ORIGINAL ARTICLE

The Role of Glial Cells in Baseline Synaptic Response and Short Term Synaptic Plasticity of CA1 Area of the Hippocampus

Azadeh Elahi-Mahani[1],
Narges Hosseinmardi[2],
Mahyar Janahmadi[3],
Fatemehsadat Seyedaghamiri[1],
Mehdi Hooshmandi[1]

[1] MSc in Physiology, Neurophysiology Research Centre, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received September 14, 2015 Accepted December 30, 2015)

Abstract

Background and purpose: Glial cells seem to play role in synaptic plasticity because they have the ability to release trophic factors and gliotransmitters and respond to neurotransmitters. They also play important role in synaptic space homeostasis. In this study, the role of hippocampal glial cells in baseline synaptic response and short term synaptic plasticity were investigated.

Materials and methods: In this experimental study, flourocitrate, glia inhibitor (1nmol/0.5µl), was microinjected intrahippcampally for inhibition of hippocampal glial cells. Baseline synaptic response and short term synaptic plasticity were evaluated by field potential recording. fEPSP was recorded from CA1 following Schaffer collaterals stimulation. After Input/Output curve construction, short term synaptic plasticity was induced by paired pulse stimulations.

Results: Inhibition of glial cells by flourocitrate microinjection in CA1 did not have any effect on baseline synaptic response ($P>0.05$). Flourocitrate increased paired pulse index (PPI, control: 62.80%±5.48; flourocitrate treated: 87.19%±12.11) at 20 ms inter pulse interval ($P<0.05$). But it did not affect PPI at 80 and 200 ms IPI ($P>0.05$).

Conclusion: The results suggest that hippocampal glial cells functions did not influence the baseline synaptic response but affected short term synaptic plasticity in CA1 area of the hippocampus.

Keywords: hippocampus, Gglial cells, synaptic plasticity

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(135): 51-61 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۵ فروردین سال ۱۳۹۵ (۶۱-۵۱)

نقش سلول های گلیا در پاسخ سیناپسی پایه و شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت ناحیه CA1 هیپوکمپ

آزاده الهی ماهانی[۱]
نرگس حسین مردی[۲]
مهیار جان احمدی[۳]
فاطمه سادات سیدآقامیری[۱]
مهدی هوشمندی[۱]

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به توانایی سلول‌های گلیا در آزادسازی فاکتورهای تغذیه ای و گلیوترانسمیتر و نیز پاسخ‌دهی به میانجی‌های عصبی آزاد شده توسط نورون‌ها و نقش آن‌ها در هومئوستاز فضای سیناپسی، به نظر می‌رسد این سلول ها در شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارند. در این مطالعه به بررسی نقش سلول‌های گلیای هیپوکمپ در پاسخ سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت این ناحیه پرداختیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. جهت مهار سلول‌های گلیای هیپوکمپ، فلوئوروسیترات، مهارکننده این سلول‌ها، (۱nmol/۰/۵µl) به صورت دو طرفه در داخل هیپوکمپ پشتی تزریق شد. پاسخ سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت با تکنیک ثبت پتانسیل میدانی بررسی گردید. مسیر Schaffer Collateral تحریک و fEPSP از CA1 ثبت شد. پس از تهیه نمودار Input/output، از تحریکات زوج پالس (Paired pulse) برای القای شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت استفاده شد.

یافته‌ها: مهار سلول‌های گلیای توسط ریز تزریق فلوئوروسیترات در ناحیه CA1، پاسخ سیناپسی پایه را متأثر نکرد ($p >$ ۰/۰۵). مهار این سلول ها سبب افزایش معنی دار شاخص زوج پالس (کنترل: ۵/۴۸±۶۲/۸۰ درصد، دریافت کننده فلوئوروسیترات: ۱۲/۱۱±۸۷/۱۹ درصد) در فاصله بین پالسی ۲۰ میلی‌ثانیه گردید ($p <$ ۰/۰۵). اما بر این شاخص در فواصل بین پالسی ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه تأثیری نداشت ($p >$ ۰/۰۵).

استنتاج: نتایج پیشنهاد می کند عملکرد سلول های گلیا هیپوکمپ بر پاسخ سیناپسی پایه اثری ندارد، اما شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ را متأثر می کند.

واژه های کلیدی: هیپوکمپ، سلول های گلیا، شکل پذیری سیناپسی

مقدمه

پس از معرفی سلول‌های گلیا در سال ۱۸۵۸ توسط رادولف ویرشو، این سلول‌ها تنها به عنوان بافت همبند در نظر گرفته می‌شدند. اما بعدها مشخص شد این سلول‌ها، که تعدادشان چندین برابر نورون هاست (۷۰ درصد از

مولف مسئول: نرگس حسین مردی– تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی E-mail: nargeshosseinmardi@yahoo.com
۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۶/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۷/۱۳ تاریخ تصویب :۱۳۹۴/۱۰/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

سلول‌های سیستم عصبی مرکزی)، دارای اعمال متعدد دیگری می‌باشند(۲،۱). بعضی از سلول‌های گلیا اساساً در جهت حمایت وپشتیبانی فیزیکی از نورون‌ها عمل می‌کنند. برخی دیگر در هومئوستاز محیط داخلی مغز به خصوص مایع احاطه کننده نورون‌ها و سیناپس‌ها و نیز تغذیه نورون‌ها نقش دارند. در طول جنین‌زایی، سلول‌های گلیا، مهاجرت نورون‌ها و رشد آکسون و دندریت‌ها را هدایت می‌کنند(۴،۳). علاوه بر این، گزارش‌های متعددی در مورد توانایی سلول‌های گلیا در پاسخ و ارسال سیگنال به نورون‌ها و سیناپس‌ها درسیستم عصبی مرکزی و محیطی وجود دارد(۱).

فراوان‌ترین نوع سلول‌های گلیا، آستروسیت‌ها می‌باشند که بر عملکرد نورون‌ها از طریق ترشح و یا جذب فرستنده عصبی اثر دارند(۵). آن‌ها محیط شیمیایی بیرونی نورون‌ها را توسط برداشتن یون‌های اضافی، خصوصاً پتاسیم تنظیم می‌کنند(۱). این سلول‌ها با فراهم کردن انرژی برای نورون‌ها و سوبستراهای لازم برای تولید نوروترانسمیترها فعالانه به عملکرد مغز کمک می‌کنند(۶). این سلول‌ها گیرنده‌های مختلفی مانند گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک گلوتامات و ناقل‌هایی برای میانجی‌های عصبی مانند گلوتامات، گابا و گلایسین را بیان می‌کنند(۷). این سلول‌ها مواد فعال عصبی زیادی مانند ATP و D- سرین ترشح می‌کنند(۸). آستروسیت‌ها در تشکیل و نگهداری سیناپس‌های گلوتاماترژیک دخیل هستند(۹). در منطقه CA1 هیپوکمپ پستانداران، تقریباً تمام سیناپس‌های مجاور، توسط سلول‌های گلیا و به ویژه آستروسیت‌ها تفکیک و احاطه شده اند، به‌طوری که به صورت شبکه سیناپسی سه جزئی (Tripartite Synapse) در نظر گرفته می‌شوند(۱۰). با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مشاهده شد که زوائد میکروگلیاها به‌طور مستقیم با عناصر سیناپسی، در ارتباط می‌باشد(۱۱). تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که سلول‌های گلیال هیپوکمپ در تنظیم غلظت میانجی‌های عصبی در شکاف سیناپسی، آزادسازی فاکتورهایی مانند ATP که عملکرد پیش سیناپسی را تنظیم می‌کنند و حتی در آزادسازی میانجی‌های عصبی شرکت می‌کنند(۱۲). بر اساس فرضیه تشکیل سیناپس سه جزئی، سلول‌های گلیا در تنظیم فعالیت شبکه عصبی دخیل هستند. اخیراً بسیاری از مطالعات، سلول‌های گلیا را به عنوان یک عنصر سوم در شکل‌پذیری دخیل می‌دانند(۱). در حقیقت هر سیناپس از سه جزء شامل پایانه پیش سیناپسی، پایانه پس سیناپسی و پایانه آستروسیتی تشکیل یافته است و از این طریق آستروسیت‌ها روی عملکرد سیناپس‌ها اثر مستقیم و فعال دارند(۱۳). به دلیل توانایی سلول‌های گلیا در آزادسازی فاکتورهای تروفیک (تغذیه‌ای) و گلیو ترانسمیتر، مطرح شده است که سلول‌های گلیال ممکن است به القا شکل‌پذیری سیناپسی طولانی مدت کمک کنند. شواهد نشان می‌دهد که D- سرین می‌تواند در پاسخ به فعالیت‌های عصبی از آستروسیت‌ها آزاد شود. این آزادسازی برای ایجاد تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation-LTP) در هیپوکمپ لازم است. مطالعات بیش‌تر که در برش‌های هیپوکمپ انجام شده، نشان می‌دهد که آستروسیت‌ها فعالانه در القای LTP با تولید D- سرین درگیر هستند(۱،۱۴،۱۵). D- سرین، آگونیست برای جایگاه اتصال گلایسین در رسپتور NMDA می‌باشد که با افزایش فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA، القاء LTP را در محیط کشت سلول‌های گلیا و برش‌های هیپوکمپ ممکن می‌سازد(۱۵). هم‌چنین دیده شده است که سلول‌های آستروسیت در راه‌اندازی سیگنالینگ داخل سلولی که منجر به تغییرات پلاستیسیته در سیستم عصبی مرکزی می‌شود، نقش دارند(۱۶). اما مطالعه‌ای در زمینه نقش این سلول‌ها در شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت انجام نشده است.

با توجه به شکل‌پذیر بودن سلول های گلیال و حساسیت آن‌ها به فعالیت‌های عصبی و انتقالات سیناپسی، این فرضیه مطرح می‌شود که سلول‌های گلیا یک نقش محوری در اشکال مختلف شکل‌پذیری داشته باشند. شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های گلیا و نورون‌ها نباید

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

به عنوان عناصر سلولی مستقل در سیستم عصبی در نظر گرفته شوند. بلکه هم نورون‌ها و هم سلول‌های گلیا متقابلاً در مسیرهای مربوط به پردازش اطلاعات و شکل‌پذیری سیناپسی درگیر هستند(۱). به همین منظور در این مطالعه به بررسی نقش سلول‌های گلیا بر پاسخ سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت ناحیه CA1 هیپوکمپ پرداختیم. شدت پاسخ‌دهی نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکمپ به تحریکات اعمال شده به شاخه جانبی شافر در شرایط کنترل و زمانی که سلول‌های گلیای این ناحیه غیر فعال گردید، بررسی شد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تجربی می باشد. در این تحقیق از ۲۷ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۰۰-۲۵۰ گرم، تهیه شده از مرکز پرورش حیوان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) استفاده شد که به تعداد ۵ عدد در هر قفس با یک برنامه ۱۲ساعت روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. تمام آزمایش ها با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گردید. به منظور تزریق داروی فلوئوروسیترات (مهارکننده سلول‌های گلیا، سیگما، آمریکا) در ناحیه CA1 هیپوکمپ یک هفته قبل از شروع آزمایش‌ها، پس از بیهوشی با ترکیب کتامین (۷۵ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg)، حیوان در دستگاه استریوتاکسی (استولتینگ، آمریکا) قرار می‌گرفت. سپس پوست سر برداشته شده و نواحی برگما و لامبدا مشخص و سپس مطابق با اطلس پاکسینوس واتسون مختصات محل تزریق در ناحیه CA1 هیپوکمپ (AP= -3.48, ML= ±2.2, DV=2.5 از برگما)(۱۷) دو طرفه علامت‌گذاری شده و با مته سوراخ می‌گردید و کانول راهنما با طول 10 mm و قطر خارجی 0.65mm، یک میلی‌متر بالاتر از ناحیه CA1 با استفاده از پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی روی جمجمه ثابت می‌شد. به منظور تزریق دارو به داخل ناحیه CA1، یک سوزن تزریق شماره ۲۷ به طول مشخصی بریده می‌شد تا هنگامی که در کانول گذاشته می شود، نوک آن حدود ۰/۵ میلی متر از سر کانول بیرون بیاید. سپس سوزن به لوله پلی اتیلن که به سرنگ همیلتون ۱ میکرولیتری وصل بود، متصل می‌گردید. ۰/۵ µl از محلول فلوئوروسیترات (۱ nmol) حل شده در بافر فسفات سالین (Phosphate Buffered Saline -PBS) به داخل سرنگ کشیده شده(۱۸) و بعد از خارج کردن درپوش کانول‌هایی که قبلاً در ناحیه CA1 هیپوکمپ کاشته شده بود، به صورت دوطرفه تزریق می‌گردید. تزریق به صورت آهسته و در مدت زمان ۵ دقیقه انجام می‌شد. جهت اطمینان از تزریق کامل دارو، سوزن تزریق به مدت ۱ دقیقه در محل باقی می‌ماند و بعد خارج می‌شد. سپس مجدداً درپوش کانول‌ها گذاشته می‌شد و حیوان به قفس بازگردانده می‌شد و این تزریق‌ها به مدت ۹ روز ادامه می‌یافت. در گروه کنترل، ۰/۵ µl از حلال (بافر فسفات سالین) تزریق می‌شد. در روز دهم آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک انجام می شد. تعداد گروه‌های مورد بررسی در این مطالعه ۳ گروه می‌باشد که عبارتند از: ۱- حیوانات دست نخورده که هیچ تیماری روی آن‌ها انجام نشده بود و فقط به منظور ثبت پتانسیل میدانی جراحی می‌شدند. ۲- گروهی که به منظور مهار سلول‌های گلیای هیپوکمپ، فلوئوروسیترات را در داخل هیپوکمپ دریافت می‌کردند. ۳- گروهی که حلال فلوئوروسیترات یعنی بافر فسفات سالین در داخل هیپوکمپ دریافت می‌کردند. تعداد حیوانات در هر گروه ۹ رأس می‌باشد.

۱- در این مطالعه از تکنیک ثبت پتانسیل میدانی in vivo (in vivo field potential recording) برای بررسی پاسخ سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت استفاده شد. مسیر Schaffer Collateral تحریک و از stratum radiatum ناحیه CA1 ثبت گردید. پس از بیهوش کردن با یورتان داخل صفاقی (۱/۵ g/kg)، حیوان به داخل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

استریوتاکس منتقل می‌شد. بر اساس اطلس پاکسینوس، نقطه تحریک در مسیر جانبی شافر با مختصات (AP= -3.1, ML= 3.1, DV= 3-3.5 از برگما) و نقطه ثبت در ناحیه دندریتی CA1(stratum radiatum) با مختصات (AP= -2.8, ML= 1.8, DV= 2.5-3.5 از برگما) علامت‌گذاری می‌شد(۱۷). پس از سوراخ کردن، الکترودهای ثبت و تحریک در ناحیه مورد نظر کاشته می‌شد. با تحریک مسیر انشعابات جانبی شافر، پتانسیل‌های برانگیخته میدانی از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 ثبت می‌گردید. دستور تحریک پالس آزمون (Test Pulse، موج مربعی مونوفازیک با مدت زمان ۲۰۰ میکروثانیه و تواتر ۰/۱ هرتز) بعد از تعریف در نرم‌افزار، به قسمت Data Acquisition (پرتو دانش، ایران) ارسال و بعد از گذشتن از ایزولاتور (WPI، آمریکا)، توسط الکترود دو قطبی از جنس فولاد زنگ نزن به مسیر شافر کولترال اعمال می‌گردید. برای رسیدن به ثبت مطلوب و پایدار از ناحیه CA1، گاهی ضرورت داشت جای الکترود تحریکی و ثبات چندین بار عوض شود تا بهترین نقاط تحریک و ثبت حاصل گردد. پس از پیدا کردن جای مناسب و تعیین دقیق محل تحریک و ثبت، تحریکات حداقل به مدت ۲۰ دقیقه تا زمانی که پاسخ پایدار شود، اعمال می‌شد. منظور از پایدار بودن پاسخ یعنی میزان تغییر شیب fEPSP کم‌تر از ۱۰ درصد باشد. پس از پایدار شدن پاسخ سیناپسی، جهت محاسبه شدت جریان پالس آزمون، ابتدا رابطه Input/Output (I/O) برای هر حیوان به دست می‌آمد. به این ترتیب که مسیر انشعابات جانبی شافر با شدت‌های ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میکروآمپر، تحریک و پاسخ بر انگیخته میدانی ثبت می‌گردید. به عبارت دیگر تحریک از حداقل شدتی که باعث برانگیختن پاسخ می‌گردید تا زمانی که پاسخ به حداکثر میزان خود برسد به مسیر اعمال می‌گردید. شدتی که حداکثر دامنه fEPSP را بر می‌انگیزد، به عنوان شدت حداکثر در نظر گرفته می‌شد. پس از رسم منحنی I/O از شدت تحریکی که باعث تولید ۵۰-۴۰ درصد پاسخ حداکثر می‌شد، به عنوان شدت پالس آزمون برای اعمال تحریک‌های زوج پالس استفاده می‌شد. به منظور بررسی شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت از تحریکات زوج پالس متشکل از دو پالس مربعی با فواصل زمانی (IPI: Inter Pulse Interval) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه که با تواتر ۰/۱ هرتز اعمال می‌شد، به مدت ۱۰ دقیقه استفاده می‌شد. پاسخ‌ها بعد از تقویت (Gain=1000) توسط پره آمپلی فایر و آمپلی فایر (WPI، آمریکا) و فیلتر شدن (باند عبور ۱ هرتز تا ده کیلوهرتز) با فرکانس ۱۰ کیلوهرتز نمونه برداری شده و در کامپیوتر ذخیره می‌شد. تجزیه و تحلیل به صورت off-line بر روی پاسخ‌های ذخیره شده صورت می‌گرفت. متوسط ۶ پاسخ برای آنالیز بعدی مورد استفاده قرار می‌گرفت و شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) از متوسط پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از ناحیه stratum radiatum تعیین می‌شد. با کمک برنامه کامپیوتری آنالیز داده‌ها، شیب fEPSP تعیین می‌شد و شاخص زوج پالس (PPI: Paired Pulse Index) به صورت درصد شیب fEPSP دوم به شیب fEPSP اول (%fEPSP2/fEPSP1) محاسبه می‌شد. برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون ANOVA و Unpaired t-test استفاده شد. در همه محاسبات آماری، $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نتایج به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است.

یافته ها

اثر مهار سلول های گلیا بر پاسخ سیناپسی پایه در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 هیپوکمپ

تحریک شاخه‌های جانبی شافر، پتانسیل‌های پس سیناپسی دسته‌جمعی (fEPSP) را در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 بر می‌انگیخت. با تحریکات ۰/۱ هرتز هیچ تقویتی ناشی از فرکانس تحریک صورت نمی‌گرفت. برای رسم منحنی Input/output، شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در پنج شدت تحریک مختلف

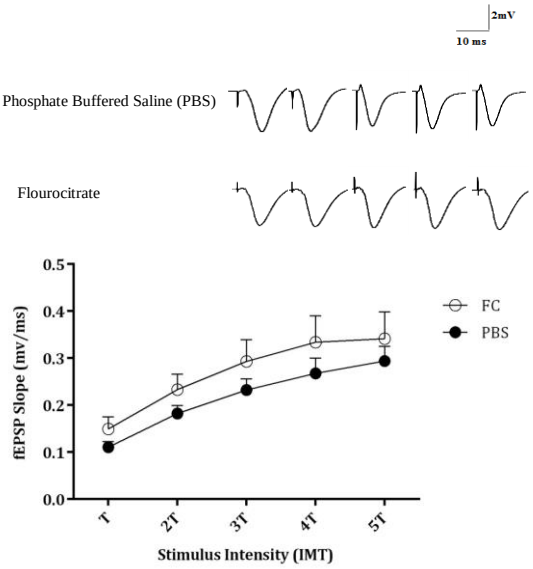
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

اندازه‌گیری می‌شد. کم‌ترین شدتی که پاسخ را بر می‌انگیخت، شدت آستانه (T:Treshold) و شدتی که سبب تولید حداکثر پاسخ می‌شد، 5T می‌نامیدیم. سه شدت 2T ،3T، 4T به گونه‌ای بین شدت حداقل و حداکثر تعریف می‌شدند که پاسخ به ترتیب دو، سه و چهار برابر پاسخ آستانه گردد. مقایسه میانگین شدت تحریک T، 2T، 3T، 4T و 5T برای گروه دریافت‌کننده فلوئوروسیترات و گروه‌های کنترل مربوطه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (Two way ANOVA, p>۰/۰۵، جدول شماره ۱). پاسخ‌های برانگیخته در شدت‌های بالای 5T اشباع نشان می‌دادند. بنابراین تعریف شدت تحریک به صورت درصدی از پاسخ حداکثر ممکن بود و شدت تحریکی که می‌توانست ۵۰-۴۰ درصد پاسخ حداکثر را ایجاد کند، به عنوان پالس آزمون به کار می‌رفت. پاسخ سیناپسی پایه در گروهی که سلول‌های گلیای ناحیه CA1 آن‌ها با تزریق فلوئوروسیترات مهار شده بود، نسبت به گروه کنترل (گروه دریافت‌کننده بافر فسفات سالین) تفاوت معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵، ANOVA, Two way، تصویر شماره ۱). لازم به ذکر است که پاسخ سیناپسی پایه در گروه دریافت کننده بافر فسفات سالین مشابه این پاسخ در حیوانات دست نخورده بود.

جدول شماره ۱: پاسخ سیناپسی پایه

Groups	I_T (µA)	I_{2T} (µA)	I_{3T} (µA)	I_{4T} (µA)	I_{5T} (µA)
PBS	۱۱۵/۳۸±۱۱/۵۳	۱۷۰±۱۱/۵۵	۲۲۳/۰۸±۱۳/۱۳	۲۷۶/۱۵±۱۵/۵۹	۳۳۷/۶۹±۱۵/۱۶
Flourocitrate	۱۶۳/۸۵±۱۲/۵۹	۲۲۶/۱۵±۱۴/۲۱	۲۸۴/۶۲±۱۸/۰۳	۳۴۲/۳۱±۲۲/۴۵	۳۹۵/۳۸±۲۷/۲۶

اطلاعات نشان دهنده ی شدت تحریک استفاده شده جهت برانگیختن پاسخ سیناپسی پایه در لایه استراتوم رادیاتوم CA1 هیپوکمپ به دنبال تحریک شاخه های جانبی شافر در گروه دریافت کننده بافر فسفات سالین (PBS) به عنوان گروه کنترل و هم چنین در گروهی که فلوئوروسیترات در ناحیه CA1 دریافت کردند، می باشد. تفاوت معنی داری بین شدت های تحریک در دو گروه دیده نشد.p>۰/۰۵ I_T: شدت تحریک لازم برای برانگیختن پاسخ آستانه. I_{2T}، I_{3T}، I_{4T}، I_{5T}: شدت تحریک لازم برای برانگیختن پاسخ به میزان ۲، ۳، ۴ و ۵ برابر آستانه. داده ها به صورت mean±SEM نشان داده شده است.



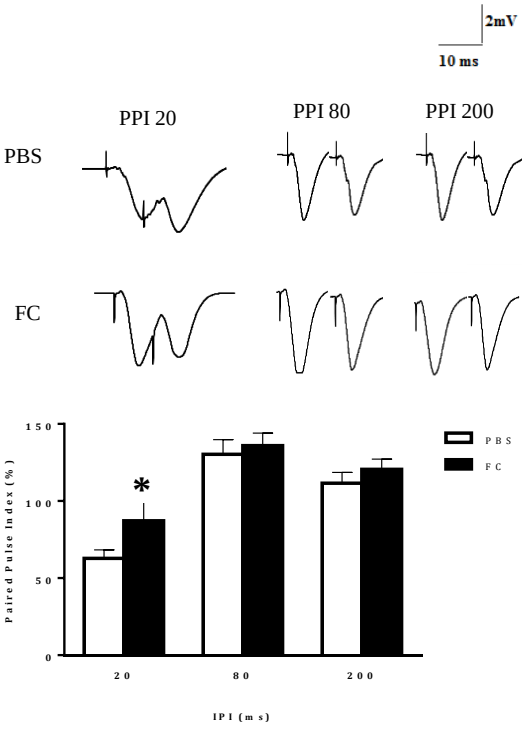
تصویر شماره ۱: پاسخ های سیناپسی پایه در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 هیپوکمپ به دنبال تحریک شاخه های جانبی شافر. در منحنی Input/output شیب fEPSP درحیوانات دریافت کننده بافر فسفات سالین (PBS, n=۹) و فلوئوروسیترات (Flourocitrate, n=۹) نشان داده شده است. داده‌ها به‌صورت mean±SEM است. آزمون آماری ANOVA تفاوت معنی‌داری در پاسخ سیناپسی پایه بین گروه‌ها نشان نداد. IMT (Integer multiples of the threshold intensity) به معنی ضریب صحیحی ازشدت تحریک آستانه است. Trace ها نمونه‌ای ازثبت می‌باشد. مقیاس اندازه‌گیری: ۱۰ms، ۲mV، ANOVA، p>۰/۰۵

اثر مهار سلول‌های گلیا بر شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت

به منظور بررسی اثر مهار سلول‌های گلیا بر شکل‌پذیری کوتاه مدت، از مدل تحریک زوج پالس استفاده کردیم،که راه مناسبی برای ارزیابی تحریک‌پذیری مدار هیپوکمپی است. میزان مهار GABAeregic با واسطه گیرنده $GABA_A$ بر روی جسم سلولی نورون‌های هرمی ناحیه CA1 با استفاده از الگوی زوج پالس با فواصل بین پالسی (IPI) ۲۰ میلی ثانیه و میزان مهار GABAeregic با واسطه گیرنده $GABA_B$ با استفاده از الگوی زوج پالس با فاصله بین پالسی (IPI) ۲۰۰ میلی‌ثانیه‌ای بررسی گردید. برای بررسی پاسخ‌های تسهیلی از IPI بین این دو حد یعنی ۸۰ میلی‌ثانیه استفاده شد. در تمام گروه ها، متوسط PPI در فاصله ۲۰ میلی‌ثانیه کم‌تر از یک (PPD: Paired Pulse Depression) بود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

و بـرای فواصـل ۸۰ و ۲۰۰ میلـی ثانیـه، بـزرگ‌تـر از یـک (PPF: Paired Pulse Facilitation) بـود. مهـار سلول‌های گلیا تأثیری بر شاخص زوج پـالس در IPI ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیـه نداشـت (Unpaired t-test, p>۰/۰۵، تصـویر شـماره ۲). امـا در IPI، ۲۰ میلـی‌ثانیـه افـزایش معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده فلوئوروسیترات (n=۹، ۱۲/۱۱±۸۷/۱۹ درصـد) نسبت بـه گـروه کنتـرل (n=۹، ۵/۴۸±۶۲/۸۰ درصـــد) مشـــاهده گردیـــد (p<۰/۰۵، Unpaired t-test، تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: شاخص زوج پالس (PPI) در فواصل بین دو پالس (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه. مهار سلول های گلیا سبب افزایش معنی داری در شاخص زوج پالس (PPI) در IPI ۲۰ میلی ثانیه شد ولی تأثیری بر شاخص زوج پالس (PPI) در IPI ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه نداشت. داده ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده اند. Trace ها نمونه ای از ثبت می باشد. مقیاس اندازه گیری: ۱۰ms، ۲ mV، *p<۰/۰۵، Unpaired t-test.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مهـار سـلول‌هـای گلیای هیپوکمپ اگر چه پاسخ سیناپسـی پایـه در ناحیـه CA1 هیپوکمپ را تغییر نداد، اما سبب افزایش شـاخص زوج پالس در IPI ۲۰ میلی‌ثانیه مـی‌شـود کـه بـه عنـوان ساده‌ترین نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت در نظر گرفته می‌شود. در این پژوهش به منظور مهار سلول‌هـای گلیا از فلوئوروسیترات استفاده گردیـد. نشـان داده شـده است فلوئوروسیترات با غلظت ۱ نانومول به طور انتخابی سلول‌های گلیا را به صورت برگشت‌پذیر مهار مـی‌کنـد. فلوئوروسیترات ۴ ساعت بعد از تزریـق بـه حـداکثر اثـر خود می‌رسد و پس از گذشت ۲۴ تا ۴۸ ساعت، اثر ایـن ماده از بین می‌رود. هم‌چنین نشان داده شـده کـه تجـویز دوز بالاتری از فلوئوروسیترات (۲ نانومول) باعـث تغییـر ساختار نورونی خواهد شد(۱۸). به همین دلیل مـا نیـز در ایـن پـژوهش از غلظـت ۱ نـانومول فلوئوروسـیترات هر ۲۴ ساعت اسـتفاده کـردیم تـا بـه‌طـور انتخـابی فقـط سلول‌های گلیال تحت تاثیر قرار گرفته و مهار شوند. بـه منظور بررسـی سـطح فعالیـت نـورون‌هـای ناحیـه CA1، پاسخ سیناپسی پایه را بررسی نمودیم. نتایج ایـن مطالعـه نشان داد مهار سـلول‌هـای گلیـا، افـزایش انـدک و غیـر معنی‌داری در شیب fEPSP نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد. ما در مطالعه خود پاسخ سیناپسی پایه را بـا اسـتفاده از ثبت fEPSP از لایه استریاتوم رادیاتوم CA1، بررسی کردیم. ثبت امواج مربوط به fEPSP در مجموعه نورون‌هـا در واقع برداشتی در مورد سیناپس‌هـای تحریکـی و برآینـد دپلاریزاسیون‌های موضعی ایجـاد شـده در نـورون‌هـا را آشکار می‌کند و نمادی از کارایی سیناپس‌های تحریکی مسیرهای آوران می‌باشد. در این مطالعه به منظور بررسی اثر مهار سلول‌های گلیا بر شکل‌پـذیری سیناپسـی کوتـاه مدت ناحیه CA1، از تحریک زوج پالس اسـتفاده شـده است، که راه مناسبی برای ارزیابی تحریک‌پذیری مـدار هیپوکمپی است. مشخص شده که سیستم GABAergic برای شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت اهمیـت فراوانـی دارد(۱۹).

مطالعاتی که در طی ۲۰ سال گذشته در زمینه نقـش سـلول‌هـای گلیـا در سیسـتم عصـبی انجـام شـده اسـت،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

مشخص نموده است که این سلول‌ها به خصوص آستروسیت‌ها، مشارکت‌کنندگان فعالی در انتقال سیناپسی هستند و فعالانه قدرت سیناپسی را تنظیم می‌نمایند. مشخص شده است این سلول‌ها با رهایش ترکیبات متعدد تحت عنوان گلیوترانسمیتر این نقش را ایفا می‌کنند. تمام این مطالعات در شرایط in vitro و بر روی برش‌های مغزی انجام شده است(۲۰). به عنوان مثال Bonansco و همکاران نشان دادند که رهایش خود به خودی گلوتامات از آستروسیت‌های هیپوکمپ که وابسته به نوسانات خود به خودی کلسیم داخل سلولی است، رهایش نوروترانسمیتر را تنظیم می‌نماید(۲۱). مطالعات دیگر نشان داده است سیگنالینگ کلسیم آستروسیتی، فرکانس EPSP و IPSP هر دو را افزایش می‌دهد، به‌طوری‌که در محیط کشت همزمان نورون‌ها و آستروسیت‌ها فرکانس EPSP و IPSP به میزان ۵۰-۲۰ درصد در اثر القای سیگنالینگ کلسیم در آستروسیت‌ها افزایش یافت(۲۲). با توجه به این که مطالعه حاضر در شرایط in vivo انجام شده است که در سطح شبکه عصبی CA1 هیپوکمپ، مدارهای تحریکی و مهاری وجود دارد، این احتمال مطرح است که با مهار متابولیک سلول‌های گلیا هم EPSP و هم IPSP تغییر کرده است، اما چون در ثبت پتانسیل میدانی عملاً برآیند این فرآیندها ثبت می‌گردد، ما شاهد تغییر معنی‌داری در پاسخ سیناپسی پایه در سطح شبکه نبودیم. علاوه بر این مطالعات نشان داده است که تأثیر القای سیگنالینگ کلسیم (که در حقیقت به معنای القای فعالیت آستروسیت‌هاست) بر تغییر فعالیت نورون‌ها بسیار زودگذر است (کم‌تر از یک دقیقه). اکثر مطالعاتی که بر روی برش‌ها انجام شده است ماندگاری اثر فعالیت آستروسیت‌ها بر روی انتقال سیناپسی را در حد ده‌ها ثانیه گزارش نموده‌اند(۲۰). شاید یکی از دلایلی که در مطالعه حاضر، مهار سلول های گلیای هیپوکمپ تأثیری بر پاسخ سیناپسی پایه نداشت این باشدکه حیوانات به طور مزمن فلوئوروسیترات دریافت نمودند و سپس ثبت انجام گردید که شرایط با به کار بردن اثر حاد آن بر روی برش‌های مغزی بسیار متفاوت می‌باشد. با این وجود بسیاری از مطالعاتی که در شرایط in vitro هم انجام شده است، نتوانستند اثر مهار سلول‌های گلیا بر انتقال سیناپسی را اثبات نماید که شاید به دلیل گذرا بودن و ماندگاری کوتاه این اثر باشد. نکته مهم‌تر این که مطالعات نشان داده‌اند فعالیت آستروسیت‌ها در هنگام تحریک شدید سیناپس‌ها بروز می‌نماید تا بتوانند نقش خود را در هومئوستاز ایفا نمایند(۲۰). بنابراین در سطح فعالیت پایه سیناپسی ممکن است عملکرد آستروسیت‌ها برجسته نباشد. در نتیجه با مهار آن‌ها تغییری در فعالیت سیناپسی پایه ایجاد نشده است. آستروسیت‌ها اجزای دینامیک سیگنالینگ مغزی هستند که می‌توانند ورودی‌های نورونی را حس کرده، جمع‌بندی نموده و از طریق سیگنالینگ کلسیمی پیچیده پاسخ دهند. سیگنالینگ کلسیم نشان‌دهنده تحریک‌پذیری این سلول‌ها می‌باشد(۲۳). در مطالعه حاضر مشخص گردید که مهار این سلول‌های موجب افزایش شاخص زوج پالس در فاصله بین پالسی ۲۰ میلی‌ثانیه گردید. تعدیل زوج پالس که ساده‌ترین نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت می‌باشد، معمولاً در فواصل زمانی بین ده‌ها میلی ثانیه تا چندین ثانیه اتفاق می‌افتد و می‌تواند به شکل مهار زوج پالس (PPD) و یا مهار زوج پالس (PPF) ظاهر شود(۲۴). مشخص گردیده است که نورون‌های واسط GABAergic به عنوان پایه و اساس فیزیولوژیک ساز و کارهای مهاری پس و پیش خورد در هیپوکمپ عمل می‌کنند(۱۰). به دلیل این که در پدیده PPD، تضعیف پاسخ به دومین تحریک از یک زوج پالس که با فاصله خاصی به دنبال هم می‌آیند، اندازه‌گیری می‌شود؛ این پدیده به عنوان یک فرآیند هومئوستاتیک در نظر گرفته می‌شود که سطح عمل سیستم مهاری را در مدار هیپوکمپ منعکس می‌نماید(۲۵). مشخص شده است سلول‌های گلیا به خصوص آستروسیت‌ها به طرق مختلف شامل داشتن گیرنده‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

گابا و نیز ناقلین آن با سیستم مهاری گابائرژیک تعامل دارند(۲۶). این اثر تنظیمی آستروگلیاها می‌تواند مستقیماً به واسطه رهایش گلیوترانسمیترهای مهاری باشد که شامل ATP فعال‌کننده گیرنده آدنوزینی A1، کانابینوئید فعال‌کننده گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 (۲۷)، گابای فعال‌کننده گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_B$ (۲۸) باشد. مشخص شده است که تمام این مسیرها سبب کاهش رهایش گلوتامات می‌گردد. بنابراین شاید در این مطالعه با مهار آستروگلیاها و حذف اثر آن‌ها در تولید گابا، شاهد کاهش مهار بودیم که به صورت افزایش شاخص زوج پالس خود را نشان داده است. علاوه بر این، تعامل پیچیده‌ای بین نورون‌های تحریکی، مهاری و آستروگلیاها در ارتباطات سیناپسی شافر به CA1 وجود دارد. Serrano و همکاران نشان داده‌اند که در اثر تحریک تتانیک مسیر شافر کولترال و رهایش گلوتامات، اینترنورون‌های گابائرژیک از طریق عملکرد گیرنده‌های NMDA فعال می‌شوند. گابا رها شده از این نورون‌ها بر گیرنده‌های $GABA_B$ موجود بر روی سلول‌های گلیا عمل کرده و منجر به رهایش گلیوترانسمیتر ATP می‌شود که پس از شکسته شدن به آدنوزین از طریق اتصال به گیرنده A1 آدنوزین در پایانه‌های شافر سبب مهار پیش‌سیناپسی رهایش نوروترانسمیتر می‌گردد(۲۹). بنابراین می‌توان انتظار داشت که با حذف عملکرد آستروگلیاها شاهد افزایش شاخص زوج پالس باشیم. علاوه بر این سلول‌های گلیا با دارا بودن GAT3، هم‌چون نورون ها نقش مهمی در تنظیم غلظت خارج سلولی گابا دارند و با مهار آن‌ها بخشی از توان مهاری حاکم بر ارتباطات سیناپسی کاهش می‌یابد. اگرچه لازم به ذکر است که این عمل سلول‌های گلیا در سطح فعالیت پایه فیزیولوژیک، کم‌تر از زمانی است که فعالیت سیناپتیک تحریک شده باشد. Shigetomi و همکاران نشان داده‌اند که کارایی سیناپس‌های مهاری در هیپوکمپ به‌طور دقیق توسط بیان GAT3 آستروسیتی تنظیم می‌گردد. به طوری که کاهش بیان GAT3، سبب افزایش غلظت خارج سلولی گابا می‌شود که از طریق کاهش حساسیت گیرنده‌های $GABA_A$ منجر به کاهش فرایند مهاری در سطح شبکه می‌شود(۳۰). با توجه به این که در مطالعه حاضر، تغییر معنی دار در شاخص زوج پالس در فاصله بین پالسی ۲۰ و نه در فاصله بین پالسی ۲۰۰ افزایش یافته است و با توجه به این که کاهش پاسخ به پالس دوم در مقایسه با پالس اول در فاصله بین پالسی ۲۰ به عملکرد گیرنده‌های $GABA_A$ و کاهش پاسخ به پالس دوم در مقایسه با پالس اول در فاصله بین پالسی ۲۰۰ به عملکرد گیرنده‌های $GABA_B$ نسبت داده می‌شود(۲۵،۱۰)، منطقی است که شاهد افزایش بیش‌تر شاخص زوج پالس در فاصله بین پالسی ۲۰ باشیم.

در این مطاله شاهد تغییری در PPF در فواصل بین پالسی ۸۰ میلی‌ثانیه نبودیم. سازوکار پیش سیناپسی PPF در ارتباطات سیناپسی مختلف از جمله هیپوکمپ نشان داده شده است. در حقیقت بزرگ‌تر بودن پاسخ دوم در اثر تسهیل رهایش پیک عصبی است(۳۱). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش غلظت کلسیم در پایانه پیش سیناپسی در اثر تحریک دوم نسبت به این افزایش در اثر تحریک اول توسط فعالیت یا عدم فعالیت آستروسیت‌ها متأثر نمی‌گردد.

در مطالعه انجام شده توسط Wang و همکاران (۲۰۰۹) مشاهده گردید مهار سلول‌های گلیا توسط تزریق داخل بطن مغزی فلوئوروسیترات توانست امواج مغزی (EEG) ثبت شده در قشر پروفرونتال و هیپوکمپ را تغییر دهد(۳۲). اما لازم به ذکر است نه تنها نوع تزریق داخل بطن مغزی فلوئوروسیترات در مطالعه آن‌ها با مطالعه حاضر (تزریق داخل هیپوکمپی) متفاوت است، بلکه دوزهای به کار رفته توسط Wang و همکاران بسیار بالاتر از دوز استفاده شده در این مطالعه می باشد. نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند پاسخ سیناپسی پایه در ناحیه CA1 هیپوکمپ توسط مهار سلول‌های گلیا این ناحیه متأثر نمی‌شود و علاوه بر این، تغییرات مشاهده شده در شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت (افزایش شاخص

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

زوج پالس) در ناحیه CA1 هیپوکمپ در حیوانـاتی کـه سلول‌های گلیای این ناحیه مهار شده بود، وابسته به نـوع و مکانیسم‌های درگیر در این نوع شکل‌پذیری سیناپسـی می‌باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نزدیک بودن محل تزریق به محل تحریک و ثبت الکتروفیزیولوژیک اشاره نمود که نیازمند دقت زیاد در جراحی هم در مرحله کاشت کانول راهنما و هم در مرحله ثبت می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب ستاد توسـعه علوم و فناوری های شناختی می‌باشـد کـه بـدین وسـیله نویسندگان از مسئولین آن تشکر و سپاسگزاری می‌نماینـد. هم‌چنین تقـدیر و تشـکر فـراوان از اسـتاد بزرگـوار سـرکار خانم دکتـر معتمـدی کـه امکـان انجـام تحقیـق در مرکـز تحقیقات علـوم اعصـاب دانشـگاه علـوم پزشـکی شـهید بهشتی را فراهم نمودند.

References

1. Todd KJ, Serrano A, Lacaille JC, Robitaille R. Glial cells in synaptic plasticity. J Physiol Paris 2006; 99(2): 75-83.
2. Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SH, Schousboe A, Haydon PG, et al. Glial cells in (patho) physiology. J Neurochem 2012; 121(1): 4-27.
3. Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia-more than just brain glue. Nature 2009; 457(7230): 675-677.
4. Allen NJ, Barres BA. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol 2005; 15(5): 542-548.
5. Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. Trends Neurosci 2003; 26(10): 523-530.
6. Fiacco TA, Agulhon C, McCarthy KD. Sorting out astrocyte physiology from pharmacology. Annu Rev Pharmacolo Toxicol 2009; 49: 151-174.
7. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. Scientific World Journal 2007; 7: 98-111.
8. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 2008; 60(3): 430-440.
9. O Dowd BS, Gibbs ME, Sedman GL, Ng KT. Astrocytes implicated in the energizing of intermediate memory processes in neonate chicks. Brain Res Cogn Brain Res 1994; 2(2): 93-102.
10. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The hippocampus book: Oxford University Press; 2006.
11. Torregrossa MM, Corlett PR, Taylor JR. Aberrant learning and memory in addiction. Neurobiol Learn Mem 2011; 96(4): 609-623.
12. Kuffler SW, Nicholls JG. The physiology of neuroglial cells. Ergeb Physiol 1966; 57(1): 1-90.
13. Vijayaraghavan S. Glial–neuronal interactions—implications for plasticity and drug addiction. AAPS J 2009; 11(1): 123-32.
14. Allen NJ, Barres BA. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol 2005; 15(5): 542-548.
15. Yang Y, Ge W, Chen Y, Zhang Z, Shen W, Wu C, et al. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]

release of D-serine. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(25): 15194-15199.

16. Shepherd GM. The synaptic organization of the brain. 5th ed. Oxford University Press: New York; 2004.
17. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition: Access Online via Elsevier; 2006.
18. Fonnum F, Johnsen A, Hassel B. Use of Fluorocitrate and Fluoroacetate in the Study of Brain Metabolism. Glia 1997; 21(1): 106-113.
19. Zhang LH, Xu L, Xu TL. Glycine receptor activation regulates short-term plasticity in CA1 area of hippocampal slices of rats. Cold Spring Harbor Perspec Biol 2014; 7(3): 1-16.
20. Haydon P, Nedergaard M. How Do Astrocytes Participate in Neural Plasticity? Cold Spring Harbor Perspectives Biology 2014; 7(3): a020438.
21. Bonansco C, Couve A, Perea G, Ferradas CÁ, Roncagliolo M, Fuenzalida M. Glutamate released spontaneously from astrocytes sets the threshold for synaptic plasticity. Eur J Neurosci 2011; 33(8): 1483-1492.
22. Araque A, Sanzgiri RP, Parpura V, Haydon PG. Calcium elevation in astrocytes causes an NMDA receptor dependent increase in the frequency of miniature synaptic currents in cultured hippocampal neurons. J Neurosci 1998; 18(17): 6822-6829.
23. Sibille J, Zapata J, Teillon J, Rouach N. Astroglial calcium signaling displays short-term plasticity and adjusts synaptic efficacy. Front Cell Neurosci 2015; 9: 189.
24. Kravchenko MO, Moskalyuk AO, Fedulova SA, Veselovsky NS. Calcium-dependent changes of paired-pulse modulation at single GABAergic synapses. Neurosci Lett 2006; 395(2): 133-137.
25. Davies C, Davies S, Collingridge G. Paired-pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus. J Physiol 1990; 424(1): 513-531.
26. Yoon BE, Lee CJ. GABA as a rising gliotransmitter. Front Neural Circuits 2014; 141(8): 1-8.
27. Navarrete M., Araque A. Endocannabinoids mediate neuron- astrocyte communication. Neuron 2008; 57(6): 883-893.
28. Angulo MC, Le Meur K, Kozlov AS, Charpak S, Audinat E. GABA, a forgotten gliotransmitter. Prog Neurobiol 2008; 86(3): 297-303.
29. Serrano A, Haddjeri N, Lacaille JC, Robitaille R. GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression. J Neurosci 2006; 26(20): 5370-5382.
30. Shigetomi E, Tong X, Kwan KY, Corey DP, Khakh BS. TRPA1 channels regulate astrocyte resting calcium and inhibitory synapse efficacy through GAT-3. Nat Neurosci 2011; 15(1): 70-80.
31. Santschi LA, Stanton PK. A paired-pulse facilitation analysis of long-term synaptic depression at excitatory synapses in rat hippocampal CA1 and CA3 regions. Brain Res 2003; 962(1-2): 78-91.
32. Wang L, Li CC, Wang GW, Cai JX. The effects of centrally administered fluorocitrate via inhibiting glial cells on working memory in rats. Sci China C Life Sci 2009; 52(8): 701-709.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-19]