

آنزیم مونوآسیل گلیسرول لیپاز (MAGL) ناحیه‌ی شکنج‌دندانه‌ای، حافظه وابسته به حالت متقابل مورفین و نیکوتین را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تعدیل می‌کند

محمدرضا رضائی تبار^{۱*}، دکتر آمنه رضایوف^۱، دکتر فاطمه کوهکن^۲، دکتر لادن دلفی^۱، مرضیه مهرآبادی^۲

۱- بخش زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات فناوری بن یاخته، تهران، ایران

محمدرضا رضائی تبار: mrezaibar76@ut.ac.ir

چکیده

هدف: حافظه وابسته به حالت القاء شده تحت تأثیر مواد (SDM) ممکن است خطر سوء مصرف چندین ماده اعتیادزا را به‌منظور بهبود نقایص شناختی افزایش دهد. نواحی مغزی مرتبط با شکل‌گیری حافظه از طریق نوروترانسمیترها و مسیرهای سیگنالینگ مختلف، حافظه مرتبط به یادداشت را تنظیم می‌کنند، که به‌منظور ایجاد وابستگی و تحمل در مواجهه با داروهای مختلف، عملکردی ضروری دارند. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش آنزیم مونوآسیل گلیسرول لیپاز (MAGL) شکنج‌دندانه‌ای، به‌عنوان آنزیم مهم سیستم اندوکannabinoid در حافظه وابسته به حالت متقابل بین مورفین و نیکوتین انجام شد.

مواد و روش‌ها: بر اساس آنالیز بیوانفورماتیک و تأیید ژن MAGL، miRNA137 برای هدف قرار دادن سطوح بیان آنزیم MAGL ناحیه شکنج‌دندانه‌ای انتخاب شد. موش‌های آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار (۲۰۰-۲۳۰ گرم) توسط تزریق داخل‌صفافی مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شده و بوسیله جراحی استریوتاکسیک به‌صورت دو طرفه در ناحیه شکنج‌دندانه‌ای کانوله شدند. به‌منظور سنجش بازبایی حافظه، هر حیوان توسط متد یادگیری اجتنابی غیرفعال آموزش دیده و پس از ۲۴ ساعت مورد آزمون قرار گرفت. پس از استخراج هیپوکامپ، سطوح بیان miRNA137 و MAGL با تکنیک Real-time PCR ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که اثر فراموشی حاصل از تزریق پس از آموزش مورفین توسط تزریق پیش از آزمون نیکوتین بهبود می‌یابد که نشان‌دهنده حافظه وابسته به حالت متقابل میان داروهاست. همچنین تزریق درون شکنج‌دندانه‌ای مزمن و قبل از آموزش ذرات لنتی ویروسی حاوی miR137، پنج بار در طی ۱۴ روز پس از جراحی، پاسخ دوز غیرمؤثر مورفین را برای القای فراموشی تقویت کرد. این فراموشی توسط تزریق پیش از آزمون نیکوتین به‌صورت زیرپوستی بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که تنظیم عملکرد آنزیم MAGL توسط miRNA137 موجب کنترل سطوح بیان سیستم اندوکannabinoid ناحیه شکنج‌دندانه‌ای می‌شود. فعالسازی سیستم اندوکannabinoid شکنج‌دندانه‌ای، اثر فراموشی مورفین را تقویت می‌کند که با تجویز نیکوتین بر اثر القای یادگیری وابسته به حافظه متقابل ناشی از دارو، این فراموشی بهبود می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: شکنج‌دندانه‌ای، سوء مصرف مواد، MAGL، میکروRNAها، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی



The dentate gyrus monoacylglycerol lipase (MAGL) enzyme mediates cross-state-dependent memory between morphine and nicotine in rats

Mohammadreza Rezaitabar^{*1} (M.Sc), Ameneh Rezayof¹ (Ph.D), Fatemeh kohkan² (Ph.D), Ladan Delphi¹ (Ph.D), Marzieh Mehrabadi² (M.Sc)

1- Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Stem Cell Technology Research Center, Tehran, Iran

Mohammadreza Rezaitabar: mrezaibar76@ut.ac.ir

Introduction: Drug-induced state-dependent memory (SDM) may increase the risk of polydrug abuse to improve cognitive deficiency. Brain regions associated with memory formation through different neurotransmitter systems and signaling receptor pathways regulate reward-related memory, which is necessary for developing drug dependence and tolerance. The present study aimed to investigate the involvement of the monoacylglycerol lipase (MAGL) of the dentate gyrus (DG) as an important enzyme of the endocannabinoid system in cross-state-dependent memory between morphine and nicotine.

Methods and Materials: Based on bioinformatics analysis and verification of the MAGL gene, miRNA137 was chosen to target the DG expression levels of MAGL. Adult male Wistar rats (200-230 g) were anaesthetized with an intraperitoneal injection of the ketamine-xylazine mixture and then bilaterally cannulated in the DG by stereotaxic surgery. To measure memory retrieval, each animal was trained and tested in a step-through type of passive avoidance task. After hippocampal dissection, the expression levels of miRNA137 and MAGL were measured by real-time PCR technique.

Results: Our results showed that the impairing effect of post-training administration of morphine was improved by pre-test administration of nicotine, suggesting a cross SDM between the drugs. Interestingly, the chronic DG microinjection of lentiviral particles containing miR137, five times during 14 days after surgery, potentiated the response of an ineffective dose of morphine to induce amnesia. This response was improved by nicotine. The DG overexpression of miR137 decreased the MAGL gene expression that encodes the MAGL enzyme to increase the endocannabinoids.

Conclusion: Taken together, it can be concluded that the DG MAGL function can be regulated by miRNA137 to control the expression levels of endocannabinoids. Moreover, the DG activation of the endocannabinoid system potentiated the amnesic effect of morphine which could be improved by nicotine administration to induce cross-drug-induced SDM.

Keywords: Dentate gyrus, Drug abuse, MAGL, MicroRNAs, Rat(s)

