

نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ در فرایند ذخیره حافظه

در موش بزرگ آزمایشگاهی

مقاله مروری

عباسعلی وفايي (Ph.D)، علی رشیدی پور* (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

خلاصه

این مقاله، خلاصه‌ای از یافته‌های اخیر ما در مورد نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ در فرایند ذخیره حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد. در همه آزمایش‌ها، پس از جراحی و کانول‌گذاری، برای پی بردن به نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ از تزریق دگزامتازون به عنوان آگونیست و RU 38486 به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال و قسمت خلفی هیپوکمپ استفاده شد. مدل‌های بررسی حافظه، مدل یادگیری احترازی غیرفعال، مدل یادگیری احترازی مکانی و ماز آبی موریس بود. نتایج نشان داد که تزریق آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید قبل و تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش در همه مدل‌های یادگیری فوق به ترتیب موجب افزایش یا کاهش میزان ذخیره حافظه می‌شود ولی بر به‌خاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده اثر معنی‌داری ندارد. یافته‌های فوق بیان می‌کنند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ نقش مهمی در اکتساب و تثبیت اطلاعات فضایی و هیجانی دارند.

واژه‌های کلیدی: گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید، هیپوکمپ، آمیگدال، حافظه، موش بزرگ آزمایشگاهی

مقدمه

وقایع هیجانی سبب ترشح هورمون‌های غده فوق‌کلیوی (اپی‌نفرین از بخش مرکزی و گلوکوکورتیکوئیدها از بخش قشری) می‌شوند. شواهد موجود نشان می‌دهد که این عوامل با اثر بر ساختارهای مغزی به ویژه هیپوکمپ و آمیگدال ذخیره حافظه را تعدیل می‌کنند [۱۳،۲]. همچنین نتایج قبلی نشان داده‌است که آمیگدال و هیپوکمپ دارای تراکم نسبتاً بالایی از گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند [۴۰،۶]، که وجود این گیرنده‌ها در این نواحی می‌تواند تأکیدی بر نقش آنها در یادگیری و ذخیره حافظه باشد.

این مقاله، خلاصه یافته‌های اخیر ما در مورد نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ و آمیگدال و

تعامل این دو ساختار در فرایند اکتساب، تثبیت و به‌خاطرآوری حافظه در موش بزرگ سفید آزمایشگاهی است.

گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید

دو نوع گیرنده برای گلوکوکورتیکوئیدها شناسایی شده‌اند: گیرنده نوع I (گیرنده مینرالوکورتیکوئید) و گیرنده نوع II (گیرنده گلوکوکورتیکوئید) [۳۴،۳۰،۲۵]. میل ترکیبی این دو نوع گیرنده به کورتیکوسترون و لیگاند‌های سنتتیک با هم فرق می‌کند. گیرنده نوع I گلوکوکورتیکوئیدها تمایل پایینی برای کورتیکوسترون طبیعی دارد، در حالی که یک تمایل بالا برای لیگاند‌های سنتتیک مثل دگزامتازون دارد و تمایل آن بر کورتیکوسترون ۱۰ برابر کمتر است [۵۱،۳۷].

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۲۰۱۱۲، فاکس: ۰۲۳۱-۳۳۲۱۶۶۲، E_mail: med_semnan@kumesh.irosh.ac.ir

در بیان پاسخ‌های استرسی هیجانی و تعدیل ذخیره حافظه برای حالات تحریکی هیجانی ویژه دخالت دارد [۳۳، ۱۶، ۵، ۱]. نشان داده شده که تخریب آمیگدال اثرات تعدیلی تزریق محیطی اپی نفرین و دیگر مواد را بر حافظه بلوک می‌کند [۴۹، ۴۸، ۲۸، ۱۷].

یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که خارج کردن غدد فوق‌کلیه (آدرنالکتومی) ۴ تا ۵ روز قبل از آموزش با اختلال در حافظه همراه است و با تزریق دگزامتازون (۰/۳ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش تأثیر آدرنالکتومی تقلیل پیدا می‌کند. از طرفی تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال اثر دگزامتازون را بر روی حافظه بلوک می‌کند [۶، ۴]. تزریق مستقیم آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU 28362) به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد. برعکس، تزریق RU 28362 به داخل هسته مرکزی قادر نیست ذخیره حافظه را افزایش دهد که نشان‌دهنده نقش ویژه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال در حافظه است [۴۶، ۳۵]. به علاوه، تخریب هسته قاعده‌ای جانبی در موش‌های آموزش دیده در ماز آبی موریس، اثرات مهارتی اختلال حافظه ناشی از آدرنالکتومی و ناشی از تزریق آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند. یافته‌های فوق نشان می‌دهند که حداقل بخشی از اثرات افزایش دهنده‌ی حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال است [۳۹، ۲۹].

آزمایش‌های ما نشان می‌دهد که تزریق دگزامتازون به عنوان آگونیست و RU 38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال به ترتیب موجب افزایش و کاهش تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی غیرفعال (یادگیری غیرفضایی) می‌شود [۱۰]. به علاوه، این اثر وابسته به زمان است به طوری که تزریق دگزامتازون به داخل هسته فوق بلافاصله و ۶۰ دقیقه بعد از آموزش باعث افزایش در یادگیری شده بود ولی در

دگزامتازون تمایل بالایی برای گیرنده‌های نوع II دارد و از این رو، فعال شدن گیرنده نوع II (ولی نه گیرنده نوع I) ممکن است در تعدیل تثبیت حافظه دخالت داشته باشند. با توجه به تمایل پایین گیرنده گلوکوکورتیکوئید (گیرنده نوع II) برای کورتیکوسترون، اشغال این گیرنده توسط کورتیکوسترون تنها در طی استرس (وقتی که مقدار گلوکوکورتیکوئیدها در خون بالا است) صورت می‌گیرد. در مقابل، تمایل گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (گیرنده نوع I) برای کورتیکوسترون بالا است و تقریباً در شرایط پایه (بدون استرس) اشباع هستند. بنابراین، اثرات استرس بر حافظه از طریق فعال شدن گیرنده نوع II (گیرنده گلوکوکورتیکوئید) اعمال می‌شود [۳۴].

نقش هورمون‌های استرس در تعدیل ذخیره حافظه

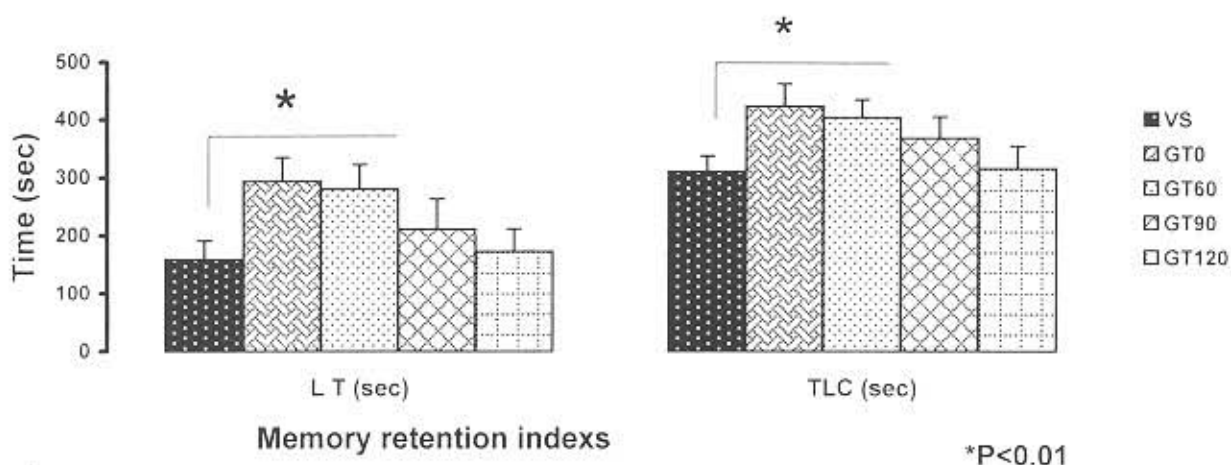
هورمون‌های استرس موش شامل اپی نفرین و گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند. مطالعات جدید نشان می‌دهد که هر دو هورمون بر فرایند ذخیره حافظه اثر می‌گذارند و از این طریق به تطابق و سازگاری موجود زنده کمک می‌کنند [۳۱، ۲۴، ۲۳، ۱۲]. تزریق محیطی اپی نفرین بلافاصله بعد از آموزش، حافظه طولانی مدت را افزایش می‌دهد [۳۲، ۱۵، ۱۳]. این اثر وابسته به دوز است و منحنی آن به شکل U وارونه است؛ یعنی، نوراپی نفرین در دوزهای پایین و بالا ذخیره حافظه را مختل و در دوزهای حد واسطه ذخیره آن را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که اثر آدرنالین بر حافظه از طریق فعال نمودن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک که روی آوران‌های واگ قرار دارند وساطت می‌شود [۴۱، ۱۳]. تزریق آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی به شکل محیطی و یا مرکزی بعد از آموزش بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارد [۴۲، ۲۳، ۱۹]، که به تفصیل در ادامه بحث می‌شود.

نقش گلوکوکورتیکوئیدها در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال در تعدیل ذخیره حافظه

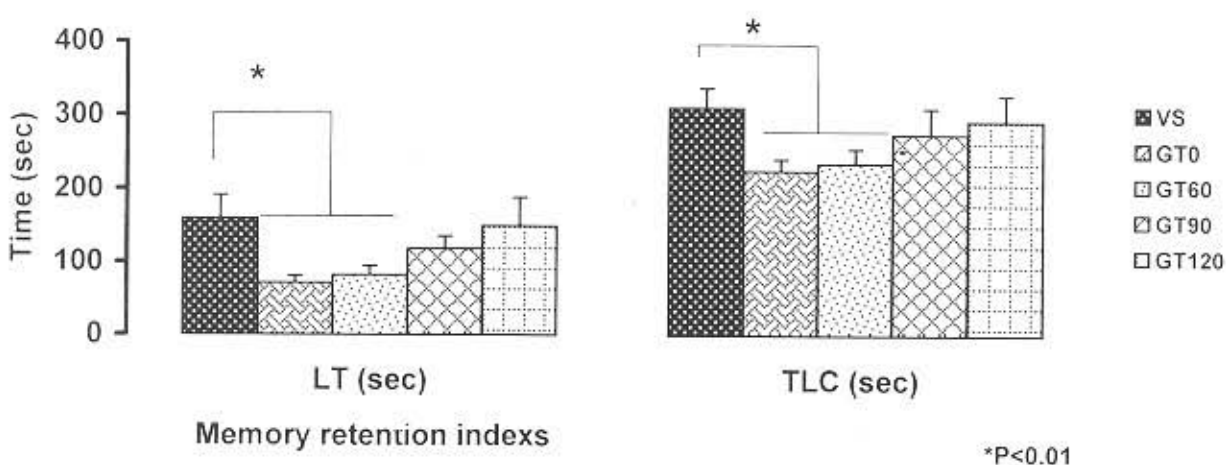
آمیگدال یک ساختمان مهم در لوب تمپورال است که

بلند مدت در ماز آبی موریس [۸] شد (شکل ۳، ۴ و ۵). ضمناً این اثرات وابسته به زمان است و حداقل تا ۶۰ دقیقه پس از آموزش اعمال می‌شود. یافته‌های فوق نشان می‌دهد که تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه فضایی و غیر فضایی اثر می‌گذارد.

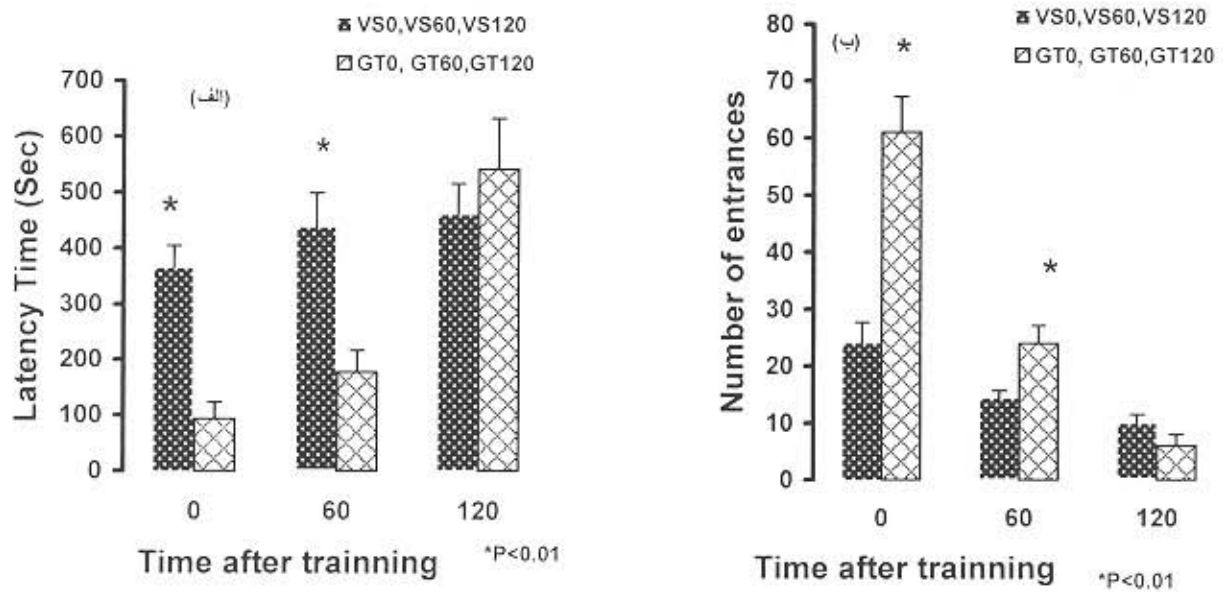
زمان ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه این اثر دیده نشد (شکل ۱ و ۲). همچنین تزریق مستقیم آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال سبب کاهش بخاطرآوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی مکانی [۱۱، ۵۰] و حافظه کوتاه‌مدت و



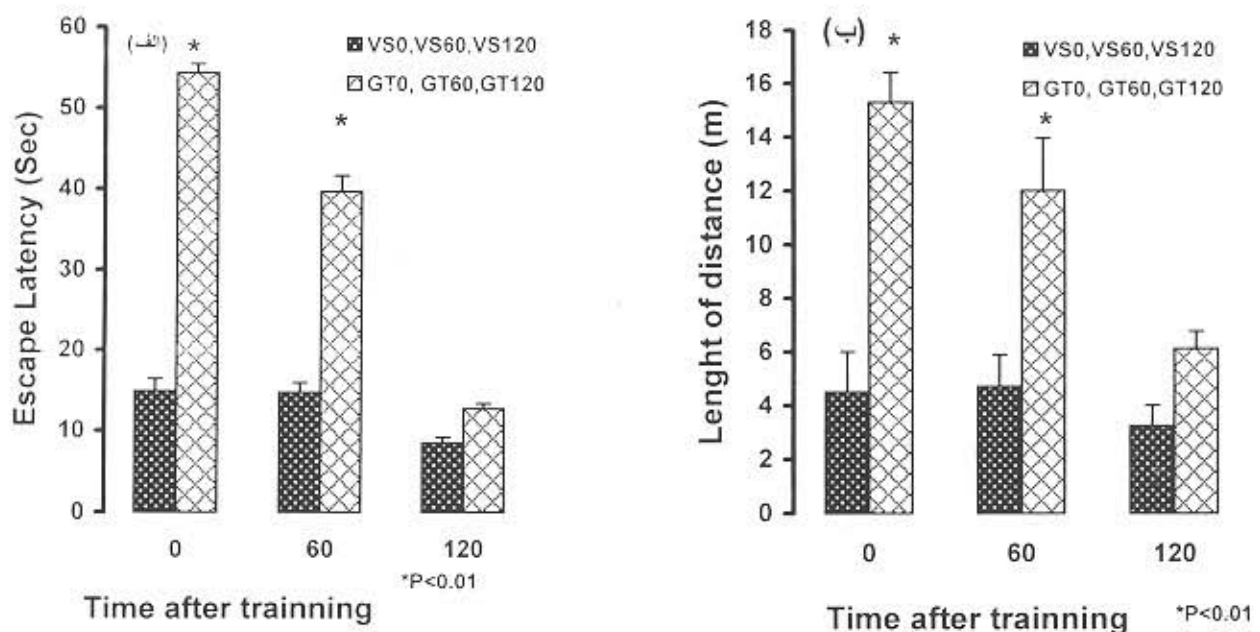
شکل ۱. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال (BLA) در زمان‌های مختلف بعد از آموزش بر تثبیت اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیرفعال (PAL)، محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (STL) (زمانی که طول می‌کشد تا حیوان برای اولین بار وارد محفظه تاریک شود) و TLC (زمان گذرانده شده در محفظه روشن) در خلال آزمایش به خاطرآوری که دو روز بعد از اکتساب PAL انجام شده است. GS گروه کنترل شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش و هیپکل دریافت کردند. GT0, GT60, GT90, GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



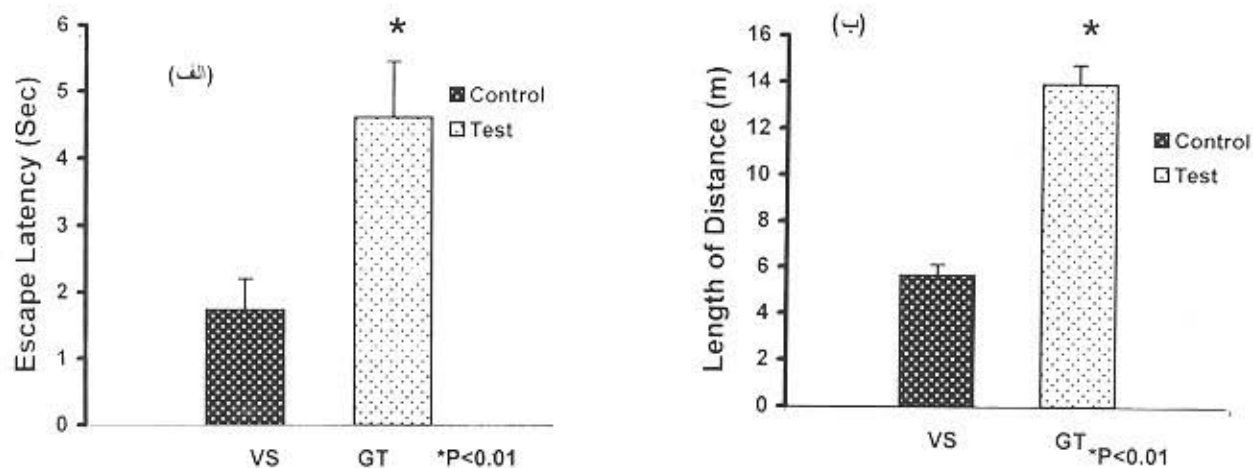
شکل ۲. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در BLA در زمان‌های مختلف بعد از آموزش بر تثبیت اطلاعات در مدل PAL، محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (STL) و TLC در خلال آزمایش به خاطرآوری که دو روز بعد از اکتساب PAL انجام شده است. GS گروه کنترل شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش و هیپکل دریافت کردند. GT0, GT60, GT90, GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۳. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در BLA بر تثبیت اطلاعات در مدل یادگیری احترازی مکانی (PLAL). محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (الف) LT مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان برای بار اول وارد ناحیه شوک شود و (ب) NOE (تعداد بارهای ورود به ناحیه شوک) در خلال آزمایش به خاطرآوری که روز بعد از آموزش انجام شد. VS0، VS60، VS120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از وهیکل دریافت کردند. GT0، GT60، GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۴. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در BLA بر تثبیت حافظه بلند مدت در ماز آبی موریس (MWM). محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (الف) EL (مدت زمانی که طول می‌کشد حیوان سکو را پیدا کند) و (ب) D (مسافت طی شده) در خلال آزمایش بخاطرآوری که روز بعد از آموزش انجام شد. VS0، VS60، VS120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش وهیکل دریافت کردند. GT0، GT60، GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل 5. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در BLA بر تثبیت حافظه کوتاه مدت در MWM. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (الف) EL و (ب) D در خلال آزمایش به خاطرآوری که ۷۵ دقیقه بعد از آموزش انجام شد. VS گروه شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش و هیپوکمپ دریافت کردند GT گروه شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

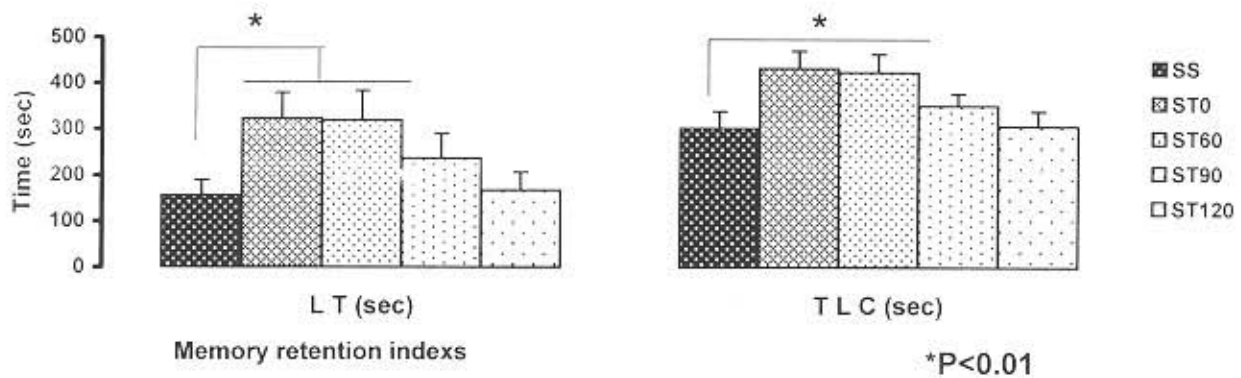
مدل‌های دیگر هم خوانی دارد [۳۹، ۱۳].

نتایج آزمایش‌های ما هم نشان داد که تزریق مستقیم دگزامتازون به داخل ناحیه DG هیپوکمپ بعد از آموزش سبب افزایش ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌شود. این اثر وابسته به زمان است، به طوری که حداقل تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش، تزریق دگزامتازون سبب افزایش ذخیره حافظه می‌شود (شکل ۶). همچنین تزریق مستقیم آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیه پستی هیپوکمپ به ترتیب سبب افزایش و کاهش به خاطرآوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده در مدل‌های یادگیری احترازی غیر فعال، یادگیری احترازی مکانی و ماز آبی مورس می‌شود (شکل ۹، ۸، ۷) که این اثرات هم وابسته به زمان است و حداقل تا ۶۰ دقیقه پس از آموزش اعمال می‌شود [۹، ۷، ۳، ۲].

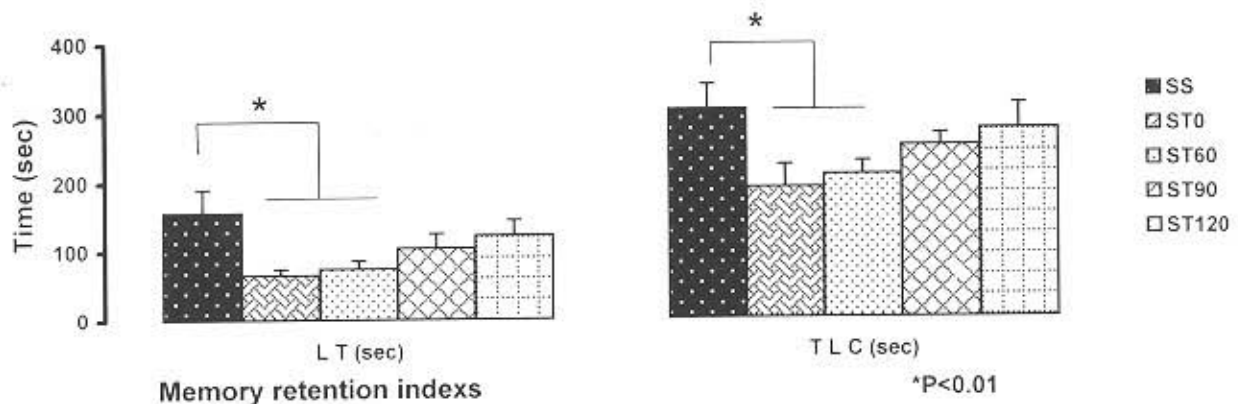
یافته‌های فوق نشان می‌دهد که تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه فضایی به صورت ذیل اثر می‌گذارد: تزریق آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید ذخیره حافظه را افزایش می‌دهد در حالی که تزریق آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید اثر مخرب بر ذخیره حافظه دارد.

نقش گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ در تعدیل ذخیره حافظه

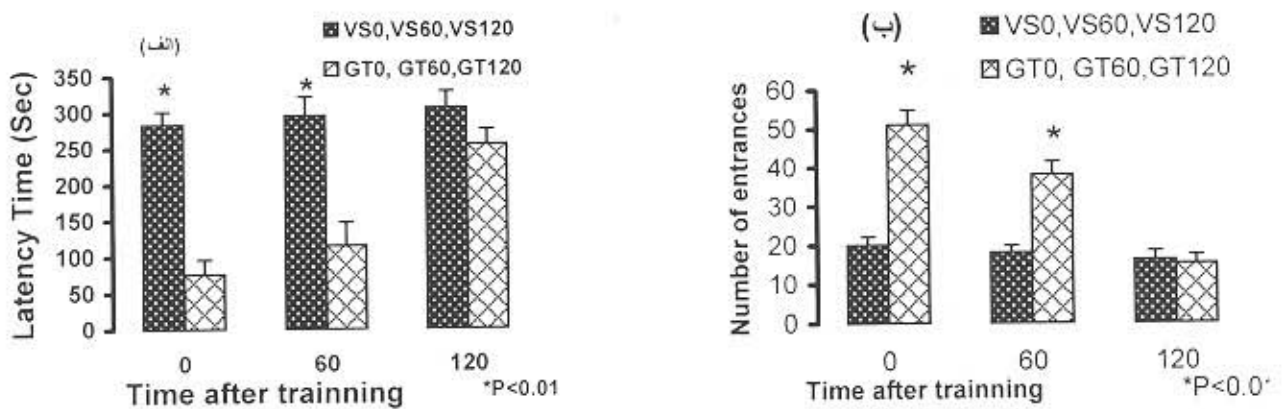
هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده گلوکوکورتیکوئید است. شواهد موجود نشان می‌دهند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ در تنظیم ذخیره حافظه فضایی و غیرفضایی دخیل هستند. به علاوه یافته‌های دیگر نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک پذیری عصبی و القاء تقویت طولانی مدت در هیپوکمپ مؤثر بوده [۲۲، ۲۰] و این موضوع با شواهد رفتاری مبنی بر نقش گلوکوکورتیکوئیدها در تعدیل ذخیره حافظه هم‌خوانی دارد [۴۰]. تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئیدها به داخل هیپوکمپ ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف تعدیل می‌کند [۱۸]. از طرفی، این یافته که دگزامتازون (ولی نه کورتیکوسترون) ذخیره حافظه را افزایش می‌دهد نشان می‌دهد که تعدیل ذخیره حافظه به وسیله گلوکوکورتیکوئیدها با اثر برگیرنده گلوکوکورتیکوئید (گیرنده نوع II) صورت می‌گیرد. درگیری انتخابی گیرنده گلوکوکورتیکوئید در ذخیره حافظه در مطالعات زیادی ثابت شده است [۳۷]. عمده مطالعات در مدل یادگیری احترازی غیر فعال انجام شده است. یافته‌های این مدل با یافته‌های مطالعات در



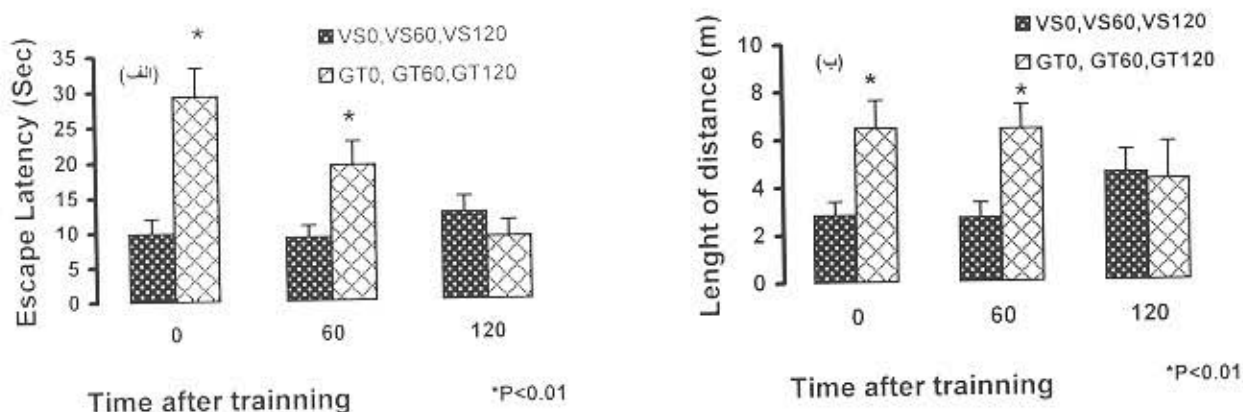
شکل ۶. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در شکنج دندان‌دار هیپوکمپ (DG) طی زمان‌های مختلف بعد از آموزش بر تثبیت PAL. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار STL و TLC در خلال آزمایش به خاطر آوری که دو روز بعد از اکتساب PAL انجام شده است. VS گروه کنترل شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش سالیان دریافت کردند. GT0, GT60, GT90, GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۷. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در هیپوکمپ پستی (DH) طی زمان‌های مختلف بعد از آموزش بر تثبیت PAL. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار STL و TLC در خلال آزمایش به خاطر آوری که دو روز بعد از اکتساب PAL انجام شده است. VS گروه کنترل شوک دیده که بلافاصله بعد از آموزش و هیپک دریافت کردند. GT0, GT60, GT90, GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۸. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در DH بر تثبیت PLAL. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (الف) LT و (ب) NOE در خلال آزمایش به خاطر آوری که روز بعد از آموزش انجام شد. VS0, VS60, VS120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش و هیپک دریافت کردند. GT0, GT60, GT120 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۹. اثر تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در DH بر تثبیت حافظه بلند مدت در MWM. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار (الف) EL و (ب) D در خلال آزمایش به خاطر آوری که روز بعد از آموزش انجام شد. VS120 و VS60، VS0 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش و هیپوکامپ دریافت کردند. GT120 و GT60، GT0 گروه‌های شوک دیده که به ترتیب بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

محیطی دگزامتازون را کاهش می‌دهد [۳۶]. همچنین اثرات نوراپی نفرین محیطی روی حافظه به فعالیت گیرنده‌های بتا آدرنرژیک آمیگدال بستگی دارد. نشان داده شده است که تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به داخل آمیگدال اثر اپی نفرین محیطی را بر حافظه بلوک می‌کند [۱۲،۲].

مطالعات جدید نشان می‌دهند که اثرات گلوکوکورتیکوئید بر حافظه نیازمند فعال شدن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک آمیگدال است. تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به داخل آمیگدال اثر تزریق محیطی دگزامتازون را بر حافظه بلوک می‌کند [۳۹،۱۴]. همچنین تزریق آنتاگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک (ایندرال) اثرات تزریق هم زمان آگونیست گلوکوکورتیکوئید را بر حافظه بلوک می‌کند [۲۷].

عامل آمیگدال (هسته قاعده‌ای جانبی) و هیپوکمپ در تعدیل ذخیره حافظه

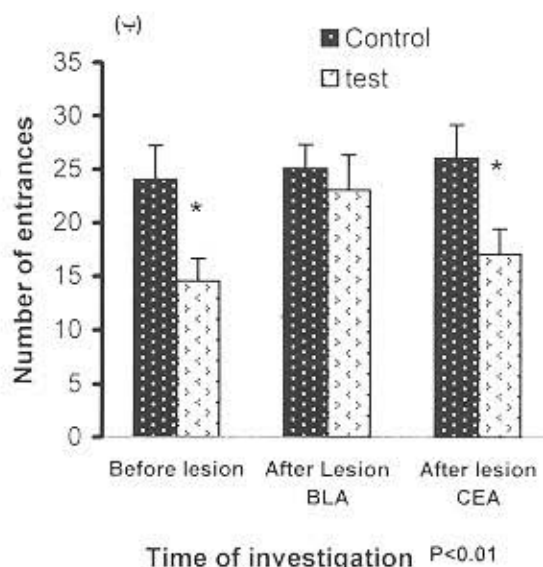
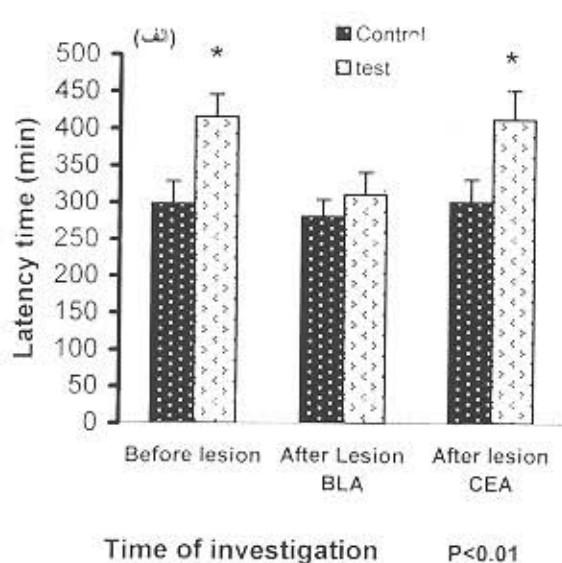
مطالعات جدید نشان می‌دهند که آمیگدال اثرات تزریق آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید بر حافظه را تعدیل می‌کند. نشان داده شده است که

عامل گلوکوکورتیکوئیدها و سیستم نورآدرنرژیک در تعدیل ذخیره حافظه

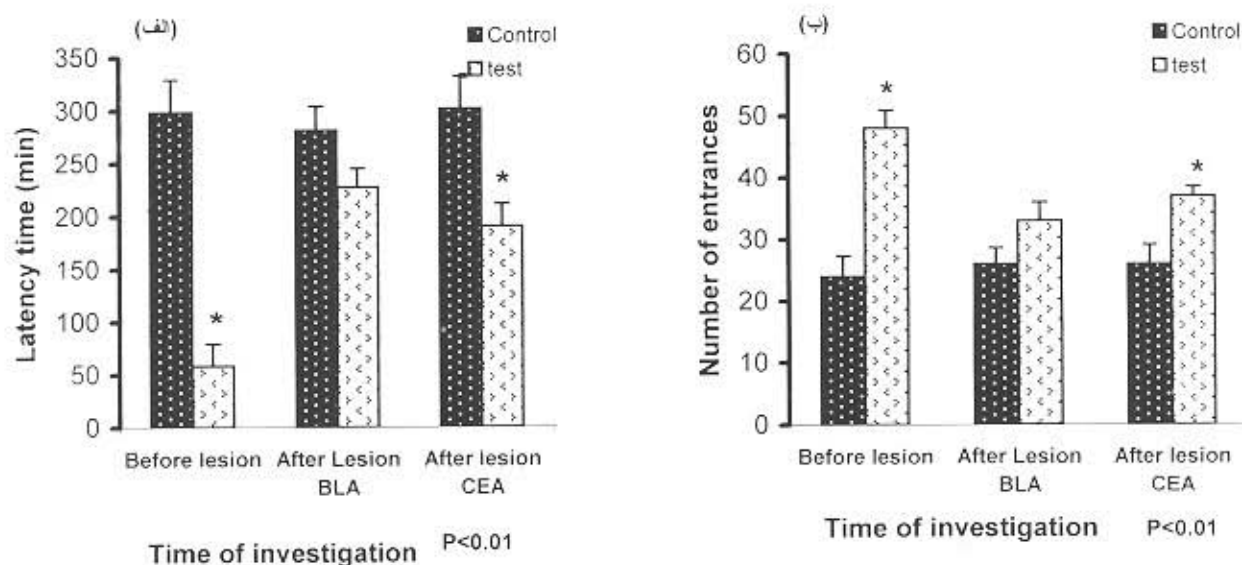
شواهد زیادی نشان می‌دهند که اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر حافظه از طریق سیستم نورآدرنرژیک در داخل آمیگدال و هیپوکمپ اعمال می‌شود [۴۵،۳۲،۲۶،۲۴]. مطالعات قبلی نشان داده است که اثرات نوراپی نفرین محیطی بر حافظه از طریق فعال شدن یک مکانیسم نورآدرنرژیکی در هسته دسته مسیر منزوی در ساقه مغز (NTS) اعمال می‌شود [۱۶،۱۳]. این نورون‌های نورآدرنرژیک از NTS به آمیگدال ختم می‌شوند. نشان داده شده است که نورون‌های نورآدرنرژیک در NTS دارای تراکم بالایی از گیرنده گلوکوکورتیکوئید می‌باشد و افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدهای خون از طریق فعال نمودن این گیرنده‌های پیش سیناپسی در تنه سلول‌های نورآدرنرژیک در NTS (که به هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال ختم می‌شوند) بر حافظه اثر می‌گذارد. در همین راستا، تزریق آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها (RU 38486) به داخل NTS در دوزهای ۱/۱ تا ۱۰ نانوگرم افزایش حافظه ناشی از تزریق

دهد تأیید می‌کند. همچنین تخریب استریاترمینالیس (راه اصلی ورودی و خروجی آمیگدال) اثرات تزریق محیطی گلوکوکورتیکوئیدها را بر روی ذخیره حافظه بلوک می‌کند [۴۴،۴۳،۴۱]، که این یافته تأیید دیگری بر نقش آمیگدال بر تعدیل ذخیره حافظه در دیگر مناطق مغز می‌باشد. شواهد آناتومیکی حاکی از ارتباط این هسته با قشر اینتورینال و شکنج دندان‌دار هیپوکمپ می‌باشد که این ارتباط نقش تعدیلی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه در هیپوکمپ و سایر نقاط مغز را تأیید می‌کند [۴۲]. مطالعات الکتروفیزیولوژیکی اخیر، شواهد جدیدی از تعامل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال و هیپوکمپ ارائه می‌نماید. تخریب یا غیرفعال سازی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال (ولی نه هسته مرکزی) ایجاد تقویت طولانی مدت را در ناحیه شکنج دندان‌دار هیپوکمپ کاهش می‌دهد [۲۷،۲۱]. همچنین تحریکات الکتریکی دسته آنگولار شکمی که حاوی مسیر ارتباطی از هیپوکمپ به هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال است ایجاد پلاستیسیته عصبی در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال را تنظیم می‌کند [۲۳]. این نکته شاهد دیگری در مورد ارتباط عملی دو ساختار است.

تزریق آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل هیپوکمپ بعد از آموزش موجب افزایش حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود و تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال (نه هسته مرکزی) این اثرات را بلوک می‌کند [۴۲،۶]. تزریق آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU 38486) قبل از آموزش موجب اختلال حافظه در ماز آبی موریس می‌شود. این اثر به طور انتخابی به وسیله تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بلوک می‌شود [۳۸]. همچنین نتایج آزمایش‌های ما نشان داد که تزریق دگزامتازون بلافاصله بعد از آموزش به داخل ناحیه پستی هیپوکمپ به‌خاطر آوری اطلاعات را افزایش داده است و تزریق مستقیم RU 38486 به داخل ناحیه پستی هیپوکمپ سبب کاهش میزان به‌خاطر آوری موارد یاد گرفته جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود (شکل ۱۰ و ۱۱) که این اثرات به دنبال تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه مرکزی آمیگدال بلوک می‌شود [۶]. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که بین هیپوکمپ و آمیگدال در تعدیل حافظه تعامل وجود دارد و این نظر را که آمیگدال ممکن است به عنوان یک ساختار تعدیل‌کننده عمل کند و اثرات هورمون‌ها را در هیپوکمپ بر ذخیره حافظه تغییر



شکل ۱۰. اثر تزریق دگزامتازون بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی قبل و بعد از تخریب هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال. (الف) محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار I.T. و (ب) محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار NOE در طی آزمایش به‌خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است. $P < 0.01$ * در مقایسه با گروه کنترل.



شکل ۱۱. اثر تزریق آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی قبل و بعد از تخریب در هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال. (الف) محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار I.T و (ب) محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار NOE در طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی

قزوین، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۲۸-۲۰

[۲] وفایی، ع.ع.، رشیدی پور، ع. و شریفی، م.ر. بررسی

اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دنداندار

هیپوکمپ بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه

علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۲، زمستان

۱۳۷۸، ص ۳۲-۲۵

[۳] وفایی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر. و

بورش، ج. بررسی اثرات تزریق آگونیست و

آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی

هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری

احترازی مکانی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی

سمنان، جلد ۱، شماره ۳، بهار ۱۳۷۹، ص ۷۰-۶۳

[۴] وفایی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، احمدی اصل، ن.،

شریفی، م.ر. و نوبهار، م. بررسی نقش

گلوکوکورتیکوئید در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال

بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی

غیر فعال، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز،

(در حال چاپ)

نتیجه‌گیری

به طور کلی، اثرات گلوکوکورتیکوئید بر حافظه از طریق فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در جاهای مختلف مغز اعمال می‌شود و حداقل بخشی از این اثرات از طریق فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ و آمیگدال می‌باشد. یافته‌های ما نشان داد که گلوکوکورتیکوئید می‌تواند مستقیماً گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید را در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال فعال کند و تثبیت حافظه را افزایش دهد. این اثرات نیازمند فعالیت نورون‌های نورآدرنژیک است. همچنین هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال، اثرات تعدیل فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ بر حافظه را وساطت می‌کند.

منابع

[۱] وفایی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر.، علایی،

ح.، نوبهار، م. و اسماعیلی، م. ح. اثر حذف

برگشت‌پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال

- Eur. J. Neurosci., 12 (2000)159.
- [12] Bohus, B., Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses, Prog. Brain Res., 24(1987) 57-70.
- [13] Cahill, L. and McGaugh, J.L., Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory, Trends Neurosci., 21(1998) 294-299.
- [14] Cahill, L. and McGaugh, J.L., NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention enhancing effect of posttraining epinephrine, Psychobiology, 19 (1991) 206-210.
- [15] Dalmaz, C., Noradernergetic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage, Behav. Brain Res., 58 (1993) 167-174.
- [16] Davis, M., Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety, Trends Neurosci., 12 (1994) 208-214.
- [17] Davis, M., The role of the amygdala in fear and anxiety, Ann. Neurosci., 15 (1992) 353-375.
- [18] Diamond, D.M., Inverted-U relation between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation, Hippocampus, 15 (1992) 25-30.
- [19] Flood, J.F., Pregnenolone sulfate enhances posttraining memory processes when injected in very low doses into limbic system structures: the amygdala is by far the most sensitive, Proc. Natl. Acad. Sci (USA), 92(1995) 10806-10810.
- [20] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K., [5] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر. و بورش، ج.، اثر متفاوت غیر فعال سازی موقتی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال طرف راست و چپ مغز بر بخاطرآوری حافظه فضایی، مجله علمی پژوهشی فیزیولوژی و فارماکولوژی، انجمن فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران. سال چهارم، شماره ۲، پائیز و زمستان ۱۳۷۹، ص ۱۹۵-۱۸۷.
- [6] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر. و بورش، ج. بررسی اثر تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال بر اثرات تعدیلی حافظه فضایی ناشی از تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکمپ، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۴، تابستان ۱۳۷۹، ص ۲۵-۱۷.
- [7] وفائی، ع.ع. و رشیدی پور، ع.، بررسی اثرات تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری ماز آبی موریس (منتشر نشده).
- [8] وفائی، ع.ع. و رشیدی پور، ع.، بررسی اثرات تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری ماز آبی موریس (منتشر نشده).
- [9] وفائی، ع.ع. و رشیدی پور، ع.، بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیر فعال (منتشر نشده).
- [10] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیر فعال (منتشر نشده).
- [11] Bures, J., Vafaei, A.A., Fenton, A.A. and Rashidy-Pour, A., Glucocorticoid antagonist administration into the basolateral amygdala modulates place avoidance memory in rats,

- [28] McGaugh, J.L., Introini-Collison, I.B., Cahill, L., Castellano, C., Dalmaz, P., Parent, M.B. and Williams C.L., Neuromodulatory system and memory storage: the role of amygdala, 58 (1993) 81-90.
- [29] Oitzel, M.S. and de Kloet, E.R., Selective corticosteroid antagonists modulates specific aspects of spatial orientation learning, *Behav. Neurosci.*, 106 (1992) 62-71.
- [30] Oitzel, M.S., Spatial learning deficits in mice with a targeted glucocorticoid receptor gene disruption, *Eur. J. Neurosci.*, 9(1997) 1184-1196.
- [31] Peeters, B.W. and Broekkamp, C.L., Involvement of corticosteroids in the processing of stressful life-events: a possible implication for the development of depression, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 49(1994) 417-427.
- [32] Quirarte, G.L., McGaugh, J.L. and Roozendaal, B., Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala, *Proc Natl Acad Sci., USA.* 94 (1997) 14053-14057.
- [33] Rashidy-Pour, A., Vafaei, A.A. and Sharifi, M.R., Differential effects of inactivation of the right and left basolateral but not central amygdala on spatial memory in place avoidance task in rats, *Eur. J. Neurosci.*, 12 (2000) 82.
- [34] Reul, J., Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation, *Endocrinology*, 117(1985) 2505-2511.
- Attenuated hippocampal long-term potentiation in basolateral amygdala-lesioned rats, *Brain Res.*, 656 (1994)157-164.
- [21] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K., High-frequency stimulation of the basolateral amygdala facilitates the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo, *Neurosci. Res.*, 22 (1995) 203-207.
- [22] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K., Requirement of basolateral amygdala neuron activity for the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo, *Brain Res.*, 671 (1995) 351-354.
- [23] Ishikawa, K., McGaugh, J.L. and Sakata, H., Brain processes and memory, proceeding of the 16th nihon international symposium on brain processes and memory, Tokyo, Japan, 1995.
- [24] Izquierdo, I., Neurotransmitter receptors involved in posttraining memory processing by the amygdala medial septum and hippocampus of the rat, *Behav. Neural Biol.*, 58 (1992) 16-26.
- [25] Joels, M. and de Kloet, E.R., Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones, *Trends Neurosci.*, 15(1992)25-30.
- [26] Liang, K.C., The role of amygdala norepinephrine in memory formation involvement in the memory enhancing effect of peripheral epinephrine, *Behav. Neurosci.*, 38(1995) 81-91.
- [27] McGaugh, J.L., Cahill, L. and Roozendaal, B., Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93 (1996) 13508-13514.

- (1996) 681-693.
- [43] Roozendaal, B. Basolateral amygdala lesions block the disruptive effects of long-term adrenalectomy on spatial memory, *Neuroscience*, 84 (1998) 453-463.
- [44] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 65 (1996) 1-8.
- [45] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96(1999) 11642-11647.
- [46] Sharifi, M.R., Vafaei, A.A. and Rashidy-Pour, A., Glucocorticoid agonist (dexamethasone) infusion into the amygdala elicits time dependent enhancement of memory storage in rats, *Eur. J. Neurosci.*, 12 (2000) 162.
- [47] Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A. and Sharifi, M.R., The effect of reversible inactivation of basolateral amygdala on passive avoidance in male and female rats, *Physiol. Res.*, 48 (1999) 132.
- [48] Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A. and Sharifi, M.R., The effect of reversible inactivation of basolateral amygdala on spatial memory in place avoidance in rats, *Physiol. Res.*, 56 (1999) 114.
- [49] Vafaei, A.A., Bures, J., Fenton, A.A. and Rashidy-Pour, A., The basolateral amygdala contribution to place avoidance memory in
- [35] Roozendaal, B., Stress-Activated hormonal systems and the regulation of memory storage, *Psychobiol. Posttraumatic Stress Disorder*, 821(1996) 247-258.
- [36] Roozendaal, B., Adrenocortical suppression block the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93 (1996)1429-1433.
- [37] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 67(1997)176-179.
- [38] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Basolateral amygdala lesions block the memory enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats, *Eur. J. Neurosci.* 9(1997)76-83.
- [39] Roozendaal, B., Glucocorticoids and regulation of memory consolidation, *psychoneuroendocrinology*, 25(2000) 213-238.
- [40] Roozendaal, B., Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning, *Behav. Neurosci.* 110 (1996) 1074-1083.
- [41] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis, *Brain Res.* 709 (1996) 243-250.
- [42] Roozendaal, B., Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory, *Psychoneuroendocrinology*, 21

- avoidance memory, DARU, 8(2000) 30-35.
- [51] Xu, L., Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress, Proc. Natl. Acad. Sci (USA)., 95(1998) 3204-3208.
- distinct spatial reference frames, Eur. J. Neurosci., 12 (2000) 86.
- [50] Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A., Bures, J., Sharifi, M.R. and Fenton, A.A., Glucocorticoid antagonist administration into the basolateral amygdala modulates place

Review article

The role of hippocampus and amygdala glucocorticoid receptors in modulation of memory storage process in rats

A.A. Vafaei (Ph.D), A. Rashidy-Pour*(Ph.D)

Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

This paper is a summary of our recent findings about the role of hippocampus and basolateral amygdala (BLA) glucocorticoid receptors (GRs) in modulating of memory processes in rats. In all experiments, injections of specific glucocorticoid agonist (dexamethasone) and antagonist (RU 38486) were performed into BLA and hippocampus. The animals were trained and tested in Passive and Place Avoidance learning and Morris Water Maze models. Results indicated that pre- or post-training injections of specific glucocorticoid receptor agonist or antagonist enhance or impair memory storage, respectively. Retrieval test was not affected by glucocorticoid receptor agonist or antagonist injection in BLA or hippocampus. These findings indicate that glucocorticoid effects on memory consolidation are mediated in part by activation of GRs in the BLA and hippocampus and are in agreement with this general hypothesis that BLA and hippocampus integrate hormonal and neuromodulatory influences on memory consolidation.

Keywords: Hippocampus; Basolateral amygdala; Glucocorticoid receptor; Agonist; Antagonist; Memory consolidation

* Corresponding author. E_mail: med_semnan@kumesh.irost.net, Fax: 0231-3321662; Tel: 0231-3320112