Nova Biologica Reperta 5 (1): 53-64 (2018)
یافته‌های نوین در علوم زیستی، جلد ۵، شمارهٔ ۱: ۶۴-۵۳

بررسی نقش رسپتورهای خانواده D1 و D2 دوپامین در هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بر حافظهٔ کاری و مرجع

فرهاد ولی‌زادگان* و مریم رحیمی‌تسیه

دریافت: ۱۳۹۶/۵/۹/ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۱۳/ چاپ: ۱۳۹۷/۳/۲۰

گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم‌پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
*مسئول مکاتبات: f.valizadegan@umz.ac.ir

چکیده. ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال (BLA) جایگاه مهمی در تنظیم نوروترانسمیتری حافظهٔ کاری و مرجع است.هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر سیستم دوپامینرژیکناحیه (BLA) بر حافظهٔ کاری و مرجعبوده است.موش های صحرایی نر نژاد ویستار با استفاده از دستگاه استرئوتاکسی به صورت دوطرفه در ناحیهٔ BLA کانولگذاری شد. پارامترهای تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان سپری شده در بازوهای خطاهای کاری و مرجع با استفاده ازدستگاه تست ماز شعاعی و بر اساس پروتکل DSWS مورد محاسبه قرار گرفتند. تزریق آپومورفیندر دوزهای پایین (0.005 µg/rat) و بالا (0.5 µg/rat) درون هسته BLA سبب کاهش معنی داری در تعداد خطاهای کاری و نه مرجع شد که نشان دهنده بهبود حافظهٔکاری است. تزریق دوز متوسط آپومورفین (0.05 µg/rat) موجب افزایش تعداد خطاهای کاری و مرجع و مدت زمان سپری شده در بازوهای مذکور شد که نشان دهنده آسیب به هر دو نوع حافظهٔ است. تزریق کلرپرومازین (2 µg/rat)، باعث کاهش خطای کاری و مرجع شد. اما بر مدت زمان سپری شده در بازوهای مربوطه تأثیری نداشت که دلالت بر تقویت حافظه‌های کاری و مرجع دارد. تزریق توامان کلرپرومازین 2) (µg/rat به همراه دوزهای مختلف آپومورفین هیچ تغییر معنی‌داری در تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان‌های سپری شده در مقایسه با گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده کلرپرومازین(2 µg/rat) ایجاد نکرد.یافته های فوق نشان میدهد که سیستم دوپامینرژیک هسته BLA از طریق هردو نوع رسپتور خانواده D1 و D2 در تعدیل حافظه های کاری و مرجع عمل می‌کنند. ثانیاً با توجه به سیگنالینگ کاملاً متفاوت درون سلولی این دو نوع رسپتور تأثیر این سیستم در هستهBLA بر حافظهٔ کاری و مرجع حاصل برآیند عمل‌کرد هردو نوع خانواده رسپتوری است.

واژه‌های کلیدی. آپومورفین، تست مازی شعاعی، رت، سیستم دوپامینرژیک، کلرپرومازین

Evaluation of D1 and D2 dopamine receptors families' role in basolateral amygdala on working and reference memory

Farhad Valizadegan* & Maryam Rahimi Tesiye

Received 31.07.2017/ Accepted 04.12.2017/ Published 10.06.2018

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
*Correspondent author: f.valizadegan@umz.ac.ir

Abstract. The Basolateral Amygdala (BLA) has modulatory effects on working and reference memories. This study aimed at the evaluation of the effects of dopaminergic system in the BLA of rats on working and reference memories. The number of working and reference errors and the time spent in the arms of the maze by rats were measured in the radial arm maze according to DSWS protocol. The animals were cannulated in the BLA bilaterally. The micro-injection of low dose (0.005µg/rat) and high dose (0.5 µg/rat) of apomorphine have indicated a significant decrease in the number of working memory errors. However, there was not any change in the number of reference memory errors, which indicates the improvement of working memory. On the other hand, the injection of a moderate dose of apomorphine (0.05 µg/rat) increased these parameters and enhanced the spent time in the working arm, which referred to both memories damage. The chlorpromazine injection (2 µg/rat) decreased the number of working and reference memory errors representing the improvement of these memories. Micro-injection of chlorpromazine (2 µg/rat) with different doses of apomorphine caused no significant change on the both number of errors and the time spent, in comparison with control groups. These findings show that BLA dopaminergic system modulates the working and reference memories via both (D1/D2) receptors. In addition, it was found that the effect of this system in BLA is the resultant function of the both receptor families.

Keywords. apomorphine, chlorpromazine, dopaminergic system, radial arm maze, rat

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

مقدمه

حافظهٔ کاری یک سیستم نورونی پویا برای نگهداری و پردازش موقت اطلاعات است و برای سازوکارهای شناختی متعالی تر نظیر تفکر، برنامه ریزی، استدلال ودرک زبان ضروری است (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000). حافظهٔ کاری، اطلاعات را فقط در یک مرحله که ضروری است نگه می دارد و نه برای مراحل بعدی. در حالی‌که حافظهٔ مرجع شامل بخاطرسپاری اطلاعات برای بکارگیری آنها طی مدت زمان طولانی مثل چند هفته یا چند ماه است (Honig, 1978; Olton *et al.*, 1979). مطالعات بالینی قویاً نقش کورتکس پری فرونتال (PFC) را به عنوان مرکز اصلی پردازش فرآیندهای مرتبط با حافظهٔ کاری تأیید می‌کنند. برای مثال در بیمارانی که کورتکس پری فرونتال، آسیب دیده و یا دچار اختلال در عملکرد شده است، اختلالاتی در تست های حافظهٔ کاری (Milner, 1964; Owen *et al.*, 1990; Spinnler*et al.*, 1988) و سازماندهی گذرای حافظه (Fuster, 1989; Milner *et al.*, 1985) دیده شد.شواهد متعدد حکایت از آن دارد که نقش PFC در پردازش حافظهٔ کاری عمدتا به عملکرد سیستم دوپامینرژیک این ناحیه وابسته است (Dash *et al.*, 2007).از سوی دیگر، نشان داده شده است که برای عمل‌کرد صحیح حافظهٔ کاری یک سطح اپتیمم از دوپامین در هسته PFC ضروری است. به‌نحوی که سطوح بسیار بالا و یا سطوح بسیار پایین دوپامین در این هسته موجب آسیب به حافظهٔ کاری می‌شود (Zahrt *et al.*, 1997; Runyan & Dash, 2005). مطالعات متعدد نشان می‌دهند که نواحی مختلف مغزی نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی(Holstege *et al.*, 2003)، کورتکس تمپورال (Fuster & Jervey, 1983; Fuster *et al*, 1985; Miller *et al.*, 1991 & 1993) ، عقده های قاعده‌ای (Hikosaka & Sakamato 1986; Hikosaka *et al.*, 1989) و بخش میانی-پشتی تالاموس (Sherman & Guillery, 2002) از طریق ارتباطات متقابلی که با هسته PFC دارند درتعدیل رفتارهای مرتبط با حافظهٔ کاری دخیل هستند.دوپامین عملکردهای خود را از طریق دو خانواده از رسپتورهای اتصال یابنده به G پروتئین به نام‌های D1 شامل رسپتورهای D1 و D5 و خانواده D2 شامل رسپتورهای D2، D3 و D4 انجام می دهد (Lidow *et al.*, 1991). کمپلکس آمیگدال به‌عنوان بخش اصلی از سیستم لیمبیک به همراه هستهٔ آکومبنس و ناحیه PFC در پردازش فرآیندهای شناختی و عاطفی نقش مهمی دارد (Davis, 1992; LeDoux, 1992; Gallagher & Holland, 1994). ناحیهٔ قاعده‌ای-جانبی آمیگدال (BLA)، که بخش مهمی از سیستم لیمبیک را تشکیل می دهد، در تنظیم تثبیت حافظه، نقش بسیار مهمی دارد و وابران های زیادی که از ناحیهٔ قاعده‌ای-جانبی آمیگدال به هیپوکامپ قدامی واستریاتوم، به ویژه هستهٔ اکومبنس، ارسال می شوند بیان‌گر اثر تنظیمی این ناحیه از آمیگدال به قشرهای ارتباطی حسی باشند. این مسیرها می‌توانند اثر تنظیمی آمیگدال، روی حافظهٔ‌کاری را میانجی‌گری کنند (Childers *et al.*, 1994). ورودی‌های آمیگدالی به‌نظر می‌رسد که در شرطی‌شدن کلاسیک (Garcia *et al.*, 1999) و حافظه براساس پاداش نقش دارد (Gaffan *et al.*, 1993). پروجکشن‌های BLA به PFC عمدتاً حاوی نوروترانسمیترهای تحریکی است که گلوتاماترژیکی هستند (McDonald, 1987). مسیرهای غیر مستقیم دیگر به‌نظر می‌رسد که توسط پاسخ‌های مهاری میانجی‌گری می‌شوند. بر اساس ارتباطاتی که میان PFC و BLA وجود دارد، فعال شدن BLA سبب تولید یک افزایش در آزادسازی دوپامین در PFC می‌شود. به‌نظر می‌رسد که فعالیت آزاد شدن دوپامین نتیجه ای از افزایش فعالیت نورونی در VTA است که سلول‌های دوپامینی مزوپری فرونتال در آنجا قرار دارند (Jackson & Moghaddam 2001). برهم‌کنشی پویا بین PFC، آمیگدال و هستهٔ‌آکومبنس ممکن است در تنظیم رفتارهای معطوف به هدف در فرآیندهای شناختی مؤثر باشد (Davis, 1992; LeDoux, 1992; Gallagher & Holland, 1994). با توجه به اینکه جایگاه‌های مخلف مغزی در تعدیل حافظهٔ کاری نقش دارند، هدف از این پژوهش بررسی اثر سیستم دوپامینی و نقش رسپتورهای D1/D2 آن در هسته قاعده‌ای- جانبی آمیگدال بر حافظهٔ کاری و مرجع در تست ماز شعاعی است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

در این پژوهش از ۹۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی۲۰±۲۲۰ گرم (انستیتو پاستور، تهران، ایران) استفاده

شد.هر چهار رت در یک قفس در اتاق حیوانات نگهداری شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی که از ۷ صبح آغاز می شد قرار داشتند.رت ها به‌مدت یک دقیقه در روز طی ۷ روز متوالی قبل از تست‌های رفتاری مورد تیمار قرار گرفتند. آب و غذای کافی بجز در زمان آزمایشات در دسترس قرار داشت. پس از انجام جراحی، رت‌ها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند تا به‌مدت ۷ روز دوره ریکاوری را طی کنند. تمامی تست‌های رفتاری طی ساعات ۸ صبح تا ۱۵عصرانجام شدند. شش رت در هر گروه آزمایشی قرار داشتند.تمامی روش‌های مورد استفاده در این پژوهش بر اساس دستورالعمل مورد تأیید کمیته اخلاقی دانشکدهٔ علوم دانشگاه مازندران انجام شدند.

جراحی استرئوتاکسیک و تزریقات

در همهٔ آزمایشات، رت‌ها از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین هیدروکلراید (۵۰mg/kg) و زایلزین (۵mg/kg) بیهوش شده و در دستگاه استریوتاکسیک (Stoelting) قرار داده شدند. مختصات دقیق جایگاه های تزریقات برای هسته BLA بر اساس اطلس Paxinos و Watson (2007) عبارت بود از ۲/۸ میلی متر جلوی نقطه برگما، ۵± میلی متر در طرفین خط میانی جمجمه و ۶/۵ میلی متر به طرف داخل مغز از سطح پشتی جمجمه. دو کانول راهنمای ۲۲ گیج از جنس استیل ضدزنگ (Supa) در جمجمه قرار گرفتند و بصورت دوطرفه در هسته‌های BLA چپ و راست مغز کاشته شدند. کانول‌های مذکور، ۱/۵ میلی‌متر بالاتر از جایگاه تزریق قرار گرفتند. برای جلوگیری از بسته‌شدن کانول‌ها طی دوره ریکاوری، سیم‌های نازکی از جنس استیل ضدزنگ در کانول‌های راهنما قرار داده شدند. به منظور ایجاد ریکاوری واز بین رفتن آثار بیهوشی، رت‌ها به‌مدت یک هفته آزادانه و بصورت منفرد در قفس‌های خود قرار داده شدند. برای انجام تزریقات دارویی، سیم-های مذکور از درون کانول‌های راهنما برداشته شده و با سوزن-های ۲۷ گیج جایگزین شدند. سوزن‌های تزریق ۱/۵ میلی‌متر از کانول‌های راهنما بلندتر بودند تا دقیقاً درون هسته BLA با مختصات ذکر شده قرارگیرند. برای هر تزریق از سرنگ همیلتون ۲ میکرولیتری که به یک لوله تیلن متصل بودند استفاده شد. سپس ریزتزریقات دوطرفه ترکیبات دوپامینرژیک، درون هسته BLA با حجم ۰/۴ µl/rat (۰/۲میکرولیتر به ازای هر طرف) انجام شد. تزریقات طی بیش از ۶۰ ثانیه صورت گرفت.

تست ماز شعاعی

دستگاه ماز شعاعی (RAM) که برای سنجش حافظهٔ کاری و مرجع در جوندگان مورد استفاده قرار می گیرد (Klein *et al.*, 2010)، در این پژوهش به کار گرفته شد. این تست بر مبنای توانایی جانور در یافتن جهت‌گیری خود با استفاده از نشانه‌های دیداری ازجمله غذا و رنگ‌های موجود در ماز استوار است. این تست می‌تواند میزان بهبود یا آسیب‌شناختی حیوان مورد آزمایش را تحت شرایط متغیر آزمایشی مورد سنجش قرار دهد. دستگاه تست RAM یک ماز شعاعی با ۸ بازو از جنس چوب است. در انتهای هر یک از بازوها یک فنجان سفید پلاستیکی برای قرار دادن غذا به قطر ۳ سانتی‌متر و عمق ۱/۵ سانتی‌متر قرار دارد. قطر سکوی مرکزی دستگاه دارای ۲۲ سانتی‌متر و طول و عرض هر بازو به‌ترتیب ۸۰ و ۱۰ سانتی‌متر است. ارتفاع دستگاه از زمین ۵۰ سانتی‌متر است. ابتدای هر بازو واجد دو شیار بود که یک صفحه چوبی درون آن به‌صورت کشویی قرار گیرد تا بتوان دسترسی حیوان به درون بازو را محدود کرد.

آموزش و تست رفتاری

پروتکل انجام این پژوهش بر اساس روش (Delayed Spatial Win-Shift) (DSWS) که توسط Packard و White (1990) ارائه شد انجام گرفت. این روش شامل نوعی تست حافظهٔ کاری و مرجع است که شامل جابجا کردن بازوهای غذادار شده (پاداشمند شده) طی مراحل trial و تست است. مراحل پژوهش پس از طی دورهٔ ریکاوری و انجام تزریقات درون مغزی به شرح زیر انجام شد:

الف- دورهٔ محرومیت غذایی

پس از جراحی و طی شدن دورهٔ ریکاوری، مرحلهٔ محرومیت غذایی شروع شد تا رت‌ها به حداقل ۸۵ درصد وزن نرمال خود برسند. کاهش وزن به عنوان انگیزه‌ای برای دریافت غذا به‌عنوان پاداش که در انتهای هر یک از بازوها قرار داده شده است، رفتار جستجوگرانه حیوان را برمی انگیزد.

ب- دورهٔ عادت کردن

طی دورهٔ عادت‌کردن، هر هشت بازوی دستگاه باز بوده و حیوان در محوطهٔ مرکزی دستگاه قرار داده شد و اجازه داده شد تا آزادانه در ماز جستجوگری کند. ۴۵ گرم غذای مخصوص رتدرون فنجان‌های انتهای هر بازو قرار داده شد. رت‌ها طی دو

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

روز متوالی و هر روز به مدت ۱۰ دقیقه با فاصلهٔ زمانی ۴ ساعت به دستگاه عادت کردند. پس از پایان دورهٔ عادت، رت‌ها به قفس‌های خود برگردانده شدند. تمام سطوح داخلی دستگاه پیش از قرار دادن حیوان بعدی با الکل ۷۰ درصد تمیز و خشک شدند.

ج- دوره آموزش

در این مرحله ۴ تا از بازوها به‌وسیله صفحات چوبی که قبلاً توضیح داده شد مسدود شدند و در انتهای ۴ بازوی دیگر غذا قرار داده شد. سپس جانور در محوطه مرکزی دستگاه قرار گرفت و به‌مدت ۱۰ دقیقه در چهار بازوی مذکور اجازه جستجوگری داشت. پس از پایان ۱۰ دقیقه حیوان از دستگاه خارج شده و در قفس به‌مدت ۵ دقیقه نگه‌داری شد. این زمان اصطلاحاً دورهٔ تاخیر نامیده می‌شود. طی این ۵ دقیقه چهار بازوی بسته در دوره آموزش، باز می‌شوند و در انتهای آنها غذا قرار می‌گیرد. از چهار بازویی که طی دورهٔ آموزش باز بوده و غذادار شده بودند، غذاها برداشته می شود.

د- دوره آزمون

پس از طی ۵ دقیقه دوره تاخیری، جانور به دستگاه برگردانده می‌شود و ۱۰ دقیقه فرصت دارد تا هر ۸ بازویی که اینک همگی باز هستند را بکاود. برای حیوان این امر مورد نیاز است تا اطلاع فضایی را چه در هنگام مراحل آموزش و تست و چه در طی دوره تأخیری حفظ کند تا پاداش غذایی را به‌دست آورد (Taylor *et al.*, 2003). این پروتکل میزان وقوع و نوع خطای حافظه را که بوسیله حیوان در هر دو دوره آموزش و تست در ارتباط با مورد یادگرفته شده صورت می‌گیرد را مورد سنجش قرار می دهد. در این پژوهش برای سنجش میزان بهبود و یا آسیب حافظهٔ کاری، ۵ پارامتر توسط فرد پژوهشگر مورد ارزیابی قرار گرفت؛ a) خطای حافظهٔ کاری (شامل ورودهای مجدد به بازوهایی که در دوره تست غذادارشده بود، b) مدت زمان حضور در بازوهایی که در دورهٔ تست غذادار شده بودند، c) خطای حافظهٔ مرجع (شامل ورود به بازوهایی که طی دوره آموزش واجد غذا بوده و در دوره تست فاقد غذا شد، d) مدت زمان حضور در بازوهایی که طی دوره تست فاقد غذا شدند.

داروهای مورد استفاده

در این مطالعه مخلوط داروهای کتامین و زایلزین به نسبت ۱۰ به ۱ با استفاده از سرنگ انسولین در مقادیر میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن رت و به‌صورت درون صفاقی برای بیهوش کردن رت‌ها تزریق شد. آپومورفین هیدروکلراید (به‌عنوان آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین) (Sigma) و کلرپرومازین هیدروکلراید (به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامین) (Tocris) درمحلول سالین ۰/۹ درصد حل شده و بصورت درون مغزی در هسته قاعده ای- جانبی آمیگدال تزریق شدند.

بافت‌شناسی و برش مغزی

به‌منظور تأیید صحت جایگاه تزریق، حیوانات پس از اتمام کامل آزمایشات، به‌وسیلهٔ کلروفرم کشته شدند. سپس ترکیب آبی‌متیلن ۱٪ در همان حجم اشاره شده درمورد داروها به درون هسته BLA تزریق شد. کمی پس از تزریق رنگ، مغز حیوانات برداشته شد و در محلول فرمالین ۱۰٪ به‌مدت یک هفته قرار گرفتند.سپس مغزها باآب مقطر شسته شده و برش‌گیری انجام شد. برش‌های به‌دست آمده با اطلس Paxinos و Watson (2007) مطابقت داده شدند. داده های مربوط به حیواناتی که جایگاه تزریق آنها خارج از هسته BLA بودند برای آنالیز آماری مورد استفاده قرار نگرفت.

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌های دریافت شده از تست RAM بر اساس پروتکل DSWS، حاصل از مراحل آموزش و تست و نوع خطاهای حافظه اعم از حافظهٔ کاری و حافظهٔ مرجع بصورت جداگانه آنالیز شد. مرحله آموزش تنها می‌تواند خطای حافظهٔ کاری فضایی را نشان بدهد. در حالی‌که داده های حاصل از مرحلهٔ تست برای سنجش هر دو نوع خطای حافظهٔ کاری و مرجع مورد استفاده است. دراین پژوهش تنها داده های مرحله تست مورد استفاده قرار گرفت. با به دست آوردن و همگنی واریانس، نتایج بصورت آماری و از طریق تحلیل واریانس ANOVA یک‌طرفه و دوطرفه و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. چنانچه یک F-value معنی دار بود، آنالیز Post-hoc (Tukey-test) برای ارزیابی مقایسه میان گروه های مشخص صورت گرفت. تفاوت های با مقادیر p کوچکتر از ۰/۰۵ میان گروه‌های آزمایشی در هر مورد از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

طراحی آزمایشات

تأثیرات کلرپرومازین برحافظهٔ کاری و مرجع

در این آزمایش، حیوانات ۰/۴ میکرولیتر سالین یا کلرپرومازین (آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامین) (۲ و۱، ۰/۵ µg/rat) را

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

بصورت درون BLA دریافت کردند. مرحله آموزش، دوره تاخیر و مرحله تست بر اساس الگوی زمانی گفته شده در قبل انجام شد. تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان گذرانده شده طی خطاهای کاری و مرجع سنجیده شدکه در بخش روش ها توضیح داده شده اند (شکل های ۱ و۲).

تأثیرات آپومورفین به تنهایی یا همراه با کلرپرومازین روی حافظهٔ کاری و مرجع

در این آزمایش، شش گروه از رت‌ها، سالین(۰/۴ میکرولیتر) یا دوزهای مختلف آپومورفین به عنوان آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین (۰/۵ µg/rat، ۰/۱، ۰/۰۵، ۰/۰۱، ۰/۰۰۵) را بصورت درون BLA دریافت کردند. شش گروه دیگر از حیوانات، سالین (۰/۴ میکرولیتر) یا دوزهای مختلف آپومورفین را سه دقیقه یا دوز های متفاوت آپومورفین راسه دقیقه بعد از تزریق کلرپرومازین (۲ µg/rat) را دریافت کردند. تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان گذرانده شده طی خطاهای کاری و مرجع سنجیده شدکه در بخش روش‌ها توضیح داده شد (شکل‌های ۳ و ۴).

نتایج

تأثیرات تزریق کلرپرومازین بر حافظهٔ کاری

شکل A۱ نشان دهندهٔ اثر تزریق درون BLA دوزهای مختلف کلرپرومازین برحافظهٔ کاری است. ANOVA یک‌طرفه تزریق دوز 2µg/rat کلرپرومازین نشان دهندهٔ کاهش در خطاهای کاری بود [$F(3,20)=3.991, P<0.05$]. در حالی‌که تزریق دوزهای مختلف کلرپرومازین تأثیر معنی‌داری بر مدت زمان سپری شده در بازوهای خطای کاری نداشت [$F(3,20)=0.894, P>0.05$] (شکل B۱). این یافته ها دلالت بر اثر بهبود دهندهٔ کلرپرومازین بر حافظهٔ کاری حداقل در دوزهای مورد استفاده در این آزمایش دارد.

تأثیرات تزریق کلرپرومازین بر حافظهٔ مرجع

اثر تزریق دوزهای مختلف کلرپرومازین برحافظهٔ مرجع در شکل ۲ نشان داده شده است. تزریق دوز 2 µg/rat کلرپرومازین درون هستهٔ قاعده ای–جانبی آمیگدال نشان دهندهٔ کاهش در تعداد خطاهای مرجع بود [$F(3,20)=3.953, P<0.05$] (شکل A۲). در حالی‌که تأثیر معنی‌داری ناشی از تزریق هیچکدام از دوزهای کلرپرومازین روی مدت زمان سپری شده در بازوهای خطای مرجع مشاهده نشد [$F(3, 20)=1.513, P>0.05$] (شکل B۲). این یافته‌ها نشان دهندهٔتأثیر بهبود دهندهٔ تزریق کلرپرومازین(2 µg/rat) بر حافظهٔ مرجع است.

تأثیر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به تنهایی وهمراه با کلرپرومازین بر حافظهٔ کاری

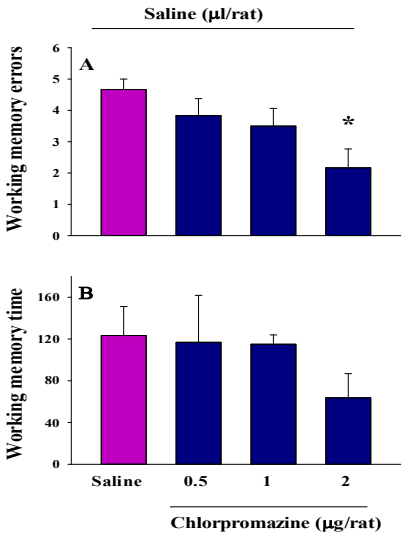
نتایج حاصل از تزریق آپومورفین به درون هسته BAL در دوزهای بالا و پایین به‌ترتیبسبب کاهش و افزایشدر تعداد خطاهای حافظهٔ کاریشد که نشان دهندهٔ بهبود و آسیب به حافظهٔ کاری است. این یافته‌ها نشان دهندهٔاثر دوگانه و وابسته به دوز آپومورفین در هسته BLA بر حافظهٔ کاری است. تزریق آپومورفین در هیچکدام از دوزها مدت زمان سپری شده در بازوهای خطای کاری را تغییر نداد. آنالیز Two-way داده های حاصل از تزریق توأمان دوزهای مختلف آپومورفین به‌همراه دوز مؤثر کلرپرومازین به هسته BLA نشان داد که کلرپرومازین (2µg/rat) موجب کاهشاثرات آپومورفین گردید. به نحوی اثر بهبود دهندهٔ حافظهٔ ناشی از دوزهای بالا و پایین آپومورفین را کاهش داد و تأثیر دوز متوسط آن در آسیب به حافظهٔ کاری را نیز کم کرد [$F_{A\times B}(5,60)=7.692, P<0.001$] و [$F_A(1,60) = 6.525, P< 0.05$)], [$F_B(5,60)=11.215, P<0.001$)] (شکل ۳ A). همچنین آنالیز Two-way نشان می‌دهد که اعمال کلرپرومازین(2µg/rat) بروز تغییرات معنی‌داری بر مدت زمان سپری شده در بازوهای اشاره شده نداشت,[$F_A(1,60) = 1.365$ [$F_B(5,60)= 3.663, P<0.01$)[$F_{A\times B}(5,60) = 2.925, P<0.05$)] (شکل ۳ B).

تأثیرات تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به تنهایی و همراه با کلرپرومازین بر حافظهٔ مرجع

شکل شماره ۴ نشان دهندهٔ اثر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به‌تنهایی و همراه با کلرپرومازین بر حافظهٔ مرجع است. آنالیز ANOVA دوطرفه نشان داد که تزریق دوزهای مختلف آپومورفین درون BLA تنها در دوز متوسط (0.05µg/rat) سبب افزایش در تعداد خطاهای مرجع درمقایسه با گروه کنترل گردید. این یافته نشان دهندهٔ آسیب به حافظهٔ مرجع حداقل در دوز استفاده شده است. تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به‌همراه دوز مؤثر کلرپرومازین تغییری در میزان حافظهٔ مرجع درمقایسه باگروه کنترل نشان نداد [$F_B(5,60)=8.693, P<0.001$] و

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

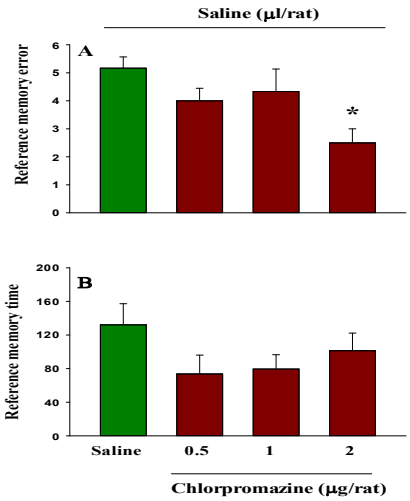


شکل ۱–تأثیر تزریق کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظهٔ کاری.

Fig. 1. Effect of chlorpromazine in BLA nucleus on working memory.

علامت * مقایسه گروه های تیمار شده با گروه کنترل است ($P<0.05$).

Asterisk (*) as compared with the control group, patients groups ($P<0.05$).



شکل ۲– تأثیر تزریق کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظهٔ مرجع.

Fig. 2. Effect of chlorpromazine in BLA nucleus on reference memory.

علامت * مقایسه گروه های تیمار شده با گروه کنترل است ($P<0.05$).

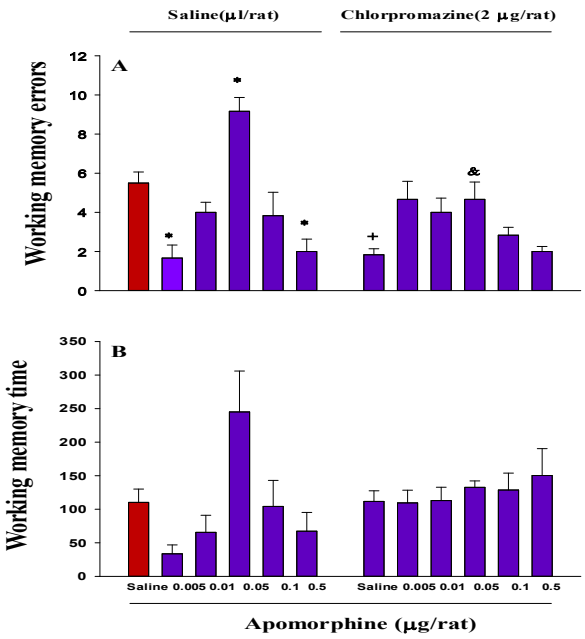
Asterisk (*) as compared with the control group, patients groups ($P<0.05$).

$[F_{A\times B}(5,60)=3.362, P<0.05)]$ (شکل ۴ A). همچنین تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به $[F_A(1,60)=0.025, P>0.05)]$ تنهایی و یا همراه با دوز مؤثر کلرپرومازین تغییر معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در بازوهای مذکور نداشت= $[F_A(1,60)$ $1.616, P>0.05)][F_B(5,60)=1.308, P>0.05)]$ و $[F_{A\times B}(5,60)=0.411, P>0.05)]$ (شکل B۴).

بحث

حافظهٔ کاری یک سیستم با ذخیره‌سازی محدود اطلاعات است که در عمل‌کردهای شناختی نقش دارد(Eichenbaum & Cohen, 2004). مطالعات fMRI در انسان روی حافظهٔ کاری نشان داد که قشر جلویی مغز و قشر جداری آن در این سیستم نقش برجسته ای دارد (Baddeley, 2000; Fuster, 2001).

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

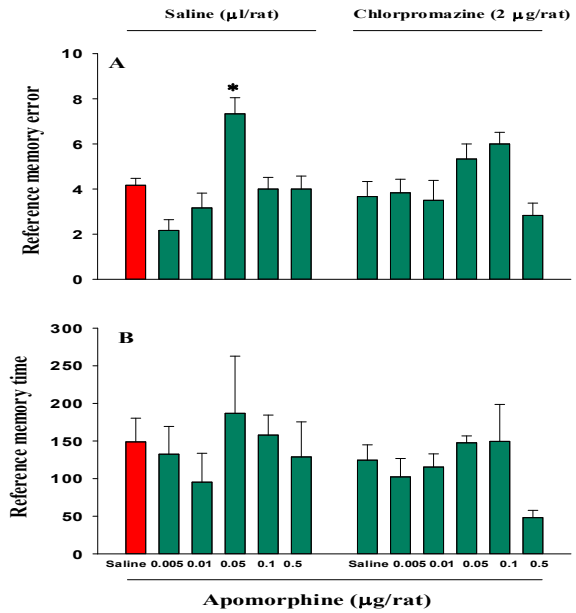


شکل ۳- تأثیر تزریق آپومورفین به تنهایی و یا همراه با دوز مؤثر کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظهٔ کاری.

Fig. 3. Effect of apomorphine with or without chlorpromazine in the BLA nucleus in working memory.

علامت * نشان دهندهٔ مقایسهٔ گروه های تیمار شده با گروه کنترل، علامت + نشان دهندهٔ مقایسهٔ گروه کنترل تیمار شده با آپومورفین با گروه کنترل سالین، علامت &نشان دهندهٔ مقایسهٔ گروه تیمار شده با آپومورفین بعلاوه کلرپرومازین با گروه کنترل تیمار شده با آپومورفین (P<0.05).

Asterisk (*) as compared with the control group. The sign + indicates the control group apomorphine patients compared with saline control group. The sign & shows the comparison of apomorphine group patients plus chlorpromazine with saline control group (P<0.05).



شکل ٤- تأثیر تزریق آپومورفین به‌تنهایی و یا همراه با دوز مؤثر کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظهٔ مرجع.

Fig. 4. Effect of apomorphine with or without chlorpromazine in the BLA nucleus in reference memory.

علامت * نشان دهندهٔ مقایسهٔ گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل (P<0.05).

Asterisk (*) as compared with the control group (P<0.05).

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

همانطور که در بخش مقدمه هم اشاره شد، ناحیه PFC، جایگاه اصلی پردازش اطلاعات مربوط به حافظهٔ کاری است (Dash *et al.*, 2007). یافته‌های مختلف نشان داده‌اند که عمل‌کرد حافظهٔ کاری در ارتباط با سطوح دوپامین در PFC از یک منحنی U شکل معکوس تبعیت می‌کند (Williams & Goldman-Rakic, 1995; Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Runyan *et al.*, 2005) بطوری‌که سطوح دوپامین طی انجام حافظهٔ کاری بصورت گذرا افزایش می یابد (Phillips *et al.*, 2004; Aalto *et al.*, 2005). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که عمل‌کرد صحیح PFC در تعدیل حافظهٔ کاری به شدت به سطوح دوپامین و شدت سیگنالینگ دوپامینرژیک در این هسته بستگی دارد. ناحیه تگمنتوم شکمی یا VTA (Ventral Tegmentum Area) که خاستگاه اصلی اجسام سلولی نورون‌های دوپامینی است (Holstege *et al.*, 2003). فیبرهای دوپامینی را در دو مسیر اصلی مزوکورتیکال و مزولیمبیک به‌ترتیب به کورتکس پری رینال و هسته آکومبنس ارسال می‌کند (Malenka *et al.*, 2009; Nechifor, 2008). نورون‌های گابائرژیک واقع در هسته VTA نیز در تنظیم فعالیت نورون های دوپامینرژیک این هسته که به جایگاه‌های مختلف مغزی نظیر PFC، هستهٔ آکومبنس و لوکوس سرولئوس می روند نقش اساسی دارد (Bourdy & Barrot, 2012; Barrot *et al.*, 2012).

مطالعات آناتومیکی و الکتروفیزیولوژیکی نشان داده‌اند که بین PFC و آمیگدال ارتباط متقابلی بواسطهٔ ارسالات مستقیم گلوتاماترژیک (Mora *et al.*, 2010) و غیرمستقیم دوپامینرژیک وکولینرژیک که در VTA مستقر هستند وجود دارد (Del Arco & Mora, 2009). ساختارهایی نظیر کورتکس تمپورال (Fuster & Jervey, 1982; Fuster *et al.*, 1985; Miller *et al.*, 1991 & 1993) ، عقده‌های قاعده‌ای (Hikosaka & Sakamato1986; Hikosaka *et al.*, 1989) و بخش میانی-پشتی تالاموس (Sherman & Guillery, 2002) نیز از طریق ارتباطات متقابلی که با PFC دارند در تنظیم حافظهٔ کاری نقش دارند.شواهد فوق ازدیدگاه Dash مبنی بر اینکه ساختارهای مختلف مغزی از طریق ارسال و یا دریافت پروجکشن هایی به PFC بر عمل‌کرد حافظهٔ کاری تأثیر می گذارند (Dash *et al.*, 2007) را تأیید می کنند. با در نظر گرفتن نقش اساسی سیستم دوپامینرژیک در تعدیل رفتار حافظهٔ کاری و ارتباطات مستقیم و غیر مستقیم میان آمیگدال و ناحیه (Schoflmeer *et al.*, 2002; Childers *et al.*, 1994) PFC، در تنظیم رفتار حافظهٔ کاری، هدف از این پژوهش، بررسی اثر سیستم دوپامینرژیک در هسته قاعده ای- جانبی آمیگدال بر حافظهٔ کاری و حافظهٔ مرجع بود.به نظر می‌رسد که ورودی‌های آمیگدالی، در شرطی‌شدن کلاسیک (Garcia *et al.*, 1999) و حافظه بر اساس پاداش نقش دارد (Gaffan *et al.*, 1993). پروجکشن‌هایBLA به PFC عمدتاً حاوی نوروترانسمیترهای تحریکی گلوتاماترژیک هستند (McDonald, 1987). همچنین آوران‌های گلوتا-ماترژیکی از PFC و BLA به نواحی هسته آکومبنس به عنوان مسیرهای کلیدی هستند که برای تعدیل حافظهٔ کاری ضروری می باشند (Cador *et al.*, 1989). فعال شدن BLA سبب تولید یک افزایش در آزادشدن دوپامین در PFC می شود. به نظر می رسد که آزاد شدن دوپامین نتیجه ای از افزایش فعالیت نورونی در VTA است که سلول‌های دوپامینی مزوپروفرونتال در آنجا قرار دارند.بر اساس مطالعات، ناحیه A10 هسته VTA منبع اصلی دوپامینی است که به آمیگدال می‌رود (Bjorklund & Dunnett, 2007). در موش‌ها اختلال در این ناحیه سبب کاهش آزاد شدن دوپامین در BLA می‌شودکه خود سبب اختلال در بازیابی ترس قبلاً آموخته شده می‌شود (Nader & LeDoux, 1999). به‌طور مشابه، تزریق آنتاگونیست‌های رسپتورهای دوپامینی (D1/2) به آمیگدال سبب اختلال در اکتساب، تثبیت و بازیابی ترس قبلاً آموخته شده می‌شود (Guarraci *et al.*,1999 & 2000; Greba & Kokkinidis, 2000; Greba *et al.*, 2001; Fadok *et al.*, 2009). تحریک BLA در شدت‌هایی که سبب تولید پاسخ‌های رفتاری خفیف می‌شود سبب افزایش در آزادسازی گلوتامات در ساختارهایی نظیر PFC و هسته‌ی آکومبنس می‌شود. اما افزایش دوپامین فقط در PFC وجود دارد نه در هسته‌ی آکومبنس (NAc). افزایش در آزادسازی دوپامین در NAc وقتی دیده می‌شود که انتقال عصبی گلوتامات در PFC توسط محرکی بلاک شود. نقش تعدیلی PFC در برهمکنش هسته‌ی آکومبنس و آمیگدال بنظر می‌رسد که در تعدیل فرآیندهای شناختی نقش داشته باشد. مثل نگهداری اطلاعات که می تواند روی رفتارهای حرکتی میانجی شده توسط آمیگدال

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

مؤثر باشد (Mogenson *et al.*, 1980; Damasio, 1994). همانطور که در بخش مقدمه اشاره شد ناحیه کورتکس پری فرونتال جایگاه اصلی پردازش اطلاعات مربوط به حافظهٔ کاری است و هسته های متعدد مغزی به ویژه در ارتباط با این ناحیه بصورت مستقیم و غیر مستقیم در تعدیل حافظهٔ کاری نقش دارند (Dash *et al.*, 2007).

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که تزریق کلرپرومازین (آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامین) به درون BLA سبب کاهش معنی‌داری در تعداد خطاهای حافظهٔ کاری و مرجع شد. این یافته نشان می‌دهد که بلوک رسپتورهای D2 هسته BLA سبب بهبود حافظهٔ کاری و مرجع حداقل در دوز مورد استفاده ما شد.در ادامه این پژوهش، تزریق دوزهای متفاوت آپومورفین (آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین) در هسته BLA اثر متضادی بر حافظهٔ کاری و مرجع داشت. تزریق دوزهای پایین (۰/۰۵µg/rat) یا بالای آپومورفین (۰/۵µg/rat) سبب کاهش معنی‌داری در تعداد خطاهای کاری شد اما تأثیری بر تعداد خطاهای مرجع و همینطور زمان سپری شده در بازوهای خطای کاری و مرجع نداشت که نشان دهندهٔ اثر بهبود دهنده بر حافظهٔ کاری، حداقل در دوزهای اشاره شده دارد.در حالی‌که تزریق دوز متوسط آپومورفین (۰/۰۵ µg/rat) درون هسته BLA سبب افزایش در تعداد خطاهای کاری و زمان گذرانده شده در بازوهای خطای کاری شد و همچنین افزایش در تعداد خطاهای مرجع را نیز در پی داشت که نشان دهندهٔ کاهش در حافظهٔ کاری و مرجع است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعال‌شدن رسپتورهای D1 دوپامین در هسته BLA بر حافظهٔ کاری از یک نمودار U شکل تبعیت می‌کند. در حالی‌که همانگونه که در قبل اشاره شد این فعالیت در هسته PFC یک تأثیرU شکل معکوس را نشان می‌داد (Dash *et al.*, 2007). آپومورفین به‌عنوان آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین با تحریک گیرنده‌های خانوادهD1 موجب افزایش سرعت فایرینگ سلول ها از طریق اتصال با G پروتئین های نوع تحریکی (G_S) سبب فعال شدن مسیر پروتئین کینازcAMP/A و از طریق G پروتئین های نوع q و فعال کردن مسیر فسفولیپاز C باعث افزایش سطوح کلسیم سیتوزولی می‌شود. در حالی‌که با تحریک رسپتورهای خانواده D2 دوپامین، با واسطهٔ اتصال به G پروتئین های مهاری (G_i) سطوح cAMP کاهش یافته و سرعت فایرینگ سلول‌ها کم می‌شود (Jin *et al.*, 2003). مطالعات روی موش‌هایی که در هر کدام از این رسپتورها دارای تخریب بودند نشان داد که فعالیت نرمال دوپامین به یک حالت تعادل از فعالیت این رسپتورها نیاز دارد. برای مثال اگر به طور انتخابی هر یک از این زیرواحدها را مورد دست‌ورزی قرار دهیم عملکرد رسپتورهای دیگر نیز دچار تغییراتی می‌شود (Glickstein & Schmauss, 2001). مطالعات نشان دادند که استفاده از آگونیست این GPCR ها سبب وقوع حوادثی می‌شود که وابسته به تغییر خواص این رسپتورها است (Pierce *et al.*, 2002) و می تواند توزیع این رسپتورها را در سطح سلولی تغییر دهد (Bloch *et al.*, 1999). برخی از کینازها در غیر حساس شدن رسپتورهای D1 نقش دارند که شامل PKA، PKC و برخی دیگر از کینازهای حساس به رسپتورهای GPCR است (Pierce *et al.*, 2002). مطالعات نشان دادندکه فسفریلاسیون خیلی بالای رسپتورهای D1 در مغز خرگوش‌هایی که کوکائین دریافت کردند نتیجه‌ای از کاهش عملکرد فسفاتاز است و نه افزایش فعالیت در کیناز (Zeng*et al.*, 2001). شواهد نشان می‌دهد که برای GPCRها فرآیند فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون نقش مهمی درغیر حساس شدن و یا حساسیت مجدد این رسپتورها دارد.بر اساس نتایج مطالعه حاضر موش‌هایی که فاقد رسپتورهای D2 هستند در فعالیت رسپتورهای D1 که در تعدیل $G\alpha_s$ نقش دارند کاهشی را نشان می‌دهند که در ادامه سبب کاهش تولید cAMP می‌شود. این تغییر وابسته به افزایش فسفریلاسیون رسپتورهای D1 پلاسما در زیرواحد سرین است. افزایش فسفریلاسیون می‌تواند نتیجه‌ای از افزایش فعالیت کیناز و یا کاهش فعالیت فسفاتاز و یا هر دو باشد (Adlersberg *et al.*,2004). یکی از افکتورهای عمده آدنیلیل‌سیکلاز، PKAاست که در فسفریله کردن رسپتورهای D1 نقش دارد (Jiang & Sibley 1999). از سوی دیگر، شواهد نشان می‌دهد که یک حافظهٔ کاری بهینه، به نسبت مشخصی از کینازها به فسفاتازها بستگی دارد. اعمال ترکیب KN-92 (یک مهار کننده کلسیم-کالمودولین کیناز) سبب مهار آنزیم کلسیم-کالمودولین کیناز۲ در PFC می شود و حافظه کاری رابهبود می‌بخشد (Runyan *et al.*, 2005). به‌صورت مشابه تزریق ترکیب GF109203X (مهار کنندهٔ اختصاصی آنزیم PKC) و یا ایزوفرم PKC حساس به کلسیم نظیر GO6976

موجب بهبود حافظهٔ کاری می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعالیت کینازی پاسخگو به کلسیم که با Gq میانجیگری می شود نقش منفی در حافظهٔ کاری دارد (Birnbaum *et al.*, 2004). ازسوی دیگر، علاوه بر فعالیت کینازی حساس به کلسیم افزایش در کلسیم درون سلولی، فسفاتازهای حساس به کلسیم نظیر کلسی‌نورین نیز فعال می‌شوند (در غلظت‌های پایین‌تر از آنچه که برای فعال شدن کینازها مورد نیاز است). نشان داده شده است که موش‌های فاقد ژن کدکننده کلسی‌نورین دچار اختلال‌های جدی در حافظهٔ کاری هستند (Zeng *et al.*, 2001). مطالب فوق حکایت از آن دارند که هم در جانوران نرمال و هم در شرایط پاتولوژیکی، افزایش بیش از حد در فعالیت کینازی یا فسفاتازی سبب اختلال در حافظهٔ کاری می‌شود. با توجه به یافته‌های فوق، چنین برمی‌آید که فعال یا غیر فعالشدن رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA نسبت کینازها به فسفاتازها را تغییر می دهد.

با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان گفت که تأثیرات فعال‌شدن رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA بر حافظهٔ کاری و مرجع احتمالاً حداقل به چند عامل بستگی دارد؛ این تأثیرات به شدت وابسته به دوز هستند، حضور و یا عدم حضور رسپتورهای دوپامینی و میزان فراوانی آنها در هسته BLA احتمالاً بر نقش سیستم دوپامینرژیک این هسته در حافظهٔ کاری و مرجع تأثیرگذار است، فعال‌شدن رسپتورهای مختلف دوپامینی مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی کاملاً متفاوتی را به راه می اندازند که می‌تواند سبب تحریک یا مهار فعالیت نورونی شود و فعال‌شدن یا غیر فعال‌شدن رسپتورهای دوپامینی در BLA، نسبت کینازها به فسفاتازها را تغییر می‌دهد و بالعکس تغییر شدت فعالیت کینازها و فسفاتازها، فعال یا غیر فعال شدن رسپتورهای مختلف را در پی دارد. در ادامه پژوهش، به‌کارگیری دوزهای مختلف آپومورفین به‌همراه دوز مؤثرکلرپرومازین نشان داد که هیچ تغییر معنی‌داری در تعداد خطاهای کاری و مرجع و همچنین زمان سپری‌شده در در بازوهای مربوط به خطاهای کاری و مرجع در مقایسه با گروه کنترل و گروه دریافت‌کنندهٔ دوز مؤثرکلرپرومازین ایجاد نشد. درواقع اعمال دوز مؤثر کلرپرومازین که سبب بلوکه‌شدن رسپتورهای خانواده D2 دوپامین شد، تأثیرات دوگانه آپومورفین در بهبود و آسیب به حافظهٔ کاری و مرجع را در مقایسه با گروه‌های متناظر از بین برد. هرچند یافته‌های ما نشان می‌دهد بلوک رسپتورهای D2 دوپامین سبب افزایش حافظهٔ کاری و مرجع شد اما تزریق توأمان آن با دوزهای بالا و پایین آپومورفین سبب تقویت این پاسخ نشد. می‌توان نتیجه گرفت که اولاً تعدیل دوپامینرژیکی هسته BLA بر حافظهٔ کاری و مرجع احتمالاً بیشتر به نقش تعدیل کنندگی رسپتورهای D2 وابسته است تا رسپتورهای خانواده D1. ثانیاً به‌دلیل تأثیرات کاملاً متفاوت پسارسپتوری هریک از این دو نوع خانواده گیرنده‌ای مذکور و همینطور اثر وابسته به دوز دوپامین در این هسته و از سوی دیگر نقش متضاد سطوح کلسیم ناشی از تحریک رسپتورهای D1 که به تحریک کینازها یا فسفاتازهامنجر می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً نقش رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA در تعدیل حافظهٔ کاری و مرجع احتمالاً به میان‌کنش متقابل هر دو نوع خانوادهٔ رسپتوری بستگی دارد. هرچند به‌نظر می‌رسد نقش رسپتورهای خانواده D1 بیشتر فیزیولوژیکی بوده، درحالی‌که خانوادهٔ D2 عمدتاً فارماکولوژیکی است تا فیزیولوژیکی.

سپاسگزاری

از اعضای بخش فیزیولوژی جانوری دانشکدهٔ علوم‌زیستی دانشگاه خوارزمی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند سپاسگزاری می‌گردد.

REFERENCES

Aalto, S., Brück, A., Laine, M., Någren, K. and Rinne, J.O. 2005. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [^{11}C] FLB 457. –J. Neurosci. 25: 2471-2477.

Adlersberg, M., Hsiung, S., Sara, B., Liu, K., Tamir, H. and Schmauss, C. 2004. Regulation of dopamine D1-receptor activation in vivo by proteinphosphatase 2b (calcineurin). – J. Neurochem. 90: 865-873.

Arnsten, A.F. and Goldman-Rakic, P.S. 1998. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. – Arch. Gen. Psychiatry. 55: 362-368.

Baddeley, A. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? – Trends Cogn. Sci. 4: 417-423.

Baddeley, A.D. and Hitch, G. 1974. Working memory. – Psychol. Learn Motiv. 8: 47-89.

Barrot, M., Sesack, S.R., Georges, F., Pistis, M., Hong, S. and Jhou, T.C. 2012. Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. – J. Neurosci. 32: 14094-14101.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

Birnbaum, S.G., Yuan, P.X., Wang, M., Vijayraghavan, S., Bloom, A.K., Davis, D.J. and Arnsten, A.F.T. 2004. Protein kinase coveractivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. – Science 306: 882-884.

Björklund, A. and Dunnett, S.B. 2007.Dopamine neuron systems in the brain: an update. – Trends Neurosci. 35: 194-202.

Bloch, B., Dumartin, B. and Bernard, V. 1999. In vivo regulation of intraneuronal trafficking of G protein-coupled receptors for neurotransmitters. – Trends Pharmacol. Sci. 20: 315-319.

Bourdy, R. and Barrot, M. 2012. A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail. –Trends Neurosci.35: 681-690.

Cador, M., Robbins, T.W. and Everitt, B.J. 1989. Invol-vement of the amygdala in stimulus-reward associ-ations: interaction with the ventral striatum. – Neurosci. 30: 77-86.

Childers, S.R., Sexton, T. and Roy, M.B. 1994. Effects of anandamide on cannabinoid receptors in rat brain members. – Biochem. Pharmacol. 47: 711-715.

Damasio, A.R. 1994**.** Descartes' error. emotion, reason and the human brain. – New York (Grosset-/Putnam).

Dash, P.K., Moore, A.N., Kobori, N. and Runyan, J.D. 2007. Molecular activity underlying working memory. – Learn Mem. 14: 554-563.

Davis, M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. – Annu. Rev. Neurosci. 15: 353-375.

Del Arco, A. and Mora, F. 2009. Neurotransmitters and prefrontal cortex–limbic system interactions: implic-ations for plasticity and psychiatric disorders. – J. Neural. Transm. 116: 941-952.

Eichenbaum, H. and Cohen, N.J. 2004. From condit-ioning to conscious recollection: memory systems of the brain (No. 35). – Oxford University Press on Demand. pp 600.

Fadok, J.P., Dickerson, T.M. and Palmiter, R.D. 2009. Dopamine is necessary for cue-dependent fear condi-tioning. – J. Neurosci. 29: 11089-11097.

Fuster, J.M. 1989. The prefrontal cortex. – New York: Raven Press

Fuster, J.M. 2001. Memory networks in the prefrontal cortex. – Prog. Brain Res. 122: 309-316.

Fuster, J.M., Bauer, R.H. and Jervey, J.P. 1985. Functional interactions between inferotemporal and pref-rontal cortex in a cognitive task. – Brain Res. 330: 299-307.

Fuster, J.M. and Jervey, J.P. 1982. Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. – J. Neurosci. 2: 361-375.

Gaffan, D., Murray, E.A. and Fabre-Thorpe, M. 1993. Interaction of the amygdala with the frontal lobe in reward memory. – Eur. J. Neurosci. 5: 968-975.

Gallagher, M. and Holland, P. 1994. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. – Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 11771-11776.

Garcia R, Vouimba, RM, Baudry, M., and Thompson, R.F. 1999. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. – Nature 402: 294-296. **Glicksteins, B. and Schmauss, C.** 2001. Dopamine receptor functions: lessons from knockout mice. – Pharmacol. Ther. 91: 63-83.

Greba, Q., Gifkins, A. and Kokkinidis, L. 2001. Inhibition of amygdaloid dopamine D 2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. – Brain Res. 899: 218-226.

Greba, Q. and Kokkinidis, L. 2000. Peripheral and intra-amygdalar administration of the dopamine D_1 receptor antagonist SCH 23390 blocks fear-potentiated startle but not shock reactivity or the shock sensitization of acoustic startle. – Behav. Neurosci. 114: 262-72.

Guarraci, F.A., Frohardt, R.J., Falls, W.A. and Kapp, B.S. 2000. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D1 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. –Behav. Neurosci. 114: 647-651.

Guarraci, F.A., Frohardt, R.J. and Kapp, B.S. 1999. Amygdaloid D1 dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning. – Brain Res. 827: 28-40.

Hikosaka, O. and Sakamoto, M. 1986. Cell activity in monkey caudate nucleus preceding saccadic eye movements. – Exp. Brain Res. 63:659-662.

Hikosaka, O., Sakamoto, M. and Usui, S., 1989. Functional properties of monkey caudateneurons. I. activities related to saccadic eye movements. – J. Neurophysiol. 61:780-798.

Holstege, G., Georgiadis, J.R., Paans, A.M., Meiners, L.C., van der Graaf, F.H. and Reinders, A.S. 2003. Brain activation during human male ejaculation. – J. Neurosci. 23: 9185-9193.

Honig, W.K. 1978. Studies of working memory in the Pigeon.In "cognitive processes in animal behavior", SH. Hulse, H. Fowler and WK. Honig.

Jackson, M.E. and Moghaddam, B. 2001. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. – J. Neurosci. 21: 676-681.

Jiang, D. and Sibley, D. 1999. Regulation of D1 dopamine receptors with mutations of protein kinase phosphorylation sites: Attenuation of the rateofagonist-induced desensitization. – Mol. Pharmacol. 56: 675-683.

Jin, L.Q., Goswami, S., Cai, G., Zhen, X. and Friedman, E. 2003**.** SKF83959 selectively regulates phosph-atidylinositol-linked D1 dopamine receptors in rat brain. – J. Neurochem. 85: 378-386.

Klein J., Winter C., Coquery N., Heinz A., Morgenstern R., Kupsch A., Juckel G. 2010. Lesion of the medial prefrontal cortex and the subthalamic nucleus selec-tively affect depression-like behavior in rats. – Behav. Brain Res. 213: 73-81.

LeDoux, J. 1992.Brain mechanisms of emotion and emotional learning. – Curr. Opin. Neurobiol. 2: 191-198.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]

Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W., and Rakic, P. 1991. Distribution of dopaminergic rece-ptors in the primate cerebralcortex: Quantitative auto-radiographic analysis using [3H] raclopride, [3H] spiperone and [3H] SCH23390. – Neurosci. 40**:** 657-671.

Malenka, R.C., Nestler, E.J. and Hyman, S. E. 2009. Widely projecting systems: monoamines, acety-lcholine, and orexin. Sydor A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: a foundation for clinical neuro-science (2nd ed.). – New York: McGraw-Hill Medical, 147-148.

McDonald, A.J. 1987. Organization of amygdaloid projections to the mediodorsal thalamus and prefro-ntalcortex: a fluorescence retrograde transport study in the rat. – J. Comp. Neurol. 262: 46-58.

Miller, E.K., Li, L. and Desimone, R. 1991. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. – Science 254: 1377-1379.

Miller, E.K., Li, L. and Desimone, R. 1993. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. – J. Neurosci. 13: 1460-1478.

Milner, B. 1964. Some effects of frontal lobectomy in man. In: Warren JM, Akert K, editors. The frontal agranular cortex and behavior. – McGraw-Hill, New York, pp313-34.

Milner, B., Petrides, M. and Smith, M.L. 1985. Frontal lobes and the temporal organization of memory. – Hum. Neurobiol. 4:137-42.

Mogenson, G.J., Jones, D.L. and Yim, C.Y. 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. – Prog. Neurobiol. 14: 69-97.

Mora, M., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-Garc, Y., Marcellino, B. and Fuxe, K. 2010. Role of dopamine receptormechanisms in the amygdaloidmodulation of fear and anxiety: structural and functional analysis. – Progress in Neurobiology. 90 198-216.

Nader, K. and LeDoux, J. 1999. Inhibition of the mesoa-mygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. – Behav. Neurosci. 113: 891

Nechifor, M. 2008. Magnesium in drug dependences. – Magnes. Res. 21: 5-15.

Olton, D.S., Becker, J.T. and Handelmann, G.E. 1979. Hippocampus, space, and memory. – Behav. Brain Sci. 2: 313-322.

Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. and Robbins, T.W. 1990. Planning and spatial work-ing memory following frontal lobe lesions in man. – Neuropsychology 28:1021-1034.

Packard, M.G. and White, N.M. 1990. Lesions of the caudate nucleus selective "reference memory" acquisition in the radial maze. – Behav. Neural Biol.53: 39-50.

Paxinos, G. and Watson, C. 2007. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. – San Diego, CA: Academic Press.

Phillips, A.G., Ahn, S. and Floresco, S.B. 2004. Magn-itude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. – J. Neurosci. 24: 547-553.

Pierce, K.L., Premont, R.T. and Lefkowitz, R.J. 2002. Seven-transmembrane receptors. – Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3: 639-650.

Runyan, J.D. and Dash, P.K. 2005. Distinct prefrontal molecular mechanisms for information storage lasting seconds versus minutes. – Learn. Mem. 12: 232-238.

Runyan, J.D., Moore, A.N. and Dash, P.K. 2005. A role for prefrontal calcium-sensitive protein phosphatase and kinase activities in working memory. – Learn. Mem.12: 103-110.

Sherman, S.M. and Guillery, R.W. 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. – Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biol. Sci. 357: 1695-1708.

Spinnler, H., Della, Sala, S., Bandera, R. and Baddeley, A.D. 1988. Dementia, ageing and the structure of human memory. – Cogn. Neuro. Psychol. 5:193-211.

Taylor, C.L., Latimer, M.P. and Winn, P. 2003. Impaired delayed spatial win-shift behavior on the eight arm radial maze following excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in the 264 rat. – Behav. Brain Res.147: 107-114.

Williams, G.V. and Goldman-Rakic, P.S. 1995. Modu-lation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. – Nature 376:572-575.

Zahrt, J., Taylor, J.R., Mathew, R.G. and Arnsten, A.F. 1997. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. – J. Neurosci. 17: 8528-8535.

Zeng, H., Chattarji, S., Barbarosie, M., Rondi-Reig, L., Philpot, B.D., Miyakawa, T., Bear, M.F. and Toneg-awa S. 2001. Forebrain specific calcineurin knockout selectively impairs bidirectional synaptic plasticity and working/episodic–like memory. – Cell 107: 617-629.

*****

How to cite this article:

Valizadegan, F. and Rahimi Tesiye, A. 2018. Evaluation of D1 and D2 dopamine receptors families' role in basolateral amygdala on working and reference memory. – Nova Biologica Rep. 5: 53- 64.

ولی‌زادگان، ف. و رحیمی‌تسیه، م. ۱۳۹۷.بررسی نقش رسپتورهای خانواده D1 وD2 دوپامین در هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بر حافظهٔ کاری و مرجع. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۵: ۶۴-۵۳.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-06]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.1.4.2]
[DOI: 10.29252/nbr.5.1.53]