





جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه پیام نور تهران مرکز

تداخل بین گیرنده های کانابینوئیدی و مهارکننده کانال های کلسیمی در
فرایند یادگیری و حافظه موش صحرائی نر

استاد راهنما: جناب آقای دکتر علیرضا کمکی

استاد راهنمای همکار: خانم دکتر سیما نصری

دانشجو: بهاره بشیر گنبدی

سال ۱۳۸۹

شماره

تاریخ

پیوست



دانشگاه پیام نور
دانشگاه پیام نور آستان تهران
المعلمین و دانشمندان



جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

مجمع علوم پایه و کشاورزی

صور تجلسه دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

جلسه دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد خانم بهاره بشیر گنبدی

دانشجوی رشته زیست شناسی جانوری به شماره دانشجویی ۸۷۰۰۰۰۳۶۳

تحت عنوان " تداخل بین گیرنده های کانابینوئیدی و مهار کننده کانالهای کلسیمی در فرآیند یادگیری و حافظه موش صحرائی نر "

جلسه دفاع با حضور داوران نامبرده ذیل در روز سه شنبه مورخ ۹۰/۷/۱۲ ساعت ۱۵-۱۴ در محل مجتمع علوم پایه و کشاورزی برگزار شد. و پس از بررسی پایان نامه مذکور با نمره به عدد (۱۹۱.۷۶) به حروف نود و یک و سه و با درجه ارزشیابی ب..... مورد قبول واقع شد. نشسته

ردیف	نام و نام خانوادگی	هیات داوران	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه / موسسه	امضا
۱	استاد راهنما	علیرضا کمکی	رئیس	موسسه تحقیقاتی همدان	
۲	استاد راهنمای همکار	سینما نصری	استاد	پیام نور	
۳	استاد داور	محمد رضا بیگلری	استاد	پیام نور	
۴	نماینده علمی گروه	علی شادرخ	استاد	پیام نور	
۵	نماینده تحصیلات تکمیلی	علی شادرخ	استاد	پیام نور	

تهران، خیابان استاد نجات الهی
خیابان شهید فلاح پور، پلاک ۲۷

تلفن: ۸۸۸۰۰۲۵۲
دورنگار: ۸۸۳۱۹۴۷۵

WWW.TPNU.AC.IR
science.agri@tpnu.ac.ir

چکیده:

مقدمه: یادگیری و حافظه فرآیندهایی هستند که تا حدودی توسط شکل پذیری سیناپسی توجیه می گردند. اندوکannabinoids یکی از سیستم های آندوژن هستند که این شکل پذیری را تحت تاثیر قرار می دهند. در مورد تداخل کانال های کلسیمی و سیستم کannabinoids در شکل پذیری سیناپسی ابهامات زیادی وجود دارد. در این مطالعه ما اثر تجویز حاد آگونست گیرنده های کannabinoids (Win-55212-2) و آنتاگونیست آنها (AM251) که به دنبال تجویز مزمن وراپامیل (بلوکه کننده کانال کلسیمی) صورت گرفته است را بر تست یادگیری احترازی غیرفعال (PA)¹ در موش های صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روشها: در این مطالعه از موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. راتها با وراپامیل (25 mg/kg) (n=8) یا سرالین (n=10) بعنوان حلال وراپامیل یک بار در روز (بصورت داخل صفاقی) به مدت ۱۳ روز تیمار شدند و قبل از انجام تست PA یک تزریق تک دوز از سالین، وراپامیل، AM251 (n=10) (1 mg/kg) و یا Win-55212-2 (1 mg/kg) (n=10) بسته به گروه حیوان مورد آزمایش صورت گرفت. دوگروه فقط تزریق تک دوز از AM251 (n=10) (1 mg/kg) یا Win-55212-2 (1 mg/kg) (n=10) دریافت کردند. سپس تست یادگیری (Acquisition) انجام می شد. تست بخاطرآوری (Retrieval) ۲۴ ساعت بعد از یادگیری صورت می گرفت. در این تحقیق، برای بررسی وجود تفاوت معنی دار بین گروهها از آنالیز واریانس (ANOVA) و Post-hoc

1- Passive avoidance

متناسب داده ها (Tukey) استفاده شد. در تمامی مراحل $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج این تحقیق حاکی از آن است که مصرف آگونیزت کانابینوئیدی (Win-55212-2) سبب کاهش حافظه گردیده است ($p < 0.01$)، در حالیکه تزریق آنتاگونیزت گیرنده های کانابینوئیدی (AM251) حافظه را افزایش داده است ($p < 0.05$). همچنین وراپامیل بعنوان بلوکه کننده کانال کلسیمی نیز باعث کاهش حافظه و یادگیری گردیده است. این تحقیق همچنین نشان داد که تجویز آنتاگونیزت به دنبال تجویز مزمن وراپامیل از اثرات مهاری بلوکر کانالهای کلسیمی بر حافظه و یادگیری تا حدودی جلوگیری می نماید.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق حاد آگونیزت و تزریق مزمن وراپامیل سبب تضعیف تشکیل اعمال شناختی در تست PA رات های سالم می گردد و تزریق حاد آنتاگونیزت نتیجه عکس روی حافظه دارد. همچنین یک تداخل بین کانال های کلسیمی و سیستم اندوکانبینوئیدی وجود دارد. بنظر می رسد که این اثرات مربوط به تغییر اندوکانبینوئیدها در ساختمانهای عصبی است که در فرآیندهای یادگیری و حافظه نقش دارند.

کلید واژه ها: گیرنده CB1 ، AM251 ، Win-55212-2 ، وراپامیل ، یادگیری ، حافظه ، موش صحرائی نر

فهرست

صفحه	عنوان
	چکیده فارسی
	فصل اول
	کلیات
۱- مقدمه	۱- مقدمه
۵-۱-۱- انواع حافظه و یادگیری	۱-۱- انواع حافظه و یادگیری
۹-۲-۱- مراحل مختلف حافظه و یادگیری	۲-۱- مراحل مختلف حافظه و یادگیری
۹-۳-۱- مکانیسم های حافظه و یادگیری	۳-۱- مکانیسم های حافظه و یادگیری
۱۳-۴-۱- نقش ماده سفید (میلین) در حافظه و یادگیری	۴-۱- نقش ماده سفید (میلین) در حافظه و یادگیری
۱۴-۵-۱- تشکیلات هیپوکامپ	۵-۱- تشکیلات هیپوکامپ
۱۶-۲- انواع گیرنده های کانابینوئیدی	۲- انواع گیرنده های کانابینوئیدی
۱۷-۱-۲- گیرنده CB1 کانابینوئیدی	۱-۲- گیرنده CB1 کانابینوئیدی
۲۰-۲-۲- گیرنده CB2 کانابینوئیدی	۲-۲- گیرنده CB2 کانابینوئیدی
۲۰-۳- لیگاندهای گیرنده کانابینوئیدی	۳- لیگاندهای گیرنده کانابینوئیدی
۲۱-۱-۳- آگونیست گیرنده کانابینوئیدی	۱-۳- آگونیست گیرنده کانابینوئیدی
۲۴-۲-۳- آنتاگونیست های گیرنده کانابینوئیدی	۲-۳- آنتاگونیست های گیرنده کانابینوئیدی
۲۵-۴- مکانیزم های انتقال سیگنال گیرنده CB1 کانابینوئیدی	۴- مکانیزم های انتقال سیگنال گیرنده CB1 کانابینوئیدی
۲۸-۱-۴- اثر متقابل با سایر سیستم های فرستنده	۱-۴- اثر متقابل با سایر سیستم های فرستنده
۲۸-۱-۱-۴- اثر متقابل با سیستم گلوتاماترژیک	۱-۱-۴- اثر متقابل با سیستم گلوتاماترژیک
۲۹-۲-۱-۴- اثر متقابل با سیستم گابائترژیک	۲-۱-۴- اثر متقابل با سیستم گابائترژیک

- ۳۰-۱-۳- اثر متقابل با سیستم کولینرژیک..... ۳۰
- ۳۰-۵- مکانیزم های انتقال سیگنال گیرنده CB2 کانابینوئیدی..... ۳۰
- ۳۱-۶- توزیع گیرنده کانابینوئیدی CB1..... ۳۱
- ۳۱-۱-۶- توزیع محیطی گیرنده CB1..... ۳۱
- ۳۲-۲-۶- توزیع مرکزی گیرنده CB1..... ۳۲
- ۳۳-۷- توزیع گیرنده CB2 کانابینوئیدی..... ۳۳
- ۳۴-۸- توزیع محیطی گیرنده های کانابینوئیدی از لحاظ عملکرد..... ۳۴
- ۳۵-۹- نقش سیستم اندوکانابینوئیدی در بی حسی درد موضعی..... ۳۵
- ۳۷-۱۰- نقش سیستم اندوکانابینوئیدی در حافظه و یادگیری..... ۳۷
- ۴۱-۱-۱۰- نقش کانابینوئیدها در انعطاف پذیری سیناپسی..... ۴۱
- ۴۱-۱-۱-۱۰- تقویت طولانی مدت (LTP)..... ۴۱
- ۴۲-۲-۱-۱۰- تاثیر کانابینوئیدها روی LTP و LTD..... ۴۲
- ۴۵-۲-۱۰- رابطه گیرنده های کانابینوئیدی و کانال های کلسیمی در القای LTP، حافظه و یادگیری..... ۴۵
- ۴۶-۱۱- سایر اعمال فیزیولوژیکی کانابینوئیدها..... ۴۶
- ۴۶-۱۲- کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ..... ۴۶

فصل دوم:

- ۵۰- مواد و روشها..... ۵۰

فصل سوم:

- ۵۷- نتایج..... ۵۷

فصل چهارم:

- ۶۷- بحث و نتیجه گیری..... ۶۷

فصل پنجم:

۷۸.....منابع و مراجع

چکیده انگلیسی

فهرست شکل ها و نمودارها

- شکل ۱: تصویر موقعیت سیستم لمبیک و هیپوکامپ ۱۴
- شکل ۲: تصویری از هیپوکامپ ، و ناحیه ژيروس دنداندار آن ۱۵
- شکل ۳: ساختمان رسپتورهای کانابینوئیدی CB1 ۱۸
- شکل ۴: گسترش گیرنده های کانابینوئیدی در نواحی مختلف مغزی ۱۹
- شکل ۵: آگونیستهای رسپتورهای کانابینوئیدی ۲۲
- شکل ۶: ساختمان شیمیایی سایر ترکیبات کانابینوئیدی ۲۳
- شکل ۷: مکانیسمهای انتقال سیگنال در گیرنده های CB1 ۲۵
- شکل ۸: دستگاه shuttle box ۵۳
- شکل ۹: دستگاه استیمولاتور ۵۴
- نمودار شماره ۱-۳ ۵۸
- نمودار شماره ۲-۳ ۵۹
- نمودار شماره ۳-۳ ۶۰
- نمودار شماره ۴-۳ ۶۲
- نمودار شماره ۵-۳ ۶۳
- نمودار شماره ۶-۳ ۶۴
- نمودار شماره ۷-۳ ۶۵
- نمودار شماره ۸-۳ ۶۶

فصل اول

۱- مقدمه

گیرنده‌های اختصاصی کانابینوئیدها در مغز شناخته و دسته بندی شده اند. اگر چه نقش فیزیولوژیک این گیرنده ها هنوز کشف نشده است، اما توزیع وسیعشان نقش قابل توجه آنها را نشان می دهد. اهمیت این گیرنده ها از آن جهت بیشتر است که در مغز نمونه های حیوانی بیشترین تراکم را در مخچه، قشر مغز، هیپوکامپ و جسم مخطط (Striate nucleus) نشان داده‌اند. یک لیگاند درونی (Endogenous Ligand) اختصاصی، برای گیرنده‌ها نیز گزارش شده است. به مرور زمان با شناخت بیشتر سیستم عصبی، مسائل مربوط به سوء مصرف ماری جوانا بیشتر کشف می شود (۴۳).

آنندامید اولین لیگاند آندوژن گیرنده های کانابینوئیدی است که شناسایی گردیده است. آنندامید بعد از آزاد شدن سریع در طی دو مرحله حذف می گردد که شامل انتقال بداخل سلول و تجزیه داخل سلولی به آراشیدونیک اسید و اتانول آمید است که توسط Fatty acid amide hydrolase (FAAH) صورت می گیرد. مهار کننده انتخابی FAAH، ترکیب URB 597 است که باعث افزایش و طولانی شدن اثر آنندامید داخلی و آگزوژن می گردد (۱-۴۵).

مسدود کننده های کانالهای کلسیمی

مسدود کننده های کانالهای کلسیمی دارای طیف وسیعی از عملکرد هستند. استفاده از داروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی به عنوان ترکیبات پایین آورنده فشار خون، متسع کننده عروق کرونر در درمان آنژین و به عنوان ضد آریتمی در درمان بیماریهای قلب و عروق مصرف روز افزون دارد. در این گروه داروهای وراپامیل، نفیدپین و دیلتیازم اولین داروهایی هستند که شناخته و سنتز شدند و استفاده

کلینیکی وسیعتری نسبت به بقیه داروهای این گروه دارند (۲). این داروها بطور خوراکی فعال هستند و براحتی به پروتئینهای پلاسما باند می شوند . با اولین عبور حدود ۸۰-۹۰ درصد متابولیسم کبدی برای وراپامیل و دیلتیازم صورت می گیرد . وراپامیل پس از تجویز خوراکی حدود ۹۰ درصد آن جذب می شود و شروع اثر آن تقریباً ۳۰ دقیقه پس از تجویز می باشد(۳).

مسدود کننده های کانالهای کلسیمی و ارتباط آنها با یادگیری و حافظه

در بررسیهای پیشین تاثیر مسدودکننده های کلسیمی نوع دی هیدروپیریدینی از جمله نیمودیپین بر روی یادگیری و حافظه مورد مطالعه قرار گرفته است . محققین اثر نیمودیپین را در درمان اختلالات مرتبط با پیری در رفتارهای شناختی و حرکتی در موش سوری (۴)، موش صحرائی (۵)، خرگوش (۷) و میمون (۱۲۲) مورد بررسی قرار داده اند و بیان نمودند که نیمودیپین باعث تسهیل در بخاطرآوری حافظه می شود. همچنین اثرات محیطی دسته دی هیدروپیریدینی در حیوانات سالم مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان داده اند که این دسته از داروها باعث از بین رفتن فراموشی القاء شده با شوک الکتریکی یا کلونیدین (۱۲۳) و تسهیل در بخاطرآوری یادگیری شرطی شدن پاولف (۱۲۴) و تسهیل در حافظه فضائی و یادگیری تشخیص بینائی در جوجه (۱۲۵) می شوند . از طرف دیگر بعضی از محققین بیان نمودند که مسدود کننده های کانالهای کلسیمی تاثیری بر یادگیری و بخاطرآوری حافظه ندارند (۱۲۶، ۱۲۷). این در حالی است که محققین دیگر نشان داده اند که مسدود کننده های کلسیمی اثر تخریبی و یا اختلالی در ایجاد و بقای یادگیری و حافظه دارند (۱۲۸). Quartermain و همکارانش اثر تزریق زیر پوستی مسدود

کننده های کلسیمی دی هیدروپیریدینی و وراپامیل با دوزهای متفاوت را بر بخاطرآوری حافظه مورد بررسی قرار دادند و بیان نمودند که تمامی این دسته از داروها به جزء وراپامیل با تست رفتاری Step through passive avoidance اثر تسهیلی در بخاطرآوری حافظه دارند، در حالیکه در روش ماز خطی (linear Maze) دوزهای ۱۰، ۲۰، ۱، ۲ وراپامیل نیز اثر تسهیلی بر بخاطرآوری حافظه نشان می دهد (۱۲۹). همین محقق در سال ۲۰۰۱ میلادی نیز اثر این داروها را بر حافظه کاری و رفرنس در روش T-Maze بررسی نموده و بیان کرد که وراپامیل هیچ تاثیری را نشان نمی دهد. Lazarova-Bakarova و همکاران بیان نمودند اثر خوراکی طولانی مدت (۱۳روز) وراپامیل (20mg/kg) در روش Step-Down و Shuttle-box تاثیری بر بخاطرآوری حافظه و سطح اندازه گیری شده مونوآمین های کورتکس و هیپوکامپ نداشته در حالیکه اثر ترکیبی وراپامیل و بتا بلوکر پیندولول، اثر کاهشی پیندولول را بر بخاطرآوری و سطح مونوآمین های کورتکس فرونتال و هیپوکامپ را به حالت طبیعی رسانده است (۱۳۰). Saha و همکاران نشان دادند که وراپامیل (10 mg/kg) اثری بر خشی کردن کاهش اکتساب ایجاد شده با کتامین نداشته در حالیکه دلتیازم اثر کاهشی اکتساب با کتامین را خشی می کند (۱۳۱).

به خوبی شناخته شده است که تغییر غلظت کلسیم درون سلولی در القای اشکال مختلف شکل پذیری سیناپسی مانند تقویت طولانی مدت (LTP) و تضعیف طولانی مدت (LTD) نقش برجسته ای دارد. کلسیم کاندیدای مناسبی برای تغییرات پتانسیل های غشایی به روندهای مختلفی است که به القای LTP و LTD می انجامد (۱۳۲). علت این استنتاج این است که منابع اصلی ورود کلسیم به سلول یعنی

گیرنده‌های گلوتاماتی (NMDA)N-methyl-D-aspartate و کانالهای کلسیمی وابسته به و لتاژ calcium (Voltage dependent channel =VDCCs) هر دو وابسته به ولتاژ هستند (۱۳۳).

مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی توسط لشگری و همکاران (۹۴، ۹۵) بیانگر آن است که تجویز مزمن وراپامیل باعث کاهش حافظه و القای LTP و همچنین باعث مهار رهایش نوروترانسمیتر مهاری گابا در مسیر پرفورنت به شکنج دژانه دار هیپوکامپ می شود.

با توجه به مطالب فوق در مورد اینکه سیستم کانابینوئیدی و کانالهای کلسیمی هریک با مکانیسم خاصی بر روی حافظه و یادگیری موثر هستند، و همچنین با توجه به اینکه ممکن است قسمتی از مکانیسم اثر کانابینوئیدها بر دو فرآیند فوق، با وساطت کانالهای کلسیمی صورت گرفته باشد، در تحقیق حاضر تداخل بین این دو سیستم بر روی حافظه و یادگیری مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

۱-۱ انواع حافظه و یادگیری:

مغز عضو مسئول برای آنچه که ذهن می نامیم است، مغز پایه و اساس تفکر، احساس، خواستن، یادگیری، حافظه، کنجکاو و رفتار می باشد. حافظه و یادگیری یکی از فرآیندهای اساسی ذهنی است که بدون آن قادر به انجام کاری جز رفلکسهای ساده و کلیشه ای نیستیم (۸). حافظه یک تطابق بیولوژیک است که به موجود زنده اجازه می دهد تا از تجربیات گذشته برای تنظیم رفتارش در برابر تغییرات محیط استفاده نماید (۹).

انواع یادگیری:

الف) عادت^۱: ساده ترین نوع یادگیری است و می آموزیم که از محرکی آشنا غافل باشیم بی آنکه

پیامد ناگواری داشته باشد، نظیر یاد گرفتن بی توجهی به تیک تاک ساعت جدید.

ب) حساس شدن^۲: نوعی از یادگیری که پیچیده تر از خوگیری است، مثال آن زمانی است که فرد

در یک خانه بزرگ تنهاست و در نیمه شب ناگهان صدای بلند تصادف شدیدی را می شنود و به دنبال آن

به تمام صداها، سایه ها، بوها و لمس حساس می شود.

ج) شرطی شدن کلاسیک^۳: در این نوع می آموزیم که فلان واقعه به دنبال واقعه ای دیگر رخ می

دهد، مثلاً کودک می آموزد که پس از دیدن سینه مادر مزه شیر را می چشد.

د) شرطی شدن فعال^۴: در آن یاد می گیریم که اگر پاسخ خاصی بدهیم نتیجه خاصی خواهد داشت

مثلاً کودک خردسال می آموزد اگر برادر یا خواهرش را بزند والدینش با او قهر خواهند کرد (۱۰).

در شرطی شدن فعال واقعه بیزاری آوری نظیر شوک می تواند تقویت کننده باشد.

-
- 1- habituation
 - 2- sensitization
 - 3- Classical conditioning
 - 4- Operant conditioning

انواع حافظه:

۱. انواع و اقسام متفاوتی از حافظه وجود دارند. برخی حافظه ها دوام طولانی مدتی دارند و حافظه های دراز مدت نامیده می شوند. در مقابل حافظه های دراز مدت، برخی دیگر از حافظه ها که مدت بقای آنها سه تا چهار ساعت است دوام کوتاه مدتی داشته و حافظه های کوتاه مدت نام دارند (۱۱). برخی حافظه های دراز مدت مانند آنهایی که دلالت بر وقایع و حقایق دارند، آنها را حافظه های خودآگاه^۱ و یا بیانی^۲ می نامند. حافظه بیانی دراصل به معنی حافظه جزئیات مختلف یک فکر جامع، از قبیل حافظه یک تجربه مهم است که (۱) حافظه محیط اطراف، (۲) حافظه روابط، (۳) حافظه علل تجربه، (۴) حافظه معنای تجربه و (۵) حافظه نتیجه گیریهای شخصی که در ذهن شخص باقی مانده بودند را شامل می شود. این حافظه درگیر توضیح این مطلب است که ما چه کسی هستیم و مرجع وقایع، مکانها و تجربیات گذشته است (۱۲).

۲. حافظه های دراز مدت دیگری که هوشیارانه در دسترس نیستند ولی برای استفاده در یک مهارتی که قبلاً آموخته شده مورد نیاز می باشند، حافظه های نا خودآگاه^۳ و یا غیر بیانی^۴ و یا اجرائی^۵ نامیده می شوند. حافظه مهارتها به کرات بافعالتهای بدن شخص همراه است، ا ز قبیل تمام مهارتهایی که برای زدن یک توپ تنیس ایجاد شده است شامل حافظه های او توماتیک برای (۱) دیدن توپ، (۲) محاسبه رابطه سرعت توپ نسبت به راکت، و (۳) نتیجه گیری سریع جهت حرکات بدن، بازوها و راکت مورد نیاز برای زدن

1- Declarative
2- Explicit
3- Non declarative
4- implicit
5- procedural

ضربه به توپ به نحو مطلوب و سپس رفتن به ضربه بعدی ب ازی درحالی که جزییات ضربه قبلی فراموش می‌گردند(۱۵).

دونوع حافظه بیانی و غیر بیانی که نام برده شد مستقل از یکدیگرند. دانشمندان علوم اعصاب معتقدند که مکانیسم‌های مجزائی برای هر یک از این دو نوع حافظه باید وجود داشته باشند و احتمالاً مناطق مجزا و مشخصی از مغز در هر یک از این دو نوع حافظه دخالت دارد. کورتکس مغز و هیپوکامپ در حافظه خودآگاه و منخچه در حافظه اجرائی نقش مهمی ایفا می‌کنند(۸).

نوع دیگری از حافظه به نام حافظه کاری^۱ نیز وجود دارد. این نوع حافظه بعنوان سیستمی از اجزای تعامل کننده است که اطلاعات مختلف بیانی و غیر بیانی تازه یاد گرفته شده را نگه داشته و اطلاعات ذخیره را مجدداً فعال نموده و آنها را برای پردازش بیشتر در دسترس قرار می‌دهد. در این حافظه اطلاعات بصورت Online برای مدت کوتاهی نگهداری شده و تکرار (Rehearsal) برای نگهداری فعال آنها ضروری است(۱۲). از نظر برخی محققین بین این حافظه با حافظه کوتاه مدت تفاوتی وجود ندارد، اما برخی دیگر حافظه کاری را فقط برای پروسه‌های مرتبط با کنترل حواس به کار می‌برند، با این تعریف می‌توان گفت که حافظه کاری با استعداد مرتبط است در حالیکه حافظه کوتاه مدت این طور نیست(۱۳).

1- Working memory

۱-۲- مراحل مختلف حافظه و یادگیری:

عقیده براین است که سیستمهای مستقل مغزی که انواع مختلفی از حافظه ها را میانجیگری می کنند، مشخصات عملکردی متفاوت داشته و در جنبه های ویژه ای از اعمال شناختی نقش دارند (۱۶). در این سیستمها فرآیندها و مراحل اکتساب^۱، تثبیت^۲ و بخاطر آوری^۳ وجود دارد (۱۸ و ۱۷ و ۸) و یا به عقیده برخی دیگر از محققین این سیستمها شامل فرآیندهای کد گذاری^۴، تثبیت، ذخیره^۵ و بخاطر آوری^۶ می باشند (۱۹ و ۱۶).

کد گذاری، روندی است که طی آن اطلاعات برای اولین بار پردازش می شوند. در مرحله تثبیت تغییراتی ساختاری از قبیل بیان ژن و ساخت پروتئین ها، اطلاعات تازه را برای ذخیره شدن طولانی مدت آماده می کند. مرحله ذخیره شامل مکانیسم ها و مکانهایی برای نگهداری طولانی اطلاعات است. در روند بخاطر آوری، اطلاعات مختلف ذخیره شده از جایگاههای مختلف گردآوری می شوند.

۱-۳- مکانیسمهای حافظه و یادگیری:

محققین علوم اعصاب تصور می کنند که حافظه نیازمند تغییراتی است که می بایستی در مغز رخ دهد. یکی از این نواحی سیناپس می باشد. به بیان دیگر تغییرات در کارائی انتقال سیناپسی (پلاستیسیته سیناپسی)،

-
- 1- Acquisition
 - 2- Consolidation
 - 3- Retrieval
 - 4- Coding
 - 5- Storage
 - 6- Retrieval

بعنوان عامل ایجاد حافظه در نظر گرفته شده است . معتقدند که الگوی ویژه ای از استفاده سیناپسی و یا تحریک نمودن آن که تحریک شرطی نامیده شده، پلاستیسیته سیناپسی را القا می کند. همچنین ثابت شده که تشکیل حافظه بلندمدت بستگی به سنتز پروتئینهای جدیدی دارد که توسط Immediate Early Genes (IEGs) کد می شوند (۲۰).

هیپوکامپ ساختاری است که در حافظه خودآگاه، بویژه حافظه فضائی اهمیت داشته و سلامت آن برای این نوع حافظه ضروری است . بررسی پتانسیل های برانگیخته شده ناحیه ژيروس دنداندار (DG) هیپوکامپ ناشی از تحریک مسیر پرفورانت (PP) باعث پیشبرد نورویولوژی یادگیری و حافظه شده است (۲۱).

LTP که افزایشی در کارائی انتقال سیناپسی است و توسط دسته های تحریکی با فرکانس بالا ایجاد می شود (۹ و ۲۳ و ۲۲ و ۲۴)، بصورت افزایشی در دامنه پتانسیلهای دسته جمعی^۱ (PS) و شیب آغازین پتانسیل پس سیناپسی تحریکی^۲ (EPSP) بروز می نماید (۲۵ و ۲۶).

مناطق زیادی در سیستم عصبی مرکزی در امر یادگیری دخیلند . به نظر می رسد مخچه دریادگیری برخی مهارتهای حرکتی نقش داشته باشد . به خصوص آنهایی که به تعادل و هماهنگی مربوطند، مثل دوچرخه سواری. هسته بینابینی (interpositus) مخچه و هسته قرمز مغز میانی واسطه هایی هستند که مخچه را به قشر مغز ارتباط می دهند و درشرطی سازی کلاسیک نقش ایفاء می کنند . محل حافظه کاری، که توانایی

1- Population spike

2- Excitatory post synaptic potentiall

ذخیره موقتی وقایع است، در پره فرونتال قشر مغز است (۱۰). همچنین ثابت شده که هیپوکامپ ارگان اصلی یادگیری است (۱۰) و نقش مهمی در انتقال اطلاعات از حافظه های کوتاه مدت به حافظه های بلند مدت بازی می کند. علاوه بر عملکرد هیپوکامپ در شکل گیری حافظه های بلند مدت، این امر کاملاً واضح است که هیپوکامپ نقش مهمی در تکمیل کردن اطلاعات و پردازش اطلاعات از نظر فضایی دارد (۱۴). یک بخش دیگر از مغز هم به نام قشر انتورینال نقش مهمی در حافظه و یادگیری بویژه در فرایند خاموشی ایفا می کند، با همکاری این بخش اطلاعات از سایر قشرها بویژه بخش پیش پیشانی به هیپوکامپ و آمیگدال ارسال و تقویت می شود. همچنین قشر انتورینال اطلاعات تولیدی توسط هیپوکامپ را پردازش کرده و آنرا به قشر مخ ارسال می کند و در واقع بین هیپوکامپ و آمیگدال ارتباط برقرار می کند. بنابر این می توان گفت انتورینال در تمام جنبه های یادگیری دخالت دارد (۱۱ و ۲۷).

مطالعات مختلف نشان دهنده دخالت سیستمهای مختلف نوروترانسمیتری در حافظه و یادگیری هستند

(۲۸)، از جمله موثرترین نوروترانسمیترهای دخیل در این فرآیند عبارتند از:

گلوتامات :

گلوتامات نوروترانسمیتر اصلی مسیر پرفورانت است که به گیرنده های خود متصل میشود. گیرنده NMDA گلوتامات، که بطور ناهمگونی در مغز توزیع شده، بیشترین تعداد را در هیپوکامپ دارد. نقش

این گیرنده ها در LTP و یادگیری به اثبات رسیده است (۳۲ و ۳۱ و ۳۰ و ۲۹).