Original Article

Involvement of dorsal hippocampal beta-1 noradrenergic receptors in memory retrieval of rats

Fathinia K, Khajehpour L[*], Moazedi AA, Bemani-Lirgeshasi S

Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.

Received January 9, 2013; Accepted October 5, 2013

Abstract:

Background: Central beta-noradrenergic system plays an important role in the learning and memory processes. Dorsal hippocampus also has an overlapped distribution of beta-noradrenergic receptors. The aim of this study was to evaluate the possible role of the dorsal hippocampal beta-1 noradrenergic receptors in memory retrieval using a passive avoidance learning task.

Materials and Methods: This experimental study was performed on adult male Wistar rats (weight, 230±20gr). After anaesthetizing, the rats were cannulated into dorsal hippocampus using the stereotaxic surgery. After one week, passive avoidance memory was studied in two phases: training and testing with a 24h interval. The step-through latency to enter dark compartment and the time spent in this compartment was recorded for the evaluation of memory. All animals received drugs or saline, as intra- dorsal hippocampal microinjection, 30 min before testing.

Results: Pre-testing administration of dobutamine (1 μg/rat), a beta-1 noradrenergic receptor agonist, potentiated passive avoidance memory retrieval, while pre-testing injection of betaxolol (0.5μg/rat), a beta-1 noradrenergic receptor antagonist, inhibited passive avoidance memory retrieval. Also, the injection of ineffective and low doses of betaxolol (0.125 and 0.25 μg/rat) inhibited the effect of dobutamine on the memory retrieval.

Conclusion: It seems that beta-1 noradrenergic receptors of the dorsal hippocampus may mediate memory retrieval in a passive avoidance learning model.

Keywords: Beta-1 adrenergic receptors, Hippocampus, Memory

* **Corresponding Author.**
Email: khajehpour@scu.ac.ir
Tel: 0098 916 311 7462
Fax: 0098 611 333 1045

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2014; Vol. 17, No 6, Pages 582-589

Please cite this article as: Fathinia K, Khajehpour L, Moazedi AA, Bemani-Lirgeshasi S. Involvement of dorsal hippocampal beta-1 noradrenergic receptors in memory retrieval of rats. ***Feyz*** 2014; 17(6): 582-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

دخالت گیرنده های بتا-۱ آدرنرژیک هیپوکامپ پشتی در فراخوانی حافظه در موش صحرایی

کوثر فتحی نیا [۱]، لطف الله خواجه‌پور [۲*]، احمدعلی معاضدی [۳]، سارا بمانی لیرگشاسی [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: سیستم بتا-نورآدرنرژیک مرکزی نقش مهمی در فرآیندهای حافظه و یادگیری دارد. به‌علاوه، هیپوکامپ پشتی دارای توزیع فراوانی از گیرنده‌های بتای آدرنرژیک می‌باشد. در مطالعه حاضر نقش احتمالی گیرنده‌های بتا-۱ آدرنرژیک ناحیه هیپوکامپ پشتی در فراخوانی حافظه در یک مدل یادگیری احترازی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در تحقیق تجربی حاضر از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۲۰±۲۳۰ گرم) استفاده شد. پس از بیهوشی و با استفاده از روش جراحی استرئوتاکسیک کانول‌هایی در ناحیه هیپوکامپ پشتی موش‌ها تعبیه گردید. یک هفته بعد، حافظه احترازی غیرفعال طی دومرحله، آموزش و آزمون بلافاصله ۲۴ ساعت بررسی گردید. مدت زمان تأخیر در ورود به بخش تاریک دستگاه سنجش حافظه و هم‌چنین زمان سپری شده در این بخش برای ارزیابی حافظه، ثبت گردید. همه حیوانات سی دقیقه پیش از آزمون دارو یا سالین را به‌صورت ریز تزریق‌های درون هیپوکامپ پشتی دریافت نمودند.

نتایج: استعمال پیش از آزمون دوبوتامین (۱ میکروگرم/موش)، آگونیست گیرنده‌های بتا-۱نورآدرنرژیک، فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال را تقویت کرد، در حالی‌که تزریق بتاکسولول (۰/۵ میکروگرم/موش)، آنتاگونیست گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک، این نوع حافظه را مهار کرد. هم‌چنین، تزریق مقادیر کم و بی اثر بتاکسولول (۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ میکروگرم/موش) از اثردوبوتامین بر فراخوانی حافظه ممانعت کرد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این تحقیق به‌نظرمی‌رسد که گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک هیپوکامپ پشتی ممکن است فراخوانی حافظه را در مدل یادگیری احترازی غیرفعال میانجی‌گری کنند.

واژگان کلیدی: گیرنده‌های بتا-۱ آدرنرژیک، هیپوکامپ، حافظه

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ٦، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ۵۸۹-۵۸۲

مقدمه

یادگیری و حافظه از پیچیده‌ترین فرایندهای رفتاری می‌باشند [۱] که به‌وسیله تغییرات ایجاد شده در رفتار یک حیوان بعد از قرار گرفتن در معرض تجربیات ویژه سنجیده می‌شوند [۲]. یادگیری به فرآیند کسب اطلاعات جدید اطلاق می‌شود، درحالی‌که نگهداری آموخته‌ها حافظه نام دارد [۳]. مراحل مختلف شکل‌گیری حافظه شامل اکتساب، رمزگذاری، تثبیت، و فراخوانی می‌باشد و به عملکرد نواحی مختلف مغز وابسته است [۵،٤،۲].

هیپوکامپ بخشی از لوب گیجگاهی میانی و یک ساختار زیرقشری مغز است که در مجاورت بطن‌های جانبی قراردارد [٦]. هیپوکامپ از اجزای مهم سیستم لیمبیک است [۷] و دارای یک نقش مرکزی در تشکیل حافظه در مغز پستانداران می‌باشد [۸]. این ناحیه از مغز برای نگهداری و فراخوانی حافظه‌هایی که به زمینه‌های ارتباطی مربوط‌اند ضروری است [۹]. تخریب هیپوکامپ موجب آسیب دیدن حافظه و ایجاد فراموشی شده که میزان آن به شدت ضایعه و نواحی مختلف هیپوکامپی بستگی دارد [۱۰]. هیپوکامپ نقش مهمی در انعطاف‌پذیری سیناپسی و تقویت طولانی مدت (LTP)، که در فرآیندهای یادگیری و حافظه ضروری‌اند، دارد [۱۱،٦]. شواهد زیادی از دخالت هیپوکامپ در فراخوانی حافظه‌ها مانند حافظه فضایی [۱۱]، حافظه‌های طولانی مدت اخباری [۱۲] و یادگیری احترازی غیرفعال وجود دارد [۱٤،۱۳]. یادگیری احترازی یکی از انواع سنجش حافظه در حیوانات آزمایشگاهی است. آزمون‌های اجتنابی به دو صورت انجام می‌پذیرد: احترازی غیرفعال و احترازی فعال. در احترازی غیرفعال، حیوان باید از نشان دادن پاسخی که قبلا انجام داده است خودداری کند؛ مانند دست‌زدن به غذا یا آب، پایین آمدن از ارتفاع یا ورود به جای تاریک [۱۵]. مدل یادگیری

[۱] دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز

[۲] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز

[۳] استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز

[۴] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز

*** نشانی نویسنده مسئول:**

اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۶۳۱۱۷۴۶۲ **دورنویس:** ۰۶۱۱ ۳۳۳۱۰۴۵

پست الکترونیک: khajehpour@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۰/۲۰ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۷/۱۳

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

احترازی غیرفعال یکی از متداول‌ترین مدل‌های رفتاری برای ارزیابی تأثیر داروها بر فرآیندهای یادگیری و حافظه است [۳]. دستگاه‌های استپ داون و استپ ثرو به‌کرات در ارزیابی حافظه احترازی غیرفعال مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۵]. انواع مختلف یادگیری در موش بزرگ آزمایشگاهی وقایع بیوشیمیایی ویژه‌ای را در هیپوکامپ راه‌اندازی می‌کند که برای حفظ یادگیری لازم هستند. این وقایع به‌وسیله سیناپس‌های گاباارژیک، کولینرژیک و نورآدرنرژیک میانجی‌گری می‌شود و به مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک، وابسته است [۱٤]. مسیرهای نورآدرنرژیک که بخش عمده‌ای از آنها از لوکوس سرولئوس منشاء می‌شوند، نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای حافظه و یادگیری دارند. لوکوس سرولئوس، آمیگدال، هیپوکامپ و نئوکورتکس نواحی مهم مغز هستند که فرآیندهای شناختی را با واسطه گیرنده‌های نورآدرنرژیک تنظیم می‌کنند [۱۸-۱٦]. نوراپی‌نفرین توانایی زیادی در رها سازی نوروترانسمیترها و نوروپپتیدها از نورون‌های رابط در هیپوکامپ دارد [٦]. استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها در مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سیستم نورآدرنرژیک در شکل‌گیری حافظه نقش مهمی دارد [۱۹]. این سیستم دارای دو گروه گیرنده به‌نام آلفا و بتا نورآدرنرژیک می‌باشد [۲۰،۱۸،٦]. این گیرنده‌ها در نواحی مختلف مغز به‌ویژه نواحی درگیر با حافظه از قبیل آمیگدال و هیپوکامپ بیان می‌شوند. هیپوکامپ دارای توزیع فراوانی از گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک می‌باشد [۲۱،۲۰]. فعال‌سازی گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک توسط آگونیست‌ها در بخش‌های مختلف مغز از جمله آمیگدال و هیپوکامپ حافظه را در موش صحرایی افزایش داده است [۲۳،۲۲،۱۹،۱۱]. پیشنهاد شده است که اپی‌نفرین حافظه‌های ناشی از حالات هیجانی و احساسی را از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک تعدیل می‌کند [۲٦-۲۳]. یافته‌های پیشین نقش گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک را در اثرات سودمند ورزش بر یادگیری و حافظه نشان داده‌اند [۱۰]. پروپرانولول، آنتاگونیست گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک، مرحله اکتساب را در حافظه فضایی ماز Y شکل تخریب می‌کند [۱۹]. هم‌چنین مسیر پیام‌رسانی بتا- نورآدرنرژیک برای فراخوانی حافظه میان‌مدت ضروری است [۱۱]. گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک در ناحیه هیپوکامپ پشتی در تنظیم LTP تضعیف طولانی مدت (LTD) و شکل‌پذیری سیناپسی دخالت دارند [۲۸،۲۷،۲٤،۱۱]. باتوجه به اینکه ناحیه هیپوکامپ دارای توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک می‌باشد در این تحقیق دخالت گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک هیپوکامپ پشتی در حافظه احترازی غیرفعال در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در تحقیق حاضر ۷۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی از جنس نر، بالغ و از نژاد ویستار (تهیه شده از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز) به وزن ۲۵±۲۲۵ گرم استفاده شد. این حیوانات در محل خانه حیوانات با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعته تاریکی‌روشنایی به‌صورت گروه‌های چهارتایی در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. همه حیوانات به آب و غذای کافی (به‌جز در هنگام بیهوشی، جراحی و آزمایش‌های رفتاری) دسترسی حیوانات داشتند. آزمایش‌های رفتاری در دوره روشنایی و در محدوده ساعت ۸-۱٤ انجام می‌شد و هر حیوان یک‌بار برای انجام آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت.

جراحی کانول گذاری و تزریق: بعد از بیهوشی کامل که با تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) انجام می‌گرفت، کانول‌های راهنما با روش جراحی استرئوتاکسی به‌صورت دوطرفه در ناحیه هیپوکامپ پشتی کاشته می‌شد. مختصات این ناحیه بر اساس اطلس پاکسینوس-واتسون [۲۹] به این صورت است: از نقطه برگما ۳ میلی‌متر به سمت عقب، ۲ میلی‌متر به سمت راست و چپ و ۲/۸ میلی‌متر از سطح جمجمه به درون مغز. کانول‌ها در درون جمجمه با سیمان دندان‌پزشکی تثبیت می‌گردید. پس از دوره بهبودی هفت روزه حیوانات برای انجام تزریقات و آزمایش‌های رفتاری به آزمایشگاه منتقل می‌شدند. به‌همین منظور با استفاده از سوزن تزریق که توسط یک لوله پلی‌اتیلن به سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتری مرتبط بود تزریقات از محل کانول‌های راهنما انجام می‌گرفت و در مدت ٦۰ ثانیه مقدار ۰/۵ میکرولیتر محلول تزریقی در هر طرف (۱ میکرولیتر در هر حیوان) تزریق می‌شد. پس از تزریق، سوزن تزریق با تأخیر ٦۰ ثانیه‌ای جهت انتشار کامل دارو به درون هیپوکامپ پشتی خارج می‌شد. برای بررسی صحت مختصات محل جراحی و تزریق، بعد از انجام آزمایش‌های رفتاری مقدار ۱ میکرولیتر از محلول یک درصد آبی متیلن به‌صورت دوطرفه تزریق شده، سپس مغز حیوان خارج گردیده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد به‌مدت ۱۰ روز ثابت می‌شد. با تطبیق محل‌های کانول گذاری شده با اطلس پاکسینوس [۲۹] صحت کانول‌گذاری تأیید می‌شد. داده‌های حیواناتی که محل کانول گذاری آن‌ها خارج از ناحیه موردنظر بود حذف می‌شدند.

آزمایش‌های رفتاری: در این تحقیق برای ارزیابی یادگیری احترازی غیرفعال دستگاه استپ ثرو (Step through) به‌کار گرفته شد. این دستگاه جعبه‌ای متشکل از دو بخش روشن

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

(سفید) و تاریک (سیاه) است. دریچه‌ای گیوتینی در قسمت پایین دیواره بین دو بخش قرار دارد. بخش تاریک توسط سقف سیاه رنگی پوشیده شده است. در کف آن نیز میله‌های فولادی تعبیه شده که توسط کابل ارتباطی به استیمولاتور متصل است. دستگاه استیمولاتور قادر است یک جریان الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز را به‌مدت سه ثانیه در این میله‌ها رها کند. این جریان موجب وارد شدن شوک الکتریکی به دست و پای حیوان می‌گردد. برای مطالعه حافظه طولانی‌مدت در این روش یادگیری آزمایش‌ها در دو مرحله با فاصله ۲٤ساعت انجام می‌گیرد: مرحله اول آموزش و مرحله دوم آزمون. در مرحله آموزش، هر حیوان درون بخش روشن قرار داده می‌شود. پس از مدت ۱۰ ثانیه دریچه گیوتینی باز می‌شود تا حیوان بر اساس تمایل ذاتی خود در زمان کوتاهی وارد بخش تاریک شود (معرفی دستگاه به حیوان). زمان تأخیر ورود حیوان به داخل بخش تاریک ثبت می‌گردد. سپس موش از بخش تاریک خارج شده و به قفس خود برگردانده می‌شود. بعد از ۳۰ دقیقه مجددا حیوان به بخش روشن انتقال داده شده و پس از گذشت ۱۰ ثانیه دریچه باز می‌شود. بلافاصله پس از ورود حیوان به بخش تاریک دریچه بسته شده و یک شوک الکتریکی به دست و پای حیوان داده می‌شود. پس از دریافت شوک حیوان از دستگاه خارج شده و به قفس خود انتقال داده می‌شود. بعد از دو دقیقه حیوان در بخش روشن قرار داده شده و بعد از ۱۰ ثانیه دریچه باز می‌گردد. اگر طی ۱۲۰ ثانیه حیوان به بخش تاریک وارد نشود، آموزش کامل شده است و بلافاصله حیوان از دستگاه خارج می‌گردد. در صورتی‌که تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک دستگاه کمتر از ۱۲۰ ثانیه باشد، آموزش حداکثر تا دو بار دیگر تکرار می‌گردد. آزمون حافظه طولانی مدت ۲٤ ساعت بعد از مرحله آموزش انجام می‌گیرد. در این مرحله شوک الکتریکی داده نمی‌شود. در این تحقیق حیوانات ۳۰ دقیقه پیش از آزمون دارو یا سالین دریافت کردند. در مرحله آزمون هر حیوان در بخش روشن قرار داده می‌شود و بعد از ۱۰ ثانیه دریچه باز می‌گردد. مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک دستگاه و مدت زمان توقف در این بخش برای مدت ۳۰۰ ثانیه، به‌عنوان داده‌های آزمایش ثبت می‌گردد. به‌یادآوری دریافت شوک در بخش تاریک موجب مهار تمایل ذاتی حیوان برای ورود به بخش تاریک و اجتناب از ورود به آن می‌گردد. در مرحله آزمون افزایش مدت زمان تأخیر در اولین ورود حیوان به بخش تاریک دستگاه و کاهش مدت زمان مجموع توقف‌ها در این بخش نشان‌دهنده تقویت حافظه است [۳۰].

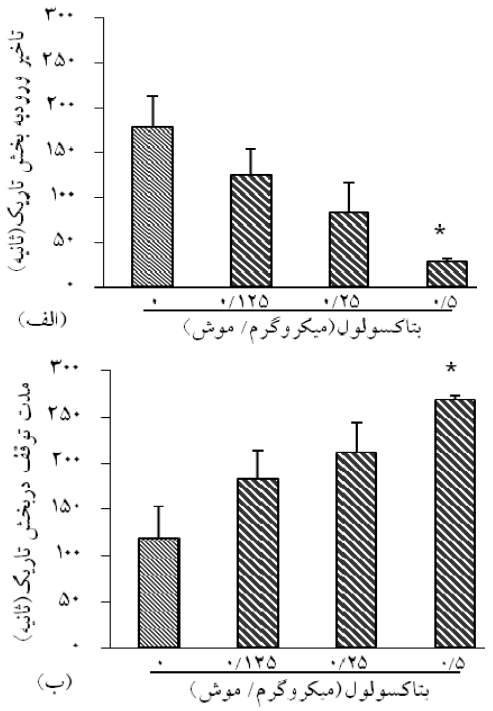
داروها و گروه‌های آزمایشی: در این تحقیق از داروهای بیهوشی شامل کتامین هیدروکلراید و زایلازین (شرکت آلفاسان هلند) به‌صورت درون صفاقی استفاده شد. سالین (۰/۹ درصد)، بتاکسولول (شرکت سینا دارو) و دوبوتامین (شرکت سیگما) به‌صورت درون هیپوکامپی در حجم نهایی ۱ میکرولیتر برای هرموش تزریق می‌شد. بتاکسولول و دوبوتامین به‌صورت محلول در سالین به کاربرده می‌شد. در این تحقیق حیوانات در هشت گروه (هشت سر موش در هر گروه) قرار گرفته و ۳۰-۳۵ دقیقه پیش از آزمون دارو یا سالین را به‌صورت درون هیپوکامپی دریافت کردند: گروه اول سالین (۱ میکرولیتر/موش) و گروه‌های دوم و سوم و چهارم به‌ترتیب مقادیر مختلف بتاکسولول (۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرم/موش) دریافت کردند. گروه‌های پنجم و ششم به‌ترتیب دوبوتامین (۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) دریافت نمودند. گروه‌های هفتم و هشتم و نهم ابتدا به‌ترتیب مقادیر مختلف بتاکسولول (۰، ۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ میکروگرم/موش) و ۵ دقیقه بعد ۱ میکروگرم دوبوتامین دریافت کردند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌های حاصل از این تحقیق با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تکمیلی توکی، به کمک نرم افزار SPSS مورد بررسی آماری قرار گرفت و سطح معنی‌داری برابر $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم افزار Excel رسم شده‌اند.

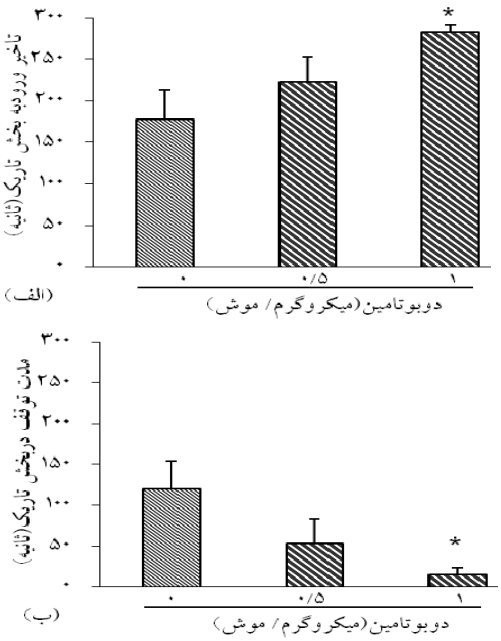
نتایج

بررسی آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از اثرات تزریق پیش از آزمون مقادیر مختلف بتاکسولول در درون هیپوکامپ پشتی بر حافظه احترازی غیرفعال تفاوت معنی‌داری ($P<۰/۰۱$) را بین گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف بتاکسولول (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم/موش) و گروه شاهد (دریافت‌کننده ۱ میکرولیتر/موش سالین) در هر دو شاخص مدت زمان تأخیر ورود به بخش تاریک دستگاه (شکل شماره ۱-الف) و مدت زمان توقف در این بخش (شکل شماره ۱-ب) نشان داد. آزمون توکی نشان داد که ۰/۵ میکروگرم بتاکسولول اثر بیشتری داشت ($P<۰/۰۱$). به‌عبارت دیگر بتاکسولول به‌صورت وابسته به مقدار فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال را کاهش داده است. اثرات تزریق پیش از آزمون دوبوتامین به درون هیپوکامپ پشتی بر یادگیری احترازی غیرفعال در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

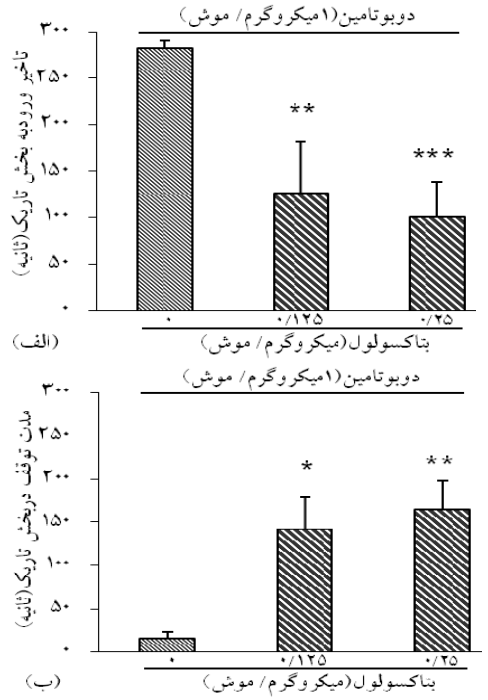


شکل شماره ۱- اثر تزریق پیش از آزمون بتاکسولول در درون هیپوکامپ پشتی بر میزان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک (الف) و مدت زمان سپری شده توسط حیوان در بخش تاریک (ب). همه حیوانات ۲٤ ساعت بعد از آموزش مورد آزمون حافظه طولانی مدت قرار گرفتند. هر ستون معرف میانگین± انحراف معیار برای هر گروه (n=۸) است. *: $P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد یا سالین (بتاکسولول ۰) می‌باشد.



شکل شماره ۲- اثر تزریق پیش از آزمون دوبوتامین در درون هیپوکامپ پشتی بر میزان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک (الف) و مدت زمان سپری شده توسط حیوان در بخش تاریک (ب). همه حیوانات ۲٤ ساعت بعداز آموزش مورد آزمون حافظه طولانی مدت قرار گرفتند. هر ستون معرف میانگین± انحراف معیار برای هر گروه (n=۸) است. *: $P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد یا سالین (دوبوتامین ۰) می‌باشد.

بررسی آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌هایی که دوبوتامین (۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) را دریافت کرده‌اند و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) هم در مدت تأخیر (شکل شماره ۲-الف) و هم در مدت توقف (شکل شماره ۲-ب) وجود دارد. آزمون تکمیلی توکی نیز نشان داد که دریافت ۱ میکروگرم دوبوتامین اثر بیشتری در تقویت حافظه داشته است ($P<۰/۰۵$). شکل شماره ۳ اثر تزریق پیش از آزمون بتاکسولول به اضافه دوبوتامین در درون هیپوکامپ پشتی را بر یادگیری احترازی غیرفعال نشان می‌دهد. بررسی آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌هایی که بتاکسولول (۰/۱۲۵، ۰/۲۵ میکروگرم/ موش) را به اضافه دوبوتامین (۱ میکروگرم/موش) دریافت کرده‌اند و گروه شاهد که دوبوتامین (۱ میکروگرم/موش) به اضافه سالین (۱ میکرولیتر/موش) دریافت کرده‌اند، تفاوت معنی‌داری در مدت زمان‌های تأخیر ورود به بخش تاریک دستگاه (شکل شماره ۱- الف، $P<۰/۰۰۱$) و مدت زمان‌های توقف در این بخش (شکل شماره ۱-ب، $P<۰/۰۱$) وجود دارد. به عبارت دیگر بتاکسولول از اثر تقویت‌کننده دوبوتامین بر فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال ممانعت نموده است.



شکل شماره ۳- اثر تزریق پیش از آزمون دوبوتامین (۱ میکروگرم/موش) توام با بتاکسولول (۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ میکروگرم/موش) در درون هیپوکامپ پشتی بر میزان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک (الف) و مدت زمان سپری شده توسط حیوان در بخش تاریک (ب). همه حیوانات ۲٤ساعت بعد از آموزش مورد آزمون حافظه طولانی مدت قرار گرفتند. هر ستون معرف میانگین± انحراف معیار برای هر گروه (n=۸) است. *: $P<۰/۰۵$ ، **: $P<۰/۰۱$ و ***: $P<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه دوبوتامین/ سالین می‌باشد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

بحث

یادگیری احترازی غیرفعال یکی از روش‌های سنجش حافظه برای بررسی اثر داروها بر فرآیند حافظه در موش صحرایی است. در این روش داروهای مورد استفاده پیش از آموزش یا پس از آن و هم‌چنین پیش از آزمون تزریق می‌شوند و به این ترتیب مراحل مختلف حافظه موردبررسی قرار می‌گیرد [۳۱،۳]. در این تحقیق مدل حافظه احترازی غیرفعال استپ ثرو به‌کارگرفته شد و اثر تزریق پیش از آزمون آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک در درون هیپوکامپ پشتی بر مرحله فراخوانی حافظه ارزیابی گردید. با توجه به این‌که سیستم‌های نوروترانسمیتری گوناگونی از جمله سیستم نورآدرنرژیک در عملکرد هیپوکامپ دخالت دارند، به‌نظر می‌رسد که سیستم نورآدرنرژیک هیپوکامپ پشتی می‌تواند تا حدودی حافظه هیپوکامپی را میانجی‌گری کند [۱۹،۱۵]. دخالت سیستم نورآدرنرژیک در فرآیند شکل‌گیری حافظه با به‌کارگیری آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های عمومی گیرنده‌های آنها در بسیاری از مطالعات تأیید شده است [۱۹]. در این تحقیق تزریق درون هیپوکامپی دوبوتامین، آگونیست اختصاصی گیرنده بتا-۱ نورآدرنرژیک، بازیابی حافظه را در مدل احترازی غیرفعال تقویت کرد. گزارش شده است که افزایش سطوح نوراپی‌نفرین مرکزی موجب افزایش تثبیت حافظه می‌گردد [۳۲،۲۵]. نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک در هیپوکامپ حافظه را تقویت می‌کند [۳۳،۱۵]. هم‌چنین، یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق بتاکسولول، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده بتا-۱ نورآدرنرژیک، در درون هیپوکامپ پشتی حافظه هیپوکامپی را کاهش داده و از فراخوانی حافظه جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر تزریق مقادیر کم بتاکسولول که به‌تنهایی اثری بر این نوع حافظه نداشتند، مانع از اثر تقویت کننده دوبوتامین بر حافظه هیپوکامپی شد. مطالعات نشان داده‌اند که تزریق آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک به‌ترتیب موجب تخریب و تقویت حافظه هم در موش صحرایی و هم در جوجه شده است [۳٤،۲۵]. پروپرانولول، آنتاگونیست گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک، مانع از تشکیل حافظه فضایی در ماز Y شکل در موش می‌گردد [۱۹]. تزریق نوراپی‌نفرین و آگونیست بتا- نورآدرنرژیک در درون هسته‌های قاعده‌ای‌جانبی آمیگدال حافظه احترازی غیرفعال و حافظه فضایی ماز آبی را افزایش داده است [۳۳]. هم‌چنین، تخریب نورون‌های نورآدرنرژیک آمیگدال حافظه را کاهش می‌دهد [۳۵]. راموس و همکاران نشان داده‌اند که تزریق سیستمیک بتاکسولول در میمون و تزریق این دارو در قشر جلو پیشانی موش حافظه کارکردی را بهبود می‌بخشد [۳٦] که با نتایج این تحقیق و یافته‌های دیگران متفاوت است. این تفاوت ممکن است به مقدار دارو و محل تزریق آن، اثرات پیش یا پس سیناپسی و نوع حافظه مورد مطالعه مرتبط باشد. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت هیپوکامپ برای راه‌اندازی حافظه احترازی غیرفعال ضروری است [۱۸،۱۳]. به‌نظر می‌رسد که سیستم بتا- آدرنرژیک ناحیه هیپوکامپ پشتی از طریق تنظیم مکانیسم‌های LTP تشکیل حافظه احترازی غیرفعال را میانجی‌گری کند. علاوه بر این، گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک فعالیت مسیر پیام-رسانی آدنوزین مونوفسفات حلقوی/پروتئین کیناز A (cAMP/PKA)، که برای تثبیت حافظه لازم است را تنظیم می‌کند [۳۳]. سیستم نورآدرنرژیک از طریق برهم‌کنش با دیگر سیستم‌های نوروترانسمیتری مرکزی مانند گاباارژیک، اوپیوئیدرژیک [۳۸،۳۷] و کولینرژیک فرآیند حافظه را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳۹]. در همین رابطه گزارش شده است که سیستم کولینرژیک در آمیگدال متعاقب فعال شدن سیستم بتا-نورآدرنرژیک تثبیت و ذخیره حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد [٤۱،٤۰،۳۷]. در واقع سیستم بتا- نورآدرنرژیک اثر خود را از طریق رهاسازی استیل کولین و فعال‌سازی گیرنده‌های موسکارینی اعمال می‌کند [۳۷]. از طرف دیگر، برهم‌کنش سیستم‌های نورآدرنرژیک و کولینرژیک ناحیه هیپوکامپ گزارش شده است [٤۲]. هم‌چنین، بین سیستم نورآدرنرژیک با سیستم اوپیوئیدی نیز تداخل عمل وجود دارد؛ به‌طوری‌که مکانیسم‌های بتا-نورآدرنرژیک در فراموشی ایجاد شده توسط مورفین دخالت دارند و پپتیدهای اوپیوئیدی از طریق رهاسازی نوراپی‌نفرین در بعضی نواحی مغز از جمله آمیگدال و قشر مغز شکل‌گیری حافظه را میانجی‌گری می‌کند [۳۵]. از طرف دیگر، اوپیوئیدهای درونزاد در هیپوکامپ رهاسازی نوراپی‌نفرین را تعدیل می‌کنند [٤۳]. نتایج بسیاری از تحقیقات پیشنهاد می‌کند که اثرات سیستم‌های اوپیوئیدرژیک و گاباارژیک بر ذخیره حافظه در آمیگدال با واسطه سیستم بتا- نورآدرنرژیک اعمال می‌شود. تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های بتا- نورآدرنرژیک در درون آمیگدال اثر داروهایی که از طریق سیستم‌های اوپیوئیدرژیک و گاباارژیک حافظه را تعدیل می‌کنند، مهار می‌کند [۳۷]. هم‌چنین، گزارش شده است که مکانیسم‌های نورآدرنرژیک در هیپوکامپ مهار گاباارژیکی را تنظیم می‌کنند [٤٤]. بنابراین بر اساس این شواهد ممکن است سیستم بتا-۱ نورآدرنرژیک حافظه هیپوکامپی را نیز با واسطه برخی از این سیستم‌ها میانجی‌گری کند.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق دخالت گیرنده‌های بتا-۱ نورآدرنرژیک در حافظه هیپوکامپی در مدل یادگیری احترازی غیرفعال بررسی شد. آزمایش‌ها نشان داد که فعال‌سازی مکانیسم‌های گیرنده‌ای بتا-۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

نورآدرنرژیک توسط آگونیست انتخابی حافظه هیپوکامپی را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، مهار این گیرنده‌ها توسط آنتاگونیست انتخابی این نوع حافظه را کاهش می‌دهد. این داده‌ها نقش این گیرنده‌ها را در تشکیل حافظه در هیپوکامپ نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل کار پژوهشی در قالب پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی می‌باشد و هزینه‌های آن از محل اعتبارات پژوهانه شماره ۹۰/۳/۰۲/۱۸۶۷۲ دانشگاه شهید چمران اهواز تامین گردیده است.

References:

[1] Mard SA, Farboud Y, Khameneh S. The effect of isoflurane anesthesia on memory. ***Physiol Pharmacol*** 2004; 7(2): 169-73. [in Persian]

[2] Zarrindast MR, Fazli-Tabai S, Ahmadi S, Yahyavi SH. Effect of litium on morphine-state dependent memory in passive avoidance in mice. ***Adv Cogn Sci*** 2005; 3(7): 16-24. [in Persian]

[3] Zarrindast MR, Rezayof A. Increase in sensitization of morphine and state dependent of learning induced by morphine. ***J Qazvin Univ Med Sci*** 2002; 3(4): 1-11. [in Persian]

[4] Murchison CF, Zhang XY, Zhang WP, Ouyang M, Lee A, Thomas SA. A Distinct Role for Norepinephrine in Memory Retrieval. ***Cell*** 2004; 117(1): 131-43.

[5] Roesler R, Schroder N. Cognitive enhancers: Focus on modulatory signaling influencing memory consolidation. ***Pharmacol Biochem Behav*** 2011; 99(2): 155-63.

[6] Hillman KL, Lei S, Doze VA, Porter JE. Alpha-1A adrenergic receptor activation increases inhibitory tone in CA1 hippocampus. ***Epilepsy Res*** 2009; 84(2-3): 97-109.

[7] Guyton AC, Hall GE. Textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 714.

[8] Wojtowicz AM, Fidzinski P, Heinemann U, Behr J. Beta-adrenergic receptor activation induces long-lasting potentiation in burst-spiking but not regular-spiking cells at CA1-subiculum synapses. ***Neuroscience*** 2010; 171(2): 367-72.

[9] Winocur G, Moscovitch M, Caruana DA, Binns MA. Retrograde amnesia in rats with lesions to the hippocampus on a test of spatial memory. ***Neuropsychologia*** 2005; 43(11):1580-90.

[10] Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, et al. Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. ***Neurosci Biobehav Rev*** 2004; 28(3): 273-83.

[11] Qi XL, Zhu B, Zhang XH, Li BM. Are β-adrenergic receptors in the hippocampal CA1 region required for retrieval of contextual fear memory? ***Biochem Biophys Res Commun*** 2008; 368(2): 186-91.

[12] Abel T, Nguyen PV. Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMP-dependent protein kinase. ***Prog Brain Res*** 2008; 169: 97-115.

[13] Bianchi E, Lehmann D, Vivoli E, Norcini M, Ghelardini C. Involvement of PLC-beta3 in the effect of morphine on memory retrieval in passive avoidance task. ***J Psychopharmacol*** 2010; 24(6): 891-6.

[14] Izquierdo I, Medina JH. Memory Formation: The Sequence of Biochemical Events in the Hippocampus and Its Connection to Activity in Other Brain Structures. ***Neurobiol Learn Mem*** 1997; 68(3): 285-316.

[15] Myher T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. ***Brain Res Rev*** 2003; 41(2-3): 268-87.

[16] Azami NS, Piri M, Oryan S, Jahanshahi M, Babapour V, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal a-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance task. ***Neurobiol Learn Mem*** 2010; 93(4): 455–62.

[17] Gibbs ME, Hutchinson DS, Summers RJ. Noradrenaline release in the locus coeruleus modulates memory formation and consolidation; roles for α- and β-adrenergic receptors. ***Neuroscience*** 2010; 170(4): 1209-22.

[18] Zarrindast MR, Rad-Goudarzi R. Neurotransmitters and cognitive: first part (cholinergic, dopaminergic, adrenergic, serotonergic and GABAergic systems) ***Adv Cogn Sci*** 2003; 3(5): 55-69. [in Persian]

[19] Sun H, Mao Y, Wang J, Ma Y. Effects of beta-adrenergic antagonist, propranolol on spatial memory and exploratory behavior in mice. ***Neurosci Lett*** 2011; 498(2): 133-7.

[20] Ramos BP, Colgan LA, Nou E, Arnsten AF. β2 adrenergic agonist, clenbuterol, enhances working memory performance in aging animals. ***Neurobiol Aging*** 2008; 29(7): 1060-9.

[21] Abraham PA, Xing G, Zhang L, Yu EZ, Post R, Gamble EH, et al. β_1- and β_2-adrenoceptor induced synaptic facilitation in rat basolateral amygdala. ***Brain Res*** 2008; 1209: 65-73.

[22] Ebrahimian S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Akhavan MM. Central β-adrenergic receptors play an important role in the enhancing effect of voluntary exercise on learning and memory in rat. ***Behav Brain Res*** 2010; 208(1): 189–93.

[23] Wojtowicz AM, Fidzinski P, Heinemann U, Behr J. Beta-adrenergic receptor activation induces

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]

long-lasting potentiation in burst-spiking but not regular-spiking cells at CA1-subiculum synapses. ***Neuroscience*** 2010; 171(2): 367-72.
[24] Thomas MJ, Moody TD, Makhinson M, O'Dell TJ. Activity-Dependent β-Adrenergic Modulation of Low Frequency Stimulation Induced LTP in the Hippocampal CA1 Region. ***Neuron*** 1996; 17(3): 475-82.
[25] Gibbs ME and Summers RJ. Contrasting roles for β1, β2 and β3-adrenoceptors in memory formation in the chick. ***Neuroscience*** 2005; 131(1): 31-42.
[26] Dornelles A, de Lima MN, Grazziotin M, Presti-Torres J, Garcia VA, Scalco FS, et al. Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory. ***Neurobiol Learn Mem*** 2007; 88(1): 137–42.
[27] Gelinas JN, Tenorio G, Lemon N, Abel T, Nguyen PV. Beta-adrenergic receptor activation during distinct patterns of stimulation critically modulates the PKA-dependence of LTP in the mouse hippocampus. ***Learn Mem*** 2008; 15(5): 281-9.
[28] Ji J, Zhang X, Li B. beta-adrenergic modulation of in vivo long-term potentiation in area CA1 and its role in spatial learning in rats. ***Sci China C Life Sci*** 2003; 46(6): 605-14.
[29] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th ed. San Diego. CA: Academic Press; 2007. p. 26-32.
[30] Emami M, Hosseini AR, Saeedi A, Golbidi D, Reisi P, Alaei H. Effect of Red Grape Juice on Learning and Passive Avoidance Memory in Rats. ***J Isfahan Med Sch*** 2010; 28(104): 1-7. [in Persian]
[31] Rezayof A, Darbandi N, Zarrindast MR. Nicotinic acetylcholine receptors of the ventral tegmental area are involved in mediating morphine-state-dependent learning. ***Neurobiol Learn Mem*** 2008; 90(1): 255-60.
[32] Reyes-López J, Nuñez-Jaramillo L, Morán-Guel E, Miranda MI. Differential effects of β-adrenergic receptor blockade in the medial prefrontal cortex during aversine and incidental taste memory formation. ***Neuroscience*** 2010; 169(1): 195-202.
[33] Zhang J, He J, Chen YM, Wang JH, Ma YY. Morphine and propranolol co-administration impair consolidation of Y-maze spatial recognition memory. ***Brain Res*** 2008; 1230: 150-7.
[34] Gibbs ME, Summers RJ. Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. ***Neurobiology*** 2002; 67(5): 345–91.
[35] Liang KC. Pretraining infusion of DSP-4 into the amygdala impaired retention in the inhibitory avoidance task: involvement of norepinephrine but not serotonin in memory facilitation. ***Chin J Physiol*** 1998; 41(4): 223–33.
[36] Ramos BP, Colgan L, Nou E, Ovadia S, Wilson SR, Arnsten AF. The Beta-1 Adrenergic Antagonist, Betaxolol, Improves Working Memory Performance in Rats and Monkeys. ***Biol Psychiatry*** 2005; 58(11): 894-900.
[37] Introini-Collison IB, Dalmaz C, McGaugh JL. Amygdala β-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. ***Neurobiol Learn Mem*** 1996; 65(1): 57-64.
[38] McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala Modulation of Memory Consolidation: Interaction with Other Brain Systems. ***Neurobiol Learn Mem*** 2002; 78(3): 539–52.
[39] McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. ***Annu Rev Neurosci*** 2004; 27: 1–28.
[40] Boccia MM, Blake MG, Baratti CM, McGaugh JL. Involvement of the basolateral amygdala in muscarinic cholinergic modulation of extinction memory consolidation. ***Neurobiol Learn Mem*** 2009; 91(1): 93-7.
[41] Chavez CM, McGaugh JL, Weinberger NM. The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representations in the cerebral cortex. ***Neurobiol Learn Mem*** 2009; 91(4): 382–92.
[42] Bijak M, Misgeld U, Müller W. Interaction of Noradrenergic and Cholinergic Agonists with Ligands Increasing K-conductance of Guinea PigHippocampal Neurons, in vitro. ***Eur J Neurosci*** 1991; 3(5): 473-9.
[43]Simmons ML, Wagner JJ, Caudle RM, Chavkin C. Endogenous opioid regulation of norepinephrine release in guinea pig hippocampus. ***Neurosci Lett*** 1992; 141(1): 84-8.
[44] Andreasen M, Lambert JD. Noradrenaline receptors participate in the regulation of GABAergic inhibition in area CA1 of the rat hippocampus. ***J Physiol*** 1991; 439: 649-69.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-12]