Cellular and Molecular Pathways of Learning and Memory

Tahereh Ghadiri[1, 2], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[1], Fatemeh Alipour[1], Shahin Mohammad Sadeghi[3*]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[3] Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **5 Feb 2014** ***Accepted:*** **5 Apr 2014**

ABSTRACT

Introduction: Memory is ability to acquisition, maintenance and retrieval of information, which is classified through different ways. Complex mechanisms play a role in learning and memory that ultimately leads to biochemical, morphological and physiological changes at the level of synaptic and neural networks. The basic mechanisms involved in the formation and stabilization of memory are synaptic facilitation, long term potentiation and long term depression. ***Conclusion:*** Considering the importance of glutamate receptors (especially NMDA subtype), calcium homeostasis, balance between kinases and phosphatases, calcineurin, cellular adhesion molecules, extracellular matrix, glial cells, and different neurotransmitters in process of memory formation, this study evaluate the cellular and molecular pathways involved in learning and memory.

Key words:

1. Memory
2. Learning
3. Neuronal Plasticity
4. Long-Term Potentiation
5. Long-Term Synaptic Depression.

**** Corresponding Author:*** Shahin Mohammad Sadeghi

E-mail: *drshmsadeghi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

مسیرهای سلولی و مولکولی یادگیری و حافظه

طاهره قدیری[۲،۱]، سید مصطفی مدرس موسوی[۱]، فاطمه علی پور[۱]، شاهین محمدصادقی[۳*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۳] گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۶ بهمن ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۱۶ فروردین ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: حافظه قابلیت کسب، نگهداری و بازیابی اطلاعات است که به طرق مختلفی طبقه‌بندی می‌گردد. مکانیسم‌های پیچیده‌ای در فرایند یادگیری و حافظه نقش دارند که در نهایت منجر به تغییرات بیوشیمیایی، ریخت شناسی و فیزیولوژیک در سطح سیناپسی و شبکه‌های عصبی می‌گردد. پدیدهٔ تسهیل سیناپسی و تقویت و تضعیف بلندمدت سیناپسی جزء اساسی‌ترین مکانیسم‌های درگیر در شکل‌گیری و تثبیت حافظه هستند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اهمیت گیرنده‌های گلوتامات (به خصوص زیرگروه NMDA)، هومئوستاز کلسیم، تعادل بین کینازها و فسفاتازها، نقش کلسینورین، مولکول‌های چسب سلولی، ماتریکس خارج سلولی، سلول‌های گلیال و ناقلین عصبی در فرایند شکل‌گیری حافظه، این مطالعه به بررسی مسیرهای سلولی و مولکولی درگیر در یادگیری و حافظه می‌پردازد.

کلید واژه‌ها:
۱. حافظه
۲. یادگیری
۳. پلاستیسیتهٔ نورونی
۴. تقویت بلند مدت سیناپسی
۵. تضعیف بلند مدت سیناپسی

* **نویسنده مسئول:** شاهین محمدصادقی
آدرس الکترونیکی: *drshmsadeghi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

مقدمه

حافظه فرایندی است که توسط آن اطلاعات اکتسابی از طریق یادگیری ذخیره[1] شده و مجدداً باز خوانی[2] می‌شود. برای اینکه یک تجربه قسمتی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری پایدار ایجاد گردد که نشانهٔ[3] آن تجربه در مغز باشد (۱). مطالعات رفتاری و زیست‌شناسی نشان می‌دهند که یادگیری و حافظه از فرایندهای متعدد مجزایی تشکیل شده‌اند. همان طور که می‌دانیم یادگیری فرایند کسب اطلاعات جدید از دنیای اطراف بوده در حالی‌که حافظه به قابلیت حفظ و بازخوانی این اطلاعات گفته می‌شود (۲).

انسان و دیگر حیوانات در ردهٔ پستانداران حداقل دارای دو سیستم متفاوت از ذخیرهٔ اطلاعات هستند که عموماً شامل حافظهٔ اخباری[4] و حافظهٔ مهارتی[5] است. حافظهٔ اخباری ذخیره و بازخوانی مواردی است که به صورت خودآگاه قابل دسترس است. از طرف دیگر، حافظهٔ مهارتی به صورت خودآگاه، حداقل در جزئیات، قابل دسترسی و دستیابی نیست. چنین حافظه‌هایی شامل مهارت‌ها و ارتباطاتی است که در یک سطح ناخودآگاه اکتساب و بازخوانی می‌شوند (۳).

حافظه بر طبق مدت زمان ماندگاری اطلاعات نیز به انواع حافظهٔ لحظه‌ای[6] (عبارت از توانایی جهت به یادآوردن تجربه‌های در حال انجام برای چند ثانیه)، حافظهٔ کوتاه مدت[7] (که شامل توانایی نگهداری داده‌ها در ذهن برای مدت چند ثانیه تا چند دقیقه) و حافظهٔ بلند مدت[8] (قابلیت جهت نگهداری داده‌ها و اطلاعات در یک فرم پایدارتر ذخیره برای روزها، هفته‌ها و حتی تمام عمر) طبقه بندی می‌شود (۴، ۵).

بخش‌هایی از قشر مغز مانند قشر جلوی پیشانی[9] جهت تشکیل حافظه ضروری است. تشکیل حافظه از یک تجربهٔ یادگیری شده در قشر مغز آغاز می‌شود، سپس اطلاعات در این ناحیه پردازش شده و با ساختمان‌ها و تشکیلات لیمبیک زیر قشری ارتباط داده می شود. قشر جلوی پیشانی ورودی‌های حسی را از سیستم لیمبیک دریافت می‌کند. پس از پردازش اطلاعات و تجربه‌ها، این داده‌ها در مکان‌هایی که سبب تثبیت و ذخیرهٔ حافظه می‌شوند، قرار می‌گیرند، به این ترتیب که داده‌های پردازش شده به هیپوکامپ (جایی که اطلاعات طی چندین دقیقه تا ساعت به صورت یک فرم پایدارتر از ذخیره تثبیت می‌شوند) منتقل می‌شوند (۶، ۷).

مطالعات نشان داده‌اند که حافظه‌های طولانی مدت برای اطلاعاتی که به صورت زبانی بیان می‌شوند (حافظهٔ زبانی یا اظهاری) در نواحی وسیعی از قشر مغز ذخیره می‌شوند. حافظهٔ مهارت‌های حرکتی در عقده‌های قاعده‌ای، مخچه و قشر مغز ذخیره می‌شوند (۴، ۸).

مکانیسم پدیدهٔ یادگیری به خوبی شناخته نشده است. در عین حال این فرایندها به صورت تجربی در محیط آزمایشگاهی و بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و اطلاعات فراوانی به دست آمده است. در قشر مغز، نواحی حرکتی اولیه و ثانویه، نواحی حسی اولیه و ثانویه و همچنین نواحی ویژه برای حس‌های بینایی، شنوایی و پیکری وجود دارند. علاوه بر این نواحی در قشر، نواحی دیگر قشری موسوم به نواحی ارتباطی[10] وجود دارند که سیگنال‌ها را از نواحی متعدد قشر حرکتی و حسی و نیز تشکیلات زیرقشری دریافت و تجزیه و تحلیل می‌کنند (۹). سیناپس‌هایی که در معرض تحریک عصبی پیش سیناپسی تکرارشونده قرار می‌گیرند، تغییراتی را در تحریک‌پذیری نورون‌های پس‌سیناپسی بوجود می‌آورند. این تغییرات شامل تسهیل در فعال شدن نورون‌ها، تغییر در الگوی رهایش ناقلین عصبی[11] و تشکیل پیامبر ثانویه[12] می‌شود که این تغییرات سبب یادگیری می‌شوند (۱).

اینکه حافظه چگونه پایدار می‌ماند یک سؤال نوروبیولوژیکی اساسی است. تسهیل سیناپسی[13] یکی از ابتدایی‌ترین و سریع الوقوع ترین فرایندهای فیزیولوژی دخیل در تشکیل حافظه می‌باشد. با این حال، رایج‌ترین مدل آزمایشگاهی برای مطالعهٔ حافظه، تقویت بلند مدت[14] است. LTP یا تقویت بلند مدت، یک افزایش در انتقال پیام بین دو نورون می‌باشد که در اثر تحریک هم‌زمان آن‌ها ایجاد می‌شود. LTP یکی از مهم‌ترین پدیده‌های پلاستیسیتهٔ سیناپسی است و بنابراین در تغییر توان سیناپس‌های شیمیایی نقش دارد. بر عکس، تضعیف بلند مدت[15] یک کاهش وابسته به فعالیت در کارایی سیناپس‌های عصبی است که متعاقب یک تحریک بلند مدت اتفاق می‌افتد. چون فرایند یادگیری و حافظه ارتباط مستقیم با اصلاحات توان سیناپسی دارد، به نظر می‌رسد LTP و LTD از مکانیسم‌های اصلی سلولی دخیل در روند حافظه و یادگیری باشند. متن حاضر مکانیسم‌های سلولی و ملکولی دخیل در تشکیل حافظه از جمله در پدیدهٔ تسهیل و تقویت بلندمدت را به تفکیک اجزا بررسی می‌نماید.

بیولوژی سلولی –مولکولی حافظه و یادگیری

تحقیقات اخیر با استفاده از مهندسی ژنتیک سعی در شناخت مکانیسم‌های درگیر در ایجاد حافظه دارند. این مطالعات در جهت شناخت پیامرسانی‌های سلولی و هسته‌ای می‌باشند که می‌تواند جهت تسهیل القاء و یا افزایش ثبات شکل‌پذیری سیناپسی دچار تغییر شوند و لذا اکتساب و نگهداری اطلاعات را تقویت کند. در فرایند یادگیری و حافظه نقش گیرنده‌های گلوتاماتی بسیار با اهمیت است.

[1] Storage
[2] Retrieve
[3] Memory trace
[4] Implicit or Declarative memory
[5] Explicit or non-Declarative memory
[6] Memory moment
[7] Short-term or working memory
[8] Long-term memory
[9] Prefrontal cortex
[10] Associational
[11] Neurotransmitters
[12] Second messenger
[13] Synaptic facilitation
[14] Long Term Potentiation (LTP)
[15] Long Term Depression (LTD)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

به طور کلی این گیرنده‌ها به دو دسته یونوتروپیک[16] و متابوتروپیک[17] تقسیم می‌شوند (۱۰). ساختار گیرنده‌های یونوتروپیکی همانند کانال بوده و با فعال شدن، موجب جریان یون‌های با بار مثبت به داخل سلول می‌شود. این دسته از گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های NMDA[18]، AMPA[19] و کاینات است. فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتامات ساختار پروتئینی چسبیده به G-پروتئین‌ها را دارند. برخلاف گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی، گیرنده‌های متابوتروپیکی کینتیک فعالسازی و تأثیرگذاری بسیار آهسته‌ای دارند. در نتیجه در فرایندهای انتقال پایه سیناپسی، تقویت و یا تضعیف سیناپسی گیرنده‌های یونوتروپیکی نقش مرکزی و اصلی را داشته و گیرنده‌های متابوتروپیکی به عنوان تنظیم کننده[20] و تأثیرگذارنده[21] ها می‌باشند (۱۰).

در مجموع شکل پذیری سیناپسی به تغییرات پایدار ساختاری و یا عملکردی اجزاء پیش سیناپسی و پس سیناپسی گفته می‌شود که شامل گسترهٔ زمانی کوتاه تا بلندمدت است و همان‌طور که ذکر آن رفت در اغلب شکل‌های مختلف شکل پذیری‌های سیناپسی، گیرنده‌های گلوتاماتی دخیل هستند. در این قسمت به شرح نقش گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA و برخی مولکول‌های مرتبط در پیامرسانی سلولی می‌پردازیم.

انتقال گیرنده‌های NMDA

پروتئین KIF_{17} پروتئینی است که زیرواحد NR_2B گیرندهٔ NMDA را در طول میکروتوبولول‌ها منتقل می‌کند. بیان بیش از حد این پروتئین در موش‌های ترانسژنیک باعث بهبود عملکرد آن‌ها در یادگیری فضایی شده است. جالب اینکه هم میزان بیان mRNA و هم پروتئین NR_2B در این موش‌ها بالاتر بوده است ولی اینکه آیا بیان آن‌ها در جایگاه‌های سیناپسی به طور اختصاصی بیشتر بوده‌اند، معلوم نیست.

تخریب گیرنده‌های NMDA

کالپین[22] که یک پروتئاز وابسته به کلسیم است، تخریب گیرندهٔ NMDA را تنظیم می‌کند. این پروتئاز در اثر ورود کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA فعال شده و بلافاصله زیرواحدهای گیرنده‌های NMDA را شکسته و لذا منجر به کاهش تعداد گیرنده‌های عملکردی پس‌سیناپسی می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان داده‌اند کیناز ۵ وابسته به سیکلین (Cdks) ممکن است پروتئولیز NR_2B وابسته به کالپین را تنظیم کند. در واقع حذف این کیناز از ناحیهٔ مغز پیشین[23] موش‌های بالغ، باعث کاهش تخریب NR_2B و در نتیجه افزایش جریانات وابسته به NMDA، LTP قوی‌تر و همچنین تسهیل رفتار شرطی شدن با ترس[24] و ماز آبی موریس[25] شده است. لذا cdks نقشی در تعدیل پروتئولیز NR_2B دارد و در نتیجه برای یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی مهم است. نقش cdks در یادگیری و حافظه پیچیده است زیرا دارای سوبستراهای متنوعی بوده و به عوامل کمکی[26] متعددی متصل می‌شود. مشخص شده است که فعالیت مزمن P25 که یک فعال‌کنندهٔ قوی cdks است باعث تخریب نورون‌ها در قشر و نیز تخریب شدید یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی شده است. جالب این که فعالیت موقتی و کوتاه مدت P25 نتایج برعکس داشته است (۱۱).

فعال شدن CaMKII

یکی از اولین دستکاری‌های ژنتیکی که منجر به تسهیل یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی در موش شده است، حذف[27] گیرنده‌های درد (ORL1)[28] بوده است. موش‌های فاقد این گیرنده، به طور طبیعی دارای درک درد بوده ولی یادگیری فضایی و اجتنابی و همچنین LTP تقویت شده‌ای داشته‌اند. مطالعات بعدی نشان دادند که این دستکاری ژنتیکی در ORL1 منجر به افزایش عملکرد گیرنده‌های NMDA و فعالیت سریع‌تر عوامل کلیدی پایین دست آن یعنی CaMKII[29] می‌شود.

مشخص شده است که آمپاکین‌ها (Ampakines) که موجب تقویت توجه، یادگیری و حافظه می‌شوند، به طور مثبت نوع AMPA گیرنده‌های گلوتامات را تعدیل کرده و متعاقباً موجب تقویتLTP وابسته به گیرنده‌های NMDA می‌شوند. لذا افزایش عملکرد گیرنده‌های NMDA می‌تواند باعث تقویت یادگیری و حافظه بشود. یکی از پیامدهای این افزایش عملکرد، افزایش در کلسیم سیناپسی است (۱۲).

هومئوستاز کلسیم

افزایش در کلسیم پس‌سیناپسی و متعاقب آن فعال‌شدن مولکول‌های پیامرسانی[30] پایین دست جهت القای LTP و LTD مرحلهٔ کلیدی است. کلسیم علاوه بر ورود از خارج سلول به وسیله کانال‌های غشایی می‌تواند از ذخایر داخلی سلول به واسطهٔ گیرنده‌های IP3 و ریانودینی نیز آزاد شود. موش‌های فاقد گیرنده‌های RYR3 عملکرد بهتری در ماز آبی موریس داشته اند.

پاکسازی کلسیم از داخل سلول نیز مهم است. مبادله‌گر سدیم-کلسیم (NCX2) مهم‌ترین وسیلهٔ خروج کلسیم از سلول در مغز بالغ است. موش‌های فاقد این مبادله‌گر عملکرد بهتری در یادگیری‌های وابسته به هیپوکامپ داشته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که شدت و الگوی موقتی کلسیم داخل سلول مسیرهای پیامرسانی پایین دست مختلفی را فعال کرده و لذا تعیین کنندهٔ القایLTP و یا LTD است.

تعادل بین کینازها و فسفاتازها

شواهد زیادی وجود دارد که کینازها و فسفاتازهای مختلف که در پایین دست گیرنده‌های NMDA هستند تعیین می‌کنند که پیام‌های وارده به سلول شکل‌پذیری سیناپسی را تسهیل

[16] Ionotropic
[17] Metabotropic
[18] N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors
[19] Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors
[20] Regulator
[21] Modulator
[22] Calpain
[23] Forebrain
[24] Fear conditioning
[25] Morris water maze
[26] Co-factor
[27] Knock-out
[28] Nociceptin receptor
[29] Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaM kinase II or CaMKII)
[30] Signaling

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

و یا متوقف کنند. PKA[31]، MAPK[32]، PKM[33] از جمله تنظیم‌کننده‌های مثبت[34] هستند در حالی که کلسینورین[35] که یک فسفاتاز است و به PP_2b نیز معروف است و همچنین پروتئین فسفاتاز ۱ (PP_1) جزء تنظیم‌کننده‌های منفی[36] شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه می‌باشند (۱۳).

کلسینورین

این فسفاتاز بر شکل‌پذیری سیناپسی از طریق تعدیل جریان‌های وابسته به گیرنده‌های NMDA، pp_1 و فعالیت GTPase دینامین می‌تواند اثرگذار باشد. همچنین حضور یک آدنیلات سیکلاز فعال‌شونده با کلسینورین نیز در هیپوکامپ گزارش شده است. موش‌هایی که فرم بریدهٔ[37] آن که در واقع فرم فعال کلسینورین است را بیان می‌کنند دچار اختلال در LTP هیپوکامپ شده‌اند که این نشان‌دهندهٔ نقش مهارکنندهٔ این فسفاتاز بر LTP و یادگیری است. لذا مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تقویت عملکرد این فسفاتاز باعث مهار LTP و یادگیری می‌شود در حالی که تضعیف عملکرد آن این پدیده‌ها را تسهیل می‌کند.

سرین‌تره اونین فسفاتاز pp_1

کلسینورین همچنین فعالیت این فسفاتاز را به وسیله دفسفریلاسیون مهارگر۱ (I1) تنظیم می‌کند. pp_1 یک نقش کلیدی در القاء LTD دارد و شبیه به کلسینورین به عنوان یک تنظیم‌گر منفی حافظه مطرح است. القای مهارگر۱ باعث مهار فعالیت pp_1 تا ۷۰ درصد در هیپوکامپ می‌شود. بیان این مهارگر همراه با تسهیل حافظه بوده است. pp_1 همچنین بیان CaMKII، زیرواحد $GLUR_1$ گیرندهٔ AMPA و CREB[38] را نیز تنظیم می‌کند و تغییر در هر یک از این عوامل می‌تواند بر ثبات حافظه اثر بگذارد.

آدنیلات سیکلازها

آدنیلات سیکلازها به واسطهٔ جفت‌کردن پیامرسانی کلسیم ورودی توسط گیرندهٔ NMDA با مسیرهای پایین دست وابسته به cAMP در شکل‌پذیری سیناپسی و حافظه نقش دارند. AC1 مخصوص نورون‌ها می‌باشد. افزایش بیان AC1 در مغز پیشین باعث تسهیل LTP وابسته به پروتئین‌کیناز A (PKA) و انواع حافظه شده است. پیامرسانی PKA را می‌توان توسط مهار فسفودی‌استرازها و در نتیجه مهار تخریب cAMP تقویت نمود. مهارکننده‌های PDE4[39] باعث تسهیل یادگیری و حافظه می‌شوند. بنابراین این مطالعات ثابت می‌کنند که تعادل بین کینازها و فسفاتازها در یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی مهم و حیاتی است و سوق این تعادل به سمت کینازها می‌تواند باعث تسهیل حافظه بشود.

عوامل نسخه‌برداری

پیامرسانی cAMP/PKA جهت فعال‌شدن عوامل نسخه‌برداری مثل CREB مهم و حیاتی است. دست‌کاری‌های ژنتیکی که منجر به کاهش نسخه‌برداری CREB شده‌اند موجب نقصان LTP و انواع حافظه شده‌اند در حالی‌که افزایش بیان آن نتیجهٔ عکس داده است. به نظر می‌رسد CREB در تنظیم پروتئین‌هایی نقش دارد که برای تثبیت تغییرات سیناپسی در حین یادگیری ضروری هستند. خانوادهٔ دیگر از عوامل نسخه‌برداری که در حافظه نقش دارند، خانوادهٔ CREB می‌باشند. بیان این عوامل در پاسخ به فعال شدن CREB افزایش می‌یابند.

عوامل خارج سلولی

عوامل رشد

مولکول‌هایی که باعث تنظیم و یا القای تغییرات ساختمانی در سیناپس‌ها می‌شوند اغلب نقشی در حافظه و همچنین شکل‌پذیری سیناپسی نیز دارند. یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که پلاسمین باعث تبدیل Pro-BDNF[40] به فرم بالغ آن می‌گردد. برخی از آمپاکاین‌ها نیز باعث افزایش بیان BDNF می‌شوند (۱۲).

مولکول‌های چسب سلولی

مطالعات بر روی آپلازیا و دوروزفیلا نشان داده‌اند که رشد سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی مستلزم تنظیم کاهشی مولکول‌های چسب سلولی‌اند. در واقع پیشنهاد شده است که فرو بردن سلولی[41] این مولکول‌ها موجب کاهش محدودیت‌های ساختاری وابسته به CAM در حین بازسازی سیناپسی می‌شود که جهت حافظهٔ طولانی مدت الزامی است. حذف CAM telencephalin یا مولکول چسب داخل سلولی ۵ باعث تسهیل LTP و بهبود عملکرد حیوان در برخی از یادگیری‌های وابسته به هیپوکامپ شده است. ارتباط بین CAMs و یادگیری پیچیده است به طوری که حذف سایر این مولکول‌ها برآیندهای رفتاری گوناگونی داشته است.

ماتریکس خارج سلولی

مولکول همراه رشد باند شونده به هپارین (HB–GAM) که به نام Pleiotrophin نیز معروف است یک پروتئین همراه ماتریکس خارج سلولی است که در رشد نورونی، هدایت آکسونی و سیناپس‌زایی[42] نقش دارد. افزایش بیان این مولکول در مغز همراه با تسهیل حافظهٔ فضایی در ماز آبی موریس بوده است. البته این موش‌ها درابتدا نقص درLTP داشته‌اند که بعد متوجه شده‌اند این نقص در اثر تقویت مهار ناشی از گیرنده‌های گابا بوده است.

پروتوانکوژن‌ها و تنظیم حافظه (جایگاه تنظیمات پیش‌سیناپسی درتقویت شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری)

اغلب مطالعات در زمینهٔ تسهیل یادگیری و حافظه بر جایگاه پس‌سیناپسی متمرکز شده‌اند. با این وجود مطالعات رو

[31] Protein kinase A
[32] Mitogen activated protein kinase
[33] Protein kinase M
[34] Positive regulator
[35] Calcineurin
[36] Negative regulator
[37] Truncated
[38] cAMP-response element binding protein (CREB)
[39] Phosphodiesterase type 4 inhibitor
[40] Pro-brain derived neurotrophic factor
[41] Internalization
[42] Synaptogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

به گسترشی هم در جهت آشکارکردن نقش پیامرسانی‌های پیش‌سیناپسی در شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری پستانداران انجام گرفته است. بیان فرم فعال H-RAS[43] در آکسون‌های نورون‌های هرمی هیپوکامپ موش‌ها پس از تولد موجب آشکار شدن یک نقش مهم برای پیامرسانی پیش‌سیناپسی RAS/MAPK جهت القای LTP و یادگیری شده است. بیان H-RAS در پایانه‌های آکسونی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی پیشنهاد می‌کند که خانوادهٔ RAS از مولکول‌های پیامرسانی سلولی ممکن است نقشی در عملکرد پیش‌سیناپسی داشته باشند (۱۴).

بیان پیش‌سیناپسی H-RAS منجر به فعال شدن MAPK و فسفریلاسیون سوبسترای آن سیناپسین-۱ می‌شود. با توجه به نقش سیناپسین-۱ در اتصال ویزیکول‌ها به جدار سیناپسی[44] و آزادسازی میانجی عصبی و تسهیل LTP در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ، موش‌هایی که بیان بالایی از H-RAS داشته‌اند بهبود عملکرد در یادگیری‌های وابسته به هیپوکامپ در آن‌ها گزارش شده است. لذا این نتایج شواهد بسیار چشمگیر در جهت اثبات اهمیت مکانیسم‌های پیامرسانی سلولی RAS/MAPK در پیش‌سیناپس برای فسفریلاسیون سیناپسین-۱ در تقویت یادگیری به حساب می‌آید. مطالعات گسترده در آپلازیا نیز شواهد کامل‌کننده را برای اثبات نقش پیامرسانی‌های موجود در جزء پیش‌سیناپسی در تقویت یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی ارائه کرده‌اند (۱۴).

نقش سلول‌های گلیایی در حافظه

مطالعات مربوط به یادگیری و حافظه عمدتاً بر نورون‌ها متمرکز شده‌اند. در صورتی که شواهد فیزیولوژیک و رفتاری زیادی گزارش کرده‌اند که سلول‌های گلیایی نیز در پردازش اطلاعات نقش مهمی داشته و ممکن است در یادگیری و حافظه هم مؤثر باشند (۱۵). افزایش بیان S100b که یک پروتئین اتصالی به کلسیم است و از آستروسیت‌ها ترشح می‌شود باعث تضعیف LTP و یادگیری فضایی در موش شده است. از طرفی تخریب هدفمند S100b منجر به تسهیل LTP و تجویز اگزوژن آن باعث ممانعت از این تسهیل شده است. مشخص شده است که علاوه بر اتصال گلوتامات، اتصال همزمان گلایسین نیز به گیرنده‌های NMDA جهت فعالیت کارآمد آن لازم است (۱۶).

D- سرین که عمدتاً در سلول‌های گلیال تولید می‌شود به عنوان یک آگونیست قوی برای جایگاه اتصالی گلایسین بر روی گیرنده‌های NMDA مطرح است. غلظت D- سرین در ناحیهٔ مغز پیشین موش‌هایی که فاقد دی آمینواسید اکسیداز بوده‌اند بیشتر از گروه کنترل بوده است و در نتیجه مشخص شده است که جریان گیرنده‌های NMDA در این موش‌ها بیشتر و LTP و یادگیری فضایی تقویت شده‌تری داشته‌اند. لذا این نتایج دخالت سلول‌های گلیایی را در پردازش یادگیری و حافظه برجسته می‌کنند (۱۷).

میانجی‌های عصبی و حافظه

اگرچه اغلب مطالعات بر روی حافظه و یادگیری بر گیرنده‌های NMDA متمرکزند، اما دستکاری‌های سایر اجزای انتقال عصبی نیز بر شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری مؤثر بوده‌اند. به عنوان مثال دو داروی Donepezil (مهارکننده استیل کولین استراز) و Modafinil که توسط FDA[45] جهت درمان نواقص شناختی تأیید شده‌اند، بر سیستم‌های کاتکول آمینرژیک، سروتونرژیک، گلوتامات، گابا و هیستامین اثر می‌گذارند (۱۸). دستکاری‌های ژنتیک یک روش بسیار قوی جهت تشخیص نقش هر یک از سیستم‌های ناقلین عصبی در شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری است. به عنوان مثال افزایش بیان گیرندهٔ یونوتروپیک سروتونینی 5-HT3 منجر به تسهیل رفتار شرطی سازی ترس[46] شده است. مطابق با آن حذف ژنتیکی آنزیم دی آمینواسید اکسیداز که مسئول تخریب و حذف سروتونین است نیز منجر به تقویت نوعی از یادگیری شده است. لذا دستکاری سیستم سروتونینی احتمالاً بر انواع خاصی از حافظه تأثیرگذار است.

مطالعات مشابهی هم بر روی سیستم هیستامینرژیک انجام گرفته است. فقدان آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز که مسئول سنتز هیستامین است موجب تقویت یادگیری فضایی شده است ولی تمایز بین اشیاء را تضعیف می‌کند.

تلفیق مسیرهای پیامرسانی متعدد در یادگیری

مطالعاتی که در این مقالهٔ مروری به آن اشاره شد در کل پیشنهاد می‌کنند که در تسهیل یادگیری و شناخت باید مکانیسم‌های مولکولی مهمی دخالت داشته باشند. D- سیکلوسرین به عنوان یک آگونیست نسبی برای جایگاه اتصالی گلایسین غیرحساس به استریکنین بر روی گیرندهٔ گلوتامات، باعث تقویت جریان‌های گیرندهٔ NMDA و یادگیری در نمونه‌های انسانی و حیوانی شده است. لذا به نظر می‌رسد که تنظیم افزایشی پیامرسانی گیرنده‌های NMDA می‌تواند به عنوان یک استراتژی عمومی جهت تقویت حافظه مطرح باشد (۱۶، ۱۷).

نتیجه‌گیری

ژن‌هایی که در رابطه با تسهیل یادگیری و حافظه مطرح می‌باشند ممکن است تنظیم‌کنندهٔ مراحل محدود کنندهٔ سرعت[47] در مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل در این فرایندها باشند. همیشه مداخلات دارویی و ژنتیکی و رفتاری که باعث تقویت LTP می‌شوند، منجر به تسهیل یادگیری و حافظه نمی‌شوند که احتمالاً به این دلیل می‌باشد که سایر مکانیسم‌های درگیر در یادگیری در اثر مداخلات دچار تغییر می‌شوند (Box3). تغییر در میزان مهار سیناپسی (از طریق حذف ژن گیرنده‌های $GABA_{A\alpha5}$)، تغییر در تحریک پذیری سیناپسی (از طریق حذف گیرندهٔ $K_V\beta1.1$) و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت (ترانسژنیک H-Ras) می‌توانند منجر به تقویت LTP و یادگیری شوند. با استفاده از مهندسی ژنتیک می‌توان نمونه‌هایی فراهم کرد که به طور اختصاصی مراحل مجزای حافظهٔ آن‌ها را تقویت کرد. به عنوان مثال به نظر می‌رسد که NR_2B، کلسینورین و H-Ras در مراحل اکتساب

[43] Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
[44] Docking
[45] Food and Drug Administration (FDA)
[46] Contextual fear conditioning
[47] Rate-limiting steps

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

حافظه مؤثرند در حالی‌که ORL1، CaMKII، eIF2α و cb1-b در تثبیت حافظه دخالت دارند (۲۲-۱۹). ضمن آنکه تغییرات ثابت در شکل‌پذیری سیناپسی در یادگیری و حافظه نقش دارند. شدت اختلالات شناختی و تعداد مردمی که از آن رنج می‌برند (بیش از ۵٪ جمعیت) نیاز به تلاش در جهت توسعه درمان را آشکار می‌کند. تمرکز بر مکانیسم‌های سیناپسی و هسته‌ای درگیر در یادگیری می‌تواند مفید باشد (۱۰).

یک عامل بسیار مهم در تثبیت حافظهٔ کوتاه‌مدت تعادل بین CaMKII و پروتئین فسفاتاز ۱ (PP_1) می‌باشد. در اثر ورود کلسیم در حین مرحلهٔ یادگیری CaMKII اتوفسفریله شده و به فرم فعال تبدیل می‌شود. این فرم فعال آنزیم توسط PP_1 به فرم غیرفعال تبدیل می‌شود و لذا PP_1 یک اثر مهارکنندگی بر حافظه دارد. البته تحریک ادامه‌دار منجر به فعالیت مداوم PKA و MAPK می‌شود که PKA موجب فسفریله شدن و فعال‌شدن فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری CREB1a می‌شود در صورتی که MAPK موجب فسفریله و غیرفعال شدن مهارگر نسخه‌برداری CREB2 می‌شود. این خانواده CREB که از تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری می‌باشند، در طی تکامل تا حدود زیادی محافظت شده‌اند و به عنوان یک مولکول اصلی در تبدیل حافظهٔ کوتاه به بلندمدت عمل می‌کنند. ژن‌های هدف این خانواده که نسخه‌برداری از آن‌ها در حین تثبیت تنظیم می‌شود، شامل گروهی از ژن‌های فوری[48] مثل C/EBP و ZIF268 هستند که بر نسخه‌برداری از ژن‌های پایین دست اثر می‌گذارند (۲۳).

لذا نتیجهٔ این تغییرات کاهش و افزایش در بیان انواع مختلفی از پروتئین‌ها است که در ترکیب ساخت[49] پروتئین، رشد آکسونی و ساختار و عملکرد سیناپس‌ها نقش دارند. زمانی که قدرت سیناپسی برای طولانی‌مدت باید افزایش یابد، پروتئین‌های ریبوزومی، میانجی‌های عصبی، پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم، پروتئین‌های دخیل در اگزوسیتوز و اندوسیتوز، وزیکول‌های سیناپسی و گیرنده‌ها همگی دچار تنظیم افزایشی[50] می‌شوند در صورتی که مولکول‌های چسب سلولی که معمولاً ثبات سیناپسی را حفظ می‌کنند، دچار تنظیم کاهشی[51] می‌شوند. عکس این تغییرات در تضعیف بلند مدت رخ می‌دهد (۲۴).

منابع

1. Forehand C. Integrative function of the nervous system. Rhoades R, Tanner G. Medical physiology. 2nd ed. Philadelphia: Williams and Wilkins. 2003: p. 130-2.

2. Martinez JR, Joe L, Raymond PK. Neurobiology of learning and memory. San Diego: Academic Press. 1998.

3. Berne MR, Levy MN. Principles of physiology. 5th ed. New York: Mosby. 2004: p.199-202.

4. Tortora GJ. Principles of anatomy and physiology. 10th ed. New York: John Wiley and Sons. 2003: p. 519-20.

5. Purves D, Augustine G, Patrick D, Katz L, Lamantina A, Mc Namara J, et al. Neuroscience. 2nd ed. Massachusetts: Sunderland. 2000: p. 665-81.

6. Fuster JM. Prefrontal cortex. Birkhäuser Boston. 1988.

7. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. Neuroimage. 1997; 5(1): 49-62.

8. Nolte J. The human brain: an introduction to its functional anatomy. 5th ed. New York: Mosby. 2002: p. 572-6.

9. Guyton A, Hall J. Medical Physiology. 10nd ed. Tehran. Chehr Publication. 2002; p. 1078-99.

10. Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. Nat Rev Neurosci. 2009; 10(2): 126-40.

11. Bi X, Rong Y, Chen J, Dang S, Wang Z, Baudry M. Calpain-mediated regulation of NMDA receptor structure and function. Brain Res. 1998; 790(1-2): 245-53.

12. Lynch G, Gall CM. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. Trends Neurosci. 2006; 29(10): 554-62.

13. Wang YT, Salter MW. Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. Nature. 1994; 369(6477): 233-5.

14. Campeau S, Hayward MD, Hope BT, Rosen JB, Nestler EJ, Davis M. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. Brain Res. 199; 565(2): 349-52.

15 Mothet JP, Rouaud E, Sinet PM, Potier B, Jouvenceau A, Dutar P, et al. A critical role for the glial-derived neuromodulator d-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory. Aging Cell. 2006; 5(3): 267-74.

16. Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic

[48] Immediate-early genes
[49] Synthesis
[50] Up-regulation
[51] Down-regulation

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]

plasticity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(6): 4037-42.

17. Panatier A, Theodosis DT, Mothet JP, Touquet B, Pollegioni L, Poulain DA, et al. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. Cell. 2006; 125(4): 775-84.

18. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil. Drugs. 2008; 68(13): 1803-39.

19. Bernabeu R, Bevilaqua L, Ardenghi P, Bromberg E, Schmitz P, Bianchin M, et al. Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(13): 7041-6.

20. Roozendaal B, Lengvilas R, McGaugh JL, Civelli O, Reinscheid RK. Orphanin FQ/nociceptin interacts with the basolateral am ygdala noradrenergic system in memory consolidation. Learn Mem. 2007; 14(1-2): 29-35.

21. Costa-Mattioli M, Gobert D, Stern E, Gamache K, Colina R, Cuello C, et al. eIF2α phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short-to long-term synaptic plasticity and memory. Cell. 2007; 129(1): 195-206.

22. Kamprath K, Marsicano G, Tang J, Monory K, Bisogno T, Di Marzo V, et al. Cannabinoid CB1 receptor mediates fear extinction via habituation-like processes. J Neurosci. 2006; 26(25): 6677-86.

23. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. Nat Neurosci. 2000; 3(6): 533-5.

24. Benfenati F. Synaptic plasticity and the neurobiology of learning and memory. Acta Biomed. 2007; 78 Suppl 1: 58-66.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.81]