



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

پردیس سین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری رشته داروسازی

عنوان

بررسی اثرات تداخلی عوامل مؤثر بر مسیر cAMP در تغییرات حافظه

زمینه ای (contextual) ناشی از آرسنیک در موش صحرائی نر در

مدل Pavlovian Fear Conditioning

استاد راهنما

دکتر محمدشریف زاده

استاد مشاور

دکتر فریبا خداقلی

نگارش

هائیه شبانی

مرداد ۹۲

خلاصه فارسی:

آرسنیک یکی از فراوان‌ترین عناصر موجود در طبیعت است که باعث عوارض جانبی حاد و مزمن بر روی سلامت انسان می‌گردد. از آنجاییکه آرسنیک قادر به عبور از سد خونی مغزی می‌باشد در مغز تجمع پیدا می‌کند. سمیت عصبی ناشی از آرسنیک یکی از مهمترین عوارض آرسنیک می‌باشد و مطالعات نشان می‌دهد که رابطه معکوسی بین سطح آرسنیک موجود در ادرار و عملکرد حافظه و ضریب هوشی در کودکان وجود دارد. پروتئین کیناز وابسته به cAMP (PKA) یک کیناز سرین - ترئونین است که نقش اساسی در بیان اشکال مختلف حافظه وابسته به هیپوکمپ دارد.

شرطی شدن ترس پاولوفی به یک مدل مهم برای بررسی مدارهای نورونی دخیل در حافظه و یادگیری در موش و انسان تبدیل شده است. در این مطالعه به ارزیابی اثر خوراکی آرسنیک با مقدار 20 kg/mg به عنوان یکی از فلزات سنگین مهم ایجاد کننده تخریب در فرآیند حافظه و تداخل اثر آن به همراه تزریق دو طرفه داخل هیپوکمپی بوکلادزین به عنوان فعال کننده آنزیم پروتئین کیناز با مقادیر 100 و 300 میکرومولار و H89 به مقدار 10 میکرومولار پرداخته شد.

یک هفته قبل از آموزش حیوانات، جراحی استریوتاکس و کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکمپ انجام شد. آموزش حیوانات از 4 جفت صدا - شوک با فواصل یک دقیقه‌ای تشکیل شده بود. تمامی حیوانات مورد آزمایش، بعد از دریافت دارو تحت آموزش 1 روزه قرار می‌گرفتند، بررسی بازیابی حافظه موقعیتی 24 ساعت پس از تزریق و حافظه صدا 48 ساعت پس از آموزش صورت پذیرفته است. نتایج بدست آمده نشان دهنده اثر تخریبی آرسنیک با مقدار 20 kg/mg بر حافظه در موش می‌باشد. بوکلادزین در مقادیر 100 و 300 میکرومولار منجر به بهبود معنی دار حافظه موقعیتی و صوتی حیوان می‌شود. در حالیکه تجویز H89 با مقدار 10 میکرومولار باعث تخریب معنی دار حافظه گردید.

نتایج این مطالعه بیانگر اینست که تزریق دو طرفه داخل هیپوکمپی بوکلادزین با مقادیر 100 و 300 میکرومولار باعث بهبود حافظه در مدل شرطی شدن ترس در مقایسه با گروه آرسنیک گردیده است و می‌تواند تخریب ناشی از آرسنیک را تا حد گروه کنترل کاهش دهد.

این مطالعه نشان می دهد که بوکلادزین به عنوان آنالوگ cAMP و فعال کننده اختصاصی PKA می تواند اثر محافظتی در مقابل تخریب حافظه ایجاد شده توسط آرسنیک به واسطه تأثیر احتمالی بر روی سیستم پیام دهی cAMP/PKA و فعالسازی CREB داشته باشد.

کلمات کلیدی: آرسنیک، شرطی شدن ترس، پروتئین کیناز A، cAMP، بوکلادزین، هیپوکمپ

Abstract:

Arsenic (As) is a ubiquitous element found in the environment and may cause acute and chronic adverse effects on human health. Since arsenic easily crosses the blood brain barrier, could accumulate in the brain. Arsenic mediated neurotoxicity is one of the major adverse effects in humans. Numerous studies have shown an inverse relationship between urinary arsenic levels and long term memory and IQ in children. cAMP-dependent protein kinase is a serine threonine kinase that is essential to the expression of different forms of hippocampus-dependent memory. Pavlovian fear conditioning recognized as an important model for studying neuronal circuits involved in learning and memory in mice and humans. In This study we evaluated effects of arsenic exposure dose of 20 mg/kg as one of the major causes damage in the memory process and its interaction with intrahippocampal injection Bucladesine (100.300 μM) and intrahippocampal injection H₈₉ (10 μM). One week prior to training animals, stereotaxic surgery was performed and a cannula in the hippocampal CA1 region. The animals were trained for one session which included 4 consecutive trials of tone-shock pairing on the training-day. Testing for contextual and cued fear conditioning was performed 24 and 48 h after training respectively. The results demonstrate the deleterious effects of arsenic on the memory function in animals. The results demonstrated that pre-training intrahippocampal administration of bucladesine led to an enhance memory retention in fear conditioning task. pre-training administration of H-89 showed an enhanced impair in freezing parameter in context and tone fear conditioning. Our results showed that pre-training intrahippocampal infusion of bucladesine (100.300 μM) may cause significant reverse arsenic induced memory disorder. Bucladesine, as a cAMP analog and PKA activator improves contextual memory retention in fear-conditioning task caused by arsenic through activating cAMP/PKA signaling pathway and CREB activation.

Keywords: arsenic, Fear conditioning, Protein kinase A, cAMP, bucladesine, hippocampus