

اثرات فعال‌سازی و غیر فعال‌سازی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر خاموشی حافظه ترس در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

سمیرا عمومی (M.Sc)، علی رشیدی‌پور (Ph.D)، سیدمرتضی شفیع (Ph.D)، عباس علی وفایی* (Ph.D)
دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال در یادگیری و حافظه هیجانی نقش دارند. هدف این مطالعه بررسی نقش این گیرنده‌ها در بیان حافظه ترس به دنبال یک بار فعال‌سازی یا غیر فعال‌سازی آن‌ها بود.

مواد و روش‌ها: به صورت دوطرفه روی ناحیه مزبور کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش‌ها در دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال (۱ میلی‌آمپر - ۳ ثانیه) آموزش داده شدند. کورتیکوسترون به عنوان لیگاند داخلی و RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید با دوز ۳/۰ و ۳ نانوگرم به تنهایی و نیز توام با هم به داخل ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال ۳۰ دقیقه قبل از لولین تست به خاطرآوری تزریق شدند. میزان حافظه ترس مجدداً در طی روزهای ۲، ۹، ۱۲، ۱۴ و ۱۶ بعد از تزریق داروها با اندازه‌گیری مدت زمان طی شده قبل از اولین ورود حیوان به ناحیه تاریک ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق داخل آمیگدالی یک بار کورتیکوسترون و RU38486 به تنهایی و نیز توام موجب تسهیل فرایند خاموشی حافظه ترس می‌شود. نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در خاموشی حافظه ترس بازی می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: گلوکوکورتیکوئید، خاموشی حافظه، حافظه ترس، دستگاه احترازی غیر فعال، کورتیکوسترون، RU38486

مقدمه

می‌گذارند [۱]. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر فازهای مختلف حافظه متفاوت است، به طوری که تثبیت حافظه را تسهیل نموده، در صورتی که به خاطرآوری حافظه را مختل می‌کنند [۲،۳]. به علاوه نتایج مطالعات قبلی نشان داده که گلوکوکورتیکوئیدها فرآیندهای خاموشی را تسهیل می‌نمایند [۴،۵].

شواهد زیادی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدهای آزادشده در طی استرس، با عبور از مغز و فعال کردن گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی در ساختارهای متعددی از مغز از جمله آمیگدال، هیپوکمپ و سایر ساختارهای لیمبیک بر روی مراحل مختلف حافظه تاثیر

گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی آمیگدال را در خاموشی حافظه نشان می‌دهد [۱۲]. از طرفی برخی یافته‌های مطالعات اخیر نشان می‌دهند که هم فعال‌سازی و هم بلوک گیرنده GR قبل از فعال‌سازی حافظه سبب اختلال بازتثبیت می‌شود [۳]. از این رو هدف این مطالعه بررسی اثرات مهار و تحریک گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر بیان حافظه احترازی غیر فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از ۸۰ سر موش‌های بزرگ سفید آزمایش‌گاهی در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۵ تایی با سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و میزان آب و غذای کافی نگه‌داری شدند.

داروها. کورتیکوسترون و RU38486 که با دوزهای ۰/۳ و ۳ نانوگرم که در طی مطالعات قبلی هم مورد تایید قرار گرفته بود در این مطالعه برای ارزیابی خاموشی حافظه ۳۰ دقیقه قبل از تست به خاطر آوری مورد استفاده قرار گرفتند.

دستگاه احترازی غیر فعال. دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال یک محفظه پلکسی‌گلاس مکعب مستطیل با طول ۴۰ سانتی‌متر، عرض ۲۰ سانتی‌متر در قسمت بالا و کف و ۱۶ سانتی‌متر ارتفاع می‌باشد. دستگاه توسط یک درب گیوتینی به دو قسمت روشن به طول ۱۹ سانتی‌متر و تاریک ۲۱ سانتی‌متر تقسیم می‌شود. در کف هر دو بخش میله‌های ضد زنگ به فاصله نیم سانتی‌متر از هم قرار دارند و کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل می‌شود که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کند. دستگاه در یک محل بدون صدا و رفت و آمد قرار می‌گیرد و ضمناً باز شدن درب گیوتینی و سنجش زمان‌های حضور حیوان در نواحی تاریک و روشن به صورت تعریف شده و اتوماتیک انجام می‌شود.

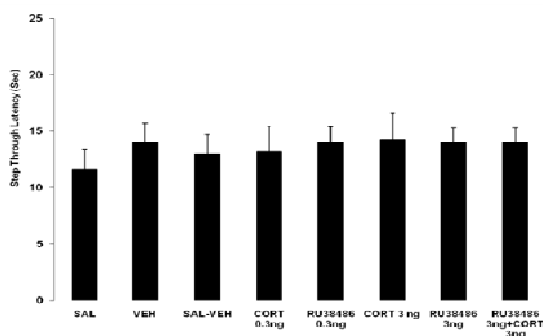
آموزش یادگیری احترازی غیر فعال. الف- سازش‌یافتن: هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار

اثرات گلوکوکورتیکوئیدها، بر خاموشی حافظه پیچیده است. گزارش شده است که خاموشی حافظه ترس در مدل ترس شرطی به دنبال تزریق آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی تسهیل می‌شود [۶،۵] در حالی که تزریق مهارگر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار خاموشی می‌گردد [۳، ۵]. در مطالعه دیگری دیده شده که آدرنالکتومی موجب مهار خاموشی حافظه در مدل احترازی غیر فعال می‌گردد و تزریق زیر جلدی یا داخل بطنی-مغزی کورتیکوسترون موجب تعدیل اثر آدرنالکتومی بر خاموشی حافظه می‌شود [۴]. تزریق کورتیکوسترون بعد از فعال‌سازی حافظه سبب آسیب موقتی در به خاطر آوری بعدی آن می‌شود [۷،۳]. اثرات مخرب گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند هم ناشی از کاهش تثبیت مجدد و هم ناشی از تحریک خاموشی حافظه باشد، از طرف دیگر تزریق آنتاگونیست گیرنده GR به داخل آمیگدال بعد از فعال‌سازی حافظه سبب اختلال به خاطر آوری حافظه بلندمدت در تست بعدی می‌شود (یعنی فرآیند بازتثبیت را مختل می‌کند) [۸،۴]. هم‌چنین دیده شده که گلوکوکورتیکوئیدها به طور موقت به یادآوری بعدی حافظه ترسی پایدار شده را بعد از فعال‌سازی مجدد کاهش می‌دهند که این امر احتمالاً از طریق تقویت خاموشی اتفاق می‌افتد [۹]. آمیگدال و به‌ویژه ناحیه قاعده‌ای جانبی آن بخشی از شبکه گسترده از ساختارهای عصبی است که در تشکیل و ذخیره پیوستگی تحریکات شرطی و تحریکات غیر شرطی شده شرکت می‌کند. ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال اثرات گلوکوکورتیکوئیدها و استرس را بر تثبیت حافظه، به‌خاطر آوری و دیگر مراحل فرایند حافظه تنظیم می‌کند [۱۰]. بلوک گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در آمیگدال بلافاصله بعد از به خاطر آوری سبب اختلال پایداری حافظه تروماتیک می‌شود و این اختلال با مهار سنتز فاکتور رونویسی (C/EBP β) در آمیگدال همراه است [۱۱]. تزریق داخل آمیگدالی RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی موجب مهار اثرات تسهیلی دگزامتازون بر خاموشی حافظه در مدل ترس شرطی می‌گردد که نقش

ارزیابی اطلاعات با توجه به توزیع پارامتریک داده‌ها با کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه و تست Post-hoc توکی انجام شد.

نتایج

شکل ۱ اثرات تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون به عنوان لیگاند و RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید را بر به‌خاطرآوری حافظه در طی دوره آموزش نشان می‌دهد. ملاک ارزیابی حافظه صرف مدت زمانی بود که طول می‌کشید تا حیوان وارد قسمت تاریک دستگاه شود. آنالیز واریانس یک‌طرفه زمان صرف شده قبل از ورود حیوانات به داخل محفظه تاریک در طی آموزش حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها ($9/0=P, F7,56 = 0/36$) می‌باشد (شکل ۱). این یافته نشان‌دهنده همگون بودن گروه‌ها است.



شکل ۱. اثرات تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون و RU38486 به تنهایی و توأم بر خاموشی حافظه ترس در طی آموزش در مدل احترازی غیر فعال. محور عمودی میانگین \pm خطای استاندارد STL در طی آموزش را نشان می‌دهد.

شکل ۲ اثرات تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون و یا RU38486 به تنهایی و توأم را بر خاموشی حافظه را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس دوطرفه (تست‌ها \times گروه) با اندازه‌گیری تکراری حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($0/0001$) $23/83=F7,245, P<$ اثر معنی‌دار روزهای تست ($0/0001$) $6/13=F4,245, P<$ و تعامل معنی‌دار بین دو متغیر فوق است ($59/2=F28,245, P = 0/0001$).

داده شد و وقتی که موش به طرف درب چرخید درب باز شد و به حیوان اجازه داده می‌شد تا وارد قسمت تاریک شود. بلافاصله درب بسته می‌شد و حیوان پس از چند ثانیه از قسمت تاریک گرفته و به قفس بازگردانیده می‌شد. این روش برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه‌ای تکرار می‌گردید.

ب- آموزش (اکتساب یادگیری). ۳۰ دقیقه بعد از بار سوم سازش‌یافتن، اکتساب یادگیری انجام می‌شد. به دنبال وارد شدن موش به قسمت تاریک درب بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه از طریق سیم‌های استیل تعبیه شده در کف قسمت تاریک به حیوان اعمال می‌شد.

ج- تست به‌خاطرآوری. حیوان در قسمت روشن پشت به درب قرار داده شد و پس از چرخیدن موش به طرف درب، درب باز شد. زمانی که طول کشید (Step-through latency, STL) تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک می‌شد به‌طور اتوماتیک توسط دستگاه اندازه‌گیری شد. این تست برای ارزیابی خاموشی حافظه در روزهای سوم (تست ۱)، پنجم (تست ۲)، دوازدهم (تست ۳)، پانزدهم (تست ۴)، هفدهم (تست ۵) و نوزدهم (تست ۶) بعد از آموزش انجام شد.

گروه‌های مختلف آزمایشی:

۸۰ سر موش به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

گروه ۱: سالین

گروه ۲: وهیکل

گروه‌های ۳ و ۴: کورتیکوسترون ($0/3$ و 3 نانوگرم)

گروه‌های ۵ و ۶: RU38486 ($0/3$ و 3 نانوگرم)

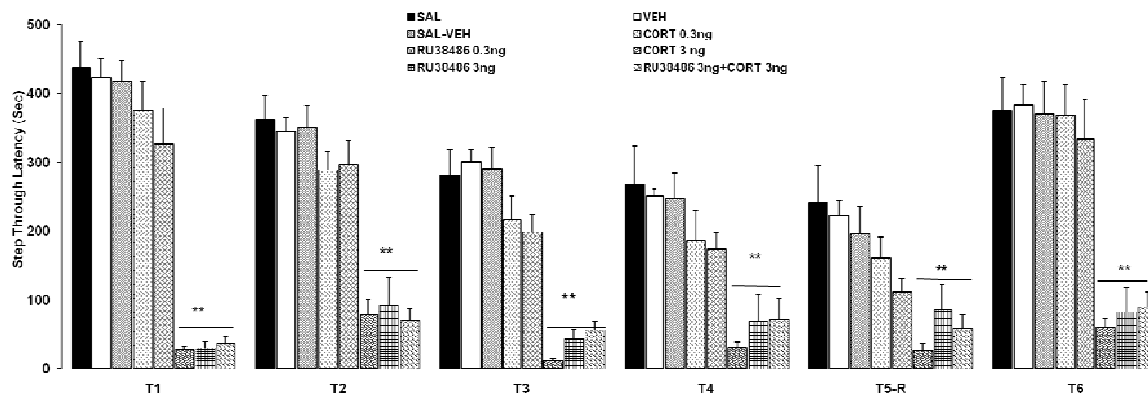
گروه ۷: وهیکل + سالین

گروه ۸: RU38486 + کورتیکوسترون (3 نانوگرم)

تزریق حامل یا داروها، ۳۰ دقیقه قبل از تست اول (فقط

برای یک بار) انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:



شکل ۲. اثرات تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون و RU38486 به تنهایی و توام بر خاموشی حافظه ترس در مدل احترازی غیر فعال. محور عمودی میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین را در مورد تاخیر زمان ورود به قسمت تاریک در طی تست فعال سازی و در طی تست های ارزیابی خاموشی (-T2 T6) را نشان می دهد. $**P < 0.01$ در مقایسه با گروه ویکل

کورتیکوسترون قبل از تست به خاطر آوری موجب اختلال آن می شود را تایید می نماید [۱۴، ۱۵]. به علاوه مطالعات جدید نشان داده اند که تجویز کورتیکوسترون پیش از فاز به خاطر آوری، بدون آن که اثر غیر اختصاصی بر رفتار حیوان بگذارد قادر به مختل کردن فاز به خاطر آوری اطلاعات در مدل احترازی غیر فعال می باشد [۱۵، ۱۶].

حال این سوال مطرح می شود که چه مکانیسم هایی اثرات مخرب کورتیکوسترون یا RU38486 را بر به خاطر آوری حافظه وساطت می کنند؟ طبق تئوری رایج، گلوکوکورتیکوئیدها با عبور از غشاء سلول و فعال کردن گیرنده های درون سلولی باعث تعدیل بیان ژن و سنتز پروتئین در بافت های هدف می شوند که این عمل به فاکتورهای نسخه برداری وابسته است. دو نوع گیرنده داخل سلولی برای کورتیکوستروئیدها وجود دارد: گیرنده های مینرالوکورتیکوئیدی و گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی گیرنده های GR میل ترکیبی پایینی برای کورتیکوسترون دارند و در طی استرس و در پیک ریتم های شبانه روزی (زمان بالا بودن گلوکوکورتیکوئیدهای خون) اشغال می شود. در مقابل، میل ترکیبی گیرنده های MR برای کورتیکوسترون ۱۰ برابر بیش تر از گیرنده های GR است و این گیرنده ها در غلظت های پایه گلوکوکورتیکوئیدها اشباع می باشند [۱۷]. علاوه بر، مکانیسم های ژنی، مطالعات جدید نشان می دهد که

آنالیز بعدی نشان داد که هم کورتیکوسترون و هم RU38486 با دوز ۳ نانوگرم به تنهایی و توام با هم موجب تسهیل در خاموشی حافظه شده است. به گونه ای که تفاوت بین گروه های دریافت کننده دارو با گروه دریافت کننده ویکل معنی دار است ($P > 0.01$). (شکل ۲)

بحث و نتیجه گیری

یافته های اصلی این نشان داد که تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون و RU38486 به تنهایی و با دوز ۳ نانوگرم توام با هم موجب تسهیل خاموشی حافظه ترس می شود. اثرات گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی بر به خاطر آوری حافظه. تحقیقات متعدد نشان می دهد که گلوکوکورتیکوئیدها بر فازهای مختلف حافظه اثرات متفاوتی می گذارند. گلوکوکورتیکوئیدها فازهای تثبیت و اکتساب حافظه را به صورت وابسته به دوز به شکل U معکوس (در انواع مدل های یادگیری از جمله ماز آبی موریس، شرایط ترس زمینه ای و مهار اجتنابی) افزایش می دهند [۱۲، ۱۳]، ولی اثر آنها بر فاز به خاطر آوری عکس اثراتشان بر دو فاز ذکر شده فوق می باشد [۱۳، ۱۴، ۱۵]. نتایج ما نشان داد که تزریق کورتیکوسترون و RU38486 به داخل آمیگدال، اندکی قبل از تست به خاطر آوری، فراخوانی اطلاعات را مختل می کند. این یافته نتایج مطالعات قبلی ما را که نشان داد تزریق سیستمیک

اثرات گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر خاموشی حافظه. نتایج این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در خاموشی حافظه ترس بعد از فعال‌سازی حافظه بازی می‌کند. ما مشاهده کردیم که تزریق داخل آمیگدالی کورتیکوسترون به عنوان لیگاند و تزریق RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و تزریق توام آن‌ها منجر به تقویت خاموشی حافظه ترس (تسهیل آن) شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در خاموشی حافظه بازی می‌کنند. یافته‌های ما با مطالعات قبلی در این زمینه هم‌خوانی دارد.

مطالعات قبلی در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که بلوک گیرنده‌های GR با تزریق محیطی و هم‌چنین داخل هیپوکامپی RU38486 قبل یا بعد از به‌خاطر‌آوری به صورت وابسته به دوز منجر به اختلال بازتثبیت حافظه ترس در رت‌ها می‌شود و حافظه حتی با شوک به خاطر‌آورنده پدیدار نمی‌گردد. یا دیده شد که تزریق محیطی کورتیکوسترون موجب اختلال در به‌خاطر‌آوری [۱۴] و منجر به تسهیل خاموشی حافظه در مدل احترازی غیر فعال شرطی می‌شود [۵]. در این خصوص نتایج مطالعه یانگ و همکاران نشان داد که تزریق سیستمیک دگزامتازون و یا تزریق داخل آمیگدال RU28362 به عنوان آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی به صورت وابسته به دوز موجب تسهیل و تزریق متی‌راپون به عنوان مهارگر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار خاموشی حافظه می‌شود. در این مطالعه پیشنهاد شده که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق افزایش تثبیت خاموشی حافظه موجب تسهیل آن می‌شوند [۶]. بنابراین می‌توان تصور کرد که آگونیست‌های گیرنده گلوکوکورتیکوئید چنانچه قبل از فعال‌سازی حافظه تروماتیک تزریق شوند می‌توانند داروهای بالقوه برای درمان بیماری‌های ناشی از حافظه‌های پاتوژنیک مثل PTSD و فوبیا محسوب شوند.

گلوکوکورتیکوئیدها از طریق مکانیسم‌های غیر وابسته به ژن و گیرنده‌های واقع در غشای سلول باعث بروز اثرات سریع می‌شوند [۱۶]. با توجه به بروز سریع اثر کورتیکوسترون بر به‌خاطر‌آوری حافظه، به نظر می‌رسد مکانیسم‌های غیر ژنی دخالت دارند. شواهدی وجود دارد که کورتیکوسترون با سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری در مغز از جمله سیستم دوپامینرژیک [۱۸]، نورآدرنرژیک و اپیوئیدی [۱۵] و اپیوئیدی [۶۴، ۵۲] از طریق گیرنده‌های غشایی تعامل دارد بنابراین احتمالاً یکی از مکانیسم‌های مداخله‌گر در اثر گلوکوکورتیکوئیدها در به‌خاطر‌آوری حافظه از طریق تعامل با میانجی‌های عصبی اشاره شده است.

شواهد نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها یک اثر تعیین‌کننده بر به‌خاطر‌آوری حافظه دارد. تزریق سیستمیک کورتیکوسترون به میزان سطح استرس قبل از تست به‌خاطر‌آوری حافظه در موش صحرایی باعث اختلال در به‌خاطر‌آوری حافظه در دستگاه ماز آبی و احترازی غیر فعال می‌شود. علاوه بر این تزریق هم‌سطح استرس گلوکوکورتیکوئیدها در انسان‌ها مدت کوتاهی قبل از تست به‌خاطر‌آوری باعث اختلال در بیادآوری لغات یاد گرفته شده قبلی وابسته به هیپوکامپ می‌شود [۱۹]. مطالعات بعدی نشان داده است که بخشی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر به‌خاطر‌آوری حافظه بستگی به فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ دارد. تزریق آگونیست GR، RU28362 یک ساعت قبل از تست به هیپوکامپ موش‌ها در ماز آبی موریس اثرات مشابهی بر به‌خاطر‌آوری داشت. بر عکس تزریق آگونیست GR به BLA به‌خاطر‌آوری حافظه را مختل نکرد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکامپ سبب اختلال به‌خاطر‌آوری اطلاعات می‌شود [۲۰]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که به‌خاطر‌آوری اطلاعات متأثر از عمل گلوکوکورتیکوئیدها و اثر بر گیرنده‌هایشان در برخی از ساختارهایی مغزی هم‌چون هیپوکامپ و آمیگدال می‌باشد.

از طرفی مطالعات قبلی نشان داده که حداقل بخشی از اثرات تسهیلی کورتیکوسترون بر خاموشی حافظه می‌تواند از طریق تعدیل سیستم‌های مختلف میانجی عصبی اعمال گردد. در این خصوص نتایج مطالعه‌ای نشان داد که فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولینی سیستم کولینرژیک نقش مهمی تعدیل اثرات کورتیکوسترون بر تثبیت حافظه دارد [۲۳]. همین‌طور در تحقیق دیگر نشان داده شد که تسهیل حافظه وابسته به قراین می‌تواند به اختلالات هیجانی مرتبط بوده و اثر گلوکوکورتیکوئیدها روی به خاطر آوری بعدی مخالف اثر آن روی تثبیت حافظه است. چنین اثری می‌تواند به عنوان مهار بازتثبیت یا تقویت خاموشی تفسیر شود. تثبیت و فعال‌سازی مجدد حافظه می‌تواند توسط مکانیزم‌هایی از جمله فعال شدن رسپتور بتا‌آدرنرژیک، فعال شدن پروتئین باند شونده با cAMP و فعال شدن رسپتور NMDA ایجاد شوند.

اثرات توام تحریک و بلوک گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر خاموشی حافظه

نتایج به‌دست آمده از این قسمت از مطالعه نشان داد که فعال کردن و بلوک توام گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی منجر به تسهیل در خاموشی حافظه می‌شود. این اثر با شوک به خاطر آورنده برگردانده نشد که حاکی از اثر مختل‌کنندگی پایدار توام تحریک و بلوک گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر بازتثبیت حافظه است. این‌که چگونه این اتفاق امکان‌پذیر است هنوز به‌طور واضح روشن نیست و به مطالعات بیش‌تری در این زمینه نیاز است.

شواهد قبلی نشان داده که این اختلال ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلفی صورت گیرد. از آن‌جا که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر فرایند حافظه به میزان فعالیت و مقدار اشباع گیرنده‌های آن‌ها در حد مطلوب مرتبط است و ضمناً مطالعات قبلی نشان داده‌اند که آمیگدال و به‌ویژه ناحیه قاعده‌ای جانبی آن دارای تراکم متوسطی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌باشد احتمالاً تزریق هم‌زمان لیگاند و آنتاگونیست گیرنده آن با دوز اشاره شده موجب تغییر فعالیت و اشباع گیرنده‌های مذکور شده و اثرات فوق دیده می‌شود و

عوامل متعددی در تنظیم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال ترس نقش دارند که مهم‌ترین آن‌ها هورمون ACTH مترشح‌ه از هیپوفیز قدامی است. فیبرهای عصبی که از هسته‌های آمیگدال می‌آیند، باعث بروز پاسخ‌های ترشحی ناشی از استرس‌های هیجانی می‌شود و از این طریق ترس، اضطراب و سایر ایمپالس‌ها که از مراکز مختلف روی هیپوتالاموس متمرکز می‌شوند در ایجاد پاسخ ترشح هیپوتالاموس به ترس و افزایش ترشح ACTH نقش دارند [۲۱] که نهایتاً همه این عوامل منجر به تعدیل ترشح گلوکوکورتیکوئیدها شده و می‌تواند در تعدیل فرایند یادگیری و حافظه نقش داشته باشد [۲۲]. هم‌چنین برخی مطالعات این حقیقت را نشان داده‌اند که روند خاموشی حافظه به روند به خاطر آوری آن وابسته است [۹]. بنابراین اگر عاملی بتواند به خاطر آوری حافظه را دچار اختلال کند می‌تواند بر خاموشی تاثیرگذار باشد و از آن‌جا که کورتیکوسترون و یا آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی قبل از به خاطر آوری موجب اختلال آن می‌شوند احتمالاً می‌توانند موجب تسهیل خاموشی حافظه در ادامه روند آن گردند.

به نظر می‌رسد که اثرات تزریق کورتیکوسترون قبل از فعال‌سازی ناشی از اختلال در به خاطر آوری حافظه باشد. به‌طور کلی، بعد از فعال‌سازی حافظه دو فعالیت در مغز شروع می‌شوند که عبارتند از بازتثبیت و خاموشی. برای تعیین اثر اختصاصی یک دارو روی بازتثبیت یا خاموشی، ۲ شرط لازم است: الف) اثر دارو مداوم باشد ب) این اثر به‌صورت خودبه‌خودی یا توسط شوک به خاطر آورنده بازگشت ننماید. در این مطالعه ما مشاهده کردیم که اثرات کورتیکوسترون پایدار است (حداقل در مدت ۲ هفته آزمایش) و این اثر مختل‌کنندگی با شوک به خاطر آورنده وارونه نگردید در حالی‌که در گروه کنترل که از دست رفتن تدریجی و خودبه‌خودی حافظه (خاموشی) در طی تست‌های متوالی مشاهده شد، اعمال شوک به خاطر آورنده منجر به بازگشت قابل توجه حافظه اولیه گردید.

منابع

- [1] Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem*. Elsevier Inc. 1996; 65: 1-8.
- [2] Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Evaluation the effects of acute stress and corticosterone on processes of emotional learning and memory in rat. *Tehran University Medical Journal* 2009; 67: 241-249. (Persian).
- [3] Nikzad S, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Assessment the effects of Metyrapone (as a glucocorticoids synthesis inhibitor) on memory retrieval and reconsolidation in rats. *Pharmaceutical Sciences* 2010; 16: 141-148. (Persian).
- [4] Bohus B, de Kloet ER. Adrenal steroids and extinction behavior: antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sci* 1981; 28: 433-440.
- [5] Dehbasi F, Alizadeh N, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Effects of acute stress and corticosterone on fear memory extinction in mice. *Koomesh*, 2012, 13: 375-381. (Persian).
- [6] Yang YL, Chao PK, Lu KT. Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 912-924.
- [7] Nikzad S, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Haghghi S. Systemic and intrahippocampal administrations of the glucocorticoid receptor antagonist RU38486 impairs fear memory reconsolidation in rats. *Stress*. 2011; 14: 459-64.
- [8] Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral effects of metyrapone on Pavlovian extinction. *Neurosci Lett* 2004; 371: 91-96.
- [9] Garelick MG, Storm DR. The relationship between memory retrieval and memory extinction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9091-9092.
- [10] McGaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci*. 2002; 25:456-61.
- [11] Wang X, Zhao M, Ghitza UE, Li Y, Lu L. Stress Impairs Reconsolidation of Drug Memory via Glucocorticoid Receptors in the Basolateral Amygdala. *Neuroscience*. 2008; 28: 5602-10.
- [12] de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787-790.
- [13] Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 578-595.
- [14] Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA, Peripheral injection of corticosterone has different effects on consolidation and retrieval spatial memory. *Pharmaceutical Sciences* 2009; 14: 237-245.
- [15] Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Taherian AA, Miladi-Gorji H, Sadeghi H, Fathollahi Y, Bandehgi AR, Verapamil enhances acute stress or glucocorticoid-induced deficits in retrieval of long-term memory in rats. *Behave Brain Res* 2009; 203: 76-80.
- [16] Khaksari M, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience* 2007; 149: 729-738.
- [17] Reul JM, Van den Bosch FR, De Kloet ER. Differential response of type I and type II corticosteroid receptors to changes in plasma steroid level and circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 1987; 45: 407-412.
- [18] Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 85: 300-306.
- [19] Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL. Stress activated hormonal systems and the regulation of memory storing: Post traumatic Stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 821: 247-258.
- [20] Vianna MR, Coitinho AS, Izquierdo I. Role of the hippocampus and amygdala in the extinction of fear-motivated learning. *Curr Neurovasc Res* 2004; 1: 55-60.

بر این اساس احتمال می‌رود که اگر دوز دارو تغییر یابد امکان تغییر یافته به وجود آید.

احتمال دیگری که وجود دارد این است که این اثرات از طریق تداخل با دیگر گیرنده‌ها مثل مینرالوکورتیکوئیدها اعمال می‌شود و یا این‌که از طریق تعامل با میانجی‌های عصبی دیگر مثل سیستم نورآدرنژیکی یا گابا آرژینگ اعمال شده است چون مطالعات قبلی نشان داده که در اثرات سریع کورتیکوسترون بر به خاطر آوری ممکن است یک تعامل با سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز از جمله اوپیوئید، نورآدرنژیکی و در هیپوکمپ و ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال درگیر باشد. یا نتایج مطالعه‌ای نشان داد که فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولینی سیستم کولینرژیک نقش مهمی در تعدیل اثرات کورتیکوسترون بر بازتثبیت حافظه دارد. که مکانیسم‌های احتمالی دیگری در مطالعه حاضر هستند.

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق کورتیکوسترون به عنوان لیگاند و RU38482 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی قبل از فعال‌سازی حافظه موجب تسهیل خاموشی حافظه ترس در تست‌های بعدی می‌شود. این اثر به فعال‌سازی حافظه وابسته است و با شوک به خاطر آورنده یا به صورت خودبه‌خودی باز نمی‌گردد. بنابراین به نظر می‌رسد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید واقع در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در خاموشی حافظه ترس بازی می‌کنند. برای تعیین مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر، نیازمند مطالعات آتی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه خانم سمیرا عمومی که در جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد فیزیولوژی طراحی شده بود استخراج شده است و بدین وسیله از همه همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان به ویژه آقایان صادقی و وفایی نژاد و شهبازی که در تمامی مراحل اجرای آزمایشات همیار ما بودند صمیمانه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

[23] Amiri S, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Evaluation the role of cholinergic system in glucocorticoids-induced enhancement of memory consolidation in mice. *Pharmaciutical Sciences* 2009; 15: 151-158. (Persian).

[21] Wolf OT. HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 287-299.

[22] Munck A, Mendel DB, Smith LI, Orti E. Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S2-S10.

Effects of activation and inactivation of glucocorticoid receptors of basolateral amygdala on fear memory extinction in rats

Samira Omoumi (M.Sc), Ali Rashidy-Pour (Ph.D), S. Morteza Shafiee (Ph.D), Abbas Ali Vafaei (Ph.D)*
Research Center and Department of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Iran

(Received: 17 Sep 2013; Accepted: 24 Nov 2013)

Introduction: Glucocorticoid receptors (GRs) of basolateral amygdala (BLA) play an important role in emotional learning and memory. The aim of present study was to determine the role of GRs of BLA in extinction of fear memory in inhibitory avoidance learning (PAL) in rats.

Materials and Methods: Rats with surgically implanted bilaterally cannulae aimed at the BLA were trained and tested in an inhibitory avoidance task. Animals received bilateral microinjections of corticosterone (CORT, 0.3 or 3ng/0.5µl per side), RU38486 (0.3 or 3 ng/10.5µl per side /side) or combination of both drugs into BLA 30 min before the first retrieval test which was done 2 days after training. Memory retention again tested 2, 9, 12, 14 and 16 days after the first retention test, during which the latency to re-enter dark compartment of the apparatus was recorded.

Results: Results indicated that microinjections of both CORT and RU38486 and also their combination into BLA facilitated the extinction of fear memory.

Conclusion: It seems that GRs located in the BLA nucleus play a critical role in fear memory extinction.

Keywords: Extinction, Glucocorticoids, Fear memory, Basolateral amygdala, Passive avoidance task

*Corresponding author: Fax: +98 2313354186; Tel +98 2313354186
aavaf43@gmail.com

How to cite this article:

Omoumi S, Rashidy-Pour A, Shafiee M, Vafaei A. Effects of activation and inactivation of glucocorticoid receptors of basolateral amygdala on fear memory extinction in rats. *koomesh*. 2014; 15 (3) :405-411

URL http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-14-5&slc_lang=fa&sid=1