



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

بررسی اثرات تداخل عوامل موثر در مسیر cAMP بر تغییرات

حافظه فضایی ناشی از وانادیوم در موش صحرائی نر در مدل

Morris Water Maze

استاد راهنما

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

نگارش

مهشید رضایی روشن

ماه/سال

بهمن / ۹۲

خلاصه فارسی:

وانادیوم یک عنصر واسطه است که در منابع مختلفی وجود دارد و اثرات سمی گوناگونی از آن دیده شده است. مکانیسم عمل وانادیوم کاملاً پیچیده است. یکی از عوارض مهم اصلی سمیت وانادیوم کاهش یادگیری و تخریب حافظه است بدین منظور به تازگی بررسی های جدیدی بر روی نقش وانادیوم در ایجاد آلزایمر انجام شده است. .

پیش از این نشان داده شده است که تزریق مهارکننده H89، PKA در هیپوکمپ حافظه فضایی را دچار اختلال و آسیب می کند. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه وانادیوم باعث تضعیف حافظه می شود در حالیکه بوکلادزین منجر به تقویت و بهبود حافظه می گردد. در این مطالعه به بررسی اثرات تداخلی عوامل موثر در مسیر CAMP بر تغییرات حافظه فضایی ناشی از وانادیوم در موش صحرائی نر در مدل Morris Water Maze پرداخته شده است.

بدین منظور ارزیابی اثر خوراکی وانادیوم با مقدار ۲۵ mg/kg به مدت ۱۴ روز به عنوان یکی از فلزات سنگین مهم ایجاد کننده تخریب در فرآیند حافظه و تداخل اثر آن به همراه تزریق دو طرفه داخل هیپوکمپی بوکلادزین به عنوان فعال کننده آنزیم پروتئین کیناز با مقادیر ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار و H89 به مقدار ۱۰ میکرومولار مورد بررسی قرار گرفته است.

حیوان در طی ۴ روز در Morris Water Maze آموزش میبند و روز پنجم روز تست است. یک هفته قبل از آموزش حیوانات، جراحی استریوتاکس و قرار دادن کانول در ناحیه CA1 هیپوکمپ انجام شد که از این کانول ها جهت تزریقات داخل هیپوکمپی استفاده می گردد.

نتایج نشان داد که تزریق دو طرفه داخل هیپوکمپی بوکلادزین با مقادیر ۱۰۰ و ۳۰۰ μM در MWM باعث بهبود حافظه در مقایسه با گروه وانادیوم گردیده است و می تواند تخریب حافظه ناشی از وانادیوم را تا حد گروه کنترل کاهش دهد.

این مطالعه نشان می دهد که بوکلادزین به عنوان فعال کننده اختصاصی PKA و آنالوگ

cAMP

می تواند اثر محافظتی در مقابل تخریب حافظه ایجاد شده توسط H89 و وانادیوم به واسطه تأثیر احتمالی برخی از دزهای آن در القای PKA و فسفریلاسیون CREB داشته باشد همچنین از آنجایی که بوکلادزین به عنوان فعال کننده مسیر cAMP می تواند موجب بهبود تخریب حافظه ناشی از وانادیوم گردد می توان نتیجه گرفت که اثر تخریبی وانادیوم ناشی از تاثیر و تخریب مسیر cAMP/PKA می باشد

کلمات کلیدی

وانادیوم ، بوکلادزین ، PKA ، cAMP، هیپوکمپ ، Morris Water Maze

Abstract

It has been demonstrated that infusion of the PKA inhibitor H-89 in the hippocampus impaired spatial memory retention. There is some evidence suggesting that vanadium deteriorates the memory, while dibutyryl cAMP or bucladesine improves it. In the present study, we investigated the effects of bucladesine on spatial memory on memory impairment caused by vanadium and H-89 in the Morris water maze (MWM) in male rats. For this purpose, Male Albino Wistar rats were treated orally with vanadium (25 mg/kg/day) or distilled water for 14 days. Bucladesine (100 and 300 μ M/side), H-89 (10 μ M/side), or a combination of both compounds in a volume of 1 μ l/side was infused into both sides of the dorsal hippocampus using stereotaxic surgery. Consequently, the rats were trained for four days in the Morris water maze. Results showed that sodium metavanadate and H-89 increased the time latency and traveled distance in MWM compared to control group ($p < 0.05$). Bucladesine could reverse the co-administration of sodium metavanadate and H-89-induced spatial memory impairment in MWM ($p < 0.05$), and no significant difference in the speed of swimming was observed between all groups ($p > 0.05$). Since bucladesine (an activator of PKA pathway) could reverse the vanadium-induced memory impairment, it can be concluded that vanadium may impair memory retention through the cAMP pathway deterioration.

Keywords: vanadium, bucladesine, protein kinase A, dorsal hippocampus, Morris water maze, stereotaxic surgery.