تأثیر میان‌کنش مورفین، گلوکز و کانال های پتاسیمی حساس به ATP، بر فرآیند تثبیت ترجیح مکان شرطی‌شده ناشی از مورفین

دکتر منوچهر ستاری نایینی[1]
واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی
دکترشهربانو عریان
گروه زیست شناسی دانشگاه تربیت معلم
دکتر وهاب باباپور
دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران
محسن علی بالایی
دانشگاه آزاد اسلامی نایین

هدف: در تحقیق حاضر تأثیر میان‌کنش گلوکز و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، بر فرآیند تثبیت ترجیح مکان شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین در موش سفید کوچک نر از نژاد NMRI بررسی شده است. **روش:** برای بررسی اثرات پاداشی مورفین وتأثیر گلوکز، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید بر آن از روش ترجیح مکان شرطی‌شده استفاده شد. **یافته‌ها:** تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف سولفات مورفین (۰/۵-۷/۵ mg/kg)، CPP وابسته به دوز ایجاد کرد، در حالی‌که دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg)، دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg) به‌تنهایی چنین تأثیری نداشتند. تزریق گلوکز (۲۰۰۰ mg/kg) وگلیبن کلامید (۶ mg/kg) ترجیح مکان شرطی‌شده ناشی از دوز غیر مؤثر مورفین (۰/۵ mg/kg) را معنی‌دار کرد. از طرف دیگر، دیازوکساید (۶۰ mg/kg) توانست اثرات گلیبن کلامید (۶ mg/kg) را مهار کند، در حالی که تزریق دیازوکساید به تنهایی تأثیری بر ترجیح مکانی ناشی از مورفین (۰/۵ mg/kg) نداشت. تزریق دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید (۳، ۶ و ۱۲mg/kg)، دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و مورفین (۷/۵- ۰/۵ mg/kg) تأثیری برمیزان گلوکز خون نداشتند. **نتیجه‌گیری:** احتمالاً گلوکز در ترجیح مکانی ناشی از مورفین از طریق کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP دخالت می‌کند.

کلید واژه‌ها: مورفین، کانال پتاسیم، تثبیت مکان شرطی‌شده

مقدمه

سال‌هاست که از روش ترجیح مکان شرطی‌شده [2](CPP) در بررسی اثرات پاداشی داروها استفاده می‌شود.

شواهد بسیاری نشان می‌دهند که CPP ناشی از مورفین به‌وسیله گیرنده‌های مو ایجاد می‌شود. گیرنده‌های اوپیوییدی مو که مورفین میل اتصالی زیادی به آنها دارد، در ارتباط با کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP عمل می‌کنند. فعال‌شدن این گیرنده‌ها باعث بازشدن کانال‌های مذکور می‌شود و در نتیجه سلول هیپرپلاریزه می‌گردد و فعالیت آن کاهش می‌یابد (رافا[3] و مارتینز[4]، ۱۹۹۵؛ اکانا[5]، دلپوزو[6] و باینس[7]، ۱۹۹۵).

کانال‌های پتاسیمی عضوی از خانواده بزرگ کانال‌های یونی می‌باشند. تحقیقات نشان داده‌اند که در میان انواع مختلف کانال‌های پتاسیمی، کانال‌های حساس به ATP در اعمال فیزیولوژیک متعددی دخالت دارند. این کانال‌ها به‌وسیلهٔ ATP درون‌سلولی باز و به وسیلهٔ MgADP مسدود می‌شوند (نوما[8]، ۱۹۸۳؛ اشکروفت[9] و گریبسل[10]، ۱۹۹۸)؛ بنابراین وظیفه آنها مرتبط‌ساختن متابولیسم سلول با اختلاف پتانسیل الکتریکی طرفین غشاء می‌باشد.

تزریق درون صفاقی[11] گلوکز، حافظه را تقویت می‌کند ولی

۱ - نشانی تماس: اصفهان، نایین، خیابان حافظ، شماره ۳، پلاک ۲۷.
Email: mstnaeini@yahoo.com

2- Conditioned Place Preference
3 - Raffa
4- Martinez
5 - Ocana
6- Del pozo
7- Boeyens
8- Noma
9 - Asheroft
10- Gribble
11 - intraperitoneally administration

نمی‌تواند CPP ایجاد کند (وایت[1]، ۱۹۹۱). با این حال استفاده از محلول خوراکی آن توانایی ایجاد CPP را دارد (اگمو[2] و ماروکوین[3]، ۱۹۹۷). از سوی دیگر، گلوکز در جریان متابولیسم خود به ATP تبدیل می‌شود و ATP نیز کانال‌های پتاسیمی حساس به خود را مسدود می‌سازد (ورز[4] و مکدونالد[5]، ۱۹۸۳). تقویت حافظه به‌وسیله گلوکز، از طریق این کانال‌ها تأیید شده است (مسیر[6] و وایت[7]، ۱۹۸۴؛ مسیر، ۲۰۰۴).

در فرآیند CPP مکانیسم‌های پاداش و یادگیری هر دو دخالت دارند؛ به این ترتیب که مورفین مکانیسم‌های پاداش مغز را فعال می‌سازد و جانور هم‌زمان نشانه‌های بینایی و لامسه مکانی را که پس از تزریق مورفین در آن قرار گرفته است، در انبارهای اطلاعاتی مغز ذخیره‌سازی می‌کند (وانری[8]، گریتس[9] و واندرشورن[10]، ۱۹۹۹). بنابراین مورفین با اتصال به گیرنده مو. کانال‌های پتاسیمی مذکور را باز و گلوکز آنها را مسدود می‌کند. از طرف دیگر، گلوکز از طریق کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP پاره‌ای از تغییرات ناشی از مورفین از جمله حافظه را متأثر می‌سازد (راگوزینو[11] و گولد[12]، ۱۹۹۵؛ رشیدی‌پور[13]، ۲۰۰۱؛ جعفری[14]، زرین‌دست[15] و جهانگیری[16]، ۲۰۰۴).

با توجه به مطالب فوق و از آنجا که تاکنون میان‌کنش[17] گلوکز و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP برتثبیت[18] ترجیح مکان شرطی‌شده به‌وسیله مورفین بررسی نشده، تحقیق حاضر به این موضوع اختصاص یافته و در آن به موارد زیر پرداخته شده است: ۱- مقایسه میزان CPP ناشی از دوزهای مختلف مورفین؛ ۲- بررسی CPP ناشی از دوزهای مختلف گلوکز، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید؛ ۳- بررسی تأثیر دوزهای مختلف گلوکز، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین؛ ۴- بررسی تداخل عمل تأثیر دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین.

روش

روش تجربی مورد استفاده در این تحقیق، روش شرطی‌سازی مکانی بود. حیوانات مورد استفاده در این پژوهش، موش‌های سفید کوچک نر از نژاد NMRI با وزن ۲۲ تا ۲۸ گرم بودند که از انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند. آنها در اتاق حیوانات، در قفس های مجزا و در گروه‌های هشت‌تایی نگهداری می‌شدند.

موش‌ها حدود یک هفته در شرایط آزمایشگاهی استاندارد شامل آب و غذای مناسب (ساخت کارخانه خوراک دام و طیور پارس)، دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند تا به شرایط جدید عادت کنند. سپس حدود یک ساعت قبل از آزمایش به آزمایشگاه منتقل و بلافاصله پس از اتمام آزمایش معدوم شدند.

داروهای مورد استفاده عبارت بودند از: ۱) د-گلوکز[19]: مسدودکنندهٔ کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۲) دیازوکساید[20]: باز کننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۳) مورفین[21]: آگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی و باز کنندهٔ کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۴) گلیبن‌کلامید[22]: مسدود کنندهٔ کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP.

همهٔ داروها به‌جز داروهای بیهوشی و گلیبن‌کلامید به‌وسیله سالین رقیق و به صورت درون‌صفاقی تزریق شدند. مقدار تزریق به‌جز گلیبن‌کلامید پنج میلی‌گرم برکیلوگرم بود. از داروی مذکور ده میلی‌گرم برکیلوگرم تزریق شد. گلیبن‌کلامید به‌وسیله دی‌متیل‌سولفاکساید (پنج میلی‌لیتر بر کیلوگرم) و آب مقطر (به نسبت یک به نه) رقیق شد.

دستگاه شرطی‌سازی مکانی مورد استفاده از جنس چوب و شامل سه قسمت بود. دو بخش آن ابعاد ۳۰×۳۰×۴۰ سانتیمتر داشتند؛ یکی کاملاً سفید با کف صاف و دیگری سیاه رنگ با نوارهای موازی سفید به عرض سه سانتیمتر در دیواره‌ها. در قسمت کف آن یک تور سیمی سیاه رنگ قرار داده شده بود. بخش سوم یک راهرو ارتباطی قرمز رنگ به ابعاد ۳۰×۱۵×۴۰ سانتیمتر بود که دو قسمت اصلی دستگاه را به هم مربوط می‌کرد.

1- White
2 - Agmo
3- Marroquine
4 - Werz
5- Macdonald
6 - Messier
7- White
8 - van Ree
9- Gerrits
10 - Vanderschuren
11- Ragoozzino
12 - Gold
13- Rashidy-Pour
14 - Jafari
15- Zarrindast
16 - Jahanguiri
17- interaction
18 - consolidation
19- D-Glucose - merk, Germany
20 - Diazoxide - Cristala, Brazil
21- Morphine - Tamad, Iran
22- Glibenclamide – Kimia Daru, Iran

مراحل روش CPP

*۱- **پیش‌شرطی‌سازی.*** در این مرحله جانور به تنهایی درون راهروی قرمز رنگ قرار گرفت و بلافاصله پس از آن در گیوتینی برداشته شد و جانور توانست ۱۵ دقیقه آزادانه در هر سه قسمت دستگاه حرکت کند. طی این مدت از حیوان فیلم‌برداری و زمان صرف شده در هر سه قسمت اندازه‌گیری گردید. محل قرارگرفتن سر و دست‌های حیوان تعیین‌کننده محل حیوان بود. در این مرحله، همهٔ حیوانات مورد آزمایش بخش رنگ دارای نوارهای سفید را ترجیح دادند و بیش از ۸۰ درصد زمان خود را در آن گذراندند.

*۲- **شرطی‌سازی (آموزش).*** این مرحله سه روز طول کشید. صبح روز اول جانور دارو دریافت کرد و ۳۰ دقیقه در قسمتی از دستگاه که به آن بی‌علاقه بود (بخش سفید)، قرار داده شد. به دنبال آن حیوان به قفس باز گردانده شد و شش ساعت بعد شبه دارو (سالین یا Dmso) به آن تزریق گردید و در قسمتی از دستگاه که آن را ترجیح می‌داد (بخش سیاه)، قرار داده شد. بر خلاف روز اول، صبح روز دوم جانور شبه دارو دریافت کرد و در قسمت سیاه قرار گرفت و شش ساعت بعد به آن دارو تزریق شد و در قسمت سفید جای گرفت. مراحل روز اول در روز سوم تکرار گردید.

*۳- **یادآوری (آزمون).*** این مرحله در روز پنجم دقیقاً مانند مرحله پیش‌شرطی‌سازی انجام شد. در طی آن، زمان صرف شده در هر سه قسمت مجدداً ثبت و با مرحله پیش‌شرطی‌سازی مقایسه گردید و اختلاف زمان گذرانده شده در بخش سفید، «همراه با تزریق دارو» در مراحل پیش‌شرطی‌سازی و آزمون بر حسب ثانیه محاسبه و به‌عنوان معیار اندازگیری میزان تغییر در ترجیح مکانی در نظر گرفته شد.

هر یک از دو قسمت اصلی جعبه (سفید و سیاه) با خطوطی به شکل به‌علاوه (+) به چهار ناحیه تقسیم شده بود و جانور با حرکت در کف جعبه مرتباً این خطوط را قطع می‌کرد. در روز آزمون هر بار عبور سر و دست‌های حیوان از روی خطوط کف جعبه، به عنوان یک حرکت منظور شد و با گروه‌های دیگر مقایسه گردید.

آزمایش یک: بررسی CPP ناشی از تزریق مورفین. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، دوزهای مختلف مورفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷ mg/kg) را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری شد.

آزمایش دو: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیبن‌کلامید. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیبن‌کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

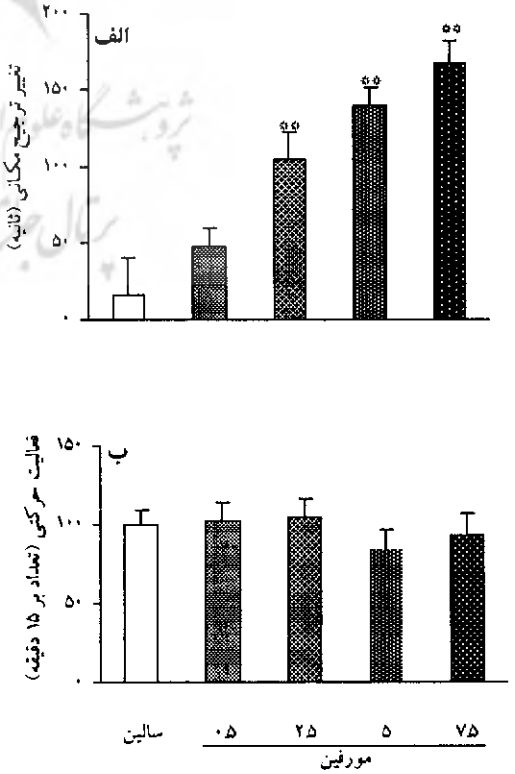
آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیبن‌کلامید یا دیازوکساید به تنهایی یا بعد از آموزش با مورفین بر فرآیند تثبیت CPP. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مرفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیبن‌کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

آزمایش چهار: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلیبن‌کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین. حیوانات در جریان سه روز شرطی‌سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مرفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) وگلیبن‌کلامید (۶ mg/kg) را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم‌برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش‌شرطی‌سازی به‌عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه‌گیری گردید.

میزان گلوکز خون نیز نیم ساعت پس از تزریق دوزهای مورد نظر مورفین، گلیبن‌کلامید یا دیازوکساید اندازه‌گیری گردید. برای این کار کیت اندازه‌گیری گلوکز خون ساخت کارخانه زیست‌شیمی مورد استفاده قرار گرفت و پس از کشتن حیوان و نمونه‌برداری از خون آن، میزان گلوکز سرم اندازه‌گیری شد.

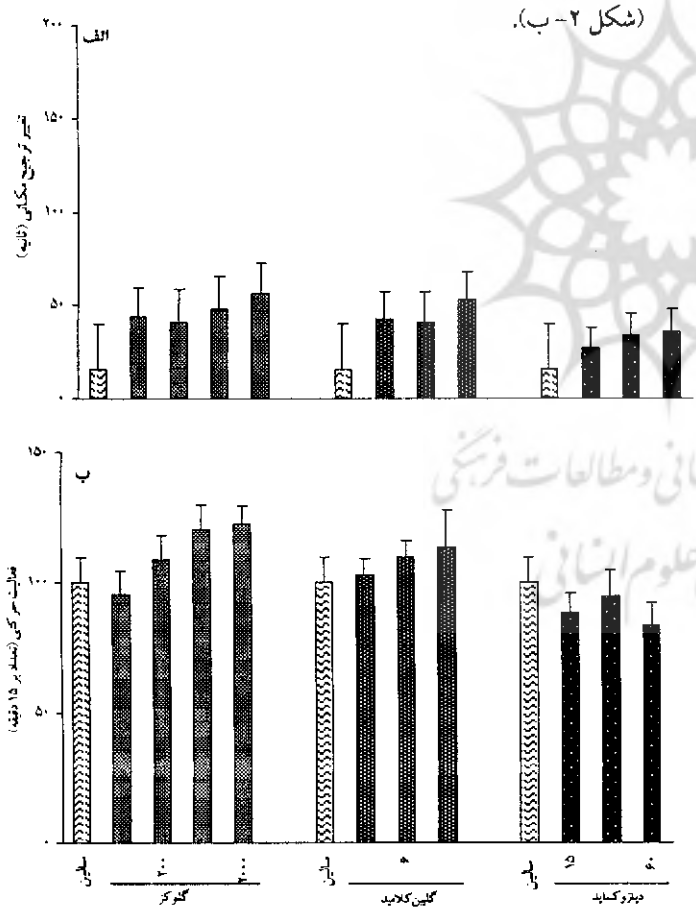
یافته‌ها

آزمایش یک: بررسی CPP ناشی از تزریق مورفین. آنالیز واریانس یک‌طرفه، بین دوزهای مختلف مورفین در ایجاد CPP اختلاف معنی‌داری نشان داد ($F(4, 55)=13/26$، $p<0/001$)، مورفین با دوز 2/5 mg/kg کمترین میزان ترجیح مکانی معنی‌دار و با دوز 7/5 mg/kg بیشترین ترجیح مکانی را برانگیخت (شکل ۱- الف). در روز آزمون تأثیر مورفین ($F(4, 55)=0/53$، $p<0/05$) بر فعالیت حرکتی معنی‌دار نبود (شکل ۱- ب).



شکل ۱- *ترجیح مکانی ایجادشده به‌وسیله مورفین؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده میانگین داده‌ها ± خطای معیار هستند؛ ** $p<0/01$، *** $p<0/001$*

آزمایش دو: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیبن‌کلامید. آنالیز واریانس یک‌طرفه بین دوزهای گوناگون گلوکز ($F(4, 55)=0/68$، $p<0/05$)، گلیبن‌کلامید ($F(4, 55)=0/8$، $p<0/05$) و دیازوکساید ($F(3, 44)=0/33$، $p<0/05$) با حلال‌هایشان در ایجاد CPP اختلاف معنی‌داری نشان نداد (شکل ۲- الف). گلوکز ($F(4, 55)=0/49$، $p<0/05$)، گلیبن‌کلامید ($F(3, 44)=0/32$، $p<0/05$) و دیازوکساید ($F(3, 44)=0/20$، $p<0/05$) در روز آزمون نیز تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی نداشتند (شکل ۲- ب).



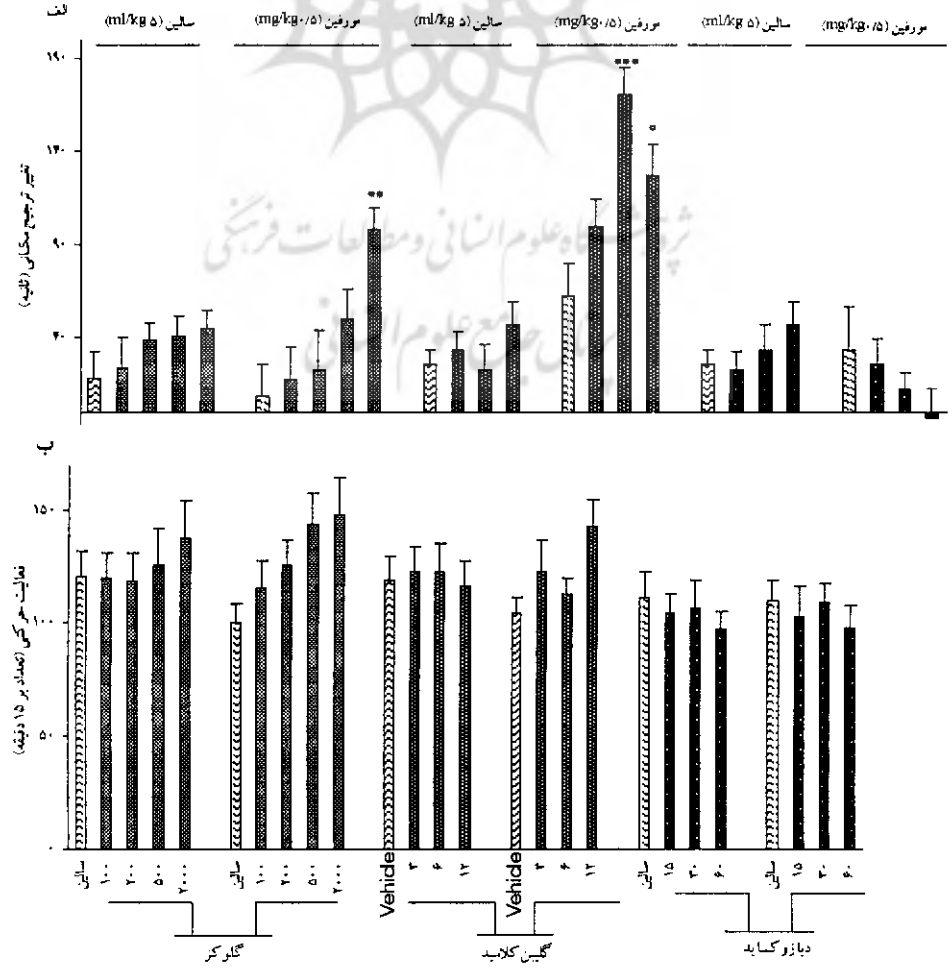
شکل ۲- *ترجیح مکانی ایجادشده به‌وسیله گلوکز، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید؛ الف - تغییر در ترجیح مکانی، ب - فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده میانگین داده‌ها ± خطای معیار هستند.*

آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیبن‌کلامید یا دیازوکساید به تنهایی یا بعد از آموزش با مورفین بر فرآیند تثبیت CPP.

الف- میزان تغییر در ترجیح مکانی. *اثرات گلوکز:* آنالیز واریانس دو طرفه اختلاف معنی‌داری بین تیمارها ($F=4/62$، $p<0/05$)

(۱۱۰، ۱)F، دوزها ($p<۰/۰۰۱$، ۷/۰۱=(۱۱۰، ۴)F) و تداخل عمل تیمارها و دوزها ($p<۰/۰۱$، ۳/۴۱=(۱۱۰، ۴)F) نشان داد. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر ترجیح مکانی ندارند، با این حال گلوکز به‌صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$ ۸/۹۳=(۵۵، ۴)F)؛ *اثرات گلیبن‌کلامید:* آنالیز واریانس دو طرفه اختلاف معنی‌داری بین تیمارها ($p<۰/۰۰۱$، ۷۸/۷=(۸۸، ۱)F)، دوزها ($p<۰/۰۰۱$، ۷/۴۹=(۸۸، ۳)F) و تداخل عمل آنها ($p<۰/۰۰۱$ ۸/۱۴=(۸۸، ۳)F) نشان داد. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر ترجیح مکانی ندارند. با این حال، گلیبن‌کلامید به‌صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$ ۱۰/۹۰=(۴۴، ۳)F)؛ *اثرات دیازوکساید:* آنالیز واریانس یک‌طرفه بین تأثیر دوزهای مختلف دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (شکل ۳- الف).

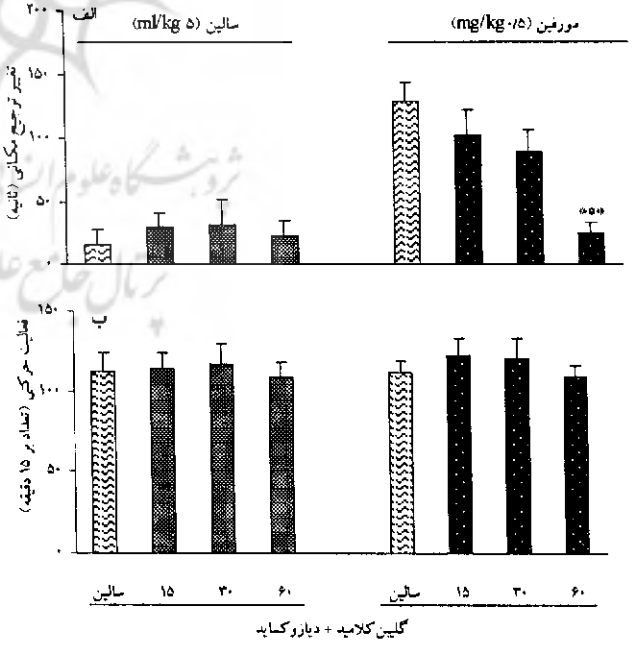
ب- فعالیت حرکتی. *اثرات گلوکز:* آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها، دوزها و تداخل آنها اختلاف معنی‌داری نشان نداد. آنالیز واریانس یک‌طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به‌تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی ندارند؛ *اثرات گلیبن‌کلامید:* آنالیز واریانس دوطرفه نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین تیمارها، دوزها و تداخل عمل آنها بود. آنالیز واریانس یک‌طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید به‌تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی ندارند، *اثرات دیازوکساید:* دیازوکساید تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی نداشت (شکل ۳- ب).



شکل ۳- *تأثیر گلوکز، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید به‌تنهایی یا همراه با مورفین بر تثبیت CPP؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده میانگین داده‌ها ± خطای معیار، هستند؛ *** $P<۰/۰۰۱$*

آزمایش چهار: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلیبن‌کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین. آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها ($p<0/001$، $F(1, 88)=34/66$)، دوزها ($p<0/01$، $F(3, 88)=4/23$) و تداخل عمل آنها ($p<0/01$، $F(3, 88)=4/71$) اختلاف معنی‌دار نشان داد. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که گلیبن‌کلامید (6 mg/kg) و دیازوکساید به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر ترجیح مکانی ندارند ($p<0/05$، $F(3, 44)=0/96$). با این حال، گلیبن‌کلامید و دیازوکساید همراه با یکدیگر مورفین را متأثر کردند، ($p<0/001$ ،$F(3, 44)=10/90$) (شکل ۴- الف).

آنالیز واریانس دوطرفه نشان‌دهنده فقدان اختلاف معنی‌دار بین تیمارها، دوزها و تداخل عمل آنها بود. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید و دیازوکساید به تنهایی یا همراه با مورفین بر فعالیت حرکتی تأثیر معنی‌داری ندارند (شکل ۴- ب).



شکل ٤- *اثرات دیازوکساید بر واکنش گلیبن‌کلامید در طی القای CPP به‌وسیله مورفین؛ الف- تغییر ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان دهنده میانگین داده‌ها ± خطای معیار، هستند؛ *** $p<0/001$*

بحث

این تحقیق نشان داد که مورفین (mg/kg ۰/۵-۷/۵) به‌صورت وابسته به دوز CPP ایجاد می‌کند و این در تأیید یافته‌های وانری و همکاران (۱۹۹۹) می‌باشد.

در تحقیق حاضر تزریق درون‌صفاقی گلوکز به‌تنهایی CPP ایجاد نکرد. سایر تحقیقات نیز نشان داده‌اند که اگرچه محلول گلوکز به‌صورت خوراکی CPP ایجاد می‌کند، تزریق آن چنین تأثیری ندارد. از طرف دیگر، محلول خوراکی قند ساخارین که به ATP متابولیزه نمی‌شود، CPP ایجاد نمی‌کند ولی اگر هم‌زمان با آن گلوکز نیز تزریق شود CPP ایجاد خواهد شد. بنابراین در حالی که گلوکز تزریقی اثر پاداشی ندارد، برای به‌وجود آمدن CPP ناشی از محلول شیرین ساخارین ضروری می‌باشد که نشان‌دهنده تأثیر متابولیت‌های حاصل از تجزیه گلوکز بر فرآیند CPP است. البته اثرات گوارشی ساخارین یا محلول‌های قندی تأثیرات خلقی این مواد را بر می‌انگیزند (اگمو و ماروکوین، ۱۹۹۷).

از طرف دیگر، گلوکز فرآیند یادگیری را تقویت می‌کند. بیش از ۲۰ سال است که تأثیر گلوکز بر تقویت حافظه را شناسایی کرده‌اند. در ابتدا این اثرات بر اساس تئوری‌های اولیه یادگیری توجیه می‌گردید. به عبارت، دیگر رفتاری که با پاداش همراه می‌شود، تقویت خواهد شد. براساس این نظریه محلول گلوکز یک تقویت‌کننده است، زیرا لذت بخش می‌باشد و به‌عنوان پاداش حافظه را تقویت می‌کند (ثورندایک[1]، ۱۹۸۸).

در حال حاضر برای چگونگی بهبود حافظه به‌وسیله گلوکز سه مکانیسم اجتماعی پیشنهاد شده است. براساس مکانیسم اول سطح گلوکز موجود در جریان خون فرآیندهای درگیر در حافظه را از طریق فعال ساختن سیستم کولینرژیک متأثر می‌سازد. تولید استیل‌کولین در مغز به در دسترس بودن کولین و استیل‌کوآنزیم A که از گلوکز مشتق می‌گردد، بستگی دارد (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵).

بر اساس مکانیسم دوم، گلوکز مستقیماً با سیستم اپیوییدرژیک در ارتباط بوده، عملکرد های متعدد این سیستم را متوقف می‌سازد. از جمله تأثیر آنها در مختل ساختن حافظه ممکن است وجود ارتباط میان تأثیر گلوکز بر سیستم کولینرژیک و اپیوییدرژیک باشد. به این ترتیب که مورفین با مختل کردن حافظه از مقدار

1- Thorndike

استیل‌کولین آزادشده در هیپوکامپ می‌کاهد و گلوکز با افزودن فعالیت سیستم کولینرژیک از آن بازداری می‌کند. این احتمال نیز وجود دارد که در هنگام تزریق گلوکز و مورفین، گلوکز تولید استیل‌کوآنزیم A را افزایش دهد و پس از تحریک گیرنده مو به‌وسیله مورفین همراه با کولین بر سنتز استیل‌کولین بیفزاید (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵).

مکانیسم سوم که این تحقیق نیز آن را تأیید کرد، این است که تزریق گلوکز متابولیسم آن را در درون سلول افزایش داده، در نتیجه سطح درون‌نورونی ATP افزایش می‌یابد. مولکول اخیر کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP را مسدود می‌کند (اموروسو[1]، اشمید- آنتوتارچی[2]، لازدونسکی[3] و فوست[4]، ۱۹۹۰). بسته شدن این کانال باعث دپلاریزاسیون نورون شده، به این وسیله آزادشدن نوروترانسمیترها افزایش می‌یابد (اشتفانی[5]، نیکولسون[6] و گولد، ۱۹۹۹). بر اساس فرضیه اخیر، گلوکز احتمالاً رفتار وابسته به حافظه را از طریق کانال پتاسیمی حساس به ATP تنظیم می‌کند.

علاوه بر مکانیسم‌های مغزی درگیر در تأثیرات گلوکز بر حافظه، پیشنهاد شده است که عملکرد اولیه آن احتمالاً محیطی می‌باشد. به‌عنوان مثال، گلوکز می‌تواند مکانیسم آشکارساز گلوکز را در کبد فعال سازد. این مکانیسم باعث می‌شود پیام‌هایی به سیستم عصبی مرکزی فرستاده شود و فرآیند تشکیل حافظه تحت تأثیر قرار گیرد. قطع عصب واگ باعث کاهش اثرات گلوکز برتقویت حافظه می‌گردد (فلود[7] و مورلی[8]، ۱۹۸۸).

تزریق گلوکز بعد از آموزش با دوز غیر مؤثر مورفین ترجیح مکان شرطی‌شده معنی‌داری ایجاد کرد. از طرف دیگر، در حالی‌که دوزهای مختلف گلیبن‌کلامید و دیازوکساید خود به تنهایی CPP ایجاد نکردند، تزریق گلیبن‌کلامید بعد از آموزش، میزان ترجیح مکان شرطی‌شده ناشی ازمورفین را افزایش داد. دیازوکساید می‌توانست اثرات گلیبن‌کلامید را متوقف سازد. به‌عبارت دیگر، گلیبن‌کلامید همانند گلوکز توانست فرآیندهای تثبیت را در جریان CPP تقویت کند و این تأثیرات به‌وسیله دیازوکساید بازداری گردید. در تحقیقات دیگر نیز داروهای مسدودکننده و بازکننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، یادگیری را به‌ترتیب افزایش و کاهش دادند (اشتفانی و همکاران، ۱۹۹۹).

در این تحقیق تزریق گلوکز و گلیبن‌کلامید بعد از آموزش تأثیری بر فعالیت حرکتی نداشت. تزریق دیازوکساید، گلیبن‌کلامید و مورفین تغییری در میزان گلوکز خون ایجاد نکرد، بنابراین اثرات مشاهده‌شده به‌وسیله آنها از طریق تأثیر بر حرکت و میزان گلوکز خون صورت نگرفته است.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که در فرآیند CPP مکانیسم‌های پاداش و یادگیری هر دو دخالت دارند. گلوکز مرحله تثبیت را در فرآیند یادگیری CPP تقویت می‌کند و گلیبن‌کلامید نیز تأثیرمشابهی بر CPP دارد. این پاسخ به‌وسیله دیازوکساید مهار می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که گلوکز به‌وسیله کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثرات خود را بر CPP اعمال می‌کند.

پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده در جریان شرطی‌سازی با مورفین از محلول خوراکی گلوکز استفاده شود و همچنین در قسمت‌های مشکوک به تأثیر داروهای بازکننده و مسدودکننده کانال‌های پتاسیمی بر فرآیند CPP، این داروها در درون مغز (مانند هیپوکامپ) تزریق شود. همچنین بررسی تداخل عمل گلوکز با سیستم کولینرژیک در فرآیند CPP ناشی از مورفین و استفاده از آگونیست‌های اختصاصی گیرنده مو به‌جای مورفین دارای اهمیت می‌باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر محمدرضا زرین‌دست (فارماکولوژیست دانشگاه علوم پزشکی تهران) و سرکار خانم دکتر آمنه رضایوف (فیزیولوژیست دانشکده علوم دانشگاه تهران) که در مراحل مختلف این تحقیق همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۲/۲؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۵/۱۰

1- Amoroso
2- Schmid- Antomarchi
3- Lazdunskim
4- Fosset
5- Stefani
6- Nicholson
7- Flood
8- Morley

منابـــع

Agmo, A., Marroquin, E.(1997). Role of gustatory and postingestive actions of sweeteners in the generation of positive affect as evaluated by place preference conditioning. *Appetite, 29,* 269- 89.

Amoroso, S., Schmid-Antomarchi, H., Fosset, M., Lazdunski, M. (1990). Glucose ,sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive K+ channels. *Science, 247,* 852-854.

Ashcroft, F. M., & Gribble, F. M. (1998). Correlating structure and function in ATP-sensitive K+ channels. *Trends Neuroscience. 21* (7), 288-294.

Flood , J. F., & morley, J. E. (1988). Effect of bombesin and gastrin-releasing peptide on memory processing. *Brain Research, 460,* 314-322.

Jafari, M. R., Zarrindast, M. R., & Djahanguiri, B. (2004). Effects of different doses of glucose and insulin on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Psycopharmacology, 175* (4). 457-462.

Messier, C., & White, N. M. (1984). Contingent and non-contingent actions of sucrose and saccharin reinforcers: Effects on taste preference and memory. *Physiology and Behavior, 32,* 195-203.

Messier, C. (2004). Glucose improvement of memory. *European Journal of Pharmacology, 490.* 33-57.

Noma, A. (1983). ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle. *Nature, 305* (5930), 147-148.

Ocana ,M., Del Pozo, E., Barrios, M., & Baeyens, J. M. (1995). Subgroups among mu-opioid receptor agonists distinguished by ATP-sensitive K^+channel-acting drugs. *British journal of Pharmacology , 114,* 1296-1302.

Raffa R.B., & Martinez R. P. (1995) The 'glibenclamide-shift' of centrally-acting antinociceptive agents in mice. *Brain Research, 677,* 277-282.

Ragozzino, M. E., & Gold, P. E. (1995). Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience, 8,* 81-988.

Rashidi-Pour, A. (2001). ATP-sensitive potassium channels mediated the effects of peripheral injection of glucose on memory storage in an inhibitory avoidance task. Behavioral Brain Research, 126, 43-48.

Stefani, M. R., Nicholson, GM., & Gold, P. E. (1999). ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: A potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. *Neuroscience,* 3557-563.

Thorndike, EL.(1988). A theory of the action of the after-effects of a connection upon it. *Psychological Review ,40,* 434-439.

Van Ree, J. M., Gerrits, MM., & Vanerschuren, L. J. (1999). Opioids, Reward and Addiction: An encounter on biology, psychology, and medicine. *Pharmacological Review, 51,* 341-396.

Werz, M. A., & Macdonald, RL. (1983). Opioid peptides with differential affinity for mu and delta receptors decrease sensory neuron calcium-dependent action potentials. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy, 227,* 394-402.

White, N. M. (1991). peripheral and central memory enhancing actions of glucose. In; Fredrickson RCA, McGaugh JL, Felten DL, editors. perpheral Signaling of the brain: Role in Neural-Immune Interactions, Learning and Memory. Toronto, Hogrefeand Hhber, 421-43.