تقویت دراز مدت، مکانیسمی برای حافظه و یادگیری

سید علیرضا طلائی زواره .M.Sc[1]، غلامعلی حمیدی .Ph.D[1,2]، محمود سلامی .Ph.D[1,2*]

۱. دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، کاشان، ایران
۲. دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، کاشان، ایران

* آدرس نویسنده مسئول: ایران، کاشان، صندوق پستی: ۸۷۱۵۵، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
پست الکترونیک: Email: Salami-m@kaums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۷/۷/۲، پذیرش مقاله: ۸۷/۸/۲۱

چکیده

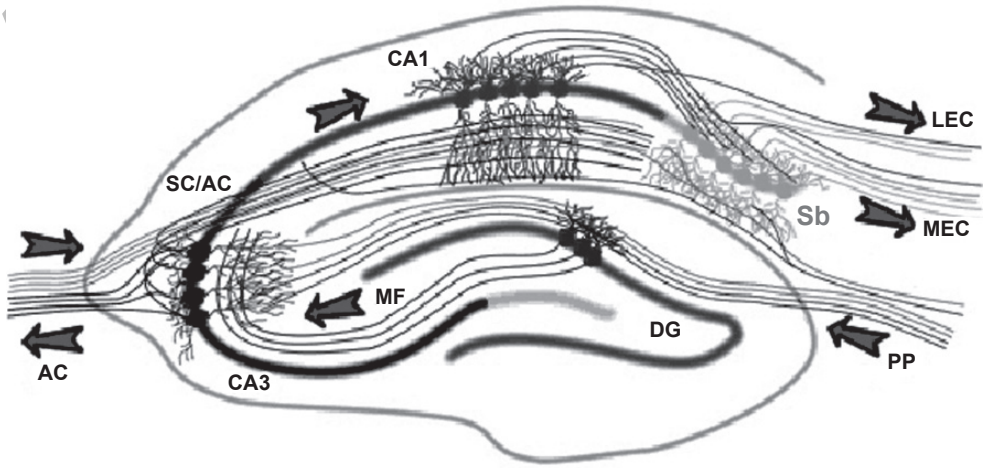
بیش از سه دهه از معرفی پدیده تقویت دراز مدت به دنیای علم می‌گذرد. تاکنون گروه های مختلف تحقیقاتی، در معرفی این پدیده به عنوان مکانیسم طبیعی یادگیری و تشکیل حافظه در سیستم عصبی مرکزی پستانداران تلاش بسیاری کرده‌اند. به طور خلاصه می‌توان گفت شواهد زیادی نشان می‌دهد که ۱. مسیرهای درگیر در یادگیری، اغلب LTP (Long Term Potentiation) پذیرند، ۲. یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی، واسطه‌ها و گیرنده‌های مشابه و مشترک دارند و ۳. برخی عوامل مثل هورمون‌ها، سیگنال‌های محیطی، سابقه فعالیت نورون‌ها و ... اثرات یکسانی بر یادگیری و LTP دارند. با این وجود، به صراحت گزارش‌های بسیار دیگری موارد فوق را نقض می‌کند. در این مقاله مروری، سعی بر این است که پس از معرفی یادگیری، حافظه و LTP، گوشه‌ای از این تلاش‌ها را بررسی نماییم. در پایان، نتیجه‌گیری می‌شود که هنوز زمان آن فرا نرسیده است تا بتوان با قاطعیت به این سئوال پاسخ داد که آیا تقویت دراز مدت، مکانیسم حافظه و یادگیری است؟

* **کلیدواژگان:** تقویت دراز مدت، یادگیری، حافظه

فصلنامه پزشکی یاخته، سال یازدهم، شماره ۲، تابستان ۸۸، صفحات: ۱۰۵-۸۸

مقدمه

دانشمندان در اواخر قرن نوزدهم میلادی می‌دانستند که هم‌زمان با پیشرفت سن، بر تعداد نورون‌های مغز بالغ (در حدود ۱۰۰ بیلیون نورون) افزوده نمی‌شود (۱). به همین دلیل طبق عقیده اکثر متخصصان علوم اعصاب، تشکیل حافظه نمی‌تواند ناشی از تولید نورون‌های جدید در مغز پستانداران باشد؛ از این رو در صدد یافتن دلیل منطقی در جهت علت تشکیل حافظه بودند. برای اولین بار یک نوروآناتومیست اسپانیایی به نام کاخال در سال ۱۸۹۴ اعلام نمود که ممکن است تشکیل حافظه ناشی از تقویت ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها باشد. حدود نیم قرن بعد هب با بیان این فرضیه که سلول‌های عصبی تحت شرایط خاصی قادر به ایجاد ارتباطات سیناپسی جدید و تقویت ارتباط ما بین خود می‌باشند، مهر تائیدی بر نظریه کاخال زد (۲). در سال ۱۹۶۶ میلادی هنگامی که لومو در آزمایشگاه اندرسون شهر اسلو مشغول تحقیق بر روی مغز خرگوش‌های بیهوش بود، ناگهان متوجه شد که با اعمال تحریکات الکتریکی پرفرکانس بر مسیر پرفورانت (Perforant Path) هیپوکامپ خرگوش (شکل ۱)، خصوصیات الکتریکی نورون‌های شکنج دندانه‌ای (Dentate Gyrus) تغییر می کند (۳).



شکل ۱: نمایی از ساختار آناتومیکی مدارهای درونی هیپوکامپ (LEC: قشر انتورینال کناری، MEC: قشر انتورینال میانی، PP: مسیر پرفورانت، Sb : سابیکولوم، DG: شکنج دندانه‌ای، MF: فیبرهای خزه‌ای، SC: کولترال شافر، AC: کمیسر ارتباطی) (۶-۴).

www.SID.ir

همان طور که انتظار آن می‌رفت، هم زمان با تحریک الکتریکی نورون‌های مسیر پرفورانت، یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی Excitatory Post Synaptic Potential (EPSP) از نورون‌های ناحیه شکنج دندانه‌ای ثبت می‌شد. اما آنچه موجب تعجب وی گردید این بود که اعمال تحریک پرفرکانس الکتریکی بر نورون‌های مسیر پرفورانت باعث ثبت یک EPSP قوی و طولانی مدت تر از نورون‌های ناحیه شکنج دندانه‌ای می‌گردد. این پدیده- تقویت دراز مدت پاسخ‌های پس سیناپسی به دنبال اعمال تحریکات پرفرکانس- توسط لومو برای اولین بار "Long Lasting Potentiation" نامیده شد (۷). دو سال بعد، دانشمند دیگری به نام بلیز به آزمایشگاه اندرسون پیوست و همراه با یکی از همکارانش به نام گاردنر مدوین طی مقاله‌ای - که در سال ۱۹۷۳ منتشر کردند - به تشریح خصوصیات این پدیده پرداختند (۸). سرانجام در سال ۱۹۷۵ دو دانشمند به نام‌های دگلس و گودارد اصطلاح تقویت دراز مدت یا "Long Term Potentiation" را جایگزین "Long Lasting Potentiation" نموده و ویژگی‌های آن را تشریح کردند (۹). نکته جالب این است که اندرسن بیان می‌دارد علت استفاده از اصطلاح "Long Term Potentiation" توسط این دو دانشمند، تلفظ آسان حروف اختصاری آن یعنی "LTP" است (۱۰). از آن زمان به بعد، این پدیده در بسیاری از نقاط دیگر سیستم عصبی مرکزی همانند قشر مغز، مخچه، آمیگدال و ... مشاهده شد (۱۱). امروزه مالنکا-یکی از پیشگامان مشهور در این زمینه - بر این عقیده می‌باشد که ممکن است تقویت دراز مدت در همه سیناپس‌های تحریکی مغز پستانداران به وقوع پیوندد (۱۲)، البته شواهدی برای تشکیل LTP در سیناپس‌های مهاری نیز وجود دارد (۱۳).

بسیاری از شواهد موجود حاصل از مطالعات دانشمندان در زمینه پدیده تقویت دراز مدت، یادگیری و حافظه این عقیده را به ذهن متبادر می‌سازد که LTP همان مکانیسم یادگیری است. برخی از این شواهد عبارتند از:

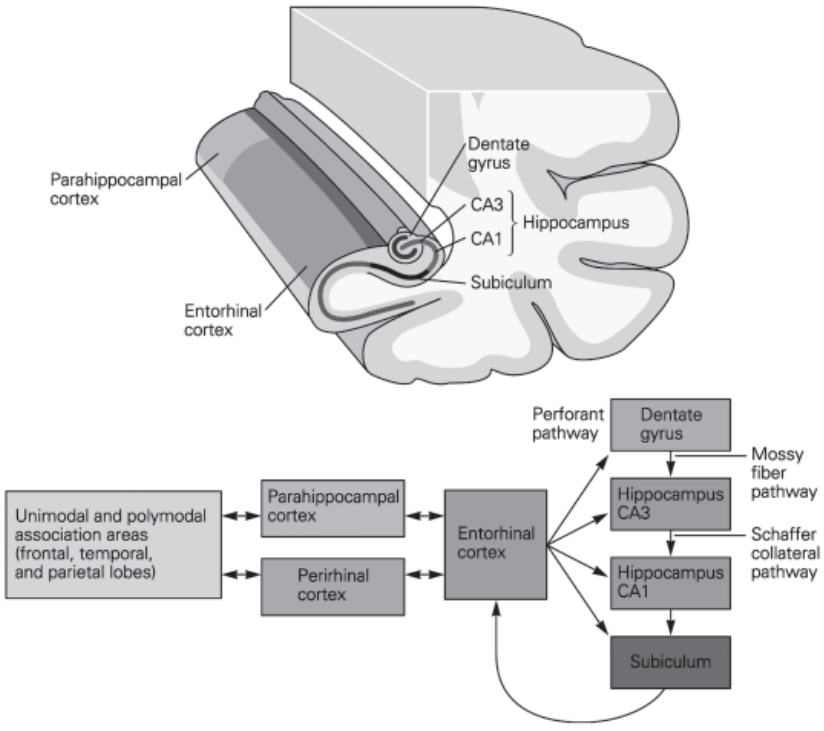
۱. LTP به راحتی در ناحیه هیپوکامپ – اصلی‌ترین ناحیه درگیر در تشکیل حافظه – قابل بررسی است.

۲. فعالیت‌های ریتمیک که منجر به القای LTP در ناحیه هیپوکامپ می‌شود، مشابه امواج تتای ثبت شده از هیپوکامپ هستند که به صورت طبیعی و حین فعالیت های یادگیری و اکتشافی از این ناحیه ثبت می شوند (۱۶-۱۴).

۳. موادی که تشکیل LTP را مهار می‌کند، مانع یادگیری و ابسته به هیپوکامپ (۱۷)، آمیگدال (۱۸)، سایکولوم (۱۹) و ...، مانع می‌شود.

۴. تعداد زیادی از تغییرات مولکولی که با القای LTP رخ می‌دهد نیز به موازات یادگیری و تشکیل حافظه پدیدار می‌شود.

۵. بسیاری از تغییرات محیطی، هورمون‌ها، مواد استرس‌زا و ... آثار مشابهی بر یادگیری و LTP دارند. بر خلاف اینکه می‌توان در بسیاری از موارد اعم از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در یادگیری و LTP و نیز اثرات مواد و داروها و ... می‌توان نقاط مشابه و مشترکی بر این دو پدیده یافت اما تناقض‌ها گاه به حدی می‌رسند که قابل چشم پوشی نیستند. در نوشتار حاضر سعی می‌شود که علاوه بر معرفی مختصر حافظه، یادگیری و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در LTP به مرور موارد ذیل نیز پرداخته شود: ۱. یادگیری و LTP در نقاط مختلف مغزی؛ ۲. نقاط مشترک و محل های اختلاف برای دو پدیده مذکور در مقیاس مولکولی؛ ۳. اثر برخی از عوامل موثر بر یادگیری و LTP.



شکل ۲: دیاگرام ارتباطات ساختاری و عملکردی بخش‌های مختلف تشکیلات هیپوکامپ (۴، ۲۰)

www.SID.ir

الف) حافظه و یادگیری چیست؟

یادگیری فرایندی است که به واسطه آن نسبت به دنیای اطراف خود کسب اطلاعات می‌کنیم. حافظه مکانیسمی برای کدبندی، ذخیره‌سازی و فراخوانی دوباره اطلاعات ذخیره شده است (۲۰)، از طرف دیگر یادگیری، اکتساب و توسعه حافظه‌ها و رفتارهاست و شامل مهارت‌ها، علوم و مفاهیم، ارزش‌ها و عقلانیات می‌باشد. هم‌چنین محصول تجربه‌ها و هدف آموزش است (۲۱).

به طور کلی دو نوع حافظه داریم:

۱. حافظه ناخودآگاه (Implicit or Non Declarative): شامل یادگیری حرکتی و مهارت‌های ادراکی است و در اصطلاح به آن حافظه مستحکم (Rigid) نیز گفته می‌شود، چون پس از تشکیل شدن این نوع حافظه امکان ایجاد تغییر در آن بسیار اندک است. حافظه ناخودآگاه شامل انواع ارتباطی (Associative) و غیر ارتباطی (Non Associative) است. حافظه ناخودآگاه ارتباطی به دنبال یادگیری خصوصیات یک محرک تشکیل می‌شود که شامل: الف. شرطی شدن کلاسیک (Classical Conditioning) و ب. شرطی شدن عامل (Operant Conditioning) می‌باشد. نوع غیرارتباطی، پس از یادگیری ارتباط بین دو محرک یا یادگیری ارتباط بین یک محرک و یک رفتارتشکیل شده، عادت کردن (Habituation) و حساس شدن (Sensitization) را شامل می‌شود (۲۰).

۲. حافظه خودآگاه (Explicit or Declarative): همان گونه که از اسم آن بر می آید به صورت آگاهانه فراخوانی می‌شود. این نوع حافظه از تعداد زیادی قطعه حافظه ای تشکیل شده که بیشتر در قشرهای ارتباطی مغز ذخیره می گردند. بر خلاف نوع اول از انعطاف پذیری بالایی برخوردار است که شامل: الف. حافظه حادثه‌ای (Episodic Memory) که مربوط به وقایع و تجربیات گذشته فرد است. ب. حافظه معنایی (Semantic Memory) که مربوط به حقایق اشیا، نام‌ها و مکان‌هاست (۲۰).

اطلاعات مربوط به حافظه خودآگاه ابتدا توسط یکی از قشرهای ارتباطی چند بعدی (Polymodal Association Cortex) – پره فرونتال، پاریتواکسیپیتوتمپورال و یا سیستم لیمبیک – جمع‌آوری شده، سپس وارد قشرهای پری رینال و پاراهیپوکامپال می‌شود و از آنجا به قشر انتورینال می‌رود. همان طور که در شکل شماره ۲ نشان داده شده است، قشر انتورینال محل اصلی ورود و خروج اطلاعات برای هیپوکامپ است. فرآیند پردازش اطلاعات حافظه خودآگاه طی چهار مرحله صورت می‌پذیرد که به ترتیب عبارتند از: الف. کدبندی (Encoding)، ب. تثبیت (Consolidation)، ج. ذخیره‌سازی (Storage) و د. فراخوانی (Retrieving) (۴، ۲۱).

ب) مکانیسم‌های سلولی و مولکولی LTP

پدیده تقویت دراز مدت ناشی از توالی سه فاز است: ۱. تقویت کوتاه مدت، ۲. LTP اولیه (Early LTP; E-LTP) و ۳. LTP تاخیری (Late LTP; L-LTP) (۲۲). وقوع هر فاز توسط واسطه‌ها و تنظیم کننده‌های متفاوتی هدایت می‌شود که شامل موارد ذیل می‌شود: الف. گیرنده‌های پروتئینی سطح سلول که به وقایع خارج از سلول پاسخ می‌دهند. ب. آنزیم‌ها و پیامبرهای داخل سلولی که پیشرفت یک فاز را موجب می گردند (۱۲). در مورد مکانیسم‌های فاز اول یا فاز تقویت کوتاه مدت، اطلاعات اندکی در دست است که موضوع مورد بحث ما نیز نمی‌باشد. در ادامه به تشریح فازهای E-LTP و L-LTP می‌پردازیم.

هر کدام از این دو فاز به سه مرحله جداگانه تقسیم می‌شوند که به ترتیب عبارتند از: القا، پایداری و بیان (۲۰).

فاز E-LTP

با رسیدن یک سیگنال شیمیایی از پایانه پیش سیناپسی – که معمولا رهایش گلوتامات می‌باشد –دسته‌ای از گیرنده‌های این نوروترانسمیتر به نام AMPA (α-amino-3 -hydroxy - 5 - Methyl - 4 - isoxazole Propionic Acid) موجود در سطح پایانه پس‌سیناپسی، فعال می‌گردند. این گیرنده‌ها فراوان‌ترین گیرنده‌های تحریکی موجود در سیستم عصبی مرکزی پستانداران بوده و مسئول ایجاد تحریکات سریع و لحظه به لحظه در آن است. باز شدن گیرنده‌های AMPA در اثر اتصال گلوتامات، باعث ورورد یون کلسیم به داخل پایانه پس سیناپسی شده و ایجاد یک EPSP می‌نماید (۲۳). بزرگی این EPSP تعیین می‌کند E-LTP اتفاق بیفتد یا خیر! از آنجایی که یک سیگنال الکتریکی قادر به ایجاد EPSP مورد نظر برای شکل‌گیری E-LTP نیست، لذا در آزمایشگاه از تحریکات الکتریکی پرفرکانس برای القای E-LTP استفاده می‌گردد. تحریکات با فرکانس بالا منجر به جمع‌پذیری EPSPها می‌شود. بدین ترتیب غلظت کلسیم داخل پایانه پس سیناپسی افزایش یافته و به حد آستانه لازم برای القا E-LTP می‌رسد (۱۱). در بسیاری از انواع شکل‌پذیری سیناپسی، القا شدن E-LTPاحتیاج به دسته‌ای از گیرنده‌های گلوتامات به نام (NMDA (N-Methyl-D-Aspartate دارد که بدین سبب به این نوع از تقویت دراز مدت، LTP وابسته به کانال‌های NMDA می‌گویند (۲۴). لازمه فعال شدن این گیرندها وجود: الف. اتصال گلوتامات به گیرنده، ب. افزایش غلظت کلسیم داخل پایانه پس سیناپسی و ج. مثبت‌تر شدن پتانسیل داخل سلولی می‌باشد. با فراهم شدن این سه شرط، بلوک منیزیمی دهانه داخلی کانال NMDA حذف شده و دهانه باز می‌گردد؛ باز شدن دهانه کانال منجر به ورود یون‌های سدیم و کلسیم بیشتر به پایانه پس سیناپسی می‌شود. کلسیم به نوبه خود باعث به راه انداختن چرخه آنزیم‌ها و پیامبرهای ثانویه داخل سلولی لازم برای القای LTP می‌شود که از مهم‌ترین آنها می‌توان به پروتئین کیناز وابسته به کلسیم کالمودولین (CaMKII) و پروتئین کیناز نوع C (PKC) اشاره نمود هم‌چنین پروتئین کیناز نوع A (PKC) و پروتئین کیناز فعال شونده با میتوژن‌ها (MAPK) در اهمیت بعدی قرار دارند (۱۱).

در مرحله بعد – که همان مرحله پایداری است – آنزیم‌های CaMKII و PKC، وابستگی خود را به یون کلسیم از دست داده و به طور خودکار و پایدار فعال می‌شوند (۲۲). فعال شدن این دو آنزیم باعث فسفوریلاسیون یک سری واسطه‌ها و تنظیم کننده‌های دیگر درون سلولی شده که در نهایت منجر به بیان LTP می‌شود (۱۱).

دو مورد از مهم‌ترین واکنش‌های فسفوریلاسیون ناشی از فعالیت این دو آنزیم که در مرحله بیان فاز E-LTP صورت می‌پذیرند به شرح ذیل می‌باشند: الف. فسفوریلاسیون گیرنده‌های AMPA مندرج در غشا و افزایش فعالیت آنها. ب. افزوده شدن گیرنده‌های AMPA جدید به غشا پس سیناپسی که از طریق فسفوریلاسیون یک سری واسطه‌های درون سلولی صورت می‌گیرد (۱۲). نکته قابل توجه این است که اضافه شدن گیرنده‌های AMPA به غشا، ناشی از سنتز پروتئین‌های جدید نیست بلکه گیرنده‌های درج شونده در غشا از یک منبع ذخیره‌ای موجود در پایانه پس سیناپسی که حاوی گیرنده‌های AMPA از پیش

Archive of SID

www.SID.ir

ساخته شده می‌باشد، رها شده و در غشا مستقر می‌گردند (۲۳). در نهایت با فعال شدن گیرنده‌های AMPA موجود و نیز درج گیرنده‌های اضافی در غشا، تحریکات الکتریکی بعدی منجر به ایجاد پاسخ‌های پس سیناپسی بزرگ‌تر می‌گردد. ممکن است در این مرحله، پدیده تسهیل پیش‌سیناپسی نیز به بیان LTP کمک نماید (۲۵). یک نظریه بیان می‌دارد که فعالیت پایدار آنزیم CaMKII منجر به ایجاد یک "پیامبر پس‌گرا" (Retrograde Messenger) می‌شود. این پیامبر از عرض شکاف سیناپسی عبور کرده و با ورود به پایانه پیش‌سیناپسی موجب یک سری وقایع شده که باعث رهایش هر چه بیشتر نوروترانسمیتر در پاسخ به تحریکات الکتریکی می‌گردد (۲۸-۲۶). برخی از محققین بر این عقیده‌اند که مولکول نیتریک اکساید (NO) می‌تواند در نقش این پیامبر ثانویه ظاهر شود (۲۶، ۲۷، ۲۹).

فاز L-LTP

L-LTP از توسعه یافتن و گسترش E-LTP حاصل می‌شود. به علاوه، وقوع L-LTP محتاج بیان ژن (۳۰) و سنتز پروتئین (۳۱) در سلول پس سیناپسی است. بر اساس یک تقسیم‌بندی کلی، L-LTP شامل دو مرحله می‌شود که اولی وابسته به بیان ژن و دومی علاوه بر آن وابسته به سنتز پروتئین می‌باشد (۱۱). این دو مرحله به ترتیب LTP2 و LTP3 نامیده می‌شوند و در اصل E-LTP را LTP1 می‌نامند (۳۲).

در حقیقت پایداری فعالیت برخی آنزیم‌های فعال شده در مرحله E-LTP مثل MAPK است که منجر به بیان ژن و سنتز پروتئین می‌گردد (۱۱، ۲۲، ۳۳). در این بین، مولکول ارتباط‌دهنده E-LTP و L-LTP عضوی از خانواده آنزیم‌های MAPKs به نام ERK یا کیناز تنظیم شونده با سیگنال خارج سلولی است (۳۳).

در مرحله پایداری L-LTP، آنزیم‌های فعال CaMKII و PKCباعث فعال شدن ERK شده که این آنزیم به نوبه خود، با فسفوریلاسیون برخی از فاکتورهای سیتوپلاسمی و درون هسته‌ای مانند: CREB (cAMP Regulated Element Binding Protein) (۲۲)، سبب تنظیم بیان ژن و ساخت برخی پروتئین‌ها نظیر PKMζ می‌شود که در پایدار شدن L-LTP مؤثرند. پروتئین PKMζ یک ایزوفورم غیرمتعارف از PKC است که یک زیرواحد تنظیمی خود را از دست داده و به طور دایمی فعال می‌ماند (۳۴، ۳۵). جالب اینکه در طول ۳۰ دقیقه اول پس از القا LTP این آنزیم فعال نمی‌شود (۳۴) و تزریق مهارکننده آن به درون هیپوکامپ موش‌های صحرایی، تاثیری بر حافظه کوتاه مدت ندارد، اما ایجاد آمنزی پس‌گرا (Retrograde Amnesia) را موجب می‌شود (۳۵).

با وجود اینکه تاکنون جزییات ساخت پروتئین در مرحله بیان فاز L-LTP شناسایی نشده است، می‌دانیم که حصول آن باعث افزایش خارهای دندریتی، افزایش سطح غشای پس‌سیناپسی و افزایش حساسیت پایانه پیش‌سیناپسی به نوروترانسمیتر و به طور خلاصه تقویت ساختاری سیناپس می‌شود (۱۱). به عنوان مثال هنوز مشخص نشده است که ساخت پروتئین در نورون پس‌سیناپسی، در محل دندریت این نورون یا جسم سلولی آنها صورت می‌گیرد (۳۳)؟ با این وجود عده‌ای از دانشمندان بر این باورند که ساخت موضعی پروتئین در برخی انواع LTP، در محل دندریت صورت می‌پذیرد (۳۶، ۳۷). استوارد و همکارانش معتقدند که mRNA حاصل از فعال شدن یکی از ژن‌های زود-سریع (Immediate-Early) به نام Arc، حدود ۲-۱ ساعت بعد از القای LTP، در محل دندریت نورون‌های شکنج دندانه‌ای مشاهده می‌شود (۳۸). کچ و دستیارانش نیز تجمع پلی‌ریبوزوم‌ها را در ناحیه فعال دندریت نورون‌های شکنج دندانه‌ای بعد از القای LTP در میکروگراف‌های میکروسکوپ الکترونی مشاهده کرده‌اند (۳۹). به علاوه شواهدی در دست است که در فاز L-LTP سنتز سیناپتوتاگمین (ماشین مولکولی حساس به کلسیم موجود در پایانه سیناپسی که در فرآیند رهایش نوروترانسمیتر نقش دارد) (۴۰، ۴۱)، تعداد وزیکول‌های سیناپسی و سنتز نوروترانسمیتر نیز افزایش می‌یابد (۱۱).

ج) یادگیری و LTP در نقاط مختلف مغزی

۱. هیپوکامپ

هیپوکامپ بخشی از قشر پره فرونتال در مغز پستانداران است که به عقیده دانشمندان، ساختار اصلی در یادگیری فضائی و تثبیت حافظه است (۴۲). به عبارت دیگر شواهد زیادی در دست است که برای تشکیل حافظه خودآگاه، همکاری قشر نو، قشرهای ارتباطی و برخی ساختارهای دیانسفال مثل سابیکولوم، قشر انتورینال، قشر پاراهیپوکامپال و به خصوص هیپوکامپ لازم است (۲۰). اهمیت این ساختار در تشکیل حافظه‌های خودآگاه و یادگیری فضایی (Spatial Learning) اولین بار، زمانی مشخص شد که اسکوویل و میلنر در سال ۱۹۵۷ گزارش کردند حذف دو طرفه هیپوکامپ برای رها شدن بیماری به نام .H.M از حملات شدید و گسترده صرعی منجر به فراموشی پیش‌گرا (Anterograde Amnesia) شده است (۴۳). در سال ۱۹۷۹، اکیف بیان کرد که برخی سلول‌های هرمی در مدارهای هیپوکامپ تنها به پردازش اطلاعات فضایی و مکانی مشغول هستند و آنها را سلول‌های مکانی (Place Cell) نامید (۴۴). بعدها مطالعات انسانی و حیوانی متعددی نقش هیپوکامپ در یادگیری فضایی و تثبیت حافظه را به صورت پررنگ‌تر نشان دادند (۴۲). نتایج یک مطالعه بیان می‌دارد زمانی که سکوی ماز آبی موریس قابل رویت باشد، حذف هیپوکامپ بر عملکرد فضایی موش‌ها در ماز اثری ندارد، اما به دنبال مخفی شدن سکو در زیر آب، عملکرد موش‌هایی که هیپوکامپ آنها حذف شده است، به شدت دچار اختلال می‌شود. نویسندگان این مقاله، نتیجه‌گیری کرده‌اند که هیپوکامپ به پردازش اطلاعات کلیدهای فضایی موجود در مکان پرداخته و از این طریق به یادگیری کمک می‌کند (۴۵). به علاوه امروزه با استفاده از تکنیک‌های Magnetic Resonanse Imaging (MRI) و Positron Emission Tomography (PET) مشخص شده است که هنگام انجام فرآیندهای یادگیری، جریان خون و مصرف اکسیژن در هیپوکامپ بالا می‌رود (۴۲).

تشکیل حافظه فضایی در هیپوکامپ می‌تواند به شدت تحت تاثیر هورمون‌ها، داروها و مواد مختلف و نحوه فعالیت گیرنده‌های سلولی و واسطه‌های مولکولی نیز قرار گیرد (به بخش‌های بعدی مراجعه شود). هم‌چنین شرایط و خصوصیات محیطی که یک پستاندار در آن قرار گرفته است، می‌تواند بر شکل‌گیری حافظه فضایی تاثیرگذار باشد. می‌دانیم اطلاعات بینایی رسیده به قشر پس‌سری پس از پردازش، به صورت مستقیم (۴۶) و غیرمستقیم (۵) راهی تشکیلات هیپوکامپ می‌شود. از طرف دیگر، تغییر در تجربه حس بینایی در دوران بحرانی تکامل مغز باعث تغییر در نحوه سازمان یابی و شکل‌گیری مدارهای تحریکی و مهاری قشر بینایی می‌شود (۴۷). بنابراین احتمالاً شکل‌گیری مدارهای هیپوکامپ در این دوران را نیز می‌تواند تحت تاثیر قرار دهد. ما در مطالعه‌ای دریافتیم که نگهداری موش‌ها در تاریکی کامل

Archive of SID

www.SID.ir

می‌تواند بر عملکرد فضایی آنها در ماز شعاعی تاثیر بگذارد؛ بدین نحو که موش‌های پرورش یافته در تاریکی کامل علاوه بر اینکه اتکای کمتری بر روشنایی اتاق محل آزمایش داشتند، عملکرد بهتری از خود نشان می‌دادند (۴۸). جنسیت نیز یکی از مواردی است که تاثیر آن بر یادگیری محرز شده است (۴۹). در ادامه نشان داده شد که عملکرد موش‌های محروم از نور در ماز شعاعی بر خلاف موش‌های طبیعی وابسته به جنس نیست (۵۰). نتایج یک مطالعه دیگر بیان می‌دارد که محرومیت از بینایی منجر به کاهش توانایی موش‌های صحرایی در استراتژی انتخاب در ماز شعاعی می‌گردد، در صورتی که حافظه فضایی آنها را بهبود می‌بخشد (۵۱).

هم‌چنین مدارهای هیپوکامپ به دلیل سازمان‌یابی آناتومیکی خوب، جهت بررسی شکل‌پذیری سیناپسی و القای LTP مکان مناسبی هستند. اولین بار پدیده LTP با مطالعه خصوصیات الکتریکی نورون‌های ناحیه شکنج دندانه‌ای به دنیای علم معرفی شد (۳) و تا به امروز بیشتر مطالعات در این زمینه در بخش‌های مختلف هیپوکامپ مثل ناحیه CA1 (۲۴، ۳۱، ۵۴-۵۱)، شکنج دندانه‌ای (۷، ۵۵)، کولترال‌های شافر (۲۵، ۵۶)، فیبرهای خزه‌ای (۵۷، ۵۸) و ناحیه CA3 (۲۸) صورت گرفته است. تا کنون مطالعات زیادی به بررسی ارتباط یادگیری و تقویت دراز مدت در مدارهای این ساختار پرداخته‌اند (۶۱-۵۹)؛ از مطالعات مهم در این زمینه می‌توان تحقیق ویتلاک و همکارانش را نام برد که نشان دادند یادگیری آزمون احترازی غیرفعال (Passive Avoidance Test) همانند القا کردن LTP، باعث فسفوریله شدن گیرنده‌های AMPA در ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود (۶۲).

۲. قشر بینایی

مکانیسم‌های درگیر LTP وLTD در قشر بینایی، نقاط مشترک بسیاری با مکانیسم‌های شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به تجربه حس بینایی دارند. LTP در قشر بینایی وابسته به کانال‌های NMDA می‌باشد. همچنین نقش کانال‌های مذکور در شکل‌پذیری سیناپسی قشر بینایی موش‌های صحرایی که در دوران بحرانی تکامل مغز خود از نور محروم بوده‌اند، به وضوح مشخص شده است (۶۵-۶۳). طی مطالعه‌ای که انجام می‌دادیم، از طریق تحریک ماده سفید یا لایه شماره IV قشر بینائی موش صحرایی LTP در لایه II/III قشر القا گردید. نتایج حاصل از مطالعه بیان می‌کرد که القا LTP از طریق تحریک هرکدام از دو موضع مذکور، باعث افزایش بزرگی پاسخ دوم (EPSP2) در نورون‌های لایه II/III می‌شود. این در حالی بود که محرومیت از بینایی باعث افزایش بیشتر بزرگی این پاسخ‌ها می‌گردید (۶۶). در ادامه این تحقیقات مشخص گردید که استفاده از دو آنتاگونیست کانال‌های NMDA یعنی AP5 و کتامین، اثرات متفاوتی بر شکل‌پذیری سیناپسی در قشر بینایی موش‌های صحرایی طبیعی و محروم از نور دارد. AP5، فقط LTP القا شده در پاسخ دوم نورون‌های قشری محروم از نور را مهار می‌کرد در حالی که کاهش اندک در میزان LTP القا شده در هر دو پاسخ اول و دوم نورون‌های موش‌های طبیعی داشت (۶۳). تجویز کتامین ۳۰ دقیقه قبل از اعمال تحریک تتانیک مانع از القا شدن LTP در نورون‌های لایه II/III قشر بینایی موش‌های هر دو گروه شد (۶۷). علاوه بر موارد ذکر شده، از طریق تحریک آوران های رسیده از هسته زانویی کناری تالاموس می توان LTP وابسته به کانال‌های NMDA را در قشر بینایی موش‌های صحرایی بالغ القا و افزایش پاسخ‌های پایه نورون‌های قشر بینایی به هنگام مواجه شدن با سیگنال‌های بینایی را مشاهده کرد (۶۸).

نقش کانال‌های کلسیمی در شکل‌پذیری سیناپسی قشر بینایی نیز مطرح شده است. نشان دادیم در حالی که نیفدیپین (مهارگر کانال‌های کلسیمی نوع L) بر LTP القا شده بی‌تاثیر است، یون نیکل (مهارگر کانال‌های کلسیمی نوع T) باعث کاهش بزرگی پاسخ اول و مهار تقویت پاسخ دوم می‌گردد (۶۵).

۳. آمیگدال

یکی از ساده‌ترین و کارآمدترین روش‌ها برای بررسی مکانیسم‌های درگیر در حافظه و یادگیری، شرطی شدن کلاسیک است. در جوندگان این نوع شرطی شدن وابسته به آمیگدال می‌باشد. به بیان دیگر آمیگدال محل همگرا شدن اطلاعات حاصل از محرک‌های شرطی و غیرشرطی است. زمانی که محرک شرطی از نوع شنیداری باشد، اطلاعات آن از طریق آوران‌های تالاموسی به هسته کناری آمیگدال می‌رسد. کلاگنت و همکارانش نشان داده‌اند که می‌توان در این مسیر LTP را القا کرد (۶۹). به علاوه زمانی که محرک شرطی با یک محرک غیرشرطی مثل تحریک پنجه پا همراه شود (یادگیری صورت گیرد)، پاسخ نورون‌های هسته کناری آمیگدال تقویت می‌شود (۷۰). LTP القا شده در این مسیر با LTP شکل گرفته در هیپوکامپ خصوصیات مشترک دارند؛ به عنوان مثال هر دو وابسته به گیرنده‌های NMDA هستند و در هر دو برای پایدار شدن LTP، فعال شدن CREB لازم است (۷۱). مهم آنکه داروهایی که مانع القا LTP در این مسیر می‌شود، اختلال در یادگیری کلاسیک وابسته به آمیگدال را نیز موجب می‌گردد (۱۸).

۴. قشر حسی پیکری

تکامل قشر بشکه‌ای جوندگان نمونه‌ای از شکل‌پذیری سیناپسی است که تجربه حسی در آن نقش ایفا می‌کند (۷۲). علاوه بر این سیناپس‌های تالاموسی-قشری موجود در لایه ۴ قشر بشکه‌ای، قابلیت القا LTP را دارا می‌باشد (۷۳). اگرچه بر عکس قشر بینایی هنوز ثابت نشده است که LTP مکانیسم شکل‌پذیری سیناپسی برای تشکیل نقشه‌های توپوگرافیک قشر بشکه‌ای است، لیکن بیان گردیده است که LTP در این ناحیه وابسته به کانال‌های NMDA است (۴۱). هم‌چنین مهار کانال‌های NMDA با داروی AP5، مانع از ایجاد تغییرات عملکرد ناشی از حذف سیبل‌های موش صحرایی در دوران نوزادی می‌شود (۷۴).

۵. سابیکولوم

مسیر هیپوکامپ-سابیکولوم در بسیاری از انواع یادگیری مثل یادگیری ابزاری (Instrumental Learning) (۷۵)، یادگیری احترازی (Avoidance Learning) (۷۶)، حافظه کاری (Working Memory) (۷۷) و حافظه فضایی (۷۸) درگیر است. برخی از این مسیرها مثل مسیر CA1 به سابیکولوم، LTP پذیرند (۷۹، ۸۰)؛ هم‌چنین حضور سلول‌های مکانی در این مسیر نشان داده شده است (۸۱). شواهدی در دست است که بیان می‌دارد آسیب‌های وارده به این مسیر سبب اختلال در تشکیل حافظه فضایی می‌شود (۷۸). موار ذکر شده می‌تواند بیانگر این حقیقت باشد که افزون بر اهمیت سابیکولوم در فرآیندهای یادگیری و حافظه،

Archive of SID

www.SID.ir

احتمالا LTP مکانیسم درگیر برای تشکیل برخی از انواع حافظه و یادگیری است.

۶. قشر پره فرونتال

یادگیری یک مهارت، سبب افزایش فعالیت سیناپسی در مسیر هیپوکامپ-پره فرونتال می‌شود (۸۲). هم‌چنین سلامت قشر پره فرونتال برای تشکیل حافظه امری ضروری است (۸۳). از طرف دیگر مسیر فوق یکی از اولین مسیرهای مطالعه شده در خارج از هیپوکامپ است که پس از بررسی مشخص گردید، قابلیت پذیرش LTP را داراست (۸۲، ۸۴). LTP القا شده در این مسیر وابسته به NMDA است (۸۴) و همانند LTP القا شده در هیپوکامپ، منجر به فعال شدن PKA و CREB می‌شود (۸۳). با این وجود هنوز شاهدی بر اثبات این مدعا در دست نیست که آیا از طریق القای LTP می‌توان در این مسیر به یادگیری یک مهارت کمک نمود یا بر عکس یادگیری یک مهارت وابسته به این مسیر سبب تقویت القای LTP می‌شود؟!

چ) نقش برخی گیرنده‌ها و واسطه‌های کلیدی در LTP و یادگیری

۱. گیرنده‌های NMDA

همان گونه که ذکر شد، در بسیاری از موارد، فعال شدن گیرنده‌های NMDA و جریان یافتن یون کلسیم خارج سلولی از طریق این گیرنده‌ها به داخل پایانه پس سیناپسی، عنصر کلیدی برای القا تقویت دراز مدت است. مطالعات بسیاری به بررسی نقش گیرنده‌های NMDA در القا LTP پرداخته‌اند. اولین مطالعات انجام شده در این زمینه نشان داد که مهار این گیرنده با آنتاگونیست رقابتی (AP5) و غیررقابتی (MK-801)، مانع از تشکیل LTP در ناحیه CA1 و شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ می‌شود (۵۵، ۸۵). ما نیز طی مطالعه‌ای نشان دادیم که Memantine (آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDA) طی یک روند وابسته به دوز باعث مهار LTP در ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود (۵۱). اگرچه فعال شدن این گیرنده‌ها برای القا شدن LTP (وابسته به NMDA) ضروری است، اما کاوور و همکارانش نشان دادند که فعال شدن این گیرنده‌ها به تنهایی، منجر به القا LTP نمی‌شود (۸۶).

به موازات این تحقیقات، دانشمندان بسیاری هم‌چون موریس و همکارانش به بررسی نقش این گیرنده‌ها در پدیده یادگیری پرداخته‌اند که نتایج حاصل از آن به وضوح بیان می‌دارد AP5 عملکرد موش‌های صحرایی در ماز آبی (یادگیری فضایی) را کاهش می‌دهد (۱۷). تی‌سن و دستیارانش دسته‌ای از موش‌های تراریخته را تولید کردند که کانال‌های NMDA در ناحیه CA1 هیپوکامپ آنها نابود (ناک اوت) شده بود. این موش‌ها اختلال عملکرد در یادگیری فضایی داشتند و این امر در حالی بود که حافظه فضایی آنها دست نخورده باقی مانده بود (۸۷).

دانشمندان به بررسی نقش زیر واحدهای گیرنده NMDA در LTP و یادگیری نیز پرداخته‌اند که در آن حذف زیر واحد NR2A باعث ایجاد اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی شده و علاوه بر آن موجب نقص یادگیری نیز شده است (۸۸، ۸۹). هم‌چنین بیان شده است که افزایش بیان ژن زیر واحد NR2B باعث تقویت LTP و یادگیری بهتر فضایی می‌شود (۹۰). هم‌چنین حذف ژنتیکی زیر واحد NR1 موجب ایجاد اختلال در یادگیری فضایی و شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود (۸۷).

با این همه، نتایج مطالعات دیگر نشان می‌دهد که مهار گیرنده‌های NMDA تنها باعث اختلال عملکرد در یادگیری فضایی موش‌هایی می‌شود که برای اولین بار تحت آموزش قرار می‌گیرند. نکته جالب اینکه آموزش‌های قبلی، می‌تواند بر اثرات ناشی از مهار گیرنده با AP5 (۹۱) و NPC17742 (آنتاگونیست کاملا اختصاصی گیرنده) (۴۹) فایق آید. جالب‌تر آنکه، بانرمن و همکارانش بیان می‌دارند آموزش‌های قبلی حتی اگر به صورت غیرفضایی نیز باشند، اثراتی مشابه با آموزش فضایی بر مهار گیرنده NMDA دارند (۹۱).

۲. گیرنده متابوتروپیک گلوتامات

زمانی نقش این گیرنده‌ها در LTP، مشخص شد که مک‌گینس و همکارانش نشان دادند استفاده از آگونیست غیر اختصاصی گیرنده‌های mGlu یعنی (1-amino-1,3-cyclopentanendicarboxylic acid) ACPD باعث تقویت LTP می‌شود (۹۲). نتایج مطالعات بعدی تاییدی بر دخیل بودن این گیرنده‌ها در پدیده LTP بوده است (۹۳، ۹۴). حذف ژنتیکی mGluR5 در موش، باعث تضعیف LTP در ناحیه CA1 و شکنج دندانه‌ای می‌شود در صورتی که بر شکل‌پذیری سیناپسی نورون‌های مسیر فیبرهای خزه ای-ناحیه CA3 بی‌تاثیر است (۹۵).

بیان شده است که فعال شدن این گیرنده لازمه یادگیری فضایی (۹۵، ۹۶) و شرطی شدن احترازی (۹۷، ۹۸) است. در توافق با این مطلب می‌توان به نتایج مطالعه‌ای رسید که 4-CPG (4-Carboxyphenyl Glycine) آنتاگونیست اختصاصی این گیرنده- علاوه بر مهار LTP، سبب مهار یادگیری فضایی می‌شود (۵۸).

۳. گیرنده‌های AMPA

امروزه نقش گیرنده‌های AMPA و اهمیت آنها در بیان LTP به خوبی مشخص شده است (۵۲). طبق تحقیقات دانشمندان حتی تغییر در تعداد و نوع زیر واحدهای گیرنده منجر به ایجاد اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود. زیر واحد GluR2 از گیرنده AMPA، تنظیم کننده ورود کلسیم از دهانه این گیرنده است. حذف این زیر واحد، تقویت LTP را به دنبال دارد (۹۹). این در حالی است که نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان می‌دهد حذف زیر واحد GluR1 به وضوح میزان LTP را کاهش می‌دهد (۱۰۰). بعد از اعمال تحریکات تتانیک، اضافه شدن گیرنده‌های AMPA به پایانه پس سیناپسی افزایش می‌یابد (۱۰۱، ۱۰۲). به همین نحو تراکم این گیرنده‌ها در هیپوکامپ بعد از یادگیری حیوانات بالاتر می‌رود (۵۳، ۱۰۲). ویتلاک و همکارانش با استفاده از آزمون احترازی غیرفعال شواهد جدیدی برای نظریه دخیل بودن LTP در یادگیری ارایه دادند. آنها بیان کردند که یادگیری این نوع رفتار موجب فسفوریلاسیون گیرنده‌های AMPA در ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود، همان گونه که سبب ایجاد القای LTP در برش‌های مغزی آن می‌گردد. نتیجه جالب دیگر این بود که در سیناپس‌هایی که یادگیری تست احترازی موجب تشکیل LTP در آنها شده بود، دیگر آموزه‌هایی که موجب تشکیل LTP به طرق مختلف می‌شدند توانایی تشکیل LTP در این مدارها را نداشتند. به عبارت صریح‌تر، یادگیری، آن هم به صورت احترازی، موجب مهار شدن تشکیل LTP می‌شود (۶۲).

۴. آنزیم CaMKII

آنزیم CaMKII یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های موجود در نورون‌هاست. اگرچه ژن آن در هر دو جایگاه پایانه پیش سیناپسی

Archive of SID

www.SID.ir

و پس سیناپسی بیان می‌شود، ولی تولید این آنزیم در دومی بیشتر است. می‌دانیم به دنبال اعمال تحریک تتانیک و باز شدن کانال‌های NMDA غلظت کلسیم موجود در پایانه پس‌سیناپسی افزایش می‌یابد. اهمیت این آنزیم در برقراری ارتباط بین کلسیم افزایش یافته درون پایانه پس‌سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی است (۱۰۳).

اولین بار در سال ۱۹۸۹ گزارش شده است که مهار CaM-KII در ناحیه CA1 هیپوکامپ باعث مهار LTP می‌شود (۱۰۴). بعد از آن نقش این آنزیم در LTP بارها مورد بررسی قرار گرفته است. سیلوا و همکارانش نشان دادند که حذف این آنزیم، اختلال در یادگیری فضایی و همچنین شکل‌پذیری سیناپسی را به دنبال دارد (۱۰۵). افزایش کلسیم داخل سلولی ناشی از افزایش فعالیت کانال‌های NMDA، باعث فسفوریلاسیون خودبه‌خودی این آنزیم در محل اسیدآمینه ترئونین ۲۸۶ شده که منجر به پایداری فعالیت آن می‌شود (۱۰۶). بیان گردیده است که اگر ترئونین مذکور با آلانین جایگزین شود هر دو پدیده LTP و یادگیری فضایی دچار اختلال می‌گردد (۱۰۷). طی مطالعه جالب دیگر نشان داده شده است موش‌های هتروزیگوت که کاهش ۵۰ درصدی را در بیان ژن CaMKII دارند، بلافاصله بعد از آموزش، حافظه وابسته به هیپوکامپ سالمی خواهند داشت؛ اما بعد از گذشت ۱۰ تا ۵۰ روز از آموزش، دچار اختلالات واضح حافظه‌ای می‌شوند (۱۰۸).

۵. آنزیم ERK

فعال شدن ERK در هر دو فاز LTP صورت می‌گیرد (۱۰۹). اهمیت نقش این آنزیم در بیان LTP، اولین بار در مطالعات دو گروه انگلیش و اسوات (۱۱۰) و ایمپی و همکارانش (۱۱۱) نشان داده شد که مهار ERK منجر به سرکوب LTP در ناحیه CA1 می‌شود. در همین راستا نتایج مطالعه دیگر نشان داد مهار آنزیم ERK مانع از القای LTP در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ می‌شود (۱۰۹). بیان شدن LTP در سیناپس آوران‌های آمیگدال روی نورون‌های قشر اینسولار نیز احتیاج به فعال شدن این آنزیم دارد (۱۱۲). علاوه بر این شرطی شدن احترازی، منجر به فعال شدن آنزیم مذکور می‌گردد (۱۱۳). مهار ERK مانع از تشکیل حافظه چشایی و LTP در قشر اینسولار (۱۱۴) و اختلال در یادگیری فضایی می‌شود (۱۱۵، ۱۱۶). گروهی از محققین اعلام کرده‌اند که اعمال تحریکات پرفرکانس منجر به فسفوریلاسیون این آنزیم و در نتیجه فعال شدن آن می‌شود (۱۱۷). از طرف دیگر متعاقب شرطی شدن احترازی (۱۱۸) و نیز به دنبال یادگیری آزمون احترازی غیرفعال (۱۱۹) فسفوریلاسیون ERK در ناحیه هیپوکامپ صورت می‌گیرد.

به واسطه فعال شدن آنزیم فوق، یکی از واسطه‌های مهم درون سلولی به نام CREB نیز فعال می‌شود. اینگ و همکارانش بیان می‌دارند که القای LTP باعث فسفوریلاسیون CREB در ناحیه شکنج دندانه‌ای می‌شود (۱۲۰). آموزش موش‌ها در ماز آبی موریس، موجب فسفوریلاسیون این واسطه درون سلولی در قشر انتورینال و هیپوکامپ می‌شود (۱۲۱). هم‌چنین موش‌های تراریخته که آلل هیپومورفیک این عنصر را دارا هستند، دچار اختلال یادگیری در ماز آبی می‌شوند (۵۴).

۶. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)

این فاکتور از طریق اتصال با TrkB، TrkA و TrkC- سوبستراهای آنزیم تیروزین کیناز - و فعال کردن آنزیم تیروزین کیناز، به تقویت و پایداری فعالیت ERK و در نتیجه بیان LTP کمک می‌کند (۱۲۲). اولین بار در اواسط دهه ۹۰ میلادی گزارش شد که BDNF برون‌زاد پاسخ‌های سیناپسی ناحیه CA1 در برش‌های مغزی موش صحرایی را تقویت کرده و به القا شدن LTP در آن کمک می‌کند (۱۲۳). هم‌چنین تزریق داخل هیپوکامپی این ماده منجر به تقویت پاسخ‌های سیناپسی ناحیه شکنج دندانه‌ای می‌شود (۱۲۴). پترسون و همکارانش گزارش کرده‌اند تجویز BDNF نوترکیب در مغز موش‌های تراریخته‌ای که ژن تولید این پروتئین را از دست داده‌اند، به ظهور دوباره LTP در مدارهای هیپوکامپ آنها کمک می‌کند (۱۲۵).

بعد از یادگیری فضایی BDNF mRNA و پروتئین حاصل از آن در هیپوکامپ موش‌های صحرایی افزایش می‌یابد (۵۴). به علاوه به دنبال آموزش موش‌ها برای انجام آزمون احترازی غیرفعال، بیان ژن BDNF در شکنج دندانه‌ای آنها افزایش پیدا می‌کند (۱۲۶). مک‌گوران و همکارانش به تازگی گزارش کرده‌اند که تجویز سیکلوهگزامید – مهارگر سنتز پروتئین - در مغز موش‌ها، باعث کاهش بیان ERK و BDNF در هیپوکامپ آنها شده و علاوه بر ایجاد اختلال در یادگیری فضایی در ماز آبی موریس، فراخوانی دوباره اطلاعات فضایی را دچار مشکل می‌کند (۱۲۷). هم‌چنین مشکلات یادگیری فضایی به کمبود غلظت پروتئین مذکور در مغز، ناشی از ایسکمی (۱۲۸) و افزایش سن (۱۲۹) نسبت داده شده است.

د) اثر برخی مواد و هورمون‌ها بر LTP و یادگیری

۱. لپتین

لپتین هورمونی است که توسط آدیپوسیت ها ترشح شده و به واسطه عملکرد خود در هیپوتالاموس، میزان دریافت غذا، وزن بدن و هومئوستاز انرژی را کنترل می‌کند (۱۳۰). گیرنده لپتین از خانواده سایتوکاین‌های کلاس۱ می‌باشد و حضور آن در نواحی مختلف مغزی به اثبات رسیده است. نواحی CA3، CA1 و شکنج دندانه‌ای در تشکیلات هیپوکامپ، مناطقی هستند که گیرنده لپتین در آنها به وفور یافت شده است (۱۳۱، ۱۳۲).

موش‌های صحرایی چاق که ژن گیرنده لپتین در هیپوکامپ آنها بیان نمی‌شود، دچار اختلال در تشکیل LTP هستند. علاوه بر این، سرعت یادگیری آنها در ماز آبی موریس کندتر از موش‌های طبیعی است (۱۳۳). عدم کارآمدی موش‌های صحرایی در آزمون‌های رفتاری مثل شنای استرسی، ماز Pluse و آزمون Open Field، به پایین بودن سطوح پلاسمایی لپتین نسبت داده شده است (۱۳۴). تجویز مستقیم لپتین در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ منجر به تقویت LTP می‌شود (۱۳۵). افزون بر این، بهبود عملکرد موش‌ها در ماز T بعد از تزریق مستقیم لپتین در ناحیه CA1 هیپوکامپ نیز نشان داده شده است (۱۳۶). نتایج یک مطالعه حاکی از آن است که لپتین باعث افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA و در نتیجه افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود. بر عکس، این هورمون باعث کاهش اندک در فعالیت گیرنده‌های AMPA می‌شود (۱۳۷). تحقیقات جدیدتر نشان می‌دهد که لپتین به زیر واحد NR2B گیرنده‌های NMDA متصل و از طریق تنظیم فعالیت این زیر واحد، باعث افزایش عملکرد گیرنده می‌شود (۱۳۸). از طرف دیگر دوراکوگلوگیل و همکارانش متذکر می‌شوند که نه تنها لپتین منجر به تقویت LTP

Archive of SID

www.SID.ir

نمی‌شود، بلکه باعث ایجاد LTD وابسته به NMDA در هیپوکامپ نیز می‌شود (۱۳۹).

۲. هورمون‌های جنسی زنانه

امروزه نقش هورمون‌های استروژن و پروژسترون در فرایندهای حافظه، یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی شناخته شده است. گیرنده‌های این دو هورمون در نواحی مربوط به عملکردهای شناختی مثل قشر پره فرونتال، هیپوکامپ و آمیگدال حضور دارند (۴۲، ۱۴۰). نتایج اولین تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که استروژن تراپی باعث بهبود یادگیری در موش‌های اوریکتومی شده در ماز آبی، ماز شعاعی و ماز T می‌شود (۱۴۱، ۱۴۲). مارکوسکا و ساوونکو نیز بیان می‌دارند که استروژن برون‌زاد باعث بهبود یادگیری در موش‌های ماده ۱۳ ماهه می‌شود (۱۴۳). هم‌چنین مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان داده‌اند که استروژن از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA و AMPA باعث تقویت LTP در ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود (۱۴۴، ۱۴۵).

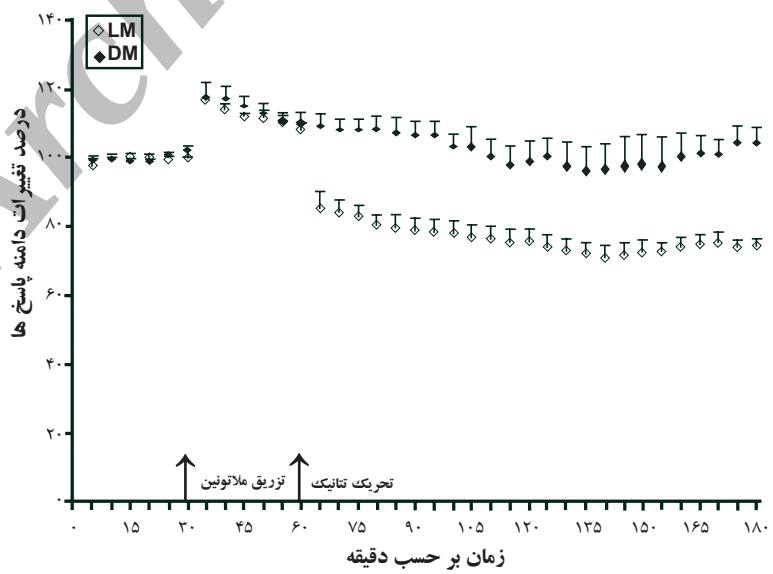
مطالعات اندکی در مورد اثرات پروژسترون بر شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری صورت گرفته و نتایج ضد و نقیضی به دست آمده است. در یک مطالعه مشاهده شده که تجویز ۱۰ میکرومول پروژسترون برای برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ اثری بر LTP ندارد (۱۴۶). در مطالعه دیگر بیان شده است که این هورمون باعث تقویت بیشتر پاسخ‌های سیناپسی بعد از اعمال تحریک تتانیک می‌شود (۱۴۷). گروهی دیگر از محققین بر این باورند که پروژسترون همانند استروژن باعث تقویت شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود؛ هرچند اثرات دومی قوی و بارزتر است (۱۴۸). در مبحث یادگیری بیان شده است که تجویز پروژسترون به شدت عملکرد موش‌های صحرایی را در ماز آبی موریس کاهش می‌هد (۱۴۹، ۱۵۰).

۳. ملاتونین

اخیرا عملکردهای ملاتونین، هورمون مترشحه از غده پینه آل، در سیستم عصبی مرکزی بیش از پیش مورد توجه واقع شده است. گیرنده‌های این هورمون (MT1, MT2, MT3) در سراسر مغز پستانداران، به خصوص نواحی مربوط به حافظه و یادگیری مثل آمیگدال، قشر پره فرونتال و هیپوکامپ پراکنده شده‌اند (۱۵۱). طبق تحقیقات دانشمندان ملاتونین بر حافظه، یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی موثر است. ملاتونین باعث بهبود اختلالات یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های صحرایی دیابتیک می‌شود (۱۵۲). بایداس و همکارانش تجویز هم‌زمان الکل با ملاتونین به مدت ۴۵ روز را در بهبود اختلالات یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی موثر می‌دانند (۱۵۳). دیگر دانشمندان نیز اثرات تجویز ملاتونین بر بهبود نقایص حافظه و یادگیری ناشی از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض Thinner (۱۵۴)، هایپر هموسیستئینمی (۱۵۵)، اختلالات ژنتیکی ساعت زیستی (۱۵۶)، تجویز بتا آمیلویید (۱۵۷) و وارد شدن تروما به سر (۱۵۸) را گزارش کرده‌اند.

در مبحث شکل‌پذیری سیناپسی و ملاتونین گزارش شده است که تزریق داخل نخاعی ملاتونین باعث مهار تقویت سیناپسی از طریق فعال شدن گیرنده MT2 می‌شود (۱۵۹). همچنین اثرات مهاری ملاتونین بر شکل‌پذیری سیناپسی در قشر نو (۱۶۰)، هیپوکامپ (۱۶۱) و هسته سوپراکیاسماتیک (۱۶۲) نشان داده شده است. ما نیز در تحقیق خود، اثرات مهاری ملاتونین بر القای LTP در نورن‌های ناحیه CA1 را نشان داده‌ایم. این نتایج در حالی حاصل شد که دریافتیم نگهداری موش‌های صحرایی در تاریکی کامل به مدت ۴۵ روز با این اثر مهاری ملاتونین مخالفت می‌کند (شکل ۳) (۱۶۳).

با این همه آرگیریو و همکارانش بیان می‌دارند که تزریق داخل بطنی ملاتونین، تشکیل حافظه کوتاه مدت را در موش صحرایی تسهیل می‌کند (۱۶۴). گروه دیگر از محققین اثر تسهیلی ملاتونین بر تقویت دراز مدت را گزارش نموده‌اند (۱۶۵).



شکل ۳: اثر تزریق داخل بطنی ملاتونین بر القای LTP در نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی پرورش یافته درشرایط تاریکی و روشنایی طبیعی (LM) و موش‌های صحرایی پرورش یافته در تاریکی کامل (DM). ملاتونین، نه تنها باعث مهار تشکیل LTP در نورن‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های گروه LM شد، بلکه القا شدن LTD در این نورون‌ها را موجب گردید. پرورش حیوانات در تاریکی کامل طی ۴۵ روز ابتدایی زندگی آنها، با این اثر مهاری ملاتونین بر تشکیل LTP ، مقابله کرد (۱۶۳).

Archive of SID

www.SID.ir

۴. الکل

امروزه در جوامع بشری مصرف الکل به عنوان یک نوشیدنی رو به افزایش است و تحقیقات نشان می‌دهد عوارض مصرف الکل، عقب ماندگی در رشد قبل و پس از تولد، اختلال در سیستم عصبی مرکزی، ناتوانایی‌های شناختی و مشکلات یادگیری است (۱۶۶، ۱۶۷). تعدادی از مطالعات، هیپوکامپ را به عنوان محل هدف برای اعمال اثرات تراتوژن الکل معرفی کرده‌اند (۱۶۸، ۱۶۹). بدین‌سان، وجود گزارش‌هایی مبتنی بر اختلالات یادگیری و حافظه فضایی (۱۷۲-۱۷۰) می‌تواند بر پایه اثرات تراتوژنیک الکل روی ناحیه هیپوکامپ باشد. ما نیز در مطالعه‌ای نشان دادیم که مصرف الکل در یک دوره بحرانی در دوران بارداری موش‌های صحرایی موجب اختلال در عملکرد و کاهش یادگیری در فرزندان آنها می‌شود (۱۷۳، ۱۷۴).

اثرات الکل بر شکل‌پذیری سیناپسی شناخته شده است. طبق گزارش، مصرف الکل طی یک روند وابسته به دوز، باعث تضعیف شکل‌پذیری سیناپسی در نورون‌های استریاتوم پشتی میانی- محل اصلی درگیر در یادگیری پاداشی (Reward-Guided Learning) - شده و حتی دوزهای بالا تر الکل (۵۰ میلی مول) باعث القا شدن LTD می‌شود (۱۷۵). در مطالعات دیگر آثار مخرب الکل بر تشکیل LTP در نواحی مختلف مغزی، به خصوص در ناحیه هیپوکامپ نیز نشان داده شده است (۱۷۶، ۱۷۷). با این همه بیرنس و همکارانش بر این عقیده‌اند که مصرف روزانه ۳ گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن الکل طی روزهای ۴۵ تا ۶۲ بارداری خوکچه هندی، نه تنها بر عملکرد فرزندان ۴۰ و ۸۰ روزه آنها در ماز آبی موریس تاثیری ندارد، بلکه مانع از تشکیل LTP در ناحیه CA1 آنها نیز نمی‌شود (۱۷۸).

۵. وازوپرسین

وازوپرسین یا هورمون روزه داری توسط سلول‌های درشت هسته سوپرااپتیک و پاراونتریکولر هیپوتالاموس ساخته شده، سپس از طریق اکسون همان نورون‌ها وارد هیپوفیز پشتی می‌شود. در نهایت با ورود به جریان خون به انجام اعمال شناخته شده خود -تنظیم دفع آب از کلیه‌ها، تنظیم قطر عروق، تنظیم دریافت آب و تشنگی- می‌پردازد (۱۷۹). حضور دو گیرنده این هورمون، یعنی Avpr1a و Avpr1b در مغز نشان داده شده است ولی هنوز شاهدی مبنی بر حضور Avpr2 در مغز وجود ندارد (۱۸۰). هم‌چنین مطالعات اتورادیوگرافی بیان می‌دارد که Avpr1a و Avpr1b در هیپوکامپ پراکنده شده اند (۱۸۱، ۱۸۲).

آثار این هورمون بر فرآیند یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی بارها مورد بررسی قرار گرفته است؛ اگرچه اهمیت این هورمون در تثبیت حافظه های تشکیل شده موثر می‌باشد، اما نقش آن در فراخوانی حافظه‌ها به مراتب مهم و اساسی‌تر است (۱۸۳، ۱۸۴). نشان داده شده است آنالوگ صناعی هورمون (AVP4-9) باعث تقویت حافظه کاری موش‌ها در ماز شعاعی می‌شود (۱۸۵). تزریق زیرجلدی این آنالوگ نیز به بهبود حافظه مرجع (Reference Memory) کمک می‌کند (۱۸۶). اما نکته جالب اینکه طبق نظر انگلمن و همکارانش تزریق وازوپرسین به داخل سپتوم، به وضوح یادگیری فضایی در ماز آبی موریس را تحت تاثیر منفی خود قرار می‌دهد (۱۸۷). این در حالی است که با توجه به گزارش اخیر، موش‌های تراریخته که گیرنده Avpr1b در مغز آنها بیان نمی‌شود، دچار اختلال در ماز موریس نمی‌گردد (۱۸۸).

از اولین گزارش‌های موجود در زمینه نقش این هورمون در شکل‌پذیری سیناپسی، می‌توان گزارش واندن‌هاف و همکارانش در سال ۱۹۸۹ را ذکر کرد که وازوپرسین باعث پایدار شدن LTP در برش‌های تهیه شده از سپتوم کناری می‌شود (۱۸۹). هم‌چنین وازوپرسین بر اثرات مهاری آلومینیوم روی LTP موثر بوده و باعث تقویت آن شده است (۱۹۰). تقویت آشکار شکل‌پذیری سیناپسی در ناحیه شکنج دندانه‌ای، به دنبال تزریق داخل بطن مغزی ۱ میکروگرم وازوپرسین نیز نشان داده شده است (۱۹۱). بر خلاف وجود گزارش‌های فوق، گروهی از محققین بر این عقیده‌اند که تجویز ۱۰ نانومول از این هورمون، برای برش‌های تهیه شده از هیپوکامپ موش صحرایی، باعث مهار LTP در هر دو جایگاه CA1 و CA3 می‌شود (۱۹۲).

۶. کورتیکواستروئیدها

به دلیل افزایش روزافزون انواع استرس در زندگی بشر متمدن، بررسی نقش کورتیکواستروییدها (کورتیزول) بر حافظه و یادگیری از اهمیت خاصی برخوردار شده است. تشکیلات هیپوکامپ بیشترین تراکم حضور گیرنده‌های کورتیکواستروئیدی در مغز پستانداران را نشان می‌دهد (۱۹۳). تغییرات سطوح پلاسمایی این هورمون‌ها می‌تواند بر حافظه و یادگیری موثر واقع شود. برش‌های مغزی تهیه شده از موش‌هایی که قبلا در معرض استرس قرار گرفته‌اند، توانایی تشکیل LTP در مدارهای هیپوکامپ را از دست می‌دهند (۱۹۴). همین‌طور برخی مطالعات درون تنی (*In vivo*) بر این یافته تاکید می‌کنند (۱۹۵و، ۱۹۶). علاوه بر این استرس می‌تواند باعث القا شدن LTD در ناحیه CA1 هیپوکامپ شود (۱۹۷). اثرات کورتیکواستروئیدها بر شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به دوز می‌باشد. بدین نحوکه دوزهای بالا باعث مهار LTP شده، درحالی که دوزهای پایین به تقویت LTP می‌پردازد (۱۹۸، ۱۹۹). وارد شدن استرس به مادران باردار، می‌تواند بر فعالیت‌های شناختی نوزادان تاثیرگذار باشد. طبق گزارش اخیر علاوه بر اینکه فرزندان این موش‌ها دچار اختلال در یادگیری فضایی هستند، LTP نیز در مغز آنها القا نمی‌شود. اما نکته جالب اینکه تجویز دوز بالای کورتیکواسترون، باعث بهبود LTP در این فرزندان می‌شود (۲۰۰).

در توافق با موارد ذکر شده لوئین بیان می دارد که مقادیر زیاد کورتیکواسترون، یادگیری در ماز شعاعی را مهار می‌کند (۲۰۱). همچنین تجویز کورتیکواستروید (دگزامتازون) برای موش‌های باردار، باعث کاهش واضح یادگیری فضایی و عدم توانایی تشکیل LTP در هیپوکامپ فرزندان آنها می‌شود (۲۰۲). گزارش دیگر حاکی از این مطلب است که مواجه شدن موش‌های صحرایی با محیط استرس‌زا و به دنبال آن بالارفتن کورتیکواسترون پلاسمایی آنها، موجب اختلال در یادگیری آنها می‌شود (۲۰۳). هم‌چنین مواجه شدن موش‌های صحرایی با امواج رادیویی نیز، باعث بالارفتن کورتیکواسترون در پلاسمای آنها و ایجاد نقص در یادگیری فضایی می‌شود (۲۰۴).

نتیجه گیری

تنها با مراجعه به پایگاه الکترونیکی بخش پزشکی کتابخانه

Archive of SID

www.SID.ir

ملی ایالات متحده، مشاهده می‌شود از سال ۱۹۷۳ میلادی که برای اولین بار لومو و گاردنر مدوین به تشریح پدیده تقویت دراز مدت پرداخته‌اند (۸)، تاکنون افزون بر ۸۳۰۰ مقاله تحقیقی و مروری در این زمینه، در پایگاه اطلاعاتی PubMed ایندکس شده است. گروه‌های مختلف تحقیقاتی در دانشگاه‌های سرتاسر جهان در تلاشند تا با بررسی وجوه و ابعاد این پدیده، از مقیاس‌های سلولی و مولکولی تا شاخصه‌های رفتاری موجود زنده، این فرضیه را اثبات کنند که آیا تقویت دراز مدت، مکانیسمی است که به صورت طبیعی و دور از هرگونه مداخله خارجی، به دنبال یادگیری و در جهت تثبیت حافظه در مغز پستانداران صورت می‌پذیرد یا خیر؟! در این مقاله مروری پس از معرفی حافظه و یادگیری و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در LTP سعی کردیم تلاش‌های محققین در این زمینه را در سه بخش بررسی نماییم.

همان گونه که از مطالعه بخش "بررسی یادگیری و LTP در نقاط مختلف مغزی" بر می‌آید، شواهد بسیار زیاد حاکی از آن است که همواره در مسیرهای درگیر در انواع مختلف یادگیری و تشکیل حافظه‌های آگاهانه و ناآگاهانه، القای LTP امری شدنی است. به عنوان مثال از یک طرف بیان گردیده است که مدارهای درونی هیپوکامپ در موش صحرایی، درگیر یادگیری فضایی و به دنبال آن تشکیل حافظه فضایی هستند و از طرف دیگر تمامی بخش‌های مختلف مدارهای درونی هیپوکامپ، قابلیت پذیرش LTP را دارند. نتایج بسیاری از مطالعات تاکید می‌کند که شکل‌پذیری سیناپسی – به خصوص تقویت دراز مدت – و یادگیری از واسطه‌های سلولی و مولکولی مشابهی بهره می‌برند. به عنوان مثال حضور و فعالیت گیرنده‌های NMDA برای حداقل یک نوع LTP (وابسته به NMDA) و یک نوع یادگیری (فضایی) الزامی است. مهار آنزیم ERK، مانع از تشکیل LTP در مدارهای هیپوکامپ شده و علاوه بر آن فعال شدن این آنزیم لازمه یادگیری فضایی و احترازی است. حضور و فعالیت BDNF از یک طرف، لازمه تقویت و پایداری فعالیت ERK در هیپوکامپ و در نتیجه بیان LTP است و از طرف دیگر، حضور آن برای یادگیری فضایی و احترازی وابسته به هیپوکامپ ضروری می‌باشد. با این همه، اولا همان طور که در متن به برخی موارد اشاره شد، وجود گزارش‌های ضد و نقیض و گاه کاملا مخالف با حقایق ذکر شده، غیرقابل انکار است. ثانیا همه انواع مختلف LTP و یادگیری، از واسطه و گیرنده‌های مشترک و مشابه استفاده نمی‌کنند. به علاوه ممکن است یک نوع یادگیری یا یک نوع LTP در نقطه‌ای از مغز، احتیاج به واسطه‌ای خاص داشته باشد و در نقطه‌ای دیگر، بدون حضور آن واسطه، یادگیری صورت گرفته و LTP تشکیل شود.

در بخش نهایی مقاله، اگرچه اکثریت گزارش‌های موجود از اثرات مشابه هورمون‌ها و مواد مطرح شده در این بخش، بر یادگیری و LTP حکایت دارند، اما ثبت آثار مخالف و متضاد نیز کاملا پیداست. برای مثال بیشتر دانشمندان گزارش می‌دهند که لپتین باعث تقویت یادگیری و LTP می‌شود در حالی که یک گروه از محققین به صراحت بیان می‌دارند که هورمون مذکور، نه تنها LTP را تقویت نمی‌کند، بلکه موجب تولید LTD در هیپوکامپ می‌شود. نقش مثبت وازوپرسین در بهبود یادگیری و تشکیل LTP، طی مطالعات زیادی تائید شده که اثرات منفی آن بر یادگیری و شکل‌پذیری سیناپس نیز گزارش شده است. اگر چه اثر مثبت ملاتونین بر بهبود اختلالات یادگیری و حافظه فضایی در گزارش‌های متعددی ذکر شده است اما نتایج مطالعات گروه‌های تحقیقاتی دیگر بیان می‌دارد که ملاتونین LTP را درنقاط مختلف مغزی مهار می‌کند و این واقعیات می‌تواند خط بطلان پررنگی بر فرضیه "تقویت دراز مدت، مکانیسم یادگیری" باشد.

به هر حال با وجود تلاش‌های بسیار زیاد گروه‌های مختلف تحقیقاتی و پیشرفت‌های شگرف علوم سلولی و مولکولی به نظر می‌رسد هنوز راه زیادی تا اثبات این فرضیه باقی مانده است. شاید دور از انتظار نباشد که با بررسی این نظریه از راه برهان پیشین؛ یعنی کمک کردن به بهبود یادگیری با القای LTP در مدارهای مختلف درگیر در حداقل یک نوع یادگیری، بتوان در آینده‌ای نه چندان دور با قاطعیت به این پرسش پاسخ داد که آیا تقویت دراز مدت، مکانیسم حافظه و یادگیری است؛ بله یا خیر؟!!

References

1. Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. Annu Rev Neurosci. 1988; 11: 423-453.
2. Hebb DO. Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory. New York: John Wiley; 1949.
3. Lømo T. The discovery of long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003; 358(1432): 617-620.
4. Kandel ER. Learning and Memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Principles of Neural Science, 4th Ed. New York: McGrew-Hill; 2000.
5. Lavenex P, Amaral DG. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. Hippocampus. 2000; 10: 420-430.
6. Lavenex P, Banta Lavenex P, Amaral DG. Postnatal development of the primate hippocampal formation.Dev Neurosci. 2007; 29(1-2): 179-192.
7. Bliss T, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol. 1973; 232 (2): 331-356.
8. Bliss T, Gardner-Medwin A. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaestetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol (Lond). 1973; 232(2): 357-374.
9. Douglas R, Goddard G. Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. Brain Res. 1975; 86(2): 205-215.
10. Andersen P. A prelude to long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003; 358(1432): 613-615.
11. Lynch M. Long-term potentiation and memory. Physiol Rev. 2004; 84(1): 87-136.
12. Malenka R, Bear M. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron. 2004; 44(1): 5-21.
13. Komatsu Y. Age-dependent long-term potentia-

Archive of SID

www.SID.ir

tion of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. J Neurosci. 1994; 14: 6488-6499.
14. Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long term potentiation. Brain Res. 1986; 368: 347-350.
15. Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. Brain Res. 1988; 438: 331-334.
16. Diamond DM, Dunwiddie TV, Rose GM. Characteristics of hippocampal primed burst potentiation in vitro and in the awake rat. J Neurosci. 1988; 8: 4079-4088.
17. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. Nature. 1986; 319: 774-776.
18. Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, Ledoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis for fear conditioning. Learn Mem. 2001; 8: 229-242.
19. Stephens DN, Duka T. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008; 7: 1098-1013.
20. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998; 20: 445-468.
21. McLelland JL, McNaughton BL, O'Reily RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocrtex: Insight from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev. 1995; 102: 419-457.
22. Sweatt J. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. Learn Mem. 1999; 6(5): 399-416.
23. Malinow R. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003; 358(1432): 707-714.
24. Huang XF, Koutcherov I, Lin S, Wang HQ, Storlien L. Localization of leptin receptor mRNA expression in mouse brain. Neuroreport. 1996; 7(15-17): 2635-2638.
25. Emptage N, Reid C, Fine A, Bliss T. Optical quantal analysis reveals a presynaptic component of LTP at hippocampal Schaffer-associational synapses. Neuron. 2003; 38(5): 797-804.
26. Jia P, Yin J, Hu D, Zhou Z. Retrograde adaptive resonance theory based on the role of nitric oxide in long-term potentiation. J Comput Neurosci. 2007; 23(1): 129-141.
27. Hawkins RD, Son H, Arancio O. Nitric oxide as a retrograde messenger during long-term potentiation in hippocampus. Prog Brain Res. 1998; 118: 155-172.
28. Zakharenko S, Patterson S, Dragatsis I, Zeitlin S, Siegelbaum S, Kandel E, Morozov A. Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. Neuron. 2003; 39(6): 975-990.
29. Bon CL, Garthwaite J. On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. J Neurosci. 2003; 23(5): 1941-1948.
30. Frey U, Frey S, Schollmeier F, Krug M. Influence of Actinomycin D, a RNA synthesis inhibitor, on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. J Physiol. 1998; 490: 703-711.
31. Frey U, Krug M, Reymann K, Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. Brain Res. 1988; 452(1-2): 57-65.
32. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. Trends in Neurosci. 2007; 30(4): 167-175.
33. Kelleher R, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. Neuron. 2004; 44(1): 59-73.
34. Serrano P, Yao Y, Sacktor T. Persistent phosphorylation by protein kinase Mzeta maintains late-phase long-term potentiation. J Neurosci. 2005; 25(8); 1979-1984.
35. Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D, Wallace E, Fenton A, Sacktor T, Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. Science. 2006; 313(5790): 1141-1144.
36. Kang H, Schuman E. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. Science. 1996; 273(5280): 1402-1406.
37. Steward O, Worley P. A cellular mechanism for targeting newly synthesized mRNAs to synaptic sites on dendrites. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(13): 7062-7068.
38. Steward O, Wallace CS, Lyford GL, Worley PF. Synaptic activation causes the mRNA for the IEG Arc to localize selectively near activated postsynaptic sites on dendrites. Neuron. 1998; 21(4): 741-751.
39. Kaech S, Parmar H, Roelandse M, Bornmann C, Matus A. Cytoskeletal microdifferentiation: a mechanism for organizing morphological plasticity in dendrites. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(13):7086-7092.
40. Ferguson GD, Wang H, Herschman HR, Storm DR. Altered hippocampal short-term plasticity and associative memory in synaptotagmin IV (-/-) mice. Hippocampus. 2004; 14(8): 964-974.
41. Powell CM, Schoch S, Monteggia L, Barrot M, Matos MF, Feldmann N, et al. The presynaptic active zone protein RIM1alpha is critical for normal learning and memory. Neuron. 2004; 42(1): 143-153.
42. Squire L. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychol Rev. 1992; 99(2): 195-231.
43. Scoville RM, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957; 20: 11-21.
44. O'Keefe J. A review of the hippocampal place cells. Prog Neurobiol. 1979; 13: 419-439.
45. Teng E, Squire LR. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. Nature. 1999; 400: 675-677.
46. Yukie M. Connections between the medial temporal cortex and the CA1 subfield of the hippocampal formation in the Japanese monkey (Macaca fuscata). J Comp Neurol. 2000; 423: 282-298.
47. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat Rev Neurosci. 2005; 6: 877-888.

Archive of SID

www.SID.ir

48. Salami M, Noureddini M, Rashidi AA, Aghanouri Z. The effect of light deprivation on rat spatial memory. Physiology & Pharmacology Journal. 2004; 1(8): 83-92.
49. Saucier DM, Green SM, Leason J, Macfadden A, Bell S, Elias LJ. Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? Behav Neurosci. 2002; 116: 403-410.
50. Salami M. Light deprivation-related changes of strategy selection in the radial arm maze. Physiol Res. 2007; 56(1): 123-128.
51. Salami M, Aghanouri Z, Noureddini M, Rashidi A. Early dark rearing influences spatial performances in the radial arm maze. J Med Sci, 2008 (In Press).
52. Salami M, Rowan MJ. Dose dependent effect of Memantine on long-term potentiation in the CA1 area of the Hippocampus. Yakhteh. 2006; 29(8): 17-22.
53. Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. Nature. 1995; 375: 400-404.
54. Cammarota M, Bernabeu R, Levi DE, Stein M, Izquierdo I, Medina JH. Learning-specific, time-dependent increases in hippocampal Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II activity and AMPA GluR1 subunit immunoreactivity. Eur J Neurosci. 1998; 10: 2664-2669.
55. Gooney MA, Shaw K, Kelly A, O'Mara SM, Lynch MA. Long-term potentiation and spatial learning are associated with increased phosphorylation of TrkB and extracellular signal regulated kinase (ERK) in dentate gyrus: evidence for a role for brain derived neurotrophic factor. Behav Neurosci. 2002; 116: 455-463.
56. Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. J Physiol. 1983; 334: 33-46.
57. Tanner DC, Qiu S, Bolognani F, Partridge LD, Weeber EJ, Perrone-Bizzozero NI. Alterations in mossy fiber physiology and GAP-43 expression and function in transgenic mice overexpressing HuD. Hippocampus. 2008; 18(8): 814-823.
58. Kwon HB, Castillo PE. Long-term potentiation selectively expressed by NMDA receptors at hippocampal mossy fiber synapses. Neuron. 2008; 57(1): 108-120.
59. Balschun D, Manahan-Vaughan D, Wagner T, Behnisch T, Reymann KG, Wetzel W. A specific role for group I mGluRs in hippocampal LTP and hippocampus-dependent spatial learning. Learn Mem. 1999; 6: 138-152.
60. Sanderson DJ, Good MA, Seeburg PH, Sprengel R, Rawlins JN, Bannerman DM. The role of the GluR-A (GluR1) AMPA receptor subunit in learning and memory. Prog Brain Res. 2008; 169: 159-178.
61. Izquierdo I, Cammarota M, Da Silva WC, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, et al. The evidence for hippocampal long-term potentiation as a basis of memory for simple tasks. An Acad Bras Cienc. 2008; 80(1): 115-127.
62. Whitlock J, Heynen A, Shuler M, Bear M. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science. 2006; 313(5790): 1093-1097.
63. Fathollahi Y, Salami M. The role of N-methyl-D-aspartate receptors in synaptic plasticity of rat visual cortex in vitro: effect of sensory experience. Neurosci Lett. 2001; 306(3): 149-152.
64. Salami M, Fathollahi Y. Do Ca^{2+} channels share NMDA receptors in plasticity of synaptic transmission in the rat visual cortex? Neuroreport. 2000; 11(17): 3887-3891.
65. Bear MF, Rittenhouse CD. Molecular basis for induction of ocular dominance plasticity. J Neurobiol. 1999; 41: 83-91.
66. Salami M, Fathollahi Y, Semnanian S, Atapour N. Differential effect of dark rearing on long-term potentiation induced by layer IV and white matter stimulation in rat visual cortex. Neurosci Res. 2000; 38(4): 349-356.
67. Salami M, Fathollahi Y, Esteky H, Motamedi F, Atapour N. Effects of ketamine on synaptic transmission and long-term potentiation in layer II/III of rat visual cortex in vitro. Eur J Pharmacol. 2000; 390(3); 287-293.
68. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. J Neurosci. 2001; 21: 9801-9813.
69. Clugnet MC, Ledoux JE, Morrison SF. Unit responses evoked in the amygdala and striatum by electrical stimulation of the medial geniculate body. J Neurosci. 1990; 10: 1055-1061.
70. Rogan MT, Staubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. Nature. 1997; 390: 604-607.
71. Nader K, Schafe GE, Ledoux JE. The labile nature of consolidation theory. Nat Rev Neurosci. 2000; 1: 216-219.
72. Shamsizadeh A, Sheibani V, Arabzadeh S, Afarinesh MR, Farazifard R, Noorbakhsh SM, et al. Single whisker experience started on postnatal days 0, 5 or 8 changes temporal characteristics of response integration in layers IV and V of rat barrel cortex neurons. Brain Res Bull. 2007; 74: 29-36.
73. Feldman DE, Nicoll RA, Malenka RC. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses. J Neurobiol. 1999; 41: 92-101.
74. Schlagger BL, Fox K, O'Leary DD. Postsynaptic control of plasticity on developing somatosensory cortex. Nature. 1993; 364: 623-626.
75. Balleine BW, Dickinson A. The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. J Neurosci. 2000: 20; 8954-8964.
76. Futatsugi A, Kato K, Ogura H, Li ST, Nagata E, Kuwajima G, et al. Facilitation of NMDAR independent LTP and spatial learning in mutant mice lacking ryanodine receptor type 3. Neuron. 1999; 24: 701-713.
77. Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex. Neurosci Res. 1994; 21: 1-11.
78. Morris RG, Schenk F, Tweedie F, Jarrard LE. Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. Eur J Neurosci. 1990; 2: 1016-1028.
79. Commins S, Gigg J, Anderson M, O'Mara SM. In-

Archive of SID
www.SID.ir

teraction between paired-pulse facilitation and long-term potentiation in the projection from hippocampal area CA1 to the subiculum. Neuroreport. 1998; 9: 4109-4113.
80. Kokaia M. Long-term potentiation of single subicular neurons in mice. Hippocampus. 2000; 10: 684–692
81. Sharp PE, Green C. Spatial correlates of firing patterns of single cells in the subiculum of the freely moving rat. J Neurosci. 1994; 14: 2339-2356.
82. Doyere V, Burette F, Negro CR, Laroche S. Long-term potentiation of hippocampal afferents and efferents to prefrontal cortex: implications for associative learning. Neuropsychologia. 1993; 31: 1031-1053.
83. Laroche S, Davis S, Jay TM. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. Hippocampus. 2000; 10: 438-446.
84. Jay TM, Burette F, Laroche S. Plasticity of the hippocampal-prefrontal cortex synapses. J Physiol Paris. 1996; 90: 361-366.
85. Errington ML, Lynch MA, Bliss TV. Long-term potentiation in the dentate gyrus: induction and increased glutamate release are blocked by D(-)aminophosphonovalerate. Neuroscience. 1987; 20: 279-284.
86. Kauer JA, Malenka RC, Nicoll RA. NMDA application potentiates synaptic transmission in the hippocampus. Nature. 1988; 334: 250-252.
87. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. Cell. 1996; 87: 1327-1338.
88. Kiyama Y, Manabe T, Sakimura K, Kawakami F, Mori H, Mishina M. Increased thresholds for long-term potentiation and contextual learning in mice lacking the NMDA-type glutamate receptor epsilon1 subunit. J Neurosci. 1998; 18: 6704-6712.
89. Sakimura K, Kutsuwasle T, Ho I, Manabe T, Takayama C, Kushiya E, et al. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor_subunit. Nature. 1995; 373; 151-155.
90. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature. 1994; 401: 63-69.
91. Bannerman DM, Good MA, Butcher SP, Ramsay M, Morris RG. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. Nature. 1995; 378: 182-186.
92. McGuinness N, Anwyl R, Rowan M. Trans-ACPD enhances long-term potentiation in the hippocampus. Eur J Pharmacol. 1991; 197: 231-232.
93. Manahan-Vaughan D, Reymann KG. 1S,3R-ACPD dose dependently induces a slow onset potentiation in the dentate gyrus in vivo. Eur J Pharmacol. 1995; 294: 497-503.
94. Riedel G, Manahan-Vaughan D, Kozikowski AP, Reymann KG. Metabotropic glutamate receptor agonist trans-azetidine-2,4-dicarboxylic acid facilitates maintenance of LTP in the dentate gyrus in vivo. Neuropharmacology. 1995; 34: 1107-1109.
95. Lu YM, Jia Z, Janus C, Henderson JT, Gerlai R, Wojtowicz M, et al. Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. J Neurosci. 1997; 17: 5196-5205.
96. Baskys A, Gerlai R, Pekhletski J, Roder JC, Hampson DR. Physiological and behavioral studies of mice lacking type 4 mGluRs. Neuropharmacology. 1996; 35: 194-199.
97. Aiba A, Chen C, Herrup K, Rosenmund C, Stevens CF, Tonegawa S. Reduced hippocampal long-term potentiation and context-specific deficit in associative learning in mGluR1 mutant mice. Cell, 1994; 79: 365-375.
98. Bianchin M, Da Silva RC, Schmitz PK, Medina JH, Izquierdo I. Memory of inhibitory avoidance in the rat is regulated by glutamate metabotropic receptors in the hippocampus. Behav Pharmacol. 1994; 5: 356-359.
99. Jia ZP, Agopyan N, Miu P, Xiong Z, Henderson J, Gerlai R, et al. Enhanced LTP in mice deficient in the AMPA receptor, GluR2. Neuron. 1996; 17: 945- 956.
100. Morales M, Goda Y. Nomadic AMPA receptors and LTP. Neuron. 1999; 23; 431-434.
101. Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R. Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. Cell, 2001; 105; 331-343.
102. Cammarota M, Bernabeu R, Izquierdo I, Medina JH. Reversible changes in hippocampal 3H-AMPA binding following inhibitory avoidance training in the rat. Neurobiol Learn Mem. 1996; 66: 85-88.
103. Fink CC, Meyer T. Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. Curr Opin Neurobiol. 2002; 12: 293-299.
104. Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA, et al. An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. Nature. 1989; 340; 554-557.
105. Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science. 1992; 257: 206-211.
106. Ouyang Y, Kantor D, Harris KM, Schuman EM, Kennedy MB. Visualization of the distribution of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase II after tetanic stimulation in the CA1 area of the hippocampus. J Neurosci. 1997; 17: 5416-5427.
107. Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, Silva AJ. Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. Science. 1998; 279: 870-873.
108. Frankland PW, O'Brien C, Ohno M, Kirkwood A, Silva AJ. Alpha-CaMKII-dependent plasticity in the cortex is required for permanent memory. Nature. 2001; 411: 309-313.
109. McGahon B, Maguire C, Kelly A, Lynch MA. Activation of p42 mitogen-activated protein kinase by arachidonic acid and trans-1-amino-cyclopentyl-1,3-dicarboxylate impacts on long-term potentiation in the dentate gyrus in the rat: analysis of age-related changes. Neuroscience. 1999; 90: 1167-1175.
110. English JD, Sweatt JD. A requirement for the

Archive of SID
www.SID.ir

mitogen activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. J Biol Chem. 1997; 272: 19103-19116.
111. Impey S, Obrietan K, Wong ST, Poser S, Yano S, Wayman G, et al. Cross talk between ERK and PKA is required for Ca2+ stimulation of CREB-dependent transcription and ERK nuclear translocation. Neuron. 1998; 21: 869-883.
112. Jones M, French PJ, Bliss TV, Rosenblum K. Molecular mechanisms of long-term potentiation in the insular cortex in vivo. J Neurosci. 1999; 19: RC36-
113. Akirav I, Sandi C, Richter-Levin G. Differential activation of hippocampus and amygdala following spatial learning under stress. Eur J Neurosci. 2002; 14: 719-725.
114. Rosenblum K, Futter M, Jones M, Hulme EC, Bliss TVP. Erk I/II regulation by the muscarinic acetylcholine receptors in neurons. J Neurosci. 2000; 20: 977-985.
115. Blum S, Moore AN, Adams F, Dash PK. A mitogen-activated protein kinase cascade in the CA1/CA2 subfield of the dorsal hippocampus is essential for long-term spatial memory. J Neurosci. 1999; 19: 3535-3544.
116. Selcher JC, Atkins CM, Trzaskos JM, Paylor R, Sweatt JD. A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning. Learn Mem. 1999; 6: 478-490.
117. Adams JP, Sweatt JD. Molecular psychology: roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2002; 42: 135-163.
118. Atkins CM, Selcher JC, Petraitis JJ, Trzaskos JM, Sweatt JD. The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. Nat Neurosci. 1998; 1: 602-609.
119. Walz R, Roesler R, Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Rodrigues C, et al. Time dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into cortical and limbic structures. Neurobiol Learn Mem. 2000; 73: 11-20.
120. Ying SW, Futter M, Rosenblum K, Webber MJ, Hunt SP, Bliss TV, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces long-term potentiation in intact adult hippocampus: requirement for ERK activation coupled to CREB and upregulation of Arc synthesis. J Neurosci. 2002; 22: 1532-1540.
121. Hummler E, Cole TJ, Blendy JA, Ganss R, Aguzzi A, Schmid W, et al. Targeted mutation of the CREB gene: compensation within the CREB/ATF family of transcription factors. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91: 5647-5651.
122. Cordon-Cardo C, Tapley P, Jing S, Nandure V, O'Rourke E, Lamballe F, et al. The trk tyrosine protein kinase mediates the mitogenic properties of nerve growth factor and neurotrophin-3. Cell. 1991; 66: 173-183.
123. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. Nature. 1996; 381: 706-709.
124. Messaoudi E, Bardsen K, Srebro B, Bramham CR. Acute intrahippocampal infusion of BDNF induces lasting potentiation of synaptic transmission in the rat dentate gyrus. J Neurophysiol. 1998; 79: 496-499.
125. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. Neuron. 1996; 16: 1137-1145.
126. Ma YL, Wang HL, Wu HC, Wei CL, Lee EH. Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. Neuroscience. 1998; 82: 957-967.
127. McGauran AM, Moore JB, Madsen D, Barry D, O'Dea S, Mahon BP, et al. A possible role for protein synthesis, extracellular signal-regulated kinase, and brain-derived neurotrophic factor in long-term spatial memory retention in the water maze. Behav Neurosci. 2008; 122(4): 805-815.
128. Almli CR, Levy TJ, Han BH, Shah AR, Giddday JM, Holtzman DM. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. Exp Neurol. 2000; 166: 99-114.
129. Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. Brain Res. 1998; 812: 200-208.
130. Harvey J, Solovyova N, Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. Prog Lipid Res.2006; 45(5): 369-378.
131. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. FEBS Lett. 1996; 387(2-3): 113-116.
132. Huang Y, Kandel ER. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. Learn Mem. 1994; 1(1): 74-82.
133. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. Neuroscience. 2002; 113(3): 607-615.
134. Erhardt E, Zibetti LC, Godinho JM, Bacchieri B, Barros HT. Behavioral changes induced by cocaine in mice are modified by a hyperlipidic diet or recombinant leptin. Braz J Med Biol Res. 2006; 39(12): 1625-1635.
135. Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, Oomura Y. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. Peptides. 2004; 25(6): 991-996.
136. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. Peptides. 2006; 27(6): 1420-1425.
137. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. J Neurosci. 2001; 21(24): RC186.
138. Irving AJ, Wallace L, Durakoglugil D, Harvey J. Leptin enhances NR2B-mediated N-methyl-D-aspartate responses via a mitogen-activated protein ki-

Archive of SID

www.SID.ir

nase-dependent process in cerebellar granule cells. Neuroscience. 2006; 138(4): 1137-1148.
139. Durakoglugil M, Irving AJ, Harvey J. Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. J Neurochem. 2005; 95(2): 396-405.
140. Diaz Brinton R, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Finch CE, Morgan TE, et al. Progesterone Receptors: Form and Function in Brain. Front Neuroendocrinol. 2008; 29(2): 313-339.
141. Singh M, Meyer E, Millard W, Simpkins J. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague–Dawley rats. Brain Res. 1994; 644(2): 305-312.
142. O'Neal M, Means L, Poole M, Hamm R. Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. Psychoneuroendocrinology. 1996; 21(1): 51-65.
143. Markowska AL, Savonenko AV. Effectiveness of estrogen replacement in restoration of cognitive function after long term estrogen withdrawal in aging rats. J Neurosci. 2002; 22(24): 10985-10995.
144. Teyler TJ, Vardaris RM, Lewis D, Rawitch AB. Gonadal steroids: Effect on excitability of hippocampal pyramidal cells. Science. 1980; 209: 1017-1019.
145. Wong M, Moss RL. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. J Neurosci. 1992; 12: 3217-3225.
146. Ito KI, Skinkle KL, Hicks TP. Age-dependent, steroid-specific effects of oestrogen on long-term potentiation in rat hippocampal slices. J Physiol. 1999; 515: 209-220.
147. Edwards HE, Errps T, Carlen PLJ, MacLusky N. Progestin receptors mediate progesterone suppression of epileptiform activity in tetanized hippocampal slices in vitro. Neuroscience. 2000; 101: 895-906.
148. Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. Endocrinology. 2002; 143: 205-212
149. Johnson AE, Audigier S, Rossi F, Jard S, Tribollet E. Localization and characterization of vasopressin binding sites in the rat brain using an iodinated linear AVP antagonist. Brain Res. 1993; 622; 9-16.
150. Silvers JM, Tokunaga S, Berry RB, White AM, Matthews DB. Impairments in spatial learning and memory: ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus. Brain Res Brain Res Rev. 2003; 43: 275-284.
151. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Prog Neurobiol. 2008; 85: 335-353.
152. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rat. Eur J Pharmacol. 2006; 537: 106-110.
153. Baydas G, Yasar A, Tuzcu M. Comparison of the impact of melatonin on chronic ethanol-induced learning and memory impairment between young and aged rats. J Pineal Res. 2005; 39: 346-352.
154. Baydas G, Ozveren F, Akdemir I. Learning and memory deficits in rats induced by chronic thinner exposure are reversed by melatonin. J Pineal Res. 2005; 39: 50-56.
155. Baydas G, Ozer M, Yasar A. Melatonin improves learning and memory performances impaired by hyperhomocysteinemia in rats. Brain Res. 2005; 1046: 187-194.
156. Devan BD, Goad EH, Petri HL. Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. Neurobiol Learn Mem. 2001; 75: 51-62.
157. ShenY, Wei W, Yang J. Improvement of melatonin on learning and memory impairment induced by amyloid β-peptide 25-35 in elder rats. Acta Pharmacol Sin. 2001; 22: 797-808.
158. Ozdemir D, Tugyan K, Uysal N. Protective effect of melatonin against head trauma-induced hippocampal damage and spatial memory deficits in immature rats. Neurosci Lett. 2005; 385: 234-239.
159. Noseda R, Hernandez A, Valladares L. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic Potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. Neurosci Lett. 2004; 36; 41-44.
160. Soto-moyano R, Burgos H, Flores F. Melatonin administration impairs visuo-spatial performance and inhibits neocortical long-term potentiation. Pharmacol Biochem behave. 2006; 85: 408-414.
161. El-sherif Y, Tesoriero J, Hogan MV, Wieroszko A. Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. J Neurosci Res. 2003; 72: 454-460.
162. Fukunaga K, Horikawa K, Shibata S. Ca2+/ Caslmodulin-dependent protein kinase II-Long term potentiation in the rat Suprachiasmatic nucleus and its inhibition by melatonin. J Neurosci Res. 2002; 70: 799-807.
163. Talaei Zavareh SA, Sheibani V, Salami M. Interaction of light deprivation and melatonin on LTP induction in CA1 area of rat's hippocampus. Feyz. 2007; 3(11): 36-44.
164. Argyriou A, Prast H, Philippu A. Melatonin facilitates short term memory. Eur J Pharmacol. 1998; 349: 159-162.
165. El-sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieroszko A. Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: Comparative studies on different strains of mice. Brain Res. 2002; 945: 191-201.
166. West JR, Goodlett CR. Teratogenic effects of alcohol on brain development. Ann Med. 1990; 22: 319-325.
167. Hall JL, Church MW, Berman RF. Radial arm maze deficits in rats exposed to alcohol during midgestation. Psychobiol. 1993; 22: 181-185.
168. Berman RF, Hannigan JH. Effects of prenatal alcohol exposure on the hippocampus: spatial behavior, electrophysiology, and neuroanatomy. Hippocampus. 2000; 10: 94-101.
169. Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res. 1998; 22: 304-312.
170. Tomlinson D, Wilce P, Bedi KS. Spatial learning

Archive of SID

www.SID.ir

ability of rats following differing levels of exposure to alcohol during early postnatal life. Physiol Behav. 1998; 63(2); 205-210.
171. Arendt T, Allen Y, Sinden J, Schugens MM, Marchbanks RM, Lantos PL, et al. Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits. Nature. 1988; 332: 448-450.
172. Goodlett CR, Peterson SD. Sex differences in vulnerability to developmental spatial learning deficits induced by limited binge alcohol exposure in neonatal rats. Neurobiol Learn Mem. 1995; 64: 265-275.
173. Salami M, Aghanouri Z, Rashidi A, Keshavarz M. Prenatal alcohol exposure and dysfunction of hippocampal formation in cognition. I J Repr Med. 2004; 2(2): 43-50.
174. Salami M, Anvari M. Deleterious effect of ethanol on spatial learning and memory. Feyz. 2006; 3(10): 9-15.
175. Yin HH, Park BS, Adermark L, Lovinger DM. Ethanol reverses the direction of long-term synaptic plasticity in the dorsomedial striatum. Eur J Neurosci. 2007; 25: 3226-3232.
176. Izumi Y, Nagashima K, Murayama K, Zorumski CF. Acute effects of ethanol on hippocampal long-term potentiation and long-term depression are mediated by different mechanisms. Neuroscience. 2005; 136: 509-517.
177. Schummers J, Bentz S, Browning MD. Ethanol's inhibition of LTP may not be mediated solely via direct effects on the NMDA receptor. Alcohol Clin Exp Res. 1997; 21: 404-408.
178. Byrnes ML, Richardson DP, Brien JF, Reynolds JN, Dringenberg HC. Spatial acquisition in the Morris water maze and hippocampal long-term potentiation in the adult guinea pig following brain growth spurt-prenatal ethanol exposure. Neurotoxicol Teratol. 2004; 26: 543-551.
179. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young III WS. Vasopressin: Behavioral roles of an ''original'' neuropeptide. Prog Neurobiol. 2008; 84: 1-24.
180. Foletta VC, Brown FD, Young 3rd WS. Cloning of rat ARHGAP4/C1, a RhoGAP family member expressed in the nervous system that colocalizes with the Golgi complex and microtubules. Brain Res Mol Brain Res. 2002; 107; 65-79.
181. Johansson IM, Birzniece V, Lindblad C, Olsson T, Backstrom T. Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze. Brain Res. 2002; 934: 125-131.
182. Hernando F, Schoots O, Lolait SJ, Burbach JP. Immunohistochemical localization of the vasopressin V1b receptor in the rat brain and pituitary gland: anatomical support for its involvement in the central effects of vasopressin. Endocrinology. 2001; 142: 1659-1668.
183. Alescio-Lautier B, Paban V, Soumireu-Mourat B. Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin. Eur J Pharmacol. 2000; 405: 63-72.
184. Gulpinar MA, Yegen BC. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress. Curr Protein Pept Sci. 2004; 5: 457-473.
185. Dietrich A, Allen JD. Vasopressin and memory: The vasopressin analogue AVP4-9 enhances working memory as well as reference memory in the radial arm maze. Behav Brain Res. 1997; 87: 195-200.
186. Vawter MP, De Wied D, Van Ree JM. Vasopressin fragment, AVP-(4-8), improves long-term and short-term memory in the hole board search task. Neuropeptides.1997; 31: 489-494.
187. Engelmann M, Bures J, Landgraf R. Vasopressin administration via microdialysis into the septum interferes with the acquisition of spatial memory in rats. Neurosci Lett. 1992; 142: 69-72.
188. Egashira N, Tanoue A, Higashihara F, Mishima K, Fukue Y. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze. Neurosci Lett. 2004; 356: 195-198.
189. Van Den Hooff P, Urban IJ, de Wied J. Vasopressin maintains long-term potentiation in rat lateral septum slices. Brain Res. 1989; 2(29):181-186.
190. Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ. Vasopressin reverses aluminum-induced impairment of synaptic plasticity in the rat dentate gyrus in vivo. Brain Res. 2001; 899: 193-200.
191. Dubrovsky B, Tatarinov A, Gijsbers K, Harris J, Tsiodras A. Effects of arginine-vasopressin (AVP) on long-term potentiation in intact anesthetized rats. Brain Res Bull. 2003; 59(6): 467-472.
192. Sakurai E, Maeda T, Kaneko S, Akaike A, Satoh M. Inhibition by [Arg8]-Vasopressin of long term potentiation in guinea pig hippocampal slice. Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 103-105.
193. McEwen BS. Corticosteroids and hippocampal plasticity. Ann NY Acad Sci. 1994; 746: 134-144.
194. Shors TJ, Levine S, Thompson RF. Effect of adrenalectomy and demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. Neuroendocrinology. 1990; 51: 70-75.
195. Yarom O, Maroun M, Richter-Levin G. Exposure to forced swim stress alters local circuit activity and plasticity in the dentate gyrus of the hippocampus. Neural Plast. 2008; 2008: 194097.
196. Vereker E, O'Donnell E, Lynch A, Kelly A, Nolan Y, Lynch MA. Evidence that interleukin-1beta and reactive oxygen species production play a pivotal role in stress-induced impairment of LTP in the rat dentate gyrus. Eur J Neurosci. 2001; 14: 1809-1819.
197. Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 4750-4753.
198. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. Nat Rev Neurosci. 2002; 3: 453-462.
199. Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM. Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. Behav Neurosci. 1996; 110: 661-672.
200. Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, de Kloet ER, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. J Neurosci. 2008; 28(23): 6037-6045.
201. Luine VN. Steroid hormone influences on spa-

Archive of SID

www.SID.ir

tial memory. Ann NY Acad Sci. 1994; 743: 201-211.
202. Noorlander CW, Visser GH, Ramakers GM, Nikkels PG, de Graan PN. Prenatal corticosteroid exposure affects hippocampal plasticity and reduces lifespan. Dev Neurobiol. 2008; 68(2): 237-246.
203. Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. Hippocampus. 1999; 9: 542-552.
204. Li M, Wang Y, Zhang Y, Zhou Z, Yu Z. Elevation of plasma corticosterone levels and hippocampal glucocorticoid receptor translocation in rats: a potential mechanism for cognition impairment following chronic low-power-density microwave exposure. J Radiat Res (Tokyo). 2008; 49(2): 163-170.

Archive of SID

www.SID.ir

Review Article

Long Term Potentiation as a Mechanism for Learning and Memory

Sayyed Alireza Talaei Zavareh, M.Sc.[1], Gholamali Hamidi, Ph.D.[1, 2], Mahmoud Salami, Ph.D.[1, 2*]

1. Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
2. Physiology and Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

** Corresponding Address: P.O.Box: 87155, Physiology and Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran*
Email: Salami-m@kaums.ac.ir

Received: 23/Sep/2008, Accepted: 11/Nov/2008

Abstract

Since the 1970s when long term potentiation (LTP) was introduced to the scientific world; several studies have been devoted to determining whether this phenomenon is naturally a basic mechanism of learning and memory in mammalian brains. However, plenty of evidence confirms that a) LTP is inducible in the circuits involved in learning and memory; b) common receptors and intracellular cascades are recruited in both memory and synaptic plasticity and c) LTP and memory are similarly affected by many parameters such as: ligands, environmental signals, history of neuronal activity. Despite this, contradictory reports exist which oppose the similarities between LTP and memory. In this paper we briefly introduce learning, memory and LTP, and argue relevant factors that possibly connect them. Ultimately, current considerations lead one to conclude that the time is too early to judge clearly if LTP is a real mechanism of learning and memory.

Keywords: Long Term Potentiation, Learning, Memory

Yakhteh Medical Journal, Vol 11, No 2, Summer 2009, Pages: 88-105

Archive of SID

www.SID.ir