

تأثیر میان کنش مورفین، گلوکز و کانال های پتاسیمی حساس به ATP، بر فرآیند تثبیت ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

دکتر منوچهر ستاری نایینی^۱

واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی

دکتر شهربانو عربیان

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 میان کنش 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 و تأثیر گلوکز، گلین کلامید و دیازوکساید بر آن از روش ترجیح مکان شرطی شده استفاده شد. **یافته‌ها:** تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف سولفات مورفین (۰/۵-۷/۵ mg/kg)، وابسته به دوز ایجاد کرد، در حالی که دوزهای مختلف گلین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg)، دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg) به تنهایی چنین تأثیری نداشتند. تزریق گلوکز (۲۰۰۰ mg/kg) و گلین کلامید (۶ mg/kg) ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز غیر مؤثر مورفین (۰/۵ mg/kg) را معنی دار کرد. از طرف دیگر، دیازوکساید (۶۰ mg/kg) توانست اثرات گلین 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 گلین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg)، دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و مورفین (۰/۵-۷/۵ mg/kg) تأثیری بر میزان گلوکز خون نداشتند. **نتیجه گیری:** احتمالاً گلوکز در ترجیح مکانی ناشی از مورفین از طریق کانالهای پتاسیمی حساس به ATP دخالت می کند.

کلید واژه‌ها: مورفین، کانال پتاسیم، تثبیت مکان شرطی شده

مقدمه

سال‌هاست که از روش ترجیح مکان شرطی شده (CPP)^۲ در بررسی اثرات پاداشی داروها استفاده می شود. شواهد بسیاری نشان می دهند که CPP ناشی از مورفین به وسیله گیرنده های مو ایجاد می شود. گیرنده های اوپیویدی مو که مورفین میل اتصالی زیادی به آنها دارد، در ارتباط با کانال های پتاسیمی حساس به ATP عمل می کنند. فعال شدن این گیرنده ها باعث باز شدن کانال های مذکور می شود و در نتیجه سلول هیپرپلاریزه می گردد و فعالیت آن کاهش می یابد (رافا^۳ و مارتینز^۴، ۱۹۹۵؛ اکانا^۵، دلپوزو^۶ و باینس^۷، ۱۹۹۵).

کانال های پتاسیمی عضوی از خانواده بزرگ کانال های یونی می باشند. تحقیقات نشان داده اند که در میان انواع مختلف کانال های پتاسیمی، کانال های حساس به ATP در اعمال فیزیولوژیک متعددی دخالت دارند. این کانال ها به وسیله ATP درون سلولی باز و به وسیله MgADP مسدود می شوند (نوما^۸، ۱۹۸۳؛ اشکروفت^۹ و گریسل^{۱۰}، ۱۹۹۸)؛ بنابراین وظیفه آنها مرتبط ساختن متابولیسم سلول با اختلاف پتانسیل الکتریکی طرفین غشاء می باشد.

تزریق درون صفاقی^{۱۱} گلوکز، حافظه را تقویت می کند ولی

2- Conditioned Place Preference

4- Martinez

6- Del pozo

8- Noma

10- Gribble

۹

3 - Raffa

5- Ocana

7- Baeyens

9 - Ashcroft

11 - intraperitoneally administration

۱ - نشانی تماس: اصفهان، نایین، خیابان حافظ، شماره ۳، پلاک ۲۷.

Email: mstnaeini@yahoo.com

انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند. آنها در اتاق حیوانات، در قفس های مجزا و در گروه های هشت تایی نگهداری می شدند. موش ها حدود یک هفته در شرایط آزمایشگاهی استاندارد شامل آب و غذای مناسب (ساخت کارخانه خوراک دام و طیور پارس)، دوره روشنائی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد 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^۱؛ مسدودکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۲) دیازوکساید^۲؛ بازکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۳) مورفین^۳؛ آگونیست گیرنده های اوپیویدی و بازکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP؛ ۴) گلیبن کلامید^۴؛ مسدودکننده کانال های پتاسیمی حساس به ATP.

همه داروها به جز داروهای بیهوشی و گلیبن کلامید به وسیله سالی ن رقیق و به صورت درون صفاقی تزریق شدند. مقدار تزریق به جز گلیبن کلامید پنج میلی گرم بر کیلو گرم بود. از داروی مذکور ده میلی گرم بر کیلو گرم تزریق شد. گلیبن کلامید به وسیله دی متیل سولفاکساید (پنج میلی لیتر بر کیلو گرم) و آب مقطر (به نسبت یک به نه) رقیق شد.

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

نمی تواند CPP ایجاد کند (وایت^۱، ۱۹۹۱). با این حال استفاده از محلول خوراکی آن توانایی ایجاد CPP را دارد (اگمو^۲ و ماروکوین^۳، ۱۹۹۷). از سوی دیگر، گلوکز در جریان متابولیسم خود به ATP تبدیل می شود و ATP نیز کانال های پتاسیمی حساس به خود را مسدود می سازد (ورز^۴ و مکدونالد^۵، ۱۹۸۳). تقویت حافظه به وسیله گلوکز، از طریق این کانال ها تأیید شده است (مسیر^۶ و وایت^۷، ۱۹۸۴؛ مسیر^۸، ۲۰۰۴).

در فرآیند CPP مکانیسم های پاداش و یادگیری هر دو دخالت دارند؛ به این ترتیب که مورفین مکانیسم های پاداش مغز را فعال می سازد و جانور هم زمان نشانه های بینایی و لامسه مکانی را که پس از تزریق مورفین در آن قرار گرفته است، در انبارهای اطلاعاتی مغز ذخیره سازی می کند (وانری^۹، گریتس^{۱۰} و واندرشورن^{۱۱}، ۱۹۹۹). بنابراین مورفین با اتصال به گیرنده مو، کانال های پتاسیمی مذکور را باز و گلوکز آنها را مسدود می کند. از طرف دیگر، گلوکز از طریق کانال های پتاسیمی حساس به ATP پاره ای از تغییرات ناشی از مورفین از جمله حافظه را متأثر می سازد (راگوزینو^{۱۲} و گولد^{۱۳}، ۱۹۹۵؛ رشیدی پور^{۱۴}، ۲۰۰۱؛ جعفری^{۱۵}، زرین دست^{۱۶} و جهانگیری^{۱۷}، ۲۰۰۴).

با توجه به مطالب فوق و از آنجا که تاکنون میان کنش^{۱۷} گلوکز و کانال های پتاسیمی حساس به ATP بر تثبیت^{۱۸} ترجیح مکان شرطی شده به وسیله 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، گلیبن کلامید و دیازوکساید؛ ۳- بررسی تأثیر دوزهای مختلف گلوکز، گلیبن کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین؛ ۴- بررسی تداخل عمل تأثیر دوزهای مختلف گلیبن کلامید و دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین.

روش

روش تجربی مورد استفاده در این تحقیق، روش شرطی سازی مکانی بود. حیوانات مورد استفاده در این پژوهش، موش های سفید کوچک نر از نژاد NMRI با وزن ۲۲ تا ۲۸ گرم بودند که از

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| 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- **پیش شرطی سازی:** 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 فیلم برداری و زمان صرف شده در هر سه قسمت اندازه گیری گردید. محل قرار گرفتن سر و دست‌های حیوان تعیین کننده محل حیوان بود. در این مرحله، همه حیوانات مورد آزمایش بخش رنگ دارای نوارهای سفید را ترجیح دادند و بیش از ۸۰ درصد زمان خود را در آن گذراندند.

۲- **شرطی سازی (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 پیش شرطی سازی انجام شد. در طی آن، زمان صرف شده در هر سه قسمت مجدداً ثبت و با مرحله پیش شرطی سازی مقایسه گردید و اختلاف زمان گذرانده شده در بخش سفید، «همراه با تزریق دارو» در مراحل پیش شرطی سازی و آزمون بر حسب ثانیه محاسبه و به عنوان معیار اندازه گیری میزان تغییر در ترجیح مکانی در نظر گرفته شد.

هر یک از دو قسمت اصلی جعبه (سفید و سیاه) با خطوطی به شکل به علاوه (+) 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 شرطی سازی، دوزهای مختلف مورفین (۰/۵،

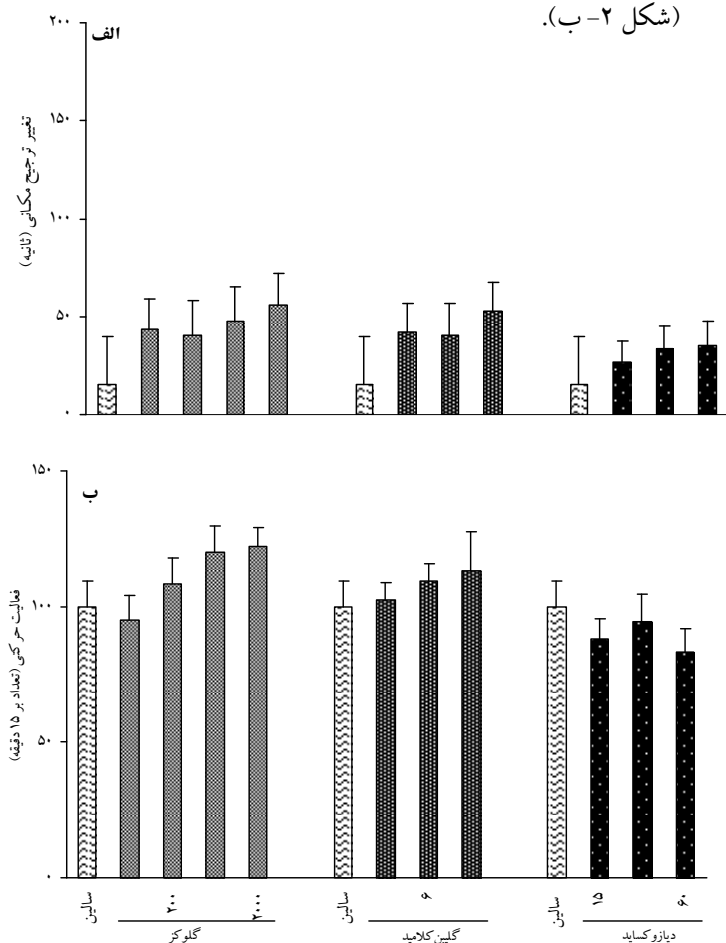
۲/۵، ۵ و ۷ mg/kg) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش شرطی سازی به عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه گیری شد.

آزمایش دو: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیسین کلامید. حیوانات در جریان سه روز شرطی سازی، دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیسین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش شرطی سازی به عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه گیری گردید.

آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیسین کلامید یا دیازوکساید به تنهایی یا بعد از آموزش با مورفین بر فرآیند تثبیت CPP. حیوانات در جریان سه روز شرطی سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مورفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف گلوکز (۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg)، گلیسین کلامید (۳، ۶ و ۱۲ mg/kg) یا دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون، ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش شرطی سازی به عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه گیری گردید.

آزمایش چهار: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلیسین کلامید در طی القای CPP به وسیله مورفین. حیوانات در جریان سه روز شرطی سازی، بعد از آموزش با سالین (۰/۵ mg/kg) یا مورفین (۰/۵ mg/kg) دوزهای مختلف دیازوکساید (۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg) و گلیسین کلامید (۶ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آزمون ۱۵ دقیقه از حیوانات فیلم برداری شد. فعالیت حرکتی و همچنین اختلاف زمان بین روز آزمون و پیش شرطی سازی به عنوان میزان تغییر در ترجیح مکانی اندازه گیری گردید.

آزمایش دوم: بررسی CPP ناشی از تزریق گلوکز، دیازوکساید و گلیسین کلامید. آنالیز واریانس یک‌طرفه بین دوزهای گوناگون گلوکز ($F(4, 55) = 0.68, p < 0.05$)، گلیسین کلامید ($F(3, 44) = 0.33, p < 0.05$) و دیازوکساید ($F(3, 44) = 0.8, p < 0.05$) در ایجاد CPP اختلاف معنی‌داری نشان نداد (شکل ۲-الف). گلوکز ($F(4, 55) = 0.49, p < 0.05$)، گلیسین کلامید ($F(3, 44) = 0.32, p < 0.05$) و دیازوکساید ($F(3, 44) = 0.20, p < 0.05$) در روز آزمون نیز تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی نداشتند (شکل ۲-ب).



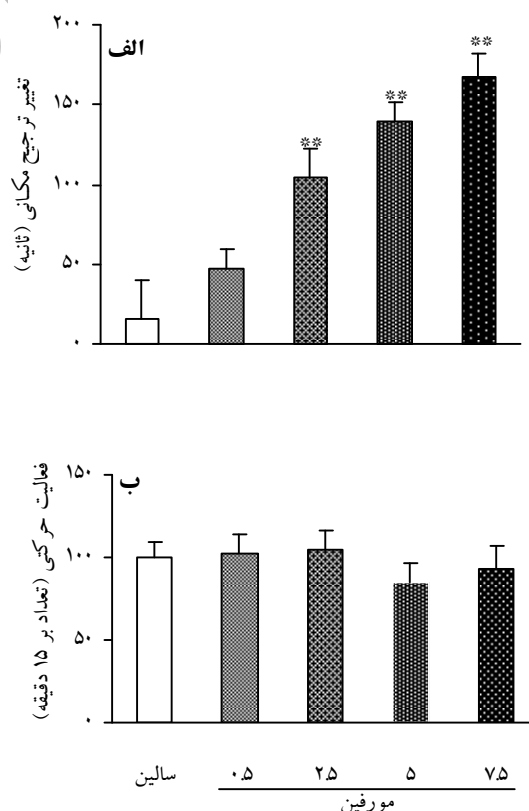
شکل ۲- ترجیح مکانی ایجادشده به وسیله گلوکز، گلیسین کلامید و دیازوکساید؛ الف - تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده «میانگین داده‌ها $\pm$ خطای معیار» هستند.

آزمایش سه: تأثیر تزریق گلوکز، گلیسین کلامید 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 ($p < 0.05$)، $F(4, 62) = 4.62$

میزان گلوکز خون نیز نیم ساعت پس از تزریق دوزهای مورد نظر مورفین، گلیسین کلامید 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 ۲/۵ mg/kg کمترین میزان ترجیح مکانی معنی‌دار و با دوز ۷/۵ 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).

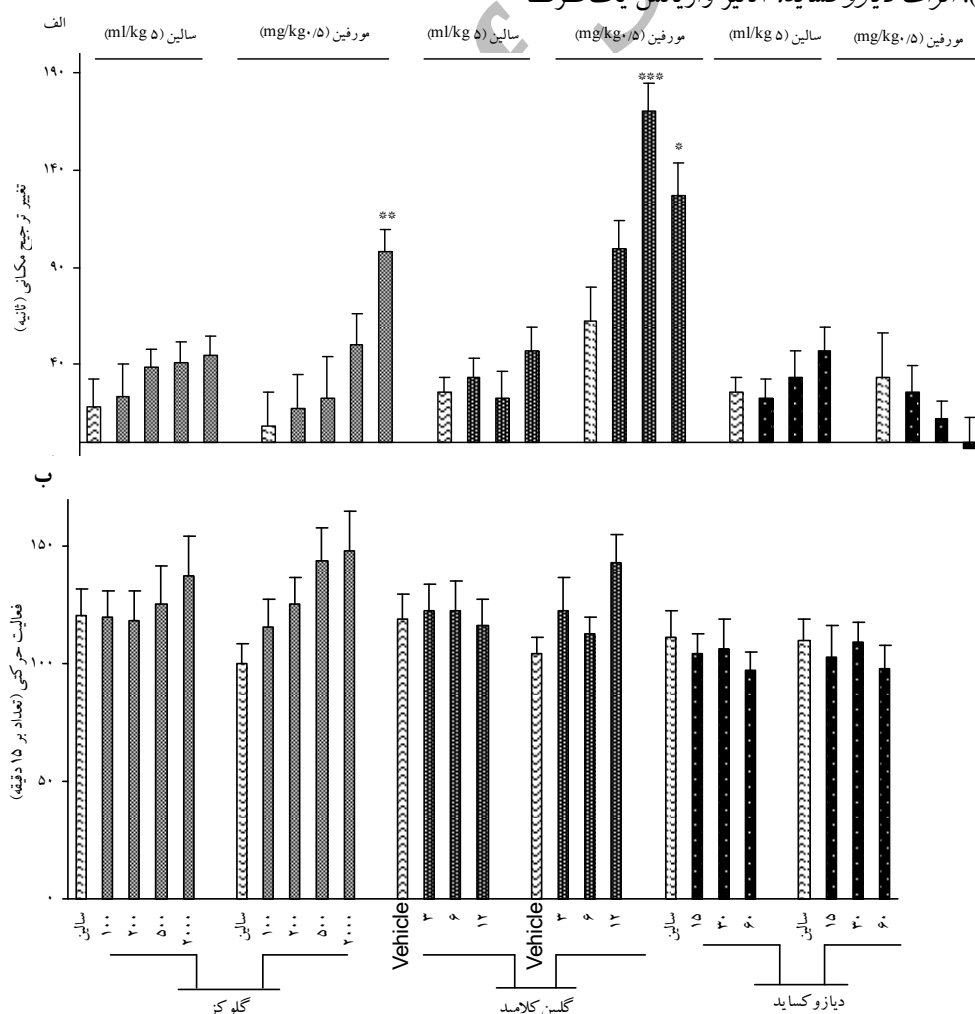


شکل ۱- ترجیح مکانی ایجادشده به وسیله مورفین؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده «میانگین داده‌ها $\pm$ خطای معیار» هستند؛ $p < 0.001$ *، $p < 0.01$ ****

بین تأثیر دوزهای مختلف دیازوکساید بر CPP ناشی از مورفین اختلاف معنی داری را نشان نداد (شکل ۳-الف).

ب- فعالیت حرکتی. اثرات گلوکز: آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها، دوزها و تداخل آنها اختلاف معنی داری نشان نداد. آنالیز واریانس یک طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی ندارند؛ اثرات گلپین کلامید: آنالیز واریانس دوطرفه نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار بین تیمارها، دوزها و تداخل عمل آنها بود. آنالیز واریانس یک طرفه نیز نشان داد که دوزهای مختلف گلپین کلامید به تنهایی یا همراه با مورفین تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی ندارند، اثرات دیازوکساید: دیازوکساید تأثیر معنی داری بر فعالیت حرکتی نداشت (شکل ۳-ب).

(F(1, 110)=7/01, $p<0/001$) دوزها و تداخل عمل تیمارها و دوزها (F(4, 110)=3/41, $p<0/01$) نشان داد. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلوکز به تنهایی تأثیر معنی داری بر ترجیح مکانی ندارند، با این حال گلوکز به صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد ($p<0/001$)؛ اثرات گلپین کلامید: آنالیز واریانس دو طرفه اختلاف معنی داری بین تیمارها (F(1, 88)=78/7, $p<0/001$)، دوزها (F(3, 88)=7/49, $p<0/001$) و تداخل عمل آنها (F(3, 88)=8/14, $p<0/001$) نشان داد. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که دوزهای مختلف گلپین کلامید به تنهایی تأثیر معنی داری بر ترجیح مکانی ندارند. با این حال، گلپین کلامید به صورت وابسته به دوز تمایل به مورفین را افزایش داد ($p<0/001$)؛ اثرات دیازوکساید: آنالیز واریانس یک طرفه



شکل ۳- تأثیر گلوکز، گلپین کلامید و دیازوکساید به تنهایی یا همراه با مورفین بر تثبیت CPP؛ الف- تغییر در ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان دهنده «میانگین داده‌ها $\pm$ خطای معیار» هستند؛ *** $P<0/001$.

همکاران (۱۹۹۹) می‌باشد.

در تحقیق حاضر تزریق درون صفاقی گلوکز به تنهایی CPP ایجاد نکرد. سایر تحقیقات نیز نشان داده‌اند که اگرچه محلول گلوکز به صورت 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 به وجود 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).

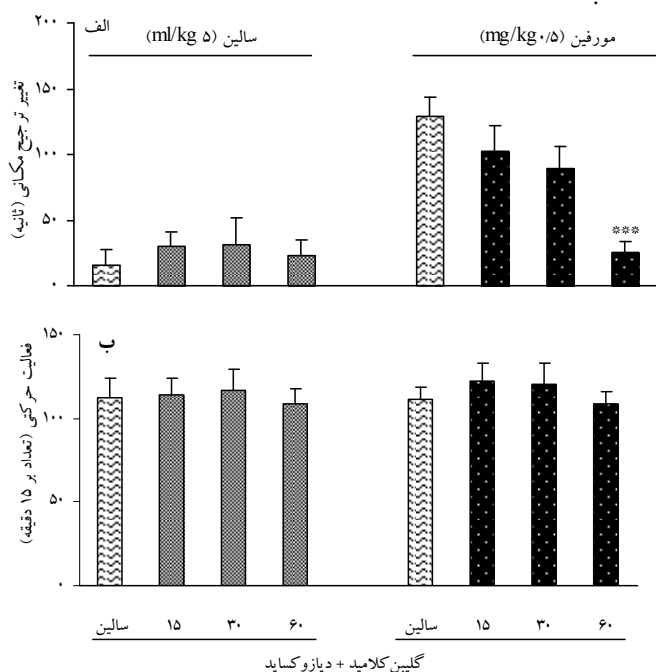
از طرف دیگر، گلوکز فرآیند یادگیری را تقویت می‌کند. بیش از ۲۰ سال است که تأثیر گلوکز بر تقویت حافظه را شناسایی کرده‌اند. در ابتدا این اثرات بر اساس تئوری‌های اولیه یادگیری توجیه می‌گردید. به عبارت دیگر رفتاری که با پاداش همراه می‌شود، تقویت خواهد شد. براساس این نظریه محلول گلوکز یک تقویت‌کننده است، زیرا لذت بخش می‌باشد و به عنوان پاداش حافظه را تقویت می‌کند (ثورندایک^۱، ۱۹۸۸).

در حال حاضر برای چگونگی بهبود حافظه به وسیله 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 استیل کولین در مغز به در دسترس بودن کولین و استیل کوآنزیم A که از گلوکز مشتق می‌گردد، بستگی دارد (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵).

بر اساس مکانیسم دوم، گلوکز مستقیماً با سیستم اپیویدرژیک در ارتباط بوده، عملکردهای 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 اپیویدرژیک باشد. به این ترتیب که مورفین با مختل کردن حافظه از مقدار

آزمایش چهار: اثرات دیازوکساید بر واکنش گلین کلامید در طی القای CPP به وسیله مورفین. آنالیز واریانس دو طرفه بین تیمارها $(F(1, 88)=34/66, p<0/001)$ ، دوزها $(F(3, 88)=4/71, p<0/01)$ و تداخل عمل آنها $(F(3, 88)=4/23, p<0/01)$ و آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که گلین کلامید (۶ mg/kg) و دیازوکساید به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر ترجیح مکانی ندارند $(F(3, 44)=0/96, p<0/05)$. با این حال، گلین کلامید و دیازوکساید همراه با یکدیگر مورفین را متأثر کردند، $(F(4, 44)=10/90, p<0/001)$ (شکل ۴-الف).

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



شکل ۴- اثرات دیازوکساید بر واکنش گلین کلامید در طی القای CPP به وسیله مورفین؛ الف- تغییر ترجیح مکانی، ب- فعالیت حرکتی؛ نمودارها نشان‌دهنده «میانگین داده‌ها ± خطای معیار» هستند؛ *** $p<0/001$.

بحث

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

(۱۹۹۹).

در این تحقیق تزریق گلوکز و گلیسین کلامید بعد از آموزش تأثیری بر فعالیت حرکتی نداشت. تزریق دیازوکساید، گلیسین کلامید و مورفین تغییری در میزان گلوکز خون ایجاد نکرد، بنابراین اثرات مشاهده شده به وسیله 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 گلیسین کلامید نیز تأثیر مشابهی بر CPP دارد. این پاسخ به وسیله دیازوکساید مهار می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که گلوکز به وسیله کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثرات خود را بر CPP اعمال می‌کند.

پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده در جریان شرطی سازی 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 به جای مورفین دارای اهمیت می‌باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر محمدرضا زرین دست (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.

استیل کولین آزاد شده 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 استیل کوآنزیم A را افزایش دهد و پس از تحریک گیرنده مو به وسیله مورفین همراه با کولین بر سنتز استیل کولین بیفزاید (راگوزینو و گولدا، 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 درون نورونی ATP افزایش می‌یابد. مولکول اخیر کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP را مسدود می‌کند (اموروسو^۱، اشمید- آنتوتارچی^۲، لازدونسکی^۳ و فوست^۴، ۱۹۹۰). بسته شدن این کانال باعث دپلاریزاسیون نورون شده، به این وسیله آزاد شدن نوروترانسمیترها افزایش می‌یابد (اشتفانی^۵، نیکولسون^۶ و گولدا، 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. به عنوان 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 بر تقویت حافظه می‌گردد (فلود^۷ و مورلی^۸، ۱۹۸۸).

تزریق گلوکز بعد از آموزش با دوز غیر مؤثر مورفین ترجیح مکان شرطی شده معنی داری ایجاد کرد. از طرف دیگر، در حالی که دوزهای مختلف گلیسین کلامید و دیازوکساید خود به تنهایی CPP ایجاد نکردند، تزریق گلیسین کلامید بعد از آموزش، میزان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را افزایش داد. دیازوکساید می‌توانست اثرات گلیسین کلامید را متوقف سازد. به عبارت دیگر، گلیسین کلامید همانند گلوکز توانست فرآیندهای تثبیت را در جریان CPP تقویت کند و این تأثیرات به وسیله دیازوکساید بازداری گردید. در تحقیقات دیگر نیز داروهای مسدودکننده و بازکننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، یادگیری را به ترتیب افزایش و کاهش دادند (اشتفانی و همکاران،

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

1- Amoroso
3- Lazdunskim
5- Stefani
7- Flood

2- Schmid- Antomarchi
4- Fosset
6- Nicholson
8- Morley

منابع

- 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. *Psychopharmacology*, 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. peripheral Signaling of the brain: Role in Neural-Immune Interactions, Learning and Memory. Toronto, Hogrefeand Hhber, 421-43.