

بررسی نقش سیستم کانابینوئیدی پوسته هسته آکومبنس در تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال در رت- های نر نژاد ویستار

خلیل راسخی^{۱*}، شهربانو عریان^۱، محمد ناصحی^۲ و محمدرضا زرین دست^۲

دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۲ / پذیرش: ۱۳۹۴/۶/۹

^۱گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران

^۲پژوهشکده علوم شناختی، تهران

* مسئول مکاتبات: rasekhi8431@gmail.com

چکیده. سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورومودولاتوری متعددی در تشکیل حافظه موثرند که از میان آنها سیستم اندوکانابینوئیدی با تعدیل ترشح بسیاری از نوروترانسمیترها نقش تعیین‌کننده‌ای در شکل‌گیری حافظه دارد. به نظر می‌رسد که هسته آکومبنس با داشتن جایگاهی در مرکز مدارهای نورونی سیستم لیمیک نقش یکپارچه‌سازی و تثبیت اطلاعات ورودی از سایر بخش‌های مغز را برعهده دارد. در این مطالعه تأثیر تزریق دوطرفه عوامل محرکی و مهارى رسپتور کانابینوئیدی به-داخل پوسته آکومبنس بر فرآیند تثبیت حافظه در رت‌های نر بالغ، با استفاده از مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال تحت بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان دادند که تزریق ACPA به‌عنوان آگونیست رسپتور CB1 (6 ng/rat) به‌داخل پوسته آکومبنس بلافاصله پس از مرحله آموزش، تثبیت حافظه اجتنابی را کاهش می‌دهد، درحالی‌که تزریق آنتاگونیست آن (AM251) با دوزهای مختلف هیچ اثری بر تثبیت حافظه اجتنابی ندارد. به‌رحال تزریق توأم (AM251) (60 ng/rat) با دوز موثر ACPA توانست از ایجاد اختلال در تثبیت حافظه توسط ACPA، جلوگیری کند. این نتایج نشان می‌دهند که سیستم کانابینوئیدی پوسته آکومبنس به‌عنوان یک سیستم تعدیل‌کننده، احتمالاً در فرآیند تثبیت حافظه‌های آزاردهنده از جمله حافظه اجتنابی غیرفعال دخالت دارد.

واژه های کلیدی. هسته آکومبنس، الگوی اجتنابی غیرفعال، کانابینوئید، تثبیت حافظه

The role of cannabinoid system in consolidation of passive avoidance memory in the shell of nucleus accumbens in male Wistar rats

Received 02.06.2014 / Accepted 31.08.2015

Khalil Rasekhi^{1*}, Shahrbanoo Oryan¹, Mohammad Nasehi² and Mohammad Reza Zarrindast²

¹Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

²Institute for Cognitive Science Studies (ICSS), Tehran, Iran

*Correspondent author: rasekhi8431@gmail.com

Abstract. There are multiple neurotransmitters and neuromodulator systems mediating memory formation among which the endocannabinoid system plays a critical role in the memory formation by modulating the release of many neurotransmitters. Nucleus accumbens appears to have a site in the central of neuronal circuits of the limbic system and to be responsible for the integration and consolidation of inputs from other parts of the brain. In this study the influence of bilateral intra-nucleus accumbens shell microinjections of cannabinoid receptor agents on memory consolidation in adult male rats using passive avoidance task was investigated. The results showed that the intra-accumbens shell microinjection of ACPA as a CB1 receptor agonist (6 ng/rat) immediately after training decreased passive avoidance memory consolidation, while administration of its antagonist (AM251) at different doses did not affect passive avoidance memory consolidation. However, co-administration of AM251 (60 ng/rat) with an effective dose of ACPA prevented the impairment memory consolidation induced by ACPA. These results suggest that the accumbens shell cannabinoid system as a modulating system is involved in aversive memory consolidation including passive avoidance memory.

Keywords. nucleus accumbens, passive avoidance task, memory consolidation, cannabinoid

مقدمه

براساس نظریه تثبیت حافظه که در سال ۱۹۰۰ توسط Muller و Pilzecker پیشنهاد شد، مراحل شکل‌گیری و بازبازی حافظه را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: ۱- مرحله کسب یا به رمز-درآمدن اطلاعات که معمولاً به عنوان مرحله یادگیری مطرح می‌شود؛ ۲- مرحله تثبیت حافظه که طی آن اطلاعات جدید کسب شده دچار تغییراتی می‌شوند تا جهت ذخیره درازمدت، پایداری بیشتری یابند؛ ۳- مرحله بازیابی که به فراخوانی اطلاعات اندوخته شده اطلاق می‌شود (Quillfeldt, 2006). نواحی مغزی مهم مرتبط با تشکیل و تثبیت حافظه عبارت‌اند از: هیپوکامپ، آمیگدال و استریاتوم که هرکدام در تشکیل نوع خاصی از حافظه دخالت دارند. هسته آکومبنس متشکل از مجموعه‌ای از نورون‌هاست که بخش عمده استریاتوم شکمی را تشکیل می‌دهد و عقیده بر این است که نقش مهمی در رفتارهای حرکتی، فرآیندهای انگیزشی و برخی جنبه‌های یادگیری و حافظه بر عهده دارد؛ ضمناً وجود هر دو نوع فرآیند سیناپسی مرتبط با حافظه در این هسته گزارش شده است (Setlow, 1999; Lopez et al., 2008). آکومبنس را از جنبه‌های مورفولوژی، عملکردی و آناتومی می‌توان به دو بخش مرکزی و پوسته ای تقسیم بندی کرد؛ به طوری که بخش مرکزی مسئول اعمال حرکتی آکومبنس و پوسته آن مرتبط با رفتارهای انگیزشی است (Jongen-Relo et al., 2002; Lopez-Moreno et al., 2008).

ورودی‌هایی متشکل از فیبرهای گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک از هیپوکامپ، کورتکس پری فرونتال، تگمتموم شکمی (VTA)، آمیگدال قاعده‌ای-جانبی، کورتکس انتورینال و هسته‌های مختلف تالاموس به آکومبنس ارسال می‌شوند (Lopez-Moreno et al., 2008). شواهد محکمی وجود دارند مبنی بر اینکه گلوتاماترژیک، یکی از ورودی‌های اصلی به آکومبنس میباشد و به نظر می‌رسد که ورودی‌های گلوتاماترژیک مربوط به نواحی کورتیکال لیمبیک در جنبه‌های شناختی و هیجانی رفتار مشارکت دارند. خروجی این هسته نیز عمدتاً بصورت گاباژرژیک و از ناحیه پوسته به تگمتموم شکمی، پالیدوم شکمی، هیپوتالاموس و از طریق این بخش‌ها به

هیپوکامپ، آمیگدال و کورتکس پری فرونتال ارسال می‌شود. بنابراین هسته آکومبنس را شاید بتوان مرکزی در سیستم لیمبیک در نظر گرفت که عمل آن یکپارچه‌سازی و تثبیت اطلاعات مربوط به وقایع هیجانی و ویژگی‌های متنی (که به ترتیب در آمیگدال و هیپوکامپ پردازش می‌شوند) با برنامه‌های حرکتی و اجرایی کورتکس پری فرونتال است (Brinley-Reed, 1995; Setlow, 1999).

سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورومدولاتوری متعددی در تشکیل حافظه موثرند (Allan, 1998; Steckler, et al., 2007) که از بین آنها اندوکانابینوئیدها نقش تعیین‌کننده‌ای در میانجیگری ترشح بسیاری از نوروترانسمیترها ایفا می‌کنند (Lopez-Moreno et al., 2008) و در بسیاری از فرایندهای رفتاری و شناختی دخالت دارند (Ghivasvand et al., 2011; Esteban & García-Sevilla, 2012). اندوکانابینوئیدها برخلاف نوروترانسمیترهای مرسوم، ترانسمیترهای برگشتی به حساب می‌آیند، زیرا معمولاً از سلول‌های پس سیناپسی آزاد شده و بر سلول‌های پیش سیناپسی عمل می‌کنند (Pacher et al., 2006). رسپتورهای کانابینوئیدی متعلق به فوق‌خانواده رسپتورهای متصل به G پروتئین‌ها هستند (Lopez-Moreno et al., 2008). نوع یک رسپتورهای کانابینوئیدی (CB1R) میانجی اصلی اثرات فیزیولوژی و روان‌شناختی کانابینوئیدها در مغز بوده و با تراکم نسبتاً بالایی در پایانه‌های پیش سیناپسی بخش‌های مختلف مغزی شامل هسته آکومبنس بیان می‌گردند (Mackie, 2005; Wang, et al., 2010). بنابراین با در نظر گرفتن جایگاه آکومبنس در مرکز مدارهای نورونی مرتبط با حافظه، بر آن شدیم تا با انتخاب الگوی یادگیری رفتار اجتنابی مهارتی که طی آن ترکیبی از هر دو نوع حافظه متنی وابسته به هیپوکامپ و هیجانی وابسته به آمیگدال تحت ارزیابی قرار می‌گیرد، نقش سیستم کانابینوئیدی پوسته آکومبنس را در یکپارچه‌سازی اطلاعات ورودی از این نواحی مغزی و دخالت در تثبیت هر دو نوع حافظه بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات و جراحی

در این تحقیق از رت‌های نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم برای جراحی استفاده می‌شد. پس از بیهوشی با داروهای کتامین و زایلازین، هر حیوان به گونه‌ای در دستگاه جراحی قرار می‌گرفت که دو نقطه لامبدا و و براگمای استخوان جمجمه بعد از ایجاد شکاف در محل جراحی همسطح باشند. با کمک اکس پلکس Paxinos مختصات ناحیه پوخته هسته آکومینس را به دست آمده و پس از علامت گذاری و سوراخ کردن سطحی جمجمه، کانول‌های راهنما با ضخامت ۲۳ گیج و طول ۱۳ میلی‌متر به صورت دوطرفه در نقاط مورد نظر وارد شدند، به گونه‌ای که ۲ میلی‌متر بالاتر از هسته مد نظر قرار گرفتند (Paxinos & Watson, 2007). مختصات کانول‌های راهنما براساس وزن بدن عبارت بودند از: مختصات جلویی-عقبی نسبت به نقطه برگما: ۰/۸ تا ۱ میلی‌متر؛ مختصات جانبی-میانی: ۰/۸ تا ۱ میلی‌متر؛ مختصات پشتی-شکمی: ۴ تا ۵ میلی‌متر. هفت روز پس از بهبودی، موش‌ها آماده تزریق و آزمون بودند.

مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال

الگوی یادگیری اجتنابی مشتمل بر دو مرحله آموزش و تست می‌باشد. در مرحله آموزش، ابتدا هر حیوان در بخش روشن دستگاه step-through قرار داده می‌شد و به محض ورود حیوان به بخش تاریک، شوک ملایمی (0.3 s, 3 s, 50 Hz) (mA) به پای آن وارد می‌شد. حیواناتی که در این مرحله بیش از ۱۰۰ ثانیه تأخیر برای ورود به اتاق تاریک داشتند از تجربیات حذف می‌شدند. دو دقیقه بعد به همان روش قبلی حیوان وارد دستگاه نموده و میزان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت می‌شد. در صورت یادگیری موفقیت آمیز، حیوان از دستگاه خارج می‌شد و تزریقات مربوطه را دریافت می‌کرد. ۲۴ ساعت بعد در مرحله آزمون حافظه، حیوان به اتاق روشن برگردانده می‌شد و تأخیر ورود به اتاق تاریک (تا سقف ۳۰۰ ثانیه) اندازه گیری می‌شد. میزان تأخیر ورود به عنوان معیاری برای اندازه گیری میزان حافظه در نظر گرفته می‌شد (Ghiasvand et al., 2011). بلافاصله پس از این مرحله، برای اطمینان از عدم همبستگی اثر

شناختی دارو با تغییرات احتمالی فعالیت حرکتی حیوان، با کمک دستگاه میدان باز، فعالیت حرکتی نیز در طول زمان ۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. این دستگاه متشکل از جعبه مکعبی روباز به ابعاد (۵۰ × ۵۰ × ۵۰ سانتی‌متر) با دیواره‌هایی از جنس پیرکس شفاف و صفحه مشکی رنگ در کف آن می‌باشد. اندازه‌گیری حرکت حیوان براساس جابه‌جایی آن در داخل دستگاه و به وسیله ۱۶ چشم نوری صورت می‌گیرد که در کناره‌های کف دستگاه تعبیه شده‌اند.

داروها و تزریقات درون مغزی

داروهای ACPA (آگونیست قوی رسپتور CB1) و AM251 (آنتاگونیست رسپتور CB1) خریداری شده از شرکت تاکریس انگلستان به ترتیب ابتدا در حلال‌های اتانول بدون آب و DMSO (به نسبت ۸٪) حل و سپس با نرمال سالین رقیق می‌شدند. فرایند تزریقات بصورت دوطرفه و با حجم ۰/۶ μl/rat انجام می‌شد. برای این منظور از سرسوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی با طول دو میلی‌متر بلند تر از کانول راهنما استفاده می‌شد که با واسطه لوله باریک پلی‌اتیلن به سرنگ همیلتون اتصال می‌یافت.

روش‌های آماری

پس از بررسی داده‌ها به وسیله آزمون کلموگراف-اسمیرنوف، در صورتی که مشخص می‌شد داده‌ها توزیع نرمال دارند، از آزمون‌های پارامتریک یعنی آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه و همچنین از آزمون Post Hoc Tukey جهت مقایسه تفاوت‌های معنی‌دار گروه‌های آزمایشی استفاده می‌شد. داده‌ها به صورت میانگین (±خطای معیار) نشان داده شده و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار سیگما پلات صورت گرفت.

نتایج

از آنجا که به دنبال عمل جراحی، در مواردی مشاهده می‌شد که استقرار کانول‌ها در مغز منجر به خونریزی داخلی و افزایش اضطراب و یا کاهش فعالیت حرکتی در زمان تست‌ها می‌شود، لذا داده‌های بدست آمده از چنین حیواناتی و همچنین مواردی از استقرار نابجای کانول‌ها که در طی بررسی‌های بافتی مشخص می‌شد، از آنالیزهای آماری حذف شدند.

نتایج آزمون رفتاری در دستگاه Step-through

آزمایش ۱

آزمایش اول با هدف بررسی تأثیر تزریق دوزهای مختلف داروی ACPA بر فرایند تثبیت حافظه اجتنابی موش‌ها طراحی شد. به این منظور ۶ گروه ۸ تایی موش مورد استفاده قرار گرفت. یک گروه آنها برای دریافت حامل ۱ (اتانول/سالین) و دیگر گروه‌ها جهت دریافت ACPA در دوزهای مختلف (۶ ng/rat)، ۲/۴، ۱/۲، ۰/۶ و ۰/۳ در نظر گرفته شدند. به کمک تحلیل واریانس یک طرفه نشان داده شد که تزریق ACPA به پوسته آکومبسنس می‌تواند در فرایند تثبیت حافظه اجتنابی اختلال ایجاد نماید [F (۵،۴۲)=۲/۸۳۵، $p<0/05$]. همان گونه که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، آنالیز بعدی داده‌ها با استفاده از آزمون Tukey Post-Hoc حاکی است که ACPA تنها در دوز ۶ ng/rat قادر به تأثیر منفی در روند تثبیت حافظه است.

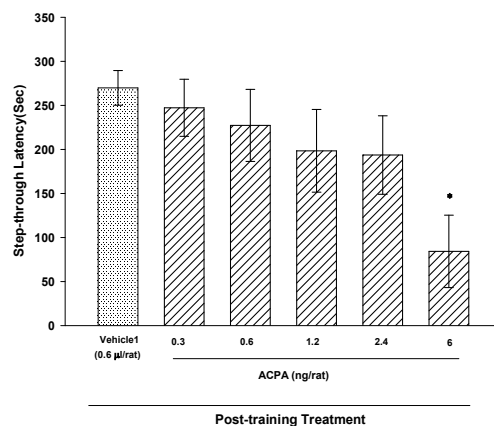
آزمایش ۲

شکل ۲ نتایج حاصل از آزمایش دوم را نشان می‌دهد. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه، حاکی از بی‌تأثیر بودن دوزهای مختلف AM251 (۶۰ ng/rat و ۰/۶، ۰/۳)

بر مرحله تثبیت حافظه اجتنابی در مقایسه با گروه کنترل (حامل ۲، DMSO/سالین) است [F (۲۸،۳)=۲/۰۲۳، $p>0/05$].

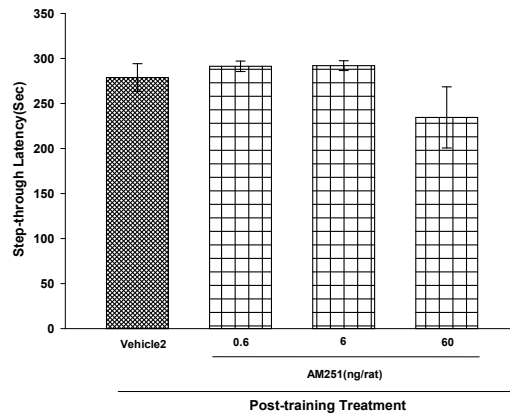
آزمایش ۳

جهت بررسی وجود یا فقدان یک تون کانابینوئیدی در ناحیه پوسته آکومبسنس، آزمایش سوم طراحی گردید و تأثیر تزریق ACPA در حضور یا فقدان دوز بی‌اثر AM251 بر تثبیت حافظه اجتنابی مورد مقایسه قرار گرفت. تحلیل واریانس دوطرفه نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده AM251 (۶۰ ng/rat) به همراه ACPA (۶ ng/rat)، ۰/۶ و ۰/۳، با گروه‌های دریافت‌کننده حامل ۲ (۰/۶ μl/rat) به همراه ACPA از نظر تأثیر بر حافظه اجتنابی مهاري وجود دارد [F (۱۵۶)=۲/۷۴۷، $p>0/05$ ؛ F (۳/۵۶)=۲/۵۵۲، $p>0/05$]. همچنین تحلیل آزمون Post-Hoc نشان می‌دهد که تیمار حیوانات با AM251 قبل از تزریق دوز موثر ACPA (۶ ng/rat) به پوسته آکومبسنس می‌تواند مانع از اختلال در حافظه اجتنابی توسط ACPA شود (شکل ۳).



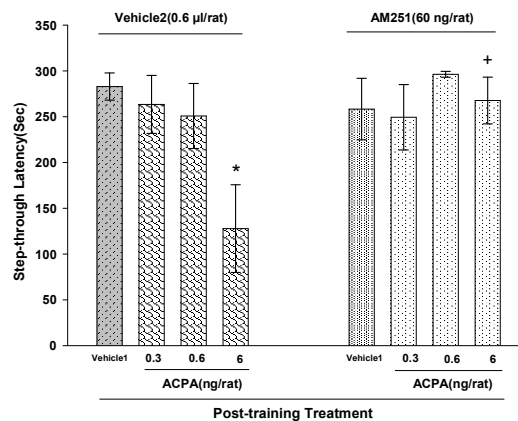
شکل ۱- مقایسه اثر تزریق ACPA به تنهایی با مقادیر مختلف (۰/۳، ۰/۶، ۱/۲، ۲/۴ و ۶ نانوگرم بر موش) بر حافظه اجتنابی مهاري نسبت به گروه کنترل (حامل ۱). داده‌ها به صورت میانگین (± خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است (* $p<0.05$).

Fig. 1. The effects of ACPA administrations at different doses (0.3, 0.6, 1.2, 2.4 and 6 ng/rat) on inhibitory avoidance memory consolidation compared with control group (vehicle1). Data have been represented in the form of mean ± SEM of eight animals per group (* $p<0.05$).



شکل ۲- اثرات تزریق AM251 به تنهایی با مقادیر مختلف (۰/۶، ۶ و ۶۰ نانوگرم بر موش) بر حافظه اجتنابی مهار. این دارو هیچگونه اثر معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (حامل ۲) نشان نداد.

Fig. 2. The effects of AM251 administrations at different doses (0.6, 6 and 60 ng/rat) on inhibitory avoidance memory consolidation. The drug had no significant effect compared with the control group (vehicle 2).



شکل ۳- اثر برهم کنش AM251 و ACPA بر تثبیت حافظه مهار اجتنابی. دو مجموعه چهارگروهی از حیوانات برای دریافت حامل ۲ یا AM251 (۶۰ نانوگرم بر موش) به همراه حامل ۱ یا ACPA (۰/۳، ۰/۶ و ۶ نانوگرم بر موش) مورد استفاده قرار گرفتند. ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه حامل ۱ + حامل ۲، در مقایسه با گروه حامل ۲ + ACPA با دوز ۶ نانوگرم).

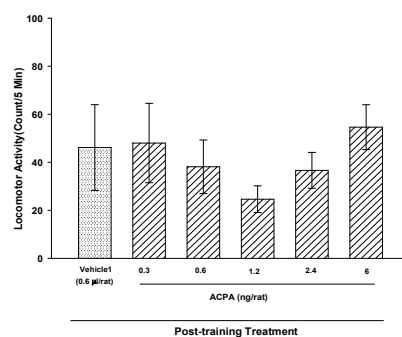
Fig. 3. The effects of interactions between AM251 and ACPA on inhibitory avoidance memory consolidation. The animals were divided into two sets of four groups and received vehicle2 or AM251 (60 ng/rat) plus either vehicle1 or ACPA (0.3, 0.6 and 6 ng/rat). $*p < 0.05$ compared with vehicle1-vehicle2 control group. $*p < 0.05$ compared with vehicle2-ACPA (6 ng/rat).

نتایج آزمون فعالیت حرکتی در دستگاه میدان باز

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه یا دوطرفه حاکی از آن است که در هیچ کدام از تجربیات فوق تفاوت معنی داری از نظر میزان

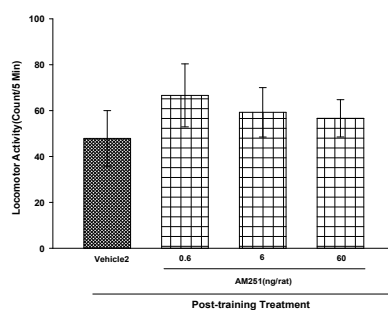
فعالیت حرکتی حیوانات در دستگاه میدان باز (open-field)،

بین گروه‌های تیماری و کنترل آنها وجود ندارد (شکل‌های ۴ الی ۶).



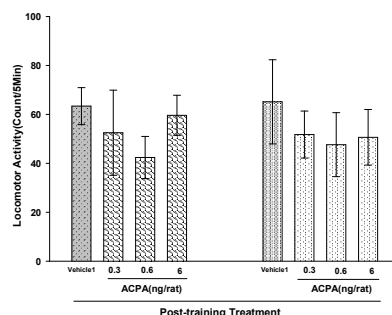
شکل ۴- مقایسه اثر تزریق دوزهای مختلف ACPA بر فعالیت حرکتی نسبت به گروه کنترل. داده‌ها به صورت میانگین ($\pm$ خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. $[F(5, 42) = 0.718, p > 0.05]$.

Fig. 4. The effects of post-training administrations of ACPA at different doses on locomotor activity compared with control group (vehicle1). Data have been represented in the form of mean $\pm$ SEM of eight animals per group. $[F(5, 42) = 0.718, p > 0.05]$.



شکل ۵- اثر تزریق دوزهای مختلف AM251 بر فعالیت حرکتی در مقایسه با گروه کنترل. داده‌ها به صورت میانگین ($\pm$ خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. $[F(5, 42) = 0.463, p > 0.05]$.

Fig. 5. The effects of AM251 administrations at different doses on locomotor activity in comparison with the control group. Data have been represented in the form of mean $\pm$ SEM of eight animals per group. $[F(5, 42) = 0.463, p > 0.05]$.



شکل ۶- نتایج حاصل از تأثیر برهم کنش AM251 و ACPA بر فعالیت حرکتی. داده‌ها به صورت میانگین ($\pm$ خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. $[F(1, 56) = 0.006, p > 0.05]$; $[F(3, 56) = 0.855, p > 0.05]$; $[F(3, 56) = 0.124, p > 0.05]$.

Fig. 6. The effect of the interaction between AM251 and ACPA on locomotor activity. Data have been represented in the form of mean $\pm$ SEM of eight animals per group. $[F(1, 56) = 0.006, p > 0.05]$; $[F(3, 56) = 0.855, p > 0.05]$; $[F(3, 56) = 0.124, p > 0.05]$.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق ACPA به داخل پوسه آکومبسن به اختلال در تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال منجر می‌شود. در این راستا، فعال‌سازی رسپتورهای CB1 در نواحی دیگر مغزی مرتبط با حافظه نیز به تخریب حافظه طی بسیاری از الگوهای یادگیری رفتاری منجر شده است (Clarke *et al.*, 2008; Ghiasvand *et al.*, 2011; Pedroza-Llinas *et al.*, 2013)، به‌علاوه اینکه در چندین ناحیه مغزی از جمله هسته آکومبسن، فرایندهای انتقال سیناپسی و پلاستی- سیتی سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت، تحت تأثیر عوامل اندوکانابینوئیدی به اثبات رسیده است (Robbe *et al.*, 2002; Azad *et al.*, 2004).

نتایج به‌دست آمده از تجربیات دوم و سوم حکایت از آن دارند که AM251 قادر است اثر تخریبی ACPA را بر حافظه معکوس کند؛ ضمن اینکه تزریق آن به‌تنهایی هیچگونه تأثیری بر حافظه اجتنابی ایجاد نمی‌کند. این نتایج احتمالاً می‌تواند نشان دهنده عدم وجود یک تون پایه‌ای کانابینوئیدی قابل توجه در ارتباط با فرآیند تثبیت حافظه اجتنابی در ناحیه پوسه آکومبسن باشد. در این زمینه، گزارش‌هایی وجود دارند مبنی‌براینکه آنتاگونیست انتخابی CB1 (AM251) و آگونیست معکوس آن (Rimonabant) هر دو قادراند اثرات منفی کانابینوئیدها را بر روی حافظه معکوس کنند، درحالی‌که تزریق هر کدام به‌تنهایی هیچ‌گونه تأثیری بر اعمال شناختی بر جای نمی‌گذارد (Mallet & Beninger, 1998; Da & Takahashi, 2002; Alijanpour, 2013).

آوران‌های تحریکی گلوتاماترژیک آکومبسن عمدتاً با نورون- های گابارژیک خروجی این هسته و همچنین به مقدار کمتری با اینترنورون‌های گابارژیک و کولینرژیک آن سیناپس می‌دهند (Meredith *et al.*, 1990; Shirayama & Chaki, 2006). از طرف دیگر بررسی‌ها نشان داده‌اند که رسپتورهای CB1 عمدتاً در موقعیت‌های پیش‌سیناپسی نورون‌های گلوتاماترژیک هسته آکومبسن قرار دارند (Hoffman & Lupica, 2000). بنابراین کانابینوئیدها احتمالاً می‌توانند با اثر بر رسپتورهای پیش- سیناپسی خود در پایانه‌های گلوتاماترژیک، هردو فرایند تقویت

سیناپسی تحریکی و یا مهارى را به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم، بر نورون‌های خروجی آکومبسن اعمال نمایند.

فرضیه دیگر در توجیه نتایج این مطالعه، تأثیر مستقیم ACPA بر سیناپس‌های مهارى اینترنورون‌های گابارژیک با نورون‌های خروجی آکومبسن و به‌دنبال آن توقف فعالیت پس‌سیناپسی مهارى است که مسلماً نیازمند حضور رسپتورهای CB1 در پایانه‌های این نورون‌های رابط است. این موضوع در نواحی دیگر مغزی مانند هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه به اثبات رسیده است. برای مثال نوعی پلاستی‌سیتی سیناپسی کوتاه‌مدت با عنوان DSI در هیپوکامپ و آمیگدال معرفی شده که طی آن دپلاریزاسیون مختصری از یک نورون می‌تواند انتقال سیناپسی گابارژیک مهارى به سوی آن نورون را متوقف کند و این ناشی از نفوذ پیام برگشتی اندوکانابینوئیدی، از محل تولید به سیناپس- های مجاور (اینترنورون‌های گابارژیک) است که منجر به مهار آزادسازی گابا و توقف پتانسیل پس‌سیناپسی مهارى می‌شود (Ohno-Shosaku *et al.*, 2001).

از طرف دیگر نورون‌های مهارى خروجی آکومبسن، عمدتاً به پالیدوم شکمی و ناحیه تگمنتال شکمی ارسال می‌شوند (Rooszendaal *et al.*, 2001) و این ساختارها نیز به‌نوبه خود اطلاعاتی را توسط نورون‌های دوپامینرژیک به سوی ساختارهای قشری مانند هیپوکامپ و قشر بزرگ فرونتال (Zahm, 2000; Sesack & Grace, 2010) و همچنین به آمیگدال و خود نورون‌های خروجی آکومبسن گسیل می‌دارند (Pennartz *et al.*, 1992). تعداد قابل توجهی از مطالعات نیز از وجود ارتباط متقابلی بین سیستم‌های اندوکانابینوئیدی و دوپامینی آکومبسن حکایت دارند (Kolb *et al.*, 2006; Pickel *et al.*, 2006). بنابراین برآیند اثر مستقیم و غیرمستقیم سیستم کانابینوئیدی آکومبسن بر خروجی‌های گابارژیک این ناحیه، می‌تواند بصورت بازخورد منفی، بر جریان اطلاعات ورودی به آکومبسن تأثیر بگذارد و بدین ترتیب زمینه را برای تضعیف طولانی‌تر ذخیره اطلاعات فراهم سازد.

نتایج به‌دست آمده از فعالیت حرکتی با استفاده از دستگاه میدان باز نشان می‌دهند که هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری میان گروه- های تجربی و کنترل در کلیه گروه‌های آزمایشی تحت مطالعه در این تحقیق وجود ندارد. این نتایج می‌تواند حاکی از فقدان

حاضر به اثبات می‌رسد دخالت پوسته آکومبنس و به‌ویژه سیستم کانابینوئیدی آن در تعدیل فرایند تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال است که قبلاً از طریق مراکز مغزی کدگذاری و پردازش شده است.

تأثیر فعالیت حرکتی حیوانات بر زمان تأخیر آنها برای ورود به اتاق تاریک باشد، به این معنی که زمان‌های تأخیر منحصرأ به وضعیت‌های حافظه‌ای حیوانات متناسب می‌شوند و متأثر از تغییر در فعالیت حرکتی آنها (به‌دلایلی مانند اضطراب و کاهش توجه) در نظر گرفته نمی‌شوند. در مجموع، آنچه از نتایج مطالعه

References

Alijanpour, S., Rezayof, A. and Zarrindast, M.R. 2013. Dorsal hippocampal cannabinoid CB1 receptors mediate the interactive effects of nicotine and ethanol on passive avoidance learning in mice. – *Addiction Biology* 18: 241-251.

Allan, V.K. 2007. *Neurobiology of Memory and Anxiety: From Genes to Behavior*. – *Neural Plasticity* 10: 71-83.

Azad, S.C., Monory, K., Marsicano, G., Cravatt, B.F., Lutz, B., Zieglgansberger, W. and Rammes, G. 2004. Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. – *Journal of Neuroscience* 24: 9953-9961.

Brinley-Reed, M., Mascagni, F. and McDonald, A.J. 1995. Synaptology of prefrontal cortical projections to the basolateral amygdala: an electron microscopic study in the rat. – *Neuroscience Letters* 202: 45-48.

Clarke, J.R., Rossato, J.I., Monteiro, S., Bevilacqua, L.R., Izquierdo, I. and Cammarota, M. 2008. Posttraining activation of CB1 cannabinoid receptors in the CA1 region of the dorsal hippocampus impairs object recognition long-term memory. – *Neurobiology Learning Memory* 90: 374-381.

Da, S. and Takahashi, R. 2002. SR 141716A prevents delta 9-tetrahydrocannabinol-induced spatial learning deficit in a Morris-type water maze in mice. – *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26: 321-325.

Esteban, S. and Garcia-Sevilla, J.A. 2012. Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. – *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 38: 78-87.

Ghiasvand, M., Rezayof, A., Zarrindast, M.R. and Ahmadi, S. 2011. Activation of cannabinoid CB1 receptors in the central amygdala impairs inhibitory avoidance memory consolidation via NMDA receptors. – *Neurobiology of Learning and Memory* 96: 333-338.

Hoffman, A.F. and Lupica, C.R. 2000. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA (A) synaptic

transmission in the hippocampus. – *Journal of Neuroscience* 20: 2470-2479.

Jongen-Relo, A., Kaufmann, S. and Feldon, J. 2002. A differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens of rats in attentional processes. – *Neuroscience* 111: 95-109.

Kolb, B., Gorny, G., Limebeer, C.L. and Parker, L.A. 2006. Chronic treatment with Delta-9-tetrahydrocannabinol alters the structure of neurons in the nucleus accumbens shell and medial prefrontal cortex of rats. – *Synapse* 60: 429-436.

López, J., Almaguer, W., Pérez, H., Frey, J.U. and Bergado, J.A. 2008. Opposite effects of shell or core stimulation of the nucleus accumbens on long-term potentiation in dentate gyrus of anesthetized rats. – *Neuroscience* 151: 572-578.

López-Moreno, J.A., González-Cuevas, G., Moreno, G. and Navarro, M. 2008. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. – *Addiction Biology* 13: 160-187.

Mackie, K. 2005. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. – *Handbook of Experimental Pharmacology* 168: 299-325.

Mallet, P.E. and Beninger, R.J. 1998. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. – *Psychopharmacology* 140: 11-19.

Meredith, G.E., Wouterlood, F.G. and Pattiselanno, A. 1990. Hippocampal fibers make synaptic contacts with glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons in the rat nucleus accumbens. – *Brain Research* 513: 329-334.

Ohno-Shosaku, T., Maejima, T. and Kano, M. 2001. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. – *Neuron* 29: 729-738.

Pacher, P., Batkai, S. and Kunos, G. 2006. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. – *Pharmacological Reviews* 58: 389-462.

Paxinos, G. and Watson, C. 2007. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. – Academic Press, London. UK, 462 pp.

Pedroza-Llinas, R., Mendez-Diaz, M., Ruiz-Contreras, A.E. and Prospero-Garcia, O. 2013. CB1 receptor activation in the nucleus accumbens core impairs contextual fear learning. – *Behavioral Brain Research* 237: 141-147.

Pennartz, C.M., Dolleman-Van Der Weel, M.J., Kitai, S.T. and Lopes da Silva, F.H. 1992. Presynaptic dopamine D1 receptors attenuate excitatory and inhibitory limbic inputs to the shell region of the rat nucleus accumbens studied *in vitro*. – *Journal of Neurophysiology* 67: 1325-1334.

Pickel, V.M., Chan, J., Kearn, C.S. and Mackie, K. 2006. Targeting dopamine D2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in rat nucleus accumbens. – *Journal of Comparative Neurology* 495: 299-313.

Quilfeldt, J.A. 2006. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil, 383 pp.

Robbe, D., Kopf, M., Remaury, A., Bockaert, J. and Manzoni, O.J. 2002. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99: 8384-8388.

Roosendaal, B., De Quervain, D.J., Ferry, B., Setlow, B. and McGaugh, J.L. 2001. Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. – *Journal of Neuroscience* 21: 2518-2525.

Sesack, S.R. and Grace, A.A. 2010. Cortico-basal ganglia reward network: microcircuitry. – *Neuropsychopharmacology* 35: 27-47.

Setlow, B. 1999. The Nucleus accumbens and learning and memory. – *Journal of Neuroscience Research* 49: 515-521.

Shirayama, Y. and Chaki, S. 2006. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. – *Current Neuropharmacology* 4: 277-291.

Steckler, T., Sahgal, A., Aggleton, J.p., Drinkenburg, W.H. and Planck, M. 1998. Recognition memory in rats--III. Neurochemical substrates. – *Progress in Neurobiology* 54: 333-348.

Wang, W., Sun, D., Pan, B., Roberts, C.J., Sun, X., Hillard, C.J. and Liu, Q. 2010. Deficiency in endocannabinoid signaling in the nucleus accumbens induced by chronic unpredictable stress. – *Neuropsychopharmacology* 35: 2249-2261.

Zahm, D.S. 2000. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. – *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24: 85-105.

Rasekhi, K., Oryan, S., Nasehi, M. and Zarrindast, M.R. 2015. The role of cannabinoid system in consolidation of passive avoidance memory in the shell of nucleus accumbens in male Wistar rats. – *Nova Biologica Reperta* 2: 113-121.

راسخی، خ، عریان، ش، ناصحی، م. و زرین دست، م. ر. ۱۳۹۴. بررسی نقش سیستم کانابینوئیدی پوسته هسته آکومبنس در تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال در رت‌های نر نژاد ویستار. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۲: ۱۱۳-۱۲۱.

