

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی - علوم سلولی

مولکولی

مقایسه‌ی بیان ژن **Homer 1a** در هیپوکمپ رات پس از یادگیری فضائی در ماز ۸
بازوئی و ۱۲ بازوئی

استادان راهنما:

دکتر سید جمال مشتاقیان

دکتر ابوالقاسم اسماعیلی

استاد مشاور:

دکتر سعید حبیبیان

پژوهشگر:

الهام شیرانی

مهر ماه ۱۳۸۹

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
نامه پایان این موضوع تحقیق از ناشی های نوآوری و
متعلق به دانشگاه اصفهان است.



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی - علوم سلولی مولکولی
خانم الهام شیرانی تحت عنوان

**مقایسه‌ی بیان ژن Homer 1a در هیپوکمپ رات پس از یادگیری فضائی در بازه ۸
بازوئی و ۱۲ بازوئی**

در تاریخ ۱۳۸۹/۷/۲۱ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.


امضا

۱ - استاد راهنمای اول پایان نامه دکتر سید جمال مستاقیان با مرتبه‌ی علمی استادیار


امضا

۲ - استاد راهنمای دوم پایان نامه دکتر ابوالقاسم اسماعیلی با مرتبه‌ی علمی استادیار


امضا

۳ - استاد مشاور پایان نامه دکتر سعید حبیبیان با مرتبه‌ی علمی استادیار

۴ - استاد داور داخل گروه دکتر کامران فاندی با مرتبه‌ی علمی استادیار

۵ - استاد داور خارج از گروه دکتر اردشیر طالبی با مرتبه‌ی علمی دانشیار

امضای مدیر گروه



سپاس خداوندی را سزاست که یادش در دل و مهرش در سر و جانست و سپاس خداوندی را که یارای تلاش کردن و توفیق آموختن بخشید تا در انبوه دانسته ها دریابیم که هیچ نمی دانیم و سپاس خداوندی را که به واسطه راهنمایی خلقش ما را به سمت شناخت جهاننش رهنمون ساخت.

با سپاس فراوان از کمک‌های بی دریغ استادان بزرگوار جناب آقای دکتر مشتاقیان و جناب آقای دکتر اسماعیلی که در اتمام این پایان نامه کمال لطف و همکاری را نموده‌اند و نیز زحمات جناب آقای دکتر حبیبیان را ارج نهاده و برای این بزرگواران طلب سعادت و سلامت دارم.

از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر قائدی که از راهنمایی‌های ارزشمندشان بهره‌ها برده‌ام صمیمانه سپاسگذاری مینمایم.

از پدر و مادر مهربانم که صبورانه در طول این سالها همراه و یاورم بودند و خواهر و برادر عزیزم به خاطر حمایت هایشان کمال تشکر را دارم .

از دوست گران مایه‌ام خانم بهاره زارعی که در تمامی مراحل مرا صمیمانه یاری نمودند و همه‌ی کسانی که به نوعی مرا در به انجام رساندن این مهم یاری نموده اند خالصانه تشکر مینمایم.

تقدیم به

پدر و مادر

عزیز، دلسوز و مهربانم

چکیده

مطالعه‌ی یادگیری در سطح سلولی و مولکولی بر خلاف فرآیندهای فکری دیگر از قبیل تفکر، زبان و هوشیاری به میزان زیادی مورد توجه پژوهشگران بوده است. مطالعه‌های اولیه‌ی یادگیری و حافظه در نیمه‌ی اول قرن ۲۰ توسط Ivan Pavlov و Thorndike Edgar آغاز شد. در سال ۱۹۵۸ Kandel به بررسی نقش هیپوکمپ در ذخیره‌ی حافظه پرداخت. در دهه‌ی ۱۹۶۰ دانشجویان رفتار مقایسه‌ای مطرح کردند که الگوهای رفتاری انسان‌ها تشابه زیادی با الگوهای رفتاری حیوانات ساده دارند، از این گذشته مسیرهای بیان ژن برای تشکیل حافظه‌های جدید از بی‌مهرگان تا پستانداران مشترک می‌باشند.

نواحی از مغز پستانداران که در فرآیندهای تشکیل حافظه نقش بسزائی دارند شامل هیپوکمپ، آمیگدالا، کورتکس مغزی و مخچه می‌باشند. چندین مطالعه در دهه‌ی ۱۹۶۰ نشان داده‌اند که ممانعت از ساخت پروتئین و mRNA در طول یا مدت کوتاهی پس از یادگیری باعث مهار حافظه‌ی بلندمدت می‌شود، بدون اینکه اثری بر روی حافظه‌ی کوتاه مدت داشته باشند. حافظه‌ی بلندمدت بیشتر از چند ساعت به طول می‌انجامد و فرآیندی وابسته به ساخت پروتئین است، بنابراین رابطه‌ی مهمی بین عملکرد ژنی و انعطاف‌پذیری نورونی وجود دارد. فواصل بین هر دوره‌ی یادگیری باعث می‌شود حافظه‌ی بلندمدت قوی‌تر و طولانی‌تری نسبت به دوره‌های یادگیری فشرده ایجاد شود. ژن‌های پاسخ اولیه (IEG, Immediate early gene) به دنبال تحریک‌های سیناپسی از قبیل حداکثر شوک الکتریکی (MECS)، محرک با فرکانس بالای القاء کننده‌ی LTP (Long term potentiation) یا پس از تجربه‌ی رفتاری بیان می‌شوند. ژن‌های IEG به دو دسته‌ی تنظیم کننده‌ی رونویسی (transcription factor, RTF) و ژن‌های موثر IEG تقسیم می‌شوند که این ژن‌های موثر اعمال سلولی را به طور مستقیم تحت تاثیر قرار می‌دهند. Homer-1a از دسته ژن‌های موثر IEG می‌باشد که در انعطاف‌پذیری سیناپسی و تثبیت سیناپسی نقش مهمی دارند.

مطالعه‌های انجام شده با استفاده از تکنیک FISH رونویسی ژن Homer-1a را در نورون‌های نواحی CA^۳ CA^۱، هیپوکمپ و کورتکس آهیانه‌ای و کورتکس اینسولار و شکنج دندانه‌ای (Dentate gyrus) به اثبات رسانده است. امروزه از مازهای شعاعی به ویژه ماز ۸ بازوئی برای بررسی یادگیری فضائی در جوندگان، کشف ژن‌هایی که در یادگیری فضائی نقش دارند و بررسی ساختارهای مغزی که برای یادگیری ضروری هستند به فراوانی استفاده می‌شود. به دلیل اینکه ماز ۱۲ بازوئی در مقایسه با ماز ۸ بازوئی از پیچیدگی بیشتری برخوردار است در این مطالعه دو گروه از رات‌ها به مدت ۲۴ جلسه در ماز ۸ بازوئی و ۱۲ بازوئی قرار داده شد و رات‌ها در سه مرحله‌ی آغاز آزمایش‌ها، جلسه‌ی دوازدهم و نهایتاً جلسه‌ی آخر قربانی شدند و پس از استخراج مغز ناحیه‌ی هیپوکمپ جداسازی شد و بیان ژن Homer-1a با استفاده از تکنیک Real time PCR به منظور بررسی اثر پیچیدگی موضوع مورد یادگیری بر میزان بیان ژن سنجیده شد، نتایج آشکار ساخت که بیان ژن در ماز ۸ بازوئی به دلیل دست‌یابی سریعتر به کارائی مطلوب رفتاری افزایش بیشتری نشان می‌دهد، از طرفی با انتقال ۲ گروه دیگر از رات‌ها از ماز ۸ بازوئی به ماز ۱۲ بازوئی و بالعکس

مشخص شد که میزان بیان ژن Homer-1a بلافاصله پس از مواجه شدن با محیطی با دشواری متفاوت افزایش
معنی‌داری نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی:

یادگیری و حافظه، هیپوکمپ، مازهای شعاعی، ژن‌های پاسخ اولیه، ژن Homer 1a

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	۱
۱-۱ یادگیری و حافظه:	۱
۱-۱-۱ شکل‌های کوتاه مدت و بلند مدت حافظه:	۱
۱-۱-۲ انواع ساده یادگیری:	۲
۱-۱-۳ یادگیری ناآگاهانه و به یادآوری ناآگاهانه:	۳
۱-۱-۴ یادگیری ناآگاهانه و به یادآوری آگاهانه:	۳
۱-۱-۵ یادگیری فضائی:	۴
۱-۲-۱ اهمیت ناحیه هیپوکمپ در یادگیری و حافظه:	۴
۲-۲-۱ ساختار هیپوکمپ:	۵
۴-۲-۱ مطالعه هیپوکمپ:	۷
۳-۱ اصلاحات سیناپسی و حافظه:	۷
۴-۱ ژن‌های پاسخ اولیه (IEG):	۸
۱-۴-۱ پروتئین‌های Homer:	۹
۱-۱-۴-۱ ژن Homer1a:	۱۱
۲-۱-۴-۱ تجمع پروتئین‌های Homer در بافت‌ها:	۱۳
۲-۴-۱ برهمکنش پروتئین‌های Homer با سایر پروتئین‌ها:	۱۴
۱-۲-۴-۱ برهمکنش پروتئین‌های Homer با پروتئین‌های غشاء پلاسمائی:	۱۴
۲-۲-۴-۱ کانال‌های یونی TRPC:	۱۵
۳-۲-۴-۱ تعامل پروتئین‌های Homer با پروتئین‌های داخل سلولی:	۱۶
۳-۴-۱ نقش جریان کلسیم در القاء Homer1a mRNA:	۱۷
۵-۱ مشخصه‌های رفتاری یادگیری فضائی:	۱۷
۱-۵-۱ یادگیری رفتاری جوندگان و استفاده از مازهای شعاعی برای ارزیابی یادگیری در جوندگان:	۱۸
۲-۵-۱ داده‌هایی که با استفاده از مازهای شعاعی بدست می‌آید	۱۹
۳-۵-۱ انواع طرح‌های مازهای شعاعی	۲۰
۱-۳-۵-۱ ماز ۸ بازوئی	۲۰
۲-۳-۵-۱ نوع متداول کاربرد ماز شعاعی:	۲۰
۶-۱ رات به عنوان مدل آزمایشگاهی:	۲۱
۷-۱ تکنیک Real Time PCR:	۲۱
۱-۷-۱ کاربردهای واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی Real Time:	۲۳
۸-۱ اهدافی که در این تحقیق دنبال می‌شوند عبارتند از:	۲۴
فصل دوم: مواد و روش‌ها	۲۵

عنوان

صفحه

۲۵	۱-۲ تجهیزات و دستگاهها
۲۶	۲-۲ وسایل مورد نیاز جهت بررسی یادگیری فضائی راتها
۲۶	۱-۲-۲ وسایل مورد نیاز جهت جراحی
۲۷	۳-۲ مواد مورد نیاز و نحوه ساخت
۲۷	۱-۳-۲ مواد مورد نیاز جهت استخراج RNA
۲۷	۱-۲-۳-۲ بافر الکتروفورز ۱۰ X TAE
۲۷	۲-۲-۳-۲ اتیدیوم بروماید
۲۸	۳-۲-۳-۲ رنگ لودینگ
۲۸	۴-۲-۳-۲ شناساگرهای اندازهی DNA
۲۸	۳-۳-۲ مواد مورد نیاز جهت سنتز cDNA
۲۸	۴-۳-۲ مواد مورد نیاز جهت تکنیک Real Time PCR
۲۸	۱-۴-۳-۲ پرایمر اختصاصی
۲۹	۲-۴-۳-۲ SYBR Green
۳۰	۳-۴-۳-۲ تیوب ویژه Real Time PCR
۳۰	۴-۲ حیوانات آزمایشگاهی، رژیم غذایی و شرایط نگهداری:
۳۰	۵-۲ گروه بندی راتها و علامت گذاری آنها:
۳۱	۶-۲ آزمون های رفتاری
۳۱	۱-۶-۲ آماده سازی راتها برای آزمون رفتاری
۳۲	۲-۶-۲ تعیین الگوهای طعمه گذاری
۳۲	۳-۶-۲ آزمون های رفتاری
۳۴	۷-۲ جراحی
۳۵	۸-۲ استخراج RNA
۳۵	۱-۸-۲ شرح مراحل استخراج RNA
۳۶	۲-۸-۲ ارزیابی مقدار RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر
۳۶	۹-۲ روش الکتروفورز
۳۷	۱۰-۲ آماده سازی RNA
۳۸	۱۱-۲ Real Time PCR
۳۸	۱-۱۱-۲ انتخاب غلظت مناسب cDNA
۳۸	۲-۱۱-۲ آماده سازی نمونه های cDNA جهت واکنش Real Time PCR
۴۰	۱۲-۲ آزمون های آماری
۴۱	فصل سوم: نتایج
۴۱	۳-۱ نتایج حاصل از آزمون های رفتاری
۴۲	۳-۱-۱ نتایج رفتاری حاصل از آزمون ماز ۸ بازوئی

صفحه	عنوان
۴۳	۲-۱-۳ نتایج حاصل از آزمون رفتاری ماز ۱۲ بازوئی
۴۴	۳-۱-۳ نتایج حاصل از انتقال راتها از ماز ۸ بازوئی به ماز ۱۲ بازوئی
۴۵	۴-۱-۳ نتایج حاصل از انتقال راتها از ماز ۱۲ بازوئی به ماز ۸ بازوئی
۴۶	۲-۳ نتایج استخراج RNA
۴۷	۴-۳ نتایج Real Time PCR
۴۷	۱-۴-۳ منحنی‌های Real Time PCR
۴۸	۲-۴-۳: Melting curves
۴۹	۳-۴-۳ پروفایل به دست آمده مربوط به ژن Homer 1a
۵۲	فصل چهارم
۵۲	۱-۴ بحث و نتیجه‌گیری:
۵۶	۲-۴ پیشنهادات
۵۷	منابع و مآخذ

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ موقعیت و ساختار هیپوکمپ	۶
شکل ۱-۲ تصویر هیپوکمپ در مغز رات	۶
شکل ۳-۱ موقعیت ژن Homer بر روی کروموزوم‌های انسان	۱۰
شکل ۴-۱ انواع پروتئین‌های Homer	۱۰
شکل ۵-۱ الف: دومین EVH1 پروتئین Homer ، ب: نمایی از دایمریزه شدن اشکال طویل Homer	۱۲
شکل ۶-۱ نمایش شماتیک مکانیزم مطرح شده‌ی عملکرد Homer	۱۵
شکل ۷-۱ نمایش ارتباط پروتئین‌های Homer با گیرنده‌های غشائی	۱۶
شکل ۸-۱ انواع طرح‌های ماز: الف-ماز آبی، ب- ماز T شکل، ج- ماز شعاعی	۱۹
شکل ۹-۱ مدل حیوانی رات	۲۱
شکل ۱۰-۱ نفوذ SYBR Green در بین DNA دو رشته‌ای در تکنیک Real Time PCR	۲۲
شکل ۱۱-۱ نمودار Real Time PCR	۲۳
شکل ۱-۲ طراحی پرایمر با استفاده از نرم افزار Beacon	۲۹
شکل ۲-۲ ساختار مولکولی SYBR Green	۳۰
شکل ۳-۲ استفاده از ماز جهت آزمون رفتاری	۳۳
شکل ۴-۲ مراحل جراحی	۳۴
شکل ۱-۳ مقایسه‌ی گروه‌های ماز ۸ بازوئی	۴۲
شکل ۲-۳ مقایسه‌ی گروه‌های ماز ۱۲ بازوئی	۴۳
شکل ۳-۳ مقایسه‌ی گروه رات‌های انتقال یافته از ماز ۸ بازوئی به ماز ۱۲ بازوئی	۴۴
شکل ۴-۳ مقایسه‌ی گروه رات‌های انتقال یافته از ماز ۱۲ بازوئی به ماز ۸ بازوئی	۴۵
شکل ۵-۳ تائید استخراج RNA با استفاده از ژل الکتروفورز	۴۶
شکل ۶-۳ سریال رقت	۴۶
شکل ۷-۳ نمایش منحنی‌های Real Time PCR به عنوان نمونه	۴۷
شکل ۸-۳ Melting curve مربوط به ژن خانه‌گردان	۴۸
شکل ۹-۳ Melting curve مربوط به ژن Homer 1a	۴۹
شکل ۱۰-۳ پروفایل ژن Homer 1a مربوط به مقایسه‌ی گروه ماز ۸ بازوئی با گروه کنترل	۵۰
شکل ۱۱-۳ پروفایل ژن Homer 1a مربوط به مقایسه‌ی گروه ماز ۱۲ بازوئی با گروه کنترل	۵۰

صفحه

عنوان

شکل ۳-۱۲ پروفایل ژن Homer 1a مربوط به مقایسه‌ی گروه راتهای انتقال یافته از ماز ۸ بازوئی به ماز ۱۲	
بازوئی با گروه کنترل	۵۱
شکل ۳-۱۳ پروفایل ژن Homer 1a مربوط به مقایسه‌ی گروه راتهای انتقال یافته از ماز ۱۲ بازوئی به ماز ۸	
بازوئی با گروه کنترل	۵۱

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۱۳.....	جدول ۱-۱ بخش‌هایی از دستگاه عصبی مرکزی که انواع پروتئین‌های Homer را بیان می‌کنند.....
۲۵.....	جدول ۱-۲ دستگاه‌های مورد نیاز.....
۲۹.....	جدول ۲-۲ مشخصات پرایمرها.....
۳۳.....	جدول ۳-۲ برنامه زمانی قربانی شدن رات‌ها.....
۳۹.....	جدول ۴-۲ نحوه‌ی توزیع نمونه‌ها در تیوب‌ها.....

فصل اول

مقدمه:

۱-۱ یادگیری و حافظه:

اكتساب يك پاسخ رفتاری تغییر یافته در رابطه با محرک‌های محیطی یادگیری نامیده می‌شود و حافظه به فرآیندی گفته می‌شود که اطلاعات یاد گرفته شده ذخیره و نگهداری می‌شوند. فرآیند به یادآوری اطلاعات به دو دسته یادآوری آگاهانه و یادآوری ناآگاهانه تقسیم می‌شود (Alberini, 1999; Lynch, 2004; Sweatt, 2003).

۱-۱-۲ شکل‌های کوتاه مدت و بلند مدت حافظه:

همانطور که توسط دانشمندانی چون Kandel و Jim McGaugh و دیگران به اثبات رسیده است غالباً همه‌ی انواع حافظه دارای شکل‌های کوتاه مدت و بلند مدت می‌باشند. طول مدت حافظه برای رخداد آموخته شده وابسته به تعداد دفعاتی است که حیوان یا انسان محرک اصلاح رفتار را دریافت کند. به عنوان مثال یک تکرار ساده‌ی محرک حافظه‌ای تشکیل می‌دهد که تنها به مدت چند دقیقه دوام خواهد داشت در صورتیکه تکرار محرک‌ها حافظه‌ای ایجاد می‌کند که به احتمال زیاد چندین ساعت تا چندین روز دوام خواهد داشت، ارائه‌ی مکرر آزمایش‌های یادگیری حافظه‌ای را منتج می‌شود که حتی برای دوره‌های طولانی و یا تمام عمر

حیوان دوام دارد، بنابراین اکتساب حافظه فرآیندی درجاتی است. حافظه‌ی بلند مدت همچنین یک ویژگی عمومی دارد و آن دوره‌ی تثبیت حافظه می‌باشد (Sweatt, 2003). مهارکننده‌های سنتز پروتئین فرآیند تثبیت حافظه را مختل می‌سازند بنابراین واضح است که گروهی از فرآیندهای مولکولی در دوره‌ی زمانی بعد از تست یادگیری رخ می‌دهند که برای حافظه‌ی بلند مدت مورد نیاز می‌باشند، بعد از دوره‌ی بحرانی طی شده دستکاری‌های تخریبی اثری بر روی ذخیره‌ی حافظه ندارند در حالیکه مهارکننده‌های سنتز پروتئین حافظه‌های ذخیره شده‌ی قبلی را از بین نمی‌برند تیمار با همین مهارکننده‌ها در زمان به یادآوری اطلاعات، حافظه را مختل می‌سازد (Muller Igaz et al., 2004; Alberini, 1999; Sweatt, 2003).

۱-۱-۳ انواع ساده یادگیری:

چندین نوع یادگیری غیر ارتباطی در حیوان‌ها تشخیص داده شده است که شامل عادت کردن^۱، از دست دادن عادت^۲ و حساسیت^۳ می‌باشند. این انواع یادگیری پاسخ‌های تغییر یافته‌ای را در برابر یک محرک منفرد به کار می‌گیرند و حیوان را وادار به هیچ ارتباطی بین یک محرک محیطی و دیگری نمی‌سازند. این شکل یادگیری غیر ارتباطی می‌باشد و همچنین به صورت ناآگاهانه رخ می‌دهند ولی به دریافت آگاهانه‌ی محرک‌های محیطی نیازمند می‌باشند. ساده‌ترین شکل یادگیری عادت می‌باشد وقتی حیوانی به صورت مکرر با محرک محیطی بی‌ضرر مورد عرضه قرار می‌گیرد پاسخ حیوان به محرک مذکور کاهش می‌یابد. از دست رفتن عادت هنگامی رخ می‌دهد که پاسخ حیوان به محرکی کاهش یافته باشد و عادت رخ داده باشد مواجه شدن با محرک جدید باعث از بین رفتن عادت نسبت به محرک قبلی خواهد شد. پاسخ شدیدی که حیوان نسبت به محرک محیطی از خود نشان می‌دهد حساسیت نامیده می‌شود. همه‌ی اشکال غیر ارتباطی یادگیری هر دو نوع کوتاه مدت و بلند مدت حافظه را شامل می‌شوند. یک بخش مهیج تحقیقات نورویولوژی معاصر، تلاش در فهم اساس یادگیری غیر ارتباطی کوتاه مدت و بلند مدت می‌باشد.

Kandel و همکارانش پیشرفت زیادی را در درک اساس سلولی رفتار و یادگیری و حافظه فراهم آوردند. آنها نمونه‌های ساده‌ای مانند حلزون آپلیسیا کالیفرنیا را برای مطالعه‌ی خواص رفتاری و مکانیزم‌های سلولی مولکولی یادگیری و حافظه به کار گرفتند (Sweatt, 2003). بزرگترین مزیت آپلیسیا پاسخ‌های رفتاری ساده و تعداد کم نورون‌های بسیار بزرگ بود که تشخیص مشارکت نورون‌های منحصر به فرد را برای

^۱ - Habitation

^۲ - Dishabitation

^۳ - Sensitization

رفتار یادگیری شده امکان‌پذیر می‌ساخت (Alberini, 1999). حلزون آپلیسیا در سطح پشتی خود یک آبشش تنفسی دارد و دارای سیفونی می‌باشد که در حالت طبیعی در سطح پشتی حیوان باز است. وقتی حیوان در حالت استراحت می‌باشد تماس مختصری با آبشش یا سیفون واکنش عقب کشیدن آبشش (واکنش دفاعی در حمایت از آبشش در برابر خطر احتمالی) را در پی دارد این رفلکس عقب کشیدن آبشش فرآیندهای حساسیت و عادت کردن (به وسیله ی تکرار محرک خفیف) را متحمل می‌شود. حساسیت زمانی رخ می‌دهد که حیوان محرک آزار دهنده مثل شوک نسبتاً خفیف دمی را دریافت کند (Kandel, 2004; Sweatt, 2003).

۱-۱-۴ یادگیری ناآگاهانه و به یادآوری ناآگاهانه:

یادگیری‌های حرکتی، مهارت‌ها و عادت‌ها مثال‌هایی از یادگیری ناآگاهانه هستند، راه رفتن امری کاملاً پیچیده است که معمولاً با سهولت زیاد انجام می‌گیرد. تکرار تمرین باعث شکل‌گیری الگوهای حرکتی می‌شود که حتی بدون تفکر آگاهانه به یادآورده می‌شوند. مدارها و مکانیزم‌های سلولی تحت یادگیری حرکتی کاملاً پیچیده‌اند و کورتکس حرکتی و گره‌های قاعده‌ای و مخچه نقش مهمی در این مکانیزم‌های سلولی به عهده دارند.

۱-۱-۵ یادگیری ناآگاهانه و به یادآوری آگاهانه:

نوع پیچیده‌تر یادگیری این است که ارتباطی پیش‌بینی شده آموخته می‌شود. حیوان می‌آموزد که یک محرک محیطی به شیوه‌ی قابل اطمینانی محرک دیگر را پیش‌بینی می‌کند. بخش وسیعی از اطلاعات در مورد این نوع یادگیری از تلاش‌های Ivan Pavlov به دست آمد. Pavlov و همکاران شرطی شدن ارتباطی پاسخ بزاقی سگ را مطالعه نمودند این مطالعه‌ها کلاسیک بودند و بنابراین اصطلاحات شرطی شدن کلاسیکی و شرطی شدن پاولفی به کار برده می‌شوند. Pavlov پی‌برد که سگ هنگام دریافت غذا پاسخ بزاقی شدیدی نشان می‌دهد که این پاسخ به عنوان پاسخ غیر شرطی^۱ شناخته می‌شود. Pavlov توانست سگ‌ها را برای ارتباط با یک محرک خنثی از قبیل صدای زنگ زنگوله با محرک غذا آموزش دهد. سگ ارتباطی بین صدای زنگ زنگوله و غذا ایجاد کرد تا اینکه بالاخره صدای زنگ به تنهایی پاسخ بزاقی سگ را تحریک کرد. در نتیجه این پاسخ، شرطی و صدای زنگ محرک شرطی نامیده می‌شود (Sweatt, 2003).

^۱ -UR=Unconditioned response

۱-۱-۶ یادگیری فضائی^۱:

نوعی از یادگیری در انسان و حیوان وجود دارد که وابسته به هیپوکمپ می‌باشد و یادگیری فضائی نامیده می‌شود. حیوان‌ها ویژگی‌های فضائی مربوط به محیط خود را یاد می‌گیرند و مکان‌های خاص را با بخش‌ها یا وقایع خاص مرتبط می‌سازند (Sweatt, 2003; Brown and Giumetti, 2006; Brown and Drew, 1998). در مطالعه‌های زیادی به اثبات رسیده است که آسیب‌های مولکولی - ساختاری هیپوکمپ منجر به اختلال‌های یادگیری فضائی هم در انسان و هم در حیوان خواهد شد. اطلاعات مربوط به رفتار انسان‌ها و حیوان‌ها توسط Squire, Kandel, Eichenbaum و Cohen به دست آمد در حالیکه شناخت مدار نوروئی هیپوکمپ هنوز کامل نشده بود (Sweatt, 2003).

۱-۲-۱ اهمیت ناحیه‌ی هیپوکمپ در یادگیری و حافظه:

ناحیه‌ی هیپوکمپ از گروهی ساختارهای مغزی که در قسمت داخلی مغز واقع شده‌اند تشکیل شده است که اغلب بخش تمپورال میانی نامیده می‌شوند. این ناحیه شامل هیپوکمپ و Subiculum و کورتکس انتورینال می‌باشند. اغلب این ساختارها از جمله کورتکس انتورینال اطلاعات پردازش یافته‌ی بالائی را از بخش‌های مرتبط دریافت می‌نمایند. مسیر انتقال اطلاعات به صورت یک طرفه از کورتکس انتورینال به شکنج دندانه‌ای^۲ و به هیپوکمپ و سپس به سوی Subiculum است و نهایتاً به کورتکس انتورینال باز می‌گردد. هیپوکمپ نقش مهمی را در حافظه‌ی فضائی بازی می‌کند، در انسان‌ها آسیب به هیپوکمپ منجر به اختلال‌های شدیدی در حافظه‌ی بیانی می‌شود. هیپوکمپ شامل نواحی مجزائی است که در محور عرضی شامل شکنج دندانه‌ای (DG)، شاخ آمون^۳ CA1, CA2, CA3 و همچنین شامل بخش‌های متفاوت در محور طولی می‌باشد (Gluck and Myers, 1997). در حمایت از نقش هیپوکمپ در حافظه‌ی فضائی، فعالیت ژن *c-fos* در هیپوکمپ با پیچیدگی فضائی بر روی ماز شعاعی افزایش نشان داده بود، بازآرایی جدید نشانه‌های تصویری به تعداد هسته‌های دارای *c-fos* در هیپوکمپ افزوده بود، این افزایش در ناحیه‌ی CA1 هیپوکمپ بود در صورتیکه شکنج دندانه‌ای و lumSubicu کاهش یافته در فعالیت *c-fos* نشان دادند.

^۱ -Spatial learning

^۲ -Dentate gyrus

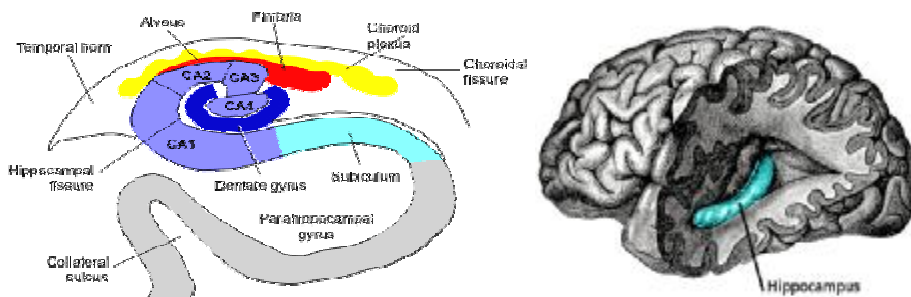
^۳ -Cornu Ammonis

زیر نواحی هیپوکمپ از لحاظ عملکردی به منظور فرآیندهای اکتساب حافظه، تثبیت و به یادآوری مجزا شده‌اند. پژوهش‌هایی با انجام آسیب انتخابی زیر نواحی هیپوکمپ آشکار کرد که ناحیه‌ی CA3 در اکتساب حافظه و CA1 در یادآوری ترس شرطی شده¹ نقش دارند. همچنین قطع ارتباط بین شکنج دندان‌های و CA3 در تشکیل حافظه‌ی فضائی اختلال به وجود می‌آورد ولی به یادآوری اطلاعات را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. نواحی ابتدائی در مدار هیپوکمپ (DG, CA 3, CA2) در طی تشکیل حافظه‌ی cEpisodi فعال می‌باشند و نواحی بعدی در مدار (Subiculum) در به خاطر آوردن اطلاعات فعال می‌شوند. نواحی پشتی و شکمی هیپوکمپ نیز عملکردهای متفاوتی دارند به طوریکه آسیب بخش پشتی هیپوکمپ منجر به اختلال در حافظه‌ی فضائی ماز آبی و حافظه‌ی فضائی کوتاه مدت و بلند مدت بر روی مازهای شعاعی می‌شود از طرف دیگر آسیب بخش شکمی هیپوکمپ باعث تضعیف ترس غیر شرطی می‌شود ولی یادگیری فضائی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد (Kubik et al., 2009).

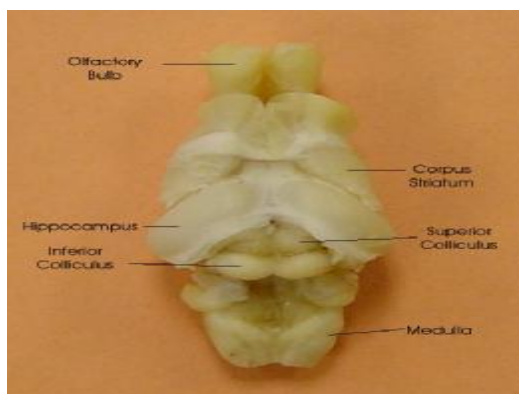
۲-۲-۱ ساختار هیپوکمپ:

هیپوکمپ یک ساختار عصبی در بخش تمپورال میانی می‌باشد که شکل خمیده‌ی متمایزی دارد و به اسب دریائی افسانه‌ی یونان و همچنین به شاخ آمون در افسانه‌ی مصر تشبیه شده است (شکل 1-1). این ساختار در بین تمامی گونه‌های پستانداران از خارپشت گرفته تا انسان از لحاظ سیر تکاملی مشابه است. به عنوان مثال ساختارهای هیپوکمپ چپ و هیپوکمپ راست در رات شبیه به یک جفت موز می‌باشد که در ساقه به هم متصل می‌باشند (شکل 1-2). موقعیت هیپوکمپ در مغز پریمات‌ها از جمله انسان، نزدیک به قاعده‌ی بخش تمپورال می‌باشد (Andersen et al., 1971; Andersen et al., 2000).

¹-Contextual fear conditoning



شکل ۱-۱ موقعیت و ساختار هیپوکمپ^۱



شکل ۱-۲ تصویر هیپوکمپ در مغز رات^۲

هیپوکمپ اطلاعات را در دوره‌های زمانی طولانی ذخیره و نگهداری نمی‌کند ولی به عنوان محل ذخیره‌ی حافظه با طول مدت متوسط کاربرد دارد و در نگهداری حافظه تا زمان انتقال آن به نواحی متعدد کورتکس مغزی برای ذخیره‌ی طولانی مدت نقش دارد، این فرآیند تثبیت حافظه نامیده می‌شود که به واسطه‌ی آن به حافظه‌هایی با طول مدت زیاد تبدیل می‌شوند (Gluck and Myers, 1997; Sweatt, 2003). هیپوکمپ مسئول به خاطر آوردن حافظه‌های جدیدتر و نئوکورتکس مسئول به خاطر آوردن حافظه‌های قدیمی‌تر می‌باشد در نتیجه هیپوکمپ در یادگیری سریع نقش دارد در حالیکه نئوکورتکس در تغییرات سیناپسی که برای یادگیری آهسته نیاز است نقش دارد. فرضیه‌ی متداول این است که هیپوکمپ و نئوکورتکس به ترتیب مسئول

¹ - www.thetechherald.com

² - <http://play.psych.mun.ca>