

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

فرهاد ولی‌زادگان* و مریم رحیمی تسیه

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

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

*مسئول مکاتبات: f.valizadegan@umz.ac.ir

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

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

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

Farhad Valizadegan* & Maryam Rahimi Tesiye

Received 31.07.2017/ Accepted 04.12.2017/ Published 10.06.2018

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

*Correspondent author: f.valizadegan@umz.ac.ir

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

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

مقدمه

حافظه کاری یک سیستم نوروپایا برای نگهداری و پردازش موقت اطلاعات است و برای سازوکارهای شناختی متعالی تر نظیر تفکر، برنامه ریزی، استدلال و درک زبان ضروری است (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000). حافظه کاری، اطلاعات را فقط در یک مرحله که ضروری است نگه می دارد و نه برای مراحل بعدی. در حالی که حافظه مرجع شامل بخاطر سپاری اطلاعات برای بکارگیری آنها طی مدت زمان طولانی مثل چند هفته یا چند ماه است (Honig, 1978; Olton, 1979 *et al.*). مطالعات بالینی قویاً نقش کورتکس پری فرونتال (PFC) را به عنوان مرکز اصلی پردازش فرآیندهای مرتبط با حافظه کاری تأیید می کنند. برای مثال در بیمارانی که کورتکس پری فرونتال، آسیب دیده و یا دچار اختلال در عملکرد شده است، اختلالاتی در تست های حافظه کاری (Milner, 1964; Owen *et al.*, 1990; Spinnler *et al.*, 1988) و سازماندهی گذرای حافظه (Fuster, 1989; Milner *et al.*, 1985) دیده شد. شواهد متعدد حکایت از آن دارد که نقش PFC در پردازش حافظه کاری عمدتاً به عملکرد سیستم دوپامینرژیک این ناحیه وابسته است (Dash *et al.*, 2007). از سوی دیگر، نشان داده شده است که برای عمل کرد صحیح حافظه کاری یک سطح اپتیم از دوپامین در هسته PFC ضروری است. به نحوی که سطوح بسیار بالا و یا سطوح بسیار پایین دوپامین در این هسته موجب آسیب به حافظه کاری می شود (Zahrt *et al.*, 1997; Runyan & Dash, 2005). مطالعات متعدد نشان می دهند که نواحی مختلف مغزی نظیر ناحیه نگه‌داری شکمی (Holstege *et al.*, 2003) کورتکس تمپورال (Fuster & Jervey, 1983; Fuster *et al.*, 1985; Miller *et al.*, 1991 & 1993)، عقده های قاعده‌ای (Hikosaka & Sakamoto 1986; Hikosaka *et al.*, 1989) و بخش میانی-پشتی تالاموس (Sherman & Guillery, 2002) از طریق ارتباطات متقابلی که با هسته PFC دارند در تعدیل رفتارهای مرتبط با حافظه کاری دخیل هستند. دوپامین عملکردهای خود را از طریق دو خانواده از رسپتورهای اتصال یابنده به G پروتئین به نام های D1 شامل رسپتورهای D1 و D5 و خانواده D2 شامل رسپتورهای D2، D3 و D4 انجام می دهد (Lidow *et al.*, 1991). کمپلکس

آمیگدال به عنوان بخش اصلی از سیستم لیمبیک به همراه هسته آکومبنس و ناحیه PFC در پردازش فرآیندهای شناختی و عاطفی نقش مهمی دارد (Davis, 1992; LeDoux, 1992; Gallagher & Holland, 1994). ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال (BLA)، که بخش مهمی از سیستم لیمبیک را تشکیل می دهد، در تنظیم تثبیت حافظه، نقش بسیار مهمی دارد و ابران های زیادی که از ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال به هیپوکامپ قدامی و استریاتوم، به ویژه هسته آکومبنس، ارسال می شوند بیان گر اثر تنظیمی این ناحیه از آمیگدال به قشرهای ارتباطی حسی باشند. این مسیرها می توانند اثر تنظیمی آمیگدال، روی حافظه کاری را میانجی گری کنند (Childers *et al.*, 1994). ورودی های آمیگدالی به نظر می رسد که در شرطی شدن کلاسیک (Garcia *et al.*, 1999) و حافظه براساس پاداش نقش دارد (Gaffan *et al.*, 1993). پروجکشن های BLA به PFC عمدتاً حاوی نوروترانسمیترهای تحریکی است که گلوتاماترژیک هستند (McDonald, 1987). مسیرهای غیر مستقیم دیگر به نظر می رسد که توسط پاسخ های مهارتی میانجی گری می شوند. بر اساس ارتباطاتی که میان PFC و BLA وجود دارد، فعال شدن BLA سبب تولید یک افزایش در آزادسازی دوپامین در PFC می شود. به نظر می رسد که فعالیت آزاد شدن دوپامین نتیجه ای از افزایش فعالیت نورونی در VTA است که سلول های دوپامینی مزوپری فرونتال در آنجا قرار دارند (Jackson & Moghaddam, 2001). برهم کنشی پویا بین PFC، آمیگدال و هسته آکومبنس ممکن است در تنظیم رفتارهای معطوف به هدف در فرآیندهای شناختی مؤثر باشد (Davis, 1992; LeDoux, 1992; Gallagher & Holland, 1994). با توجه به اینکه جایگاه های مخلف مغزی در تعدیل حافظه کاری نقش دارند، هدف از این پژوهش بررسی اثر سیستم دوپامینی و نقش رسپتورهای D1/D2 آن در هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بر حافظه کاری و مرجع در تست ماز شعاعی است.

مواد و روش ها

حیوانات مورد آزمایش

در این پژوهش از ۹۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 220 گرم (انستیتو پاستور، تهران، ایران) استفاده

تست ماز شعاعی

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

آموزش و تست رفتاری

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

الف- دوره محرومیت غذایی

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

ب- دوره عادت کردن

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

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

جراحی استرئوتاکیسیک و تزریقات

در همه آزمایشات، رت‌ها از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) و زایلین (۵ mg/kg) بیهوش شده و در دستگاه استرئوتاکیسیک (Stoelting) قرار داده شدند. مختصات دقیق جایگاه‌های تزریقات برای هسته BLA بر اساس اطلس Paxinos و Watson (2007) عبارت بود از ۲/۸ میلی‌متر جلوی نقطه برگما، ± 5 میلی‌متر در طرفین خط میانی جمجمه و ۶/۵ میلی‌متر به طرف داخل مغز از سطح پشتی جمجمه. دو کانول راهنمای ۲۲ گیج از جنس استیل ضدزنگ (Supa) در جمجمه قرار گرفتند و بصورت دوطرفه در هسته‌های BLA چپ و راست مغز کاشته شدند. کانول‌های مذکور، ۱/۵ میلی‌متر بالاتر از جایگاه تزریق قرار گرفتند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌ها طی دوره ریکاوری، سیم‌های نازکی از جنس استیل ضدزنگ در کانول‌های راهنما قرار داده شدند. به منظور ایجاد ریکاوری واز بین رفتن آثار بیهوشی، رت‌ها به مدت یک هفته آزادانه و بصورت منفرد در قفس‌های خود قرار داده شدند. برای انجام تزریقات دارویی، سیم‌های مذکور از درون کانول‌های راهنما برداشته شده و با سوزن‌های ۲۷ گیج جایگزین شدند. سوزن‌های تزریق ۱/۵ میلی‌متر از کانول‌های راهنما بلندتر بودند تا دقیقاً درون هسته BLA با مختصات ذکر شده قرار گیرند. برای هر تزریق از سرنگ همیلتون ۲ میکرولیتری که به یک لوله تیلن متصل بودند استفاده شد. سپس ریز تزریقات دوطرفه ترکیبات دوپامینرژیک، درون هسته BLA با حجم $0.4 \mu\text{l}/\text{rat}$ (۰/۲ میکرولیتر به ازای هر طرف) انجام شد. تزریقات طی بیش از ۶۰ ثانیه صورت گرفت.

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

ج- دوره آموزش

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

د- دوره آزمون

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

داروهای مورد استفاده

در این مطالعه مخلوط داروهای کتامین و زایلین به نسبت ۱۰ به ۱ با استفاده از سرنگ انسولین در مقادیر میلی گرم به ازای هر

کیلوگرم وزن رت و به صورت درون صفاقی برای بیهوش کردن رت‌ها تزریق شد. آپومورفین هیدروکلراید (به عنوان آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین) (Sigma) و کلرپرومازین هیدروکلراید (به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامین) (Tocris) در محلول سالین ۰/۹ درصد حل شده و بصورت درون مغزی در هسته قاعده ای - جانبی آمیگدال تزریق شدند.

بافت‌شناسی و برش مغزی

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

آنالیز آماری داده‌ها

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

طراحی آزمایشات

تأثیرات کلرپرومازین بر حافظه کاری و مرجع

در این آزمایش، حیوانات ۰/۴ میکرولیتر سالین یا کلرپرومازین (آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامین) ($2 \mu\text{g/rat}$ و 0.5) را

مدت زمان سپری شده در بازوهای خطای مرجع مشاهده نشد $[F(3, 20)=1.513, P>0.05]$ (شکل B۲). این یافته‌ها نشان دهنده تأثیر بهبود دهنده تزریق کلرپرومازین ($2 \mu\text{g}/\text{rat}$) بر حافظه مرجع است.

تأثیر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به تنهایی و همراه با کلرپرومازین بر حافظه کاری

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

تأثیرات تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به تنهایی و

همراه با کلرپرومازین بر حافظه مرجع

شکل شماره ۴ نشان دهنده اثر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به تنهایی و همراه با کلرپرومازین بر حافظه مرجع است. آنالیز ANOVA دوطرفه نشان داد که تزریق دوزهای مختلف آپومورفین درون BLA تنها در دوز متوسط ($0.05 \mu\text{g}/\text{rat}$) سبب افزایش در تعداد خطاهای مرجع در مقایسه با گروه کنترل گردید. این یافته نشان دهنده آسیب به حافظه مرجع حداقل در دوز استفاده شده است. تزریق دوزهای مختلف آپومورفین به همراه دوز مؤثر کلرپرومازین تغییری در میزان حافظه مرجع در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد $[F_B(5,60)=8.693, P<0.001]$ و

بصورت درون BLA دریافت کردند. مرحله آموزش، دوره تأخیر و مرحله تست بر اساس الگوی زمانی گفته شده در قبل انجام شد. تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان گذرانده شده طی خطاهای کاری و مرجع سنجیده شد که در بخش روش‌ها توضیح داده شده اند (شکل‌های ۱ و ۲).

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

در این آزمایش، شش گروه از رت‌ها، سالی (۰/۴ میکرولیتر) یا دوزهای مختلف آپومورفین به عنوان آگونیست اختصاصی رستورهای دوپامین ($0.5 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، $0.1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، $0.05 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، $0.01 \mu\text{g}/\text{rat}$ ، $0.005 \mu\text{g}/\text{rat}$) بصورت درون BLA دریافت کردند. شش گروه دیگر از حیوانات، سالی (۰/۴ میکرولیتر) یا دوزهای مختلف آپومورفین را سه دقیقه یا دوزهای متفاوت آپومورفین راسه دقیقه بعد از تزریق کلرپرومازین ($2 \mu\text{g}/\text{rat}$) را دریافت کردند. تعداد خطاهای کاری و مرجع و زمان گذرانده شده طی خطاهای کاری و مرجع سنجیده شد که در بخش روش‌ها توضیح داده شد (شکل‌های ۳ و ۴).

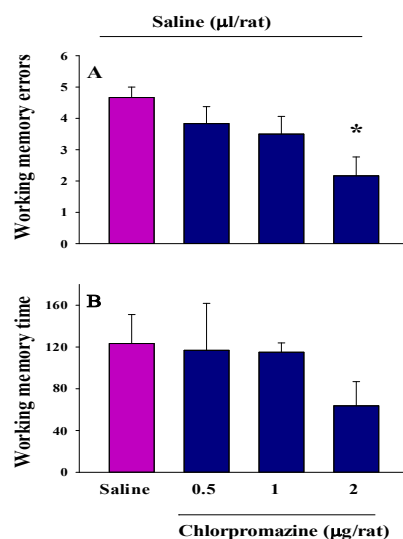
نتایج

تأثیرات تزریق کلرپرومازین بر حافظه کاری

شکل A۱ نشان دهنده اثر تزریق درون BLA دوزهای مختلف کلرپرومازین بر حافظه کاری است. ANOVA یک‌طرفه تزریق دوز $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ کلرپرومازین نشان دهنده کاهش در خطاهای کاری بود $[F(3,20)=3.991, P<0.05]$. در حالی که تزریق دوزهای مختلف کلرپرومازین تأثیر معنی‌داری بر مدت زمان سپری شده در بازوهای خطای کاری نداشت $[F(3,20)=0.894, P>0.05]$ (شکل B۱). این یافته‌ها دلالت بر اثر بهبود دهنده کلرپرومازین بر حافظه کاری حداقل در دوزهای مورد استفاده در این آزمایش دارد.

تأثیرات تزریق کلرپرومازین بر حافظه مرجع

اثر تزریق دوزهای مختلف کلرپرومازین بر حافظه مرجع در شکل ۲ نشان داده شده است. تزریق دوز $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ کلرپرومازین درون هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال نشان دهنده کاهش در تعداد خطاهای مرجع بود $[F(3,20)=3.953, P<0.05]$ (شکل A۲). در حالی که تأثیر معنی‌داری ناشی از تزریق هیچکدام از دوزهای کلرپرومازین روی

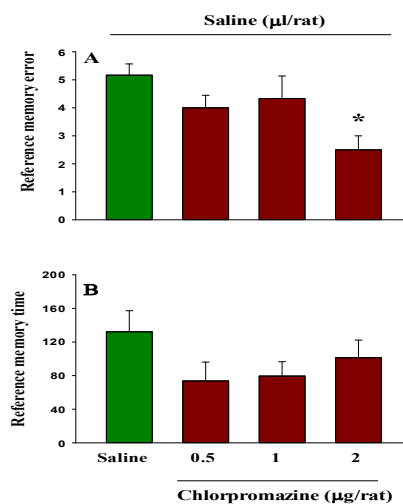


شکل ۱- تأثیر تزریق کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظه کاری.

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

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

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



شکل ۲- تأثیر تزریق کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظه مرجع.

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

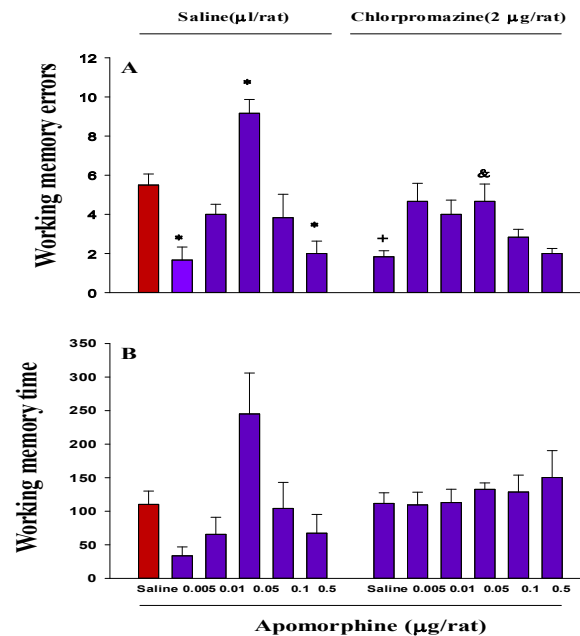
علامت * مقایسه گروه های بیمار شده با گروه کنترل است ($P<0.05$).

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

بحث

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

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

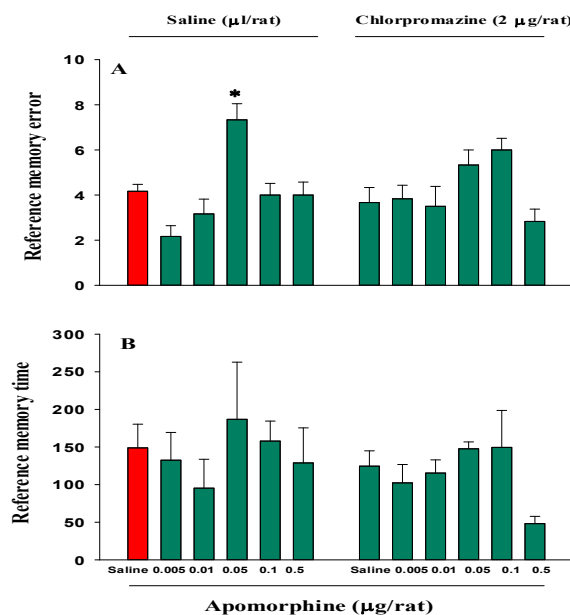


شکل ۳- تأثیر تزریق آپومورفین به تنهایی و یا همراه با دوز مؤثر کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظه کاری.

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

علامت * نشان دهنده مقایسه گروه های تیمار شده با گروه کنترل، علامت + نشان دهنده مقایسه گروه تیمار شده با آپومورفین با گروه کنترل سالین، علامت & نشان دهنده مقایسه گروه تیمار شده با آپومورفین علاوه کلرپرومازین با گروه کنترل تیمار شده با آپومورفین ($P<0.05$).

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



شکل ۴- تأثیر تزریق آپومورفین به تنهایی و یا همراه با دوز مؤثر کلرپرومازین در هسته BLA بر حافظه مرجع.

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

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

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

سیستم دوپامینرژیک در تعدیل رفتار حافظه کاری و ارتباطات مستقیم و غیر مستقیم میان آمیگدال و ناحیه (Schoflmeer et al., 2007). یافته‌های مختلف نشان داده‌اند که عمل کرد حافظه کاری در ارتباط با سطوح دوپامین در PFC از یک منحنی U شکل معکوس تبعیت می‌کند (Williams & Goldman-Rakic, 1995; Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Runyan et al., 2005). بطوری که سطوح دوپامین طی انجام حافظه کاری بصورت گذرا افزایش می‌یابد (Phillips et al., 2004; Aalto et al., 2005). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که عمل کرد صحیح PFC در تعدیل حافظه کاری به شدت به سطوح دوپامین و شدت سیگنالینگ دوپامینرژیک در این هسته بستگی دارد. ناحیه تگمنتوم شکمی یا VTA (Ventral Tegmentum) Area که خاستگاه اصلی اجسام سلولی نورون‌های دوپامینی است (Holstege et al., 2003). فیبرهای دوپامینی را در دو مسیر اصلی مزوکورتیکال و مزولیمبیک به ترتیب به کورتکس پری رینال و هسته آکومبنس ارسال می‌کند (Malenka et al., 2009; Nechifor, 2008). نورون‌های گابانرژیک واقع در هسته VTA نیز در تنظیم فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک این هسته که به جایگاه‌های مختلف مغزی نظیر PFC، هسته آکومبنس و لوکوس سرولئوس می‌روند نقش اساسی دارد (Bourdy & Barrot, 2012; Barrot et al., 2012).

مطالعات آناتومیک و الکتروفیزیولوژیکی نشان داده‌اند که بین PFC و آمیگدال ارتباط متقابلی بواسطهٔ ارسالات مستقیم گلوتاماترژیک (Mora et al., 2010) و غیرمستقیم دوپامینرژیک و کولینرژیک که در VTA مستقر هستند وجود دارد (Del Arco & Mora, 2009). ساختارهایی نظیر کورتکس تمپورال (Fuster & Jervey, 1982; Fuster et al., 1991 & 1993; Miller et al., 1985)، عقده‌های قاعده‌ای (Hikosaka & Sakamoto, 1986; Hikosaka et al., 1989) و بخش میانی-پشتی تالاموس (Sherman & Guillery, 2002) نیز از طریق ارتباطات متقابلی که با PFC دارند در تنظیم حافظه کاری نقش دارند. شواهد فوق از دیدگاه Dash مبنی بر اینکه ساختارهای مختلف مغزی از طریق ارسال و یا دریافت پروجکشن‌هایی به PFC بر عمل کرد حافظه کاری تأثیر می‌گذارند (Dash et al., 2007) را تأیید می‌کنند. با در نظر گرفتن نقش اساسی

سیستم دوپامینرژیک در تعدیل رفتار حافظه کاری و ارتباطات مستقیم و غیر مستقیم میان آمیگدال و ناحیه (Schoflmeer et al., 2007). یافته‌های مختلف نشان داده‌اند که عمل کرد حافظه کاری در ارتباط با سطوح دوپامین در PFC از یک منحنی U شکل معکوس تبعیت می‌کند (Williams & Goldman-Rakic, 1995; Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Runyan et al., 2005). بطوری که سطوح دوپامین طی انجام حافظه کاری بصورت گذرا افزایش می‌یابد (Phillips et al., 2004; Aalto et al., 2005). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که عمل کرد صحیح PFC در تعدیل حافظه کاری به شدت به سطوح دوپامین و شدت سیگنالینگ دوپامینرژیک در این هسته بستگی دارد. ناحیه تگمنتوم شکمی یا VTA (Ventral Tegmentum) Area که خاستگاه اصلی اجسام سلولی نورون‌های دوپامینی است (Holstege et al., 2003). فیبرهای دوپامینی را در دو مسیر اصلی مزوکورتیکال و مزولیمبیک به ترتیب به کورتکس پری رینال و هسته آکومبنس ارسال می‌کند (Malenka et al., 2009; Nechifor, 2008). نورون‌های گابانرژیک واقع در هسته VTA نیز در تنظیم فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک این هسته که به جایگاه‌های مختلف مغزی نظیر PFC، هسته آکومبنس و لوکوس سرولئوس می‌روند نقش اساسی دارد (Bourdy & Barrot, 2012; Barrot et al., 2012).

مطالعات آناتومیک و الکتروفیزیولوژیکی نشان داده‌اند که بین PFC و آمیگدال ارتباط متقابلی بواسطهٔ ارسالات مستقیم گلوتاماترژیک (Mora et al., 2010) و غیرمستقیم دوپامینرژیک و کولینرژیک که در VTA مستقر هستند وجود دارد (Del Arco & Mora, 2009). ساختارهایی نظیر کورتکس تمپورال (Fuster & Jervey, 1982; Fuster et al., 1991 & 1993; Miller et al., 1985)، عقده‌های قاعده‌ای (Hikosaka & Sakamoto, 1986; Hikosaka et al., 1989) و بخش میانی-پشتی تالاموس (Sherman & Guillery, 2002) نیز از طریق ارتباطات متقابلی که با PFC دارند در تنظیم حافظه کاری نقش دارند. شواهد فوق از دیدگاه Dash مبنی بر اینکه ساختارهای مختلف مغزی از طریق ارسال و یا دریافت پروجکشن‌هایی به PFC بر عمل کرد حافظه کاری تأثیر می‌گذارند (Dash et al., 2007) را تأیید می‌کنند. با در نظر گرفتن نقش اساسی

یافته و سرعت فایرینگ سلول‌ها کم می‌شود (Jin *et al.*, 2003). مطالعات روی موش‌هایی که در هر کدام از این رستپورها دارای تخریب بودند نشان داد که فعالیت نرمال دوپامین به یک حالت تعادل از فعالیت این رستپورها نیاز دارد. برای مثال اگر به طور انتخابی هر یک از این زیرواحدها را مورد دست‌ورزی قرار دهیم عملکرد رستپورهای دیگر نیز دچار تغییراتی می‌شود (Glickstein & Schmauss, 2001). مطالعات نشان دادند که استفاده از آگونیست این GPCR ها سبب وقوع حوادثی می‌شود که وابسته به تغییر خواص این رستپورها است (Pierce *et al.*, 2002) و می‌تواند توزیع این رستپورها را در سطح سلولی تغییر دهد (Bloch *et al.*, 1999). برخی از کینازها در غیر حساس شدن رستپورهای D1 نقش دارند که شامل PKA، PKC و برخی دیگر از کینازهای حساس به رستپورهای GPCR است (Pierce *et al.*, 2002). مطالعات نشان دادند که فسفریلاسیون خیلی بالای رستپورهای D1 در مغز خرگوش‌هایی که کوکائین دریافت کردند نتیجه‌ای از کاهش عملکرد فسفاتاز است و نه افزایش فعالیت در کیناز (Zenget *et al.*, 2001). شواهد نشان می‌دهد که برای GPCR ها فرآیند فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون نقش مهمی در غیر حساس شدن و یا حساسیت مجدد این رستپورها دارد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر موش‌هایی که فاقد رستپورهای D2 هستند در فعالیت رستپورهای D1 که در تعدیل G_{α_s} نقش دارند کاهشی را نشان می‌دهند که در ادامه سبب کاهش تولید cAMP می‌شود. این تغییر وابسته به افزایش فسفریلاسیون رستپورهای D1 پلاسمای در زیر واحد سرین است. افزایش فسفریلاسیون می‌تواند نتیجه‌ای از افزایش فعالیت کیناز و یا کاهش فعالیت فسفاتاز و یا هر دو باشد (Adlersberg *et al.*, 2004). یکی از افکتورهای عمده آدنیل سیکلایز، PKA است که در فسفریله کردن رستپورهای D1 نقش دارد (Jiang & Sibley 1999). از سوی دیگر، شواهد نشان می‌دهد که یک حافظه کاری بهینه، به نسبت مشخصی از کینازها به فسفاتازها بستگی دارد. اعمال ترکیب KN-92 (یک مهار کننده کلسیم-کالمودولین کیناز) سبب مهار آنزیم کلسیم-کالمودولین کیناز ۲ در PFC می‌شود و حافظه کاری را بهبود می‌بخشد (Runyan *et al.*, 2005). به صورت مشابه تزریق ترکیب GF109203X (مهار کننده اختصاصی آنزیم PKC) و یا ایزوفرم PKC حساس به کلسیم نظیر GO6976

مؤثر باشد (Mogenson *et al.*, 1980; Damasio, 1994). همانطور که در بخش مقدمه اشاره شد ناحیه کورتکس پری فرونتال جایگاه اصلی پردازش اطلاعات مربوط به حافظه کاری است و هسته‌های متعدد مغزی به ویژه در ارتباط با این ناحیه بصورت مستقیم و غیر مستقیم در تعدیل حافظه کاری نقش دارند (Dash *et al.*, 2007). نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که تزریق کلرپرومازین (آنتاگونیست رستپورهای D2 دوپامین) به درون BLA سبب کاهش معنی‌داری در تعداد خطاهای حافظه کاری و مرجع شد. این یافته نشان می‌دهد که بلوک رستپورهای D2 هسته BLA سبب بهبود حافظه کاری و مرجع حداقل در دوز مورد استفاده ما شد. در ادامه این پژوهش، تزریق دوزهای متفاوت آپومورفین (آگونیست اختصاصی رستپورهای دوپامین) در هسته BLA اثر متضادی بر حافظه کاری و مرجع داشت. تزریق دوزهای پایین ($0.05 \mu\text{g/rat}$) یا بالای آپومورفین ($0.5 \mu\text{g/rat}$) سبب کاهش معنی‌داری در تعداد خطاهای کاری شد اما تأثیری بر تعداد خطاهای مرجع و همینطور زمان سپری شده در بازوهای خطای کاری و مرجع نداشت که نشان دهنده اثر بهبود دهنده بر حافظه کاری، حداقل در دوزهای اشاره شده دارد. در حالی که تزریق دوز متوسط آپومورفین ($0.05 \mu\text{g/rat}$) درون هسته BLA سبب افزایش در تعداد خطاهای کاری و زمان گذرانده شده در بازوهای خطای کاری شد و همچنین افزایش در تعداد خطاهای مرجع را نیز در پی داشت که نشان دهنده کاهش در حافظه کاری و مرجع است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعال شدن رستپورهای D1 دوپامین در هسته BLA بر حافظه کاری از یک نمودار U شکل تبعیت می‌کند. در حالی که همانگونه که در قبل اشاره شد این فعالیت در هسته PFC یک تأثیر U شکل معکوس را نشان می‌داد (Dash *et al.*, 2007). آپومورفین به عنوان آگونیست اختصاصی رستپورهای دوپامین با تحریک گیرنده‌های خانواده D1 موجب افزایش سرعت فایرینگ سلول‌ها از طریق اتصال با G پروتئین های نوع تحریکی (G_s) سبب فعال شدن مسیر پروتئین کیناز cAMP/A و از طریق G پروتئین های نوع q و فعال کردن مسیر فسفولیپاز C باعث افزایش سطوح کلسیم سیتوزولی می‌شود. در حالی که با تحریک رستپورهای خانواده D2 دوپامین، با واسطه اتصال به G پروتئین های مهاری (G_i) سطوح cAMP کاهش

دوپامین سبب افزایش حافظه کاری و مرجع شد اما تزریق توأمان آن با دوزهای بالا و پایین آپومورفین سبب تقویت این پاسخ نشد. می توان نتیجه گرفت که اولاً تعدیل دوپامینرژیکي هسته BLA بر حافظه کاری و مرجع احتمالاً بیشتر به نقش تعدیل کنندگی رسپتورهای D2 وابسته است تا رسپتورهای خانواده D1. ثانیاً به دلیل تأثیرات کاملاً متفاوت پسارسپتوری هریک از این دو نوع خانواده گیرنده ای مذکور و همیطور اثر وابسته به دوز دوپامین در این هسته و از سوی دیگر نقش متضاد سطوح کلسیم ناشی از تحریک رسپتورهای D1 که به تحریک کینازها یا فسفاتازها منجر می شود، می توان نتیجه گرفت که احتمالاً نقش رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA در تعدیل حافظه کاری و مرجع احتمالاً به میان کنش متقابل هر دو نوع خانواده رسپتوری بستگی دارد. هرچند به نظر می رسد نقش رسپتورهای خانواده D1 بیشتر فیزیولوژیکی بوده، در حالی که خانواده D2 عمدتاً فارماکولوژیکی است تا فیزیولوژیکی.

سپاسگزاری

از اعضای بخش فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند سپاسگزاری می گردد.

REFERENCES

- Aalto, S., Brück, A., Laine, M., Nägren, K. and Rinne, J.O. 2005. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [¹¹C] FLB 457. – J. Neurosci. 25: 2471-2477.
- Adlersberg, M., Hsiung, S., Sara, B., Liu, K., Tamir, H. and Schmauss, C. 2004. Regulation of dopamine D1-receptor activation in vivo by proteinphosphatase 2b (calcineurin). – J. Neurochem. 90: 865-873.
- Arnsten, A.F. and Goldman-Rakic, P.S. 1998. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. – Arch. Gen. Psychiatry. 55: 362-368.
- Baddeley, A. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? – Trends Cogn. Sci. 4: 417-423.
- Baddeley, A.D. and Hitch, G. 1974. Working memory. – Psychol. Learn Motiv. 8: 47-89.
- Barrot, M., Sesack, S.R., Georges, F., Pistis, M., Hong, S. and Jhou, T.C. 2012. Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. – J. Neurosci. 32: 14094-14101.

موجب بهبود حافظه کاری می شود. این یافته ها نشان می دهند که فعالیت کینازی پاسخگو به کلسیم که با Gq میانجیگری می شود نقش منفی در حافظه کاری دارد (Birnbbaum *et al.*, 2004). ازسوی دیگر، علاوه بر فعالیت کینازی حساس به کلسیم افزایش در کلسیم درون سلولی، فسفاتازهای حساس به کلسیم نظیر کلسی نورین نیز فعال می شوند (در غلظت های پایین تر از آنچه که برای فعال شدن کینازها مورد نیاز است). نشان داده شده است که موش های فاقد ژن کدکننده کلسی نورین دچار اختلال های جدی در حافظه کاری هستند (Zeng *et al.*, 2001). مطالب فوق حکایت از آن دارند که هم در جانوران نرمال و هم در شرایط پاتولوژیکی، افزایش بیش از حد در فعالیت کینازی یا فسفاتاز سبب اختلال در حافظه کاری می شود. با توجه به یافته های فوق، چنین برمی آید که فعال یا غیر فعال شدن رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA نسبت کینازها به فسفاتازها را تغییر می دهد.

با توجه به مطالب ذکر شده می توان گفت که تأثیرات فعال شدن رسپتورهای دوپامینی در هسته BLA بر حافظه کاری و مرجع احتمالاً حداقل به چند عامل بستگی دارد؛ این تأثیرات به شدت وابسته به دوز هستند، حضور و یا عدم حضور رسپتورهای دوپامینی و میزان فراوانی آنها در هسته BLA احتمالاً بر نقش سیستم دوپامینرژیک این هسته در حافظه کاری و مرجع تأثیر گذار است، فعال شدن رسپتورهای مختلف دوپامینی مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی کاملاً متفاوتی را به راه می اندازند که می تواند سبب تحریک یا مهار فعالیت نورونی شود و فعال شدن یا غیر فعال شدن رسپتورهای دوپامینی در BLA، نسبت کینازها به فسفاتازها را تغییر می دهد و بالعکس تغییر شدت فعالیت کینازها و فسفاتازها، فعال یا غیر فعال شدن رسپتورهای مختلف را در پی دارد. در ادامه پژوهش، به کارگیری دوزهای مختلف آپومورفین به همراه دوز مؤثر کلرپرومازین نشان داد که هیچ تغییر معنی داری در تعداد خطاهای کاری و مرجع و همچنین زمان سپری شده در در بازوهای مربوط به خطاهای کاری و مرجع در مقایسه با گروه کنترل و گروه دریافت کننده دوز مؤثر کلرپرومازین ایجاد نشد. درواقع اعمال دوز مؤثر کلرپرومازین که سبب بلوکه شدن رسپتورهای خانواده D2 دوپامین شد، تأثیرات دوگانه آپومورفین در بهبود آسیب به حافظه کاری و مرجع را در مقایسه با گروه های متناظر از بین برد. هرچند یافته های ما نشان می دهد بلوک رسپتورهای D2

- Birnbaum, S.G., Yuan, P.X., Wang, M., Vijayraghavan, S., Bloom, A.K., Davis, D.J. and Arnsten, A.F.T. 2004. Protein kinase coveractivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. – *Science* 306: 882-884.
- Björklund, A. and Dunnett, S.B. 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. – *Trends Neurosci.* 35: 194-202.
- Bloch, B., Dumartin, B. and Bernard, V. 1999. In vivo regulation of intraneuronal trafficking of G protein-coupled receptors for neurotransmitters. – *Trends Pharmacol. Sci.* 20: 315-319.
- Bourdy, R. and Barrot, M. 2012. A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail. – *Trends Neurosci.* 35: 681-690.
- Cador, M., Robbins, T.W. and Everitt, B.J. 1989. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. – *Neurosci.* 30: 77-86.
- Childers, S.R., Sexton, T. and Roy, M.B. 1994. Effects of anandamide on cannabinoid receptors in rat brain membranes. – *Biochem. Pharmacol.* 47: 711-715.
- Damasio, A.R. 1994. *Descartes' error. emotion, reason and the human brain.* – New York (Grosset-/Putnam).
- Dash, P.K., Moore, A.N., Kobori, N. and Runyan, J.D. 2007. Molecular activity underlying working memory. – *Learn Mem.* 14: 554-563.
- Davis, M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. – *Annu. Rev. Neurosci.* 15: 353-375.
- Del Arco, A. and Mora, F. 2009. Neurotransmitters and prefrontal cortex–limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. – *J. Neural. Transm.* 116: 941-952.
- Eichenbaum, H. and Cohen, N.J. 2004. *From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain* (No. 35). – Oxford University Press on Demand. pp 600.
- Fadok, J.P., Dickerson, T.M. and Palmiter, R.D. 2009. Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning. – *J. Neurosci.* 29: 11089-11097.
- Fuster, J.M. 1989. *The prefrontal cortex.* – New York: Raven Press
- Fuster, J.M. 2001. Memory networks in the prefrontal cortex. – *Prog. Brain Res.* 122: 309-316.
- Fuster, J.M., Bauer, R.H. and Jervey, J.P. 1985. Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. – *Brain Res.* 330: 299-307.
- Fuster, J.M. and Jervey, J.P. 1982. Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. – *J. Neurosci.* 2: 361-375.
- Gaffan, D., Murray, E.A. and Fabre-Thorpe, M. 1993. Interaction of the amygdala with the frontal lobe in reward memory. – *Eur. J. Neurosci.* 5: 968-975.
- Gallagher, M. and Holland, P. 1994. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. – *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91: 11771-11776.
- Garcia R, Vouimba, RM, Baudry, M., and Thompson, R.F. 1999. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. – *Nature* 402: 294-296. Glicksteins, B. and Schmauss, C. 2001. Dopamine receptor functions: lessons from knockout mice. – *Pharmacol. Ther.* 91: 63-83.
- Greba, Q., Gifkins, A. and Kokkinidis, L. 2001. Inhibition of amygdaloid dopamine D 2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. – *Brain Res.* 899: 218-226.
- Greba, Q. and Kokkinidis, L. 2000. Peripheral and intra-amygdalar administration of the dopamine D₁ receptor antagonist SCH 23390 blocks fear-potentiated startle but not shock reactivity or the shock sensitization of acoustic startle. – *Behav. Neurosci.* 114: 262-72.
- Guarraci, F.A., Frohardt, R.J., Falls, W.A. and Kapp, B.S. 2000. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D1 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. – *Behav. Neurosci.* 114: 647-651.
- Guarraci, F.A., Frohardt, R.J. and Kapp, B.S. 1999. Amygdaloid D1 dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning. – *Brain Res.* 827: 28-40.
- Hikosaka, O. and Sakamoto, M. 1986. Cell activity in monkey caudate nucleus preceding saccadic eye movements. – *Exp. Brain Res.* 63:659-662.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M. and Usui, S., 1989. Functional properties of monkey caudate neurons. I. activities related to saccadic eye movements. – *J. Neurophysiol.* 61:780-798.
- Holstege, G., Georgiadis, J.R., Paans, A.M., Meiners, L.C., van der Graaf, F.H. and Reinders, A.S. 2003. Brain activation during human male ejaculation. – *J. Neurosci.* 23: 9185-9193.
- Honig, W.K. 1978. Studies of working memory in the Pigeon. In “cognitive processes in animal behavior”, SH. Hulse, H. Fowler and WK. Honig.
- Jackson, M.E. and Moghaddam, B. 2001. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. – *J. Neurosci.* 21: 676-681.
- Jiang, D. and Sibley, D. 1999. Regulation of D1 dopamine receptors with mutations of protein kinase phosphorylation sites: Attenuation of the rate of agonist-induced desensitization. – *Mol. Pharmacol.* 56: 675-683.
- Jin, L.Q., Goswami, S., Cai, G., Zhen, X. and Friedman, E. 2003. SKF83959 selectively regulates phosphatidylinositol-linked D1 dopamine receptors in rat brain. – *J. Neurochem.* 85: 378-386.
- Klein J., Winter C., Coquery N., Heinz A., Morgenstern R., Kupsch A., Juckel G. 2010. Lesion of the medial prefrontal cortex and the subthalamic nucleus selectively affect depression-like behavior in rats. – *Behav. Brain Res.* 213: 73-81.
- LeDoux, J. 1992. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. – *Curr. Opin. Neurobiol.* 2: 191-198.

- Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W., and Rakic, P.** 1991. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: Quantitative auto-radiographic analysis using [3H] raclopride, [3H] spiperone and [3H] SCH23390. – *Neurosci.* 40: 657-671.
- Malenka, R.C., Nestler, E.J. and Hyman, S. E.** 2009. Widely projecting systems: monoamines, acetylcholine, and orexin. Sydor A, Brown RY. *Molecular Neuropharmacology: a foundation for clinical neuro-science* (2nd ed.). – New York: McGraw-Hill Medical, 147-148.
- McDonald, A.J.** 1987. Organization of amygdaloid projections to the mediodorsal thalamus and prefrontal cortex: a fluorescence retrograde transport study in the rat. – *J. Comp. Neurol.* 262: 46-58.
- Miller, E.K., Li, L. and Desimone, R.** 1991. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. – *Science* 254: 1377-1379.
- Miller, E.K., Li, L. and Desimone, R.** 1993. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. – *J. Neurosci.* 13: 1460-1478.
- Milner, B.** 1964. Some effects of frontal lobectomy in man. In: Warren JM, Akert K, editors. *The frontal agranular cortex and behavior.* – McGraw-Hill, New York, pp313-34.
- Milner, B., Petrides, M. and Smith, M.L.** 1985. Frontal lobes and the temporal organization of memory. – *Hum. Neurobiol.* 4:137-42.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L. and Yim, C.Y.** 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. – *Prog. Neurobiol.* 14: 69-97.
- Mora, M., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-Garc, Y., Marcellino, B. and Fuxe, K.** 2010. Role of dopamine receptormechanisms in the amygdaloidmodulation of fear and anxiety: structural and functional analysis. – *Progress in Neurobiology.* 90 198-216.
- Nader, K. and LeDoux, J.** 1999. Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. – *Behav. Neurosci.* 113: 891
- Nechifor, M.** 2008. Magnesium in drug dependences. – *Magnes. Res.* 21: 5-15.
- Olton, D.S., Becker, J.T. and Handelmann, G.E.** 1979. Hippocampus, space, and memory. – *Behav. Brain Sci.* 2: 313-322.
- Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. and Robbins, T.W.** 1990. Planning and spatial work-ing memory following frontal lobe lesions in man. – *Neuropsychology* 28:1021-1034.
- Packard, M.G. and White, N.M.** 1990. Lesions of the caudate nucleus selective "reference memory" acquisition in the radial maze. – *Behav. Neural Biol.* 53: 39-50.
- Paxinos, G. and Watson, C.** 2007. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* 6th ed. – San Diego, CA: Academic Press.
- Phillips, A.G., Ahn, S. and Floresco, S.B.** 2004. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. – *J. Neurosci.* 24: 547-553.
- Pierce, K.L., Premont, R.T. and Lefkowitz, R.J.** 2002. Seven-transmembrane receptors. – *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3: 639-650.
- Runyan, J.D. and Dash, P.K.** 2005. Distinct prefrontal molecular mechanisms for information storage lasting seconds versus minutes. – *Learn. Mem.* 12: 232-238.
- Runyan, J.D., Moore, A.N. and Dash, P.K.** 2005. A role for prefrontal calcium-sensitive protein phosphatase and kinase activities in working memory. – *Learn. Mem.* 12: 103-110.
- Sherman, S.M. and Guillery, R.W.** 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. – *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biol. Sci.* 357: 1695-1708.
- Spinnler, H., Della, Sala, S., Bandera, R. and Baddeley, A.D.** 1988. Dementia, ageing and the structure of human memory. – *Cogn. Neuro. Psychol.* 5:193-211.
- Taylor, C.L., Latimer, M.P. and Winn, P.** 2003. Impaired delayed spatial win-shift behavior on the eight arm radial maze following excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in the 264 rat. – *Behav. Brain Res.* 147: 107-114.
- Williams, G.V. and Goldman-Rakic, P.S.** 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. – *Nature* 376:572-575.
- Zahrt, J., Taylor, J.R., Mathew, R.G. and Arnsten, A.F.** 1997. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. – *J. Neurosci.* 17: 8528-8535.
- Zeng, H., Chattarji, S., Barbarosie, M., Rondi-Reig, L., Philpot, B.D., Miyakawa, T., Bear, M.F. and Tonegawa S.** 2001. Forebrain specific calcineurin knockout selectively impairs bidirectional synaptic plasticity and working/episodic-like memory. – *Cell* 107: 617-629.

How to cite this article:

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

ولی‌زادگان، ف. و رحیمی‌تسیه، م. ۱۳۹۷. بررسی نقش رسپتورهای خانواده D1 و D2 دوپامین در هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بر حافظه کاری و مرجع. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۵: ۶۴-۵۳.