

هیپوکامپ، یادگیری و حافظه

عبدالرسول خلفی

کارشناسی ارشد بیوشیمی

دبیر زیست‌شناسی ناحیه یک کرمانشاه

مقدمه

تاکنون تعاریف متعددی از یادگیری و حافظه ارائه شده است که اکثر آن‌ها یادگیری را به‌عنوان پدیده‌ای روان‌شناختی و رفتاری معرفی می‌کنند. در صورتی که می‌توان یادگیری را به‌عنوان تغییری در انتقالات سیناپسی نیز معرفی کرد. طبق یک تعریف، یادگیری عبارت است از فرایند تغییرات سازشی در رفتار فرد که بر اثر کسب تجربه صورت می‌گیرد. در تعریف دیگری گفته شده است که یادگیری عبارت است از فراگیری و اکتساب دانش درباره محیط اطراف و حافظه نیز عبارت است از حفظ و انبار کردن دانش مذکور. به‌طور کلی هرگاه موجود زنده‌ای کاری انجام دهد که قبلاً انجام نمی‌داد، می‌گوییم یادگیری رخ داده است. یادگیری و حافظه با یکدیگر ارتباط تنگاتنگی دارند. به‌عبارتی آنچه یاد گرفته می‌شود باید حفظ و انبار شود تا بعداً به کار آید. در غیر این صورت زندگی ما متشکل از تجربه‌های گذرای می‌شد که هیچ‌گونه پیوندی بین آن‌ها وجود نداشت.

کلیدواژه‌ها: مغز انسان، نوروترانسمیترها، گلوتامات.

نقش هیپوکامپ در ذخیره حافظه

هیپوکامپ داخلی‌ترین بخش کورتکس لوب گیجگاهی است که به‌سمت پایین مغز و سپس به‌سمت سطح زیرین بطن‌های طرفی امتداد می‌یابد. هنگامی که هر دو سیستم هیپوکامپ برای درمان صرع در بیماران مبتلا برداشته می‌شود، این فرایند تأثیری بر حافظه ثابت شده قبل از جراحی ندارد. به‌رحال پس از جراحی، افراد فوق‌الذکر ظرفیت اندکی برای ثبت حافظه کلامی و انواع سمبولیک آن در حالات مزمن و حتی کوتاه‌مدت (برای گذشت زمانی طولانی‌تر از چند دقیقه) را داشتند و بنابراین این افراد قادر به تثبیت و تشکیل حافظه بلندمدت در خصوص انواعی از اطلاعات که برپایه آگاهی و بینش‌اند را نخواهند داشت که این حالت را فراموشی بعدی گویند.

چرا هیپوکامپ برای کمک به تثبیت حافظه جدید مهم است؟ هیپوکامپ یکی از مسیرهای بسیار مهم بازدهی مناطق مسئول پاداش و تنبیه سیستم لیمبیک است. این مناطق در بسیاری از نواحی قاعده‌ای مغز یافت شده و تغذیه‌کننده هیپوکامپ‌اند. به شکل اختصاصی، هیپوکامپ و دیگر اجزای سیستم لیمبیک وظیفه دارند که ادراک و افکاری را که براساس پاداش و تنبیه در حد کافی و دارای اهمیت هستند را به حافظه بسپارند یا حذف کنند.

تخریب در بخش‌های دیگر لوب گیجگاهی مجاور هیپوکامپ خصوصاً آمیگدال با کاهش قدرت و توانایی ذخیره خاطرات و حافظه همراه است و این روند ممکن است ناشی از دو عامل باشد:

- پیوستگی اجزای دیگر لوب گیجگاهی با هیپوکامپ و بنابراین اختلال به‌طور معمول در روند تثبیت حافظه پدید می‌آید.
- در حقیقت منطقه ورنیکس که گسترده‌ترین مکان اعمال ذهنی مغز است در لوب گیجگاهی مستقر است. علت اینکه تخریب و آسیب منطقه ورنیکس بر ذخیره حافظه تأثیر گذار است احتمالاً ناشی از آن

است که تحکیم و تقویت حافظه مستلزم تجزیه یاد و خاطره‌ای است که می‌تواند به همراه دیگر خاطره‌های مشابه به خود (هم نوع) ذخیره و نگهداری شود.

هیپوکامپ

ناحیه هیپوکامپ به‌علت شباهت آن به اسبک ماهی (*hippocampus*)، این‌گونه نامیده شده و ساختار آن در مقایسه با سایر قسمت‌های مغز، با دقت بیشتری بررسی شده است. ساختار بسیار منظم آن بررسی‌های دقیق آناتومیک و فیزیولوژیک را امکان‌پذیر ساخته است و اطلاعات نسبتاً زیادی در مورد ارتباطات تشریحی و خصوصیات الکتروفیزیولوژیک **نورون‌های** آن در دسترس است. با توجه به دخالت هیپوکامپ در فعالیت‌های شناختی و هیجانی و ارتباط آن با بیماری‌های رایج عصبی، تحقیقات وسیعی در رابطه با هیپوکامپ صورت می‌پذیرد. تحقیقات نوروفیزیولوژیک نقش کلیدی برای هیپوکامپ در برخی انواع یادگیری و حافظه نشان داده‌اند. علی‌رغم کمی اطلاعات موجود در ارتباط با چگونگی پردازش اطلاعات در هیپوکامپ به‌نظر می‌رسد که این ناحیه از مغز برای ذخیره اطلاعات خاص نوع آگاهانه آن ضروری است. شاهد این مدعا فرد بیماری است که به‌علت ابتلا به حملات مکرر صرعی، متحمل جراحی شد که در آن لوب گیجگاهی بیمار را که در بردارنده هیپوکامپ نیز است، برداشتند. بعد از جراحی ضریب هوشی وی بالاتر از عادی باقی ماند ولی فراموشی خاص تحت عنوان فراموشی بعدی^۱ در وی به‌وجود آمد که سبب می‌شد نتواند برخی اطلاعات مربوط به فعالیت‌های حرکتی را ذخیره کند. این فرد می‌توانست با نقصان اندکی وقایعی را که قبل از برداشتن هیپوکامپ ذخیره کرده بود یادآوری کند. تحقیقات الکتروفیزیولوژیک به‌تدریج دریچه‌هایی را برای پیگیری و تبیین چگونگی عملکرد

هیپوکامپ و پردازش اطلاعات در آن گشوده‌اند و توانسته‌اند برخی فعالیت‌های رفتاری را با تغییرات نورون‌ها در هیپوکامپ منطبق سازند. ثبت خارج سلولی از هیپوکامپ، دخالت آن را در پردازش اطلاعات مربوط به الگوهای رفتاری پیچیده همچون یادگیری نشان داده است. تحقیق در میمون‌ها نشان داده است که برخی نورون‌های هیپوکامپ به یک چهرهٔ معین پاسخ می‌دهند. در موش صحرایی برخی نورون‌های هرمی هیپوکامپ به موقعیت‌های فضایی خاص پاسخ می‌دهند و از این جهت سلول مکانی^۲ نامیده شده‌اند. ثبت درون سلولی از نورون‌های هیپوکامپ در مقاطع جداشده، بسیاری از خصوصیات نوروبیولوژیک این سلول‌ها را مشخص کرده است. برخی از سیناپس‌های هیپوکامپ قابلیت تغییر عملکرد و دوام‌بخشیدن به آن در طول زمان را دارند که در واقع انعطاف‌پذیری^۳ این نورون‌ها را نشان می‌دهد و نمونه‌های بارز آن پیدایش تقویت طولانی‌مدت^۴ در این سیناپس‌هاست.



شکل ۱. مقایسهٔ یک اسبک ماهی و هیپوکامپ

به‌نظر می‌رسد این تغییرات سیناپسی ماندگار در برخی از انواع حافظه و یادگیری دخالت دارند. آسیب به هیپوکامپ می‌تواند نتایج کلینیکی بارزی را به‌وجود آورد. به‌عنوان مثال در بیماری آلزایمر، تغییرات انحطاطی^۵ در نورون‌های هیپوکامپ به‌وجود می‌آید. به‌علاوه نورون‌ها و اصولاً شبکه‌های هیپوکامپ مستعد تخلیه‌های تشنجی^۶ هستند و در پیدایش صرع لوب گیجگاهی دخالت دارند. بنابراین، تحقیق در مورد هیپوکامپ، چشم‌انداز روشن‌تری را از برای شناخت کارکرد سیستم عصبی در شرایط عملی و پاتولوژیک و تلاش برای درمان برخی بیماری‌های رایج عصبی گشوده است.

بررسی تشریحی هیپوکامپ

هیپوکامپ ساختاری استوانه‌ای شکل است که محور طولی آن نیم‌دایره‌ای را در اطراف تالاموس تشکیل می‌دهد. جایگاه هیپوکامپ در ارتباط با سایر قسمت‌های مغز و تا حدودی ساختار داخلی آن، تنوع بارزی را در بین گونه‌های مختلف نشان می‌دهد.

هیپوکامپ را می‌توان به چهار ناحیهٔ اصلی تقسیم بندی کرد که عبارت‌اند از: CA1-CA4. تقسیم‌بندی دیگری توسط کخال، هیپوکامپ را به دو ناحیه فوقانی و تحتانی طبقه‌بندی می‌کند. شکنج دندانهای^۷، تودهٔ ریسهای^۸ و قشرانتورینال^۹ را مجموعاً تشکیلات هیپوکامپ یا نواحی هیپوکامپ می‌نامند. نواحی CA3 و CA4 قسمت اعظم هیپوکامپ اصلی را تشکیل می‌دهند. در

برخی گونه‌ها بسیار کوچک است که معمولاً نادیده گرفته می‌شود. هیپوکامپ و شکنج دندانهای، کورتکسی سه لایه‌ای هستند. لایه‌های اصلی هیپوکامپ عبارت‌اند از: لایه چندشکلی^{۱۰}، لایه هرمی^{۱۱} و لایه مولکولی^{۱۲}.

شکنج دندانهای متشکل است از لایهٔ چندشکلی، یک لایهٔ گرانولی^{۱۳} و لایهٔ مولکولی است. که لایهٔ مولکولی شکنج دندانهای در امتداد لایهٔ مولکولی هیپوکامپ قرار می‌گیرد.



شکل ۲. جایگاه هیپوکامپ در مغز انسان

نوروترانسمیترهای هیپوکامپ

انواع مختلف نوروترانسمیترها و نورومدولاتورها در هیپوکامپ وجود دارند که مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از:

۱. آمینواسیدهای تحریکی، شامل گلوتمات و آسپاراتات که از طریق گیرنده‌های (NMDA(N-methyl-D-aspartate) و گیرنده‌های non-NMDA اثر خود را اعمال می‌کنند. این گیرنده‌ها در هیپوکامپ پراکنده‌اند و تحت شرایط فیزیولوژیک مختلفی فعال می‌شوند. گیرنده‌های گلوتماتی NMDA در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ که احتمالاً به پدیدهٔ انبار کردن حافظه در مغز مربوط می‌شود، نقش دارند. مشخص‌ترین فرم شکل‌پذیری سیناپسی پدیدهٔ تقویت درازمدت است که با افزایش پایدار و نسبتاً طولانی مدت اندازه پاسخ پس سیناپسی در مجموعه‌ای از فیبرهای آوران، بعد از تحریک کزازی آن‌ها ایجاد می‌شود. با فعال شدن گیرنده‌های NMDA کانال‌های کلسیمی متصل به آن‌ها باز می‌شود و نفوذپذیری غشای پس‌سیناپسی افزایش می‌یابد. با ورود کلسیم به داخل سلول پس‌سیناپسی مکانیزم‌های سلولی دیگری که به‌نوبه خود باعث تغییرات نفوذپذیری غشا می‌شوند، فعال می‌شوند. احتمالاً تقویت درازمدت باعث تحریک تولید ارتباطات سیناپسی جدید می‌شود.

۲. استیل کولین، یکی دیگر از نوروترانسمیترهای تحریکی هیپوکامپ است که عمدتاً از فیبرهای سپتوهیپوکامپی آزاد می‌شود. ورودی کولینرژیک به هیپوکامپ اساساً از سپتوم میانی و دستهٔ مورب منشأ می‌گیرد. این مسیر اهمیت و نقش مهمی در انواع یادگیری دارد، به‌همین دلیل تجویز مسدودکننده‌های گیرنده موسکاربینی استیل کولین (اسکوپولامین و آتروپین) باعث اختلال در یادگیری و تثبیت حافظه اعمال مختلف می‌شود. در تحقیقی اثر تزریق درون هیپوکامپی

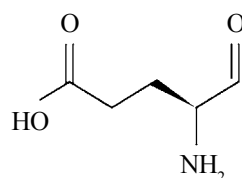
اسکوپولامین به تنهایی و به صورت توأم با هورمون آزادکننده تیروئید^{۱۴} و نیز فیزوستیگمین (مهارکننده کولین استراز) به تنهایی و به صورت توأم با آزادکننده تیروئید بر یادگیری شرطی پاسخ پلک خرگوش با الگوی نشانه‌های مورد تحقیق قرار داده شد.

۳. نوراپی نفرین، مسیر نورآدرنژیک مهم به هیپوکامپ از لوکوس سرولئوس^{۱۵} منشأ می‌گیرد. نوراپی نفرین از طریق گیرنده‌های بتا-۱ به‌طور مستقیم نورون‌های هرمی شکل CA1 را تحریک می‌کند و احتمالاً توسط گیرنده‌های آلفا-۱ از طریق نورون‌های واسطه‌ای مهاری، باعث کاهش مهار سلول‌های هرمی می‌شود.

به‌همین جهت مسدودکننده‌های گیرنده نورآدرنژیک (پروپرانولول^{۱۶} و فنوکسی بنزامین^{۱۷}) باعث اختلال در بعضی از انواع یادگیری و حافظه می‌شوند. در این پروژه اثر تزریق درون هیپوکامپی پروپرانولول به‌تنهایی و به‌صورت توأم با هورمون آزادکننده تیروئید و نیز فنوکسی بنزامین به‌تنهایی و به‌صورت توأم با هورمون آزادکننده تیروئید بر یادگیری شرطی پاسخ پلک خرگوش مورد مطالعه قرار داده شد.

۴. GABA، مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری است که به‌وسیله نورون‌های آوران و واسطه‌ای مهاری روی جسم سلولی و دندریت‌های نورون‌های هرمی رها می‌شود و اثر آن بستگی به‌نوع گیرنده پس سیناپسی دارد. علاوه بر GABA نوروترانسمیترهای مهاری دیگری شامل سوماتواستاتین، سروتونین و هیستامین نیز در هیپوکامپ وجود دارند.

۵. نوروپپتیدها، در هیپوکامپ نوروپپتیدهای مختلفی وجود دارد که از میان آن‌ها اکسی توسین، وازوپرسین، نوروپپتید Y، هورمون آزادکننده تیروئید و هورمون آزادکننده کورتیزول برسول‌های هرمی اثر تحریکی دارند. تحقیقاتی که اخیراً انجام شده است نشان می‌دهد که وازوپرسین بر تقویت درازمدت در هیپوکامپ موش صحرایی اثر دارد. نوروپپتیدها عمدتاً به‌طور غیرمستقیم و با اثرهای نورومدولاتوری^{۱۸} عمل می‌کنند.



گلوتمات

گلوتمات آمینواسیدی که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین واسطه‌های شیمیایی تحریکی در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران شناخته شده است. این آمینواسید در غالب سیناپس‌های تحریکی به‌عنوان یک پیک شیمیایی عمل می‌کند. وجود گلوتمات نه‌تنها در پدیده شکل‌پذیری سیناپسی و تشکیل حافظه ضروری است بلکه در بسیاری از اختلالات نورولوژیک حاد و مزمن نیز مؤثر است.

در اوایل سال ۱۹۵۰، برای اولین بار مشاهده شد که اعمال گلوتمات به کورتکس حرکتی منجر به بروز تشنج تونیک می‌شود. وجود چنین مشاهداتی منجر به این عقیده شد که آمینواسیدها نیز می‌توانند به‌عنوان واسطه شیمیایی عصبی عمل کنند. گلوتمات با دپلاریزه شدن غشای پیش سیناپسی طی یک فرایند وابسته به کلسیم

آزاد می‌شود و با فعال کردن گیرنده‌های خود روی سلول‌های عصبی و گلیالی نقش خود را ایفا می‌کند.

گیرنده‌های گلوتمات را به دو دسته تقسیم می‌کنند: ۱. گیرنده‌های یونوتروپیک: که دارای کانال‌های کاتیونی (نفوذپذیر به سدیم، پتاسیم و کلسیم) هستند. ۲. گیرنده‌های متابوتروپیک: که با پروتئین‌های ^{۱۹}G در ارتباطند و منجر به تشکیل پیک‌های ثانویه از قبیل اینوزیتول تری فسفات^{۲۰} و آدنوزین مونو فسفات حلقوی^{۲۱} می‌شوند.

پی‌نوشت

1. Antrograde Amnesia
2. Place cell
3. Plasticity
4. LTP
5. degenerative
6. seizure
7. Dentate gyrus
8. Subiculum
9. enthorinal cortex
10. Polymorphic
11. Stratum Pyramidal
12. Stratum Radiatum
13. Stratum Granulosum
14. TRH
15. Locus seroleus
16. Propranolol
17. Phenoxybenzamine
18. Neuromodulator
19. G-Protein
20. IP₃
21. cAMP

منابع

1. Bliss TV, Collingridge GL, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(1993) 31–39.
2. Castellano C, Cestari V, Ciamei A, NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets* 2(2001) 273-283.
3. Collingridge GL, Singer W, Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 11(1990) 290–296.
4. Ishii T, Moriyoshi K, Sugihara H, Sakurada K, Kadotani H, Yokoi M, Akazawa C, Shigemoto R, Mizuno N, Masu M, Nakanishi S, Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *J Biol Chem* 268(1993) 2836-2843.
5. Kutsuwada T, Kashiwabuchi N, Mori H, Sakimura K, Kushiya E, Araki K, Meguro H, Masaki H, Kumanishi T, Arakawa M, Mishina M, Molecular diversity of the NMDA receptor channel. *Nature* 358(1992) 36–41.
6. Monyer H, Burnashev N, Laurie D, Sakmann B, Seeborg PH, Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12(1994) 529–540.
7. Pourmotabbed A, Motamedi F, Fathollahi Y, Mansouri FA, Semnianian S, Involvement of NMDA receptors and voltage-dependent calcium channels on augmentation of long-term potentiation in hippocampal CA1 area of morphine dependent rats. *Brain Res* 804(1998) 125-134.
8. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Mehrabinasab E, Assessment of the role of NMDA receptors located in hippocampal CA1 area on the effects of oral morphine dependency on spatial learning and memory in rat. *Physiol Pharmacol* 10(2006) 115-123.
9. Yamazaki M, Mori H, Araki K, Mori KJ, Mishina M, Cloning, expression and modulation of a mouse NMDA receptor subunit. *FEBS Lett* 300(1992) 39–45.