مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۲۸/هفته دوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۰

اثر تکاملی محرومیت از نور بر القای تقویت درازمدت (LTP) در نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ موش صحرایی

سید علیرضا طلایی[۱]، سید مجتبی بنی طباء بیدگلی[۲]، سعیده داوری[۳]، دکتر محمود سلامی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: علاوه بر فعالیت ذاتی نورون‌ها، سیگنال‌های حسی در دوران بحرانی تکامل مغز اثر شگرفی در ساختار و عملکرد مغز دارند. در این مطالعه اثر تکاملی محرومیت از نور بر روی پدیده‌ی تقویت پاسخ‌های میدانی ثبت شده از ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی نر در دو گروه روشنایی (LR یا Light reared) و تاریکی (DR یا Dark reared) قرار گرفتند. حیوانات LR از بدو تولد تا لحظه‌ی آزمایش در شرایط معمول حیوانخانه و موش‌های DR در شرایط تاریکی کامل قرار گرفتند. سپس حیوانات هر گروه به ۳ زیر گروه ۲، ۶ و ۱۰ هفته (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. با تحریک مسیر پریفورنت، پاسخ‌های میدانی نورون‌ها در ناحیه‌ی CA1 برای مدت ۳۰ دقیقه ثبت گردید. سپس تحریک تتانیک اعمال شد و آزمایش به مدت ۱۲۰ دقیقه‌ی دیگر ادامه یافت.

یافته‌ها: همزمان با افزایش سن، از اندازه‌ی پاسخ‌های پایه‌ی حیوانات LR کاسته و بر اندازه‌ی پاسخ‌های حیوانات DR افزوده شد. همچنین، اگرچه محرومیت از بینایی مانع از القای تقویت درازمدت (LTP یا Long-term potentiation) در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ نشد، اما از میزان تقویت آن کاست و با افزایش سن نیز در هر دو گروه حیوانات از اندازه‌ی پاسخ بعد از القای LTP کاسته شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تغییر در تجربه‌ی بینایی از طریق تغییر در فعالیت نورترانسمیترهای مغزی باعث ایجاد اختلال در فعالیت نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ قبل و بعد از القای LTP می‌شود.

واژگان کلیدی: تقویت درازمدت، هیپوکامپ، محرومیت از نور، موش صحرایی

ارجاع: طلایی سید علیرضا، بنی طباء بیدگلی سید مجتبی، داوری سعیده، سلامی محمود. **اثر تکاملی محرومیت از نور بر القای تقویت درازمدت (LTP) در نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ موش صحرایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۸): ۲۴۶-۲۳۷

مقدمه

دوره‌ی بحرانی تکامل مغز یک محدوده‌ی زمانی در اوان زندگی است (۱) که در آن، علاوه بر فرآیندهای وابسته به فعالیت ژن‌ها، تجربیات حاصل از برخورد با محیط نیز نقش مهمی در شکل‌گیری ارتباطات سیناپسی دارد (۲). نتایج برخی تحقیقات نشان می‌دهد که ایجاد تغییر در پیام‌های رسیده از محیط اطراف به دستگاه‌های حسی پستاندار در دوره‌ی بحرانی تکامل مغز، چه به صورت تقویت این پیام‌ها و چه به صورت حذف آن‌ها، باعث ایجاد تغییر در

۱- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۳- کارشناس، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۴- استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمود سلامی
Email: salami-m@kaums.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

نحوه‌ی شکل‌گیری و فعالیت ارتباطات سیناپسی می‌شود (۳). اکثر تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی دوره‌ی بحرانی تکامل مغز پستانداران مربوط به بررسی آثار محرومیت از بینایی در این دوره، بر ساختار و عملکرد قشر بینایی است (۴). برای مثال، سلامی و همکاران نشان دادند که محرومیت از بینایی باعث ایجاد تغییر در فعالیت کانال‌های NMDA (N-methyl-D-aspartate) قشر بینایی موش صحرایی می‌شود و پاسخ نورون‌های این ناحیه نیز تغییر می‌یابد (۵). در اکثر پستانداران، بیشترین تعامل حسی با محیط از طریق بینایی برقرار می‌شود و ثابت گردیده است که بخشی از پیام‌های بینایی پس از پردازش در قشر اولیه‌ی بینایی به طور مستقیم (۶) یا غیرمستقیم (از طریق قشر انتورینال) (۷) به تشکیلات مستقر در لوب تمپورال میانی (هیپوکامپ) که درگیر در فرآیند تشکیل حافظه است، می‌رسند.

همانند قشرهای حسی، برای هیپوکامپ نیز یک دوره‌ی بحرانی تکامل در نظر گرفته می‌شود (۸)؛ نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که تغییر در تجربه‌ی حسی در دوران بحرانی تکامل هیپوکامپ، بر ساختار و عملکرد آن در دوران بلوغ مؤثر است (۹). Waters و همکاران نشان داده‌اند که تغییر در سیگنال‌های حسی رسیده از محیط اطراف موش صحرایی در دوره‌ی بحرانی تکامل مغز این حیوان، باعث ایجاد تغییر در پاسخ‌های نورن‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود (۸). طلایی و همکاران نیز بیان کرده‌اند که محرومیت از بینایی در دوران بحرانی تکامل مغز، اگرچه باعث تقویت پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود، اما باعث کاهش اندازه و پایداری تقویت درازمدت (Long-term potentiation یا LTP) در این نورون‌ها نیز می‌گردد (۱۰).

نقش هیپوکامپ در روندهای شکل‌گیری حافظه، کلیدی است و برای مراحل اولیه‌ی یادگیری به کارکرد آن نیاز حتمی وجود دارد؛ هرچند، در ذخیره‌ی طولانی مدت اطلاعات از اهمیت کمتری برخوردار است (۱۱). این که چگونه حافظه شکل می‌گیرد، هنوز نامعلوم است؛ اما تئوری‌های موجود بر اهمیت دو گونه‌ی شکل‌پذیری سیناپسی، شامل تقویت درازمدت (LTP) و تضعیف درازمدت (Long-term depression یا LTD)، در تشکیل حافظه تأکید می‌کند (۱۲). بر این اساس، تشکیل حافظه بر فعالیت مجموعه‌ای از آبشارهای مولکولی در نورون‌ها تکیه دارد که در نهایت، به تغییرات درازمدت در ساختمان و عمل سیناپس منجر می‌شود (۱۳). LTP پدیده‌ای است که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و به نظر می‌رسد منعکس کننده‌ی مکانیسم‌های سیناپسی در تشکیل حافظه باشد (۱۴). در واقع، LTP افزایش درازمدت در تقویت انتقال سیناپسی است که متعاقب فعالیت سیناپسی با فرکانس بالا ایجاد می‌شود و به عنوان یکی از روندهای سلولی مداخله کننده در ذخیره حافظه تلقی شده است (۱۵).

با توجه به این که بخشی از پیام‌های بینایی وارد تشکیلات هیپوکامپ می‌شود و مشخص شده است که پیام تغییر شکل یافته‌ی بینایی، علاوه بر ایجاد تغییر در ساختار و عملکرد قشر بینایی، هیپوکامپ را نیز دستخوش تغییر می‌کند، هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر دوره‌های مختلف محرومیت از بینایی بر القای LTP در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ موش صحرایی بود.

Archive of SID
www.SID.ir

روش‌ها

حیوانات

این مطالعه، به روش تجربی بر روی ۴۸ رأس موش صحرایی نر نژاد ویستار انجام گردید. در هر قفس، ۴ رأس حیوان نگهداری می‌شدند و حیوانات از نظر دسترسی به آب و مواد غذایی آزاد بودند. درجه‌ی حرارت محل نگهداری حیوانات، ۲ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت محیط، ۵ ± ۵۵ درصد بود. از نظر شرایط نوری، حیوانات به دو گروه اصلی روشنایی (Light reared یا LR)، که در شرایط طبیعی حیوان‌خانه، یعنی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی پرورش یافته بودند و گروه تاریکی (Dark reared یا DR)، که از بدو تولد تا لحظه‌ی آزمایش در تاریکی کامل (۲۴ ساعت) قرار داشتند، تقسیم شدند. در پایان، هر گروه اصلی به ۳ زیرگروه (n = ۸) تقسیم شد. حیوانات یکی از این زیرگروه‌ها در سن ۲ هفتگی (2WLR و 2WDR)، گروه دوم در سن ۶ هفتگی (6WLR و 6WDR) و گروه سوم در سن ۱۰ هفتگی (10WLR و 10WDR) بودند.

بیهوشی و جراحی

۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش، موش‌ها به آزمایشگاه منتقل و به واسطه‌ی تزریق داخل بطنی داروی اورتان (۱/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند (۱۰). با استفاده از رفلکس قرنیه و اعمال تحریک دردناک به پنجه‌ی پای حیوان، از بیهوشی کامل اطمینان حاصل شد. پس از ثابت نمودن سر حیوان در دستگاه استریوتاکس (Stoelting, USA)، با تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر محلول لیدوکایین ۱ درصد زیر پوست سر حیوان، بی‌حسی موضعی نیز ایجاد گشت. سپس، با استفاده از قیچی نوک‌تیز، پوست سر از ناحیه‌ی پشت گردن تا نزدیک بینی برداشته و تمامی بافت‌ها به طور کامل کنار زده شد تا جمجمه نمایان گردد.

تعیین محل کانول و الکترودها

پس از تعیین نواحی برگما، لامبدا و خط وسط روی جمجمه، محل قرارگیری الکترودها به وسیله‌ی اطلس Stereotaxic (۱۶) مشخص شد. الکترود تحریکی ۸ میلی‌متر پشت برگما و ۴ میلی‌متر در جهت جانبی خط وسط قرار گرفت. در نقطه‌ای که ۴/۲ میلی‌متر پشت برگما و ۲ میلی‌متر دورتر از خط وسط بود، الکترود ثبات مستقر شد. سپس، با دقت و توسط یک مته‌ی دندان‌پزشکی، محل‌های علامت‌گذاری شده سوراخ شد.

الکترودگذاری

هر دو الکترود مورد استفاده، دوقطبی و از جنس استیل زنگ‌نزن با پوشش تفلون و قطر ۰/۰۰۵ اینچ (A-M Systems, USA) بود. الکترود تحریکی ۲/۴ میلی‌متر از سطح سخت‌شامه پایین برده شد تا به اکسون نورون‌های ناحیه‌ی انتورینال کورتکس میانی برسد. الکترود ثبات نیز با فواصل ۱۰ میکرونی و با دقت حدود ۲/۲ میلی‌متر زیر سخت‌شامه برده شد تا به دندریت نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ برسد. محل صحیح الکترودها با روش الکتروفیزیولوژیکی ردیابی شد. پس از قرار گرفتن الکترودها در محل اختصاصی و برای اطمینان بیشتر، با اعمال پالس‌های تحریکی زوج (Paired pulse) صحت محل الکترود مورد بررسی قرار گرفت. بلندتر بودن حداقل ۲۰ درصدی دامنه‌ی دومین پاسخ نسبت به دامنه‌ی پاسخ اول، نشان از درستی محل قرارگیری الکترودهای پایداری و تحریکی داشت (۱۰).

تحریک و ثبت

در پاسخ به تحریک نورون‌های انتورینال کورتکس،

Archive of SID
www.SID.ir

پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی (EPSP یا Excitatory post synaptic potential) ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ ابتدا توسط آمپلی‌فایر (WSI, A3308, Iran) تقویت شد و سپس، با ورود به Data Acquisition Board (AD Instruments, Australia) تبدیل به داده‌های رقومی شد و در پایان ثبت گردید. پس از حدود ۳۰ دقیقه ثبت اولیه‌ی پاسخ‌ها و زمانی که دامنه‌ی پاسخ با شدت تحریک ثابت بدون تغییر می‌ماند، منحنی Input/output رسم شد. شدتی از تحریک الکتریکی که در آن، ۶۰ درصد حداکثر دامنه‌ی پاسخ به دست می‌آمد، به عنوان شدت تحریک برای ادامه‌ی روند آزمایش و نیز برای اعمال تحریک تتانیک انتخاب شد. تحریکات با فرکانس ۰/۱ هرتز، مدت ۱۰۰ میلیونیم ثانیه و با تأخیر ۵ هزارم ثانیه اعمال گردید و سپس، به مدت ۳۰ دقیقه EPSP ثبت شد. برای القای LTP در مدار نورونی مورد آزمایش، تحریک تتانیک با فرکانس بالا (HFS یا High frequency stimulation) اعمال شد. الگوی این تحریک شامل ۱۰ قطار با فرکانس ۲۰۰ هرتز و فاصله‌ی ۲ هزارم ثانیه بود (۱۰). مدت زمان هر پالس تحریکی نیز ۰/۱ هزارم ثانیه بود. پس از تحریک تتانیک، روند تحریک و ثبت به مدت ۲ ساعت ادامه یافت. از نرم‌افزار Scope for Windows ساخت شرکت PowerLab برای پدیده‌های تحریک و ثبت و نیز تجزیه و تحلیل پاسخ‌ها استفاده شد.

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل نتایج، درصد تغییر دامنه‌ی پاسخ‌ها بر حسب میلی‌ولت، قبل و بعد از دریافت دارو و بعد از اعمال تحریک تتانیک مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار وقوع LTP، حداقل ۲۰ درصد افزایش در دامنه‌ی پاسخ‌ها پس از تحریک تتانیک بود. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) دوطرفه به همراه آزمون Tukey آنالیز شد و $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، اثر دوره‌های مختلف محرومیت از بینایی بر پاسخ‌های پایه‌ی نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و نیز القای LTP در این پاسخ‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد که اختلاف بین دامنه‌ی همه‌ی گروه‌ها قبل و بعد از القای LTP معنی‌دار بود ($F_{23, 4776} = ۱۷۱/۲۱۵$ ؛$P < ۰/۰۰۰۱$).

پاسخ‌های پایه‌ی ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ

حیوانات LR: بررسی fEPSP (field EPSP)های ثبت شده در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ در پاسخ به تحریک مسیر پرفورنت نشان داد که میانگین دامنه‌ی پاسخ‌ها در گروه 2WLR برابر ۰/۰۲ ± ۱/۱۴ میلی‌ولت و در گروه 6WLR به میزان ۰/۰۳ ± ۱/۱۵ میلی‌ولت بود. این در حالی بود، که میانگین دامنه‌ی پاسخ‌ها در گروه 10WLR با یک کاهش ۸/۳۸ درصدی به ۰/۰۲ ± ۱/۰۵میلی‌ولت رسید. نتایج پس‌آزمون Bonferroni بیانگر آن بود که اگرچه اختلاف دامنه‌ی بین دو گروه 2WLR و 6WLR معنی‌دار نبود، ولی در مقایسه‌ی گروه 10WLR با دو گروه دیگر، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۰۱$ در هر دو مقایسه).

حیوانات DR: بر خلاف حیوانات LR، بررسی fEPSPهای ثبت شده در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ

Archive of SID
www.SID.ir

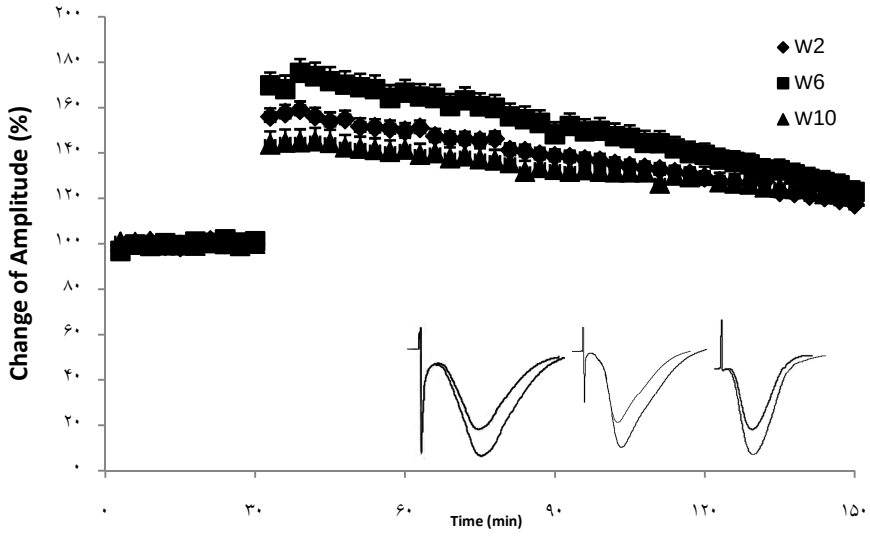
حیوانات DR هم‌زمان با پیشرفت سن، روند افزایشی نشان داد. میانگین دامنه‌ی پاسخ‌ها در گروه 2WDR به میزان ۰/۰۱ ± ۱/۲۱ میلی‌ولت بود و به ترتیب به ۰/۰۲ ± ۱/۲۸ و ۰/۰۱ ± ۱/۳۸میلی‌ولت در گروه‌های 6WDR و 10WDR رسید؛ بدین نحو که، دامنه‌ی پاسخ‌های پایه در گروه 10WDR نسبت به حیوانات 2WDR افزایش ۱۳/۹۱ درصدی داشت. نتایج پس‌آزمون Bonferroni نشان داد که اختلاف دامنه‌ی بین همه‌ی گروه‌ها معنی‌دار است (P < ۰/۰۰۰۱ در هر سه مقایسه).

القای LTP در fEPSPهای ثبت شده از ناحیه ی CA1 هیپوکامپ

سی دقیقه پس از انجام ثبت پایه، با اعمال تحریک تتانیک، LTP در مدار مسیر پرفورنت به ناحیه‌ی CA1 القا شد و سپس، ثبت به مدت ۲ ساعت دیگر ادامه یافت.

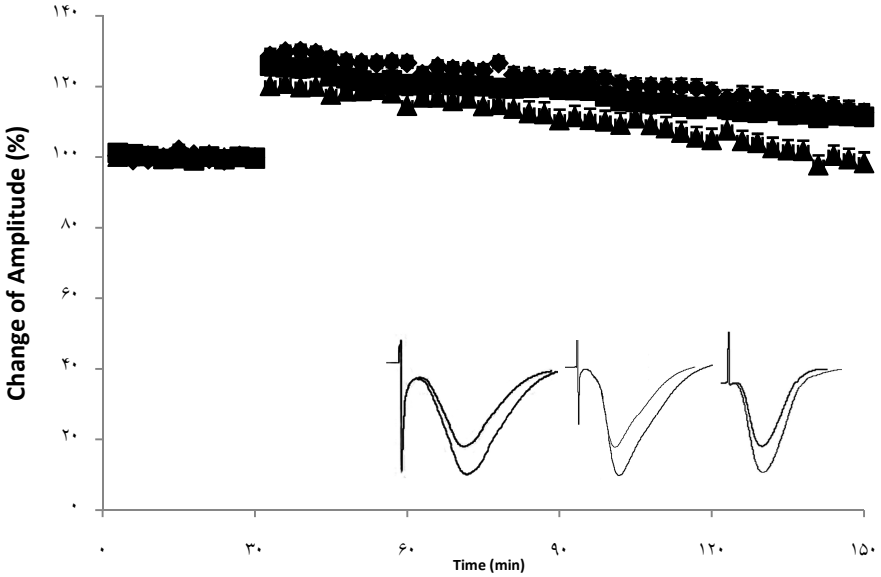
حیوانات LR: القای LTP منجر به افزایش قابل توجهی در دامنه‌ی fEPSPها گردید؛ به طوری که، اختلاف بین قبل و بعد از القای LTP در همه‌ی گروه‌ها معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۰۱ در هر سه مقایسه). همان گونه که در شکل شماره‌ی ۱ نیز مشخص است، بیشترین میزان افزایش دامنه بعد از اعمال تحریک تتانیک، ابتدا در حیوانات گروه 2WLR (۴/۰۷ ± ۴۱/۲۴ درصد افزایش) و سپس در گروه‌های 6WLR (۵/۱۱ ± ۳۳/۱۹ درصد افزایش) و 10WLR (۲/۱۷ ± ۲۵/۴۸ درصد افزایش) دیده شد؛ اختلاف بین دامنه‌ی پاسخ‌ها بعد از القای LTP نیز در بین همه‌ی گروه‌ها معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۰۱ در هر سه مقایسه).

حیوانات DR: القای LTP در مسیر پرفورنت به CA1 حیوانات DR نیز منجر به افزایش قابل توجهی در دامنه‌ی fEPSPها گردید؛ به طوری که، اختلاف بین قبل و بعد از القای LTP در همه‌ی گروه‌ها معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۰۱ در هر سه مقایسه).



شکل ۱. القای Long-term potentiation (LTP) در field Excitatory post synaptic potential (fEPSP)های ثبت شده از هیپوکامپ موش‌های تیمار شده با روشنایی (LR)
اختلاف بین دامنه‌ی پاسخ‌ها بعد از القای LTP در همه‌ی گروه‌ها با P < ۰۰۰۱ معنی‌دار بود.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲. القای Long-term potentiation (LTP) در field Excitatory post synaptic potential (fEPSP)های ثبت شده از هیپوکامپ موش‌های تیمار شده با تاریکی (DR)
اگرچه اختلاف بین دامنه‌ی پاسخ‌ها بعد از القای LTP بین گروه‌های 2WDR و 6WDR معنی‌دار نبود، ولی اختلاف بین گروه 10WDR و دو گروه دیگر با P < ۰/۰۰۰۱ معنی‌دار بود.

نکته‌ی قابل توجه این که، میزان افزایش در همه‌ی دامنه‌های پاسخ‌ها در مقایسه با حیوانات هم‌سن که در روشنایی پرورش یافته بودند، کمتر بود، به علاوه، سرعت کاهش دامنه نیز در این حیوانات بیشتر بود. همچنین، تعداد LTP القا شده در این حیوانات نسبت به موش‌های صحرایی LR کمتر بود.

بیشترین میزان افزایش دامنه بعد از اعمال تحریک تتانیک، ابتدا در حیوانات گروه 6WDR (۲/۸۹ ± ۲۱/۳۵ درصد افزایش) و سپس در گروه‌های 2WDR (۲/۷۱ ± ۱۹/۴۲ درصد افزایش) و 10WDR (۳/۰۲ ± ۱۴/۲۶ درصد افزایش) دیده شد (شکل ۲). اگرچه اختلاف بین دامنه‌ی پاسخ‌ها بعد از القای LTP بین گروه‌های 2WDR و 6WDR معنی‌دار نبود، ولی اختلاف بین گروه 10WDR و دو گروه دیگر معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۰۱). همچنین، نتایج آزمون آنالیز واریانس حاکی از آن بود که اندازه‌ی پاسخ‌ها بعد از القای LTP در حیوانات DR، در مقایسه با موش‌های صحرایی LR هم‌سن، کوچک‌تر بود.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که همزمان با افزایش سن، از دامنه‌ی پاسخ‌های پایه‌ی ثبت شده از ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ کاسته می‌شود؛ جالب این جاست که بر خلاف این موضوع، در حیوانات محروم شده از بینایی همزمان با افزایش سن بر اندازه‌ی پاسخ‌های پایه افزوده شد. همچنین، بر اساس نتایج تحقیق حاضر، با پیشرفت سن در هر دو گروه از دامنه‌ی پاسخ‌های ثبت شده بعد از القای LTP کاسته شد؛ هر چند، در مجموع میزان تقویت پاسخ‌ها بعد از القای LTP در حیوانات نگهداری شده در تاریکی در مقایسه با حیوانات تیمار شده با روشنایی کمتر بود.

Archive of SID
www.SID.ir

تعادل بین فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری تحریکی و مهاری به میزان قابل توجهی بر فعالیت همه‌ی نورون‌های مغز تأثیرگذار است. Morales و همکاران نشان داده‌اند که از ابتدای زندگی تا پایان دوره‌ی بحرانی تکامل مغز، میزان آوران‌های مهاری GABAergic (γ-aminobutyric acid–mediated) رسیده به لایه‌های ۲ و ۳ قشر بینایی موش صحرایی تا ۳ برابر افزایش پیدا می‌کند (۱۷). همچنین، بیان شده است که در ابتدای زندگی، میزان نسبت زیرواحد NR2A کانال NMDA به زیرواحد NR2B بالا است و این، خود عاملی برای کاهش میزان کینتیک کانال‌های NMDA می‌باشد (۱۳). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش مهار هم‌زمان با کاهش تحریک در طول افزایش سن در دوره‌ی بحرانی تکامل مغز می‌تواند علت کاسته شدن از اندازه‌ی پاسخ‌های پایه در حیوانات 10WLR نسبت به 2WLR باشد؛ اما در پاسخ به این سؤال که چرا میزان پاسخ پایه در حیوانات محروم از روشنایی از موش‌های صحرایی هم‌سن خود بیشتر بوده و با افزایش سن نیز بر اندازه‌ی پاسخ افزوده شده است، می‌توان علت را به نحوه‌ی ترشح و فعالیت هورمون ملاتونین (هورمون مترشحه از غده‌ی پینه‌آل) نسبت داد. ریتم ترشح این هورمون، به وضوح تحت تأثیر ریتم‌های Circadian است و تغییرات غلظت ملاتونین در گردش در طول شبانه‌روز یک سیگنال هورمونی تابع تغییرات نور در محیط اطراف حیوانات می باشد (۱۸). ملاتونین پس از ترشح، وارد مایع مغزی- نخاعی و خون شده، اثرات خود را از طریق گیرنده‌های غشایی به انجام می‌رساند (۱۹) که حضور آن‌ها در نواحی مختلف مغز پستانداران، به ویژه در هیپوکامپ (۲۰)، به اثبات رسیده است. نتایج تحقیقات دانشمندان حاکی از مؤثر بودن ملاتونین بر فعالیت نورون‌های نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی است. در تأیید نتایج حاصل از مطالعه‌ی ما، می‌توان به گزارش Musshoff و همکاران اشاره کرد که ملاتونین، باعث افزایش واضح دامنه‌ی پاسخ پتانسیل‌های پس‌سیناپسی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود (۲۰). گزارش Baydas و همکاران نیز بیان می‌دارد که اثر ملاتونین بر پاسخ‌های پایه‌ی نورون‌ها، تسهیلی است (۲۱).

اگرچه مطالعات انجام شده بر روی تأثیر تجربه‌ی بینایی بر پلاستیسیته‌ی سیناپسی در ناحیه‌ی هیپوکامپ اندک است (۸)، اما این مطالعات به وفور در ناحیه‌ی قشر بینایی انجام گردیده است (۴). نشان داده شده است که محرومیت از بینایی باعث مهار فعالیت آورانای GABAergic در قشر بینایی می‌شود (۱۷). همچنین، بیان شده است که پرورش موش‌های صحرایی در تاریکی مطلق باعث جلوگیری از تغییر نسبت زیرواحدهای کانال NMDA در این ناحیه می‌شود (۲۲). بدین ترتیب، می‌توان نتیجه گرفت که محرومیت از بینایی باعث کاهش مهار و افزایش تحریک در قشر بینایی می‌گرددو بدین سبب، اندازه‌ی پاسخ‌های پایه در قشر بینایی حیوانات تیمار شده با تاریکی افزایش می‌یابد (۲۳). به نظر می‌رسد، بررسی تأثیر تجربه‌ی بینایی بر فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری مهاری و تحریکی در هیپوکامپ نیز مشابه قشر بینایی باشد؛تأیید این مطلب، مطالعات بیشتری را می‌طلبد.

در این مطالعه، همزمان با افزایش سن، در هر دو گروه از میزان تقویت پاسخ‌ها بعد از القای LTP

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

کاسته شد و این میزان در حیوانات DR کمتر از موش‌های LR بود. به علاوه، تعداد کمتری از حیوانات DR بروز LTP را از خود نشان دادند. Zeng و همکاران نشان داده‌اند که با افزایش سن، از میزان تقویت پاسخ بعد از القای LTP در ناحیه‌ی CA1 کاسته می‌شود (۲۴). این دانشمندان، علت این مشاهده را در کاهش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor یا BDNF) هم‌زمان با افزایش سن می‌دانند (۲۴). Crair و Malenka نیز نشان داده‌اند که با افزایش سن، احتمال بروز LTP در محور تالاموکورتیکال کاهش می‌یابد و علت، در کاهش فعالیت کانال‌های NMDA است (۲۵).

افزایش تجربه‌ی حسی از طریق غنی سازی محیط زندگی (Environmental enrichment) موش‌های صحرایی باعث تقویت LTP در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌گردد (۲۶)؛ محرومیت از بینایی، حتی برای مدت یک هفته، نیز باعث کاهش فعالیت BDNF در این ناحیه می‌شود (۲۷)؛ این هر دو می‌توانند علتی بر کوچک‌تر بودن اندازه‌ی پاسخ‌های بعد از القا در حیوانات DR نسبت به LR باشند. در این میان، افزایش میزان ترشح ملاتونین در حیوانات DR و نقش مهاری آن بر القای LTP، که در تحقیقات مختلف به اثبات رسیده است، را نیز نباید نادیده گرفت؛ چرا که، Ozcan و همکاران گزارش کرده‌اند که ملاتونین القای LTP در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ برش‌های مغزی موش صحرایی را مهار می‌کند (۲۸). نتایج تحقیق Chaudhury و همکاران نیز مبنی بر کاهش LTP القا شده در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ موش در حضور ملاتونین است (۲۹).

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که تغییر در تجربه‌ی حسی بینایی طی یک روند وابسته به سن، از طریق تغییر در فعالیت نورترانسمیترهای تحریکی و مهاری مغز، و نیز برخی فاکتورهای تروفیک و هورمون ملاتونین، باعث ایجاد تغییر در فعالیت پایه‌ی سیناپسی و نیز نحوه‌ی القای تقویت درازمدت در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی عالی پژوهش علوم اعصاب در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به انجام رسیده و هزینه‌ی انجام آن، از طریق طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۹۰۲۱ به وسیله‌ی معاونت پژوهشی این دانشگاه تأمین گردیده است. نویسندگان مقاله، از همکاری‌های بی‌دریغ این معاونت، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

References

1. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat Rev Neurosci 2005; 6(11): 877-88.
2. Morishita H, Hensch TK. Critical period revisited: impact on vision. Curr Opin Neurobiol 2008; 18(1): 101-7.
3. Yang CB, Kiser PJ, Zheng YT, Varoqueaux F, Mower GD. Bidirectional regulation of Munc13-3 protein expression by age and dark rearing during the critical period in mouse visual cortex. Neuroscience 2007; 150(3): 603-8.
4. Hooks BM, Chen C. Critical periods in the

www.mui.ac.ir
Archive of SID
www.SID.ir

visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. Neuron 2007; 56(2): 312-26.
5. 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): 287-93.
6. 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(2): 282-98.
7. Lavenex P, Amaral DG. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. Hippocampus 2000; 10(4): 420-30.
8. Waters NS, Klintsova AY, Foster TC. Insensitivity of the hippocampus to environmental stimulation during postnatal development. J Neurosci 1997; 17(20): 7967-73.
9. Dhanushkodi A, Shetty AK. Is exposure to enriched environment beneficial for functional post-lesional recovery in temporal lobe epilepsy? Neurosci Biobehav Rev 2008; 32(4): 657-74.
10. Talaei SA, Sheibani V, Salami M. Light deprivation improves melatonin related suppression of hippocampal plasticity. Hippocampus 2010; 20(3): 447-55.
11. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat Rev Neurosci 2008; 9(3): 182-94.
12. Abraham WC, Williams JM. LTP maintenance and its protein synthesis-dependence. Neurobiol Learn Mem 2008; 89(3): 260-8.
13. Yashiro K, Philpot BD. Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. Neuropharmacology 2008; 55(7): 1081-94.
14. Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. Nat Neurosci 2003; 6(5): 526-31.
15. Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 2008; 9(11): 813-25.
16. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2007.
17. Morales B, Choi SY, Kirkwood A. Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. J Neurosci 2002; 22(18): 8084-90.
18. Chattoraj A, Liu T, Zhang LS, Huang Z, Borjigin J. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. Rev Endocr Metab Disord 2009; 10(4): 237-43.
19. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. Physiol Rev 1998; 78(3): 687-721.
20. Musshoff U, Riewenherm D, Berger E, Fauteck JD, Speckmann EJ. Melatonin receptors in rat hippocampus: molecular and functional investigations. Hippocampus 2002; 12(2): 165-73.
21. Baydas G, Ozer M, Yasar A, Tuzcu M, Koz ST. Melatonin improves learning and memory performances impaired by hyperhomocysteinemia in rats. Brain Res 2005; 1046(1-2): 187-94.
22. Yashiro K, Corlew R, Philpot BD. Visual deprivation modifies both presynaptic glutamate release and the composition of perisynaptic/extrasynaptic NMDA receptors in adult visual cortex. J Neurosci 2005; 25(50): 11684-92.
23. 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): 349-56.
24. Zeng Y, Tan M, Kohyama J, Sneddon M, Watson JB, Sun YE, et al. Epigenetic enhancement of BDNF signaling rescues synaptic plasticity in aging. J Neurosci 2011; 31(49): 17800-10.
25. Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. Nature 1995; 375(6529): 325-8.
26. Eckert MJ, Bilkey DK, Abraham WC. Altered plasticity in hippocampal CA1, but not dentate gyrus, following long-term environmental enrichment. J Neurophysiol 2010; 103(6): 3320-9.
27. Karpova NN, Rantamaki T, Di LA, Lindemann L, Hoener MC, Castren E. Darkness reduces BDNF expression in the visual cortex and induces repressive chromatin remodeling at the BDNF gene in both hippocampus and visual cortex. Cell Mol Neurobiol 2010; 30(7): 1117-23.
28. Ozcan M, Yilmaz B, Carpenter DO. Effects of melatonin on synaptic transmission and long-term potentiation in two areas of mouse hippocampus. Brain Res 2006; 1111(1): 90-4.
29. Chaudhury D, Wang LM, Colwell CS. Circadian regulation of hippocampal long-term potentiation. J Biol Rhythms 2005; 20(3): 225-36.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School
Received: 04.01.2013
Vol. 31, No. 228, 2nd Week, May 2013
Accepted: 28.02.2013

Developmental Effect of Dark Rearing on Long-Term Potentiation (LTP) Induction in CA1 Area of Hippocampus

Sayyed Alireza Talaei MSc[1], Sayyed Mojtaba Banitaba Bidgoli MSc[2], Saeideh Davari[2], Mahmoud Salami PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: In the critical period of brain development, in addition to natural function of neurons, the environmental signals strikingly affect the brain structure and function. In this study, the developmental effect of dark rearing on induction of long-term potentiation (LTP) in responses of neurons of CA1 area of hippocampus was evaluated.

Methods: This experimental study was carried out on 2 groups of male rats kept in a standard 12-hour light/dark condition (Light reared or LR) or a in complete darkness (Dark reared or DR) since birth through the study. Each group, in turn, was divided into 3 groups of 2, 6 and 10 weeks old subgroups (n = 8 for each). Stimulating the perforant path, field potentials were recorded in the CA1 area for 30 minutes. Then, the tetanic stimulation was applied to the Schaffer collaterals and the field potentials were pooled for 120 minutes post-tetanus.

Findings: While the response amplitude of the basic responses demonstrated an age-dependent decrease in the LR animals, it showed a substantial increase in the DR ones. Dark rearing declined the degree of potentiation in the tetanized responses; however, the post-tetanus recordings showed a significant LTP yet. The LTP induction was reduced in either LR or DR animals.

Conclusion: It seems that the visual experience modifications weaken both basic responses and LTP induction in neurons of CA1 area of hippocampus.

Keywords: Long-term potentiation, Hippocampus, Dark rearing, Rat

Citation: Talaei SA, Banitaba Bidgoli SM, Davari S, Salami M. **Developmental Effect of Dark Rearing on Long-Term Potentiation (LTP) Induction in CA1 Area of Hippocampus.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(228): 237-46

1- PhD Student, Physiology Research Center AND Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
2- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
3- Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Corresponding Author: Mahmoud Salami PhD, Email: salami-m@kaums.ac.ir

www.SID.ir