

نقش سیستم های انتقال دهنده عصبی مغز در فراموشی ناشی از استرس

مریم سرداری و آمنه رضایوف*

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده زیست شناسی

چکیده

قرار گرفتن در شرایط استرسزا با فعال نمودن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال باعث رهایی هورمونهای استرس مانند نور اپی نفرین و گلوکوکورتیکوئیدها می شود. تشکیلات هیپوکامپ و آمیگدال به عنوان ساختارهای لیمبیک که در شکل گیری یادگیری و حافظه نقش بسیار مهمی دارند، دارای بیان بالایی از گیرنده های هورمون های استرس هستند و بنابراین به شدت تحت تاثیر استرس قرار می گیرند. تشکیل حافظه یکی از مهمترین و اصلی ترین فرایندهای ذهنی است که بدون آن بکارگیری آسانترین رفلکس های ساده و رفتارهای کلیشه ای میسر نیست. بنا به اهمیت موضوع، در مطالعه حاضر سیستم های انتقال دهنده های عصبی در جایگاه های مختلف مغزی که در یادگیری و حافظه دخالت بسزایی دارند همراه با برهمکنش آنها با استرس مورد بررسی قرار گرفته است.

واژه های کلیدی: استرس، آمیگدال، هیپوکامپ، واسطه های عصبی، یادگیری و حافظه

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: rezayof@khayam.ut.ac.ir

مقدمه

مرکزی غده فوق کلیوی نیز موجب رهاسازی هورمون نوراپی نفرین می شود و با انقباض شریانی و همچنین افزایش متابولیسم قند و چربی باعث ذخیره سازی انرژی در بدن می شود (۲). قرار گرفتن در معرض استرس و به دنبال آن افزایش سطح هورمون های استرس اثرات عملکردی مختلفی در مغز بر جای می گذارد. ساختارهای لیمبیک مغز مانند تشکیلات هیپوکامپ و آمیگدال که در شکل گیری یادگیری و حافظه نقش بسیار مهمی دارند، دارای بیان زیادی از گیرنده های هورمون های استرس هستند و این امر حساسیت فرآیندهای یادگیری و حافظه را نسبت به استرس نشان می دهد. پیامد عمومی استرس تخریب یادگیری و حافظه است، اما برخی مطالعات اثر تسهیل کنندگی و یا حتی بی اثر بودن آن را در مدل های آزمایشگاهی نشان داده اند. به نظر می رسد که تفاوت در اثر القا شده به عواملی همچون نوع و شدت عامل استرسزا، جنسیت و سن افراد بستگی دارد (۳-۵). از آنجایی که یادگیری و حافظه نقش بسیار مهمی در زندگی و بقا افراد دارد، هدف از نگارش این مقاله دوره ای بررسی و جمع بندی تحقیقاتی است که اثرات استرس را بر جایگاه های مختلف مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه مطالعه کرده اند. همچنین در این مقاله نقش انتقال دهنده های عصبی این نواحی و برهمکنش آنها با استرس مورد بررسی قرار گرفته است.

در جوامع مدرن امروزی استرس جز جدایی ناپذیر زندگی است که براساس حضور یک محرک فیزیکی یا روان شناختی ایجاد می شود. استرس از مهمترین عوامل بروز بیماری های دستگاه عصبی مرکزی مانند افسردگی و اضطراب است. استرس می تواند حاد باشد که شامل استرس های تند و شدید و گذرا است و یا استرس مزمن است که اثرات تخریبی ماندگاری در بدن ایجاد می کند (۱). سیستم عصبی مرکزی مرتبط با سیستم اندوکراین مکانیسم های استرس را در بدن راه اندازی می کند. استرس باعث فعال شدن هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و سیستم عصبی سمپاتیک می شود تا علیرغم حضور محرک های استرسزا با راه اندازی فیدبک های تنظیمی، هومئوستازی بدن را حفظ کند. فعال شدن هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و به دنبال آن فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA axis) موجب آزادسازی هورمون رهاسازی کورتیکوتروپین (CRH) و آرژنین-وازوپرسین شده و این دو هورمون با اثر بر غده هیپوفیز فوقانی باعث رهایی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین هیپوفیزی (ACTH) به جریان خون می شوند. هورمون ACTH با اثر بر قشر غده فوق کلیوی، موجب آزادسازی هورمون های کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در موش های آزمایشگاهی می شود. از سوی دیگر، سیستم عصبی سمپاتیک با تحریک بخش

اجتماعی، تکثیر سلول‌های گرانولی در شکنج دندان‌های متوقف می‌شود (۱۰).

اثرات استرس بر آمیگدال: کمپلکس آمیگدال متشکل از سیزده هسته مجزا است که مهم‌ترین آن‌ها شامل هسته قاعده‌ای-جانبی، هسته مرکزی، هسته میانی و هسته قشری است. آمیگدال در یادگیری وابسته به احساسات مانند ترس شرطی سازی شده نقش مهمی دارد (۱۲-۱۱). آمیگدال اثرات هورمون‌های استرس را بر کسب اطلاعات و به یادآوری آن میانجی‌گری می‌کند و از سویی دیگر استرس می‌تواند مکانیسم‌های یادگیری وابسته به آمیگدال را که حساس به هورمون‌های استرس است، تعدیل و تنظیم - کند. هنگام وقوع استرس، رهایی نوراپی نفرین در آمیگدال صورت می‌گیرد که باعث تنظیم مثبت حافظه در آمیگدال می‌شود. تزریق پس از آموزش نوراپی نفرین یا آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی به هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال در موش‌های کوچک و بزرگ آزمایشگاهی موجب تقویت مثبت حافظه در شرایط استرس می‌شود. مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان داده‌اند که قرارگیری در معرض استرس حاد باعث تقویت طولانی مدت سیناپسی در هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال می‌شود که در نهایت حافظه را به هنگام استرس تثبیت می‌کند. استرس همچنین مورفولوژی نورون‌ها را در ناحیه آمیگدال تغییر می‌دهد. به عنوان مثال استرس عدم تحرک، به مدت دو ساعت منجر به افزایش تراکم دندریت‌ها در ناحیه هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال می‌شود که با ظهور رفتارهای شبه اضطرابی همراه است (۱۳). آمیگدال از طریق مسیر های نورونی فراوانی که به هیپوکامپ می‌فرستد در تنظیم اثرات استرس بر تقویت طولانی مدت سیناپسی و یادگیری وابسته به هیپوکامپ شرکت می‌کند. به عنوان مثال تخریب الکترولیتی هسته قاعده‌ای- جانبی آمیگدال به طور معنی داری تقویت طولانی مدت سیناپسی ناحیه شکنج دندان‌های ناحیه هیپوکامپ را تضعیف می‌کند (۱۴).

نوروشیمی استرس: در مطالعات گذشته، نوروشیمی استرس یعنی تغییرات عملکردی سیستم‌های انتقال دهنده های عصبی مختلف مغزی مانند سیستم‌های گاباژریک، کولینرژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک و اندوکانابینوئیدها به واسطه محرک‌های استرسی مورد بررسی قرار گرفته است. بسته به نوع استرسی که مدل

اثرات استرس بر هیپوکامپ: کورتیکواستروئیدها به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می‌کنند و با اتصال به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی که در نواحی مختلف مغزی وجود دارند، اثرات گوناگونی را در مغز القاء می‌کنند. گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی بیان زیادی در سیستم لیمبیک به خصوص در ناحیه هیپوکامپ دارند. با فعال شدن این گیرنده‌ها توسط هورمون‌ها، فعالیت رونویسی از ژن‌ها و تغییر در فعالیت و تکثیر نورون‌ها آغاز می‌شود. هیپوکامپ که یکی از مهم‌ترین جایگاه های مغزی درگیر در یادگیری و حافظه است (۶)، با فرستادن ارسالات مهاری به هیپوتالاموس، پاسخ استرس را تعدیل و تنظیم می‌کند و از طریق داشتن ارتباط با مناطق هیجانی در رفتارهای هیجانی نیز شرکت می‌کند. تخریب ناحیه هیپوکامپ موجب تخریب کنترل پاسخ هورمونی به استرس می‌شود و افزایش میزان هورمون‌های استرس عملکرد هیپوکامپ را تغییر می‌دهد (۷). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در نتیجه استرس‌های طولانی مدت یا شدید نورون‌های ناحیه هیپوکامپ به واسطه افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها و راه اندازی مسیرهای آپتوزی (مرگ برنامه ریزی شده) از بین می‌روند (۸). بسیاری از مشاهدات نشان می‌دهد که تزریق بیش از حد آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی به میمون باردار باعث کاهش ۳۰ درصدی حجم هیپوکامپ نوزاد در هنگام تولد می‌شود. جالب توجه است که اگر بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ تحت معالجه قرار گیرند، آتروفی هیپوکامپی در آن‌ها از بین می‌رود. به نظر می‌رسد که تغییرات حجم هیپوکامپ در نتیجه تغییرات در دندریت، اکسون و گلیا است (۹). مطالعه روی موش خرما نشان داده است که استرس منجر به ایجاد جمع شدگی در ناحیه راسی نورون‌های هیپوکامپ می‌شود؛ با چنین عملکردی تعداد سیناپس‌های یک نورون با نورون‌های دیگر به میزان زیادی کاهش می‌یابد. با استفاده از مطالعات فارماکولوژیکی مشاهده شده است که با مهار گیرنده‌های هورمون‌های استرس تضعیف طولانی مدت سیناپسی یا ناشی از استرس از بین می‌رود. همچنین در مدل‌های حیوانی مانند موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، میمون‌ها، موش خرماها در هنگام استرس مانند احساس بوی صیاد، قرار گرفتن در ارتفاع بلند و استرس‌های

تعدیل و تنظیم محور HPA است. نورون‌های CRH در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس در شرایط عادی تحت مهار تونیک گابا هستند و نتایج به دست آمده نشان داده‌اند که هنگام استرس حاد و افزایش سطح گابا و فعال شدن گیرنده‌های گابا A در آمیگدال قاعده‌ای- جانبی مهار تونیک برطرف شده و میزان رهاسازی هورمون‌های استرس افزایش می‌یابد (۲۲). تزریق موسیمول، آگونیست گیرنده‌های گابا A به ناحیه آمیگدال قاعده‌ای- جانبی پاسخ محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال به استرس حاد بی‌حرکتی در موش‌هایی که قبلاً تحت استرس‌های مختلف و مکرر بودند را تقویت کرده است (۲۳). بر این اساس به نظر می‌رسد که شاید گیرنده‌های گابا A آمیگدال در تنظیم فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال نقش موثری داشته باشد. علاوه بر این قرار گرفتن در استرس صیاد باعث می‌شود تا رهاسازی گابا در آمیگدال و همچنین رهاسازی فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین در کمپلکس آمیگدال افزایش یابد (۲۴). قابل ذکر است که گلوکوکورتیکوئیدها اتصال موسیمول به گیرنده‌های گابا در مناطق مختلف مغزی مانند کورتکس، هیپوکامپ، تالاموس و مخچه را افزایش می‌دهند که این امر موید اثر مهاری گلوکوکورتیکوئیدها بر شلیک عصبی نورونی است (۲۵). علاوه بر این تزریق حاد کورتیکوسترون بیان زیر واحد های آلفا-۲ گیرنده‌های گابا A در آمیگدال قاعده‌ای- جانبی و شکنج دندان‌های هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با اضطراب بالا را افزایش می‌دهد (۲۶). همچنین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که غده فوق کلیوی آن‌ها برداشته شده است، بازجذب گابا در نورون-های هیپوکامپی افزایش می‌یابد که این اثر با تزریق کورتیکوسترون معکوس می‌شود (۲۷). بنابراین پیشنهاد می‌شود که گلوکوکورتیکوئیدها نقش مهمی در تعدیل گیرنده‌های گابا A و تنظیم انتقالات نورونی گابائریک دارند. مطالعات قبلی ما نیز نشان می‌دهد که استرس حاد ارتفاع به مدت ۲۰ و ۳۰ دقیقه موجب مهار به یادآوری حافظه اجتنابی غیر فعال در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌شود. همچنین فعال یا غیر فعال کردن گیرنده‌های گابا A ناحیه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی به ترتیب اثر استرس حاد را تشدید یا مهار می‌کند. شکل ۱ این اثرات را نشان می‌دهد و به نظر می‌رسد که استرس‌های مختلف باعث می‌شود تا انتقال گابائریک در نواحی مختلف مغزی

حیوانی دریافت می‌کند، تغییرات متفاوتی بر رهاسازی و غلظت سیناپسی انتقال دهنده‌های عصبی در جایگاه‌های مختلف مغزی ایجاد می‌شود که تغییرات بسزایی بر رفتارهای حیوانی القا می‌کند (۱۵). بر این اساس اثرات استرس بر سیستم‌های انتقال دهنده‌های عصبی درگیر در یادگیری و حافظه مورد توجه بسیاری از محققین قرار دارد.

برهمکنش استرس و سیستم گابائریک: گابا (γ -**Aminobutyric Acid**) مهمترین انتقال دهنده عصبی مهاری در مغز است و نقص در عملکرد این انتقال دهنده عصبی منجر به ایجاد بیماری‌های عصبی و روانی هم چون اضطراب می‌شود (۱۶ و ۱۷). انواع گیرنده‌های گابا شامل گابا A، گابا B و گابا C هستند. گیرنده‌های گابا C جز دسته گیرنده‌های یونوتروپیک بوده و عمدتاً در شبکه چشم حضور دارند. گیرنده‌های گابا A نیز یونوتروپیک بوده و دارای پراکندگی وسیع در مغز هستند. با فعال شدن گیرنده‌ها و با راه‌اندازی جریان کلر به داخل نورون پس سیناپسی یا پیش سیناپسی منجر به هیپرپلاریزاسیون می‌شوند. گیرنده‌های گابا B، متابوتروپیک و متصل به پروتئین G مهاری (Gi/o) هستند. با فعال شدن این گیرنده‌ها، کانال‌های پتاسیمی فعال شده و کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نیز غیرفعال می‌شوند که با افزایش بار منفی درون غشاء سبب کاهش تحریک پذیری نورون می‌شوند. حضور گیرنده‌های گابا B و A در نورون پیش سیناپسی گلوتاماتریکی از آزادسازی گلوتامات در شکاف سیناپسی جلوگیری کرده و در نتیجه با ایجاد پتانسیل پیش سیناپسی مهاری در نورون مانع آزاد سازی گلوتامات می‌شوند و اثر دراز مدتی بر روی مهار وقوع پلاستیسته سیناپسی در سیناپس گلوتاماتریک شده و در نتیجه یادگیری مهار می‌شود (۱۸ و ۱۹).

مطالعات متعددی همچنین گزارش دادند که شرایط استرس‌زا می‌تواند انتقال گابا در مناطق مختلف مغز را تغییر دهند. به عنوان مثال تحقیقات نشان داده است که قرار گرفتن در استرس محیط جدید یا استرس شنا موجب افزایش رهاسازی گابا در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی می‌شود (۲۰). همچنین نشان داده شده است که رهاسازی گابا در هسته اکومبسن در طول شرایط استرس‌زا افزایش می‌یابد (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که سیستم گابائریک به واسطه گیرنده‌های گابا A قادر به

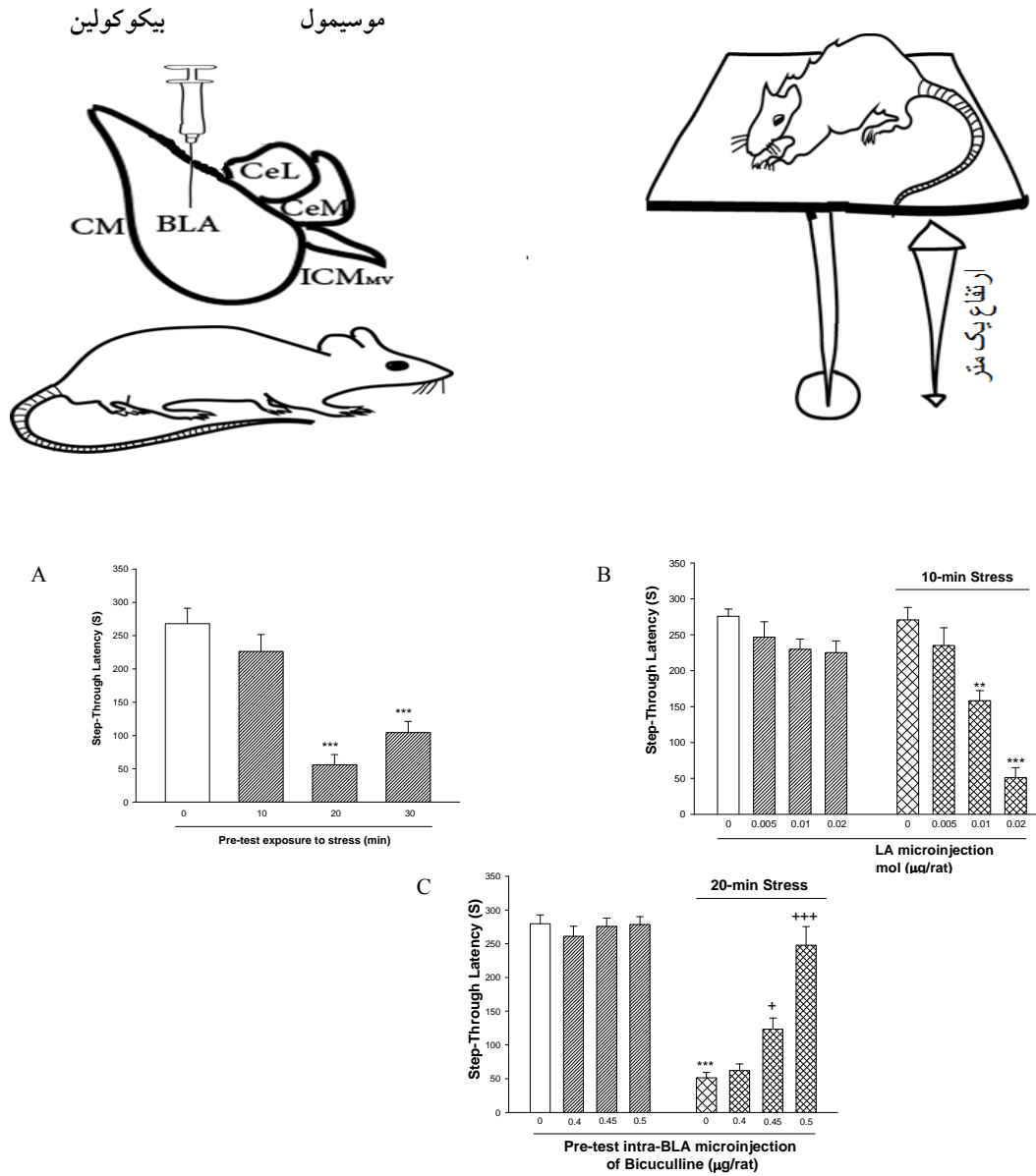
سیناپسی و تسهیل شکل‌گیری حافظه از طریق تقویت انتقالات ناشی از گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی می‌شود (۳۴). همچنین تحقیقات نشان می‌دهد که استرس حاد سکوی مرتفع به یادآوری حافظه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی را مهار کرده و موجب القاء تضعیف طولانی مدت سیناپسی در ناحیه هیپوکامپ پشتی می‌شود. به نظر می‌رسد که با مهار عملکرد گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی به هنگام استرس، اثر تخریبی استرس بر وقوع تقویت طولانی مدت سیناپسی از بین می‌رود (۳۵).

برهمکنش استرس و سیستم سروتونرژیک: شواهد متعددی نشان می‌دهد که سیستم سروتونرژیک در مناطق کلیدی اندوکرینی و رفتاری وابسته به استرس مانند هیپوکامپ، هیپوتالاموس، آمیگدال و استریاتوم نقش بسیار مهمی را در القاء تغییرات ناشی از استرس از طریق گیرنده‌هایشان ایفا می‌کنند. گیرنده‌های سروتونینی که بر اساس ساختار شیمیایی واسطه عصبی آنها 5-هیدروکسی تریپتامین نام گذاری شده‌اند، هفت نوع و ترکیبی از گروه گیرنده‌های متابوتروپیک و گیرنده‌های یونوتروپیک هستند (۳۶). این گیرنده‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی وجود دارند و اعمال مهار و تحریکی متعددی را در مغز القاء می‌کنند. از سویی دیگر، این گیرنده‌ها آزاد سازی بسیاری از واسطه‌های عصبی مانند آدرنالین، استیل کولین، دوپامین و گابا را کنترل می‌کنند. گیرنده‌های سروتونینی بسیاری از فعالیت‌های زیستی و نورولوژیکی را کنترل می‌کنند که می‌توان به مواردی همچون اضطراب، یادگیری و حافظه اشاره کرد (۳۷ و ۳۸). گیرنده‌های 5-HT1A حاوی پنج ایزوفرم A و B و C و D و E هستند که به پروتئین‌های G مهار متصل هستند و از طریق افزایش هدایت پتاسیم و یا کاهش هدایت کلسیم، موجب هیپرپلاریزاسیون نوروئی و در نتیجه کاهش فرکانس پتانسیل عمل می‌شوند (۳۹). شواهد نشان می‌دهد که اثر مهار سروتونین توسط گیرنده‌های 5HT1A میانجی‌گری می‌شود. زیرا گیرنده‌های 5HT1A تمایل زیادی برای اتصال به سروتونین دارند و در آمیگدال و هیپوکامپ به فراوانی توزیع می‌شوند. قابل ذکر است که تزریق آگونیست‌های گیرنده‌های 5-HT1A منجر به کاهش حافظه و القاء فراموشی می‌شود.

تعدیل باید و بر این اساس بایستی ارتباطی موثر بین گیرنده‌های گابا A این نواحی و اثر تخریبی استرس بر تشکیل حافظه وجود داشته باشد (۲۸).

برهمکنش استرس و سیستم گلوتاماترژیک: گلوتامات مهم‌ترین واسطه عصبی تحریکی مغز است، به طوری که عملکرد تمام سیناپس‌های تحریکی در مغز تقریباً مرتبط با سیناپس‌های گلوتاماترژیک است. گلوتامات اعمال خود را به واسطه عملکرد گیرنده‌های غشایی یونوتروپیک و متابوتروپیک انجام می‌دهد. گروه اول کانال‌های یونی دریچه دار وابسته به لیگاند هستند که فعالیت‌های سریع گلوتامات را راه اندازی می‌کنند. دسته دوم گیرنده‌های متصل به پروتئین‌های G هستند که باعث فعال شدن آنزیم‌های مختلف درون سلولی می‌شوند. با استفاده از روش‌های ایمونوهیستوشیمی و اتورادیوگرافی پراکندگی گیرنده‌های گلوتاماتی در مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به دست آمده است (۲۹). با توجه به اطلاعات به دست آمده حضور بالایی از گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در مغز به خصوص در ناحیه قشر مغزی، تشکیلات هیپوکامپ و عقده‌های قاعده‌ای و سپتوم کناری مشاهده شده است (۳۰). گلوتامات مهم‌ترین واسطه عصبی در ایجاد پلاستیسیته سیناپسی است. پلاستیسیته سیناپسی به تغییرات ایجاد شده در کارایی و قدرت سیناپس گفته می‌شود که می‌تواند در جهت کاهش و یا افزایش قدرت سیناپسی باشد. امروزه وجود گیرنده‌های NMDA در القاء تقویت طولانی مدت سیناپسی به خوبی مشخص شده است. با وقوع دپلاریزاسیون در نوروئ پس سیناپسی این گیرنده‌ها فعال شده و غلظت کلسیم سلولی نیز افزایش می‌یابد. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی امری مهم جهت وقوع تقویت طولانی مدت سیناپسی در نوروئها است (۳۱).

استرس حاد باعث افزایش اثر هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی و فعالیت گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در هیپوکامپ می‌شود و تکثیر سلولی در شکنج دندان‌ها به شدت کاهش می‌یابد (۳۲). با استفاده از روش میکرودیالیز نشان داده شده است که استرس حاد بی‌حرکتی موجب افزایش میزان گلوتامات و گابا در آمیگدال قاعده‌ای- جانبی می‌شود (۳۳). شواهد نشان می‌دهد که کاهش مهار گابائترژیک آمیگدال قاعده‌ای- جانبی منجر به تغییرات طولانی مدت در پلاستیسیته



شکل ۱- اثر فعال شدن یا غیر فعال شدن گیرنده‌های گابا A ناحیه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی بر فراموشی ناشی از استرس. در شکل A حیوانات آموزش داده شدند و ۲۴ ساعت بعد از آموزش موفق، بر روی سکوی مرتفع به مدت زمان‌های ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون قرار گرفتند. یک گروه به عنوان گروه کنترل بدون دریافت استرس ارتفاع، پس از آموزش موفق مورد آزمون قرار گرفت. در شکل B حیوانات توسط دستگاه اجتنابی غیر فعال آموزش داده شدند. در روز آزمون، چهار گروه تزریق موسیمول به داخل ناحیه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی (BLA) را دریافت کردند و ۵ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند (شکل سمت چپ). چهار گروه دیگر همان مقادیر از موسیمول را در ناحیه BLA دریافت کرده و بعد از ۵ دقیقه بر روی سکوی مرتفع به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفتند. پس از قرار گرفتن در معرض استرس، آن‌ها مورد آزمون قرار گرفتند و تاخیر step-through آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در شکل C حیوانات توسط دستگاه اجتنابی غیر فعال آموزش داده شدند. چهار گروه از حیوانات، در روز آزمون، تزریق داخل مغزی بیکوکولین (۰،۴-۰،۵، μg/rat) به ناحیه BLA را دریافت کرده و ۵ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند (شکل سمت چپ). چهار گروه دیگر همان مقادیر از بیکوکولین را در ناحیه BLA دریافت کرده و بعد از ۵ دقیقه بر روی سکوی مرتفع به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند. شکل A $p < 0.001$ *** مقایسه شده با گروه کنترل است. شکل B $p < 0.01$ **، $p < 0.001$ *** مقایسه شده با گروه های سالیین/استرس است. شکل C $p < 0.001$ *** مقایسه شده با گروه کنترل سالیین است. $p < 0.05$ + و $p < 0.001$ +++ مقایسه شده با گروه حامل/استرس (۲۸).

هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال می‌شود (۵۰) و همچنین رها سازی هورمون‌های ACTH و کورتیزول افزایش می‌یابد (۵۱). مواجهه با استرس‌های طولانی مدت منجر به بروز بیماری‌هایی مانند افسردگی و اضطراب می‌شود. به کارگیری استرس‌شنا یا شوک پا به مدت دو هفته در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی باعث افسردگی می‌شود که با تزریق داروهای ضد افسردگی و افزایش میزان سروتونین مغز این حالت قابل برگشت است. بنابراین استرس طولانی مدت موجب حساسیت زدایی گیرنده‌های سروتونینی در مغز شده و کاهش عملکرد سروتونین موجب بروز بیماری‌های متعددی می‌شود (۵۲).

برهمکنش استرس و سیستم اندوکراینوئیدی: مواجهه با استرس‌های حاد و طولانی مدت می‌تواند عملکرد سیستم اندوکراینوئیدی مغز را تغییر دهد. تاکنون سه نوع گیرنده کراینوئیدی در مغز شناسایی شده است، که به CB1، CB2 و GRP55 معروف هستند. به طور کلی، گیرنده‌های کراینوئیدی متصل به پروتئین‌های G مهاری هستند و فعال شدن این گیرنده‌ها باعث مهار فعالیت آدنیلیل سیکلاز نورونی می‌شود. این موضوع در انواع مختلف سلول‌ها و در غشاهای مغزی نشان داده شده است. فعال شدن گیرنده‌های کراینوئیدی جریان‌های کلسیمی را کاهش و جریان‌های پتاسیمی را افزایش می‌دهند و به نظر می‌رسد تنظیم کانال‌های یونی پیش‌زمینه‌ی مهار رهایش واسطه عصبی القا شده توسط کراینوئید در جایگاه‌های پیش‌سیناپسی باشد (۵۳). گیرنده‌های CB1 کراینوئیدی، به فراوانی در سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شوند و به طور عمده مسئول میانجیگری اثرات کراینوئیدهای مغزی هستند. سطوح متفاوتی از این گیرنده‌ها در پياز بویایی، نواحی قشری مغز، هیپوکامپ، آمیگدال و بخش‌هایی از عقده‌های قاعده‌ای دیده می‌شود (۵۴). این گیرنده‌ها در نورون‌های رابط گلوتاماترژیک و گابائترژیک به صورت پیش‌سیناپسی بیان می‌شوند و به عنوان نورومدولاتور برای مهار رهایش گلوتامات و گابا عمل می‌کنند. استفاده‌ی مکرر از آگونیست‌های این گیرنده‌ها منجر به درونی شدن یا کاهش پیام‌رسانی پروتئین‌گیرنده‌ای می‌شود (۵۳). مطالعات بسیاری در مورد اثرات آگونیست‌های گیرنده‌های کراینوئیدی بر یادگیری و حافظه انجام شده است. اکثر این مطالعات اثر تخریبی آگونیست‌های گیرنده‌های CB1

علاوه بر این آگونیست‌های گیرنده‌های 5-HT1A بسته به اینکه قبل و یا بعد از آموزش اطلاعات جدید مصرف شده باشند، اثرات متناقضی را بر روی یادگیری و حافظه می‌گذارند (۴۰ و ۴۱). تزریق سیستمیک هورمون رهاکننده کورتیکوتروپین منجر به افزایش سطح خارج سلولی سروتونین در مغز می‌شود. استرس‌های مختلفی سنتز سروتونین را در مغز افزایش می‌دهند (۴۲). استرس صدا از طریق گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، منجر به افزایش فعالیت تریپتوفان هیدرولاز در مغز می‌شود که در حالت حذف غده فوق‌کلیوی (آدرنال اکتومی) این اتفاق نمی‌افتد. البته در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شده است که آدرنال برداری نتوانست اثر افزایش سنتز سروتونین ناشی از استرس شوک پا را از بین ببرد و این موید آن است که استرس‌های مختلف اثرات مختلفی را بر جای می‌گذارند. همچنین به نظر می‌رسد که تفاوت پاسخ سروتونین به استرس به دلیل وجود انواع مختلف گیرنده‌های پیش-سیناپسی و پس‌سیناپسی سروتونینی در نقاط مختلف مغز است (۴۳). گزارش شده است که در معرض قرار گرفتن استرس بی‌حرکتی سطح خارج سلولی سروتونین در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی را بالا می‌برد (۴۴). به طور جالب توجهی نشان داده شده است که فعال شدن سیستم سروتونرژیک هیپوکامپی می‌تواند تنظیم تقویت طولانی مدت سیناپسی تحت استرس در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی را میانجی‌گری کند (۴۵). همچنین بایستی توجه داشت که استرس سکوی ارتفاع، تنظیم سروتونین بر رها سازی گابا را در ناحیه قشر پیش‌پیشانی که سایت بسیار مهمی در یادگیری و احساسات است (۴۶) افزایش می‌دهد (۴۷). سیستم سروتونین هسته رافه نیز فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را کنترل می‌کند که بر این اساس پیشنهاد می‌شود که سروتونین در پاسخ‌های ناشی از استرس نقش بسیار مهمی دارد (۴۸). مکانیسم‌های سروتونرژیک در مهار تقویت طولانی مدت سیناپسی هیپوکامپ پشتی در موش‌هایی که در معرض استرس قرار می‌گیرند نقش بسزایی دارند (۴۹). مطالعات متعددی اثر تنظیمی سروتونین بر ترشح گلوکوکورتیکوئیدها را تایید می‌کند. حضور گیرنده‌های 5-HT1A در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس تاییدی بر نقش تنظیمی این گیرنده‌ها به هنگام استرس است. تزریق آگونیست گیرنده‌های 5-HT1A به این ناحیه موجب تشدید فعالیت محور

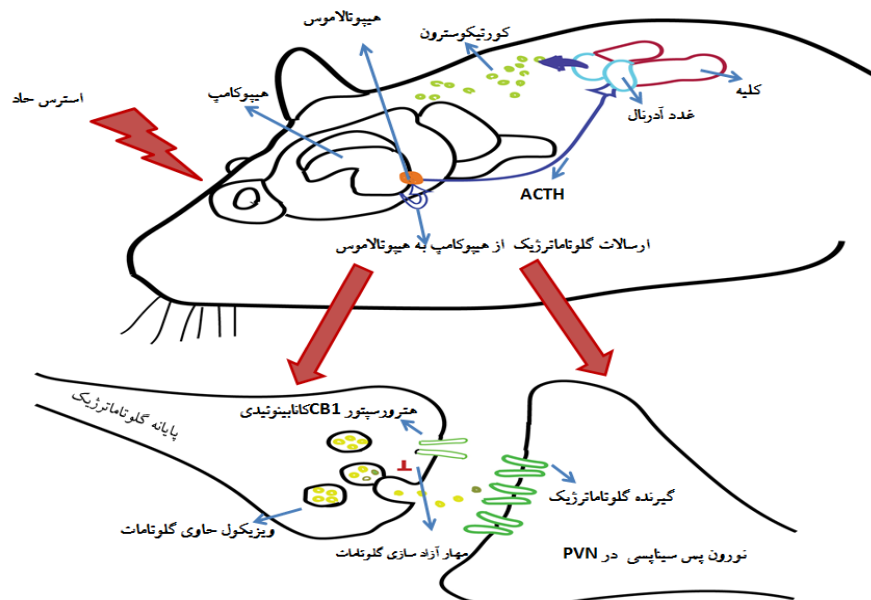
می‌رسد که ریسک تمایل افراد جهت استفاده از مواد اعتیادآور را بالا می‌برد (۶۲). بایستی توجه داشت که فعالیت‌های فیزیولوژیکی دوپامین بواسطه‌ی پنج گیرنده مجزا و وابسته به پروتئین‌های G مزدوج به گیرنده میانجی-گری می‌شود. گیرنده‌های دوپامینی به ۲ گروه اصلی گیرنده‌های دوپامینی دسته‌ی D1 و دسته‌ی D2 تقسیم می‌شوند. این دسته‌بندی معمولاً بر پایه‌ی مشاهدات بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی است و نشان می‌دهد که دوپامین می‌تواند فعالیت آدنیلات سیکلاز را تنظیم و تعدیل کند. گیرنده‌های دوپامینی دسته (D1 و D5)، متصل به خانواده‌ی پروتئین G تحریکی ($G_{\alpha s/olf}$) هستند و به واسطه‌ی فعال کردن آدنیلات سیکلاز تولید cAMP در نورون را تحریک می‌کنند. گیرنده‌های دوپامینی دسته D2 (D2، D3 و D4) که به خانواده‌ی پروتئین G مهارتی ($G_{\alpha i/o}$) مزدوج می‌شوند، مهار آدنیلات سیکلاز را سبب می‌شوند (۶۳). گیرنده‌های دوپامینی بیان زیادی در نقاط مختلف مغز مانند ناحیه تکمتم شکمی، هسته اکومبیس، جسم سیاه، هیپوکامپ و آمیگدال دارند (۶۴). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده‌های دوپامینی در شکل‌گیری انواع مختلفی از یادگیری و حافظه مانند یادگیری اجتنابی غیر فعال (۶۵)، حافظه فضایی (۶۶) و یادگیری وابسته به پاداش (۶۷) نقش دارند. مهار گیرنده‌های D1 دوپامینی ناحیه قشر پیش پیشانی ترجیح مکان شرطی شده ناشی از استرس بی‌حرکتی در موش بزرگ آزمایشگاهی را کاهش داده است (۶۸). همچنین استرس مزمن، حافظه فضایی کاری را مهار کرده است (۶۹). از سویی دیگر استرس شنا منجر به افزایش فعالیت حرکتی در مدل حیوانی شده است که تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی به ناحیه اکومبیس اثرات استرس را مهار کرده است (۷۰).

یادگیری وابسته به حالت ناشی از استرس: تحقیقات قبلی ما نشان داده است که استرس حاد در ابتدای مرحله تثبیت یادگیری می‌تواند تشکیل حافظه را مهار کند، اما چنانچه قرار گیری در معرض استرس هم در مرحله تثبیت و هم در مرحله به یاد آوری اطلاعات باشد، یادگیری وابسته به حالت استرس القاء می‌شود (۷۱). منظور از یادگیری وابسته به حالت آن است که به یادآوری اطلاعات کسب شده فقط در شرایطی امکان پذیر است که انسان یا حیوان مورد آزمایش در همان شرایط فیزیولوژیکی فاز رمزگذاری اطلاعات قرار گیرد (۷۲).

کانابینوئیدی را بر یادگیری و حافظه تأیید می‌کنند. به طور مثال تحریک گیرنده‌های CB1 کانابینوئیدی تشکیل حافظه شرطی سازی عامل (۵۵)، ماز بازوی شعاعی (۵۶) و ماز مرجع فضایی ماز آبی را مهار می‌کند (۵۷). مصرف ماری جوانا در انسان موجب تخریب حافظه از طریق اختلال در کدگذاری اطلاعات و به یادآوری اطلاعات تازه کسب شده می‌شود (۵۸).

سطح کورتیکوسترون مغزی با قرار گیری در معرض استرس حاد افزایش می‌یابد، ولی فعالیت گیرنده‌های CB1 کانابینوئیدی در آمیگدال قاعده‌ای- جانبی موجب کاهش بالا رفتن سطح هورمون کورتیکوسترون ناشی از استرس می‌شود (۵۹). در همین راستا، نشان داده شده است که تزریق سیستمیک آگونیست این گیرنده‌ها به موش‌های کوچک آزمایشگاهی موجب کاهش یا محدودیت در ترشح کورتیکوسترون می‌شود (۶۰). این یافته‌ها می‌تواند بیانگر اثر کانابینوئیدها بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و تنظیم اثرات استرس بر یادگیری از طریق تغییر در میزان ترشح هورمون‌های استرس باشد. همچنین تحقیقات نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های کانابینوئیدی ناحیه هیپوکامپ شکمی فراموشی ناشی از استرس حاد را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مهار می‌کند (۶۱). مدل برهمکنش احتمالی میان سیستم اندوکانبینوئیدی، استرس و محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال بر این اساس است که استرس حاد با کاهش پیام رسانی اندوکانبینوئیدها می‌تواند باعث افزایش فعالیت سیناپسی در آوران‌های گلوتاماترژیک در نقاطی از مغز مانند هیپوکامپ به هسته‌ی مجاور بطنی هیپوتالاموس شده که منجر به فعال شدن محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال شود (۶۰). پس می‌توان نتیجه گرفت که به کار بردن آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی با کاهش رهایش گلوتامات به هسته‌ی مجاور بطنی منجر به مهار فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و ترشح کورتیکوسترون و در نتیجه کاهش اثرات این هورمون بر مراحل مختلف یادگیری و حافظه می‌شود (شکل ۲).

برهمکنش استرس و سیستم دوپامینرژیک: تحقیقات نشان می‌دهند که قرار گیری در معرض استرس حاد یا مزمن می‌تواند باعث افزایش رهایی دوپامین در هسته اکومبیس، تکمتم شکمی، قشر پیش پیشانی شود (۱۵). به طور کلی استرس حاد میزان دوپامین مغز را افزایش می‌دهد و به نظر



شکل ۲- مدل برهم کنش احتمالی میان سیستم اندوکannabinوئیدی، هیپوکامپ و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال. به محض وقوع استرس حاد و ابران‌های گلوتاماترژیک ناحیه هیپوکامپ، نورون‌های هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس را تحریک کرده و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال فعال شده و سطح کورتیکوسترون در پلاسمای خون افزایش می‌یابد. این ارسالات گلوتاماترژیک دارای بیان زیادی از گیرنده های CB1 کانابینوئیدی هستند که به نظر می‌رسد با فعال شدن این گیرنده‌ها مهار آزادسازی گلوتامات به شکاف سیناپسی رخ داده و مانع از فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌شوند. در نتیجه از این طریق اثرات استرس کاهش می‌یابد (۶۱).

استرس بر اثر تزریق قبل از آزمون آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT_{1A} سروتونینی به داخل ناحیه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی مهار می‌شد (۷۱). مطالعات اتورادیوگرافیک همچنین نشان داده‌اند که قرارگیری مجدد در برابر استرس حاد بی‌حرفتی، فعالیت گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی آمیگدال را که در شکل‌گیری حافظه نقش بسیار مهمی دارند افزایش می‌دهد (۷۵). بنابراین به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های متعددی در یادگیری وابسته به حالت ناشی از استرس نقش دارند و بررسی این مکانیسم‌ها نیز به مطالعات بیشتری نیاز دارند.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به نتایج حاصله از مطالعات گذشته می‌توان نتیجه گرفت که قرار گرفتن در استرس‌های حاد یا مزمن می‌تواند مراحل اکتساب و به یادآوری انواع مختلف حافظه را تحت تاثیر قرار دهد. به نظر می‌رسد که استرس از طریق برهم‌زدن هومئوستازی نوروشیمی مغز، یعنی ایجاد تغییرات در سیستم‌های واسطه‌عصبی نواحی حساس به استرس مانند آمیگدال و هیپوکامپ، مهار یادگیری و حافظه و بیماری‌های وابسته به استرس مانند اضطراب و افسردگی را منجر می‌شود. قابل ذکر است که مطالعات

بر این اساس، هنگامی که حیوان در مدل یادگیری اجتنابی غیر فعال، پس از آموزش در معرض استرس قرار می‌گیرد، حافظه به صورت مناسبی تشکیل نمی‌شود و فراموشی القا می‌شود، اما چنانچه حیوان در روز آزمون مجدداً تحت استرس قرار می‌گیرد، شرایط کسب یادگیری تکرار شده و حیوان به راحتی اطلاعات آموخته شده را به یاد می‌آورد (۷۱). سیستم‌های واسطه‌عصبی گوناگونی مانند سیستم‌های دوپامینرژیک، گلوتاماترژیک و کولینرژیک در یادگیری وابسته به حالت نقش دارند، اما مطالعات در زمینه عملکرد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در القاء یادگیری وابسته به حالت کمتر انجام شده است. گزارش شده است که استرس سکوی مرتفع به مدت ۳۰ دقیقه به یادآوری حافظه فضایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی را مهار می‌کند، در حالی که مواجهه با همین نوع استرس در موش‌هایی که قبلاً تجربه استرس را داشتند قادر به بهبود یادگیری فضایی می‌شود (۷۳). همچنین فعال شدن قبل از آزمون گیرنده‌های α_2 آدرنرژیک، فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را تعدیل و تنظیم می‌کند و اثر فراموشی ناشی از استرس قبل از یادگیری را معکوس می‌کند (۷۴). از سویی دیگر، یادگیری وابسته به حالت

مطالعات بعدی تغییرات مسیرهای پیام رسانی نورونی در هنگام وقوع استرس مورد توجه بیشتری قرار گیرد.

اندکی در زمینه نقش مسیرهای مولکولی مختلف نورون‌ها در فراموشی ناشی از استرس یا یادگیری وابسته به حالت ناشی از استرس تاکنون انجام شده است و امید است که در

منابع

- Kim JJ and Diamond D.M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat. Rev. Neurosci*, 2002; 3: 453–462.
- Tsigos C, Chrousos G.P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002; 53: 865–871.
- Nijholt I, Farchi N, Kye M, Sklan EH, Shoham S, Verbeure B, Owen D, Hochner B, Spiess J, Soreq H, Blank T. Stress-induced alternative splicing of acetylcholinesterase results in enhanced fear memory and long-term potentiation. *Mol Psychiatry*, 2004; 9:174–183.
- Segev A, Ramot A, Akirav I. Stress hormones receptors in the amygdala mediate the effects of stress on the consolidation, but not the retrieval, of a non aversive spatial task. *PLoS ONE*, 2012; 7:11. e31731.
- Beylin AV, Shors TJ. Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning. *Behav Neurosci*, 1998; 112:1327–1338.
- Izumi Y, Auberson YP, Zorumski CF. Zinc modulates bidirectional hippocampal plasticity by effects on NMDA receptors. *J Neurosci* 2006; 26(27):7181-88.
- Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, Okeefe J. *The hippocampus book*. Oxford university press, 2007.
- McEwen BS. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Mol Psychiatry* 1997;2:255–62.
- Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Scheingart DE. Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry*, 1999;15:1595–602.
- Fuchs E, Gould E. In vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci* 2000;12:2211–4.
- Krettek JE and Price JL (1978) A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *J Comp Neurol* 178(2):255-80.
- Maren S and Quirk GJ (2004) Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci*. 5(11):844-52.
- Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*, 2009; 10:423-33.
- Roosendaal B and McGaugh JL (1997) Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur J Neurosci* 9(1):76-83.
- Mora F, Segovia G, del Arco A, de Blas M, Garrido P. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body–brain integration . *BRES*, 2012; 41993:15; 43.
- Young AB, Chu D. Distribution of GABA, and GABA receptors in mammalian brain: Potential targets for drug development. *Drug Development Research*, 1990; 21: 161-167.
- Sanders SK and Shekhar A (1995) Regulation of anxiety by GABAA receptors in the rat amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 52(4):701-6.
- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M (2004) Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 84(3):835-67.
- Izquierdo I and Medina JH .GABAA receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci*, 1991;12:260-5.
- de Groote L and Linthorst AC (2007) Exposure to novelty and forced swimming evoke stressor-dependent changes in extracellular GABA in the rat hippocampus. *Neuroscience* 148(3):794-805.
- Saulskaya N, Marsden CA. Extracellular glutamate in the nucleus accumbens during a conditioned emotional response in the rat. *Brain Res*, 1995; 698:114–120.
- Herman JP, Mueller NK, Figueiredo H. Role of GABA and glutamate circuitry in hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress integration. *Ann N Y Acad Sci*, 2004:35–45.
- Bhatnagar S, Vining C, Denski K. Regulation of chronic stress-induced changes in hypothalamic-pituitary-adrenal activity by the basolateral amygdala. *Ann N Y Acad Sci*, 2004,1032:315–319.
- Cook CJ. Stress induces CRF release in the paraventricular nucleus, and both CRF and GABA release in the amygdala. *Physiol Behav*, 2004; 82:751–762.
- Majewska MD, Bisslerbe JC, Eskay RL. Glucocorticoids are modulators of GABAA receptors in brain. *Brain Res*, 1985; 339:178–182.
- Wisłowska-Stanek A, Lehner M, Skórzewska A, Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D,

- Sobolewska A, Płaźnik A. Corticosterone attenuates conditioned fear responses and potentiates the expression of GABA-A receptor alpha-2 subunits in the brain structures of rats selected for high anxiety. *Behav Brain Res*, 2012; 235:30-35.
27. Miller AN, Chaptal C, McEwen BS, Peck EJ Jr. Modulation of high affinity GABA uptake into hippocampal synaptosomes by glucocorticoids. *Psychoneuroendocrinol*, 1978; 20: 445-468.
28. Sardari M, Rezayof A, Khodagholi F, Zarrindast MR. Basolateral amygdala GABA-A receptors mediate stress-induced memory retrieval impairment in rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(4):603-12.
29. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(3):405-96.
30. Cottrell JR, Dubé GR, Egles C, Liu G. Distribution, density, and clustering of functional glutamate receptors before and after synaptogenesis in hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 2000 Sep; 84(3):1573-87.
31. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 1;4(6).
32. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 1999;46(11): 1472-9.
33. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci*, 2007; 25:3109-14.
34. Rodriguez Manzanares PA, Isoardi NA, Carrer HF, Molina VA. Previous stress facilitates fear memory, attenuates GABAergic inhibition, and increases synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala. *J Neurosci*, 2005; 25:8725-8734.
35. Wong TP, Howland JG, Robillard JM, Ge Y, Yu W, Titterness AK, Brebner K, Liu L, Weinberg J, Christie BR, Phillips AG, Wang YT. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104:11471-11476.
36. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002; 71:533-554.
37. Parsons LH, Kerr TM, Tecott LH. 5-HT(1A) receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission. *J Neurochem*, 2001;77:607-17.
38. Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O. The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res*, 2008;195:54-77.
39. Aghajanian GK, Lakoski JM. Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K⁺ conductance. *Brain Res*, 1984; 305:181-185.
40. Meneses A, Perez-Garcia G. 5-HT1A receptors and memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007; 31:705-727.
41. Winsauer PJ, Rodriguez FH, Cha AE, Moerschbaecher JM. Full and partial 5-HT1A receptor agonists disrupt learning and performance in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 288:335-347.
42. Chaouloff F, Berton O and Mormède P. Serotonin and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21-2S.
43. Chaouloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev*, 1993; 18:1-32.
44. Mitsushima D, Yamada K, Takase K, Funabashi T and Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats. *European Journal of Neuroscience*, 2006; 24:3245-3254.
45. Ahmed T, Frey JU, Korz V. Long-term effects of brief acute stress on cellular signaling and hippocampal LTP. *J Neurosci*, 2006; 26:3951-3958.
46. Tan H, Zhong P, Yan Z. Corticotropin-releasing factor and acute stress prolongs serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2004; 24:5000-5008.
47. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 1997; 5:49-62.
48. Lowry CA. Functional subsets of serotonergic neurones: implications for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Neuroendocrinol*, 2002; 14:911-923.
49. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci*. 2002 ;22(9):3638-44.
50. Chaouloff, F., Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: Where do we stand? *Fundam. Clin. Pharmacol*, 1995;9: 219-233.
51. Klaassen T, Riedel WJ, van Praag HM, Menheere PP, Griez E. Neuroendocrine response to meta-chlorophenylpiperazine and ipsapirone in relation to anxiety and aggression. *Psychiatry Res*, 2002;113, 29-40.
52. Porter RJ, Gallagher P, Watson S, Young, AH. Corticosteroid-serotonin interactions in

- depression: a review of the human evidence. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2004; 173, 1-17.
53. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 1:S13-8.
 54. Pagotto U, Cervino C, Vicennati V, Marsicano G, Lutz B, Pasquali R. How many sites of action for endocannabinoids to control energy metabolism? *Int J Obes (Lond)*. 2006; 1,S39-43.
 55. Heyser CJ, Hampson RE, Deadwyler SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 264, 294-307.
 56. Nakamura EM, da Silva EA, Concilio GV, Wilkinson DA, Masur J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend*. 1991; 28,167-75.
 57. Ferrari F, Ottani A, Vivoli R, Giuliani D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999; 64, 555-61.
 58. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188, 425-44.
 59. Ganon-Elazar E and Akirav I. Cannabinoid Receptor Activation in the Basolateral Amygdala Blocks the Effects of Stress on the Conditioning and Extinction of Inhibitory Avoidance. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29, 11078 - 11088.
 60. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. (2004) Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 145, 5431-8.
 61. Mohammadmirzaei N, Rezayof A, Ghasemzadeh Z. Activation of cannabinoid CB1 receptors in the ventral hippocampus improved stress-induced amnesia in rat. *Brain Res*. 2016 Sep 1;1646:219-26.
 62. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*. 2003; 37(4):577-82.
 63. Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, and Deary A, Falardeau P, Senogles SE, Caron MG. "Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification." *Trends Pharmacol Sci* 11 (1990): 231-236.
 64. Hall H, Sedvall G, Magnusson O, Kopp J, Halldin C, Farde L. Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology*. 1994 Dec; 11(4): 245-56.
 65. Farahmandfar M, Bakhtazad A, Akbarabadi A, Zarrindast MR. The influence of dopaminergic system in medial prefrontal cortex on ketamine-induced amnesia in passive avoidance task in mice. *Eur J Pharmacol*. 2016 ;781:45-52.
 66. Péczely L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, Zagorác Z, Kállai V, Karádi Z, Lénárd L. Role of ventral pallidal D2 dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. *Behav Brain Res*. 2016;313:1-9.
 67. Li Y, Ge S, Li N, Chen L, Zhang S, Wang J, Wu H, Wang X, Wang X. NMDA and dopamine D1 receptors within NAc-shell regulate IEG proteins expression in reward circuit during cocaine memory reconsolidation. *Neuroscience*. 2016 Feb 19; 315:45-69
 68. Sanchez CJ, Bailie TM, Wu WR, Li N, Sorg BA. Manipulation of dopamine d1 like receptor activation in the rat medial prefrontal cortex alters stress and cocaine-induced reinstatement of conditioned place preference behavior. *Neuroscience*. 2003;119(2):497-505.
 69. Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Chui DH, Tabira T. Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J Neurosci*. 2000; 20(4):1568-74.
 70. Scornaiencki R, Cantrup R, Rushlow WJ, Rajakumar N. Prefrontal cortical D1 dopamine receptors modulate subcortical D2 dopamine receptor-mediated stress responsiveness. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(9):1195-208.
 71. Sardari M, Rezayof A, Zarrindast MR. 5-HT1A receptor blockade targeting the basolateral amygdala improved stress-induced impairment of memory consolidation and retrieval in rats. *Neuroscience*. 2015 Aug 6;300:609-18.
 72. Izquierdo I. Effect of b-endorphin and naloxone on acquisition, memory, and retrieval shuttle avoidance and habituation learning in rats. *Psychopharmacology, (Berl)* 1980; 69:111-115.
 73. Yang Y, Cao J, Xiong W, Zhang J, Zhou Q, Wei H, Liang C, Deng J, Li T, Yang S, Xu L. Both stress experience and age determine the impairment or enhancement effect of stress on spatial memory retrieval. *J Endocrinol*, 2003; 178:45-54.
 74. Homayoun H, Khavandgar S, Zarrindast MR. Morphine state-dependent learning: interactions with alpha2-adrenoceptors and acute stress. *Behav Pharmacol*. 2003;14:41-8.
 75. Shors TJ, Elkabes S, Selcher JC, Black IB. Stress persistently increases NMDA receptor-mediated binding of (3H)PDBu (a marker for protein kinase C) in the amygdala, and re-exposure to the stressful context reactivates the increase. *Brain Res*. 1997;750:293-300.

اختصارات:

5-HT: 5-hydroxytryptamine; ۵-هیدروکسی تریپتامین
 ACTH: Adrenocorticotrophic hormone; هورمون آدرنوکورتیکوتروپین هیپوفیزی
 BLA: Basolateral amygdala; هسته قاعده ای- جانبی آمیگدال
 cAMP: Cyclic adenosine monophosphate.
 CB1: Cannabinoid receptor type 1; گیرنده های کانابینوئیدی نوع یک
 CB2: Cannabinoid receptor type 2; گیرنده های کانابینوئیدی نوع دو
 CRH: Corticotropin-releasing hormone; هورمون رهاسازی کورتیکوتروپین
 GRP,55: G protein-coupled receptor 55
 HPA: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis; محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال
 NMDA: N-methyl-D-aspartate
 PVN: paraventricular nucleus; هسته مجاور بطنی

Abstract

Exposure to stressful conditions activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and leads to systemic release of stress hormones including norepinephrine and glucocorticoids. The Limbic system of brain including the hippocampus and the amygdala plays an important role in memory formation and these regions are rich with stress hormone receptors. Stress is a potent modulator of hippocampal and amygdala-dependent memory. Memory formation is one of the fundamental processes of brain that without memory we cannot perform even simple stereotype behaviors. Therefore, in the current review we explain different brain regions and neurotransmitters that may be involved in the effect of stress on memory formation.

Key words: Stress; Amygdala; Hippocampus; Neurotransmitters; Learning and memory

بهره‌گیری از قدرت تکامل در بیوتکنولوژی با استفاده از روش تکامل سازی آزمایشگاهی (ALE= Adaptive Laboratory Evolution)

نوروز بگ اوغلی و حمید مقیمی*

دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده زیست‌شناسی، بخش زیست‌فناوری میکروبی

چکیده

تکامل سازی آزمایشگاهی به دلیل سادگی و تاثیرگذاری بالا برای بهبود بخشی به ویژگی‌های سویه‌های مهم صنعتی از جمله مصرف منبع کربن، مقاومت به شرایط نامناسب محیطی و مقاومت به مهارکننده های شیمیایی استفاده می‌شود. عدم نیاز به دانستن اساس ژنتیکی فنوتیپ های مورد نظر این روش را به یک روش قدرتمند برای توسعه سویه‌های میکروبی، حتی وقتی اطلاعات بسیار اندکی در مورد ژنتیک آنها وجود دارد، تبدیل کرده است. گر چه روش‌های انجام ALE سال‌های متمادی همچنان ثابت باقی مانده است ولی پیشرفت‌های جدید با افزایش سرعت تکامل و تسهیل آنالیز نوید بخش بهبود فرآیند تکامل آزمایشگاهی سویه‌های جهش یافته است. هدف این مقاله معرفی و بررسی پیشرفت‌های اخیر در زمینه تکامل سازی آزمایشگاهی و بررسی چگونگی بهره‌گیری از آن در اهداف زیست‌فناورانه است.

واژه های کلیدی: تکامل سازی آزمایشگاهی، مهندسی سویه، زیست فناوری

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hmoghimi@ut.ac.ir