sup>-Schaffer collateral

<sup>۲</sup> - Oriens/Aiveus



شکل ۵-۱: نمایی از جسم هیپوکامپ و نواحی مختلف آن (Abel and Lattal 2001)

#### ۴-۱- هیپوکامپ و یادگیری :

تحقیقات نشان داده است لب گیجگاهی میانی دارای نقشی اساسی در شکل حافظه بیانی و مرحله تثبیت<sup>۱</sup> است. در پستانداران هیپوکامپ دارای نقش اساسی در مرحله آغازین تثبیت حافظه است (Barr, Kiernan, 1993). به طور کلی هیپوکامپ نقش اساسی را در چندین نوع یادگیری به عهده دارد. از جمله در شکل گیری نقشه فضایی، یادگیری مکان ها و یادگیری معکوس دخالت دارد (Rezayof, Zarrindast et al. 2003).

#### ۵-۱- مکانیسم مولکولی تشکیل حافظه در هیپوکامپ:

لومو<sup>۲</sup> در سال ۱۹۶۶ کشف نمود، تحریکات الکتریکی شدید مسیر پرفورانت باعث افزایش طولانی مدت در میزان پتانسیل تحریکی پس سیناپسی آوران می شود. اگر چه تقویت طولانی مدت (LTP)<sup>۳</sup> اولین بار در محل سیناپسی مسیر پرفورانت مشاهده شد، امروزه اکثر تجربیاتی که مکانیسم LTP را بررسی می کنند در ناحیه سیناپسی دستجات سلولهای هرمی ناحیه CA1 برش های مغزی انجام می گیرند (Gluck and Myers 1997).

1 - Consolidation

2 - Lomo

3 - Long- Term potentation

LTP می تواند به طور پیش سیناپسی از طریق آزاد سازی نوروترانسمیتر به گیرنده ها یا افزایش توانایی گیرنده ها در تغییر نفوذپذیری غشاء پس سیناپسی بوجود آید. پیشنهاد می شود LTP به صورت یک مدل برای شکل پذیری حافظه طولانی مدت است (Kandel, 2000).

## ۶-۱- شکل پذیری و اساس سلولی حافظه

م تفاوت ترین و مشخص ترین ویژگی سیستم عصبی، توانایی حیرت انگیز برای سازش با محیط و بهبود کارکردش است؛ این خصوصیت عجیب «شکل پذیری»<sup>۱</sup> نامیده می شود. Santiago Roman Cajal شکل پذیری را این طور تعریف می کند: خصوصیتی که در آن تغییرات عملکردی در سیستم عصبی به دنبال اعمال تحریکات محیطی مناسب یا ترکیب چندین محرک ایجاد می شود (Benfenati 2007) یا به عبارت دیگر توانایی مغز در پاسخ به تحریکات داخلی و خارجی تغییر کند که نشان دهنده انعطاف پذیری سیستم عصبی است؛ از این رو تغییرات عصبی که توسط تحریک ایجاد شده می تواند برای زمان های طولانی پایدار بماند (Benfenati 2007) و (Miyamoto 2006).

دو نوع مهم حافظه وجود دارد یکی برای مهارت ها<sup>۲</sup> و دیگری برای آگاهی یا دانش<sup>۳</sup>. اولین نوع حافظه به ذخیره اطلاعات برای انجام وظایف رفلکسی اشاره می کند؛ که به عنوان حافظه غیر آخباری<sup>۴</sup> یا غیر آشکار<sup>۵</sup> شناخته می شود زیرا به طور نا خود آگاه به یاد آورده می شود. وقتی ما حافظه غیر آشکار را استفاده می کنیم به طور غیر ارادی عمل می کنیم و در به یاد آوری حافظه آگاهی نداریم. حافظه غیر آشکار، مجموعه ناهمگن از عملکردهای حافظه و انواع رفتارهای یادگیری رفلکسی (حساسیت و عادت)، شرطی سازی کلاسیک<sup>۶</sup>، شرطی سازی ترس<sup>۷</sup> است.

شکل دوم حافظه، آخباری<sup>۸</sup> یا آشکار<sup>۱</sup> نامیده می شود زیرا هوشیارانه و عمدی به یاد آورده می شود. مربوط به دانش واقعی از اشخاص، اشیاء، مفاهیم و مکان ها می شود حافظه آشکار می تواند به حافظه اتفاقی<sup>۲</sup> یا اتوبیوگرافیک<sup>۳</sup> و حافظه معنایی<sup>۴</sup> تقسیم بندی شود.

---

1. Plasticity

2. Skill

3. Knowledge

4. Non-declarative

5. Implicit

6. Classical conditioning

7. Fear conditioning

8. Declarative