AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم‌پزشکی البرز، تابستان ۱۴۰۳، دوره ۱۳، شماره ۳، صفحه‌های ۲۰۳-۱۹۴
مقاله تحقیقی

نقش سیگنالینگ گابا در تغییرات حافظه فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۱/۱۸ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۵

بهاره توکلی‌فر[۱]
مرجان حسینی[۲]
هادی گودرزوند[۳]
سمیرا چوپانی[۴]
مهدی گودرزوند[۵،۶*]

۱. دانشیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۳. کارشناسی ارشد شیمی اسانس، سازمان ملی استاندارد، کرج، ایران
٤. کارشناس ارشد فیزیولوژی، انستیتوپاستور، تهران، ایران
۵. دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
٦. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز

* نویسنده مسئول:
دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی البرز
تلفن: +۹۸۲۶۳٤۱۹۸۳۰۲
+۹۸۹۱۲۵٦٤٤٦۲۰
ایمیل: m.godarzvand@abzums.ac.ir

چکیده

مقدمه: آلزایمر بیماری‌ای پیشرونده و همراه با از دست دادن خفیف حافظه است که به مرور منجر به از دست دادن توانایی انجام مکالمه و واکنش به محیط می‌شود. علیرغم نقش اثبات شده داروهای مورد استفاده علیه مسببین آشکار بیماری آلزایمر، همچنان دستیابی به درمانی موثر و مانا برای درمان بیماری آلزایمر ناممکن به نظر می‌رسد. بنابراین، بررسی زوایای مختلف سیگنالینگ سیستم گابا می‌تواند به عنوان یک هدف امیدوارکننده برای توسعه داروهای ضد آلزایمر معرفی گردد.

مـــواد و روش‌ها: برای القای مدل حیوانی آلزایمر، بتا – آمیلوئید به میـــزان ۵ µg/µl به صورت دو طرفه در ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ موش‌های نر نژاد ویستار تزریق شد، سپس با تزریق دو طرفه آگونیست (موسیمول) و آنتاگونیست گیرنده گابا–A (بیکوکولین) با دوز ۱۰۰ ng/µl/side به مدت ٤ روز در هر سمت هیپوکامپ درمان شدند. جهت بررسی حافظه فضایی حیوانات از پارامترهایی مانند مسافت طی شده توسط حیوانات، زمان رسیدن به سکوی پنهان و سرعت شنای حیوانات در تست آبی موریس استفاده گردید.

یافته‌ها: میزان مسافت طی شده و مدت زمان رسیدن به سکوی پنهان در تست آبی موریس به دنبال تزریق توکسین بتا آمیلوئید افزایش یافت و موسیمول میزان این اختلال حافظه را تشـــدید کرد. تزریق بیکوکولین نتوانست به شکل معنی‌داری تغییری در حافظه فضایی حیوانات ایجاد کند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه حـــاکی از اثر مخرب توکسین بتا آمیلوئید بر حافظه فضایی و همچنین نقش مخرب موسیمول، آگونیست گابا–A، در بازیابی و تثبیت حافظه دارد.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر؛ گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا)؛ حافظه فضایی؛ بتا – آمیلوئید

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

مقدمه

بیماری آلزایمر بخش‌هایی از مغز را درگیر می‌کند که در ارتباط با تفکر، حافظه و زبان می‌باشند و همین امر می‌تواند به طور جدی بر توانایی فرد در انجام فعالیت‌های روزانه تأثیر بگذارد. در حال حاضر بیش از ۵۵ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند و تا سال ۲۰۳۰ ایـــن تعداد به بیش از ۷۸ میلیون نفر افزایش خواهد یافت. براساس اعلام انجمن آلزایمر ایران در حال حاضر بیش از یک میلیون نفر در کشور مبتلا به دمانس (انواع مشکلات شناختی و زوال عقل) هستند که ۷۰ درصد آن را آلزایمر (بیماری فراموشی) تشکیل می‌دهد. به‌گفته رئیس انجمن آلزایمر ایران، هر ۷دقیقه یک نفر به این بیماری مبتلا می‌شود. بروز آلزایمر در سن بالای ٦۵ سال شایع است و از آنجا که ایران سومین کشور دنیا با افزایش جمعیت سالمندی است، دور از تصور نخواهد بود که تعداد مبتلایان به این بیماری در سال‌های پیش رو به شکل چشمگیری افزایش خواهد یافت [۱]. با توجه به این مسائل، محققان بر مداخلات و اقدامات پیشگیرانه در کاهش روند ابتلا به دمانس و آلزایمر تأکید می‌کنند [۲-۵].

اختلال عملکرد سیناپسی می‌تواند به عنوان یک عامل مخرب در روند ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. دو نوع عمده سیناپس در سیستم عصبی مرکزی (CNS) وجود دارد که شامل سیناپس‌های گلوتاماترژیک و گاباارژیک بوده و به ترتیب خروجی‌های تحریکی و مهاری را ارائه می‌دهند. داده‌های فراوانی نشان‌دهنده اختلال در سیستم گلوتاماترژیک در طول پیشرفت بیماری است. با این حال، مطالعات متعددی از این ایده حمایت می‌کنند که شبکه عصبی عمده‌ی مختل شده که زمینه‌ساز ایجاد بیماری بوده تغییرات سیستم گاباارژیک می‌باشد[۶]. بنابراین انتظار داریم که عملکرد این سیستم در روند ایجاد بیماری آلزایمر یا نقش اصلی را بازی کند یا به عنوان یک پاسخ جبرانی به سمیت تحریک‌پذیری ایجاد شده، به شکل‌گیری و پیشرفت بیماری آلزایمر کمک کند [۲]. اسید گابا آمینو بوتیریک اسید یا به اختصار GABA مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری سیستم عصبی مرکزی در بدن محسوب می‌گردد. گابا اثرات خود را از طریق گیرنده‌های مختلفی اعمال می‌کند. گیرنده‌های گابا دو نوع می‌باشند: گیرنده‌های متابوتروپیک و یونوتروپیک. گیرنده‌های متابوتروپیک یا گابا–B از طریق جفت شدن با پروتئین‌های G و کاهش ورود یون کلسیم، افزایش خروج یون پتاسیم و یا کاهش سطح آدنوزین منوفسفات حلقوی از سلول اعمال اثر می‌کنند. گیرنده‌های یونوتروپیک یـــا گابا–A در واقع کانال‌های یونی وابسته به لیگاند می‌باشند [۷]. در کنار سیستم گاباارژیکی، به اثبات رسیده است که فعالیت نورون‌های ترشح کننده استیل کولین (یا در اصطلاح سیستم کولینرژیک مرکزی) نقش مهمی در ایـــجاد و در مرحله بعد پردازش یادگیری و حافظه دارند. از طرفی، سیستم کولینرژیک در آمیگدال و هیپوکامپ به عنوان اصلی‌ترین مراکز شکل‌گیری و پردازش حافظه و یادگیری، به عنوان یکی از عمده‌ترین مراکز افکتور برای تخلیه نورون‌های گاباارژیکی محسوب می‌شوند که نشان‌دهنده نقش تعدیلی سیستم گاباارژیکی در فرایند یادگیری و حافظه می‌باشند. وجود نورون‌های گاباارژیک و اعمال مهار آن بر نورون‌های کولینرژیک که به صورت پیش‌سیناپسی روی غشای این نورون‌ها قرار دارند، می‌تواند با کاهش رهایش استیل کولین فرایندهای منتهی به تبدیل حافظه کوتاه مدت به بلند مدت را به شدت تضعیف کند[۵]. از طرف دیگر مطالعات دیگری معتقدند در نتیجه نقص سیگنالینگ گابا و وجود تحریک بیش از حد توسط سیستم گلوتامینرژیک، تخریب عصبی و اختلال در عملکردهای سطح بالاتر از عوارض نبود و نقص سیستم تعدیلی گاباارژیکی می‌باشد که یکی از نتایج آن اختلالات شناختی و عملکردی در آلزایمر است [۴]. در ایـــن مطالعه به منظور بررسی نوع مشارکت سیستم گاباارژیکی در روند بیماری آلزایمر به ترتیب از اگونیست و آنتاگونیست رسپتور گابا–A یعنی موسیمول و بیکوکولین استفاده نمودیم و با توجه به متناقص بودن نتایج حاصل از مطالعات گذشته و در دسترس، در این مطالعه برآن شدیم تا با استفاده از آگونیست و آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای گابا خود به بررسی تحریک و مهار سیستم گاباارژیک در روند بیماری آلزایمر بپردازیم

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی بر روی موش‌های صحرایی بالغ نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰–۲۵۰ گرم (خریداری شده از انستیتو پاستور) انجام شد. حیوانات پیش از شروع آزمایش به مدت دو هفته برای سازگاری با محیط در حیوانخانه دانشگاه نگهداری شدند و در طول این مدت و همچنین در طول آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. همه مراحل تحقیق مبتنی بر دستورالعمل رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی البرز انجام پذیرفت. حیوانات به صورت تصادفی به ٤ گروه ٨ تایی تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل (DDW): گروه دریافت‌کننده آب مقطر به میزان ۱ µl به عنوان حلال داروی بتا آمیلوئید.
۲. گروه دریافت‌کننده محلول بتا آمیلوئید با غلظت ۱۰ µg (۵ µg/µl) جهت القای مدل حیوانی بیماری آلزایمر.
۳. گروه دریافت‌کننده DMSO ٤ درصد به میزان ۱ µl به عنوان حلال آگونیست و آنتاگونیست گابا- A.
٤. گروه دریافت‌کننده بیکوکولین+ DMSO (آنتاگونیست گابا- A) با دوز ۱۰۰ ng/µl/side [۸].
۵. گروه دریافت‌کننده موسیمول+ DMSO (آگونیست گابا- A) با دوز ۱۰۰ ng/µl/side [۹].

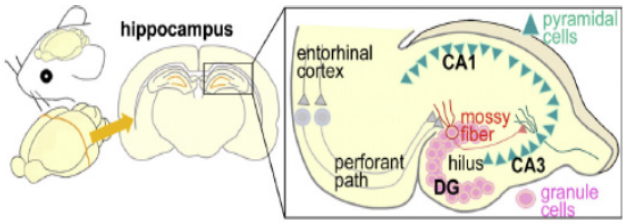
بتا آمیلوئید (Fragment ۲۵-۳۵) و داروهای بیکوکولین به عنوان آنتاگونیست و موسیمول به عنوان آگونیست گیرنده گابا-A همگی از شرکت سیگما خریداری شدند. به منظور القای آلزایمر، بتا آمیلوئید به صورت دو طرفه در ناحیه ژیروس دندانه هیپوکامپ تزریق شد (به مدت ۵ روز) و بعد از اطمینان از ابتلای حیوانات به آلزایمر، درمان دارویی با آگونیست و آنتاگونیست گابا به مدت ٤ روز همراه با دوره Training موریس به صورت تزریق داخل هیپوکامپ و در همان محل تزریق بتا-آمیلوئید انجام گرفت.

القای آلزایمر توسط بتا آمیلوئید

در این تحقیق جهت القای مدل آلزایمر از فراگمان ۲۵-۳۵ بتا آمیلوئید استفاده شد. بعد از حل کردن در سالین، برای تشکیل فیبریل‌های بتا آمیلوئید که سمیت نورونی دارند محلول به دست آمده به مدت سه روز در ۳۷ درجه انکوبه شد.

حیوانات پس از توزین و آماده کردن وسایل جراحی توسط تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (۸۰mg/kg) بیهوش شدند. موش‌ها پس از وزن‌کشی با تزریق داخل صفاقی (Intraperitoneal) کلرال هیدرات ۸۰mg/kg بیهوش شدند. سپس محورهای دستگاه استریوتاکسی در سه جهت فضایی تنظیم و حیوان در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفت. موهای پشت سر حیوان با یک قیچی، کوتاه و پوست ناحیه توسط پنبه آغشته به الکل ۷۰٪ تمیز و سپس یک برش طولی ۱/۵ سانتیمتری در پوست جمجمه (از حد فاصل دو چشم تا برآمدگی استخوان پس سری) با استفاده از تیغ بیستوری ایجاد گردید. عضلات و بافت‌های روی جمجمه کاملاً برداشته و سطح استخوان تمیز و خشک تا محل درزها (برگما، لامبدا و ساجیتال) نمایان گردد. مختصات ژیروس دندانه‌دار بر اساس نقشه توپوگرافی اطلس پاکسینوس و واتسون نسبت به برگما تعیین و علامت‌گذاری شد. سپس سوراخی به قطر ۱/۵mm توسط مته دندانپزشکی در آن نقطه ایجاد گردید، پرده سخت شامه با نوک سوزن برداشته و آنگاه با تزریق مستقیم ۵ میکروگرم (۳ میکرولیتر) بتاآمیلوئید (Fragment ۲۵-۳۵) در سالین ۰/۹ درصد در ژیروس دندانه‌دار هیپوکمپ در هر طرف راست و چپ موش صحرایی، با سرعت یک میکرولیتر در دقیقه، القا شد (شکل ۱-۲). جهت اطمینان از فراهم نمودن زمان لازم برای انتشار بتا آمیلوئید سوزن تزریق برای مدت حدود ۵-٤ دقیقه دیگر در محل نگه داشته شد. پس از جراحی هر موش بطور انفرادی در قفس نگهداری شد. در این پژوهش از پروتکل ۵ روزه تزریق بتاآمیلوئید و ارزیابی حافظه استفاده شد.

پس از تزریق، محل را با بتادین شستشو داده و پس از بخیه کردن، حیوان را در قفسی تمیز و از قبل ضد عفونی شده با الکل قرار دادیم تا دوران بهبودی پس از جراحی را طی کند. در گروه کنترل به جای بتا آمیلوئید (جهت مقایسه و تائید ایجاد آلزایمر) حجم برابری از آب مقطر تزریق شد.



شکل ۱: محل تزریق بتا- آمیلوئید در ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ با فلش نشان داده شده است.

جهت تأیید القای آلزایمر، بعد از هفت روز ریکاوری مطالعه رفتاری (تست موریس واتر میز) برای تائید مدل‌سازی انجام شد.

بعد از این زمان موش‌ها از دو جهت ارزیابی شدند:

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

بررسی یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس (Morris water maze)

اساس این روش بر این پایه استوار است که حیوانات استراتژی مناسبی را برای جستجوی محیط خود و فرار از خطر (در این مورد آب) پیدا کرده که طی آن با حداقل تلاش به نتیجه مطلوب برسند. زمان سپری شده و مسافت طی شده جهت یافتن سکوی مخفی توسط حیوان بررسی می‌شود [۱۰].

مازآبی موریس حوضچه‌ای گرد وسیاه با قطر ۱۳۶ cm و ارتفاع ۶۰ cm بود که تا ارتفاع ۲۵ cm با آب ۲۰ ±۱° C پر می‌شد. ماز در اتاقی قرار دارد که در اطراف آن علایم و نشانه‌های خارج مازی (مثل ساعت، پنجره، پوستر، قفسه و چراغ) وجود دارد و از نظر جغرافیایی بطور فرضی به چهار ربع دایره با فواصل برابر از هم تقسیم می‌شود. یک سکوی گرد از جنس پلکسی گلاس به قطر ۱۰ cm در مرکز یکی از ربع‌ها دایره و یک سانتیمتر زیر سطح آب قرار می‌گیرد. یک دیود ساطع کننده نور مادون قرمز که توسط یک نوار کشی به پشت حیوان وصل می‌شود و یک دوربین ویدیویی که در بالای حوضچه نصب شده نور مادون قرمز را ردیابی می‌کند. در نهایت، سیگنالها به کامپیوتر منتقل و توسط سیستم نرم‌افزاری تحلیل می‌گردد.

آموزش حیوانات

در آزمایش‌های سکوی پنهان (Hidden Platform) هر موش به مدت چهار روز و در هر روز یک بلوک و در هر بلوک چهار بار تحت آموزش قرار می‌گیرد. در هر بلوک حیوان چهار بار و فقط یکبار، از هریک از جهات (شمال، جنوب، شرق وغرب) که بطور تصادفی توسط کامپیوتر تعیین می‌گردد، رها می‌شود. در هر بار ۹۰ ثانیه به موش فرصت داده می‌شود تا محل سکو را پیدا کند، در غیر این صورت به روی سکو راهنمایی می‌گردد و در هر صورت ۳۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می‌شود تا بر روی سکو بماند و محیط اطراف را بررسی نماید.

بررسی سلامت سیستم حسی- حرکتی

در روز پنجم آزمایش سکو با کاغذ آلومینیومی پوشانده وتقریباً یک سانتیمتر بالاتر از سطح آب قرار می‌گیرد تا کاملاً قابل رؤیت باشد. بوسیله این آزمایش، که سکوی آشکار (Visible Platform) نامیده می‌شود، اگر حیوان قادر به یافتن سکو باشد سلامت سیستم بینایی-حرکتی حیوان تایید می‌گردد. هر روز پس از اتمام آزمایشات، حیوانات خشک و به قفس منتقل می‌شوند.

پارامترهای مسافت طی شده توسط حیوان برای رسیدن به سکو و تاخیر زمانی در رسیدن به سکو شاخص‌هایی از یادگیری و حافظه فضایی محسوب می‌شوند. همچنین سرعت شنای حیوان نیز شاخصی از سلامتی سیستم حسی- حرکتی حیوان می‌باشد.

روش‌های آماری

پس از بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از نرم‌افزار Prism ۸ جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. از آزمون ANOVA یک طرفه با تست تعقیبی Tukey برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

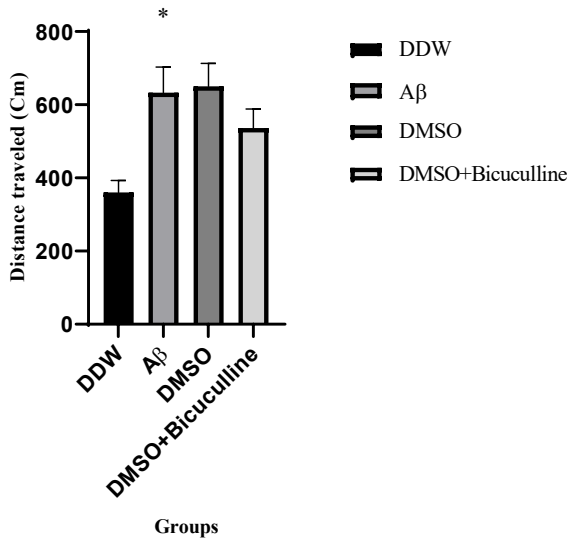
آزمون سنجش یادگیری- حافظه (Morris water maze) به دنبال تزریق آنتاگونیست گابا-A (بیکوکولین)

با کمک دستگاه ماز آبی موریس (Morris water maze) نشان داده شد که مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان توسط موش‌های دریافت‌کننده بتاآمیلوئید در مقایسه با گروه کنترل دریافت‌کننده آب مقطر به طور معنی‌داری افزایش یافته است که نشانه القای مدل آلزایمر در حیوانات می باشد. هرچند این شاخص در گروه‌های دریافت کننده آنتاگونیست افزایش معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

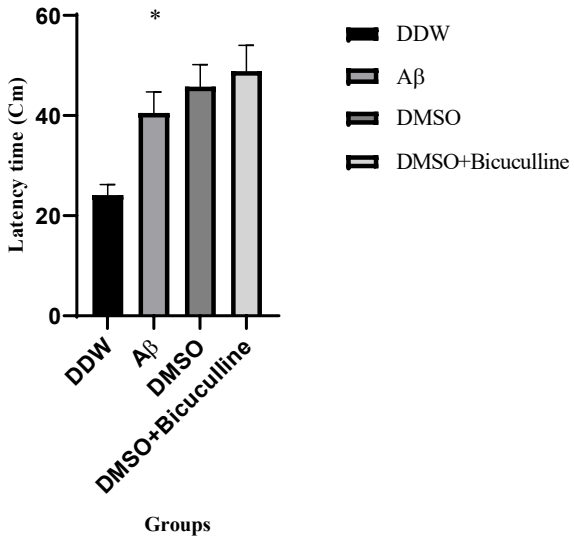
از سوی دیگر مشاهده کردیم که زمان رسیدن به سکوی پنهان در گروه‌های دریافت‌کننده آنتاگونیست گابا، در مقایسه با گروه آلزایمری و کنترل نیز افزایش معنی‌داری ندارد. (نمودار ۲). شاخص دیگری که در این آزمون مورد ارزیابی قرار گرفت، سرعت شنای حیوانات بود. در این بررسی مشخص شد که سرعت شنای حیوان برای رسیدن به سکو تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نمی‌دهد (نمودار ۳).

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

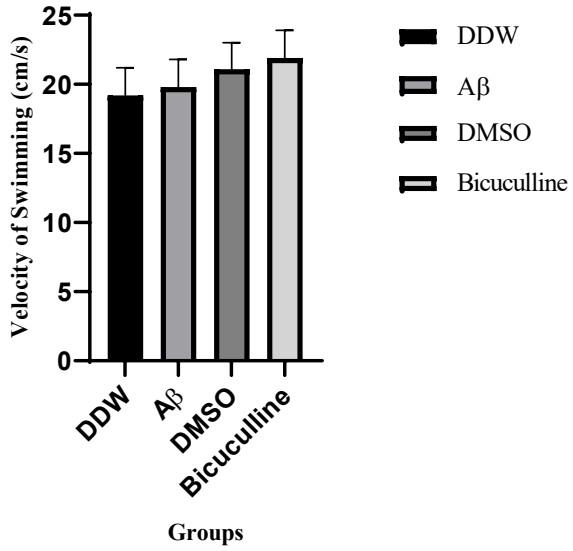
[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]



نمودار ۱: تاثیر بیکوکولین در غلظت ۱۰۰ng/µl بر مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان بر حسب سانتی‌متر که اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. P< ۰/۰۵ : * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده Aβ با گروه DDW (کنترل) که نشانه القای مدل آلزایمر در حیوانات می‌باشد.



نمودار ۲: تاثیر بیکوکولین در غلظت ۱۰۰ng/µl بر زمان رسیدن به سکوی پنهان بر حسب ثانیه که اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. P< ۰/۰۵:* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده Aβ با گروه DDW (کنترل) که نشانه القای مدل آلزایمر در حیوانات می‌باشد.



نمودار ۳: تاثیر بیکوکولین در غلظت ۱۰۰ng/µl بر سرعت شنای حیوان برای رسیدن به سکو (cm/s) که اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

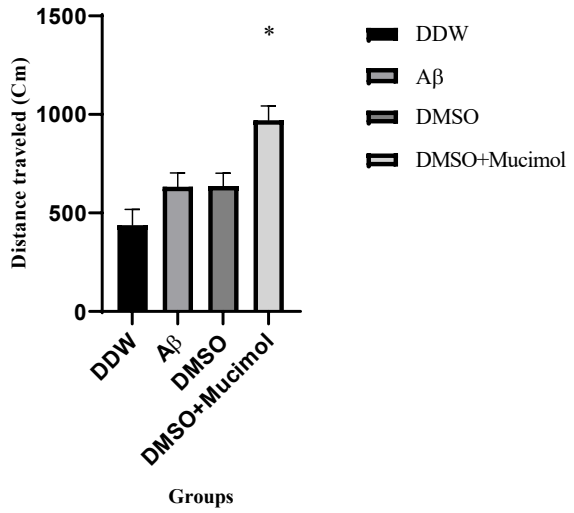
آزمون سنجش یادگیری- حافظه (Morris water maze) **به دنبال تزریق آگونیست گابا-A (موسیمول)**

با استفاده از دستگاه ماز آبی موریس (Morris water maze) نشان داده شد که مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان توسط موش‌های دریافت‌کننده بتاآمیلوئید در مقایسه با گروه کنترل دریافت‌کننده آب مقطر به طور معنی‌داری افزایش یافته است. این شاخص در گروه‌های دریافت‌کننده آگونیست گابا به طور معنی‌داری افزایش یافت (نمودار ٤).

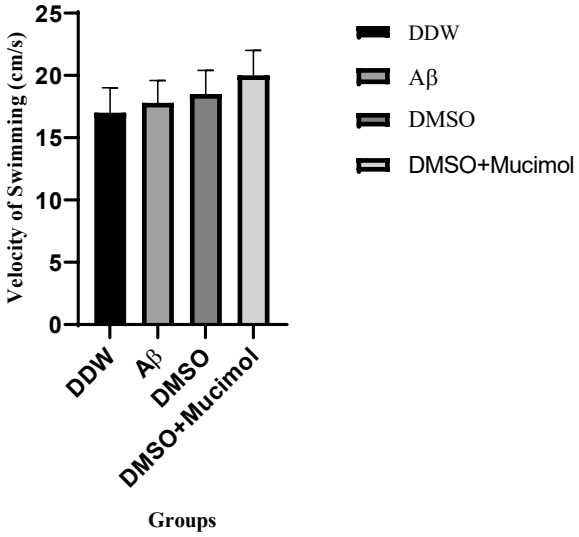
در ایـــن مطالعه مشاهده کردیم که که زمان رسیدن به سکوی پنهان در گروه‌های دریافت‌کننده آگونیست گابا، در مقایسه با گروه آلزایمری و کنترل به صورت معنی‌دار افزایش یافت (نمودار ٥). شاخص دیگری که در ایـــن آزمون مورد ارزیابی قرار گرفت، سرعت شنای حیوانات بود. در این بررسی مشخص شد که سرعت شنای حیوان برای رسیدن به سکو تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نمی‌دهد (نمودار ٦).

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

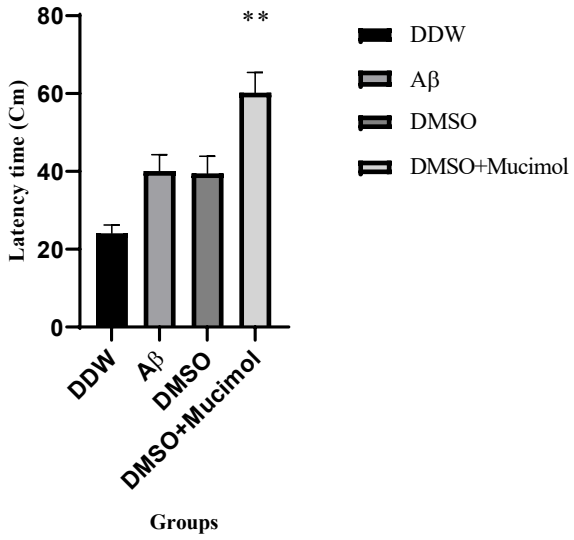
[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]



نمودار ٤: تاثیر موسیمول در غلظت ۱۰۰ng/µl بر مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان بر حسب سانتی‌متر. P< ۰/۰۵ : * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده موسیمول با گروه Aβ.



نمودار ٦: تاثیر موسیمول در غلظت ۱۰۰ng/µl بر سرعت شنای حیوان برای رسیدن به سکو (cm/s) که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار ٥: تاثیر موسیمول در غلظت ۱۰۰ng/µl بر تاخیر زمان رسیدن به سکوی پنهان بر حسب ثانیه. P< ۰/۰۱ : ** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده موسیمول با گروه Aβ.

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال عقل می‌باشد. آلزایمر یک بیماری پیشرونده است که با از دست دادن خفیف حافظه شروع شده و به مرور زمان منجر به از دست دادن توانایی انجام مکالمه و حتی واکنش به محیط می‌شود. افزایش بیان پروتئین‌های تائو (از جمله عوامل تثبیت کننده میکروتوبول‌ها در سلول) در داخل نورون‌ها و همینطور تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در خارج از نورون شرایط را برای بروز و پیشرفت بیماری‌های مرتبط به زوال عقل مانند آلزایمر و پارکینسون محیا خواهد کرد. پیشرفت بیماری آلزایمر همراه با اختلالات رفتاری و شناختی، از جمله از دست رفتن تدریجی حافظه به خصوص حافظه فضایی و عدم توانایی در جهت‌یابی می‌باشد[۱،۱۱-۱۳]. درگیری سیستم‌های سیناپسی و نوروترانسمیترهای متعددی از جمله گابا، گلوتامات و استیل کولین در ایجاد و پیشبرد روند بیماری آلزایمر محرز شده است. با این حال به دلیل پراکنش بسیار زیاد در مناطق مختلف مغزی و نخاعی و از همه مهمتر، جایگیری رسپتورهای متعدد این میانجی‌ها در موقعیت‌های متفاوت (پیش و پس سیناپسی)، نتیجه‌گیری واحد و مشخصی را در مورد نوع مشارکت آن‌ها در پاتولوژی آلزایمر بسیار دشوار کرده است[۱۴]. در مطالعه‌ای که توسط این تیم به موازات بررسی حاضر انجام گرفت، به بررسی اثر آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید- ۱ بر میزان بیان ژن TAU و حافظه فضائی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

پرداخته شد. اگرچه بسیاری از آگونیست‌های درون‌زاد برای گیرنده‌های کانابینوئید (اندوکانابینوئیدها) توصیف شده‌اند، عملکرد شناخته شده‌ای برای این مولکول‌ها (که مشتق‌شده از چربی هستند) به‌عنوان لیگاند درون‌زاد گیرنده‌های کانابینوئید وجود ندارد. گیرنده‌های کانابینوئید در موقعیت‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مختلفی در بدن به ایفای نقش می‌پردازند، از جمله تنظیم خلق و خو، اشتها، احساس درد، تون پایه ماهیچه صاف عروقی و غیر عروقی و عملکرد سیستم ایمنی. التهاب عصبی، که ابتدا به صورت فعال شدن بیش از حد میکروگلیال‌ها آشکار می‌شود، همین موضوع یک ویژگی برجسته در بیماری آلزایمر محسوب می‌گردد که به آسیب سلولی منجر خواهد شد. در این مطالعه در نهایت مشخص شد که تجویز آنتاگونیست کانابینوئید سبب تخریب حافظه فضائی و افزایش بیان ژن تائو می‌گردد. هر چند که تحقیقات بیشتری در این زمینه خصوصا با حضور آگونیست کانابینوئیدها (در این مطالعه مشکل در تهیه آن وجود داشت) توصیه می‌گردد.

اما، در این مطالعه به بررسی نقش رسپتور گابا–A در روند بیماری آلزایمر پرداختیم. ما در این مطالعه مشاهده کردیم که تزریق آگونیست رسپتورهای گابا–A با دوز ۱۰۰ng/µl به صورت دوطرفه در ناحیه ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ موش‌های مبتلا به آلزایمر منجر به تشدید روند بیماری خواهد شد. این در حالی است که آنتاگونیست گابا در بررسی ما نتوانست تاثیر معنی‌داری در روند بیماری آلزایمر برجای گذارد.

گابا انتقال دهنده عصبی بازدارنده اصلی در مغز انسان است و در تعدیل فعالیت‌های کولینرژیک و گلوتاماترژیک در نئوکورتکس و هیپوکامپ (مناطقی که به شدت در بیماری آلزایمر تحت تاثیر قرار می‌گیرند) حضور فعال دارد[۱۵]. گابا در تمایز و بلوغ سلول‌های عصبی در طی تکامل و همینطور فرایند نوروژنز در هیپوکامپ بالغ، که در فرایندهایی مانند شکل‌گیری حافظه و یادگیری دخیل هستند، نقش کلیدی ایفا می‌کند. از طرف دیگر می‌دانیم که هر دو نوع رسپتورهای گابا (A و B)، توزیع گسترده‌ای در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی دارند، این شکل توزیع پراکنده و همینطور ناهمگنی ساختار مولکولی گیرنده‌های گابا فرصت‌های زیادی را برای این سیستم نوروترانسمیتری به منظور دستکاری همه جانبه فعالیت‌های شبکه های کولینرژیک و گلوتاماترژیک در مغز (به ویژه در طی آلزایمر) فراهم می‌کند. به عنوان مثال برخی مطالعات نشان داده‌اند استفاده از آنتاگونیست‌های غیر اختصاصی گابا در نهایت منجر به کاهش از دست دادن نورونی و پیشگیری از اختلال فرایندهای شناختی موش‌های مسن می‌گردد [۱۵،۱۶].

سیگنال‌دهی گاباارژیک مغز در طی بیماری آلزایمر به شدت تغییر می‌کند. علاوه بر این، دامنه جریان گابا با پیری طبیعی به شکل خود به خود و فیزیولوژیک کاهش می‌یابد و بنابراین کاهش جریان گابا در مغز طی بیماری آلزایمر وابسته به سن است. این مطلب با یافته‌های گذشته که عنوان می‌کردند سیگنالینگ گابا همزمان با افزایش سن تغییر بارزی ندارند، در تضاد است. در مورد بیماری آلزایمر، در حقیقت کاهش جریان گابا در تمام سنین رخ خواهد داد. با این وجود، کاهش اعمال اثر گابا در بیماران جوانتر نسبت به گروه کنترل به شکل قابل ملاحظه‌ای بارزتر می‌باشد که این نتیجه با آتروفی بیشتر قشر مغز و اختلال بیشتر در عملکردهای شناختی و حافظه در بیمارانی که در سنین پایینتر به آلزایمر مبتلا می‌شوند در مقایسه با بیماران مسن‌تر، مطابقت دارد [۱۷].

طبق نتایج حاصل از این مطالعات فعالیت سیستم گاباارژیک می‌تواند موجب سرکوب و مهار رهایش استیل کولین از نورون‌های کولینرژیک گردد، با بررسی دقیق‌تر در مورد نورون‌های کولینرژیک نواحی درگیر در حافظه و یادگیری مشخص شد که گیرنده‌های گابا در غشای جسم سلولی نورون‌های کولینرژیک حضور دارند و از طریق کاهش رهایش استیل کولین (میانجی مسئول اعمال شناختی) اعمال اثر می‌کنند. این تحقیقات مدعی هستند که گابا با افزایش هدایت کانال‌های پتاسیمی و نیز از طریق کاهش ساخت cAMP در نهایت هم رهایش و هم سنتز استیل کولین را تحت تاثیر قرار می‌دهند و بنابراین با مهار مسیرهای داخل سلولی منتج به رهایش استیل کولین، فرایندهای منتهی به ایجاد حافظه بلند مدت را تحت تاثیر قرار داده و تضعیف کنند[۵،۱۴]. ایـــن نتیجه در راستای مطالعه ما می‌باشد. در یک مطالعه آمده است که بهبود حافظه ناشی از فیزوستیگمین (مهار کننده استیل کولین استراز) می‌تواند توسط موسیمول مختل شود [۱۸]. اگونیست گیرنده گابا–B، باکلوفن، نیزبا روشی مشابه بهبود حافظه ناشی از فیزوستیگمین را کاهش داد. داده‌های ارائه شده توسط دیگران نشان می دهد که باکلوفن می‌تواند آزادسازی استیل کولین را در مغز موش‌ها مهار کند یا ریتم تتا هیپوکامپ را مختل کند [۱۹].

از سوی دیگر در مطالعات دیگری این نتیجه حاصل شده است که فعالیت سیستم گاباارژیکی لزوما به معنی سرکوب محتوای کولینرژیکی نمی‌باشد. برای نمونه در مطالعه‌ای اینطور آمده است که گیرنده‌های گابا

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

علاوه بر نورون‌های کولینرژیکی می‌توانند در موقعیت پیش‌سیناپسی در نورون‌های سیستم گلوتامینرژیکی (به ویژه در آمیگدال) قرار بگیرند و با کاهش رهایش گلوتامات، میزان آزادسازی استیل کولین تحت تاثیر قرار خواهد گرفت [۱۴،۱۹].

نتیجه‌گیری:

میانجی مهاری اولیه موجود در بسیاری از نورون‌ها و فیبرهای آوران در هیپوکامپ گابا است. در مطالعه حاضر، آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا–A در ناحیه ژیروس دندانه هیپوکامپ به منظور بررسی نقش گیرنده گابا–A در فرایند حافظه و یادگیری تزریق شد و مشاهده کردیم تزریق آگونیست گابا–A، موسیمول، موجب پیشبرد نقص حافظه و یادگیری طی بیماری آلزایمر خواهد شد.

با توجه به متناقض بودن یافته‌های موجود در مورد شکل اثر سیستم گاباارژیکی، این موضوع کاملا مشخص است که به منظور دستیابی به نتیجه‌ای قابل قبول و قابل استناد در مورد نوع شرکت این سیستم در بیماری آلزایمر، نیاز به بررسی‌های دقیق مولکولی و رفتاری بیشتر و متنوع‌تری می‌باشد.

تقدیر و تشکر

کلیه نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی البرز جهت حمایت مالی در انجام این تحقیق، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

کلیه نویسندگان متعهد می‌شوند که هیچ گونه تعارض منافعی ندارند.

حمایت مالی

این تحقیق با حمایت مالی (با شماره P/92/115) معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی البرز انجام شد.

مشارکت نویسندگان

طراحی تحقیق: مهدی گودرزوند و بهاره توکلی‌فر. جمع‌آوری داده‌ها: هادی گودرزوند و سمیرا چوپانی. تحلیل و تفسیر داده‌ها: مرجان حسینی و مهدی گودرزوند. مدیریت تحقیق: مهدی گودرزوند.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

References

1. Fahanik-Babaei J, Sedighi M, Mehrabi S, et al. Preliminary report of Iranian Registry of Alzheimer's disease in Tehran province: A cross-sectional study in Iran. Health Science Reports 2022;5(6): e952.
2. Li Y, Sun H, Chen Z, et al. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease. Frontiers in aging neuroscience 2016;8: 31.
3. Carello-Collar G, Bellaver B, Ferreira PC, et al. The GABAergic system in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis. Molecular Psychiatry 2020;3:1-12.
4. Abbas G, Mahmood W, Kabir N. Recent progress on the role of GABAergic neurotransmission in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Reviews in the Neurosciences 2016;27(4): 449-55.
5. Záborszky L, Cullinan WE, Braun A. Afferents to basal forebrain cholinergic projection neurons: an update. The basal forebrain: Anatomy to function 1991: 43-100.
6. Xu Y, Zhao M, Han Y, Zhang H. GABAergic inhibitory interneuron deficits in Alzheimer's disease: implications for treatment. Frontiers in neuroscience 2020;14:660.
7. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology 2021;19(1): 1-15.
8. Frye CA, Qrareya A, Llaneza DC, Paris JJ. Central actions of 3α, 5α-THP involving NMDA and GABAA receptors regulate affective and sexual behavior of female rats. Frontiers in Behavioral Neuroscience 2020;14: 11.
9. Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S. Intrahippocampal injections of benzodiazepine and muscimol impair working memory but not reference memory of rats in the three-panel runway task. European journal of pharmacology 1992;219(2): 245-51.
10. Nunez J. Morris water maze experiment. JoVE (Journal of Visualized Experiments) 2008(19): e897.
11. Kolarova M, García-Sierra F, Bartos A, et al. Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. International journal of Alzheimer's disease 2012;2012.
12. Morishima-Kawashima M, Ihara Y. Alzheimer's disease: β-Amyloid protein and tau. Journal of neuroscience research 2002;70(3): 392-401.
13. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. Nature reviews Disease primers 2021;7(1): 33.
14. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease. International Journal of Molecular Sciences 2021;22(21): 11677.
15. Zhang W, Xiong B-R, Zhang L-Q, et al. The role of the GABAergic system in diseases of the central nervous system. Neuroscience 2021;470: 88-99.
16. Burjanadze MA, Dashniani MG, Solomonia RO, et al. Age-related changes in medial septal cholinergic and GABAergic projection neurons and hippocampal neurotransmitter receptors: relationship with memory impairment. Experimental Brain Research 2022;240(5): 1589-604.
17. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, et al. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. Journal of geriatric psychiatry and neurology 2007;20(1): 29-33.
18. Allen CN, Crawford IL. GABAergic agents on the medial septal nucleus affect hippocampal theta rhythm and acetylcholine utilization. Brain research 1984;322(2): 261-7.
19. Conway ME. Alzheimer's disease: Targeting the glutamatergic system. Biogerontology 2020;21(3): 257-74.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]

AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences

Alborz University of Medical Sciences Journal, Summer 2024, Vol. 13, No 3: 194-203 *Original Article*

GABA Signaling in Spatial Memory changes in Animal Model of Alzheimer's disease

Received: 06 Apr 2024 ; Accepted: 14 May 2024

Bahareh Tavakoli-far[1]
Marjan Hosseini[2]
Hadi Goudarzvand[3]
Samira Choopani[4]
Mahdi Goudarzvand[5, 6*]

1. Associate Professor of Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
2. Assistance Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
3. Master of Essential Chemistry, National Standard Organization, of Iran, Karaj, Iran
4. Master of Physiology, Pasteur Institute, Tehran, Iran
5. Associate Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
6. Non-communicable Diseases Research Centre, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

* Corresponding Author:
Associate Professor of Physiology,Faculty of Medicine, Alborz Universityof Medical Sciences, Karaj,Iran
Tel: +989125644620
+982634198302
Email: m.godarzvand@abzums.ac.ir

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive disease with mild memory loss that eventually leads to the loss of the ability to conduct conversation and react to the environment. Despite the proven role of the drugs used against the obvious causes of Alzheimer's disease, it still seems impossible to achieve an effective and permanent treatment for the treatment of Alzheimer's disease. So, investigating different angles of GABAergic system signaling can be introduced as a promising target for the development of anti-Alzheimer drugs.

Materials and Methods: To induce Alzheimer's disease, the β-amyloid toxin at a dose of 5µg/µl was injected bilaterally into the hippocampus of Wistar male rats, and the rats were then treated with bilateral injection of GABA-A receptor agonist (muscimol) and antagonist (bicuculline), at a dose of 100 ng/µl/side in the hippocampus for 4 days. To assess the spatial memory of the animals, the parameters of the distance traveled by the animals, latency time to reach the hidden platform, and velocity of the animals were analyzed in Morris water maze test.

Findings: The distance traveled and the latency time to reach the hidden platform increased in the Morris water test following the injection of beta-amyloid, and the muscimol increased the amount of this memory impairment. The injection of bicuculline could not significantly change the spatial memory of the animals.

Conclusion: The results of this study indicate the destructive effect of beta-amyloid toxin on spatial memory, as well as the destructive role of muscimol in memory consolidation and retrieval.

Keywords: Alzheimer's disease; GABA; Spatial memory; Beta-Amyloid

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.3.194]