بسم الله الرحمن الرحيم

شکل‌پذیری سیناپسی

سرشناسه : دادفر، فرشته، ۱۳۵۶ -
عنوان و نام پدیدآور : شکل پذیری سیناپسی
مشخصات نشر : تهران : میرماه ، ۱۳۹۴.
مشخصات ظاهری : ۸۲ ص.: مصور (بخشی رنگی)
شابک : ۹-۱۶۷-۳۳۳-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی : فیپای مختصر
یادداشت : فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است
شماره کتابشناسی ملی : ۳۸۲۳۰۸۱

شکل‌پذیری سیناپسی

تألیف:

دکتر فرشته دادفر
عضو هیئت علمی دانشگاه پیام نور

دکتر هادی کاظمی
عضو هیئت علمی دانشگاه شاهد
و رئیس مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا

میرماه
۱۳۹۴ شمسی

شکل‌پذیری‌سیناپسی

تألیف: دکتر فرشته دادفر، دکتر هادی کاظمی
ناشر: میرماه
گرافیک جلد و متن: مهدیه ناظم زاده
لیتوگرافی و چاپ: قائم چاپ جوربند
صحافی: عطف
نوبت و سال انتشار: نخست/ ۱۳۹۴
شمارگان: ۵۰۰ نسخه
قیمت: ۹۵۰۰ تومان
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۳۳۳-۱۶۷-۹

تمام حقوق اثر برای مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا محفوظ است.

خیابان ولیعصر(عج) - خیابان رشید یاسمی- بیمارستان فوق تخصصی خاتم الانبیاء (ص)
تلفن: ۸۸۸۸۴۰۴۰

انتشارات میرماه: تجریش، دزاشیب، خیابان شهید رمضانی، کوی شهید مرتضی عباسی، پلاک ۳، واحد ۲
تلفن: ۲-۲۲۷۲۲۹۰۱ و ۴-۲۲۷۵۹۲۰۳ فاکس: ۲۲۷۱۹۵۲۳

پیشگفتار

در گذشته اعتقاد بر این بود که با افزایش سن، ارتباطات در مغز ثابت می‌مانند. اما امروزه مشخص شده است که مغز هرگز متوقف نمی‌شود و دائماً از طریق یادگیری در حال تغییر است. تغییرهای مرتبط با یادگیری در سطح ارتباطات بین سلول‌های عصبی رخ می‌دهد. ارتباطات جدید می‌توانند تشکیل شوند و ساختار داخلی سیناپس‌های موجود می‌توانند تغییر کنند.

به طور کلی در گذشته تصور می‌شد که نقش سیناپس به انتقال اطلاعات بین یک نورون و نورون دیگر و یا بین یک نورون و اندام هدف دیگر محدود می‌شود، اما پیشرفت وسیع در عصب زیست شناسی نشان داده است که اکثر سیناپس‌ها بسیار شکل پذیر بوده و قادر به تغییر شدت و قدرت خود در نتیجه فعالیت خود یا از طریق فعالیت در مسیرهایی دیگر می‌باشند.

شکل‌پذیری سیناپسی، مرکزی برای درک مکانیسم‌های یادگیری و حافظه است. شکل پذیری سیناپسی به معنی تغییرات ایجاد شده در کارایی سیناپسی است، نقش مهمی در عملکرد طبیعی مغز بازی کرده و منجر به ذخیره اطلاعات به صورت تغییرات طولانی مدت وابسته به فعالیت در کارایی سیناپسی در مغز می‌گردد. شکل پذیری سیناپسی فرایندی است که در پدیده‌های مختلف از قبیل یادگیری و حافظه، تکامل مغزی، تحمل دارو، ترمیم پایانه‌های آکسون پس از یک ضایعه مغزی و اشکال مختلف سلولی شامل تقویت و تضعیف طولانی مدت شرکت دارد.

دو فرم معمول شکل‌پذیری سیناپسی وجود دارد: شکل‌پذیری سیناپسی بیرونی و شکل‌پذیری سیناپسی درونی. مکانیسم‌های درونی به عنوان مکانیسم هوموسیناپسی شناخته شده‌اند که اشاره به تغییرات در قدرت یک سیناپس ناشی از فعالیت خود سیناپس می‌باشد و شکل‌پذیری هتروسیناپسی تغییر در قدرت یک سیناپس در رابطه با فعالیت در مسیر دیگری است.

کتاب حاضر به روند فرایند شکل‌پذیری سیناپسی، مکانیسم‌های سلولی و مولکولی متعدد این پدیده، مراحل نوروشیمیایی این مکانیسم‌ها و اعمال فرم‌های مختلف شکل‌پذیری می‌پردازد. امید است که کتاب پیش‌رو راهنمای مفیدی برای دانشجویان و دانش پژوهان علوم‌زیستی باشد.

مؤلفین

۱۳۹۴ شمسی

فهرست

مقدمه ۱۱
مکانیسم شکل پذیری سیناپسی در سیستم‌های عصبی ساده ۱۲
شکل پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت ۱۴
تسهیل و تضعیف در پالس‌های جفتی ۱۶
تسهیل و تضعیف متعاقب تحریک‌های متوالی ۱۷
تنظیم انتقال از طریق گیرنده‌های پیش‌سیناپسی ۱۸
درگیری گلیا در شکل پذیری کوتاه مدت ۱۹
اعمال شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت ۲۰
شکل پذیری سیناپسی طولانی مدت ۲۰
متاپلاستیسیتی ۲۱
مقیاس گذاری سیناپسی، فرمی از شکل پذیری هموستاتیک ۲۲
فاکتورهای نسخه برداری درگیر در شکل پذیری سیناپسی ۲۳
اجزاء پاسخگو باند شده به cAMP (CREB) ۲۳
پروتئین باند شده به بخش CCAAT (C/EBP) ۲۴
پروتئین فعال کننده ۱ (AP_1) به عنوان یک مارکر فعالیت عصبی ۲۵
Zif 268، یک مارکر شکل پذیری عصبی ۲۶
فاکتور هسته‌ای Rel /kB (NF_kB) ۲۶
تقویت طولانی مدت ۲۷
نقش جداگانه ی گیرنده‌های NMDA و AMPA در القاء تقویت طولانی مدت ۳۰
مراحل نوروشیمیایی در ایجاد تقویت طولانی مدت ۳۱
اساس مولکولی تقویت طولانی مدت ۳۳
مکانیسم بیان تقویت طولانی مدت ۳۴
مکانیسم هدایت سینگال تقویت طولانی مدت ۳۶
حفظ و نگهداری تقویت طولانی مدت ۳۷
تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA ۴۱
آغاز تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA ۴۳
تقویت طولانی مدت وابسته به پپتیدهای اوپیوئید در ناحیه CA_3 ..... ۴۴
تقویت طولانی مدت پیش‌سیناپسی ۴۵
تضعیف طولانی مدت ۴۶

مکانیسم‌های بیان تضعیف طولانی مدت ۴۸
مکانیسم هدایت سیگنال تضعیف طولانی مدت ۴۹
تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA ۵۰
تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده ی متابوتروپیک گلوتامات ۵۱
تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئید (eCB –LTD) ۵۲
۱- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق مسیر cAMP / PKA ۵۷
۲- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ ۵۸
۳- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق تغییرات در تحریک پذیری پیش سیناپسی ۵۸
اعمال مربوط به تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها (eCB-LTD) ۵۹
تضعیف حسی ۵۹
یادگیری ۵۹
بیماری پارکینسون ۵۹
نیتریک اکسید و تقویت طولانی مدت هیپوکامپی ۶۰
سیگنال تونیک و فازیک نیتریک اکسید در ایجاد تقویت طولانی مدت هیپوکامپی ۶۵
مکانیسم مولکولی تقویت طولانی مدت در مخچه ۶۶
نیتریک اکسید و تضعیف طولانی مدت در مخچه ۶۶
نقش کلیدی مسیر NO/cGMP در تضعیف طولانی مدت کورتیکواستراتوم ۶۸
نقش‌های عملکردی تقویت و تضعیف طولانی مدت ۷۰
شکل پذیری سیناپسی و شرطی شدن ترس ۷۰
شکل پذیری سیناپسی در مدارات دوپامینی و اعتیاد دارویی ۷۱
صرع و تقویت طولانی مدت ۷۴
پیری و شکل پذیری سیناپسی ۷۵
تغییرات شکل پذیری وابسته به سن ۷۶
۱- تغییرات تکاملی ۷۶
۲- اختلال در شکل پذیری سیناپسی در افراد پیر ۷۶
مکانیسم احتمالی آسیب ۷۶
منابع ۷۸

مقدمه

یکی از مهمترین و جالب‌ترین ویژگی‌های مغز پستانداران، شکل پـذیری[1] مـی‌باشـد کـه همـان قابلیـت عملکـرد نـورونی در تغییـر اعمـال مـداری نـورونی و متعاقـب آن تغییـر افکـار، احساسات و رفتار است. شکل پذیری سیناپسـی بـه تغییـر وابسـته بـه فعالیـت از نظـر قـدرت یـا کـارآیی انتقـالات سیناپسـی اطـلاق مـی‌گـردد و یـک نقـش مرکـزی در قابلیـت مغـز بـرای هماهنگ‌سازی تجـارب موقـت در جهـت دائمـی سـاختن آنهـا دارد. شـکل پـذیری سیناپسـی همچنین نقشی اساسی در تکامل اولیه مدارهای نورونی ایفا می‌کند. شواهد بیانگر این است که نقص در مکانیسم‌های شکل پذیری سیناپسی، موجب اختلالات عصبی - روانی دائمی در فـرد می‌گردد. بنابراین مشـخص شـدن جزئیـات مکانیسـم‌هـای مولکـولی، در زمینـه شـکل پـذیری سیناپسی در نواحی مختلف مغز، برای درک اساس نورونی جوانب مختلـف عملکـرد نرمـال و پاتولوژیک مغز حائز اهمیت است. با توجه به تنوع اعمال شکل پذیری سیناپسی، جای تعجـب نیست که اشکال و مکانیسم‌های بسیار مختلفی بـرای شـکل پـذیری سیناپسـی شـرح داده شـده

1 . Plasticity

است. انتقال سیناپسی می‌تواند تحت‌تأثیر فعالیت‌های مختلف، افزایش یا کاهش عملکرد داشته باشد و این تغییرات دارای دامنه‌های موقتی از چند میلی ثانیه تا ساعت‌ها، روزها و گاهاً بیشتر هستند. علاوه بر این تمامی سیناپس‌های تحریکی در مغز پستانداران به‌طور هم زمان چندین فرم از شکل پذیری سیناپسی را نشان می‌دهند. توانایی و قابلیت سیستم عصبی که اغلب به عنوان شکل پذیری عصبی مطرح است به خصوص در طول دوران تکوین غالب است، ولی توانایی برای یادگیری مهارت‌های جدید و ثبات حافظه ی جدید در طول زندگی ادامه می‌یابد.

در ادامه ابتدا مکانیسم‌های فرم‌های موقت از شکل پذیری سیناپسی در سیناپس‌های تحریکی مغز شرح داده می‌شود و پس از آن به اشکال دائمی شکل پذیری سیناپسی، مکانیسم‌های سلولی و پدیده‌های تقویت طولانی‌مدت[1] و تضعیف طولانی مدت[2] اشاره می‌گردد.

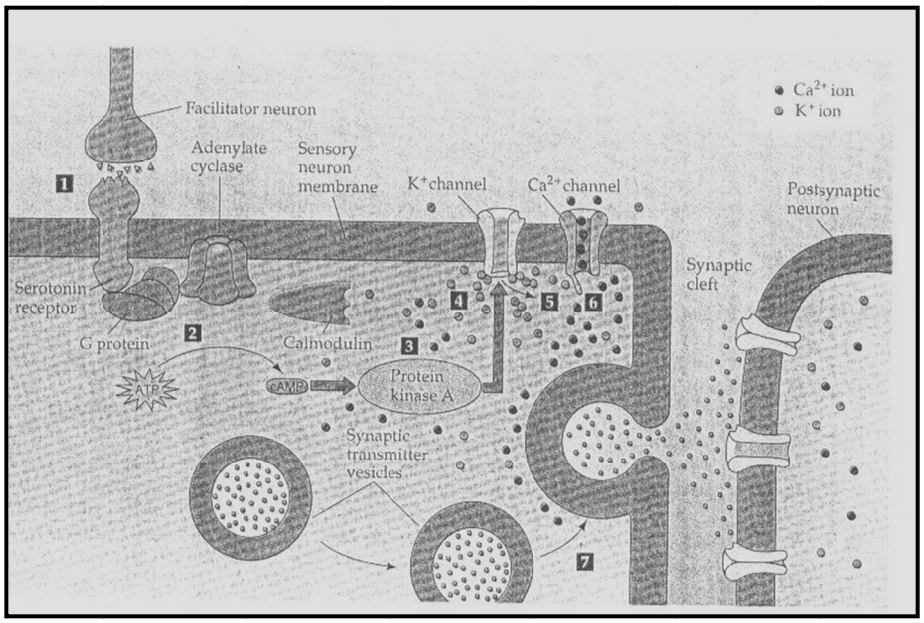
مکانیسم شکل پذیری سیناپسی در سیستم‌های عصبی ساده

مکانیسم این پدیده اولین بار در خرگوش دریایی صورت گرفته است. این موجود فقط دارای بیست هزار نورون در سیستم عصبی مرکزی خود، در مقایسه با صدها میلیون نورون در مغز پستانداران کوچک است. بنابراین سلول‌های تخصص یافته می‌توانند از نظر اندازه و موقعیت شان تشخیص داده شوند که این برای نقشه مسیر عصبی درگیر در رفتارهایی از قبیل عقب نشینی حیوان در پاسخ به محرک مضر، حائز اهمیت است.

فرم اولیه یادگیری در نرم‌تنان و بسیاری از گونه‌های دیگر حساس سازی[3] است که در آن حیوان همگانی کردن یک پاسخ تنفری توسط یک محرک مضر را یاد می‌گیرد. در خرگوش دریایی برخورد نور به سیفون حیوان، سبب عقب کشیدن آبشش می‌شود که یک پاسخ تدریجی عادتی همراه با تحریکات مداوم است. اگر تماس سیفون با یک شوک

1. Long term Potentiation (LTP)
2. Long term Depression (LTD)
3. Sensitization

الکتریکی به دم موجود جفت شود، در این حالت همان تماس نوری سیفون سبب تحریک عقب‌کشیدگی سریع آبشش می‌شود و این رفلکس به مدت حداقل یک ساعت پس از شوک تنفرآمیز دم در حال افزایش باقی می‌ماند (حساس شدن کوتاه مدت[1]). با تحریک مداوم، این رفتار می‌تواند برای روزها یا هفته‌ها تغییر یابد (حساس شدن طولانی مدت[2]). حساس سازی کوتاه مدت شامل آبشاری از ناقلین عصبی، پیامبران ثانویه و کانال‌های یونی است که در نهایت منجر به افزایش کارایی انتقال عصبی بین اجزاء مسیر حسی و حرکتی می‌شود. شوک دمی سبب تحریک نورون‌های واسطه‌ای شده که اینها نیز سبب آزاد سازی ناقل سروتونین به درون پایانه‌های آکسونی نورون‌های حسی می‌گردند. در نهایت عمل سروتونین ایجاد افزایش طولانی مدت آزاد سازی ناقل از پایانه‌های نورون‌های حسی به درون نورون‌های حرکتی است (شکل ۱).



شکل۱- وقایع حساس سازی کوتاه مدت

1. Short term sensitization
2. Long term sensitization

همانگونه که در شکل ۱ دیده می‌شود یک نورون تسهیل کننده سبب فعال شدن گیرنده سروتونین و در نتیجه تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی[1] (cAMP) از آدنوزین تری فسفات[2] (ATP) می‌شود. cAMP به نوبه خود سبب فعال شدن پروتئین کیناز A شده که از یک طرف منجر به فسفریله شدن کانال‌های پتاسیمی و از طرف دیگر باز شدن کانال‌های کلسیمی و ورود کلسیم به نورون پیش سیناپسی می‌شود. کلسیم سبب انقباض وزیکول‌های حاوی ناقل‌های سیناپسی و آزاد شدن این ناقلین به فضای سیناپسی از طریق فرایند اگزوسیتوز می‌گردد که این ناقلین نیز روی نورون‌ها پس سیناپسی تاثیرگذارند. حساس سازی طولانی مدت هفته‌های متعدد طول می‌کشد و نیاز به سنتز پروتئین و تغییراتی در بیان ژن دارد. با انجام تحریکات مداوم و آزاد شدن سروتونین، پروتئین کینازهای وابسته به cAMP سبب فسفریله شدن کانال‌های پتاسیمی در طول حساس سازی کوتاه مدت می‌شود و یکسری از فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌کنند. این فاکتورهای نسخه برداری به توالی‌های DNA خاص باند می‌شوند که اصطلاحاً عناصر پاسخگو به cAMP (CRE_S)[3] نامیده می‌شوند و در نتیجه سرعت نسخه‌برداری ژن نزدیک CRE_S افزایش می‌یابد. فاکتورهای نسخه برداری پروتئین باند شده به عناصر پاسخگو به cAMP[4] ($CREB_S$) نیز شناخته شده‌اند.

شکل پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت[5]

اشکال متعددی از شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت از حدود میلی ثانیه تا چندین دقیقه تقریباً در همه سیناپس‌های مورد مطالعه از بی‌مهرگان ابتدایی گرفته تا پستانداران مشاهده می‌شود. این اشکال نقش مهمی در تطابق‌های کوتاه مدت به محرک‌های حسی، تغییرات گذرا در حالات رفتاری و اشکال کوتاه مدت حافظه برعهده دارند. اغلب فرم‌های شکل پذیری سیناپسی به وسیله انفجار کوتاه مدت فعالیت به دلیل تجمع موقتی کلسیم در انتهاهای عصبی

1. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)
2. Adenisine triphosphate (ATP)
3. cAMP responsive elements (CREs)
4. cAMP response element binding protein(CREBS)
5. Short term plasticity

پیش‌سیناپسی رخ می‌دهند که این افزایش کلسیم موجب تغییراتی در آزادسازی ناقلین عصبی توسط تغییر مستقیم فرآیندهای بیوشیمیایی تحت تاثیر اگزوسیتوز وزیکول‌های سیناپسی می‌گردد.

تسهیل، یک افزایش موقتی در قدرت سیناپسی است و زمانی رخ می‌دهد که دو یا تعداد بیشتری پتانسیل عمل ترمینال پیش سیناپسی را در توالی‌های نزدیک به هم مورد هجوم قرار دهند که در نتیجه آن تعداد زیادی ناقل عصبی[1] با هر پتانسیل عمل آزاد می‌شوند. پدیده تسهیل در اتصالات عصبی – عضلانی می‌تواند از طریق افزایش میزان کلسیم در پایانه‌های عصبی حرکتی به دنبال فعالیت ایجاد شود. یادآوری می‌شود وقایع اولیه که سبب آزاد شدن وزیکول‌های سیناپسی می‌شوند، ورود کلسیم به درون پایانه پیش سیناپسی است. اگر چه ورود کلسیم پس از تهاجم ترمینال پیش سیناپسی به وسیله یک پتانسیل عمل در عرض میلی ثانیه رخ می‌دهد، لیکن مکانیسمی که کلسیم را به حالت استراحت برمی‌گرداند، آهسته تر است.

بنابراین زمانی که پتانسیل‌های عمل نزدیک به هم رخ می‌دهند، میزان کلسیم در پایانه‌های پیش سیناپسی تمایل به افزایش دارد و در نتیجه اکثر ناقلین عصبی از طریق یک پتانسیل عمل پیش سیناپسی پسین آزاد می‌شوند. انتقال سیناپسی در محل پیوندگاه عصب – عضله ندرتاً می‌تواند از طریق استفاده مکرر از یک سیناپس کاهش یابد. در تضعیف سیناپسی بسیاری از پتانسیل‌های عمل در توالی‌های پشت سر هم سبب آزاد شدن تعداد زیادی ناقل می‌شوند که مکانسیم‌های برای بازجذب آنها شناخته شده است. در نتیجه فعالیت بیش از حد که منجر به کاهش پیش روندهٔ گروهی از وزیکول‌های سیناپسی قابل دسترس برای یکی شدن و آزاد شدن ناقل می‌شود، قدرت سیناپسی نیز کاهش می‌یابد. در همین زمان این قبیل فعالیت‌های شدید، ظرفیت پذیرش کلسیم را در ترمینال عصبی افزایش می‌دهند که نتیجه آن افزایش طولانی مدت میزان کلسیم در سیناپس است و این افزایش سبب فعال شدن پروسه‌های وابسته به کلسیم می‌گردد که منجر به در دسترس بودن وزیکول‌های بیشتری برای آزاد سازی

1. Neurotransmitter

ناقلین می‌شود. بنابراین پس از یک دوره شروع تضعیف، هجوم پایانه به وسیله یک پتانسیل عمل واحد می‌تواند مجدداً سبب افزایش آزادسازی ناقل گردد که این فرم افزایش تقویت پتانسیل پس تتانی[1] که به مدت چند دقیقه پس از یک انفجار پتانسیل عمل با فرکانس بالا رخ می‌دهد، تتانی نامیده می‌شود.

تسهیل و تضعیف در پالس‌های جفتی[2]

هنگامی که دو محرک در یک فاصله کوتاه دریافت شوند، پاسخ به محرک ثانویه می‌تواند نسبت به پاسخ به محرک اول افزایش یا کاهش یابد. تضعیف معمولاً در همه ی سیناپس‌ها در فواصل کوتاه بین‌تحریکی (کمتر از ۲۰ میلی‌ثانیه) مشاهده می‌گردد و اغلب در نتیجه ی غیرفعال شدن کانال‌های سدیمی، یا کلسیمی وابسته به ولتاژ، یا از طریق کاهش موقتی تعداد وزیکول‌های آماده آزادسازی در انتهاهای پیش‌سیناپسی می‌باشد. بسیاری از سیناپس‌ها در فواصل بین تحریکی طولانی‌تر (۲۰ تا ۵۰۰ میلی‌ثانیه) تسهیل را از خود نشان می‌دهند.

یک توضیح ساده برای این پدیده این است که کلسیم مازاد باقی‌مانده از پتانسیل عمل اول در حین تحریک دوم، با کلسیم ورودی در جریان پتاسیل دوم ترکیب می‌شود، لیکن احتمالاً مکانیسم‌های دیگر نیز دخالت دارند. این عوامل درگیر در فعال‌سازی پروتئین کینازهایی می‌باشد که فعالیت فسفوپروتئین‌های پیش‌سیناپسی را تنظیم می‌کنند. به عنوان مثال در موش‌هایی که فسفوپروتئین پیش‌سیناپسی سیناپسین[3] در آن‌ها حذف شده است، شکل پذیری کوتاه‌مدت غیرطبیعی از خود نشان دادند. اینکه یک سیناپس تسهیل یا تضعیف را از خود نشان دهد به سابقه ی اخیر فعالیت سیناپسی بستگی دارد. از آنجایی که این فرم شکل پذیری اغلب در نتیجه ی تغییرات در آزادسازی ناقل عصبی (احتمالا ماده P) می‌باشد، بنابراین سیناپس‌هایی که با مقدار بالای ماده P شروع می‌شوند، تمایل دارند که در پاسخ به پالس دوم کاهش عملکرد نشان دهند و بر عکس سیناپس‌هایی که دارای مقدار ماده P اولیه ی

1. Post tetanic potentiation
2. Paired pulse
3. Synapsin

پایین باشند معمولاً در پاسخ به محرک دوم، افزایش فعالیت را از خود نشان می‌دهند. مطابق با این ایده، دستکاری‌هایی که مقدار ماده P را کاهش می‌دهند مثل فعال سازی اتورسپتورهای پیش‌سیناپسی تقریباً همیشه موجب افزایش تسهیل در پالس‌های جفتی و یا حتی معکوس شدن تضعیف در این پالس‌ها نسبت به تسهیل آن می‌گردند. بنابراین همان سیناپس می‌تواند سرکوب یا افزایش عملکردی را بسته به سابقه ی اخیر فعالیت و تغییر از خود بروز دهد.

تسهیل و تضعیف متعاقب تحریک‌های متوالی

فرم‌های طولانی‌مدت‌تر شکل پذیری را می‌توان به دنبال تحریک مکرر یا کزاز سیناپس‌هایی با سلسله تحریکات طولانی مدت (در حدود ۲۰۰ میلی‌ثانیه تا ۵ ثانیه) در فرکانس‌های بالا (۱۰ تا ۲۰۰ هرتز) مشاهده کرد. پتانسیل افزاینده و تسهیل بعد از کزاز نشانگر افزایش در آزادسازی ناقل از چند ثانیه تا چند دقیقه است. این پدیده همچنین وابسته به افزایش احتمالی آزادسازی ناقل در پاسخ به یک پتاسیل عمل، عمدتاً به دلیل غلظت‌های بالای کلسیم در انتهای پیش‌سیناپسی در حین تحریکات مکرر می‌باشد. این کلسیم مازاد ممکن است با کلسیم ورودی از طریق پتانسیل عمل بعدی ترکیب شده و موجب افزایش آزادسازی ناقل به صورت مستقیم و یا موجب تغییرات بیوشیمیایی در پروتئین‌های پایانه پیش‌سیناپسی گردد. در برخی سیناپس‌ها فعالیت مکرر منجر به سرکوبی می‌گردد که می‌تواند برای چند ثانیه و یا حتی چند دقیقه ادامه داشته باشد. همانطور که در تضعیف این پدیده در سیناپس‌هایی که احتمال آزادسازی بیشتری در آنها وجود دارد دیده می‌شود، کاهش قدرت سیناپسی می‌تواند در نتیجه‌ی آزادسازی مواد تنظیمی از انتهاهای پیش‌سیناپسی فعال، سلول‌های پس‌سپناپسی یا حتی سلول‌های مجاور نیز رخ دهد که موجب آغاز آبشار سیگنالی و مهار آزادسازی پیش‌سیناپسی خواهد شد. در نهایت یک مکانیسم پس‌سیناپسی شکل پذیری کوتاه مدت می‌تواند در غیرحساس شدن گیرنده‌های وابسته به لیگاندی دخیل باشد و موجب کاهش حساسیت نورون هدف به ناقل گردد. یک ویژگی کلیدی تضعیف در بسیاری از سیناپس‌ها، وابستگی است.

سطوح بالاتر انتقال با تضعیف‌های بیشتر مرتبط بوده و کاهش خط پایه انتقال برای مثال از طریق کاهش غلظت کلسیم خارجی منجر به سرکوب خواهد شد.

تنظیم انتقال از طریق گیرنده‌های پیش‌سیناپسی

اکثر ترمینال‌های پیش‌سیناپسی دارای انواع مختلف گیرنده‌های متابوتروپیک کوپل به G - protein و همچنین گیرنده‌های یونوتروپیک می‌باشند. احتمالاً آزادسازی ناقل به عنوان یک فاکتور مهم در تعیین قدرت سیناپسی این گیرنده‌ها می‌باشد که این ناقلین نیز خود تحت‌تأثیر غلظت‌های خارج سلولی آگونیست‌های خود هستند. در برخی موارد، سطوح تنظیمی لیگاندهای درون‌زاد برای فعال کردن گیرنده‌ها کافی هستند. با این حال، فعالیت سیناپسی می‌تواند سبب فعال شدن گیرنده‌ها از طریق افزایش موقتی غلظت تنظیم‌کننده‌های عصبی مختلف پیش سیناپسی شود. فعال سازی این گیرنده‌ها با توجه به خواص ویژه گیرنده‌ها می‌تواند موجب تقویت یا تضعیف انتقال عصبی گردد.

از طریق آزاد سازی چند تنظیم کننده ی عصبی مختلف، سلول‌های پس‌سیناپسی می‌توانند آزادسازی ناقل را از انتهاهای پیش‌سیناپسی تحت‌تأثیر قرار دهند. روش معمول به این صورت است که دندریت‌ها در پاسخ به دپلاریزاسیون پس‌سیناپسی قوی، پیامبرهای برگشتی(پس گرد) آزاد می‌کنند که از طریق گیرنده‌های کوپل به G- protein موجود روی انتهاهای پیش‌سیناپسی، سبب آزادسازی ناقل عصبی می‌گردند. پیامبرهای برگشتی در انواع سلول‌های ویژه شناسایی شده‌اند که شامل دوپامین، دینورفین، گلوتامات، گاما آمینوبوتیریک اسید، نیتریک اکسید، فاکتور نوروتروفیک ناشی از مغز[1] و اکسی‌توسین می‌باشند. در حالی که پیوند وزیکول‌های وابسته به کلسیم در ناحیه ی پس‌سیناپسی یکی از مکانیسم‌های رایج جهت آزادسازی پیامبرهای برگشتی می‌باشد، این پیامبرها توسط مکانیسم‌های غیر وزیکولی نیز آزاد می‌شوند. برای مثال آزادسازی کانابینوئیدهای درون‌زاد از قبیل آناندامید[2] و

1. Brain- drived neurotrophic factor (BDNF)
2. Anandamide

۲- آراشیدونیل گلیسرول[1] به صورت پس‌سیناپسی است که بر حسب نیاز از شکسته شدن فسفولیپیدها و حساس شدن گیرنده‌های کانابینوئید (CB_1) موجود در انتهاهای پیش‌سیناپسی رخ می‌دهد. مکانیسم عمل آزادسازی اندوکانابینوئیدها نامشخص است و می‌تواند از طریق ناقلی که سبب تسهیل انتشار از عرض غشای پلاسمایی می‌شود، باشد. چنین سیگنال دهی برگشتی توسط آزادسازی پس سیناپسی اندوکانابینوئیدها می‌تواند توسط دپلاریزاسیون یا فعال سازی گیرنده‌های متابوتروپیک پس‌سیناپسی رخ دهد که موجب سرکوب سیناپس‌های تحریکی و مهاری به صورت موقت و گذرا در نواحی مختلف مغزی می‌گردند.

درگیری گلیا در شکل پذیری کوتاه مدت

شواهد مستدلی وجود دارد که گلیا ممکن است در برخی از فرم‌های شکل پذیری کوتاه مدت دخیل باشد. سلول‌های گلیا دارای ارتباط نزدیک با آستروسیت‌ها و سلول‌های شوان پیش‌سیناپسی می‌باشند که جایگاه‌های مناسبی برای تنظیم سیناپس‌ها هستند. این سلول‌ها دارای نقش اساسی در پاک سازی ناقل عصبی داشته و ممکن است در شکل پذیری سیناپسی، از طریق کنترل سرعت این پاک سازی، نقش داشته باشند که این امر می‌تواند درجه فعال شدن و غیرحساس سازی گیرنده‌های پس‌سیناپسی را تحت تأثیر قرار دهد. نقش احتمالی دیگر سلول‌های گلیا در شکل پذیری سیناپسی، از طریق حساس سازی پیامبرهای خارج سلولی و در نتیجه آزاد سازی موادی است که می‌توانند به صورت مستقیم روی کارایی سیناپسی تاثیر بگذارند. برای مثال گلیا گیرنده‌های مختلف ناقل عصبی را از جمله گلوتامات بیان می‌کند که پس از فعال شدن می‌توانند موجب آزادسازی موادی از قبیل آدنوزین تری فسفات شوند که روی پایانه‌های پیش‌سیناپسی جهت تنظیم آزاد سازی ناقل تاثیر گذارند.

1. 2-Arachidonyl glycerol

اعمال شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت

شکل پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت اصولاً به عنوان امری مهم در مطالعه موجودات ساده از قبیل خرگوش دریایی شناخته شده است. در مغز پستانداران یکی از مهمترین نتایج شکل پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت، تحت تأثیر قرار دادن فرآیند پردازش اطلاعات سیناپس‌ها و قادر ساختن آن‌ها برای عمل به صورت فیلترهایی با خواص متنوع است.

برای مثال سیناپس‌های با احتمال رهاسازی پایین به صورت فیلترهای با عبور بالا عمل می‌کنند در حالی که برانگیختگی پتانسیل عمل با فرکانس بالا، موجب تسهیل و برانگیختگی‌های با فرکانس پایین موجب عبور جریان با همان کارایی نخواهند شد. در مقابل، سیناپس‌های با احتمال آزاد سازی بالا به عنوان فیلترهای با قابلیت عبور پایین عمل خواهند کرد و در طول برانگیختگی پتانسیل عمل با فرکانس بالا مهار و با فرکانس پایین تقویت خواهند شد. خواص فیلترسازی یک سیناپس می‌تواند از طریق تنظیم احتمال آزاد سازی اولیه تنظیم گردد. این امر معمولاً به خاطر آزاد سازی تنظیم کننده‌های عصبی که سبب فعالیت گیرنده‌های پیش سیناپسی می‌شود، موجب کاهش احتمال آزاد سازی می‌گردند. بدین‌طریق مهار پیش‌سیناپسی می‌تواند سبب تبدیل یک سیناپس از حالت عبور پایین فیلتر، با قابلیت عبور بالا، تبدیل شود.

شکل پذیری سیناپسی طولانی مدت[1]

تغییرات رفتاری در بخش مربوط به فعالیت وابسته به تغییرات طولانی مدت، قدرت سیناپسی هستند. بلیس[2] و همکارانش در سال ۱۹۷۳ گزارش کردند که فعالیت مداوم سیناپس‌های تحریکی در هیپوکامپ موجب تقویت قدرت سیناپسی می‌شود که این می‌تواند برای ساعت‌ها یا حتی روزها ادامه یابد. این پدیده تحت عنوان تقویت طولانی مدت

1. Long term plasticity (LTP)
2. Bliss

نامگذاری شد. عقیده بر این است که تقویت طولانی مدت عاملی کلیدی برای درک برخی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی در شکل‌گیری حافظه است.

امروزه مشخص شده است که تقویت طولانی مدت هیپوکامپی فقط یکی از چندین فرم مختلف شکل پذیری سیناپسی طولانی‌مدت در مدارهای خاص در مغز پستانداران است. همچنین ثابت شده است که اغلب سیناپس‌هایی که از خود تقویت طولانی مدت نشان می‌دهند، قادر به بیان یک یا چند نوع از تضعیف طولانی مدت نیز هستند. از این رو نکته کلیدی این است که قدرت سیناپسی در سیناپس‌های تحریکی توسط الگوهای مختلف فعالیتی، به صورت دوجانبه قابل تنظیم و تغییر است. از دیگر فرم‌های شکل پذیری سیناپسی می‌توان به متاپلاستیستی و شکل پذیری همواستاتیک اشاره کرد. متاپلاستیسیتی به تأثیراتی اشاره دارد که در آن فعالیت منجر به اثر بر ظرفیت سیناپس‌ها برای بیان شکل پذیری طولانی‌مدت می‌شود. این فرم از شکل پذیری سیناپسی در مقیاس زمانی آهسته‌تری نسبت به تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت رخ می‌دهد و در طی تکامل مدارهای نورونی بسیار حائز اهمیت است. شکل اصلی شکل پذیری همواستاتیک همان مقیاس‌گذاری سیناپسی[1] است که توصیف کننده پدیده‌ای است که در آن قدرت همه سیناپس‌ها در یک سلول، در پاسخ به تغییرات طولانی مدت فعالیتی، تنظیم می‌شود. شناخته‌ترین فرم‌های شکل پذیری سیناپسی شامل تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت در ناحیه CA_1 هیپوکامپ هستند که توسط فعال شدن گیرنده‌های N– متیل–D آسپارتات[2] (NMDA) آغاز می‌شوند.

متاپلاستیسیتی

متاپلاستیسیتی یا انعطاف شکل پذیری سیناپسی به تغییرات پایدار در توانایی نورون‌ها یا سیناپس‌ها برای تولید شکل پذیری سیناپسی بر می‌گردد. همچنین متاپلاستیسیتی به فرم بالاتری از شکل پذیری سیناپسی که در آن فعالیت سیناپسی به طور خود به خودی و مستقیم کارآیی

1. Synaptic scaling
2. N-methyl- D- aspartate(NMDA)

سیناپسی را تحت‌تأثیر قرار نمی‌دهد، اطلاق می‌گردد که منجر بـه تغییـری مـداوم در جهـت یـا بزرگی شکل پذیری سیناپسی وابسته به فعالیت می‌شود. به عبـارت دیگـر، متاپلاستیسـتی همـان انعطاف شکل پذیری است. بهترین نمونه مورد مطالعه متاپلاستیسیتی در بخش‌هـایی اسـت کـه فعالیت قبلی منجر به شیفت آستانه برای القای تقویت طولانی مدت و تضـعیف طـولانی مـدت می‌گردد. برای مثال، در هیپوکامپ، فعال سازی مکرر گیرنـده‌هـای NMDA ، بـه روشـی کـه موجب ایجاد تقویت طولانی مدت یا تضعیف طولانی مدت نگردد، می‌تواند سبب ایجاد یـک شیفت سریع در آستانه شکل پذیری گردد به نحوی که القاء تقویت طولانی مدت به سـختی و القـاء تضـعیف طـولانی مـدت بـه آسـانی رخ دهنـد. یـک نقـش عملکـردی بـالقوه در مـورد متاپلاستیسیتی از طریق تعـدیل سـطوح فعالیـت در طـول تکـوین کـورتکس بینـایی در محـیط Invivo دیده شده است. این امـر موجـب تغییراتـی در آسـتانه بـرای تقویـت طـولانی مـدت و تضعیف طولانی مدت در سلول‌های کورتکس بینایی می‌شود که به دلیـل تغییـرات در گیرنـده NMDA سیناپسی است. اندوکانابینوئیدها می‌توانند سبب واسطه گری متاپلاستیسیتی از طریـق مهار طولانی مدت انتقالات مهاری (مثل I -LTD) و بنابراین تسهیل القاء تقویت طولانی مدت در ورودی‌های تحریکی شوند.

مقیاس گذاری سیناپسی، فرمی از شکل پذیری هموستاتیک

از نظر تئوری بدون وجود مکانیسم‌های تثبیت کننده، مدل‌های وابسته به شکل پـذیری از قبیل تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مـدت مـی‌تواننـد سـبب هـدایت فعالیـت مـداری عصبی به طرف تحریک تشنج‌زا یا اختلالات پیچیده گردند. بنابراین مقیاس گذاری سیناپسـی، فرمی از شکل پذیری هموستاتیک اسـت کـه اثـرات نابهنجـار شـکل پـذیری خـاص سیناپسـی طولانی مدت، با اثرات سرتاسری عبوری از طریق تمامی سیناپس‌ها در یـک نـورون، را شـامل می‌شود. این شـکل از شـکل پـذیری سیناپسـی از نظـر مکانیسـم و خصوصـیات پایـه در مقابـل شکل‌های تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت مورد بحث قرار می‌گیرد.

مقیاس گذاری سیناپسی زمانی که فعالیت شبکه‌ای به‌صورت ناگهانی به مدت طولانی کاهش یا افزایش می‌یابد (بیشتر از ۱۲ تا ۲۴ ساعت)، رخ می‌دهد. کاهش فعالیت موجب افزایش در قدرت تمامی سیناپس‌های تحریکی در نورون‌های تحریکی می‌گردد، در حالی که افزایش فعالیت موجب کاهش قدرت همهٔ سیناپس‌های تحریکی می‌شود. اطلاعات کمی راجع به مکانیسم‌های مولکولی مقیاس گذاری سیناپسی مثل تغییر در تعداد گیرنده‌های گیرنده‌های α - آمینو – ۳ – هیدروکسی – ۵ متیل – ۴ ایزوکسازول پروپیونیک اسید[1] (گیرنده AMPA) در سیناپس‌های منفرد و احتمالاً تغییرات پیش‌سیناپسی در دست است. اخیراً شواهدی در مورد نقش فاکتورهای ترشحی در القاء هموستاتیک نشان می‌دهند که این شکل از شکل پذیری نمی‌تواند به‌صورت خود به خود در سلول انجام گیرد.

فاکتورهای نسخه برداری درگیر در شکل پذیری سیناپسی

خانواده‌هایی از فاکتورهای نسخه برداری در شکل پذیری سیناپسی دخالت دارند که شامل اجزاء پاسخگو باند شده به cAMP،[2] پروتئین باند شده به بخش CCAAT[3]، فاکتور مسئول رشد اولیه[4]، فاکتور هسته‌ای Rel /k[5] و پروتئین فعال کننده۱[6] هستند.

اجزاء پاسخگو باند شده به cAMP (CREB)

خانواده CREB از فاکتورهای نسخه برداری شامل سه ژن هموژن CREB ، اجزاء تنظیم کننده پاسخگوcAMP(CREM) و فاکتور فعال کننده نسخه برداری ۱[7] (ATF-1) است. این ژن‌ها گروهی از پروتئین‌های هموژن را که به ترتیب CREB، CREM و ATF-1 نامیده می‌شوند، ایجاد می‌کنند. این خانواده‌ها از فاکتورهای نسخه برداری دارای یک شکل عمده

1. α amino- 3 hydroxy- 5 methyl- 4 isoxasol propionic acid (AMPA)
2. cAMP response element binding (CREB)
3. CCAAT enhancer binding protein (C / EBP)
4. early growth response factor (Egr)
5. Rel / nuclear factorKB (Rel /NFKB)
6. activating protein 1 (AP1)
6. activating transcription factor 1 (ATF- 1)

ساختاری عمومی region – leucime zipper (bzIP) در انتهای کربوکسیل خود هستند . bzIP domain سبب واسطه گری باند شدن به توالی‌های تنظیمی خاص می‌شود در حالی که در حالت استراحت، پروتئین در انتهای آمینی دارای دمین فعال کننده نسخه برداری است. فاکتورهای CREB در بسیاری از فعالیت‌های مهم در سیستم عصبی شامل تولید نورون، بقاء عصبی، تکوین، تمایز، شکل پذیری سیناپسی و تشکیل حافظه دخالت دارند.

CREB معمولاً از طریق تغییرات پس ترجمه‌ای از قبیل فسفوریلاسیون فعال می‌شود، خصوصاً فسفوریلاسیون باقیمانده سرین ۱۳۳ حائز اهمیت است چون سبب فعال شدن KID domain می‌شود. فسفوریلاسیون CREB هدف طیفی از فرایندهای سیگنالی از قبیل افزایش در کلسیم درون سلولی، از طریق فعال شدن کانال‌های دریچه دار لیگاندی یا ولتاژی، افزایش در cAMP از طریق فعالیت گیرنده‌های کوپل به G – Protein و یا فعالیت گیرنده تیروزین کیناز از طریق فاکتورهای رشد است. بنابراین CREB یک فعال کننده مرکزی است که می‌تواند یک مجموعه متفاوت از محرک‌ها را تکمیل کند. ایزوفرم‌های α و Δ از CREB به طور وسیع در مغز بیان می‌شوند. موش‌های فاقد $CREB_{\alpha/\Delta}$ به طور معنی داری انواع اختلالات از جمله حافظه فضایی را نشان می‌دهند و این حاکی است که CREB نقش اساسی در تشکیل حافظه در گونه‌های مختلف، نواحی مغز و سیستم‌های یادگیری دارد. همچنین موش‌های فاقد $CREB_{\alpha/\Delta}$ اختلالات تقویت طولانی مدت هیپوکامپی را نشان می‌دهند. مطالعات نشان داده است که تقویت طولانی مدت به فعالیت $CREB_S$ نیاز دارد و بنابراین CREB یک واسطه گر کلیدی برای شکل پذیری طولانی مدت است.

پروتئین باند شده به بخش CCAAT (C/EBP)

در پستانداران خانواده C/EBP از فاکتورهای نسخه برداری شامل ۶ ایزوفرم متفاوت است که توسط ژن‌های مجزا کد می‌شوند و شامل C/EBP_α ، C/EBP_β ، C/EBP_γ ، C/EBP_δ ، C/EBP_ε و $C/EBP\zeta$ هستند. این خانواده نیز وابسته به خانواده بزرگ فاکتورهای نسخه برداری b-zip است. این شکل عمده در انتهای کربوکسیل قرار دارد در حالی که انتهای

آمینی شامل دمین‌های فعال کننده است. تنظیم بیان ژن از طریق C/EBP_S پیچیده است و در سطوح مختلف کنترل می‌شود. اکثر فاکتورهای نسخه برداری ایزوفرم‌های C/EBP (اما نه همه آنها) به عنوان فعال کننده‌های بیان ژن هستند، اما برخی از آنها نیز به عنوان یک مهارکننده هستند. ساختار ژن C/EBP_S ساده است، C/EBP_α و β ، γ و δ فاقد اینترون هستند، در حالی که C/EBP_εو $C/EBP\zeta$ به ترتیب دارای ۲ الی ۴ اگزون می‌باشند. C/EBP_S در بافت‌های مختلف از قبیل سیستم عصبی مرکزی، بافت چربی، کبد، روده ، شش، غده آدرنال و جفت بیان می‌شوند. آنها دارای فعالیت‌های کلیدی در تمایز، پاسخ‌های التهابی، بازسازی کبد، متابولیسم، شکل پذیری سیناپسی و حافظه می‌باشند.

اولین شاهد در مورد اینکه C/EBP_S در نورون‌ها بیان می‌شود و در شکل پذیری طولانی‌مدت دخالت دارد، در خرگوش دریایی مطالعه شده است. C/EBP_δ برای تشکیل حافظه ضروری است. حال چگونه بیان C/EBP_S در نورون تنظیم می‌شود؟ مطالعات نشان داده‌اند که در طول شکل پذیری طولانی مدت و تشکیل حافظه، C/EBP_S به طور اساسی مسیرهای هدایت سیناپسی وابسته به کلسیم و cAMP را به کار می‌گیرد. C/EBP_S در سیتوپلاسم بیان شده و پس از تحریک cAMP وارد هسته می‌شود. بنابراین C/EBP_S در سیتوپلاسم قرار دارند و فرض بر این است که انتقال هسته‌ای ممکن است مکانیسمی باشد که از نظر عملکردی سبب پیوند اجزاء سیناپسی به ناحیه هسته و در نتیجه تنظیم بیان ژن می‌گردد. سطح دیگر تنظیم فعالیت C/EBP در نورون‌ها از طریق فعالیت کینازها صورت می‌گیرد که شامل PKC , MAPK و CaMKΠ می‌باشند.

پروتئین فعال کننده ۱ (AP_1) به عنوان یک مارکر فعالیت عصبی

فاکتور نسخه برداری AP_1 تشکیل شده از دیمرهای b-zip عضوی از خانواده‌های ATF FOS , JUN است. AP_1 سبب واسطه گری انواع مختلف پاسخ‌ها به محرک‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک از قبیل سیتوکین ها، فاکتورهای رشد، سیگنال‌های استرس و عفونت‌های باکتریایی می‌شود. فعالیت‌های AP_1 در سیستم عصبی مرکزی شامل تمایز نورونی و بقا در

طول تکوین دوران جنینی و پس از تولد هستند. AP_1 همچنین در سیستم عصبی مرکزی درگیر در اعتیاد، درد، ایسکمی مغزی و ضربه است. همچنین در تضعیف طولانی مدت، تقویت طولانی مدت و تشکیل حافظه دخالت دارد. C-fos mRNA نیز در پاسخ به فعالیت عصبی از قبیل تقویت طولانی مدت، به میزان زیاد بیان می‌شود و همچنین برای تشکیل حافظه ضروری است. مهار فعالیت C-Jun نیز توسط بیان بالای یک ایزوفرم منفی غالب، سبب مهار شکل پذیری می‌شود. بنابراین عضوهای خانواده AP_1 در طول فعالیت مسیرهای عصبی که منجر به تغییرات طولانی مدت از قبیل تشکیل حافظه طولانی مدت می‌شوند، اساسی می‌باشند.

Zif 268، یک مارکر شکل پذیری عصبی

فاکتور نسخه برداری Zif 268 متعلق به خانواده Egr است. در مغز موش صحرایی، Zif 268 در نئوکورتکس، کورتکس اولیه بویایی، کورتکس انتورینال، هسته‌های آمیگدال، استراتوم، کورتکس مخ و هیپوکامپ بیان می‌شود. در هیپوکامپ بیان Zif 268 در ناحیه CA_1 بیشتر و در CA_2 و CA_3 و شکنج دندانه‌ای کمتر است. بیان mRNA Zif 268 به میزان زیاد در طول تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های شکنج دندانه‌ای ۳۰ الی ۶۰ دقیقه پس از تحریکات تتانی مسیر پرفورنت ایجاد می‌شود که این القاء به فعالیت گیرنده‌های NMDA احتیاج دارد. فعالیت Zif 268 بیشتر در ارتباط با حفظ شکل پذیری نسبت به ایجاد آن است. موش‌های در Zif 268 دچار جهش می‌شوند، یک القاء نرمال و فاز اولیه تقویت طولانی مدت شکنج دندانه‌ای را نشان می‌دهند ولی فاز تأخیری تقویت طولانی مدت دیده نمی‌شود. بنابراین نتیجه گیری می‌شود که Zif 268 یک مارکر اساسی در شکل پذیری است.

فاکتور هسته‌ای Rel /kB (NF_kB)

NF_kB فاکتور نسخه برداری است که اولین بار در لنفوسیت شناسایی شده است. NF_kB متعلق به خانواده Rel از فاکتورهای نسخه برداری است که دارای ۵ عضو P_{50}، P_{52}، P_{65}، C-Rel و RelB است. یک نقش مهم NF_kB در سیستم ایمنی پیدا شده که در آنجا بیان ژن

وابسته به NF_kB در جریان التهاب و دفاع ضروری است. اخیراً نیز مشخص شده است که NF_kB در شکل پذیری سیناپسی اهمیت دارد. NF_kB در نورون‌ها و سلول‌های غیر عصبی از قبیل گلیا و سلول شوان بیان می‌شود. فعالیت NF_kB به طور اولیه در هیپوکامپ، کورتکس مخ و نورون‌های مغزی است اما همچنین در انتقالات سیناپسی تحریکی نیز از طریق آبشارهای سیگنالی پاسخگوی کلسیم و CaMKII نیز نقش دارد. همچنین در پاسخ به دوپامین، گلوتامات، کیناز، پپتید بتا آمیلوئید و فاکتور تومووری α، آسیب مغزی، استرس اکسیداتیو و دپلاریزاسیون فعال می‌گردد. ایجاد تقویت طولانی مدت به وسیله تحریکات با فرکانس پایین یا بالا در هیپوکامپ همراه با افزایش میزان mRNA P_{50} و P_{56} و کاهش mRNA I_kB است. NF_kB از طریق پروسه‌های حرکات برگشتی به هسته منتقل می‌شود.

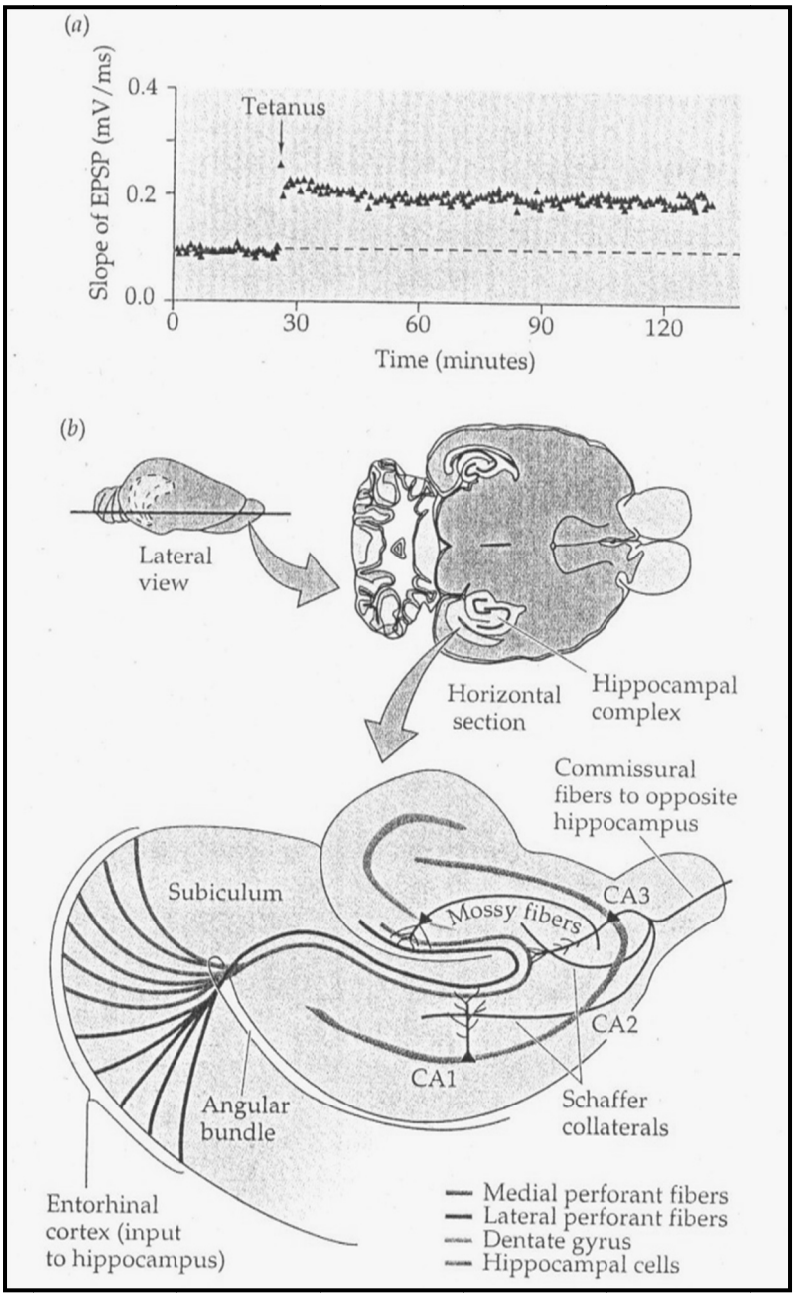
تقویت طولانی مدت[1]

تقویت طولانی مدت فرمی از شکل پذیری طولانی مدت می‌باشد که به عنوان یک مکانیسم سلولی برای یادگیری و حافظه مهم است. تقویت طولانی مدت به دو فاز تقسیم می‌شود: فاز اولیه[2] (E-LTP) که غیر وابسته به سنتز پروتئین بوده و فقط درگیر مکانیسم‌های پس ترجمه‌ای است و معمولاً حدود یک ساعت پس از تحریک با فرکانس بالا از بین می‌رود. فاز وابسته به سنتز پروتئین یا فاز تاخیری[3] حدود ۱۵ دقیقه پس از تحریک با فرکانس بالا شروع می‌شود و برای حدود چندین ساعت وجود دارد. تقویت طولانی مدت یک افزایش پایدار در پاسخ نورون‌های بعد از سلول‌های آوران به نواحی است که با انفجار محرکات الکتریکی با فرکانس بالا تحریک می‌شود (شکل۲-a). درون تشکیلات هیپوکامپ بیش از یک نوع تقویت طولانی مدت وجود دارد. انواع مختلف تقویت طولانی مدت در جایگاه‌های مختلف تشکیلات هیپوکامپ رخ می‌دهند (شکل۲-b). تشکیلات هیپوکامپ دارای دو ناحیه C شکل (CA_1 و CA_3)، هیپوکامپ، شکنج دندانه دار و برجستگی هیپوکامپ نیز شناخته شده‌اند.

1. Long term potentiation
2. Early LTP
3. Late – LTP

ورودی اصلی تشکیلات هیپوکامپی از قشر انتورینال[1] از طریق آکسون‌های مسیر پرفورنت است که از برجستگی هیپوکامپ نیز می‌گذرد. جایگاهی که تقویت طولانی مدت معمولاً دیده می‌شود شامل سیناپس‌هایی هستند که از مسیر پرفورنت به شکنج دندانه‌ای می‌روند و از شکنج دندانه دار به فیبرهای خزه‌ای تا هیپوکامپ یعنی جائیکه آنها در ناحیه CA_3 سیناپس می‌دهند، ادامه می‌یابند. نورون‌ها در CA_3 آکسون‌های خود را که شافر کولترال نامیده می‌شود به ناحیه CA_1 می‌فرستند. نواحی CA_1و CA_3 همچنین ورودی‌هایی را از نواحی قرینه هیپوکامپ در نیمه دیگر مغز از طریق فیبرهای درزی[2] (یعنی فیبرهایی که سراسر جسم پینه‌ای را طی می‌کنند)، دریافت می‌کنند (شکل۲-b). تقویت طولانی مدت در ناحیه CA_1 برای انواع گیرنده‌های گلوتامات که به آگونیست NMDA پاسخ می‌دهند، مورد نیاز است. بلوک این گیرنده‌ها به وسیله آنتاگونیست‌های NMDA سبب جلوگیری از القاء تقویت طولانی مدت در CA_1 می‌شود ولی این آنتاگونیست‌ها روی دیگر گیرنده‌های گلوتامات از قبیل AMPA اثری ندارند. اگرچه آنتاگونیست‌های NMDA سبب جلوگیری از القاء تقویت طولانی مدت می‌شوند، اما آنها روی تقویت طولانی مدت که قبلاً ایجاد شده اثری ندارند. به نظر می‌رسد که القاء تقویت طولانی مدت کل هیپوکامپ و بسیاری از انواع یادگیری بایستی به گیرنده‌های NMDA وابسته باشد، ولیکن آنتاگونیست‌های NMDA برای جلوگیری از القاء تقویت طولانی مدت در برخی آوران‌های برجستگی دندانه دار یا CA_3 پیدا نشده اند. هر دو این نواحی ورودی‌های خود را از مسیر پرفورنت جانبی[3] به دست می‌آورند، در حالی که فرم‌هایی از تقویت طولانی مدت که وابسته به گیرنده NMDA هستند ورودی خود را از طریق مسیر پرفورنت میانی دریافت می‌کنند.

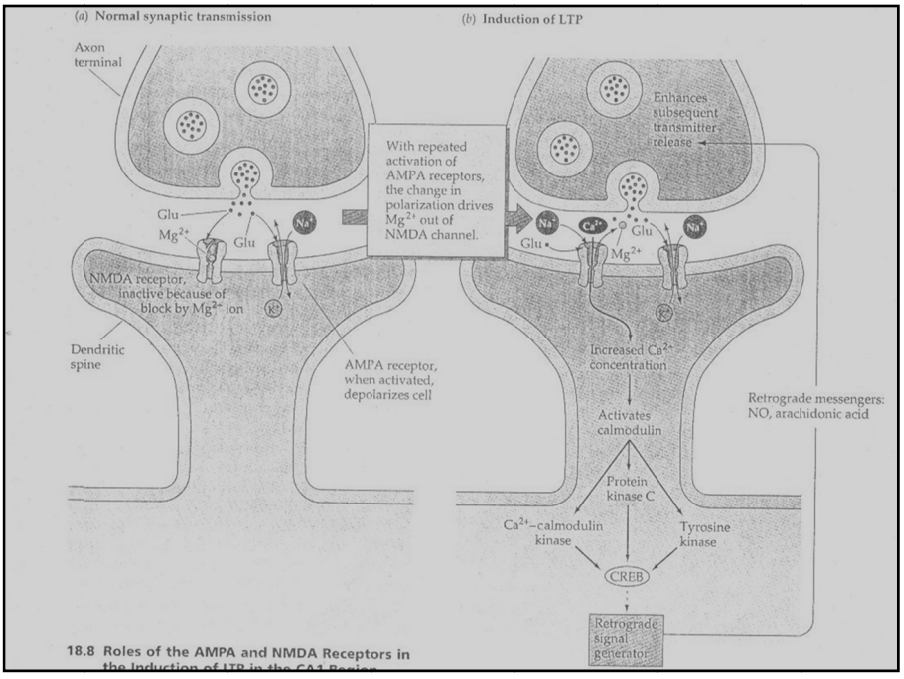
1. Entorhinal cortex
2 . Commisural
3 . Lateral perforant



شکل۲- تقویت طولانی مدت در هیپوکامپ

نقش جداگانه ی گیرنده‌های NMDA و AMPA در القاء تقویت طولانی مدت

زمانی که گلوتامات به عنوان یک ناقل عصبی در سیناپسی که هر دو گیرنده NMDA و AMPA را دارد، آزاد می‌شود. تحریک فقط منجر به فعال شدن گیرنده AMPA می‌شود و گیرنده NMDA پاسخ نمی‌دهد به این دلیل که یون منیزیم سبب بلوک شدن کانال گیرنده NMDA می‌گردد (شکل ۳–a) و بنابراین یون‌های کلسیم کمی وارد نورون می‌شوند. فعالیت گیرنده AMPA و دیگر گیرنده‌های تحریکی در این قبیل نورون‌ها سبب دپلاریزاسیون غشاء کمتر از 35- میلی ولت می‌گردد. این دپلاریزاسیون جزئی سبب برداشته شدن اثر مهاری منیزیم می‌شود (شکل۳– b). در نتیجه گیرنده‌های NMDA گلوتامات نیز پاسخ می‌دهند و بنابراین میزان زیادی کلسیم از طریق کانال‌های آنها وارد می‌شود. در نتیجه زمانی گیرنده‌های NMDA به طور کامل فعال می‌شوند که از طریق ترکیب ولتاژ و لیگاند باز شوند. ورود میزان زیادی کلسیم منجر به ایجاد مرحله بعدی در القاء تقویت طولانی مدت می‌شود.



شکل۳– نقش گیرنده‌های NMDA و AMPA در القاء تقویت طولانی مدت در ناحیه CA1 هیپوکامپ

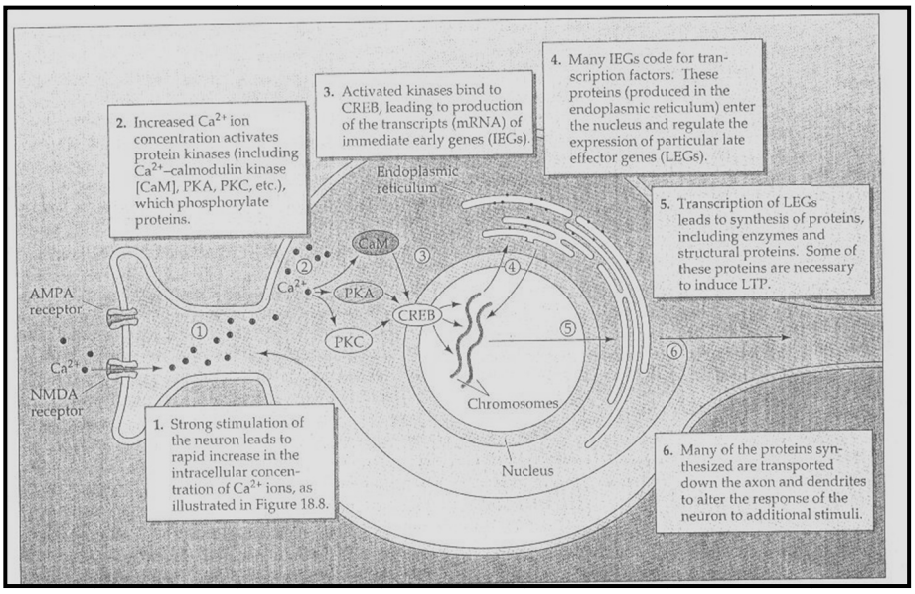
مراحل نوروشیمیایی در ایجاد تقویت طولانی مدت

مراحل نوروشیمیایی متعددی در القاء تقویت طولانی مدت شناسایی شده‌اند. در حقیقت اکثر این مراحل، سیگنالی را نشان می‌دهند که سلول‌ها سبب تغییر ترکیبات سنتز شده و یا سرعت سنتز توسط آنها می‌گردد. در شکل ۴ دیده می‌شود که تحریک قوی نورون منجر به افزایش غلظت درون سلولی یون کلسیم و در نتیجه فعال شدن پروتئین کینازهایی می‌شود که این آنزیم‌ها موجب کاتالیز فسفوریلاسیون و اضافه کردن گروه فسفات به مولکول‌های پروتئینی می‌شوند و این فسفوریلاسیون سبب تغییر خصوصیات بسیاری از مولکول‌های پروتئینی می‌گردد. انواع پروتئین کینازها در نورون‌ها شامل پروتئین کیناز A، پروتئین کیناز C، CaM کیناز و تیروزین کیناز می‌باشد. بلوک شدن هر یک از این کینازها منجر به مهار تقویت طولانی مدت می‌گردد. CaM کیناز نقش مهمی در نگهداری و حفظ تقویت طولانی مدت دارد و آزمایشات متعدد یادگیری در مهره داران نشان داده است که مهارگرهای CaM kinase سبب مهار حافظه میان مدت[1] می‌شود در صورتی که مهارکننده‌های پروتئین کیناز C (PKC) سبب جلوگیری از تشکیل تقویت طولانی مدت یا حافظه طولانی مدت می‌گردند.

پروتئین کینازها سبب فعال شدن پروتئین‌های باند شده به عناصر پاسخگوی cAMP[2] (CREB) می‌شوند. CREB ترکیبی است که یک موقعیت راهبردی را در آبشار نوروشیمیایی تشکیل حافظه سبب می‌شود. موش‌های جهش یافته که دچار کمبود CREB هستند، حافظه میان مدت را نشان می‌دهند اما فاقد تقویت طولانی مدت هستند. فعال شدن CREB منجر به کارگیری فاکتورهای نسخه برداری و افزایش ژن‌های اولیه ضروری[3] (IEG_S) می‌شود. بسیاری از IEG_S برای فاکتورهای نسخه برداری کد می‌شوند. این پروتئین‌ها در شبکه اندوپلاسمی تولید شده، وارد هسته می‌شوند و منجر به تنظیم بیان ژن‌های عمل کننده تاخیری[4] (LEG_s) می‌گردند و این پروتئین‌ها به نوبه خود منجر به سنتز پروتئین‌هایی از قبیل آنزیم‌ها و

1. Intermediate term memory(ITM)
2. cAMP responsive element binding protein(CREB)
3. Immediate early genes (IEGs)
4. Late effector genes (LEGs)

پروتئین‌های ساختاری می‌شوند که برخی از این پروتئین‌های ساختاری برای القاء تقویت طولانی مدت ضروری هستند. برخی از محققین پیشنهاد کرده اند که القاء تقویت طولانی مدت با افزایش IEGs همراه است، اما برخی دیگر معتقدند که فعالیت IEGs برای تقویت طولانی مدت ضروری و لازم نیست و بنابراین این مسأله مبهم باقی مانده است.



شکل ۴- مراحل آبشار نوروشیمیایی در طول القاء تقویت طولانی مدت

واضح است که القاء تقویت طولانی مدت مستلزم سنتز پروتئین است. در مراحل اولیه تقویت طولانی مدت (ساعت اولیه) سنتز پروتئین مورد نیاز نیست. لیکن مهار سنتز پروتئین سبب جلوگیری از تقویت طولانی مدت می‌شود. برخی مطالعات نشان می‌دهد که تغییرات اساسی در پایانه‌های سیناپسی یعنی افزایش ناقل عصبی گلوتامات پس از تقویت طولانی مدت رخ می‌دهند، اما برخی دیگر معتقدند که وقایع اصلی در غشاء پس سیناپسی از قبیل افزایش میزان کلسیم درون سلولی و همچنین در معرض قرار گرفتن تعداد بیشتر گیرنده‌های گلوتاماتی رخ می‌دهند، بنابراین هر دو غشاء پیش سیناپسی و پس سیناپسی ممکن است در تقویت

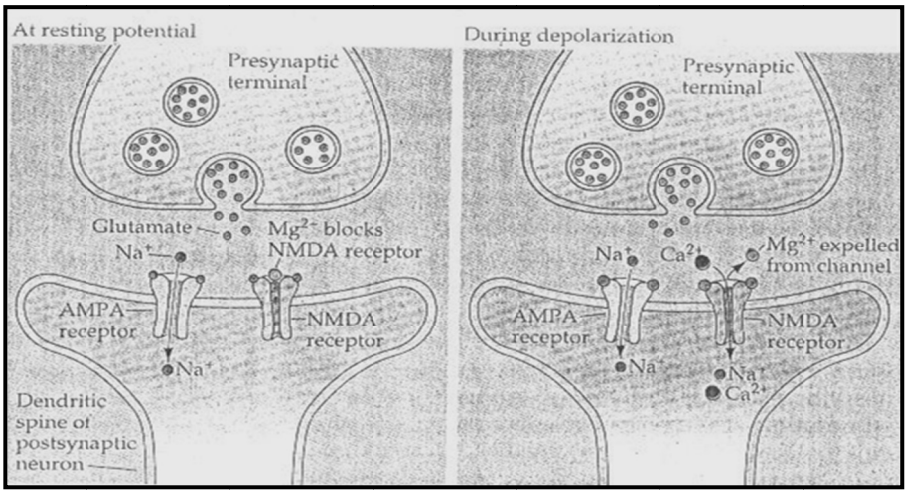
طولانی مدت شرکت کنند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که القاء تقویت طولانی مدت محتاج به یک سیگنال پس رو[1] از نورون‌های پس سیناپسی به نورون‌های پیش سیناپسی است.

اساس مولکولی تقویت طولانی مدت

عنصر کلیدی این مکانیسم یک کانال گیرنده NMDA بلوک شده وابسته به ولتاژ از طریق غلظت فیزیولوژیک منیزیم و نفوذ پذیری غیر معمول کانال گیرنده NMDA به یون‌های کلسیمی است. در طول انتقال سیناپسی با فرکانس پایین، گلوتامات از پایانه‌های آکسونی شافر کولترال آزاد شده و به گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA و Non-NMDA باند می‌شود. اگر چه نورون‌های پس سیناپسی دارای پتانسیل غشاء منفی هستند، با این حال کانال‌های NMDA به وسیله یون‌های منیزیم بلوک شده اند. در نتیجه هیچ جریانی از طریق کانال‌های وابسته به لیگاند صورت نمی‌گیرد. بنابراین در جریان تحریک با فرکانس پایین، جریانی که سبب تولید پتانسیل پس سیناپسی تحریکی می‌شود، از طریق کانال‌های Non-NMDA است که به یون سدیم نفوذ پذیرنده کانال‌های NMDA در حالت پتانسیل استراحت غشاء توسط منیزیم بلوک شده اند، اما در زمانی که سلول دپلاریزه می‌شود، باز می‌گردند. بنابراین در طول تحریک و دپلاریزه شدن سلول منیزیم از روی کانال برداشته شده و بنابراین این کانال باز می‌شود (شکل ۵). در مقایسه با گیرنده‌های Non-NMDA ، منفذ کانال‌های NMDA بیشتر به کلسیم نفوذ پذیر است و کلسیم نیز به عنوان یک پیامبر ثانویه برای ایجاد تقویت طولانی مدت ضروری است. بنابراین گیرنده‌های NMDA فقط زمانی باز می‌شوند که گلوتامات به گیرنده NMDA باند می‌شود و سلول پس سیناپسی دپلاریزه شده و این سبب آزاد سازی کانال NMDA از مهار منیزیم می‌شود. ایجاد و حفظ تقویت طولانی مدت وابسته به مکانیسم‌های مختلف است. سیگنال‌های اولیه برای ایجاد تقویت طولانی مدت، ورود کلسیم به درون سلول از طریق کانال‌های گیرنده NMDA است. در عدم افزایش کلسیم درون سلولی، تقویت طولانی مدت پیشرفت نخواهد کرد. بنابراین تزریق کلسیم سبب بلوک تقویت طولانی مدت می‌شود، در

1. Retrograde

حالی که افزایش سریع سطح کلسیم در نورون‌های پس سیناپسی سبب انتقال عصبی می‌شود. بنابراین ورود یون‌های کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA سبب تحریک یک یا چند آنزیم فعال شده توسط کلسیم در نورون‌های پس سیناپسی می‌گردد. درگیری آنزیم‌های فعال شده توسط کلسیم در مراحل اولیه تقویت طولانی مدت توسط آزمایش‌هایی که در آن پروتئین کیناز از طریق فارماکولوژیکی بلوک می‌شوند، حمایت می‌گردد. حداقل دو نوع کیناز در ایجاد تقویت طولانی مدت دخالت دارند: پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم – کالمودولین اگرچه مکانیسم‌هایی برای ایجاد تقویت طولانی مدت شناخته شده‌اند، لیکن مکانیسم‌های پاسخگو برای نگهداری آن به وضوح شناخته نشده است.



شکل۵- عملکرد کانال هال گیرنده NMDA در حالت استراحت و دپلاریزاسیون

مکانیسم بیان تقویت طولانی مدت

در گذشته مساله مورد بحث این بود که آیا تقویت طولانی مدت به صورت اولیه و پس‌سیناپسی متعاقب تغییر در خواص گیرنده AMPA بیان می‌گردد و یا به صورت پیش‌سیناپسی، در نتیجه تغییر در احتمال آزاد سازی ناقل است. یک مکانیسم عمده در تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های CA_1 هیپوکامپ افزایش تعداد گیرنده‌های AMPA در ناحیه

پس سیناپسی را نشان می‌دهد. یک دلیل عمده برای پایان دادن به این مسائل فرضیه سیناپس ساکت[1] بود. سیناپس‌های ساکت سیناپس‌هایی هستند که فقط حاوی گیرنده‌های NMDA می‌باشند و دارای تعداد بسیار اندک گیرنده AMDA بوده و یا هیچ گونه گیرنده AMPA ندارند و این سیناپس‌ها در پتانسیل‌های استراحت غشاء هیچگونه پاسخ پس سیناپسی به آزادسازی گلوتامات نشان نمی‌دهند.

اما در هنگام القای تقویت طولانی مدت باعث افزایش تعداد گیرنده های AMPA در این سیناپس‌ها می‌شود. ورود گیرنده‌های AMPA در هنگام القای تقویت طولانی مدت به داخل غشاء از طریق یک پروتئین متصل شونده به GTP به نام Rab11a صورت می‌گیرد. گیرنده‌های AMPA مستقیماً به داخل سیناپس وارد نمی‌شوند بلکه در نواحی پیش سیناپسی اگزوسیتوز می‌شوند. سپس به صورت جانبی وارد غشای پلاسمایی شده و به ناحیه پس‌سیناپسی منتقل می‌شود که این امر از طریق ارتباط شان با پروتئین‌های ویژه‌ای از جمله پروتئین‌های ناحیه پس‌سیناپسی گوانیلات کیناز وابسته به غشاء[2] (MAGUK) صورت می‌گیرد. عضو غالب خانواده، پروتئین‌های SAP102، PSD-95، PSD-93 و SAP97 است که PSD-۹۵ نقش مهمی در کنترل تعداد گیرنده‌های AMPA در سیناپس‌ها دارد. با وجود مدارک و شواهد زیادی که در مورد نقش گیرنده AMPA در اگزوسیتوز وجود دارد، مشارکت نسبی گیرنده AMPA و تغییرات در خواص بیوفیزیکی گیرنده AMPA در افزایش قدرت سیناپسی، در حین تقویت طولانی مدت به خوبی، مشخص نشده است.

یک مدل ارائه شده ی موفق در مورد اتفاقات اولین ساعت تقویت طولانی مدت شامل فعال شدن مسیرهای هدایت سیگنال وابسته به کلسیم، مخصوصاً CaMKII است که منجر به فسفریلاسیون گیرنده‌های حاوی $GluR_1$ و افزایش هدایت پذیری کانال می‌گردند. تقریباً به طور هم زمان با آن، گیرنده AMPA از طریق اگزوسیتوز و جابه‌جایی جانبی در داخل غشای پلاسمایی به درون ناحیه پس‌سیناپسی منتقل می‌شوند. اغلب محققین معتقدند که انتقال گیرنده

1. Silent synapse
2. Membrane associated guanylate kinases (MAGUK)

AMPA به ناحیه پس‌سیناپسی از آنجائیکه همراه با تغییرات ساختاری در خارهای دندریتی و خود سیناپس‌هاست، به عنوان مهمترین تغییر تلقی شده و مکانیسم جالب توجهی در نگهداری تقویت طولانی مدت است. همچنین یافته‌های دیگر گویای تغییرات پیش‌سیناپسی سریع در حین تقویت طولانی مدت است.

مکانیسم هدایت سینگال تقویت طولانی مدت

تعداد زیادی از مولکول‌های انتقال سیگنالی[1] در تبدیل سیگنال کلسیمی به افزایش طولانی مدت قدرت سیناپسی دخیل اند. با این حال، فقط تعداد کمی از این مولکول‌ها در تقویت طولانی مدت نقش ضروری دارند. دلیل اصلی وجود محدودیت در این مورد، ناشی از عدم وجود تمایز کافی میان مولکول‌های پاسخگو به تقویت طولانی مدت یعنی مدیاتورها و مولکول‌های تنظیم‌کنندهٔ تولید تقویت طولانی مدت یعنی تنظیم‌کننده‌ها است. بعضی از معیارها در نقش یک پروتئین به‌عنوان یک مدیاتور در القای تقویت طولانی مدت عبارتند از: ۱) مهار کردن فعالیت مولکول در حین القای تقویت طولانی مدت که موجب بلوکه شدن تقویت طولانی مدت می‌گردد. ۲) فعالیت مولکول موجب القای یک تقویت انتقال سیناپسی می‌گردد که موجب انسداد القای اضافی سیناپسی تقویت طولانی مدت می‌گردد.

شواهد نشان می‌دهد که پروتئین کیناز Π وابسته به کلسیم / کالمودولین (CaMKΠ) جزء کلیدی در تقویت طولانی مدت می‌باشد. بعد از آغاز شدن تقویت طولانی مدت، CaMKΠ دچار اوتوفسفریلاسیون می‌شود. به علاوه، مهار فعالیت CaMKΠ توسط سلول‌های پس‌سیناپسی که به صورت مستقیم توسط پپتیدهایی که عملکرد CaMKΠ را بلوکه می‌کنند، موجب توقف تقویت طولانی مدت می‌شود در حالی که افزایش حاد غلظت پس‌سیناپسی CaMKΠ، موجب افزایش قدرت سیناپسی و تقویت طولانی مدت می‌گردد. کینازهای متعدد دیگر در آغازسازی تقویت طولانی مدت شناخته شده‌اند ولی شواهدی که نقش آنها را همانند کینازهای مخصوص CaMKΠ نشان دهد، وجود ندارد.

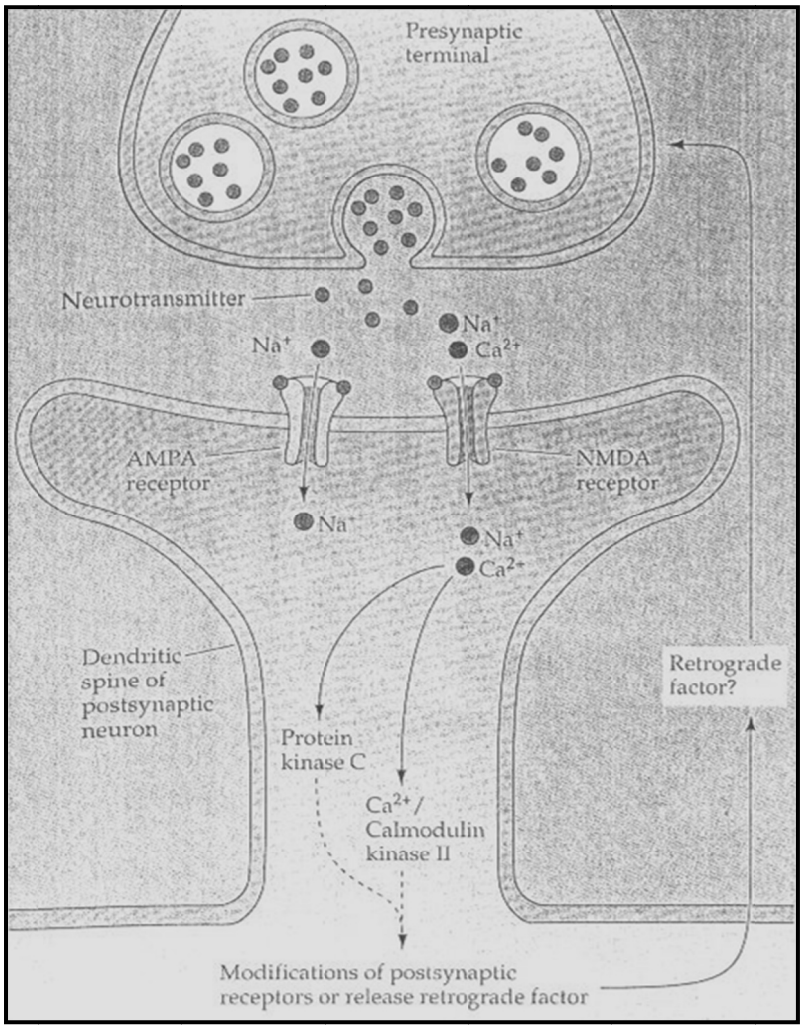
---

1. Signal transduction

فعال سازی پروتئین کیناز وابسته به cAMP (PKA) می‌تواند با فعال سازی یک آدنیلیل سیکلاز وابسته به کالمودولین موجب افزایش فعالیت CaMKII به‌صورت غیرمستقیم از طریق کاهش فعالیت پروتئین فسفاتاز رقابتی شود، که این امر احتمالاً با فسفریلاسیون مهارکنندهٔ ۱ (یک مهارکنندهٔ پروتئین فسفاتاز ۱ درون‌زاد، PP1) رخ می‌دهد. مسیر کیناز خارج سلولی تنظیم شده Erk/ MAPK نیز در تقویت طولانی مدت و برخی اشکال یادگیری و حافظه حائز اهمیت است. همچنین src کیناز در افزایش عملکرد گیرنده NMDA در حین القای تقویت طولانی مدت مؤثر است. در نهایت پروتئین کیناز Cو ایزوزیم آتیپیک PKC(PKMζ)، نیز حائزاهمیت است چون این ایزوزیم به طور سریع در حین القای تقویت طولانی مدت بیان می‌شود و مطالعات اخیر درگیری PKM را در حفظ فاز تأخیری تقویت طولانی مدت در برش‌های هیپوکامپی و در محیط in vivo نشان داده‌اند.

حفظ و نگهداری تقویت طولانی مدت

شکل ۶ مکانیسم‌های ایجاد و نگهداری تقویت طولانی مدت را نشان می‌دهد. در جریان آزاد شدن گلوتامات، کانال NMDA فقط زمانی باز می‌شود که سلولهای پس سیناپسی به میزان کافی دپلاریزه شود. یون‌های کلسیم که از طریق کانال وارد می‌شوند، سبب فعال شدن کینازهای پس سیناپسی می‌گردند. هم فعال شدن کیناز و هم یک مکانیسم مجزای وابسته به کلسیم روی آزاد شدن ناقل پیش سیناپسی عمل می‌کند. به طور متناوب کلسیم یا کینازها ممکن است به صورت پس سیناپسی عمل کنند تا حساسیت به گلوتامات بدون تغییر در آزاد سازی ناقل افزایش یابد.



شکل۶- مکانیسم القاء و حفظ تقویت طولانی مدت

به دلیل وجود محدودیت تکنیکی در ثبت یکنواخت جریانات الکتروفیزولوژیکی برای مدت طولانی، اغلب مطالعات انجام شده روی تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA روی مکانیسم‌های مسئول در ۳۰ الی ۶۰ دقیقه ی اول متمرکز شده‌اند. علی‌رغم این، مکانیسم‌هایی که سبب ماندگاری تقویت طولانی مدت برای ساعت‌ها، روزها و حتی بیشتر

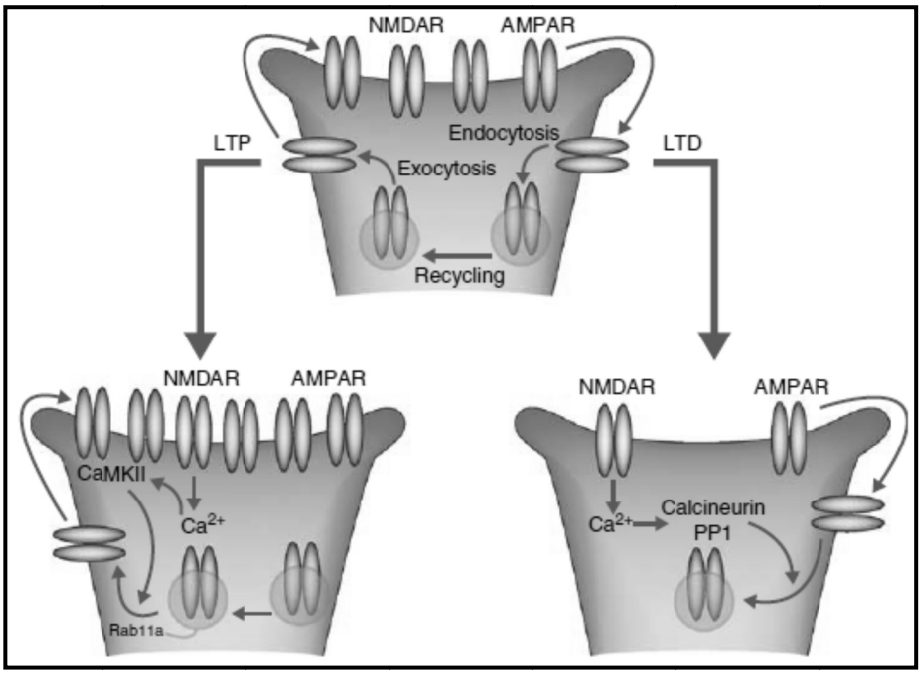
می‌گردند، از اهمیت زیادی برخوردارنـد. هماننـد سـایر پدیـده‌هـای زیسـتی، اسـتمرار تقویـت طولانی مدت، وابسته به سنتز پروتئین‌های جدید می‌باشد که تحت عنوان فـاز تـأخیری تقویـت طولانی مدت می‌باشد و بیش از ۱ الی ۲ ساعت پس از القاء تقویت طولانی مدت استمرار دارد که به سنتز پروتئین دندریتی به صورت موضعی وابسته است که اجـزای مـورد نیـاز سـیناپس را فراهم ساخته و در عین‌حال موجب نسخه‌برداری در هسته نیز می‌گردد. سـیگنال‌دهـی بـه هسـته مورد نیاز در تقویت طولانی مدت وابسته به تعدادی از پـروتئین کینازهـا از جملـه CaMkIV, PKA و Erk-MAPK است که فاکتورهـای نسـخه‌بـرداری کلیـدی مثـل پـروتئین اتصـالی در پاسـخ cAMP و ژن‌هـای c-Fos و Zif268/Egr-1 را فعـال مـی‌کنـد. ایـن کمـپلکس‌هـای نسخه‌برداری بیان ژن‌های مؤثر در حفظ ارتقـای سیناپسـی را افـزایش مـی‌دهنـد. mRNAهـای متعددی از جمله خود گیرنده AMPA، CaMKII, Arc و پروتئین‌هایی که احتمالا در تنظـیم ترافیک گیرنده‌ای در دندریت‌ها دیده می‌شوند، درگیر می‌باشند.

عبور و مرور برخی از این mRNAها و ترجمه ی موضـعی آنهـا توسـط فعالیـت کنتـرل می‌شود. به علاوه سـایر اجـزای سیسـتم ترجمـه در داخـل یـا مجـاور خارهـای دنـدریتی یافـت می‌شوند و به دنبال القای تقویت طولانی مدت، می‌توان پلی‌ریبوزوم‌ها را در سر خارها مشاهده نمود. احتمال دیگر در مکانیسم حفظ تقویت طـولانی مـدت، بازسـازی سـاختار سـیناپس‌هـای بالقوه است. خارها می‌توانند تحت‌تأثیر فعالیت، دچار تغییرات ظاهری سریع در شـکل و انـدازه قرار گیرند. تغییرات ریخت‌شناسی که به دنبال تقویت طولانی مدت گزارش شده اسـت شـامل رشد خارهای دندریتی جدید و بزرگ شدن خارهای قبلی می‌باشـد. در حـین تقویـت طـولانی مدت، بازسازی اندوزوم‌های در ایجاد زیر واحـدهای گیرنـده AMPA در سـیناپس، بـه‌همـراه لیپیدها و اجزایی که موجب افزایش سیناپس می‌شوند، شرکت مـی‌کننـد. ایـن بازسـازی پـیش سیناپسی باید شامل ارتباطات پروتئینی پیش سیناپسی و پـس سیناپسـی بـا مولکـول‌هـای اتصـال سـلول از قبیـل کـادهرین‌هـا یـا ارتباطـات نـورولیگین / نورکسـین باشـند. دیـدگاه فعلـی از مکانیسم‌های زمینه‌ای درگیر در شکل تقویت طولانی مدت می‌تواند بـه صـورت زیـر خلاصـه

گردد: افزایش غلظت کلسیمی وابسته به گیرنده NMDA در خار دندریتی موجب فعال سازی آبشارهای سیگنال‌دهی داخل سلولی شامل تعدادی از پروتئین کینازها می‌شود که یکی از مهمترین آنها CaMKII است که این امر منجر به یک افزایش در هدایت کانالی سیناپسی گیرنده AMPA می‌شود.

به موازات آن تغییرات ساختاری درون سیناپس رخ می‌دهند بدین صورت که اندازه خار دندریتی افزایش می‌یابد که این امر نیز موجب افزایش اندازهٔ ناحیه فعال پیش‌سیناپسی و بزرگ شدن دائمی سیناپس‌های بالقوه می‌شود. حفظ این تغییرات به مدت بیش از چند ساعت وابسته به نسخه‌برداری به همراه سنتز پروتئین دندریتی موضعی در ایجاد سیناپس‌هایی با ذخایر پروتئین‌های مهم مورد نیاز برای نگهداری قدرت سیناپسی است. این پدیده از طریق تحرک جانبی گیرنده‌ها از سیناپس به نواحی اندوسیتوز رخ می‌دهد که در این محل‌ها به درون اندوزوم‌های اولیه در روشی وابسته به کلاترین[1] و دینامین[2] اندوسیتوز می‌شوند. معمولا گیرنده‌ها به اندوزم‌های بازسازی شده منتقل شده و توسط اگزوسیتوز به غشای پلاسمایی برمی‌گردند که از طریق حرکت جانبی به سیناپسی که از طریق تداخل با گوانیلات گیناز وابسته به غشاء در آن قرار گرفته، انجام می‌گردد. متعاقب القای تقویت طولانی مدت، یک افزایش اگزوسیتوز و ثبات سیناپس از طریق فرآیند وابسته به کلسیم که شامل CaMKII و یکی شدن اندوزوم‌های بازسازی شده به واسطه ی Rab11a رخ می‌دهد (شکل۷). به دنبال القاء تضعیف طولانی مدت، اندوسیتوز در محل‌های خارج سیناپسی در فرآیندی که وابسته به کلسیم بوده و شامل پروتئین فسفاتازها مخصوصاً کلسینیورین[3] و PPI می‌باشند، افزایش می‌یابد. در حالی‌که در شرایط پایه اندوسیتوز توسط بازسازی گیرنده تعدیل می‌گردد، متعاقب تضعیف طولانی مدت گیرنده‌ها، درون سلول باقی مانده و احتمالاً کاهش می‌یابند.

1 . Clathrin
2 . Dynamin
3 . Calcineurin



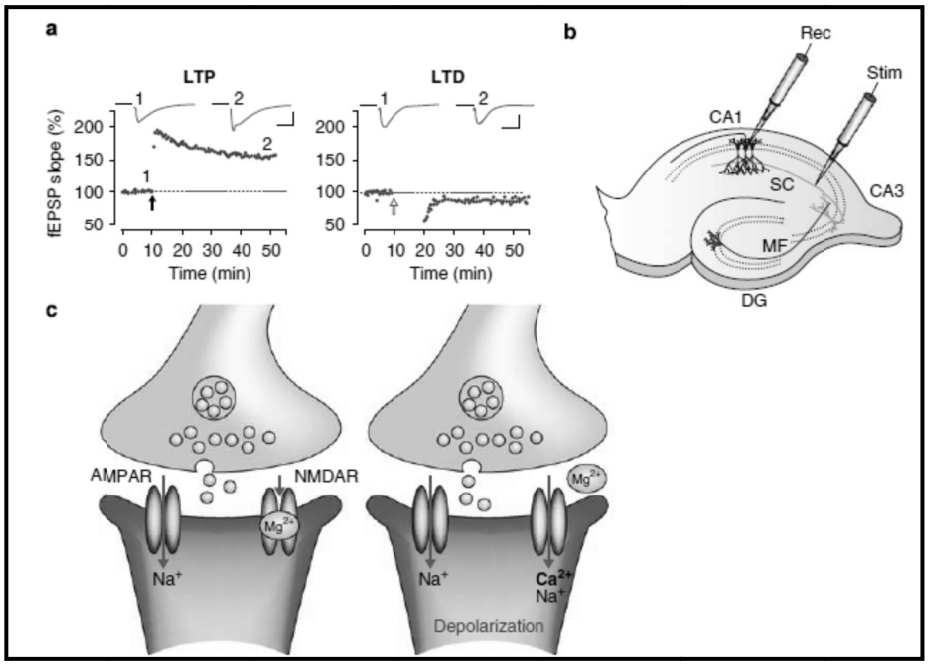
شکل ۷- مدلی برای عبور و مرور گیرنده AMPA در حین تقویت و تضعیف طولانی مدت

تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA

شکل پذیری تقویت طولانی مدت در ناحیه ی CA_1 هیپوکامپ بسیار مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است و این به دلیل شواهد موجود در جوندگان، پریمات‌ها و انسان مبنی بر مشارکت هیپوکامپ با سیستم عصبی در شکل گیری حافظه طولانی‌مدت می‌باشد. علاوه بر این تقویت طولانی مدت هیپوکامپ برای ذخیره ی سریع اطلاعات بسیار مناسب می‌باشد. مشابه با حافظه، تقویت طولانی مدت می‌تواند سریعاً تولید شده و از طریق تکرار، تقویت و طولانی گردد. همچنین این مکانیسم خواص همکاری، مشارکت و اختصاصی بودن ورودی را نشان می‌دهد. همکاری یعنی اینکه تقویت طولانی مدت می‌تواند توسط فعال شدن هم زمان تعدادی از سیناپس‌های اساسی القا شود. مشارکت[1] به معنای ظرفیت تولید یک ورودی ضعیف (تعداد کم سیناپس) وقتی در ارتباط با یک ورودی قوی (تعداد زیادی سیناپس) فعال می‌باشد،

1 . Associativity

مشارکت یک آنالوگ سلولی از شرطی‌سازی کلاسیک و یک ویژگی مشخص سیناپس است. اختصاصی بودن ورودی نشان می‌دهد که تقویت طولانی مدت تنها در سیناپس‌های فعال رخ داده و در سیناپس‌های مجاور غیرفعال روی همان سلول پس‌سیناپسی رخ نمی‌دهد. این امر موجب افزایش بی‌نظیر ظرفیت ذخیره‌سازی نورون‌ها می‌شود چرا که سیناپس‌های مختلف روی سلول می‌توانند در مدارهای مجزا موجب ذخیره‌سازی حجم‌های اطلاعاتی گردند. اطلاعات در مورد مکانیسم‌های مولکولی تقویت طولانی مدت، از مطالعات انجام شده در سیناپس‌های تحریکی روی نورون‌های پیرامیدال در مقاطع هیپوکامپ به دست آمده است. بنابراین اطلاعات به دست آمده از تقویت طولانی مدت در ناحیهٔ CA_1 هیپوکامپ اغلب به سایر نواحی مغزی نیز نسبت داده شده است (شکل۸).



شکل ۸– تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA و تضعیف طولانی مدت در سیناپس‌های هیپوکامپی CA_1

در شکل ۸ بخش a نمودار شماتیک از تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت در ناحیهٔ CA_1 هیپوکامپ را نشان می‌دهد. قدرت سیناپسی که به عنوان شیب پتانسیل تحریکی پس‌سیناپسی است، به صورت تابعی از زمان نشان داده شده است. ستون سمت چپ تقویت طولانی مدتهای به دست آمده توسط تحریک پرفرکانس تتانی و ستون سمت راست تضعیف طولانی مدتهای به دست آمده از تحریک کم‌فرکانس را نشان می‌دهد. قسمت b یک دیاگرام شماتیک از برش هیپوکامپی یک جونده و نمایش نواحی CA_1 و CA_3به همراه شکنج دندانه‌ای را نشان می‌دهد. جاگذاری الکترود برای مطالعهٔ شکل پذیری سیناپسی در سیناپس‌های متوازی شافر در نورون‌های CA_1 نشان داده شده است. بخش cمدل انتقال سیناپسی در سیناپس‌های تحریکی را نشان می‌دهد. در جریان انتقال سیناپسی پایه (ستون چپ) گلوتامات آزاد شدهٔ سیناپسی به گیرنده‌های NMDA و AMPA باند می‌شود. سدیم از طریق گیرنده AMPA جریان می‌یابد ولی به دلیل بلوک منیزیمی از گیرنده NMDA عبور نمی‌کند. دپلاریزاسیون سلول پس‌سیناپسی موجب از بین رفتن بلوک منیزیم و عبور سدیم و کلسیم از کانال به درون خار دندریتی می‌شود. افزایش کلسیم حاصله در خار دندریتی جهت شروع وقایع متعاقب شکل پذیری سیناپسی ضروری است.

آغاز تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA

۲ نوع از گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات که در سیناپس‌های گلوتامین ارژیک در پاسخ پس سیناپسی مشارکت می‌کنند، شامل گیرنده هایAMPA و NMDA می‌باشند. این گیرنده‌ها اغلب روی خارهای دندریتی منفرد مستقرند و در درک عملکرد سیناپس تحریکی اهمیت دارند. گیرنده AMPA دارای کانالی است که به کاتیون‌های تک‌ظرفیتی مثل سدیم و پتاسیم نفوذپذیر است و فعال شدن این گیرنده اکثرا جریان رو به داخل را هنگامی که سلول به پتانسیل استراحت خود نزدیک است، تأمین کرده و پاسخ تحریکی سیناپسی را تولید می‌کند. در مقابل گیرنده AMPA، گیرنده‌های NMDA دارای وابستگی شدید ولتاژی‌اند چرا که منیزیم خارج سلولی در پتانسیل‌های منفی غشاء موجب بلوک کانال آن می‌گردد. از این رو

گیرنده NMDA در پاسخ سیناپسی حین فعالیت سیناپسی پایه کمترین مشارکت را دارند. با این حال، هنگامی که سلول دپلاریزه شد، منیزیم از محل خود در کانال گیرنده NMDA جدا شده و این سبب عبور یون‌ها به درون سلول می‌شود. همچنین برخلاف گیرنده‌های AMPA، این کانال‌ها کلسیم را نیز به همراه با سدیم وارد سلول می‌کنند. ثابت شده است که القاء تقویت طولانی مدت در ناحیهٔ CA_1 نیازمند فعال شدن گیرنده NMDA در حین دپلاریزاسیون قوی پس‌سیناپسی است که منجر به یک افزایش در غلظت پس‌سیناپسی کلسیم شده و احتمال رسیدن به آستانهٔ بحرانی برای فعال شدن فرآیندهای مورد نیاز برای تقویت طولانی مدت را فراهم خواهد کرد. از آنجایی که پاسخ‌های پس‌سیناپسی نیازمند آزادسازی پیش‌سیناپسی گلوتامات و دپلاریزاسیون پس‌سیناپسی به دلیل تحریک فعال سازی هم زمان جمعی از سیناپس‌هاست، گیرنده NMDA را تحت عنوان پناهنده انطباق[1] نیز نامیده‌اند.

تقویت طولانی مدت وابسته به پپتیدهای اوپیوئید در ناحیه CA_3

در سیناپس‌های بین فیبرهای خزه‌ای و نورون‌های CA_3، تقویت طولانی مدت می‌تواند در حضور آنتاگونیست‌های NMDA نیز القاء شود، بنابراین در اینجا نیازی به حضور گیرنده‌های NMDA نیست. به عبارت دیگر القاء تقویت طولانی مدت در ناحیه CA_3 به وسیله حضور آنتاگونیست اوپیوئیدی مثل نالوکسان مهار می‌شود. میزان مهار نیز وابسته به دوز است و دوزهای بالاتر آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی سبب بلوک بیشتر تقویت طولانی مدت می‌گردند. در نواحی دیگر هیپوکامپ، تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده اوپیوئید در فیبرهای مسیر پرفورنت ناشی از کورتکس انتورینال جانبی رخ می‌دهد و به نواحی مختلف مثل شکنج دندانه ای، ناحیه CA_3 و احتمالاً ناحیه CA_1 می‌رسد. بنابراین فرمی از تقویت طولانی مدت وابسته به اوپیوئید ممکن است فرم غالب تقویت طولانی مدت در فیبرهایی باشد که اطلاعات را از کورتکس به هیپوکامپ منتقل می‌کنند. به طور وضوح تقویت طولانی مدت در

1 . Coincidence defector

ناحیه CA_3 از تقویت طولانی مدت در ناحیه CA_1 در سرعت القاء (یعنی زمانی که پاسخ‌ها از نظر دامنه افزایش می‌یابند) و در طول مدت افزایش کاملاً متفاوت است.

در بخش‌های دیگر مغز نیز تقویت طولانی مدت در حضور آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA همچنان فعال است. به عنوان مثال در کورتکس بینایی، تقویت طولانی مدت می‌تواند در حضور یک آنتاگونیست‌های قوی NMDA القاء شود، اما به کاربردن بلوکرهای کانال‌های کلسیمی مانع از القاء تقویت طولانی مدت می‌گردند. فعالیت NMDA در نئوکورتکس بالغین کاهش می‌یابد و بنابراین چنین نتیجه گیری می‌شود که نقش گیرنده‌های NMDA همراه با بلوغ اهمیت کمتری پیدا می‌کند، در حالی که کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در نگهداری شکل پذیری سیناپسی نقش با اهمیت تری را دارا می‌باشند.

تقویت طولانی مدت پیش‌سیناپسی

یک فرم از شکل پذیری در هیپوکامپ معروف به سیناپس‌های فیبز خزه ای[1] وجود دارد که همان سیناپس‌های بین آکسون‌های سلول‌های گرانولی شکنج دندانه‌ای و دندریت‌های رأسی پروکسیمال سلول‌های هرمی CA_3 است. تقویت طولانی مدت فیبر خزه‌ای به دلیل اینکه نمونه اولیه‌ای از اشکال مشابه تقویت طولانی مدت یافت شده در سایر نواحی مغزی از قبیل تالاموس در سیناپس‌های کورتیکوتالاموس، مخچه در سیناپس‌های سلول پورکنژ موازی و جسم مخطط در سیناپس‌های کورتیکواستریاتال می‌باشد، حائز اهمیت است. از این رو، همانند تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA، این شکل از تقویت طولانی مدت نیز ممکن است نقش‌های عملکردی زیادی در مغز داشته باشند. برخلاف تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA گیرنده این تقویت طولانی مدت بیشتر به صورت پیش‌سیناپسی است. این نوع با تحریکات تتانی با فرکانس بالا به وجود می‌آید که موجب افزایش وابسته به فعالیت در غلظت کلسیم درون ترمینال‌های پیش‌سیناپسی می‌شود.

---

1 . Mossy fiber

کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ پیش‌سیناپسی منبع اصلی برای شروع تقویت طولانی مدت در فیبر خزه‌ای است که می‌تواند از طریق فعالیت گیرنده‌های کینازی پیش سیناپسی از قبیل $GluR_6$ تسهیل شود. افزایش کلسیم پیش‌سیناپسی موجب فعالیت آدنیلیل سیکلاز وابسته به کلسیم - کالمودولین می‌شود که این منجر به افزایش cAMP پیش سیناپسی و فعال شدن پروتئین کیناز و فسفوریله شدن سوبسترای پروتئینی پیش سیناپسی درگیر در آزادسازی طولانی مدت ناقل می‌گردد. یک مکانیسم درگیر در افزایش بلندمدت در آزاد سازی ناقل، افزایش ورود کلسیم به درون انتهای پیش سیناپسی به هنگام هجوم پتانسیل عمل است.

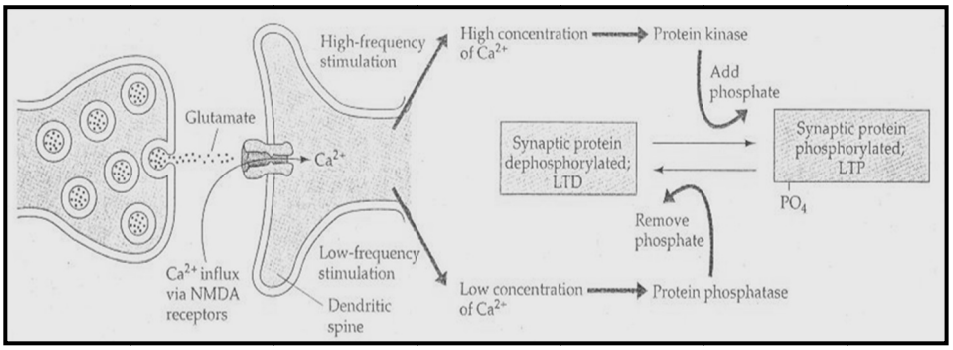
مکانیسم اصلی دیگر برای افزایش آزاد سازی ناقل از طریق تنظیم سیستم پاسخگوی اگزوسیتوز وزیکول‌های سیناپسی است. در این مورد فوکوس روی پروتئین‌های پیش سیناپسی است که به عنوان سوبسترای پروتئین کیناز A (PKA) شناخته شده‌اند. از آنجائی که انتهاهای پیش‌سیناپسی نسبتاً غیرقابل دسترس‌اند، یک پدیده مهم آزمودن موش‌های بدون پروتئین‌های پیش‌سیناپسی است. موش‌های فاقد سیناپس، یک تقویت طولانی مدت نرمال از خود نشان می‌دهند که بیانگر این است که این سوبستراهای پروتئین کیناز A ضروری نمی‌باشند. یک پیش‌بینی احتمالی در مورد این فرضیه افزایش پیش‌سیناپسی هدایت سیناپسی پس از کاربرد فورسکولین فعال کننده آدنیلیل سیکلاز[1] در موش‌هایی است که $Rab3\alpha$ یا $Rim1\alpha$، حذف شده است. $Rim1\alpha$ و $Rab3\alpha$ به عنوان واسطه گرهای حیاتی افزایش انتقال توسط فعال شدن پیش‌سیناپسی پروتئین کیناز A می‌باشند.

تضعیف طولانی مدت[2]

تضعیف طولانی مدت به معنای یک کاهش طولانی مدت در بزرگی یا دامنه پاسخگویی نورون‌هایی است که در آن سلول‌های آوران با محرک‌های الکتریکی با فرکانس پایین تحریک می‌شوند، می‌باشد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که تضعیف طولانی مدت در

1 . Adenylyl cyclase activator forskolin
2 . Long term depression (LTD)

حافظه نیز نقش دارد. برای ایجاد قدرت سیناپسی یک مکانیسم مفید برای کد کردن اطلاعات پدیده تضعیف طولانی مدت است که در هیپوکامپ به عنوان یک مثال مفید مطرح است. تضعیف طولانی مدت نیز شبیه تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های بین شافر کولترال و سلول‌های پیرامیدی CA_1 رخ می‌دهد. در حالیکه تقویت طولانی مدت نیاز به تحریکات با فرکانس بالا دارد، تضعیف طولانی مدت در شافر کولترال در فرکانس‌های پایین رخ می‌دهد. به طور شگفت انگیزی تضعیف طولانی مدت و تقویت طولانی مدت در اجزاء کلیدی شبیه به هم هستند. هر دو نیاز به فعال شدن گیرنده‌های NMDA گلوتامات و همچنین ورود کلسیم به سلول‌های پیرامیدال CA_1 دارند. حال سوال این است که میزان کلسیم به چه صورت تعیین کننده تقویت طولانی مدت یا تضعیف طولانی مدت است؟ یک افزایش پیک کلسیم در نورون‌های پس سیناپسی برای القاء تقویت طولانی مدت از طریق پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم لازم است، در حالیکه افزایش کمی در کلسیم پس سیناپسی برای القاء تضعیف طولانی مدت به وسیله فعالیت انواع مختلفی از فسفاتازها که سبب برداشته شدن گروه فسفات می‌شود، ضروری می‌باشد. اثرات متفاوت میزان بالا یا پایین کلسیم نتیجه‌ای از فعالیت متفاوت پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم و فسفاتاز است. یادآوری می‌شود که در تقویت طولانی مدت افزایش کلسیم سبب افزایش فعالیت پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم (CaMKII) می‌شود که این فرم فعالیت در نتیجه تغییرات پروتئین‌های هدف به وسیله فسفوریلاسیون است. میزان پایین کلسیم برای فعالیت یک یا چند فسفاتاز وابسته به کلسیم مورد نیاز می‌باشد. شکل ۹ دیاگرامی از این مدل را نشان می‌دهد که در اینجا تحریکات با فرکانس بالا منجر به افزایش غلظت کلسیم، فعالیت پروتئین کیناز و در نتیجه فسفوریلاسیون یک پروتئین سیناپسی و القاء تقویت طولانی مدت می‌گردد. در حالیکه تحریکات با فرکانس پایین سبب کاهش غلظت کلسیم و دفسفوریلاسیون همان پروتئین سیناپسی و ایجاد تضعیف طولانی مدت می‌شود. فرم فسفوریلاسیون این پروتئین به کنترل قدرت سیناپسی کمک می‌کند.



شکل۹- مدلی برای القاء تقویت و تضعیف طولانی مدت

مکانیسم‌های بیان تضعیف طولانی مدت

سیناپس ساکت که قبلاً برای تقویت طولانی مدت مطرح شد مربوط به ورود گیرنده‌های AMPA به داخل غشای پلاسمایی سیناپسی است و می‌تواند به صورت معکوس برای تضعیف طولانی مدت نیز مطرح شود. در تضعیف طولانی مدت گیرنده‌های AMPA سیناپسی اندوسیتوز شده یا برداشته می‌شوند. در نورون‌های کشت شده هیپوکامپ، استفاده کوتاه از آگونیست‌های گیرنده گلوتامات سبب کاهش سریع در گیرنده‌های AMPA، بدون اثر بر روی گیرنده‌های NMDA می‌شود. کاهش گیرنده‌های AMPA نتیجه اثر آگونیست به دنبال اندوسیتوز وابسته به دینامین و کلاترین است. بنابراین مهار پس سیناپسی فعالیت دینامین در سلول‌های پیرامیدال CA_1 موجب مهار تولید تضعیف طولانی مدت می‌شود. این مهارکننده‌ها همچنین موجب یک افزایش تدریجی در اندازه سیناپس‌های مسئول خواهد شد درحالی که مهارکنندهٔ اگزوسیتوز موجب کاهش تدریجی اندازه سیناپس می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که استخری از گیرنده‌های AMPA وجود دارد که در مسیری به داخل و خارج غشای پلاسمایی سیناپسی در جریان است. نمایش سیناپس‌های خاموش و تبدیل شان به سیناپس‌های عملکردی در حین تقویت طولانی مدت توسط الحاق گیرنده AMPA سبب ایجاد این ایده می‌شود که احتمالاً برعکس وقایع اتفاق افتاده در تضعیف طولانی مدت می‌تواند با حذف یا اندوسیتوز گیرنده AMPA رخ دهد. مطابق با این ایده، نشان داده شده است که دستکاری‌های فارماکولوژیکی در نورون‌های کشت داده شده و یا به کار بردن

آگونیست‌های گیرندهٔ گلوتاماتی می‌تواند موجب کاهش گیرنده‌های AMPA از سیناپس‌ها، به دلیل اندوسیتوز وابسته به دینامین و کلاترین گردد. مکانیسم‌های زمینه‌ای تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده AMPA را می‌توان به صورت زیر خلاصه کرد:

افزایش جزئی در غلظت کلسیم پس‌سیناپسی درون خارهای دندریتی از طریق فعال شدن جزئی گیرنده‌های NMDA منجر به فعال شدن پروتئین فسفاتازها و چند پروتئین سینگالی دیگر می‌شود. این امر موجب جدا شدن گیرنده AMPA از چین‌های مولکولی در خار دندریتی و حرکت جانبی به ناحیه اندوسیتوزی روی خار دندریتی، یعنی جایی که اندوسیتوز در آن رخ می‌دهد، می‌گردد. شواهدی نیز نشان می‌دهد که تضعیف طولانی مدت به دنبال یک چین‌خوردگی در سایز خارهای دندریتی رخ می‌دهد و این پدیده ممکن است به دلیل فقدان گیرنده AMPA ها باشد. همچنین مشابه تقویت طولانی مدت، ترجمهٔ پروتئینی ممکن است برای بیان تضعیف طولانی مدت، ضروری باشد. بنابراین معمولا ترافیک وابسته به فعالیت گیرنده AMPA اولین مرحله در رشد مورفولوژی یا چین‌خوردگی سیناپس‌ها و تغییرات ظاهری و ساختاری همراه با تغییرات دو طرفه در قدرت سیناپسی حفظ شده است. در واقع اندازهٔ سیناپس‌های منفرد با تعداد گیرنده‌های AMPA رابطه نزدیکی دارد.

مکانیسم هدایت سیگنال تضعیف طولانی مدت

در حالی که مسیر انتقال سیگنال تقویت طولانی مدت وابسته به CaMKII است، تضعیف طولانی مدت درگیر فعالیت آبشار پروتئین فسفاتازهای وابسته به کلسیم شامل کلسی نیورین فسفاتاز وابسته به کلسیم/کالمودولین، PP_1 و مهارکننده PP_1 است و این تا زمانی طول می‌کشد که به وسیله کلسی نیورین دفسفریله شود. بنابراین مهار فسفاتازها سبب جلوگیری از تضعیف طولانی مدت می‌شود، در حالی که در معرض قرار گرفتن سلول‌های پیرامیدال CA_1 هیپوکامپ با PP_1 منجر به افزایش تضعیف طولانی مدت می‌گردد. تقویت طولانی مدت در نتیجه فعال شدن پروتئین کیناز صورت می‌گیرد در حالی که تضعیف طولانی مدت در نتیجه فعال شدن پروتئین فسفاتاز صورت می‌گیرد. تضعیف طولانی مدت همچنین در ارتباط با دفسفوریلاسیون سوبسترای پروتئین کیناز A و پروتئین کیناز C پس سیناپسی بدون تغییر قابل

توجه در فسفوریلاسیون CaMKII است. مکانیسم دفسفوریلاسیون سوبسترای پروتئین کیناز A در طول تضعیف طولانی مدت شامل به کار گیری PP_1 وابسته به گیرنده NMDA به سیناپس‌ها یا از دست دادن انتخابی پروتئین کیناز A از سیناپس است. میزان کلسیم پس‌سیناپسی در خارهای دندریتی مشخص می‌کند که تقویت طولانی مدت یا تضعیف طولانی مدت به وجود آید. همچنین تضعیف طولانی مدت در ارتباط با دفسفریله شدن موقعیت سرین درگیرنده $GluR_1$ نیز می‌باشد که باعث کاهش نفوذپذیری گیرنده AMPA می‌گردد.

تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA

یک پیشرفت مهم در مطالعهٔ شکل پذیری طولانی مدت فرم جدیدی از تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA در سیناپس‌های تحریکی سلول‌های هرمی هیپوکامپی CA_1 دیده شده و نشان دهنده این است که فعالیت می‌تواند قدرت سیناپسی را به صورت دوجانبه کنترل کند. همچنین شکل‌های مشابهی از تضعیف طولانی مدت در سیناپس‌های نئوکورتیکال وجود دارد و این منجر به طرح این فرضیه شده است که مطالعات در ناحیه هیپوکامپی CA_1 می‌توانند اطلاعاتی را در مورد سیناپس‌های تحریکی سراسر مغز ارائه دهند. علاوه برتضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA، اشکال مختلفی از تضعیف طولانی مدت نیز وجود دارد که در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار خواهند گرفت. همچنین مشابه تقویت طولانی مدت، شواهد نشان می‌دهد که مکانیسم‌های تضعیف طولانی مدت ممکن است در تعداد زیادی از پدیده‌های مغزی مانند تکامل وابسته به تجربه، یادگیری و حافظه، اعتیاد و اختلالات نورولوژیکی از قبیل بیماری آلزایمر و پارکینسون نقش داشته باشد. پروسه اصلی در این امر شامل تحریک طولانی مدت مکرر و با فرکانس پایین (۹۰۰ تحریک در ۱ هرتز) است. اگرچه تعدادی از محرک‌ها باعث دپلاریزاسیون جزئی نورون پس‌سیناپسی (۵۰- میلی ولت) می‌شوند، می‌توانند در قسمتی موجب از بین رفتن بلوک منیزیمی گیرنده NMDA نیز گردند. مشابه تقویت طولانی مدت، LDP وابسته به یک افزایش کلسیم پس سیناپسی وابسته به NMDA می‌باشد.

تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده‌ی متابوتروپیک گلوتامات

تحت شرایط آزمایشگاهی مناسب، تحریکات کم فرکانس ورودی‌های شافر کولترال به سلول‌های هرمی CA_1 همراه با تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA موجب شروع یک شکل مجزا از تضعیف طولانی مدت می‌شود که این وابسته به فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات است. شکل‌های مختلفی از تضعیف طولانی مدت mGluR در بسیاری از نواحی مغز و به خصوص در فیبر موازی به سیناپس سلول پورکنژ مشاهده شده است. این نوع از تضعیف طولانی مدت مخچه‌ای زمانی که فیبرهای موازی هم زمان با فعال شدن فیبر بالارونده فعال شوند، به وجود می‌آید که برای فرم‌های خاصی از یادگیری حرکتی حائز اهمیت است. به طور معمولmGLuR تضعیف طولانی مدت در ناحیه ی CA_1 هیپوکامپ نیازمند فوران تحریک آوران یا تحریک‌های پالسی جفت با فرکانس متوسط است. mGLuR تضعیف طولانی مدت همچنین با کاربرد آگونیست‌های mGLUR گروه ۱ مثل DHPG نیز حاصل شود. mGLuR های گروه ۱ را می‌توان از طریق ظرفیت آنها در تحریک هیدرولیز فسفواینوزیتید و بنابراین تولید دی‌آسیل گلیسرول و اینوزیتول تری‌فسفات شناسایی کرد. اگرچه $mGLuR_1$ گیرندهٔ اصلی در القای mGLuR تضعیف طولانی مدت در ناحیه شکمی- تگمنتال (VTA) مخچه و نئواستریاتوم است، $mGLuR_5$ نیز در هیپوکامپ، کورتکس و هسته اکومبنس[1] مشارکت دارد.

مسیرهای سینگالی درون سلولی مسئول برایmGLuR تضعیف طولانی مدت به‌طور وسیع مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. پروتئین کیناز C برای ایجادmGLuR تضعیف طولانی مدت در مخچه و VTA مورد نیاز است ولی احتمالاً در هیپوکامپ دخالتی ندارد. سایر پروتئین‌های سینگالی مهم برایmGLuR تضعیف طولانی مدت شامل MAPK P38 ، Erk و Jnk، تیروزین فسفاتازها و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز می‌باشد اما اینکه چگونه این آنزیم‌های مختلف می‌توانند منجر به کاهش طولانی مدت در قدرت سیناپسی شوند به درستی شناخته نشده‌اند. مشابه تضعیف طولانی مدتی وابسته به گیرنده NMDA، تضعیف طولانی مدت

1 . Nucleus accumbens

وابسته به mGLuR در هیپوکامپ و مخچه شامل اندوسیتوز وابسته به کلاترین گیرنده AMPA می‌باشد. در موردmGLuR تضعیف طولانی مدت مخچه‌ای، شامل مدل مولکولی اختصاصی است که در آن فعال شدنmGLuR به دلیل تحریک فیبر موازی به همراه ورود کلسیم در نتیجهٔ فعال شدن فیبر بالارونده منجر به فعال سازی PKCα و هدف‌گیری آن برای سیناپس‌ها از طریق پروتئین $PICK_1$ می‌گردد. سپس PKCα موجب فسفریلاسیون Ser880 روی $GLuR_2$ و در نتیجه جدا شدن $GLuR_2$ از پروتئین‌های اتصالی گیرنده GRIP/ABP AMPA و باند شدن آن با $PICK_1$ می‌گردد. این امر موجب انتشار جانبی گیرندهAMPA و در نهایت درون‌سازی آنها می‌گردد. این آبشار از وقایع فرایندهایی که در حین تضعیف طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA رخ می‌دهند، متفاوت است و بیانگر این نکته است که مکانیسم‌های مولکولی دخیل در شکل‌های مشابه شکل پذیری می‌توانند مختص به نوع سلول باشند. در واقع تضعیف طولانی مدت mGLURدر سیناپس‌های تحریکی سلول‌های دوپامینی در ناحیه تگمنتال شکمی بیشتر درگیر کاهش انتخابی گیرنده‌های AMPAای است که فاقد زیر واحد $GluR_2$ نسبت به گروه حاوی $GluR_2$ می‌باشند.

تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئید (eCB –LTD)

کانابینوئیدهای اندوژن یا اندوکانابینوئیدها (تتراهیدروکانابینوئید) جزء اصلی ماری جوانا هستند. گیرنده کانابینوئید ۱ (CB_1) یک گیرنده کوپل به G – Protein است که از طریق $\alpha_{i/o}$ عمل می‌کند. این گیرنده نه تنها به تترا هیدروکانابینوئید بلکه به آناندامید[1] نیز باند می‌شود. اندوکانابینوئیدها سیگنال‌های کلیدی وابسته به فعالیت هستند که سبب تنظیم انتقال سیناپس در کل سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. فعالیت عصبی سبب آزاد شدن این تعدیل کننده‌های نورونی شده که آنها نیز گیرنده اندوکانابینوئیدی نوع ۱ (CB_1) پیش سیناپسی را فعال می‌کنند. اندوکانابینوئیدهای به عنوان واسطه گر تقویت طولانی مدت در سراسر مغز شناخته شده اند. همچنین جز مهمترین مولکول‌های سیگنالی پس گرد در سیستم عصبی مرکزی و بهترین مثال از اشکال پیش سیناپسی در شکل پذیری طولانی مدت و کوتاه مدت می‌باشند.

---

1 . Anandamide

اولین شاهد در سیگنال‌های اندوکانابینوئید در تضعیف طولانی مدت در سال ۲۰۰۲ در سیناپس‌های تحریکی در استراتوم پشتی گزارش شده است و پس از آن eCB –LTD در ساختارهای مختلف مغز از قبیل هسته اکومبنس، آمیگدال، هیپوکامپ، کورتکس بینایی، کورتکس سوماتیک حسی، کورتکس پری فرونتال، مخچه، نواحی تگمنتال شکمی، ساقه مغزی و کالیکولوس فوقانی گزارش شده است. جدول ۱ نشان می‌دهد که eCB –LTD به عنوان یک پدیده با بیان گسترده در مغز است که در سیناپس‌های تحریکی و مهاری عمل می‌کند و این گستردگی نشان می‌دهد که eCB –LTD به عنوان یک مکانیسم اساسی در ایجاد تغییرات طولانی مدت مدارات عصبی و رفتار است.

جدول ۱- پدیده تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها در مغز

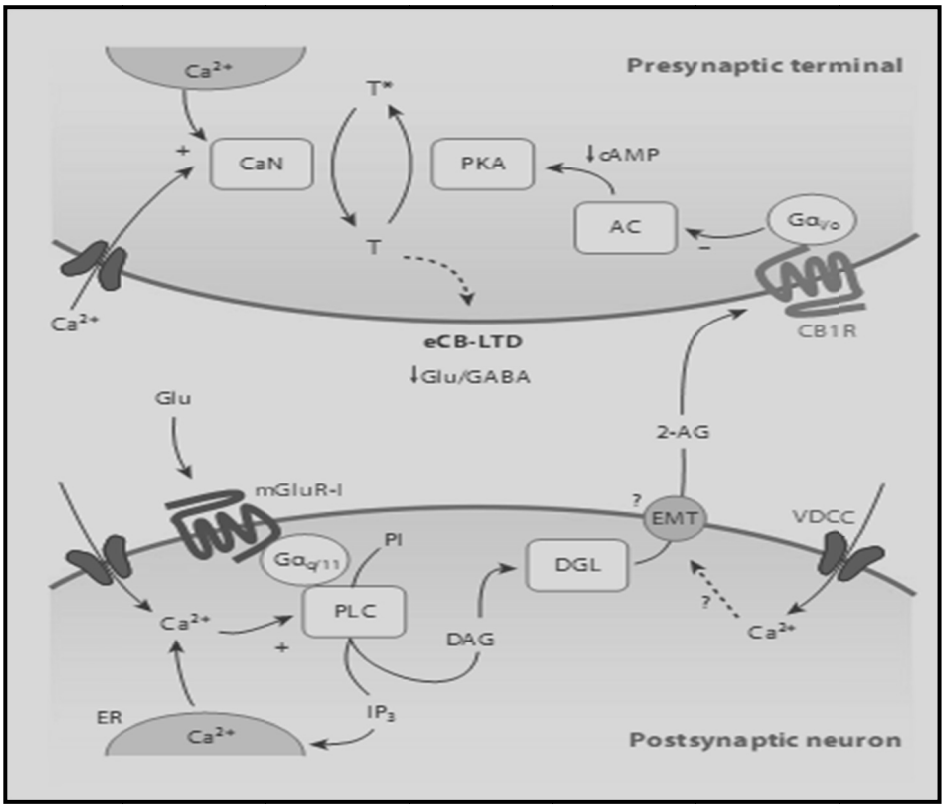
ساختار مغز	سیناپس
نئوکورتکس	
بینایی	ورودی تحریکی، سلول‌های L5 پیرامیدال
	ورودی تحریکی، نورون‌های L2/3 → L4 پیرامیدال(کورتکی بینایی نابالغ)
حسی- حرکتی	ورودی تحریکی به نورون‌های L2/3 پیرامیدال
پری فرونتال	L 2/3→ L 5/6
هیپوکامپ	ورودی مهاری به سلول‌های CA1 پیرامیدال
	ورودی تحریکی به سلول‌های CA1 پیرامیدال (هیپوکامپ نابالغ)
آمیگدال	ورودی مهاری به آمیگدال کناری جانبی
استراتوم پشتی	ورودی تحریکی به نورون‌های خاردار میانی
هسته اکومبنس	ورودی تحریکی به نورون‌های خاردار میانی
مخچه	ورودی تحریکی به اینتر نورون‌های ستاره ای
ناحیه تگمنتال شکمی	ورودی مهاری به نورون‌های دوپامینی
هسته حلزونی پشتی	ورودی تحریکی به سلول‌های چرخ فلکی
برجستگی شنوایی	ورودی مهاری به نورون‌های بامی در محیط Invitro

پیشرفت چشمگیری در دهه اخیر در وجود اندوکانابینوئیدهای درون‌زاد و نقش آنها در تنظیم اعمال سیناپسی شناخته شده است. ثابت شده که در تعدادی از مناطق مغز

اندوکانابینوئیدها پیامبر پس گرد هستند که از طریق سلول‌های پس‌سیناپسی در پاسخ به دپلاریزاسیون قوی و یا فعال سازی گیرنده‌های کوپل به G- protein پروتئینی (مثل mGluRs و گیرنده‌های موسکارینی) آزاد می‌شوند و سبب مهار موقت آزادسازی ناقل (در حدود ۰/۵ تا ۱ دقیقه)، در سیناپس‌های تحریکی یا مهاری، از طریق فعال شدن گیرنده‌های پیش‌سیناپسی CB_1 می‌شوند. اغلب اثرات موقتی سیناپسی اندوکانابینوئیدها در مخچه و هیپوکامپ صورت می‌گیرد و بنابراین شکلی از تضعیف طولانی مدت که نیازمند اندوکانابینوئیدهاست و به نام eCB –LTD می‌باشد، در سیناپس‌های گلوتامات ارژیک دیده شده است. در مقابل در هیپوکامپ، اندوکانابینوئیدها شکلی از تضعیف طولانی مدت در سیناپس‌های مهاری را واسطه‌گری می‌کنند. ایجاد eCB –LTD به طور تیپیک با افزایش موقتی در فعالیت آوران‌های گلوتامین ارژیکی و آزادسازی اندوکانابینوئیدها از نورون‌های هدف (پس سیناپسی) شروع می‌شود. سپس اندوکانابینوئیدها به طرف عقب از عرض سیناپس عبور کرده و گیرنده CB_1 را در ترمینال پیش سیناپسی آوران‌های اصلی (eCB –LTD هوموسیناپسی) یا آوران‌های مجاور (eCB –LTD هتروسیناپسی) فعال می‌کنند (شکل ۱۰). همانطور که در شکل ۱۰ مشاهده می‌شود، مرحله اول برای ایجاد eCB –LTD فعالیت گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات است. این گیرنده‌ها به فسفولیپاز C(PLC) از طریق زیر واحد Gαq / 11 متصل شده و سبب تشکیل دی اسیل گلیسرول[1] می‌شوند که آن به وسیله دی اسیل گلیسرول لیپاز[2] (DGL)به ۲ آراشیدونیل گلیسرول[3] (2AG) تبدیل می‌شود. سپس 2AG از نورون‌های پس سیناپسی از طریق مکانیسم‌هایی که به ناقل غشایی اندوکانابینوئید[4] (EMT) نیاز دارند، به گیرنده CB_1 باند می‌شود. کلسیم پس سیناپسی در متابولیسم اندوکانابینوئید از طریق تحریک فسفولیپاز C و یا غیر وابسته به آن عمل می‌کند (کلسیم از طریق کانال‌های وابسته به ولتاژ از طریق پتانسیل عمل آزاد می‌شود. همچنین از شبکه اندوپلاسمی نیز به وسیله IP_3 آزاد می‌شود). در ترمینال پیش سناپسی گیرنده CB_1 سبب مهار آنزیم آدنیلیل سیکلاز از طریق Gαi/o می‌شود و در نتیجه فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) کاهش می‌یابد. ایجاد eCB –LTD همچنین به آزاد سازی

1 . Diacyl glycerol(DAG)
2 . Diacyl glycerol lipase
3 . 2-Arachidonyl glycerol
4 . eCB membrane transporter

کلسیم پیش سیناپسی از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ یا گیرنده‌های NMDA و یا آزاد سازی آن از ذخایر درون سلولی محتاج است. فعال شدن کلسی نیورین فسفاتاز حساس به کلسیم[1] (CaN) همراه با کاهش فعالیت پروتئین کیناز A سبب شیفت تعادل فعالیت کیناز / فسفاتاز و بنابراین دی فسفوریلاسیون هدف پیش سیناپسی (T) می‌شود که این نیز سبب واسطه گری کاهش طولانی مدت آزاد شدن ناقلینی مانند گلوتامات و گاما آمینو بوتریک اسید می‌گردد.

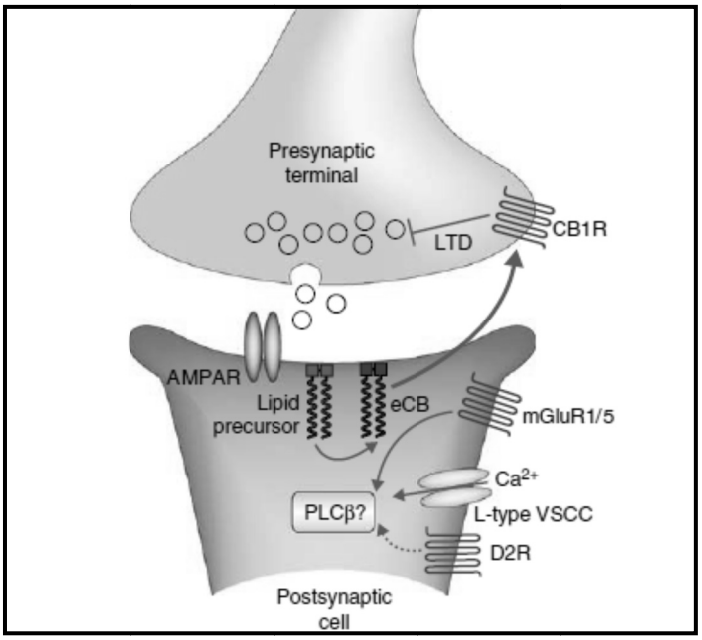


شکل ۱۰- تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها

در استریاتوم پشتی eCB –LTD نیازمند فعال سازی پس‌سیناپسی گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات (mGluR) گروه ۱، کانال‌های کلسیمی نوع L و گیرنده‌های دوپامین

1. Ca2+ - sensitive phosphatase calcineurin (CaN)

D_2 است که این پدیده منجر به تولید آناندامیدی می‌شود که منجر به فعال سازی گیرنده‌های پیش‌سیناپسی CB_1 می‌گردد. با این حال، فعال شدن طولانی مدت گیرنده‌های CB_1 به تنهایی برای ایجاد eCB –LTD کافی نیست و به طور هم زمان فعالیت پیش‌سیناپسی نیز لازم است که احتمالاً سبب ایجاد اختصاصی شدن ورودی این فرم از شکل پذیری می‌گردد. خصوصیت مهم دیگر eCB –LTD در استریاتوم پشتی محدود شدن به نورون‌های خاردار میانی است که به صورت عمده گیرنده‌های دوپامین D_2 را بیان می‌کنند و در سیناپس‌های تحریکی سلول‌های بیان‌کنندهٔ گیرنده‌های D_1 وجود ندارند. این نحوه بیان محدود به سلول eCB –LTD می‌تواند منجر به اثرات مهم عملکردی شود. در هسته ی اکومبنس، eCB –LTD نیازمند فعال شدن پس‌سیناپسی mGluRهای گروه ۱ است که تحت تاثیر سوء مصرف برخی از داروها است.



شکل۱۱- مدل تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئید در سیناپس‌های تحریکی در نورون‌های خاردار میانی در استریاتوم

همانگونه که در شکل ۱۱ مشاهده می‌گردد فعال شدن پس‌سیناپسی گیرنده‌های متابوتروپیک نوع۱، به همراه دپلاریزاسیون زیرآستانه‌ای نورون‌های خاردار میانی برای فعال

سازی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L ($VSCC_S$) کافی است و موجب تحریک سنتز پس‌سیناپسی و آزادسازی اندوکانابینوئیدها می‌گردد. اینکه چه آنزیمی سبب تولید اندوکانابینوئیدها می‌شود، به طور دقیق شناخته نشده است اما یکی از احتمالات آنزیم PLCβ است. فعال سازی هم زمان گیرنده‌های پس‌سیناپسی دوپامینی نوع D_2 (D_2R) موجب افزایش تولید اندوکانابینوئیدها و در نتیجه القاء پیش‌سیناپسی تضعیف طولانی مدت از طریق فعال شدن پیش‌سیناپسی گیرنده‌های CB_1 می‌گردد. القاء تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها می‌تواند از ۳ مسیر احتمالی رخ دهد که در ذیل به آنها اشاره می‌شود.

۱- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق مسیر cAMP / PKA

نشان داده شده است که مهارکننده‌های فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) با مهارکننده‌های انتخابی و یا افزایش میزان cAMP از طریق فعالیت مداوم آدنیلیل سیکلاز سبب جلوگیری از تضعیف طولانی مدت می‌شود. فعالیت فسفاتازی پیش سیناپسی مکمل مهار پروتئین کیناز A وابسته به CB_1 در طول القاء eCB –LTD است. همچنین مهار CaN نیز سبب بلوک تضعیف طولانی مدت می‌شود، ولیکن بلوک پس سیناپسی پروتئین کیناز A و کلسیکینورین اثری روی تضعیف طولانی مدت ندارد و این نشان می‌دهد که فعالیت این کینازها و فسفاتازها به صورت پیش سیناپسی رخ می‌دهد. درگیری مسیر cAMP / PKA در eCB –LTD در دیگر سیناپس‌های مغز نیز رخ می‌دهد. مشابه با هیپوکامپ، مهار پروتئین کیناز A یا افزایش cAMP در eCB –LTD در سیناپس‌های گلوتامین ارژیکی در هسته اکومبنس نیز وجود دارد. مسیر cAMP / PKA همچنین سبب واسطه گری eCB –LTD در سیناپس‌های هیپوکامپی تحریکی می‌شود. بنابراین مهار مسیر سیگنال cAMP/PKA وابسته به گیرنده CB_1 یکی از مراحل اساسی در eCB –LTD هم در سیناپس‌های تحریکی و هم در سیناپس‌های مهاری است. بیان eCB –LTD از طریق تنظیم مسیر cAMP / PKA در فرم‌های پیش سیناپسی تضعیف طولانی مدت و تقویت طولانی مدت شناخته شده است. برای تقویت طولانی مدت وابسته به پروتئین کیناز A در سیناپس‌های تحریکی، سیناپس‌هایی از فیبرهای

خزه‌ای به سلول‌های پیرامیدال CA_3 ، از فیبرهای موازی به سلول‌های پورکنژ و از آکسون‌های شافر کولترال به نورون‌های پیرامیدال CA_1 مورد نیاز است.

۲- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ

مهار کانال‌های کلسیمی نوع P/Q (نه نوع L یا N) وابسته به ولتاژ سبب مهار – eCB LTD در سیناپس‌های تحریکی در هسته اکومبنس می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که این سیناپس‌ها می‌توانند تحت تأثیر یک فرم تضعیف طولانی مدت وابسته به GluR 2/3 باشد که وابسته به مسیر cAMP / PKA است و مکانیسم‌های بیان به طور مشابه درگیر کاهش انتخابی در کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع P/Q به آزادسازی گلوتامات است. کاهش ورود کلسیم پیش سیناپسی وابسته به پروتئین کیناز A از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع P/Q زیربنای هر دو فرم تضعیف طولانی مدت است.

۳- بیان تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها از طریق تغییرات در تحریک پذیری پیش سیناپسی

مکانیسم سوم بیان از مطالعات اخیر در eCB-LTD هتروسیناپسی، انتقالات سیناپسی گلوتامینرژیکی در ناحیه CA_1 هیپوکامپ به دست آمده است. این فرم از eCB-LTD در ارتباط با کاهش دامنه فیبر شلیکی است که سبب کاهش تحریک پذیری پیش سیناپسی می‌شود. تضعیف طولانی مدت انتقالات سیناپسی و دامنه فیبر شلیکی به وسیله یک آگونیست گیرنده CB_1 ایجاد می‌شود و از طریق آنتاگونیست گیرنده CB_1 نیز مهار می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهند که eCB-LTD هتروسیناپسی در سیناپس‌های تحریکی در هیپوکامپ نابالغین به طور مشابه به علت کاهش وابستگی گیرنده CB_1 تحریک پذیری پیش سیناپسی، از طریق فعالیت کانال‌های پتاسیمی در فیبرهای پیش سیناپسی است.

اعمال مربوط به تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها (eCB-LTD)

تضعیف حسی[1]

تضعیف طولانی مدت مدلی برای توضیح تضعیف سیناپسی است که در سیناپس‌های کورتیکال پس از یک دوره تضعیف حسی رخ می‌دهد. مطالعات در کورتکس بینایی و حسی سوماتیک نشان داده‌اند که eCB-LTD به صورت پدیده‌ای مشابه تقویت طولانی مدت از نظر مکانیسم، در محیط Invivo گزارش شده است. تضعیف حسی سبب بلوک شدن eCB-LTD می‌گردد. اختلالات ژنتیکی و فارماکولوژیکی گیرنده‌های CB_1، نقش eCB-LTD را در شکل پذیری کورتیکال ناشی از حس نشان می‌دهد. آنتاگونیست گیرنده CB_1(AM251) سبب جلوگیری از تضعیف ورودی‌ها به L2/3 کورتکس بینایی در محیط Invivo می‌شود.

یادگیری[2]

تغییرات طولانی مدت در قدرت سیناپسی زیر بنای تشکیل حافظه وابسته در هیپوکامپ و آمیگدال است. اولین مطالعه برای نشان دادن نقش گیرنده CB_1 اندوکانابینوئیدها در یادگیری هیپوکامپی و آمیگدال از روی بررسی موش‌های فاقد CB_1 و با به کار بردن آنتاگونیست CB_1 به دست آمده است و درنتیجه مشخص شده که اندوکانابینوئیدها و گیرنده CB_1 به طور اختصاصی برای تثبیت ترس و حافظه فضایی لازم هستند. eCB-LTD یک سیناپس مهاری را در CA_1 و آمیگدال جانبی ایجاد می‌کند.

بیماری پارکینسون[3]

پارکینسون یک بیماری همراه با علائمی حرکتی از قبیل سختی، کندی حرکت، بی‌حرکتی و لرزش در حال استراحت است که به دلیل از دست رفتن نورون‌های

1 . Sensory deprivation
2 . Learning
3 . Parkinson disease

دوپامینرژیکی در جسم سیاه رخ می‌دهد. علاوه بر محرومیت دوپامینی، این بیماری درگیر در افزایش مسیر تحریکی کورتیکواستریال ناشی ار عقده‌های قاعده‌ای از طریق مسیر غیر مستقیم است و بنابراین eCB-LTD استراتوم یک نقش درمانی در پارکینسون دارد. در محیط Invivo به کار بردن FAAH مهارکننده URB597 ، سبب کاهش اختلالات حرکتی پارکینسون است، اما این حالت فقط زمانی است که URB597 همراه با آگونیست گیرنده D_2 به کار رود که هدف آن آزادسازی اندوکانابینوئید است. نورون‌های خاردار میانی سبب بیان بالای $mGluR_5$ می‌شود که فعالیت آن سبب آزادسازی اندوکانابینوئید می‌گردد. بنابراین کاهش تولید اندوکانابینوئید به خصوص در مسیر غیر مستقیم ممکن است یک مکانیسم دخیل در پاتوفیزیولوژی پارکینسون باشد که احتمالا از طریق حذف eCB-LTD است. بنابراین دستکاری در این مسیر از طریق تنظیم تولید اندوکانابینوئید سبب ایجاد یک روش مناسب برای درمان اختلالات مغزی برخاسته از استراتوم از قبیل پارکینسون می‌شود.

نیتریک اکسید و تقویت طولانی مدت هیپوکامپی

نیتریک اکسید یک رادیکال آزاد می‌باشد که در حالت عادی گازی شکل است و به عنوان یک پیامبر در سلول‌های پستانداران محسوب شده و در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش دارد. این مولکول از اسید آمینه آرژینین توسط آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتاز[1] (NOS) ساخته می‌شود. این آنزیم به اکسیژن و NADPH به عنوان کوفاکتور نیاز دارد. سه آنزیم NOS وجود دارند که نام آنها از بافتی که اولین بار از آنجا استخراج شده اند، معین شده است. این سه آنزیم به نام‌های nNOS (NOS1) از سلول‌های عصبی جدا شده و وابسته به کمپلکس کلسیم- کالمودولین می‌باشند، iNOS (NOS2) قابل القا به وسیله سیستم ایمنی و غیر وابسته به کمپلکس کلسیم- کالمودولین و eNOS (NOS3) از سلول‌های اندوتلیومی جدا شده و وابسته به کمپلکس کلسیم- کالمودولین است. اثرات نیتریک اکسید در سیناپس‌های که شکل پذیری آنها اساس فرم‌های خاص یادگیری است،

1 . Nitric oxide synthetase (NOS)

مورد بررسی قرار گرفته است. هیپوکامپ یکی از جایگاه‌های پاسخگو برای تشکیل حافظه فضایی است. یکی از فرم‌های غالب شکل پذیری سیناپسی وابسته به تقویت طولانی مدت در سلول‌های هرمی بخش CA_1 هیپوکامپ دیده شده است. آزمایشات نشان داده‌اند که تقویت طولانی مدت با تشکیل حافظه در هیپوکامپ مرتبط می‌باشد. جهش‌های بلوک کننده گیرنده NMDA که فعال شدن آن سبب تقویت طولانی مدت می‌شوند، می‌تواند منجر به آسیب حافظه شوند و جهش‌هایی که سبب افزایش فعالیت گیرنده می‌شوند، سبب بهبود حافظه می‌گردند. فاز اولیه تقویت طولانی مدت از طریق سیگنال تتانوس از شافر کولترال پیش سیناپسی شروع می‌شود که این فاز نیاز به سنتز پروتئین ندارد و بیشتر در ارتباط با حافظه کوتاه مدت است.

فاز بعدی تقویت طولانی مدت بیشتر در ارتباط با فرمی از حافظه طولانی مدت است. شافر کولترال‌ها سبب آزاد شدن گلوتامات شده و گلوتامات به گیرنده‌های AMPA روی غشاء پیش سیناپسی سلول‌های هرمی CA_1 هیپوکامپ متصل می‌شود. گیرنده NMDA یک گیرنده حساس به ولتاژ است و فقط زمانی باز می‌شود که گلوتامات آزاد شده همراه با دپلاریزاسیون کافی سلول‌های هرمی باشد که این امر نیز در نتیجه باز بودن گیرنده‌های AMPA رخ می‌دهد و سبب ورود کلسیم به درون سلول‌های هرمی و آغاز آبشاری از پیامبران ثانویه شده که در نهایت سبب شروع تقویت طولانی مدت می‌شود. ورود کلسیم سبب فعال شدن کمپلکس Ca^{+2}/CAL می‌گردد که آن نیز سبب فعال شدن آنزیم NOS و آزاد شدن نیتریک اکسید از غشاء پس سیناپسی سلول‌های CA_1 می‌شود. بنابراین نیتریک اکسید می‌تواند بسیاری از نورون‌های مجاور خود از قبیل غشاء پیش سیناپسی شافر کولترال را تحت تاثیر قرار دهد. با وجود اینکه تقویت طولانی مدت به صورت پس سیناپسی شروع می‌شود، برخی از شواهد بیان می‌کنند که به صورت پیش سیناپسی نیز ایجاد می‌شود که البته این موضوع هنوز مورد بحث است. ذخیره سازی پیش سیناپسی به یک پیام رسان نزولی نیاز دارد تا اطلاعاتی را که تقویت طولانی مدت از مکان شروع پس سیناپسی ساخته به محل ذخیره سازی پیش

سیناپسی منتقل کند که احتمالا نیتریک اکسید در این فرایند نقش دارد. تقویت طولانی مدت از طریق همراهی نیتریک اکسید با یک تتانوس ضعیفی که خودش به تنهایی برای ایجاد تقویت طولانی مدت کافی نیست، شروع می‌گردد. اثرات نیتریک اکسید روی نورون‌های پیش سیناپسی بیشتر به فیبرهای پیش سیناپسی که در زمان آزاد شدن نیتریک اکسید فعال هستند، محدود می‌شود و این از طریق تزریق درون سلولی یک عامل از بین برنده نیتریک اکسید در غشاء پیش سیناپسی که سبب مهار تقویت طولانی مدت می‌گردد، تایید شده است. آزمایشات متعدد نقش انتقالات نیتریک اکسید را در تقویت طولانی مدت هیپوکامپ نشان داده‌اند.

دو نوع ایزوفرم NOS شامل nNOS و eNOS در مغز بیان می‌شوند. از بین رفتن یکی از ایزوفرم‌های NOS اثری بر روی بلوک شدن تقویت طولانی مدت در هیپوکامپ ندارد، اما جهش در هر دو ایزوفرم سبب کاهش تقویت طولانی مدت در بعضی نواحی CA_1 هیپوکامپ می‌گردد. گزارشات متعدد متفاوتی از مکانیسم عمل نیتریک اکسید گزارش شده‌اند. تعدادی از مطالعات نشان می‌دهند که بلوک کردن پروتئین کیناز G (PKG) می‌تواند سبب بلوک شدن تقویت طولانی مدت شود و فعال کننده‌های پروتئین کیناز G نیز از طریق آبشار پیامبر ثانویه cGMP منجر به تولید تقویت طولانی مدت می‌گردند. آزمایشات در محیط کشت بر روی نورون‌های هیپوکامپ نشان داده‌اند که تزریق درون سلولی بلوکرهای پروتئین کیناز G به درون نورون‌های پیش سیناپسی(نه پس سیناپسی) سبب جلوگیری از تقویت طولانی مدت می‌شود. همچنین تزریق یک ایزوفرم پروتئین کیناز G به درون غشاء نورون‌های پیش سیناپسی نیز سبب ایجاد تقویت طولانی مدت می‌گردد. با این حال همچنین وقایعی وجود دارند که بلوک پیامبر ثانویه cGMP از طریق عوامل فارماکولوژیکی یا جهش در ژن‌های کلیدی نیز سبب مهار تقویت طولانی مدت نمی‌گردد. این موضوع متناقض که آیا آبشار cGMP در تقویت طولانی مدت دخیل است یا نه، به کمک برخی مطالعات بررسی شده و نشان داده است که اثرات آنالوگ‌های cGMP به شدت به شرایط آزمایش حساس هستند و همچنین

اثرات نیتریک اکسید بر تقویت طولانی مدت در بین نسل ها، گونه‌های مختلف و در شرایط مختلف تکوین، متفاوت است. مطالعات نشان داده‌اند که پروتئین کیناز G سبب فعال شدن آنزیم فسفودی استراز می‌شود که این آنزیم نیز سبب کاهش cGMP شده و غلظت آن را پایین می‌آورد که این برای تقویت طولانی مدت لازم است. نیتریک اکسید علاوه بر عمل پیش سیناپسی، از طریق غشاءهای پس سیناپسی نیز عمل می‌کند. حداقل دو اثر پس سیناپسی آن شناسایی شده‌اند که شامل موارد زیر می‌باشند:

۱- اولین اثر افزایش تقویت طولانی مدت در برخی پروتکل‌های آزمایشی است.

۲- دومین اثر مهار تقویت طولانی مدت به وسیله مهار انتقالات سیناپسی است که از طریق گیرنده NMDA واسطه می‌شوند. البته این اثرات نسبت به اثرات پیش سیناپسی کمتر دیده شده و از طریق S-nitrosylation پروتئین‌های پس سیناپسی است.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که نیتریک اکسید دارای اثرات تعدیلی بر روی تقویت طولانی مدت است. زمانی که تقویت طولانی مدت به وسیله کاربرد نیتریک اکسید همراه با تتانوس پیش سیناپسی شروع می‌شود. بلوک NOS چند دقیقه قبل از تتانوس و ۱۵ دقیقه بعد از آن علیرغم وجود یک منبع اگزوژن نیتریک اکسید می‌تواند سبب بلوک تقویت طولانی مدت شود که این اثر وابسته به آبشار پیامبر ثانویه cGMP است. بنابراین آزاد شدن نیتریک اکسید یک عامل اساسی در تنظیم سیناپس‌هایی است که تقویت طولانی مدت را دستخوش تغییر می‌کند. علاوه بر تقویت طولانی مدت، شافر کولترال با سیناپس CA_1 در هیپوکامپ فرایند تضعیف طولانی مدت را نیز نشان می‌دهند. فرایند تضعیف طولانی مدت از طریق کاهش جفت شدن و هماهنگی فعالیت نورون‌های پیش سیناپسی و پس سیناپسی و یا کاهش فرکانس تحریکات فیبرهای پیش سیناپسی ایجاد می‌شود. شواهدی مبنی بر اینکه نیتریک اکسید ممکن است در تضعیف طولانی مدت نیز نقش داشته باشد، وجود دارد. مشاهدات نشان داده‌اند که جفت شدن نیتریک اکسید، با تحریکات با فرکانس پایین، در فیبرهای پیش سیناپسی سبب

تضعیف طولانی مدت می‌شود، گزارش دیگر نیز نشان داده است که cGMP سبب القاء تضعیف طولانی مدت در شکنج دندانه‌ای نسبت به CA_1 می‌شود.

فرض بر این است که نیتریک اکسید در هیپوکامپ سبب ایجاد تقویت طولانی مدت به وسیله مهار تضعیف طولانی مدت می‌شود. پژوهشگران مختلف بیان می‌کنند که تقویت طولانی‌مدت و تضعیف طولانی مدت دو فرایند مخالف هم هستند و نیتریک اکسید مهار تضعیف طولانی مدت را از دو طریق انجام می‌دهد:

۱- سبب کاهش فعالیت گیرنده NMDA می‌شود که برای القاء تضعیف طولانی مدت لازم است.

۲- مهارکننده‌های NOS سبب بلوک تضعیف طولانی مدت در هیپوکامپ می‌شوند. اثرات تسهیل نیتریک اکسید بر روی تقویت طولانی مدت غیر وابسته به NMDA است.

به طور کلی سه فرایند احتمالی اثرات تسهیلی نیتریک اکسید را روی القاء تقویت طولانی مدت نشان می‌دهند:

۱- نیتریک اکسید با کلسیم آزاد شده از ذخایر درون سلولی در نورون‌های پس سیناپسی واکنش می‌دهد، که این کار را از طریق فعال کردن گیرنده‌های متابوتروپیک پس سیناپسی یا مسیر سیگنالی ADP-ribose انجام می‌دهد.

۲- نیتریک اکسید خودش سبب افزایش غلظت کلسیم درون سلولی پس سیناپسی از طریق تحریک آزاد شدن آن از ذخایر درون سلولی می‌شود.

۳- نیتریک اکسید اگزوژن به صورت پیش سیناپسی عمل می‌کند یعنی نیتریک اکسید به صورت یک پیامبر پس گرد عمل کرده که محتاج به فعالیت پس سیناپسی برای فعالیت NOS وابسته به Ca^{+2}-CAL است. بنابراین نیتریک اکسید سبب تسهیل تقویت طولانی مدت در هیپوکامپ شده و دهنده‌های نیتریک اکسید حتی زمانی که گیرنده NMDA بلوک شود منجر به تسهیل تقویت طولانی مدت می‌شوند و این نشان می‌دهد که نیتریک اکسید برای عمل

خود از طریق گیرنده NMDA عمل نمی‌کند در حالی که مهارکننده NOS سبب مهار تقویت طولانی مدت می‌شود.

سیگنال تونیک و فازیک نیتریک اکسید در ایجاد تقویت طولانی مدت هیپوکامپی

نیتریک اکسید در طیف وسیعی از شکل پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی شرکت داشته و بنابراین در مدل‌های مختلف رفتار یادگیری دخالت دارد. به کار بردن نیتریک اکسید اگزوژن همراه با تحریک تتانوس ضعیف فیبرهای آوران سبب ایجاد یک تقویت طولانی مدت غیر وابسته به گیرنده NMDA می‌شود. البته علاوه بر نیتریک اکسید اگزوژن به یک منبع نیتریک اکسید اندوژن نیز نیاز است.

مطالعات روی تقویت طولانی مدت اهمیت نیتریک اکسید تونیک را در این پدیده نشان می‌دهند. بلوک سنتز نیتریک اکسید در مدت زمان کوتاه (۵ دقیقه) پس از تتانی مسیر آوران نشان داده است که سبب مهار تقویت طولانی مدت می‌شود. اما مهار سنتز نیتریک اکسید ۱۵ دقیقه پس از تتانی روی تقویت طولانی مدت مؤثر نیست و این نشان می‌دهد که سیگنال‌های تونیک و فازیک نیتریک اکسید هر دو در تقویت طولانی مدت درگیر هستند. مهار nNOS یا NMDA سبب ناموفق بودن اثرات تونیک نیتریک اکسید روی تقویت طولانی مدت می‌گردد. eNOS در سلول‌های اندوتلیال سبب ایجاد سطح تونیک نیتریک اکسید می‌شود و nNOS در سلول‌های هرمی هیپوکامپ سبب تولید سیگنال‌های فاز یک نیتریک اکسید شده که با تحریک گیرنده‌های NMDA همراه است و بنابراین هر دو این سیگنال‌ها در تولید تقویت طولانی مدت در سلول‌های CA_1 هیپوکامپ مهم هستند. از بین رفتن eNOS سبب اختلال در تقویت طولانی مدت شده و مهار nNOS نیز سبب ایجاد یک کاهش اساسی و مهم در تقویت طولانی مدت به خصوص در فاز تاخیری تقویت طولانی مدت می‌گردد.

مکانیسم مولکولی تقویت طولانی مدت در مخچه

قبلاً تصور بر این بود که گیرنده‌های NMDA در ایجاد تقویت طولانی مدت مخچه‌ای نقش ندارند، اما اخیراً مشخص شده است که گیرنده‌های NMDA که روی ترمینال پیش سیناپسی فیبرهای موازی قرار دارند، ممکن است سبب افزایش ورود کلسیم همراه با فعالیت فیبر موازی شوند که در نتیجه آن آنزیم NOS فعال شده و در نهایت از طریق پروسه وابسته به cGMP سبب ایجاد تقویت طولانی مدت پس سیناپسی می‌گردد. همچنین درگیری cAMP و PKA در تقویت طولانی مدت نیز شناخته شده است. حداقل دو ایزوفرم آدنیلیل سیکلاز حساس به Ca^{+2}-CAL به نام‌های AC_1 و AC_8 شناخته شده است که در کورتکس مخچه بیان می‌شوند. فعالیت این دو ایزوفرم برای فاز تأخیری تقویت طولانی مدت در مسیر فیبرهای خزه‌ای لازم است. از بین رفتن AC_1 سبب مهار تقویت طولانی مدت در سلول‌های گرانولی – پورکنژ می‌شود. مطالعات نیز نشان داده‌اند که NOS برای القاء تقویت طولانی مدت لازم است ولی برای نگهداری آن مورد نیاز نیست. نیتریک اکسید و مسیر cAMP/PKA برای ایجاد تقویت طولانی مدت با هم در ارتباط هستند. در کورتکس مخچه تحریک با فرکانس پایین فیبر موازی سبب القاء تقویت طولانی مدت وابسته به cAMP و پروتئین کیناز A بین سلول‌های پورکنژ و فیبر موازی می‌شود. نیتریک اکسید همچنین دارای اثراتی بر روی سلول‌های پورکنژ است که می‌تواند در یادگیری مخچه‌ای دخالت داشته باشد. نیتریک اکسید سبب تعدیل سرعت فعالیت سلول‌های پورکنژ از طریق مسیر سیگنالی cGMP/PKG می‌شود. در مخچه نیز به کار بردن هموگلوبین به عنوان یک عامل از بین برنده نیتریک اکسید و یا مهارکننده‌های NOS سبب مهار تضعیف طولانی مدت می‌شود.

نیتریک اکسید و تضعیف طولانی مدت در مخچه

تضعیف طولانی مدت به عنوان فرمی از شکل پذیری سیناپسی درون کورتکس مخچه بین فیبرهای موازی و سلول‌های پورکنژ شناخته شده است. تضعیف طولانی مدت در کورتکس مخچه به وسیله فعالیت تکراری فیبرهای موازی دیگر ورودی‌های سیناپسی

تحریکی از فیبرهای بالا رونده ایجاد می‌شود. همچنین پدیده تقویت طولانی مدت نیز در سیناپس‌های فیبرهای موازی و سلول‌های پورکنژ به دنبال یک دوره کوتاه از تحریکات با فرکانس بالای فیبرهای موازی دیده شده است. تحریک با فرکانس بالای فیبرهای موازی سبب تولید نیتریک اکسید و همچنین تولید cGMP وابسته به نیتریک اکسید در سلول‌های پورکنژ می‌شود. فیبرهای موازی منبع نیتریک اکسید می‌باشند و تحریکات فیبرهای موازی با فرکانس بالا سبب آزاد سازی نیتریک اکسید از غشاء پس سیناپسی می‌شود که آن نیز سبب ایجاد تضعیف طولانی مدت می‌گردد. مهار NOS سبب جلوگیری از ایجاد تضعیف طولانی مدت می‌گردد. نیتریک اکسید یک ناقل غالب در مخچه دارد. مخچه بخشی از مغز است که در یادگیری و حافظه نقش دارد. تغییرات شکل پذیری در مخچه بر اساس دو عمل یادگیری است:

۱- تغییر در رفلکس تعادلی- بصری[1]

۲- در شرایطی با چشمان بسته[2]

در هر دو مورد شواهدی وجود دارد که یادگیری و حافظه به وسیله کاهش طولانی مدت در انتقالات سیناپسی یا تضعیف طولانی مدت فیبرهای موازی پیش سیناپسی به سلول‌های پورکنژ پس سیناپسی می‌باشد. به دلیل اینکه خروجی سلول‌های پورکنژ مهاری است، کاهش فعالیت سلول‌های پورکنژ منجر به افزایش فعالیت در هسته‌های دهلیزی و یا هسته‌های عمقی مخچه می‌شود که هر دو این هسته‌ها به وسیله سلول‌های پورکنژ مهار می‌شوند. تضعیف طولانی مدت به وسیله فعالیت تحریکی ورودی‌های تحریکی به سلول‌های پورکنژ، فیبرهای موازی و فیبرهای بالارونده شروع می‌شود. فعالیت فیبرهای موازی سبب آزاد شدن نیتریک اکسید می‌شود، در حالی که فعالیت فیبرهای بالا رونده سبب افزایش ورود کلسیم به درون سلول‌های پورکنژ می‌گردد. نیتریک اکسید می‌تواند جایگزین فعالیت فیبرهای موازی و کلسیم جایگزین فعالیت فیبرهای بالا رونده شود. اثرات نیتریک اکسید از طریق

1 . Vestibulo-ocular
2 . Eye- blind

گوانیلیل سیکلاز است که موجب افزایش cGMP و فعال شدن پروتئین کیناز G می‌شود. فسفوریلاسیون گیرنده‌های AMPA در پاسخ به فعالیت فیبرهای موازی ایجاد می‌شود و این منجر به افزایش تمایل آنها به باند شدن می‌گردد.

تنظیم گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات نیز در تضعیف طولانی مدت نقش دارد. بنابراین تضعیف طولانی مدت در نتیجه ارتباط بین دو پیامبر ثانویه cGMP و کلسیم صورت می‌گیرد. در تضعیف طولانی مدت به نظر می‌رسد که نقش نیتریک اکسید از طریق فعال کردن پیامبران ثانویه در نورون‌های پس سیناپسی است. نیتریک اکسید همچنین درگیر در تقویت طولانی مدت، نوع دوم شکل پذیری سیناپسی در کورتکس مخچه است. تقویت طولانی مدت از طریق فعالیت فیبرهای موازی شروع می‌شود که این فعالیت همراه با فعالیت فیبرهای بالا رونده نیست. مکانیسم جداگانه برای تقویت طولانی مدت شناخته شده است که از طریق فعالیت فرکانس‌های متعدد تحریک فیبرهای موازی فعال می‌شوند. القاء تقویت طولانی مدت از طریق تحریک با فرکانس پایین با واسطه نیتریک اکسید می‌باشد که به صورت پس سیناپسی بر روی سلول‌های پورکنژ عمل می‌کند. تقویت طولانی مدت از طریق آبشار پیامبران ثانویه cGMP نمی‌باشد.

نقش کلیدی مسیر NO/cGMP در تضعیف طولانی مدت کورتیکواستراتوم

استراتوم نقش مهمی در تنظیم حرکات و در حفظ مهارت‌های حرکتی دارد. نورون‌های گاباارژیک استراتوم این فعالیت‌های تنظیمی را به وسیله تکمیل ورودی‌های دوپامینرژیکی از جسم سیاه و آکسون‌های گلوتامین ارژیک کورتیکواستریال ایجاد می‌کنند. تحریک با فرکانس بالای فیبرهای گلوتامین ارژیک کورتیکواستریال سبب ایجاد تضعیف طولانی مدت می‌شود و بنابراین شکل پذیری سیناپسی کورتیکواستریال یک فرایند سلولی را برای تنظیم طولانی مدت کنترل استراتوم در فعالیت عقده‌های قاعده‌ای نشان می‌دهد.

تعدادی از نورون‌های استراتوم دارای اینتر نورون‌هایی هستند که این اینتر نورون‌ها دارای ایزوفرم nNOS می‌باشند که ورودی‌های تحریکی را از کورتکس دریافت کرده و

سبب بیان mRNA کد کننده گیرنده‌های یونوتروپیکی می‌گردند که به نیتریک اکسید کوپل می‌شوند. نیتریک اکسید سبب افزایش cGMP از طریق فعال کردن گوانیلیل سیکلاز شده و افزایش cGMP منجر به تحریک پروتئین کیناز G می‌گردد. نورون‌های استراتوم همچنین دارای میزان زیادی از فسفو دی استرازی‌های وابسته به کالمودولین هستند، که سبب متابولیزه شدن cGMP می‌شوند. حذف ژن کد کننده آنزیم NOS نشان داده است که هر دو ایزوفرم eNOS و nNOS در مغز بیان می‌شوند و حذف این دو ایزوفرم در کاهش تقویت طولانی مدت هیپوکامپی نقش دارد.

ایجاد تضعیف طولانی مدت در استراتوم درگیر در مکانیسم‌های مختلف وابسته به گیرنده و پیامبر ثانویه است که به صورت زیر خلاصه می‌شود:

۱- دپلاریزاسیون غشاء و دشارژ شدن پتانسیل عمل در نورون‌های خاردار در جریان تحریک با فرکانس بالا

۲- فعالیت گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات (نه گیرنده NMDA)

۳- فعالیت گیرنده‌های دوپامینی

افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و افزایش فعالیت پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم.

آزاد شدن نیتریک اکسید از اینتر نورون‌های استراتوم نقش نیتریک اکسید را در تشکیل تضعیف طولانی مدت نشان می‌دهد. زاپریناست[1] به عنوان مهارکننده cGMP PDEs سبب القاء تضعیف طولانی مدت به وسیله تتانوس می‌شود. تحریک کورتکس با فرکانس پایین برای القاء تضعیف طولانی مدت به وسیله زاپریناست ضروری است. چون غلظت cGMP درون سلولی وابسته به فعالیت فسفودی استراز است، بنابراین درگیری cGMP در تضعیف طولانی مدت مشخص می‌شود. گوانیلیل سیکلاز مسئول افزایش القاء شده به وسیله ناقل در نورون‌ها است و بنابراین مهارکننده گوانیلیل سیکلاز زمانی که به غشاء پس سیناپسی تزریق شود، سبب مهار تضعیف طولانی مدت می‌گردد. تحریک کورتیکال سبب آزاد سازی

1 . Zaprinast

گلوتامات در نورون‌های خاردار و اینتر نورون‌های استراتوم حاوی NOS می‌گردد. در اینتر نورون‌های حاوی NOS ، گلوتامات منجر به آزاد سازی کلسیم درون سلولی و تولید نیتریک اکسید می‌شود. سپس نیتریک اکسید آزادانه انتشار یافته و بر روی میزان cGMP در نورون‌های خاردار از طریق فعال کردن گوانیلیل سیکلاز در این سلول‌ها اثر می‌گذارد. تضعیف طولانی مدت همچنین می‌تواند به وسیله L-NAME یک مهارکننده NOS و یا 7-NINA مهارکننده nNOS مهار شود و این نشان دهنده فعالیت nNOS در ایجاد تضعیف طولانی مدت است و بنابراین این مشاهدات ضرورت مسیر NO/cGMP را در ایجاد تضعیف طولانی مدت نشان می‌دهد. تحریک با فرکانس بالای فیبرهای گلوتامین ارژیک سبب القاء تضعیف طولانی مدت در پتانسیل‌های تحریکی ثبت شده در نورون‌های استراتوم می‌شود.

نقش‌های عملکردی تقویت و تضعیف طولانی مدت

اگرچه تقویت و تضعیف طولانی مدت مکانیسم‌های عمده در فرم‌های مختلف شکل پذیری می‌باشند، این نکته که آنها پدیده‌های تجربی برای آزمودن نحوه ی الگوهای فعالیتی هستند حائز اهمیت است و می‌توانند کنترلی دوجانبه را برای قدرت سیناپسی ایجاد کنند. اثبات یک ارتباط بین فرم خاصی از شکل پذیری سیناپسی و نتایج رفتاری تجربه‌های ویژه هنوز امری شک‌برانگیز است. با این‌حال در طول دهه گذشته، پیشرفت‌های عمده‌ای در ارتباط شکل پذیری سیناپسی با تعدادی از انواع مختلف شکل پذیری وابسته به تجربه ی انطباقی به دست آمده است.

شکل پذیری سیناپسی و شرطی شدن ترس

شرطی شدن ترس پاولوف شکلی از حافظه است که وابسته به آمیگدال در القاء و نگهداری آن می‌باشد. این پدیده هنگامی رخ می‌دهد که یک محرک خنثی مثل یک آهنگ به طور موقت با یک محرک مضر مثل شوک الکتریکی همراه می‌شود که می‌تواند موجب ایجاد اثر حافظه‌ای و ایجاد پاسخ ترس با القای محرک خنثی گردد. شواهد مستدلی با این

فرضیه که تقویت طولانی مدت در ورودی‌های حسی به هسته ی جانبی آمیگدال در ایجاد این پدیده وجود دارد. تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA در ورودی‌های کورتیکال و تالامیک به آمیگدال جانبی هم به‌صورت Invivo و هم Invitro ایجاد می‌شود. همانند تقویت طولانی مدت وابسته به گیرنده NMDA در هیپوکامپ، شرطی شدن ترس با به‌کارگیری گیرنده AMPA جدید در سیناپس‌های ورودی تالامیک به نورون‌های آمیگدال جانبی نیز دیده شده است. بیان یک پپتید مهارکننده ی تقویت طولانی مدت القاء شده به وسیله گیرنده AMPA در سیناپس‌ها موجب تضعیف این شکل از حافظه می‌گردد.

گیرنده‌های NMDA در آمیگدال نیز در تمایز ترس اکتسابی که می‌توانند به صورت شکل متفاوت از یادگیری باشد، دخالت دارند. علاوه بر این درمان کوتاه‌مدت با دی سیکلوسرین[1] (آگونیست گیرنده NMDA) موجب افزایش فرآیندهای یادگیری می‌شود که این فرایند در از بین رفتن ترس از طریق عمل در آمیگدال نقش دارد. آزمون‌های بالینی با استفاده از دی سیکلوسرین همراه با رفتار درمانی برای افزایش از بین رفتن ترس در بیماران دچار فوبیا انجام شده است. شواهد نشان می‌دهد که تجویز دی سیکلوسرین قبل و یا کمی بعد از مواجهه شدن با شرایط ترس‌زا موجب افزایش از بین رفتن اضطراب قبلی مرتبط با نشانه‌های اختصاصی می‌گردد. از این رو مطالعه ی سوبستراهای عصبی ترس یاد گرفته شده و از بین رفتن آن مثال خوبی روی مکانیسم‌های شکل پذیری سیناپسی برای درمان اختلالات روانی می‌باشد.

شکل پذیری سیناپسی در مدارات دوپامینی و اعتیاد دارویی[2]

پروسه‌های دارویی فقط درگیر اثرات حاد بهبودی یک دارو نیست، بلکه همچنین مربوط به تطابق عصبی طولانی مدت القاء شده به وسیله سوء مصرف دارو نیز می‌باشد که این تطابق شامل تغییرات قدرت سیناپسی به خصوص در ناحیه تگمنتال شکمی[3] (VTA) (ناحیه‌ای

1 . D-Cycloserine
2 . Drug addiction
3 . Ventral tegmental area(VTA)

غنی از نوورن‌های دوپامینرژیکی) و هسته اکومبنس که ورودی را از ناحیه تگمنتال شکمی دریافت می‌کند، می‌باشد. یکی از تطابق‌های رفتاری شامل حساس شدن خصوصیات پاداشی کوکائین است که احتیاج به گیرنده CB_1 و اندوکانابینوئید دارد. در محیط Invivo در معرض قرار گرفتن سوء مصرف کوکائین سبب تغییر eCB-LTD در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومبنس می‌شود. مصرف مداوم کوکائین به طور کامل سبب مهار eCB-LTD در سیناپس‌های گاباارژیک در ناحیه تگمنتال شکمی می‌گردد که این کاهش مهار گاباارژیک همراه با تسهیل تقویت طولانی مدت در سیناپس‌های تحریکی مجاور در ناحیه تگمنتال شکمی است و برای القاء حساس سازی رفتار ضروری است.

داروهای اعتیادآور می‌توانند مکانیسم‌های تطبیقی نرمال در زمینه یادگیری بر پایه ی پاداش را ایجاد کنند. جایگاه عمل داروهای اعتیاد آور سیستم دوپامینی مزولیمبیک شامل ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومبنس است. انتقال سیناپسی تحریکی در این ساختارها در ایجاد اشکال متنوع شکل پذیری رفتاری طولانی مدت دارویی ضروری است. بنابراین فرضیه‌ی دخالت شکل پذیری در این سیناپس‌ها نقش مهمی در برخی از نتایج رفتاری در مواجهه با سوء مصرف دارو دارد. امروزه اثبات شده است که شکل‌های مختلف تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت می‌تواند در سیناپس‌های تحریکی در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومبنس ایجاد شوند. همچنین تجویز یک دوز واحد از رده‌های مختلف دارویی موجب افزایش معنی دار در قدرت سیناپسی در سیناپس‌های تحریکی روی سلول‌های دوپامینی در ناحیه تگمنتال شکمیمی‌شود و به نظر می‌رسد که درگیر بیان بالای گیرنده‌های AMPA می‌باشد. تقویت طولانی مدت وابسته به دارو نقش عملکردی مهمی در میانجی‌گری برخی سازگاری‌های رفتاری القاء شده توسط دارو دارد، به طوری که هم ترجیح مکان شرطی شدن و هم حساس شدن رفتاری می‌تواند با تزریق آنتاگونیست‌های گیرندهٔ گلوتامات به درون ناحیه تگمنتال شکمی بلوک شود. ترجیح مکان شرطی شده به همراه تقویت سیناپسی به دنبال تجویز کوکائین در موش‌های فاقد $GluR_1$ دارای نقص می‌شود. در حالی که داروهای

اعتیادآور در القاء تقویت طولانی مدت در ناحیه تگمنتال شکمی دخالت دارند، تضعیف طولانی مدت مشاهده شده در هسته اکومبنس به دنبال تجویز طولانی مدت کوکائین به صورت Invivo دیده می‌شود. بیان بیش از حد $GluR_1$ در هسته اکومبنس موجب تسهیل از بین رفتن جستجوگرانه ی کوکائین شده و حتی موجب انزجار از کوکائین در شرایط ترجیح مکان شرطی شده می‌گردد. اخیراً گزارش شده است که تجویز کوکائین موجب کاهش توانایی در القاء تضعیف طولانی مدت در مرکز هسته اکومبنس بعد از پرهیز طولانی مدت می‌شود و تجویز Invivo تتراهیدروکانابینول یا کوکائین سبب نقص در تولید تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها می‌گردد. از این رو داروهای اعتیادآور می‌توانند موجب ایجاد فرم‌های خاصی از شکل پذیری سیناپسی در مدارات خاص شوند، در حالی که سبب ایجاد اختلال هم زمان در شکل پذیری دیگر مدارات می‌شوند.

شکل پذیری سیناپسی در استریاتوم پشتی با رفتارهای مشخص یاد گرفته شده به‌خصوص با کنترل حرکت مرتبط است. در این خصوص ۲ مدار استریاتال مستقل تحت‌عنوان مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم اعمال مختلفی را در کنترل حرکت بر عهده دارند، نورون‌های خاردار میانی مسیر غیرمستقیم به گلوبوس پالیدوس جانبی رسیده و عمدتاً گیرنده‌های دوپامینی D_2 را بیان می‌کنند درحالی که نورون‌های نورون‌های خاردار میانی مسیر مستقیم به جسم سیاه رسیده و گیرنده‌های دوپامینی D_1 را بیان می‌کنند. همانطور که در بخش تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئیدها ذکر شد، این فرم از شکل پذیری محدود به نورون‌های مسیر غیرمستقیم بوده و در بیماران پارکینسونی وجود ندارد. مقطع‌هایی از حیوانات فاقد دوپامین، مسیر غیرمستقیم تضعیف طولانی مدت وابسته به اندوکانابینوئید می‌توانند به وسیله آگونیست گیرنده ی D_2 یا مهارکننده‌های فارماکولوژیک تخریب اندوکانابینوئید آزاد شوند. به خصوص تجویز این داروها با هم در محیط Invivo موجب کاهش اختلالات حرکتی در پارکینسون می‌گردد که بیانگر این است که سرکوب به واسطهٔ اندوکانابینوئید مسیر

غیرمستقیم سیناپس‌ها، دارای یک نقش اساسی در کنترل حرکتی بوده و می‌تواند هدف مطلوبی برای درمان اختلالات مغزی استراتوم باشد.

صرع و تقویت طولانی مدت

مکانیسم‌هایی که تقویت طولانی مدت را حمایت می‌کنند، معمولاً در شرایط پاتولوژیک از قبیل صرع نیز شرکت می‌کنند. هیپوکامپ یک جایگاه ویژه برای فعالیت ایجاد صرع و همچنین منشأ حملات صرعی است. حملات سبب فعال شدن گیرنده NMDA و تقویت کردن ارتباطات بین نورون‌های تحریک شده می‌شود. بنابراین تقویت طولانی مدت عملاً در جریان فعالیت صرعی ایجاد می‌شود و می‌توان برای بیان اینکه چرا فعالیت حمله‌ای در یک ناحیه خاص اغلب به سایر نواحی کورتیکال نیز گسترش می‌یابد، به کار رود. درگیری تقویت طولانی مدت یا مکانیسم‌های دیگر شکل پذیری در صرع بر اساس مدل‌های حیوانی ایجاد صرع که کیندلینگ (ایجاد صرع با کمک تحریک الکتریکی) نامیده می‌شود، حمایت می‌گردد. برای ایجاد کیندلینگ، یک الکترود تحریکی در مغز (اغلب در آمیگدال) به کار گرفته می‌شود. در شروع یک آزمایش کیندلینگ تیپیک (محرک‌های الکتریکی ضعیف) در تشکیل یک ردیف از پالس‌های الکتریکی کم دامنه، هیچ اثر قابل تشخیصی روی رفتار حیوان یا روی الگوی تحریک الکتریکی در مغز مشاهده نشده است. همچنان که این تحریک ضعیف روزی یکبار در هفته‌های متعدد تکرار شود، سبب شروع ایجاد شاخص‌های رفتاری و حمله می‌گردد. این پدیده اساساً پایدار و مداوم است و پس از تداوم در سال، فعالیت ضعیف سبب ایجاد تغییرات طولانی مدت در تحریک پذیری مغز می‌شود که قابل برگشت نیست بسیاری از این تغییرات در الگوهای الکتریکی فعالیت مغز در حیوانات کیندلینگ تشخیص داده شده است که مشابه آن نیز در صرع انسان دیده می‌شود.

پیری[1] و شکل پذیری سیناپسی

پیری یک فرایند زیست شناسی است که با گذشت زمان رخ می‌دهد. فرضیه‌های متعدد منجر به بروز پیری می‌شوند. تئوری‌های معمول که در این فرایند نقش دارند شامل تغییر در غشاهای بیولوژیک، حمله رادیکال‌های آزاد، عدم تنظیم کلسیم و در پستانداران، نیز اثرات منفی گلیکوکورتیکوئیدها و استرس می‌باشند. پیری روی کل سیستم‌ها از جمله ضعف عضلانی، چروک شدن پوست، سخت شدن عروق، اختلال در هورمون‌ها به خصوص هورمون‌های جنسی، اختلال ایمنی، از بین رفتن حافظه و شکننده شدن استخوان‌ها می‌شود. تغییر در سیستم عصبی نیز پیامد پیری است. در یک فرد مسن، اختلالات خواب، حرکت و اختلال حافظه دیده می‌شود. از دست رفتن تدریجی عملکرد حافظه اولین و مهم‌ترین نتیجه پیری مغز است. مرگ نورون‌ها و کاهش آوران‌ها وقایع اولیه‌ای هستند که منجر به اختلال مغزی می‌شوند.

تقویت طولانی مدت که یکی از فرم‌های شکل پذیری عصبی است و در ارتباط با حافظه می‌باشد، تحت تاثیر فرایند پیری قرار گرفته که این قبیل تغییرات ممکن است در ارتباط با اختلال حافظه باشد. فرم‌های مختلفی از تقویت طولانی مدت وجود دارد ولی معمولی ترین فرم آن فعال شدن گیرنده‌های NMDA گلوتامات است که این گیرنده‌ها سبب ورود کلسیم به غشاء پس سیناپسی می‌شوند و افزایش کلسیم نیز منجر به افزایش کارایی سیناپسی (تقویت طولانی مدت) و کاهش آن سبب کاهش کارایی سیناپسی (تضعیف طولانی مدت) می‌گردد. در تقویت طولانی مدت کلسیم منجر به فعال شدن پروتئین کیناز شده در حالی که در تضعیف طولانی مدت فسفاتازها فعال می‌شوند.

1 . Aging

تغییرات شکل پذیری وابسته به سن

۱- تغییرات تکاملی

مشابه با بسیاری از عملکردها، شکل پذیری سیناپسی هم با تغییرات تکاملی در مراحل اولیه زندگی پس از تولد شروع می‌شود، با یک دوره با ثبات نسبی در بالغین ادامه می‌یابد و سپس به آهستگی در دوره پیری تخریب می‌شود. تقویت طولانی مدت تا روز پنجم پس از تولد القاء نمی‌شود ولی در روز پانزدهم سطح بیانی مشابه با بالغین دارد. اما افزایش زمان تقویت طولانی مدت در بالغین تحت القاء مشابه وابسته به سن است. به عبارت دیگر افراد جوان تر تمایل بیشتری به پیشرفت تضعیف طولانی مدت دارند.

۲- اختلال در شکل پذیری سیناپسی در افراد پیر

مطالعات نشان داده‌اند که رابطه موثری بین کاهش سرعت تکامل و افزایش اختلال حافظه و تقویت طولانی مدت بین افراد پیر در مقایسه با افراد جوان وجود دارد که نشان دهنده تغییرات رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و بافت‌شناسی در افراد پیر با اختلالات حافظه در مقایسه با افراد پیر بدون اختلالات شناختی است. همچنین افراد پیر تمایل بیشتری به بیان تضعیف طولانی مدت نسبت به تقویت طولانی مدت دارند که به وسیله کاهش فرکانس تحریکات است. اما این بدین معنی نیست که افراد پیر قادر به بیان تقویت طولانی مدت نیستند. زمانی که تحریک به میزان کافی باشد، افراد پیر افزایشی در کارایی سیناپسی مشابه با افراد جوان نشان می‌دهند که نشان دهنده اختلال حافظه است.

مکانیسم احتمالی آسیب

با توجه به اهمیت گیرنده NMDA در القاء تقویت طولانی مدت به نظر می‌رسد که اختلال در سیستم‌های گلوتامین ارژیک بر شکل پذیری سیناپسی اثر دارد. در بیماران مبتلا به آلزایمر مطالعات نوروپاتولوژیکی نشان داده‌اند که در مراحل اولیه، تعداد نورون‌ها در کورتکس انتورینال کاهش می‌یابد. کاهش ناقلین گلوتامین ارژیک روی پتانسیل پس سیناپسی

تحریکی اثر گذاشته که این کاهش در ارتباط با کاهش گیرنده‌های گلوتامات در کورتکس و هیپوکامپ به خصوص کاهش در گیرنده‌های NMDA است. پیری منجر به تحریک شیفت ورود کلسیم از طریق گیرنده‌های NMDA به کانال‌های کلسیم وابسته ولتاژ می‌شود. با این احتمال که افزایش در کلسیم درون سلولی به سطح مورد نیاز برای فعالیت کینازهای وابسته به کلسیم نمی‌رسد ولی برای فعالیت فسفاتازهای کافی است که این تحریک منجر به این پیشگویی می‌شود که تضعیف طولانی مدت در افراد پیر تسهیل می‌شود. مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ سبب تضعیف این تغییر شکل پذیری می‌شود. عامل دیگر برای تخریب تنظیم در افراد پیر پروتئین کیناز است. برای پروتئین کیناز II یک اختلال در زیر واحد آلفا در افراد پیر گزارش شده است که سبب کاهش در تقویت طولانی مدت می‌شود. همچنین کاهش زیر واحد آلفا CaMKII و کاهش فعالیت پروتئین کیناز C نیز در افراد پیر مشاهده شده است.

منابع

دادفر، فرشته، دادفر، محبوبه (۱۳۹۲). رویکرد نوروپسیکولوژیک جامعه نگر. مقاله ارائه شده در ششمین سمپوزیوم نوروپسیکولوژی ایران، تهران ۲۱- ۱۹ آذر ماه.

دادفر، فرشته، دادفر، محبوبه، عشایری، حسن، عاطف وحید، محمدکاظم، کاظمی، هادی، کولیوند، پیرحسین (۱۳۹۳). دمانس آلزایمر: جنبه های زیستی و عصب روانشناختی. تهران: انتشارات میرماه

دادفر، فرشته، دادفر، محبوبه، کولیوند، پیرحسین (۱۳۹۳). افسردگی مردان: جنبه های زیستی و روانشناختی. تهران: انتشارات میرماه.

دادفر، محبوبه، دادفر، فرشته (۱۳۹۰). رویکردهای درمانی اعتیاد. مقاله ارائه شده در پنجمین کنگره سالیانه پایه های زیستی اعتیاد. تهران دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳-۱ تیر ماه.

دادفر، محبوبه، دادفر، فرشته (۱۳۹۰). نوروپسیکولوژی رفتار دلبستگی. مقاله ارائه شده در پنجمین سمپوزیوم نوروپسیکولوژی ایران، تهران: ۲۴- ۲۲ آذر ماه.

راشکی، حسن، کاظمی، هادی، کولیوند، پیرحسین (۱۳۹۲). سنجش سلامت (چکاپ). تهران: انتشارات رویان پژوه.

فتحی، زهره، دادفر، فرشته، مهدی امینی (۱۳۹۰). نقش ژن ها و مکانسم های مغزی در وابستگی الکلی و رابطه آن با چاقی. مقاله ارائه شده در پنجمین کنگره سالیانه پایه های زیستی اعتیاد. تهران دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳-۱ تیر ماه.

فیض دولت آبادی، مهرنوش، دادفر، فرشته (۱۳۹۰). نقش ژنتیک در ابتلا و درمان اعتیاد. مقاله ارائه شده در پنجمین کنگره سالیانه پایه های زیستی اعتیاد. تهران دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳-۱ تیر ماه.

کاظمی، هادی، کولیوند، پیرحسین، شاهرخی، شهناز، کتایون، باقری، رازقی جهرمی، سوده (۱۳۹۲). تغذیه در بیماری‌های مغز و اعصاب. تهران: انتشارات میرماه.

نصر، نصرالله، کولیوند، پیرحسین، کاظمی، هادی (۱۳۹۲). فناوری اطلاعات در سلامت. تهران: انتشارات میرماه.

Abraham WC, Williams JM. Properties and mechanisms of LTP maintenance. Neuroscientist. 2003; 9: 463–474.

Alberini CM. Transcription factors in long term memory and synaptic plasticity. Journal of physiological review. 2009; 89: 121–145.

Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, Lamantia A, Mcnamar J. Text book of Neuroscience. 2003. Sinauer Associaties

Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. Juornal of current opinion in neurobiology. 1994; 4: 389-399.

Bergado JA & Almaguer W. Aging and synaptic plasticity: A review. Neural plasticity. 2002; 9(4): 217-232.

Bergado JA, Almaguer W, Ravelo J, Rosillo JC, Frey JU. Behavioral reinforcement of long-term potentiation is impaired in aged rats with cognitive deficiencies. Neuroscience. 2001; 108: 1-5.

Calabresi P, Gubellini P, Centonze D, sancdsario G, Morello M, Giorgi M, Pisani A, Bernardi G. A critical role of the nitric oxide/cGMP pathway in corticostraital long-term depression. The journal of neuroscience. 1999; 19(7): 2489-2499.

Carroll RC, Beattie EC, Von Zastrow M, Malenka RC. Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity. Nature review neuroscience. 2001; 2: 315–324.

ChevaleyreV, Castillo PE. Endocannabinoid mediated metaplasticity in the hippocampus.Neuron. 2004; 43: 871–81.

Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. Journal of neuropsychopharmacology reviews. 2008; 33: 18–41.

Fukunaga K, Muller D, Miyamot E. Increased phosphorylation of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II and its endogenous substrates in the induction of long term potentiation. Journal of biological chemistry. 1995; 270: 6119–6124.

Gallagher SM, Daly CA, Bear MF, Huber KM. Extracellular signal-regulated protein kinase activation is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. Journal of Neuroscience. 2004; 24: 4859–4864.

Gerdeman GL, Lovinger DM. Emerging roles for endocannabinoids in long term synaptic plasticity. Brithish journal of pharmacology. 2003; 140: 781–89.

Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. Nature neuroscience. 1999; 2: 358–63.

Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long term synaptic plasticity. Journal of The annual review of physiology. 2009; 71: 283-306.

He Y, Kulasiri D, Samarasinghe S. Systems biology of synaptic plasticity: A review in N-methyl-D aspartate receptor mediated biochemical pathway and related mathematical models. Biosystems. 2014; 122:7-18.

Hopper RA, Grathwaite J. Tonic and phasic nitric oxide signals in hippocampal long term potentiation. The journal of neuroscience. 2006; 26: 11513-11521.

Hsu JC, Cheng SJ, Yang HW, Wang HJ, Chiu TH, Min MY, Lin YW. Bidirectional synaptic plasticity induced by conditioned stimulations with different number of pulse at hippocampal CA1 synapses: roles of N-methyl-D-aspartate and metabotropic glutamate receptors. Synapse. 2011; 65(8):795-803.

Ito M. Cerebellar Long-Term Depression: Characterization, Signal transduction, and functional roles. Journal of Physiological review. 2001; 81: 1143-1195.

Ito M . The molecular organization of cerebellar long term depression. Nature review neuroscience. 2002; 3: 896–902.

Jacoby S, Sims RE, Hartell NA. Nitric oxide id required for the induction and heterosynaptic spread of long term potentiation in rat cerebellar slices. Journal of physiology. 2001; 535: 825- 839.

Lynch MA. Long term potentiation and memory. Journal of Physiological review. 2003; 84: 87–136.

MacDonald JF, Jackson MF, Beazely MA. Hippocampal long-term synaptic plasticity and signal amplification of NMDA receptors. Critical reviews in neurobiolgy. 2006;18(1-2):71-84.

Malan PL, Chapman PF. Nitric oxide facilitates long term potentiation, but not long term depression. The journal of neuroscience. 1997; 17: 2645-2651.

25.Martin SJ, Morris RG. New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. Hippocampus. 2002; 12: 609-636.

McClung CA, Nestler EJ. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. Journal of neuropsychopharmacology reviews. 2008; 33: 3–17.

Padamsey Z, Emptage NJ. Imaging synaptic plasticity. Padamsey and Emptage Molecular Brain. 2011; 4:36- 41.

Robbe D, Alonso G, Chaumont S, Bockaert J, Manzoni OJ. Role of P/Q-Ca2+ channels in metabotropic glutamate receptor 2/3-dependent presynaptic long-termdepression at nucleus accumbens synapses. Journal of neuroscience. 2002; 22: 4346–56.

Rosenzwein MR, Leiman AL, Breedlove SM. Text book of biological psychology: An introduction of behavioral, cognitive and clinical neuroscience. 1999. Second edithion, Sinaur Associaties

Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. Experimental Gerontol. 1999; 34:721-732.

Shapiro M. Plasticity, hippocampal place cells and cognitive maps. Arch Neurology. 2001; 58: 874-881.

Susswein A., Katzoff A, Miller N, Hurwitz I. Nitric oxide and memory. The neuroscientist. 2004; 10: 153- 162.

Zucker RS,, Regehr WG. Short term synaptic plasticity. Annual review physiology. 2002; 64:355–405.

Synaptic plasticity

by:

Dr. Fereshteh Dadfar
Faculty member of Payame Nour University

Dr. Hadi Kazemi
Faculty of Shahed University and
Director of Shefa Neuroscience Research Center