



Noradrenergic system increases miniature excitatory synaptic currents in the barrel cortex

Hashem Haghdost-Yazdi^{1*}, Mohammad Hossein Esmaili¹, Mohammad Sopiabadi¹, Christian Stricker²

1. Dept. of Physiology and Medical Physics, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2. Neuroscience Division, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia

Abstract

Introduction: Neurons in layer II and III of the somatosensory cortex in rats show high frequency (33 ± 13 Hz) of miniature excitatory postsynaptic currents (mEPSCs) that their rates and amplitudes are independent of sodium channels. There are some changes in these currents in neurodegenerative and psychological disorders. Regarding to well known roles of the neuromodulatory brain systems in these disorders, study the effects of these systems on the miniature currents provides data to understand more precisely pathogenesis of this disorders. Because cortical neurons receive very dense noradrenergic innervations, we examined effects of noradrenergic system on these currents.

Methods: Whole cell patch clamp recordings were made on pyramidal neurons of the barrel cortex from brain slices that continuously superfused with artificial cerebrospinal fluid (ACSF) containing tetrodotoxin, sodium channel blocker and picrotoxin, blocker of the GABA receptors.

Results: Application of noradrenalin significantly increased frequency and decreased amplitude of the mEPSCs. Using specific agonists and antagonists of the noradrenergic system, it was determined that the effects are mostly mediated by $\alpha 1$ receptor.

Conclusion: Our results showed that noradrenergic system controls sodium channel independent synaptic transmission which can be of importance in regulation and induction of many physiological and pathophysiological conditions.

Keywords: mEPSCs, Noradrenergic, Barrel cortex, Tetrodotoxin, $\alpha 1$ receptor

* Corresponding Author Email: hhaghdost@qums.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

سیستم نورادرژیک جریانات سیناپسی تحریکی مینیاتوری در قشر بشکه‌ای را افزایش می‌دهد

هاشم حقدوست‌یزدی^{۱*}، محمدحسین اسماعیلی^۱، محمد صوفی‌آبادی^۱، کریستین استریکر^۲
۱. گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی دانشگاه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین.
۲. بخش علوم اعصاب، مدرسه تحقیقات علوم پزشکی جان کرتین، دانشگاه ملی استرالیا، کانبرا، استرالیا.
دریافت: اسفند ۸۵ بازبینی: تیر ۸۶ پذیرش: تیر ۸۶

چکیده

مقدمه: نورونها در لایه ۲ و ۳ قشر حسی-پیکری در موش صحرایی جریانات پس سیناپسی مینیاتوری تحریکی (mEPSCs) با فرکانس بالا (13 ± 3 Hz) را نشان می‌دهند که آهنگ و دامنه آنها غیر وابسته به کانالهای سدیمی می‌باشد. در بسیاری از بیماریهای نورودژنراتیو و سایکولوژیک تغییراتی در این جریانات رخ می‌دهد. با توجه به نقش بخوبی شناخته شده سیستم‌های نورودولتوری مغز در کنترل و ایجاد این بیماریها، بررسی اثرات این سیستم‌ها بر روی جریانات مینیاتوری درک عمیق‌تری از پاتوفیزیولوژی این بیماریها را فراهم می‌نماید. از آنجاییکه سیستم نورادرژیک عصب رسانی گسترده‌ای را برای قشر مغز فراهم می‌نماید، در این مطالعه اثر این سیستم بر جریانات یاد شده مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: ثبت از قطعه‌ای از غشاء یاخته کامل (whole cell patch clamp) نورونهای هرمی قشر بشکه‌ای از برشهای مغزی در شرایطی که برشها به طور دائم با مایع مغزی نخاعی مصنوعی (ACSF) حاوی تترادوتوکسین، مهارکننده کانالهای سدیمی و بیکروتوکسین، مهارکننده گیرنده‌های گابا_Bریک، سوپرفیوژ می‌شدند، به عمل آمد.
یافته‌ها: اضافه کردن نورادرنالین به محلول سوپرفیوژن، سبب افزایش فرکانس mEPSCs و کاهش دامنه آنها گردید. با استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اختصاصی سیستم نورادرژیک، مشخص گردید اثرات یاد شده بوسیله گیرنده‌های α_1 میانجی می‌شوند.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهند که سیستم نورادرژیک انتقال اطلاعات بین نورونها را در سطحی که وابسته به کانالهای سدیمی نمی‌باشد نیز کنترل می‌نماید که به نوبه خود می‌تواند در کنترل و ایجاد شرایط فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک حائز اهمیت باشد.

واژه‌های کلیدی: mEPSCs، نورادرژیک، قشر بشکه‌ای، تترادوتوکسین، گیرنده α_1 .

مقدمه

سیناپسی، هدایت پتانسیل عمل و بدنبال آن ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ برای آزاد شدن نوروترانسمیتر را درگیر می‌نماید. با وجود این پس از کاربرد تترادوتوکسین (TTX)، مهارکننده کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ که تولید پتانسیل عمل را مهار می‌نماید، جریانات پس سیناپسی خودبخودی در نورونها مشاهده می‌شود که ناشی از جوش خوردن خودبخودی و زیکولهای سیناپسی با غشاء پایانه

یکی از مهمترین پایه‌های عملکردی سیستم عصبی انتقال سیناپسی می‌باشد. سیناپس محل تبادل اطلاعات بین نورونها و کنترل و تعدیل آنها می‌باشد. در شرایط فیزیولوژیک انتقال

hhaghdoost@qums.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

مینیاتوری را نشان می‌دهند که اکثراً تحریکی بوده و به میزان زیادی بوسیله گیرنده‌های گلوتاماتی AMPA میانجی می‌شوند. دامنه آنها $1/1 \pm 5/9$ pA بوده و (10–90 % rise time) در سریعترین آنها 86 ± 288 ms می‌باشد [۲۲].

سیستم‌های نورومدولاتوری مغز مانند سیستم نورادرژیک، دوپامینرژیک و سروتونرژیک با عصب رسانی گسترده به تمامی بخشهای CNS نقش مهمی در تعدیل فعالیت نورونهای مغز و کنترل سطح عمومی تحریک پذیری ایفا می‌نمایند. ارتباط این سیستم‌ها با بیماریهای نورودژنراتیو و سایکولوژیک به خوبی شناخته شده است. با توجه به ارتباط جریانات مینیاتوری با این بیماریها، مطالعه نقش سیستم‌های نورومدولاتوری در کنترل این جریانات ما را به درک عمیق تر پاتوفیزیولوژی بیماریهای ذکر شده کمک می‌نماید. در این مطالعه با توجه به عصب رسانی گسترده CNS توسط سیستم نورادرژیک، اثر این سیستم بر جریانات مینیاتوری در قشر بشکه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق بر روی موشهای صحرایی ۱۹–۱۵ روزه از هر دو جنس و از نژاد ویستار انجام گرفت. سر این حیوانات با استفاده از یک گیوتین حیوانات کوچک جدا می‌گردید، مغز به سرعت برداشته می‌شد و در محلول مغزی نخاعی مصنوعی (ACSF) سرد شده شامل (بر حسب میلی مولار)، 125 NaCl ، $2/5 \text{ KCl}$ ، 25 ، $1/25 \text{ NaH}_2\text{PO}_4$ ، 1 MgCl_2 ، 2 CaCl_2 و 10 NaHCO_3 که بطور مداوم با ترکیب اکسیژن ۹۵٪ و دی اکسید کربن ۵٪ (کربوژن) گازدار می‌شد، قرار می‌گرفت. مغز سپس از وسط به دو قسمت تقسیم شده و سطح میانی هر نیمکره بر روی stage یک ویبراتوم (TPI, Series 1000, St Louis, MO, USA) با استفاده از چسب سیانواکریلات تثبیت می‌گردید. محفظه ویبراتوم با ACSF سرد شده و گازدار پر می‌گردید و برشهای مغزی با ضخامت $300 \mu\text{m}$ تحت زاویه ۱۵ درجه تهیه می‌گردیدند. برشهای قشر مغز به همراه هیپوکامپ در محلول کربوژن شده ACSF به مدت یک ساعت در درجه حرارت 35°C انکوبه شده و پس از آن تا هنگام آزمایش در درجه حرارت اتاق ($22-24^\circ \text{C}$) نگه داری می‌شدند. روش ذکر شده مورد تایید دفتر دامپزشکی کانتون زوریخ و مجلس قانون گذاری فدرال سویس می‌باشد.

پیش سیناپسی و آزاد شدن محتویات آنها می‌باشد [۲ و ۱۳ و ۲۲ و ۲۴ و ۲۶]. این جریانات در هر دو شکل تحریکی (mEPSCs) و مهاری (mIPSCs) دیده می‌شوند [۱ و ۸ و ۱۹ و ۲۵] و همانند انتقال سیناپسی وابسته به TTX، انتقال آنها نیز وابسته به یون کلسیم می‌باشد با این تفاوت که کلسیم لازم عمدتاً از ذخایر کلسیمی داخل سلولی بویژه ذخایر وابسته به ryanodine و IP_3 تامین می‌شود [۲۲]. اگر چه گزارشهایی وجود دارد که نشان می‌دهد ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی به نوروپس سیناپسی دامنه این جریانات را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲].

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که در شرایط پاتوفیزیولوژیک تغییراتی در سطح جریانات مینیاتوری بوجود می‌آید. فرکانس هر دو mEPSCs و mIPSCs در موشهای صحرایی مسن طبیعی در مقایسه با موشهای صحرایی جوان کاهش می‌یابد در حالیکه در موشهای صحرایی مسن با اختلالات شناختی تنها فرکانس mEPSCs کاهش یافته و فرکانس mIPSCs تغییری پیدا نمی‌کند [۲۵]. در سندرم rett که یک بیماری تخریب کننده نورودژنراتیو می‌باشد، دامنه mEPSCs در قشر مغز کاهش می‌یابد در حالیکه فرکانس mIPSCs تغییری نمی‌کند [۱۴]. همچنین در بیماری همی بالیسم فرکانس mEPSCs در استریاتوم کاهش می‌یابد [۵]. این عدم تعادل در انتقال سیناپسی می‌تواند یکی از علل بیماریهای شناختی باشد و لزوماً تغییر در ساختمان سیناپس تنها عامل ایجاد این بیماریها نباشد [۲۵]. از طرف دیگر افزایش فرکانس mEPSCs به سبب آنکه آزاد سازی بیشتر گلوتامات را درگیر می‌نماید می‌تواند سبب مرگ نورونی گردد. به عنوان مثال نشان داده شده است که IgG بیماریاران amyotrophic lateral sclerosis (ALS) فرکانس mEPSCs را در برشهای هیپوکامپ افزایش می‌دهد که این عامل می‌تواند مرگ نورونهای حرکتی در این بیماراران را توجیه نماید [۱]. از طرف دیگر افزایش فرکانس mEPSCs در مقابل کاهش فرکانس mIPSCs می‌تواند بافت عصبی را مستعد حملات صرع نماید [۱۹].

قشر بشکه‌ای (barrel cortex) و بویژه نورونهای هرمی در لایه II آن مناسب برای بررسی مکانیسم‌های آزادسازی خودبخودی نوروترانسمیترها می‌باشند. در این قشر که اولین مرحله در به عمل آوردن اطلاعات تماسی را عهده دار می‌باشد [۷]، نورونها فرکانس بالایی ($33 \pm 13 \text{ Hz}$) از جریانات سیناپسی

چنانچه R_s و R_{in} بیش از ۱۵٪ تغییر می‌کرد، عمل ثبت قطع شده و ثبت ذخیره شده از آنالیز بعدی حذف می‌گردید. علامت منفی جریانات رو به داخل به منظور نشان دادن بزرگی در بیان نتایج حذف گردیده است.

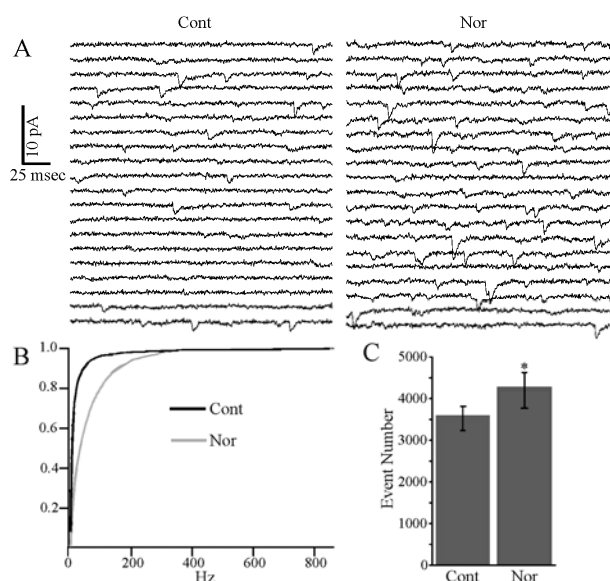
آنالیز mEPSCs به صورت افلاین و با استفاده از Axograph (Axon Instruments) 4.6 انجام می‌گردید. این برنامه از یک scaling-template method (Clements & Bekkers, 1997) [۶] استفاده می‌نماید که از یک mEPSCs تیپیک و انتخاب شده به عنوان الگو و شاخص استفاده کرده و با sweep ثبت و ثبت نظر گرفتن rise time و دامنه، mEPSCs را شناسایی و ثبت می‌نماید. به منظور شناسایی تمامی mEPSCs حداقل آستانه برای نویز به گونه‌ای که فعالیت زمینه و نویز حذف گردند، در نظر گرفته می‌شد. در این حالت آستانه نویز ۳/۵-۲/۵ برابر انحراف معیار تریس ثبت در جاییکه هیچگونه mEPSCs وجود نداشت، بود. mEPSCs در ۴ ثانیه اول هر ثبت به صورت دستی و با استفاده از دید مستقیم شمارش گردیده و در هنگامی که آنالیز نرم افزاری با آنالیز چشمی در این دوره زمانی سازگاری بیش از ۹۰٪ را نشان می‌داد، الگوی انتخاب شده و آستانه نویز برای آنالیز کامل ثبت تایید می‌شدند. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون paired t tests انجام گردیده و سطح معنی دار بودن $p < 0.05$ در نظر گرفته می‌شد. مقادیر داده‌ها به صورت $means \pm S.D.$ ارائه شده‌اند.

تمامی داروها از شرکت سیگما تهیه می‌شدند به استثناء TTX که از شرکت فرانسوی لاتوکسان تهیه می‌گردید. آنها به صورت stock تهیه شده و با حل شدن در میزان مناسب ACSF به غلظت نهایی می‌رسیدند. به منظور جلوگیری از اکسیداسیون، نورادرنالین همراه با اسید اسکوربیک تهیه می‌گردید. کاربرد داروها به وسیله سوپرجلول سلول سوپرفیوژن به محلول حاوی دارو انجام می‌شد و ثبت پس از ۲۰ دقیقه از شروع سوپرفیوژن محلول جدید که اجازه می‌داد جایگزینی محلولی به صورت کامل انجام گردد، به عمل می‌آمد.

بیوسیتین ۰/۵٪ در محلول داخل سلولی وارد می‌گردید. پس از خاتمه ثبت، الکترودها به آرامی از سلول جدا شده و برشها در محلول ۰/۱M بافر فسفات حاوی پارافمالدئید ۴٪ فیکس می‌گردیدند. به عمل آوردن برشها براساس روش شرح داده شده توسط Horikawa & Armstrong (1988) [۱۵] صورت

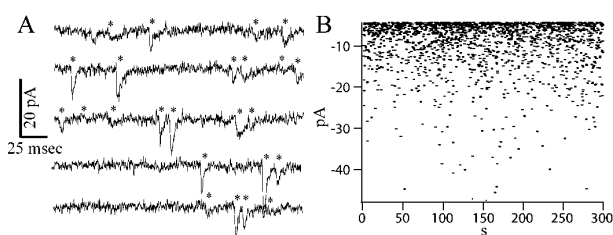
ثبت‌های یاخته کامل از نورونها در لایه‌های II و III قشر بشکه‌ای با استفاده از الکترودهای بیج (مقاومت نوک ۳-۴ مگا اهم) که از شیشه‌های بروسیلیکات با دیواره ضخیم (o.d. 2 mm, i.d. 1 mm, Hilgenberg, Oberkochenhofen, Germany) و با استفاده از پولر افقی از نوع Brown-Flaming (P97, Sutter Instruments, Novato, CA, USA) کشیده شده بودند، به عمل آمد. محلول داخل سلولی شامل (بر حسب میلی مولار)، ۱۱۵، gluconic acid، ۲۰، KCl، ۱۰، HEPES، ۱۰، phosphocreatine، ۴، ATP-Mg، ۳، Na-GTP، ۰/۵٪، biocytin، با $pH=7.3$ بود. تمامی ثبت‌ها در درجه حرارت $33 \pm 1^\circ C$ با یک لامپ IR و تحت سوپرفیوژن مداوم (۱-۲ میلی لیتر در دقیقه) ACSF گازدار با غلظت گلوکز ۲۵mM حاوی $1 \mu M$ TTX به منظور مهار فعالیت خودبخودی و پیکروتوکسین $10 \mu M$ به منظور حذف جریانات مهاری به عمل می‌آمد. برشها با استفاده از میکروسکوپ Olympus; BX 51WI Upright و با عدسی 40x water immersion و با یک فیلتر مادون قرمز بین منبع نور و کندانسور رویت می‌شدند. mEPSCs درمد ولتاژ کلمپ در پتانسیل نگه دارنده $-70 mV$ ثبت گردیده و در ۲kHz فیلتر می‌گردیدند. بدلیل ویژگی تصادفی این جریانات در هر مرحله ۵ دقیقه ثبت الکتروفیزیولوژیک انجام می‌گرفت. جریان نگه دارنده با استفاده از سمپل‌اند هولد (design JCSMR, ANU, Canberra, Australia) تفریق شده و در ۵kHz با استفاده از یک کامپیوتر ITC-18 (Instrutech Corporation, Port Washington, NY, USA) رقمی می‌گردیدند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار IGOR Pro 5 تحت سیستم عامل مکینتاش ذخیره می‌شدند.

به منظور ثبت کامل تمامی جریانات خودبخودی سیناپسی، کاپاسیتانس الکتروود و مقاومت سری (R_s) یاخته کامل جبران نمی‌شدند و مقادیر ولتاژی برای تصحیح پتانسیل جانکشنال ($7 mV$) نیز اعمال نمی‌شد. R_s و مقاومت ورودی نورون (R_{in}) در بین هر دوره ثبت بوسیله کاربرد یک پالس دپولاریزان ($5 mV$) کوتاه و اندازه‌گیری پاسخ جریانی مونیتور می‌گردیدند. R_s از یک دامنه جریان ظرفیتی با استفاده از قانون اهم تخمین زده می‌شد و R_{in} به عنوان تفاوت بین R_s و مقاومت کلی که از جریان steady state محاسبه می‌گردید، در نظر گرفته می‌شد.



شکل ۲- اثر نورادرنالین بر شمار mEPSCs در یک دوره ثبت را نشان می‌دهد. **A**، نمونه ثبت‌های گرفته شده در یک دوره زمانی ۴s در شرایط کنترل و بعد از کاربرد نورادرنالین نشان داده شده است. **B**، cPDF هیستوگرام توزیع فرکانس mEPSCs در یک دوره ثبت در شرایط کنترل و در حضور نورادرنالین نشان داده شده است. همانطور که دیده می‌شود نورادرنالین منحنی را به سمت فرکانس‌های بالاتر سوق داده است. **C**، هیستوگرام شمار mEPSCs را در یک دوره ثبت در شرایط کنترل و در حضور نورادرنالین نشان می‌دهد.
Cont: Control, Nor: Noradrenalin, *:p<0.05

نورادرنالین از طریق اثر بر دو کلاس از ادرنوسپتورها α و β اثر خود را اعمال می‌نماید که هر کدام دارای ۳ زیرکلاس مختلف (۱ و ۲ و ۳) می‌باشند که همگی آنها از طریق پیامبرهای ثانویه عمل می‌نمایند [۲۳]. در این میان بجز گیرنده α_1 که بوسیله تولید DAG و IP_3 و بدنبال آن افزایش کلسیم داخل سلولی اثر خود را اعمال می‌نماید دیگر گیرنده‌ها از طریق اثر بر سطح cAMP سلولها را تحت تاثیر قرار می‌دهند [۹]. از آنجاییکه حوادث سیناپسی مینیاتوری وابسته به کلسیم آزاد شده از منابع داخل سلولی می‌باشد، ما نقش گیرنده α_1 را مورد بررسی قرار دادیم. بدین منظور از ترکیب سیرازولین که آگونیست انتحالی این گیرنده‌ها [۲۳] می‌باشد استفاده نمودیم. کاربرد $1\mu\text{m}$ از این دارو اثرات نورادرنالین بر mEPSCs را تقلید نمود به طوری که شمار این جریانات را از 436 ± 430.5 به 5540 ± 793 (n=14, p<0.05) و دامنه آنها را از 8.93 ± 0.24 به 8.58 ± 0.2 (p<0.05) تغییر داد. هنگامی که پرازوسین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های ادرنژیک α_1 به محلول سوپرفیوژن حاوی سیرازولین اضافه می‌شد، شمار و دامنه جریانات مینیاتوری به سطح کنترل نزدیک می‌گردید (شکل ۳ و ۴).



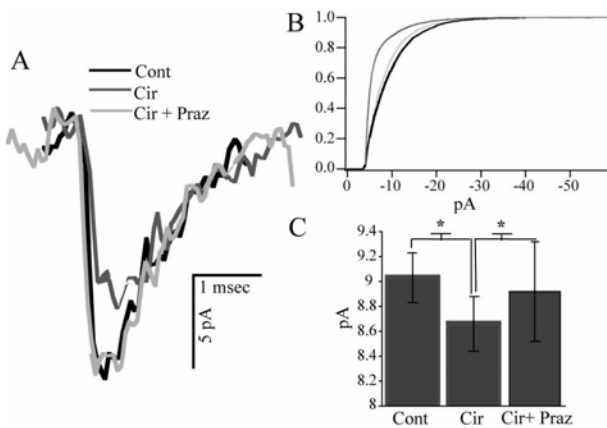
شکل ۳- A، نمونه‌ای از یک ثبت از یاخته کامل گرفته شده در مد ولتاژ کلمپ نشان داده شده است. ستاره‌ها mEPSCs را نشان می‌دهند. همانطور که ملاحظه می‌گردد آنها از نظر دامنه و مدت زمان با یکدیگر متفاوت می‌باشند. ملاک اصلی تشخیص این حوادث زمان پایین آمدن سریع و rising time نسبتاً آهسته می‌باشد. **B**، گراف توزیع دامنه mEPSCs در یک دوره ثبت نشان می‌دهد. اگرچه برخی از این جریانات دامنه‌ای در حدود ۵۰pA را دارا بودند ولی اکثر آنها دامنه‌ای کمتر از ۱۰pA را نشان می‌دادند.

می‌گرفت که جزئیات آن توسط [Kawaguchi et al. (1989) ۱۶] ارائه شده است. در این مطالعه سلولهای هرمی لحاظ گردیده و داده‌های دیگر انواع سلولی ارائه نگردیده اند. سلولهای هرمی بر اساس شاخص‌های شرح داده شده توسط [Keller (1995) ۱۷] شناسایی می‌شدند. بر این اساس آنها دارای یک جسم سلولی هرمی شکل بزرگ، یک دندریت اپیکال اولیه و دندریت‌های بازال می‌باشند.

یافته‌ها

در حضور TTX و پیکروتوکسین، نورونها جریانات سیناپسی مینیاتوری قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دادند که عمدتاً تحریکی بودند (شکل ۱A). بررسی mEPSCs در ۷۹ نورون نشان می‌دهد که فرکانس این حوادث $3/1 \text{ Hz} \pm 39/8$ ، دامنه آنها $0.76 \pm 0.3 \text{ pA}$ و شمار حوادث ثبت شده 186 ± 3245 می‌باشد. اگرچه جریانات مینیاتوری با دامنه بیش از ۵۰ pA نیز ثبت گردید، منحنی توزیع این جریانات نشان می‌دهد که بیشتر آنها اندازه‌های نزدیک به دامنه حداقل که $5/38 \text{ pA}$ می‌باشد را دارا بودند (شکل ۱B).

به منظور بررسی اثر سیستم نورادرژیک بر mEPSCs در اولین قدم ما اثر نورادرنالین را بر این حوادث بررسی نمودیم. کاربرد نورادرنالین معنی دار افزایش شمار mEPSCs (از 292 ± 3524 به 4330 ± 4198 ، n=34, p<0.05) و کاهش دامنه آنها (از $9/2 \pm 0/38$ به $8/8 \pm 0/3$ ، p<0.05) گردید (شکل ۲).

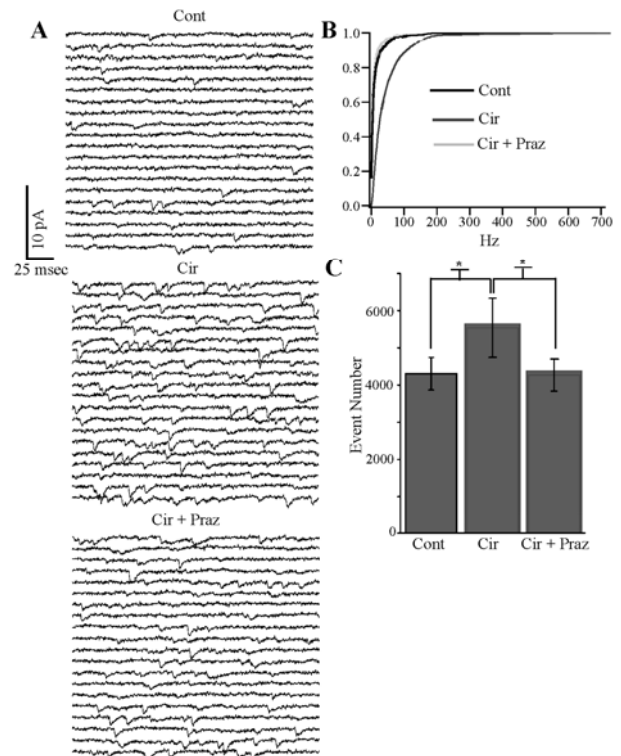


شکل ۴- اثر آگونیست‌ها و انتاگونیست‌های گیرنده‌های ادرنرژیک α_1 بر دامنه mEPSCs را نشان می‌دهد. A، تصویر نمایشی یک mEPSCs در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین آگونیست گیرنده‌های α_1 و سیرازولین + پرازوسین نشان داده شده است. سیرازولین سبب کاهش دامنه mEPSCs گردید. هنگامی که پرازوسین به محلول حاوی سیرازولین اضافه گردید، این اثر تا حد کنترل کاهش یافت. B، هیستوگرام توزیع دامنه mEPSCs در یک دوره ثبت در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین و سیرازولین + پرازوسین نشان داده شده است. C، هیستوگرام دامنه mEPSCs را در یک دوره ثبت در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین و سیرازولین + پرازوسین را نشان می‌دهد.

Cont: Control, Cir: Cirazoline, Praz: Prazocine, *: $p < 0.05$

اشاره شده است، تایید می‌نماید. افزایش شمار و فرکانس mEPSCs ناشی از اثر نورادرنالین در افزایش آزادسازی گلوتامات می‌باشد [۲۰ و ۲۱ و ۲۲ و ۲۳]. مکانیسم‌های متعددی در ارتباط با چگونگی تنظیم دامنه mEPSCs مطرح می‌باشد. برخی بیان می‌کنند که افزایش فرکانس با اتصال چند mEPSCs با یکدیگر دامنه را افزایش می‌دهد [۲۷]. در این مطالعه افزایش فرکانس همراه با کاهش دامنه می‌باشد که این مکانیسم را مورد سؤال قرار می‌دهد. از طرف دیگر شواهدی ارائه شده است که نشان می‌دهد پیامبرهای ثانویه همچون cAMP و پروتئین کیناز C با فسفریله کردن گیرنده‌های AMPA در غشاء پس سیناپسی بر روی دامنه جریانات مینیاتوری اثر می‌گذارند [۴]. نورادرنالین می‌تواند با اثر بر گیرنده‌های خود بر سطح غشاء پس سیناپسی این پیامبرهای ثانویه را فعال و یا مهار نموده و از این طریق دامنه mEPSCs را کاهش دهد.

عمل نورادرنالین در CNS آماده کردن نورونها برای به عمل آوردن صحیح اطلاعات می‌باشد که از طریق افزایش سیگنال به نیز انجام می‌شود [۲۳]. نورونهای نورادرنرژیک در القاء LTP، در تعدیل هوشیاری، بهبود توجه بینایی، شروع پاسخ‌های



شکل ۳- اثر آگونیست‌ها و انتاگونیست‌های گیرنده‌های ادرنرژیک α_1 بر شمار mEPSCs را نشان می‌دهد. A، نمونه ثبت‌های گرفته شده در یک دوره زمانی ۴s در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین آگونیست گیرنده‌های α_1 و سیرازولین + پرازوسین نشان داده شده است. سیرازولین اثرات نورادرنالین را بر mEPSCs تقلید نمود. هنگامی که پرازوسین، انتاگونیست گیرنده‌های α_1 به محلول حاوی سیرازولین اضافه گردید، اثرات سیرازولین تا حد کنترل کاهش یافت. B، هیستوگرام توزیع فرکانس mEPSCs در یک دوره ثبت در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین و سیرازولین + پرازوسین نشان داده شده است. C، هیستوگرام شمار mEPSCs را در یک دوره ثبت در شرایط کنترل، در حضور سیرازولین و سیرازولین + پرازوسین نشان می‌دهد.

Cont: Control, Cir: Cirazoline, Praz: Prazocine, *: $p < 0.05$

بحث

نتایج این تحقیق نشان می‌دهند که سیستم نورادرنرژیک سبب افزایش فرکانس و کاهش دامنه جریانات سیناپسی تحریکی مینیاتوری در قشر بشکه‌ای موش صحرایی می‌شود. این اثرات عمدتاً از طریق گیرنده‌های α_1 میانجی می‌شوند. این گیرنده‌ها از طریق پروتئین‌ها و تولید IP_3 سبب رها شدن کلسیم از منابع داخل سلولی و افزایش غلظت آن در پایانه پیش سیناپسی می‌شوند [۹]. این نتایج وابسته بودن جریانات سیناپسی مینیاتوری به منابع کلسیم داخل سلولی را که در دیگر منابع [۲۲]

عصبی موجود می‌باشد، با این وجود تغییر در انتقال سیناپسی در این سطح در بسیاری از بیماریهای دژنراتیو و غیر دژنراتیو سیستم عصبی گویای آن است که این سطح نیز می‌تواند بر عملکرد سیستم عصبی در شرایط فیزیولوژیک تاثیر گذار باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از خانم سیما بابازاده به خاطر همکاری بی دریغ ایشان و خانم دکتر آنا کوان به خاطر مشاوره‌های سودمندشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

- [1] Andjus PR, Stevic-Marinkovic Z, Cherubini E, Immunoglobulins from motoneuron disease patients enhance glutamate release from rat hippocampal neurones in culture. *J Physiol* 504 (1997) 103-12.
- [2] Baxter AW, Wyllie DJA, Phosphatidylinositol 3 kinase activation and AMPA receptor subunit trafficking underlie the potentiation of miniature EPSC amplitudes triggered by the activation of L-type calcium channels. *J Neurosci* 26 (2006) 5456-5469.
- [3] Boudaba C, Di S, Taskery JG, Presynaptic noradrenergic regulation of glutamate inputs to hypothalamic magnocellular neurons. *J Neuroendocrinol* 15 (2003) 803-810.
- [4] Carroll RC, Nicoll RA, Malenka RC, Effects of PKA and PKC on miniature excitatory postsynaptic currents in cA1 pyramidal cells. *J Neurophysiol* 80 (1998) 2797-2800.
- [5] Centonze D, Rossi S, Gubellini P, De Chiara V, Tschertner A, Prosperetti C, Picconi B, Bernardi G, Calabresi P, Baunez C, Deficits of glutamate transmission in the striatum of experimental hemiballism. *Neuroscience* 143 (2006) 213-21.
- [6] Clements JD, Bekkers JM, Detection of spontaneous synaptic events with an optimally scaled template. *Biophys J* 73 (1997) 220-229.
- [7] Cowan, AI, Stricker C, Functional connectivity in layer IV local excitatory circuits of rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 92 (2004) 2137-2150.

سازشی، خاطره و یادگیری و حتی بهبود از ترومای مغز مانند ایسکمی نقش دارند [۱۸ و ۲۳]. تمامی این اثرات از طریق انتقال سیناپسی و اثر بر آن انجام می‌شود. گزارش شده است که این نوروترانسمیتر جریان پس سیناپسی تحریکی را از طریق افزایش آزادسازی گلوتامات در قشر جدید مغز و هسته‌های هیپوتالاموسی افزایش می‌دهد [۱۹ و ۲۰ و ۲۱] در حالیکه انتقال گلواماترژیک را در آمیگدال کاهش می‌دهد [۱۰]. در همین ارتباط بیان شده است نورادرنالین انتقال گلواماترژیک را از طریق گیرنده‌های α_2 و β_2 افزایش داده و از طریق گیرنده‌های α_{2A} مهار می‌نماید [۱۲]. اگرچه تفاوت در توزیع گیرنده‌های نورادرژیک در مغز می‌تواند اثرات مختلف این سیستم را در نواحی مختلف توجیه نماید، لکن عمل این سیستم می‌تواند تابع شرایط رفتاری باشد. نورادرنالین از طریق کاهش فعالیت خودبخودی زمینه در نورونها، میزان سیگنال به نوز و پاسخ نورونها به ورودی سیناپسی و یا تحریک حسی را افزایش می‌دهد [۱۴]. تغییر در میزان سیگنال به نوز توسط نورادرنالین هنگامی ارزش پیدا می‌کند که بدانیم ارتباط سیناپسی در نئوقشر بسیار متراکم می‌باشد و هر سلول هر می ۶۰۰۰-۵۰۰۰ سیناپس دریافت می‌کند [۱۱]. با توجه به اینکه ۷۰٪ از این ورودیها از دیگر نورونهای قشری منشا گرفته و این نورونها دارای فعالیت خودبخودی ۲۰-۵ Hz می‌باشند [۱۱]، بنابراین نورونهای هر می قشر جدید در معرض رگبار مداومی از جریانات سیناپسی می‌باشند. به عنوان مثال نورادرنالین فعالیت نورونی در قشر شنوایی را در جریان تونهای شنوایی غیر معمول کاهش داده ولی پاسخ‌های تحریکی به تونهایی که نشان دهنده غذا می‌باشند را افزایش می‌دهد [۱۴].

با توجه به مطالب ذکر شده انتقال سیناپسی را می‌توان در ۳ سطح در نظر گرفت: ۱- سطح جریانات مینیاتوری ۲- سطح انتقال خودبخودی ناشی از فعالیت خودبخودی و ۳- سطح انتقال فعال در جریان تحریک سیناپسی و حسی. سطح ۲ و ۳ جریان اطلاعات را در طول یک نورون با جریان اطلاعات در کل سیستم پیوند می‌زند و اطلاعات بدست آمده تا به امروز تمامی اعمال نسبت داده شده به نورادرنالین را به تاثیر آن بر انتقال اطلاعات در این سطوح مرتبط می‌داند. اطلاعات بسیار کمتری در ارتباط با نقش انتقال اطلاعات در سطح ۱ در فیزیولوژی سیستم

- rodents*. New York and London: Plenum Press, 1995, p. 221–262.
- [18] Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F, Bear MF, Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J Neurosci* 19 (1999) 1599–1609.
- [19] Li H, Prince DA, Synaptic activity in chronically injured, epileptogenic sensory-motor neocortex. *J Neurophysiol* 88 (2002) 2–12.
- [20] Marek GJ, Aghajanian GK, 5-HT receptor or α -adrenoceptor activation induces excitatory 2A 1 postsynaptic currents in layer V pyramidal cells of the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 367 (1999) 197–206.
- [21] Papay R, Gaivin R, Archana JHA, Mccune DF, Mcgrath JC, Rodrigo MC, Simpson PC, Doze VA, Perez DM, Localization of the mouse α_{1A} adrenergic receptor (AR) in the brain: α_{1A} AR is expressed in neurons, GABAergic interneurons, and NG2 oligodendrocyte progenitors. *J Comp Neurol* 497 (2006) 209–222.
- [22] Simkus CRL, Stricker C, Properties of mEPSCs recorded in layer II neurons of rat barrel cortex. *J Physiol* 545 (2) (2002) 509–520.
- [23] Sirviö J, MacDonald E, Central α_1 -adrenoceptors: Their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacol Therapeut* 83 (1999) 49–65.
- [24] Wang L, Kitai ST, Xiang Z, Modulation of excitatory synaptic transmission by endogenous glutamate acting on presynaptic group II mGluRs in rat substantia nigra compacta. *J Neurosci Res* 82 (2005) 778–87.
- [25] Wong TP, Marchese G, Casu MA, Ribeiro-da-Silva A, Cuello AC, De Koninck Y, Imbalance towards inhibition as a substrate of aging-associated cognitive impairment. *Neurosci Lett* 397 (2005) 64–8.
- [26] Yamasaki M, Hashimoto K, Kano M, Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca^{2+} rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci* 26 (2006) 86–95.
- [27] Zhang Y, Deng P, Li Y, Xu ZC, Enhancement of excitatory synaptic transmission in spiny neurons after transient forebrain ischemia. *J Neurophysiol* (2005) Articles in Press.
- [8] Dani VS, Chang Q, Maffei A, Turrigiano GG, Jaenisch R, Nelson SB, Reduced cortical activity due to a shift in the balance between excitation and inhibition in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (2005) 12560–5.
- [9] Day HEW, Campeau S, Watson SJ, Huda Akil JR, Distribution of α_{1A} -, α_{1B} - and α_{1D} -adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 13 (1997) 115–139.
- [10] DeBock F, Kurz J, Azad SC, Parsons CG, Hapfelmeier G, Zieglgansberger W, Rammes G, α_2 -Adrenoreceptor activation inhibits LTP and LTD in the basolateral amygdala: involvement of Gi/o-protein-mediated modulation of Ca^{2+} -channels and inwardly rectifying K^+ -channels in LTD. *Eur J Neurosci* 17 (2003) 1411–1424.
- [11] Destexhe A, Paré D, Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. *J Neurophysiol* 81 (1999) 1531–1547.
- [12] Eglil RE, Kash TL, Choo1 K, Savchenko V, Matthews RT, Blakely RD, Winder DG, Norepinephrine modulates glutamatergic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neuropsychopharmacology* 30 (2005) 657–668.
- [13] Fukushima T, Tsuda M, Otsubo T, Hori Y, Syntaxin 1A occludes GABA(B) receptor-induced inhibition of exocytosis downstream of Ca^{2+} entry in mouse hippocampal neurons. *Neurosci Lett* (2007) [Epub ahead of print].
- [14] Hasselmo ME, Linster C, Patil M, Daveena MA, Milos Cekic M, Noradrenergic suppression of synaptic transmission may influence cortical signal-to-noise ratio. *J Neurophysiol* 77 (1997) 3326–3339.
- [15] Horikawa K, Armstrong WE, A versatile means of intracellular labeling: Injection of biocytin and its detection with avidin conjugates. *J Neurosci Meth* 25 (1988) 1–11.
- [16] Kawaguchi Y, Wilson CJ, Emson PC, Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. *J Neurophysiol* 62 (1989) 1052–1068.
- [17] Keller A, Synaptic organization of the barrel cortex. In: Jones EG, Diamond IT, editors. *The barrel cortex of*