



تاثیرگیرنده های موسکارینی ناحیه هیپوکامپ پستی بر یادگیری وابسته به وضعیت کانابینوئیدها

در مدل یادگیری اجتنابی مهاري

مرتضی پیری*^۱، محمد رضا زرین دست^۲، مریم السادات شاهین^۳

چکیده

در این مطالعه اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده موسکارینی در یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده توسط WIN55, 212-2 مورد بررسی قرار گرفت. روش اجتنابی مهاري (غیر فعال) با مدل Step-down برای بررسی حافظه در موش های آزمایشگاهی بکار گرفته شد و حافظه جانور ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد بررسی قرار گرفت. تزریق درون مغزی آگونیست گیرنده های کانابینوئیدی WIN55, 212-2 ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ، ۰/۵) در روز آموزش به تخریب حافظه حیوانات منجر شد. تخریب حافظه ای که با بکاربردن مقدار موثر WIN55, 212-2 ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) در روز آموزش ایجاد شد با بکار WIN55, 212-2 ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ، ۰/۵) در روز آزمون از بین رفت و حافظه به حالت عادی برگشت که نشان دهنده این می باشد که WIN55, 212-2 می تواند یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد کند. بکار بردن فیزوستیگمین (مهار کننده استیل کولین استراز) به تنهایی در روز آزمون تاثیری بر روی حافظه نداشت، اما بکاربردن آنتاگونیست گیرنده موسکارینی، اسکوپولامین ($4 \mu\text{g}/\text{mouse}$) در روز آزمون به تنهایی می تواند باعث تخریب حافظه شود. تخریب حافظه ای که با بکاربردن مقدار موثر WIN55, 212-2 ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) در روز آموزش ایجاد شده بود

بطور کامل با بکاربردن فیزوستیگمین ($4 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ، ۱) و اسکوپولامین ($4 \mu\text{g}/\text{mouse}$) در روز آزمون برگردانده می شود. بعلاوه استفاده همزمان از مقادیر غیر موثر WIN55, 212-2 ($0.25 \mu\text{g}/\text{mouse}$) و اسکوپولامین ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) قادر به برگرداندن حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) در روز آموزش می باشند. نتیجه گیری: این یافته ها نشان می دهند که گیرنده های موسکارینی ناحیه هیپوکامپ در یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده توسط WIN55, 212-2 نقش دارند.

کلمات کلیدی: کانابینوئیدها، فیزوستیگمین، اسکوپولامین، یادگیری وابسته به وضعیت، یادگیری اجتنابی مهاري، موش های کوچک آزمایشگاهی

مقدمه

یادگیری اجتنابی مهاري مدل Step-down روشی است که برای مطالعه یادگیری و حافظه در موش های کوچک به کار می رود [۱۹]. همچنین یادگیری وابسته به وضعیت پدیده ای است که در آن به یاد آوری اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می گیرد که فرد از لحاظی حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است [۱۸، ۲۴، ۳۰]. داروهای مختلفی مانند اپیوئیدها [۲۳، ۳۶]، لیتیم [۳۴] و هیستامین [۳۳] قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می باشند. در سیستم عصبی مرکزی، استیل کولین اثرات خود را به واسطه فعال سازی گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی

*- نویسنده مسئول مکاتبات (biopiri@yahoo.com)

۱- گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل
۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری و عضو باشگاه پژوهشگران جوان

ایجاد تقویت دراز مدت سیناپسی^۱ را در نواحی مختلف مغز تسهیل می نماید [۳،۱۴،۱۵]. مطالعات نشان می دهند که مهارکننده های آنزیم استیل کولین استراز که پایداری استیل کولین در فضای سیناپسی را افزایش می دهند و باعث بهبود حافظه می شوند [۱۰]. در حالی که آنتاگونیست های گیرنده های نیکوتینی و موسکارتینی حافظه و یادگیری را در مدل های مختلف حافظه تخریب می نمایند [۴].

با توجه به هم پوشانی گیرنده های کانابینوئیدی و موسکارتینی در هیپوکامپ پستی و اهمیت هر دو گیرنده در پدیده یادگیری و حافظه، برهمکنش کانابینوئیدها و گیرنده های موسکارتینی در زمینه حافظه اجتنابی مهارتی برای اولین بار در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق مشخص نمود که کانابینوئیدها به مانند اپیوئیدها، الکل، لیتیم و هیستامین قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می باشند و داروهای موسکارتینی می توانند یادگیری وابسته به وضعیت کانابینوئیدها را تحت تأثیر قرار دهد.

مواد و روش کار

جانوران

در آزمایش ها از موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI (وزن تقریبی ۲۲-۳۰ گرم) که از انستیتو پاستور ایران تهیه می شد استفاده گردید. جانوران به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شده، در طول آزمایش ها آب و غذای کافی در اختیار موش ها قرار می گرفت. دمای حیوانخانه بین 3 ± 22 درجه سانتیگراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوانخانه تطبیق دهند. موش ها در گروه ده تایی قرار داده می شدند و همه آزمایش ها در طول روز انجام می شد.

دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی

دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی (غیر فعال)^۲، مدل Step-down، جعبه چوبی به ابعاد (۳۰ × ۳۰ × ۴۰ cm) می باشد.

اعمال می نماید، در حالی که کانابینوئیدها از طریق گیرنده های کانابینوئیدی عمل می نمایند. گیرنده های CB1 اغلب در سیستم عصبی مرکزی قرار دارند، اما در بافت های محیطی نیز یافت می شوند، در حالی که گیرنده های CB2 به صورت گسترده در سلول های ایمنی قرار دارند [۲۱]. اخیراً گیرنده های جدید کانابینوئیدی موسوم به CB3 نیز در سیستم عصبی شناسایی و گزارش شده است همچنین آندوکانابینوئیدها علاوه بر اثر بر روی گیرنده های کانابینوئیدی می توانند مستقیماً بر روی گیرنده های غیر کانابینوئیدی اثر کرده و عملکرد آنها را تحت تأثیر قرار دهند، گزارشات نشان می دهند که آندوکانابینوئیدها می توانند عملکرد گیرنده های اپیوئیدی [۲۷]، Vanilloid [۹]، سروتونینی [۵]، نیکوتینی [۲۵] و گیرنده های NMDA [۱۳] را با برهمکنش مستقیم با این گیرنده ها تحت تأثیر قرار دهند. در هیپوکامپ کانابینوئیدها با اثر بر روی گیرنده های کانابینوئیدی رهایش میانجی های مختلف عصبی مانند گلوتامات، استیل کولین، گاما آمینوبوتیریک اسید، دوپامین و نوراپی نفرین را کاهش می دهند [۲]. مطالعات نشان می دهند که آگونیست گیرنده های کانابینوئیدی حافظه را تخریب می نمایند [۸]. در حالیکه آنتاگونیست گیرنده های CB1 باعث بهبود حافظه شده یا به طور ساده اثری بر روی حافظه نمی گذارند [۷، ۳۱].

گیرنده های CB1 و گیرنده های موسکارتینی به مقدار زیاد در هیپوکامپ بیان می شود [۱۷]. بیان همزمان گیرنده های موسکارتینی استیل کولین و گیرنده های CB1 در برخی از ساختارهای مغز نظیر هیپوکامپ نشان دهنده احتمال برهمکنش بین سیستم کانابینوئیدی و نیکوتینی در کنترل اعمال شناختی می باشد [۲۶].

گیرنده های موسکارتینی نقش مهمی را در فرآیندهای حافظه و یادگیری بازی می کنند [۱۱]. استیل کولین به واسطه برهمکنش با سیستم گلوتامات ارژیک تغییر شکل سیناپسی و

^۱- long-term potentiation

^۲- inhibitory (passive) avoidanse apparatus



آزمون های رفتاری

روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش های صحرایی در دو روز متوالی انجام می شود. روز اول یا روز آموزش^۶ شامل آموزش دادن جانوران در دستگاه بوده، در روز دوم یا روز آزمون^۷ میزان حافظه جانوران آموزش دیده بررسی می شود.

مرحله آموزش

در روش اجتنابی مهارتی مدل Step-down، هر جانور به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می گیرد و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت می شود. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای موثر بر روی میله های فولادی به مدت ۱۵ ثانیه شوک الکتریکی (۱هرتز، ۰/۵ ثانیه و ۴۵ ولت مستقیم) دریافت می شود. شوک توسط یک محرک (گرس S44، وست وارنیک، RI، آمریکائی)^۸ به میله های فولادی انتقال داده می شود، مراحل آموزش در بین ساعت ۸ صبح الی ۲ بعد از ظهر انجام گرفت.

مرحله آزمون یا بررسی حافظه

جلسه آزمون ۲۴ ساعت بعد از آموزش با پروسه های مشابه آموزش انجام می شود به جز اینکه شوکی در این روز دریافت نمی گردد. مدت زمان توقف موش بر روی سکو به عنوان معیار حافظه در موش اندازه گیری می شود که حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو (زمان سقف Cut-off) برابر با ۳۰۰ ثانیه می باشد.

تزریق درون مغزی دارو

برای تزریق دارو پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۳۰ G دندانپزشکی که ۷ میلی متر طول داشت و به کت دان تیوب^۹ نوزاد (شماره ۴) متصل بود، در داخل

کف دستگاه دارای ۲۹ میله فولادی با قطر ۰/۳ سانتی متر و به فاصله ۱ سانتی متر از یکدیگر می باشد. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد (۴×۴×۴ cm) در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله های فلزی) قرار گرفته است، این میله ها به دستگاه تحریک کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به جانوران مورد آزمایش وارد می شود. آزمایش ها در اتاق نسبتاً تاریک و بدون سر و صدا انجام می شود.

داروها

در این تحقیق داروهای WIN55, 212-2 (تاکریس، آمریکا)، فیزوستیگمین و اسکوپولامین (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. WIN55, 212-2 در محلول حاملی حل می شد، که ۹۰ درصد آن سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ درصد و ۱۰ درصد باقیمانده دی متیل سولفوکسید (DMSO) بود که سرانجام به محلول فوق یک قطره روغن توئین ۸۰ اضافه می شد. فیزوستیگمین و اسکوپولامین در سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ درصد حل شدند. روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه هیپوکامپ پستی (CA1) موش های کوچک آزمایشگاهی توسط تزریق کتامین هیدروکلرید^۳ (۱۰۰ mg/kg) به علاوه گزیزین^۴ (۱۰ mg/kg) بی هوش می شدند. بعد از بی هوشی جانوران در دستگاه استریوتاکسی قرار داده می شدند. کانول راهنما (۲۲ G) یک میلی متر بالاتر از محل تزریق، بر اساس اطلس پاکسینوس^۵ (۲۰۰۱) قرار داده می شد. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی عبارت بود از: AP = -۲، ML = +۱/۶، V = -۱/۵. بعد از قرار دادن کانول در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول های راهنما در جای خود محکم شدند و یک هفته بعد از جراحی آزمون های رفتاری روی موش ها صورت گرفت.

۶- training day

۷- testing day

۸- (Grass S44, west warnick, RI, USA)

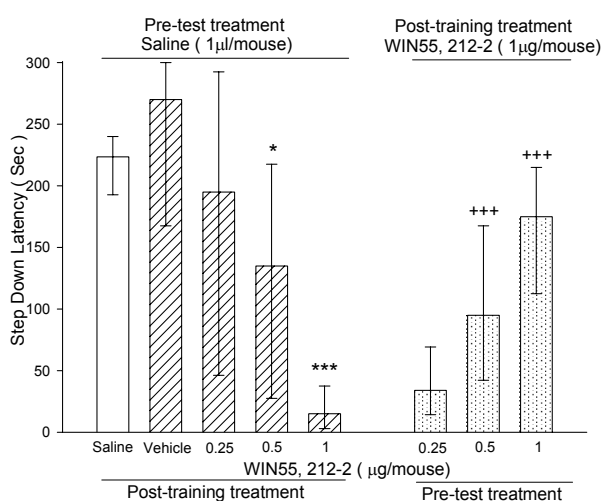
۹- cat down tube

۳ - ketamine hydrochloride

۴ - xylazine

۵ - Paxinos

آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه Kruskal-Wallis نشان داد که تزریق پس از آموزش WIN55, 212-2 حافظه را تغییر می دهد ($P < 0.001$) ، $H(4) = 20.53$ ، ANOVA). انجام آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که تزریق پس از آموزش WIN55, 212-2 ($\mu\text{g}/\text{mouse}$, intra-CA1 یا به اصطلاح میزان حافظه را در 24 ساعت بعد کاهش داد. بعلاوه بکار بردن WIN55, 212-2 قبل از آزمون قادر به بهبود حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 روز آموزش می باشد ($P < 0.001$) ، $H(3) = 23.43$ ، ANOVA). آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که WIN55, 212-2 ($\mu\text{g}/\text{mouse}$) (0/5) قادر به بازگرداندن حافظه تخریب شده می باشند .



نمودار ۱- آثار تزریق پس از آموزش WIN55, 212-2 بر حافظه اجتنابی مهارتی. $P < 0.001$ ، $P < 0.05$ * در مقایسه با گروه سالین/ سالین و $P < 0.001$ *** در مقایسه با سالین/ WIN55, 212-2 می باشد .

۲- آزمایش دوم : نتایج تزریق درون مغزی فیزوستیگمین قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55, 212-2 آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه Kruskal-Wallis نشان داد که بکار بردن فیزوستیگمین به تنهایی قبل از آزمون تاثیری بر روی حافظه ندارد ($P > 0.05$) ، $H(3) = 1.47$ ،

کانول راهنما G 23 قرار داده شده ، در کانول ۱ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق می شد . در طول تزریق به جانور اجازه داده می شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

بافت شناسی

پس از کشتن جانوران توسط کلروفورم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۱ μl) به داخل هر دو کانول ، مغز از درون مجسمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار می گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل ورود کانول به درون مغز برش هایی داده شده ، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار می گرفت . جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده ، از اطلس پاکسینوس استفاده می شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول ها در نواحی مورد نظر اطلاعات حاصل از حیوان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

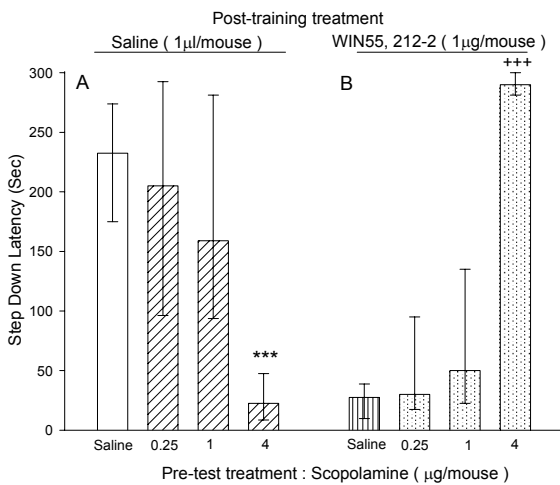
در همه آزمایش ها ، زمان توقف جانور روی سکو به صورت میانه (Median) و چارک ثبت گردید. به علت تفاوت های خاص زیادی که در پاسخهای یادگیری جانوران و همچنین ظرفیت فراگیری هر جانور وجود دارد، داده ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) برای داده های غیر پارامتریک (Kruskal-wallis) و به دنبال آن برای بررسی جفت گروه ها از روش Mann-witthy, U-test استفاده گردید . در تمام ارزیابی های آماری، حداقل $P < 0.05$ معیار معنی دار بودن مقایسه بین گروهها بوده است. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد .

نتایج

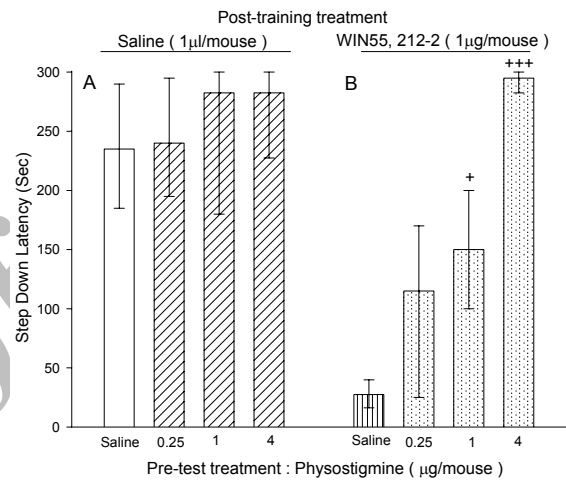
۱- آزمایش اول : نتایج تزریق پس از آموزش WIN55, 212-2 بر روی حافظه اجتنابی مهارتی در موش های کوچک آزمایشگاهی.

بردن اسکوپولامین قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده توسط تزریق بعد از آموزش WIN55, 212-2 را تغییر دهد ($H(3) = 18/52, P < 0/001$) ANOVA، آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که اسکوپولامین ($4 \mu\text{g}/\text{mouse}$) می تواند حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 روز آموزش را اصلاح می کند (قسمت B).

(ANOVA)، (قسمت A). بعلاوه بکار بردن فیزوستیگمین قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده توسط تزریق بعد از آموزش WIN55, 212-2 را تغییر دهد ($P < 0/001$)، ANOVA، $H(3) = 20/16$ آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که فیزوستیگمین ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$ و 4) حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 روز آموزش را اصلاح می کند (قسمت B).



نمودار ۳- اثر اسکوپولامین بر حافظه اجتنابی مهاری (شکل 4A) و بر حافظه اجتنابی تخریب شده با WIN55, 212-2 (شکل 4B). $P < 0/001$ ، $**P < 0/01$ در مقایسه با گروه سالین/ سالین و $P < 0/001$ ، $+++P < 0/001$ در مقایسه با سالین/ WIN55, 212-2 می باشد.



نمودار ۲- اثر فیزوستیگمین بر حافظه اجتنابی مهاری (شکل 4A) و بر حافظه اجتنابی تخریب شده با WIN55, 212-2 (شکل 4B). $P < 0/001$ ، $**P < 0/05$ در مقایسه با گروه سالین/ سالین و $P < 0/001$ ، $+++P < 0/001$ در مقایسه با سالین/ WIN55, 212-2 می باشد.

۴- آزمایش چهارم: نتایج تزریق مقادیر غیر موثر اسکوپولامین و WIN55, 212-2 همراه با هم بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55, 212-2 آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه Kruskal-Wallis نشان داد که بکار بردن همزمان مقادیر غیر موثر اسکوپولامین و WIN55, 212-2 قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده توسط تزریق بعد از آموزش WIN55, 212-2 را تغییر دهد ($H(3) = 12/73, P < 0/01$) ANOVA، آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که اسکوپولامین ($1 \mu\text{g}/\text{mouse}$) همراه با WIN55, 212-2

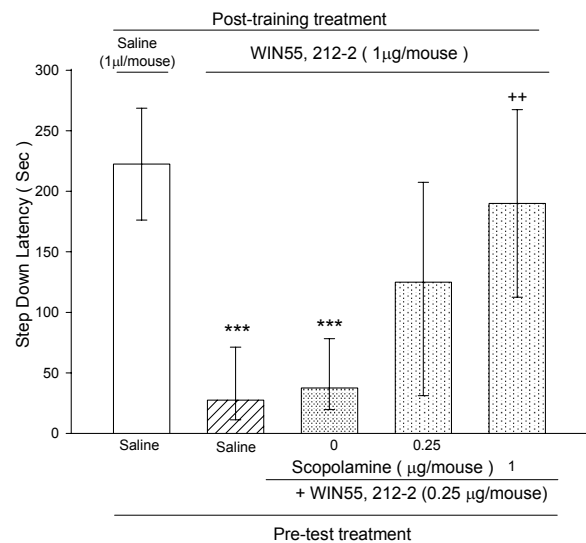
۳- آزمایش سوم: نتایج تزریق درون مغزی اسکوپولامین قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55, 212-2 آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه Kruskal-Wallis نشان داد که بکار بردن اسکوپولامین قبل از آزمون می تواند حافظه اجتنابی مهاری را تخریب می نماید ($P < 0/01$)، ANOVA، $H(4) = 17/18$ آزمون مکمل Mann-Whitney نشان داد که اسکوپولامین ($4 \mu\text{g}/\text{mouse}$) تاخیر در پایین رفتن از سکو، یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش داد (قسمت A). بعلاوه بکار

با تزریق مجدد همان مقدار WIN55, 212-2 در روز آزمون به حالت عادی بر می گردد. این اثر WIN55, 212-2 یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می شود. یادگیری وابسته به وضعیت پدیده ای است که در آن به یاد آوری اطلاعاتی که جدیداً کسب شده اند، تنها در شرایطی امکان پذیر می باشد که حیوان از لحاظ حسی و فیزیولوژیک در همان شرایط قرار گیرد که در هنگام کد بندی اطلاعات در آن شرایط قرار داشته است [۱۸،۲۴،۳۰].

مطالعه حاضر آشکار نمود که بکار بردن فیزوستیگمین قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 روز آموزش را دوباره به حالت عادی برگرداند. مطالعات قبلی نشان می دهند که فیزوستیگمین به واسطه مهار آنزیم استیل کولین استراز و افزایش پایداری استیل کولین در فضای سیناپسی قادر به بهبود حافظه و بازگرداندن حافظه تخریب شده با مورفین می باشد [۱،۳۵]. بنابراین می توان بیان داشت که استیل کولین با اثر بر روی گیرنده های نیکوتینی و موسکارینی و افزایش رهایش نورترانس میترهایی که در یادگیری و حافظه اهمیت دارند، مانند گلوتامات و دوپامین حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 را اصلاح نماید.

یافته های حاضر همچنین نشان می دهند که تزریق درون مغزی اسکوپولامین به هیپوکامپ پشتی، حافظه تخریب شده با تزریق WIN55, 212-2 را دوباره به حالت عادی بر می گرداند. بعلاوه بکار بردن مقادیر غیر موثر WIN55, 212-2 به همراه مقادیر کم اسکوپولامین که به تنهایی قادر به بازگرداندن حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 نمی باشند، می توانند به صورت سینرژیک باعث بازگشت حافظه تخریب شده به حالت عادی گردند. این نتایج نشان می دهد که بین سیستم کانابینوئیدی و گیرنده های موسکارینی در هیپوکامپ پشتی در زمینه حافظه اجتنابی مهار برهم کنش وجود دارد و داروهای موسکارینی قادر به اصلاح حافظه تخریب شده با کانابینوئیدها می باشند.

می تواند حافظه تخریب شده با WIN55, 212-2 (۰/۲۵ روز آموزش را اصلاح کنند.



شکل ۴ - اثر تزریق همزمان اسکوپولامین و WIN55, 212-2 در روز آزمون بر حافظه تخریب شده توسط WIN55, 212-2. $P < 0.001$ در مقایسه با گروه سالین / سالین و $P < 0.01$ در مقایسه با سالین / WIN55, 212-2 می باشد.

بحث

روش اجتنابی مهار (غیر فعال) با مدل Step-down برای بررسی حافظه در موش های کوچک آزمایشگاهی بکار می رود. مطابق با مطالعات گذشته، مطالعه حاضر نیز نشان می دهد WIN55, 212-2 حافظه اجتنابی مهار را تخریب می نماید [۲،۱۶]. گیرنده های CB1 در پایانه آکسونی نورون های پیش سیناپسی قرار داشته و فعال شدن این گیرنده ها رهایش میانجی های عصبی را کاهش می دهد. نشان داده شده است که کانابینوئیدها می توانند رهایش گلوتامات، استیل کولین، دوپامین و گابا را در هیپوکامپ کاهش دهند [۲۸]. با توجه به اهمیت این میانجی های عصبی در یادگیری و حافظه می توان گفت، احتمالاً WIN55, 212-2 به واسطه کاهش رهایش استیل کولین، گابا، دوپامین، گلوتامات و مهار تقویت دراز مدت سیناپسی (LTP) باعث تخریب حافظه می شود [۱۲،۲۹]. بعلاوه نتایج حاضر نشان می دهد که حافظه تخریب شده با تزریق بعد از آموزش WIN55, 212-2



9- De Petrocellis L, Bisogno T, Maccarrone M, Davis JB, Finazzi-Agro A, Di Marzo V(2001). The activity of anandamide at vanilloid VR1 receptors requires facilitated transport across the cell membrane and is limited by intracellular metabolism. *J Biol Chem* 276:12856-12863.

10- Degroot A, Parent MB(2001). Infusions of physostigmine into the hippocampus or the entorhinal cortex attenuate avoidance retention deficits produced by intra-septal infusions of the GABA agonist muscimol. *Brain Res* 920:10-18.

11- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK(1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:137-147.

12- Gifford AN, Tang Y, Gatley SJ, Volkow ND, Lan R, Makriyannis A(1997). Effect of the cannabinoid receptor SPECT agent, AM 281, on hippocampal acetylcholine release from mouse brain slices. *Neurosci Lett* 238:84-86.

13- Hampson AJ, Bornheim LM, Scanziani M, Yost CS, Gray AT, Hansen BM, Leonoudakis DJ, Bickler PE(1998). Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *J Neurochem* 70:671-676.

14- Hasselmo ME(1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 3 : 351-359

15- Hasselmo ME, Barkai E(1995). Cholinergic modulation of activity-dependent synaptic plasticity in the piriform cortex and associative memory function in a network biophysical simulation. *J Neurosci* 15:6592-6604.

16- Hernandez-Tristan R, Arevalo C, Canals S, Leret ML(2000). The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the mouse. *J Physiol Biochem* 56:17-24.

17- Hohmann AG, Herkenham M(1998). Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in mouse lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 252:13-16.

سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات دکتر مجید نوائیان که ما را در بهبود تحقیق حاضر یاری نموده اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1- Ahmadi S, Zarrindast MR, Haeri-Rohani A, Rezayof A, Nouri M(2007). Nicotine improves morphine-induced impairment of memory: possible involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in the nucleus accumbens. *Dev Neurobiol* 67:1118-1127.

2- Al-Hayani A, Davies SN (2002) .Effect of cannabinoids on synaptic transmission in the mouse hippocampal slice is tempemouseure-dependent. *Eur J Pharmacol* 442:47-54.

3- Auerbach JM, Segal M(1996). Muscarinic receptors mediating depression and long-term potentiation in mouse hippocampus. *J Physiol* 492 (Pt 2):479-493.

4- Bacciottini L, Passani MB, Mannaioni PF, Blandina P(2001). Interactions between histaminergic and cholinergic systems in learning and memory. *Behav Brain Res* 124:183-194.

5- Barann M, Molderings G, Bruss M, Bonisch H, Urban BW ,Gothert M(2002). Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol* 137:589-596.

6- Bliss TV, Collingridge GL(1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31-39.

7- Da S, Takahashi RN(2002). SR 141716A prevents delta 9-tetrahydrocannabinol-induced spatial learning deficit in a Morris-type water maze in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:321-325.

8- Davies SN, Pertwee RG, Riedel G(2002). Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology* 42:993-1007.



- 28- Schlicker E, Kathmann M(2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 22:565-572.
- 29- Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA(1996). Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in mouse hippocampal cultures. *J Neurosci* 16:4322-4334.
- 30- Shulz DE, Sosnik R, Ego V ,Haidarliu S, Ahissar E(2000). A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature* 403:549-553.
- 31- Takahashi RN, Pamplona FA, Fernandes MS(2005). The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neurosci Lett* 380:270-275.
- 32- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF(2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093-1097.
- 33- Zarrindast MR, Fazli-Tabaei S, Khalilzadeh A, Farahmanfar M, Yahyavi SH(2005). Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. *Physiol Behav* 86:154-163.
- 34- Zarrindast MR, Madadi F, Ahmadi S(2008). Repeated administrations of dopamine receptor agents affect lithium-induced state-dependent learning in mice. *J Psychopharmacol*.
- 35- Zarrindast MR, Nouraei N, Khalilzadeh A, Askari E(2006). Influence of acute and sub-chronic nicotine pretreatment on morphine state-dependent learning. *Behav Brain Res* 173:268-273.
- 36- Zarrindast MR, Rezayof A(2004). Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 497:197-204.
- 18- Izquierdo I, Dias RD(1983). Memory as a state dependent phenomenon: role of ACTH and epinephrine. *Behav Neural Biol* 38:144-149.
- 19- Kameyama T, Nabeshima T, Kozawa T(1986). Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods* 16:39-52.
- 20- McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, Devay P, Role LW(1995). Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 269:1692-1696.
- 21- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M(1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61-65.
- 22- Murphy ER, Dalley JW, Robbins TW(2005). Local glutamate receptor antagonism in the mouse prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. *Psychopharmacology (Berl)* 179:99-107.
- 23- Nishimura M, Shiigi Y, Kaneto H(1990). State dependent and/or direct memory retrieval by morphine in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 100:27-30.
- 24- Overton DA(1978). Basic mechanisms of state-dependent learning. *Psychopharmacol Bull* 14:67-68.
- 25- Oz M, Ravindran A, Diaz-Ruiz O, Zhang L, Morales M(2003). The endogenous cannabinoid anandamide inhibits alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 306:1003-1010.
- 26- Picciotto MR(1998). Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend* 51:165-172.
- 27- Pugh G, Jr., Smith PB, Dombrowski DS, Welch SP(1996). The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 279:608-616.