DOI: 10.22041/ijbme.2010.13374

Modeling of the Behavioral Calcium Channels in the Hippocampus Cells, during Stress

S.A. Hosseini [1*], M.A. Khalilzadeh[2], S.M. Homam [3]

[1] Instructor, Electronic Group, School of Engineering, Islamic Azad University, Shahrood, Iran
[2] Assistant Professor, Medical Engineering Group, School of Engineering, Islamic Azad University, Mashhad, Iran, makhalilzadeh@mshdiau.ac.ir
[3] Assistant Professor, School of Medicine, Islamic Azad University, Mashhad, Iran, mehrhomam@gmail.com

Abstract

Various stressful stimuli have different effects on health, decision making, creativity, learning and memory. Understanding human mental states such as stress can prevent its long-term side effects on the body and mind. This study deals with the responses of the neural and hormonal systems to stress using the brain cognitive map in this state and simulates the behavior of the CA1 cell calcium channels with electrophysiological equations in the NEURON software. During stress, the glucocorticoids hormones secreted by the adrenal gland cortex reach the hippocampus through blood flow and by activating glucocorticoids receptors, influence the calcium channels dynamics, especially the L-type and increase calcium entry into CA1 cells. This behavior, testify to the reduction of the calcium removal rate in the cells which leads to exponential decrease in cells firing rate and number of spikes and an increase in the sAHP current range. L-type calcium currents in hippocampus region are effective mechanisms during stress. Comparing the research results in two situations, the cell under control and the cell under stress, shows that the model is consistent with some basic observations of stress.

Key words: Stress, Pyramidal cells, Calcium channels, Corticosterone, Hippocampus, NEURON software.

[*] **Corresponding author**

Address: *Seyyed Abed Hosseini, Electronic Group, School of Engineering, Islamic Azad University, Shahrood, Iran*
Tel: *+98 9387113721*
Fax: *+98 273 3390561*
E-mail: *Abed_hosseyni@yahoo.com*

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

DOI: 10.22041/ijbme.2010.13374

مدلسازی رفتار کانال‌های کلسیمی سلول‌های CA1 ناحیهٔ هیپوکامپ در هنگام تنش روانی

سیّدعابد حسینی[۱*]، محمّدعلی خلیل‌زاده[۲]، سیّدمهران همام[۳]

[۱] مربی، گروه برق، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود

[۲] استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد makhalilzadeh@mshdiau.ac.ir

[۳] استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد mehrhomam@gmail.com

چکیده

محرک‌های تنش‌زا اثرات متفاوتی بر سلامتی، تصمیم‌گیری، خلاقیت، حافظه و یادگیری دارند. شناخت حالات روانی انسان نظیر تنش روانی، می‌تواند در جلوگیری از اثرات طولانی مدت آن بر جسم و روان مؤثر باشد. این مطالعه با هدف ارزیابی نقش سلول‌های عصبی هرمی CA1 هیپوکامپ مغز در هنگام تنش روانی انجام شده است. در این تحقیق با کمک نقشهٔ شناختی مغز در حالت تنش روانی، نحوهٔ اثرگذاری دو سیستم عصبی و هورمونی در بدن بررسی شده است؛ سپس با کمک معادلات الکتروفیزیولوژیکی به شبیه‌سازی رفتار کانال‌های کلسیمی سلول CA1 در نرم‌افزار نرون پرداخته شده است. از نتایج می‌توان دریافت در هنگام تنش، هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید ترشح شده از قشر غدهٔ فوق کلیه خود را از طریق جریان خون به هیپوکامپ رسانده و با فعال کردن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، دینامیک کانال‌های کلسیمی خصوصاً نوع L را تحت تأثیر قرار داده و ورود کلسیم را به داخل سلول‌های CA1 افزایش می‌دهند. این رفتار گواهی بر کاهش نرخ خروج کلسیم داخل تنهٔ سلولی است که به کاهش نمایی نرخ آتش سلول، کاهش تعداد خیزک‌ها و افزایش در دامنهٔ جریان sAHP منجر می‌شود. جریان‌های کلسیمی نوع L ناحیهٔ هیپوکامپ، از سازوکارهای مؤثر در هنگام تنش به‌شمار آمده و با مقایسهٔ نتایج تحقیق در دو حالت سلول تحت کنترل و تنش، مشاهده می‌شود مدل توانسته با برخی از مشاهدات پایه‌ای تنش، همخوانی داشته باشد.

کلیدواژگان: تنش روانی، سلول‌های عصبی هرمی، کانال‌های کلسیمی، گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، هیپوکامپ، نرم‌افزار نرون.

* عهده‌دار مکاتبات

نشانی: شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده فنی و مهندسی، گروه برق

تلفن: ۰۹۳۸۷۱۱۳۷۲۱، **دورنگار:** ۳۳۹۰۵۶۱- ۰۲۷۳، **پیام نگار:** Abed_hosseyni@yahoo.com

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

۱- مقدمه

مغز به‌عنوان پیچیده‌ترین عضو بدن از دیرباز مورد توجه بسیاری از محققان بوده است. جنبه‌های شناختی فعالیّت مغز از جمله تنش روانی[1]، از جذّاب‌ترین زمینه‌های تحقیقاتی برای شناخت نحوه عملکرد مغز در موقعیّت‌های مختلف‌اند. انسان‌ها برای داشتن زندگی سالم همراه با تحرّک و تلاش، نیازمند محرّک‌های جسمی و روانی در حد معقول‌اند، این نوع تنش‌ها را تنش‌های روانی خوب و یا طبیعی[2] می‌نامند [۱]. اگر این تنش‌ها قوی و یا مداوم بوده و بیش از حد تحمّل فرد باشند، نتایج نامطلوبی را به‌دنبال خواهند داشت و سبب کاهش کیفیّت عملکرد می‌شوند؛ در نتیجه به آنها تنش‌های روانی بد و یا غیرطبیعی[3] اطلاق می‌شود [۱] که فرد را در برابر بیماری‌ها و اختلالات، ناتوان و آسیب‌پذیر می‌سازد. بنابراین تقسیم‌بندی و مشخص کردن انواع تنش روانی، با توجه به مؤثر بودن عوامل مختلف، کاری پیچیده است. در یک تقسیم‌بندی کلی، می‌توان تنش را به سه دستهٔ کوتاه‌مدت، میان‌مدت و بلندمدت دسته‌بندی کرد [۲]. تنش‌های کوتاه‌مدت شامل دو دستهٔ تنش‌های هیجانی و ذهنی، تنش‌های میان مدت شامل خستگی‌های جسمی و روانی و تنش‌های بلندمدت شامل بیماری‌های روانی هستند.

تاکنون مطالعات زیادی در زمینهٔ نقش کانال‌های کلسیمی در اعصاب ناحیهٔ هیپوکامپ[4] در حیوانات و انسان‌ها انجام شده است. از مهمترین آنها می‌توان به تحقیقات سیدیروپولوا[5] [۳] مربوط به مدلسازی رفتار سلول‌های عصبی هرمی CA1[6] هیپوکامپ در هنگام تنش اشاره کرد. در این تحقیق، نقش کانال‌های سدیمی، پتاسیمی و کلسیمی بررسی و اثر آنها مدل شده است. در مقالهٔ مروری جولز[7] [۴]، به نقش کورتیکواستروئیدها در هیپوکامپ اشاره شده است. نتایج این تحقیق اشاره به افزایش ترشح هورمون‌های کورتیکواتروئید در هنگام تنش روانی دارد. در مطالعه لیب‌مان[8] [۵]، به نقش کورتیکواسترون[9]ها در افزایش جریان‌های کلسیمی نوع L اشاره شده است. در مقالهٔ مرجع [۶]، به نقش سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ و رابطهٔ آن با پیر شدن، حافظه و یادگیری پرداخته شده است. نتایج این تحقیق اشاره به افزایش جریان بعد از هایپرپلاریزاسیون کُند[10] (sAHP) در هنگام پیر شدن دارد. در مقالهٔ مروری کیم[11] [۷]،به نقش کورتیکواسترون‌ها در هنگام تنش روانی و افزایش کلسیم داخل سلولی اشاره می‌شود. همچنین این تحقیق به تأثیر تنش بر یادگیری و پلاستیسیتی سیناپسی[12] نیز اشاره دارد. در زمینهٔ کاربردی این تحقیق، فعالیت‌های زیادی به‌وسیله فیزیولوژیست‌ها از طریق ثبت‌های سلولی انجام شده است، ولی استفاده از ابزارهای مدلسازی و شبیه‌سازی هنوز نیازمند کار زیادیست.

هدف و ساختار این تحقیق، شبیه‌سازی یک سلول عصبی هرمی بلند CA1 در ناحیهٔ هیپوکامپ با استفاده از روابط الکتروفیزیولوژیکی حاصل است. بنابراین سلول عصبی، در دو حالت تحت کنترل و در معرض تنش قرار داده شده و مقایسه‌ای بین رفتار آنها انجام شده است و در انتها به اعتبارسنجی نتایج و سپس نتیجه‌گیری پرداخته می‌شود.

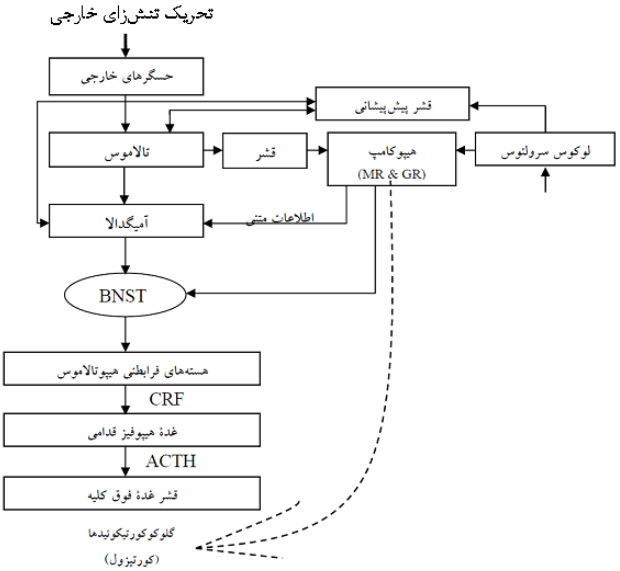
۲- بخش‌های مؤثر مغز در هنگام تنش

دو سیستم عصبی و هورمونی نقش مهمی در مقابله با تنش را ایفا می‌کنند [۸-۱۱]. ثبت و اثر اولیهٔ محرّک تنش، موجب فعال شدن تکانه[13]های عصبی می‌شود که از دستگاه عصبی مرکزی ریشه گرفته و واکنش‌های بی‌شماری ناشی از تنش به‌وسیله دستگاه عصبی خودکار به‌وجود می‌آید. مدل شناختی شکل ۱، نحوه فعال شدن دو سیستم عصبی و هورمونی و رفتار برخی از بخش‌های بدن را در هنگام تنش روانی نشان می‌دهد [۸].

بدن انسان در پاسخ به تنش روانی با مجموعه‌ای از رفتارهای پیچیده، واکنش نشان می‌دهد. تنش وارد شده، به‌وسیله حسگرها برای پردازش و شناخت به مغز منتقل می‌شود. اطّلاعات حسگرها برای درک اولیه به جزء بویایی در تالاموس[14] وارد شده و اطّلاعات خروجی از تالاموس توسط دو مسیر مستقیم و غیرمستقیم به‌ترتیب وارد آمیگدالا[15] و قشر حسی مغز می‌شوند.

[1] Stress
[2] Eustress
[3] Distress
[4] Hippocampus
[5] Sidiropouloua
[6] **C**ornu **A**mmonis
[7] Joëls
[8] Liebmann
[9] Corticosterone
[10] **s**low **A**fter**H**yper**P**olarization
[11] Kim
[12] Synaptic plasticity
[13] Impulse
[14] Thalamus
[15] Amygdala

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org



شکل ۱- مدل شناختی مربوط به نحوه فعال شدن دو سیستم عصبی و هورمونی در بدن و رفتار برخی از بخش‌ها در هنگام تنش

مسیر مستقیم برای واکنش‌های سریع، اما با بار اطّلاعاتی محدود است، مسیر غیرمستقیم پس از تبدیل اطّلاعات به‌صورت‌های قابل شناخت با بار اطّلاعاتی غنی‌تر و جزئیات بیشتر، سیگنال‌هایی را برای بخش‌های دیگر ارسال می‌کند. آمیگدالا یکی از بخش‌های مهم سیستم لیمبیک در واکنش‌های تنشی و تنظیم رفتار اجتماعیست و شامل هسته‌های قاعده‌ای[۱۶]، جانبی[۱۷] و مرکزی بوده که هر یک وظایف خاصی را برعهده دارند. در واکنش‌های تنش‌زا اطّلاعات از دو مسیر هیپوکامپ و قشر ارتباطی[۱۸] مغز، وارد هسته‌های جانبی آمیگدالا می‌شود، سپس این بخش سیگنال‌هایی را به هسته‌های قاعده‌ای، کمکی[۱۹] و مرکزی ارسال می‌کند. عملکرد قشر پیش‌پیشانی[۲۰] مجموعه‌ای هدفمند از سازوکارهای عصبیست که مجموعه‌ای از مدارهای پاسخ را برای عمل فراهم می‌آورد. قشر پیش‌پیشانی احتمالاً مسئول حفظ آمادگی فرد در مدت انتظار و کنترل پاسخ تنش است. به‌جای اینکه قشر پیش‌پیشانی پاسخ‌هایی را به‌وجود آورد، شیوه‌های پاسخ را برای زمان مناسب و تحلیل تحریک‌های پیچیده نگه می‌دارد. بدین ترتیب با تعامل دوطرفهٔ خود با تالاموس و دریافت اطّلاعات از قشر حسی مغز، فرد را برای مواجهه با تحریک‌های بعدی آماده می‌کند. همچنین با تعامل دوطرفهٔ خود با آمیگدالا پاسخ به تنش روانی را کنترل می‌کند. لوکوس سرولئوس[۲۱] یکی از مراکز عصبی است که پاسخ‌های تنشی را پردازش کرده و پاسخ جنگ یا گریز[۲۲] را فعال می‌کند. خروجی‌های نورونی لوکوس سرولئوس[۲۳] منبع مهم انتقال اطّلاعات به هیپوکامپ هستند و شکنج دندانه‌ای[۲۴] مقدار زیادی ورودی‌های نورآدرنرژیک[۲۵] را از لوکوس سرولئوس دریافت می‌کند. نقش هیپوکامپ در واقع به‌عنوان مقایسه کننده بوده، به‌طوری‌که مرتباً اطّلاعات حسی وارد شده را با رویدادهای مورد انتظار از حافظه مقایسه می‌کند. بخشی از آمیگدالا (به‌نام BNST[۲۶]) توسعه یافته و سیستم نورواندوکرین[۲۷] را با دریافت اطّلاعات از دو مرکز بالاتر هیپوکامپ و آمیگدالا کنترل می‌کند. زمانی‌که آمیگدالا به‌وسیله محرّک تنش‌زا تحریک شود؛ هیپوتالاموس را به‌عنوان مرکز تنش فعال می‌کند. سازوکارهای عصبی کنترل شیمی بدن در هیپوتالاموس قرار دارند. هیپوتالاموس نقشی دوگانه دارد، عملکرد اول آن به این ترتیب است که امواج عصبی را به هسته‌هایی در ساقهٔ مغز[۲۸] ارسال می‌کند که کنترل عملکرد سیستم اعصاب خودکار را برعهده دارند. بخش سمپاتیک دستگاه عصبی خودکار برای بالابردن ضربان قلب، فشار خون و اتّساع مردمک‌ها و...، مستقیماً روی عضلات و دستگاه‌ها اثر می‌گذارد. دستگاه سمپاتیک همچنین بخش مرکزی غدهٔ فوق کلیه را برای آزاد کردن هورمون اپی‌نفرین[۲۹] و نوراپی‌نفرین[۳۰] به داخل جریان خون تحریک کرده و به این طریق حالت انگیختگی را حفظ می‌کند. عملکرد دوم هیپوتالاموس فعال‌سازی دستگاه آدرنال-کورتیکال[۳۱] است. هسته‌های فرابطنی[۳۲] هیپوتالاموس با ترشح عامل کورتیکوتروپین[۳۳] (CRF)، هیپوفیز قدامی را تحریک و موجبات آزادسازی هورمون اساسی تنش یعنی هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک[۳۴] (ACTH) می‌شود. ACTH از طریق جریان خون به قشر غدهٔ فوق کلیه رسیده و با تحریک آن، گروهی از هورمون‌ها شامل دو نوع اصلی از هورمون‌های آدرنوکورتیکال به‌نام‌های مینرالوکورتیکوئید[۳۵] (MR) و

[16] Basal
[17] Lateral
[18] Association cortex
[19] Accessory
[20] Prefrontal cortex
[21] Locus ceruleus
[22] Flight or Fight
[23] Locus coeruleus
[24] Dentate gyrus
[25] Noradrenergic
[26] **B**ed Nucleus of the **S**tria **T**erminalis
[27] Neuroendocrine
[28] Brain Stem
[29] Epinphrine
[30] Norepinephrine
[31] Adrenocortical
[32] Paraventricular nucleus
[33] **C**orticotrophin **R**eleasing **F**actor
[34] **A**dreno **C**ortico**T**ropic **H**ormone
[35] **M**ineralo**c**orticoid Receptors

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

گلوکوکورتیکوئید[36] (GR) را آزاد می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها در چندین منطقه از مغز نظیر هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی یافت می‌شوند که این نواحی، از نواحی مهم درگیر در زمان تنش هستند [۴، ۱۲]. هورمون‌های وارده، تمایل ترکیبی بالا به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید در ناحیهٔ لیمبیک و تمایل ترکیبی کمتر (حدود ۱۰ برابر) نسبت به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در منطقهٔ CA1 هیپوکامپ دارند [۴، ۱۲]. کورتیزول به‌منظور کاستن تولید CRF و هیپوفیز قدامی به‌منظور کاستن تولید ACTH، اثرات بازخورد منفی بر هیپوتالاموس دارد. گلوکوکورتیکوئیدهای ترشح شده در هنگام تنش کوتاه مدت اثرات سودمندی نظیر افزایش تون عضله‌های قلب و عروق خونی، آزادسازی مواد غذایی بیشتر به درون خون، کاهش میزان التهاب و مهار تولید پروتئین‌های جدید از جمله پروتئین‌های مورد مصرف سیستم ایمنی دارند. این ترکیب برای موقعیّت‌های تنش‌زا مناسب است، زیرا در این موقعیّت‌ها بدن پروتئین‌های موجود را به عنوان منبع تغذیه در نظر می‌گیرد و سطح ترشح انسولین بالا می‌رود تا مواد اضافی حاصل از پروتئین‌ها داخل سلول‌ها مورد استفاده قرار گیرد، اما بعد از مدتی این فرایندها باید عکس شده تا موادی که مورد استفاده قرار گرفته دوباره بازسازی شوند. بنابراین در تنش‌های کوتاه‌مدت سود حاصل از این واکنش‌ها بیشتر از زیان آنهاست. این کنش‌ها در تنش‌های بلندمدت اثرات نامطلوبی برجای می‌گذارند:

۱. کاهش کارایی سیستم ایمنی در اثر سوخت و ساز فزایندهٔ پروتئین‌ها که آسیب‌پذیری فرد در برابر بیماری‌های عفونی و سرطانی را بیش از پیش بالا می‌برد، زیرا این پروتئین‌ها برای ساخت یاخته‌های تازه، به‌ویژه گلبول‌های سفید لازم و ضروری هستند؛ ۲. بیماری‌های قلبی و عروقی که در اثر تحریک سمپاتیک زمینهٔ حملات قلبی و سکته‌های مغزی را مهیا می‌کند؛ ۳. پیری و فرسودگی زودرس [۹، ۱۳].

۳- روش کار

۳-۱- هیپوکامپ و نقش کانال‌های کلسیمی

تشکیلات هیپوکامپی از هیپوکامپ، شکنج دندانه‌ای و بخش اعظم شکنج پاراهیپوکامپال تشکیل شده است [۱۴]. بیشتر رشته‌های ورودی آن از ناحیهٔ انتورایناال[37] است که دو گروه از چنین رشته‌هایی وجود دارد: ۱. آکسون‌های مسیر پرفورانت[38] که از ناحیهٔ انتورایناال و از میان سوبیکولوم[39] و از عرض قاعده شیار هیپوکامپال می‌گذرند تا به شکنج دندانه‌ای ختم شوند؛ ۲. مسیر آلوئار[40]، از ماده سفید زیر قشری و آلوئوس[41] عبور می‌کند تا در هیپوکامپ خاتمه یابد. مسیرهای پرفورانت و آلوئار، تشکیلات هیپوکامپال را از تمام انواع حس‌ها و فعالیّت‌های مراکز بالاتر مغز مطّلع می‌سازد. مهم‌ترین وظیفهٔ شناخته شده برای تشکیلات هیپوکامپی حفظ اطّلاعات در حافظهٔ کوتاه مدت و انتقال آن به حافظهٔ صریح[42] دراز مدت است. در واقع نقش هیپوکامپ به‌عنوان مقایسه کننده بوده، به‌طوری‌که مرتباً اطّلاعات حسی وارده را با رویدادهای مورد انتظار از حافظه مقایسه می‌کند [۸]. هیپوکامپ، دارای سه ناحیهٔ CA1، CA2 و CA3 می‌باشد. سه لایهٔ مولکولی[43]، هرمی و چند شکلی[44] در قشر هیپوکامپال شناخته شده است [۱۴].

لایهٔ مولکولی، شامل آکسون‌ها و دندریت‌های در حال ارتباط است که در مرکز تشکیلات هیپوکامپ قرار گرفته و شیار هیپوکامپی را احاطه می‌کند. این لایهٔ سیناپسی در امتداد لایه‌های مولکولی شکنج دندانه‌ای و نئوکورتکس[45] است.

لایهٔ سلول‌های هرمی، از نورون‌های بزرگی تشکیل شده است که بسیاری از آنها هرمی شکل بوده و سلول‌های اصلی هیپوکامپ هستند. دندریت‌های این نورون‌ها به داخل لایهٔ مولکولی کشیده می‌شوند و آکسون‌های آنها در مسیر خود به فورنیکس[46] از آلوئوس و فیمبریا[47] عبور می‌کنند.

شاخه‌های جانبی[48] از میان لایه‌های سلولی چند شکلی و هرمی عبور می‌کنند و در لایهٔ مولکولی با دندریت‌های سایر نورون‌های هرمی سیناپس تشکیل می‌دهند. لایهٔ سلول هرمی تا لایهٔ پنجم نئوکورتکس (لایهٔ هرمی داخلی) ادامه می‌یابد. سلول‌های هرمی بزرگ ناحیهٔ CA1 به‌طور استثنایی به فقدان اکسیژن حساس هستند و بدون حضور خون تازه بعد از چند دقیقه می‌میرند. آسیب‌شناسان، ناحیهٔ CA1 را سومر[49] می‌نامند. سلول‌های هرمی هیپوکامپ جزء اولین سلول‌هایی هستند که

[36] Glucocorticoid Receptors
[37] Entorhinal
[38] Perforant
[39] Subiculum
[40] Alvear path
[41] Alveus
[42] Explicit memory
[43] Molecular layer
[44] Polymorphic layer
[45] Neocortex
[46] Fornix
[47] Fimbria
[48] Schaffer collaterals
[49] Sommers sector

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

در وضعیّت‌های مختلف به از دست دادن حافظه منجر شده و هوشیاری (نظیر بیماری آلزایمر) آسیب می‌بینند.

لایهٔ چند شکلی، مشابه داخلی‌ترین لایهٔ نئوکورتکس (لایهٔ ۶) است. این لایه در زیر آلوئوس قرار گرفته و شامل آکسون‌ها، دندریت‌ها و نورون‌های رابط است.

بیشتر سلول‌های عصبی حاوی بیش از یک نوع کانال کلسیمی هستند [۱۵، ۱۶]. کانال‌های کلسیمی نوع L، نوع P، نوع Q و نوع N برای فعال‌شدن به ولتاژی بین ۱۰- تا ۴۰- میلی‌ولت نیاز دارند و فعال‌شده با ولتاژ بالا[۵۰] (HVA) نامیده می‌شوند. کانال‌های کلسیمی نوع R برای فعال‌شدن به ولتاژی در حدود ۴۰mV- نیاز دارند و فعال‌شده با ولتاژ میانی[۵۱] (IVA) نامیده می‌شوند. کانال‌های کلسیمی نوع T برای فعال‌شدن به ولتاژی بین ۴۰- تا ۷۰- میلی‌ولت نیاز دارند و فعال‌شده با ولتاژ پایین[۵۲] (LVA) نامیده می‌شوند [۳، ۱۵-۱۷].

افزایش سطح کورتیکواسترون در هنگام تنش، اثر شدیدی روی خواص جریان‌های کلسیمی اعصاب ناحیهٔ هیپوکامپ دارد [۳، ۴]. سطوح کورتیکواسترون بالا دو اثر تغییرات آنی و تأخیری را در جریان‌های کلسیمی هیپوکامپ به‌وجود می‌آورند [۳، ۱۲]. اثر آنی شامل کاهش در جریان‌های کلسیمی HVA نوع L و N، بدون اثر روی آتش خودبه‌خودی و یا خواص غیرفعال غشاء روی نورون‌های هرمی CA1 است؛ درحالی‌که اثر پاسخ توأم با تأخیر شامل گونه‌های تطابق یافته خواص الکتریکی نورون‌های هرمی CA1 است [۳] که به کاهش آتش در اعصاب هیپوکامپ منجر می‌شود. این فرایند به‌وسیله افزایش در جریان sAHP بیان می‌شود. همچنین اثر تقویت کنندهٔ کورتیکواسترون بر جریان‌های کلسیمی نوع L هم به‌عنوان اثر تأخیری کورتیکواسترون شناخته می‌شود. کورتیکواسترون‌ها با تغییر ضریب هدایت، باعث افزایش جریان‌های کلسیمی نوع L [۵]، افزایش سطح کلسیم داخل سلولی و متعاقباً کاهش خروج کلسیم می‌شوند. بنابراین تغییر در دینامیک کلسیم داخل سلولی می‌تواند سبب تغییر رفتار کانال‌ها و در نتیجه افزایش دامنهٔ جریان sAHP (I_{sAHP}) به حدود دو برابر شود [۳].

۲-۳- داده‌ها و تئوری مدل

پارامترهای مدل از روی داده‌های فیزیولوژیکی به‌دست آمده است [۳، ۱۸، ۱۹]. مدل سلول در نرم‌افزار نورون[۵۳] نسخهٔ ۷ پیاده و اجرا شد [۲۰]. مدل حاوی ۱۸۳ قسمت و شامل سازوکارهای فعال و غیرفعال غشاء در سلول‌های هرمی CA1 است. مقاومت غشایی به‌طور یکنواخت و برابر $R_m = ۴۰k\Omega.cm^۲$، مقاومت داخل سلولی به‌طور یکنواخت و برابر $R_a = ۷۰\ \Omega.cm$، خازن غشایی برابر $C_m = ۱/۰\mu F.cm^{-۲}$ و پتانسیل غشاء در حالت استراحت برابر $V_r = -۷۰mV$ در نظر گرفته شده‌اند. سازوکارهای فعال شامل دو نوع از جریان‌های سدیمی و پتاسیمی نوع هاجکین-هاکسلی[۵۴] است که شامل جریان سدیمی آکسونی (I_{Na}^a)، جریان سدیمی دندریتی (I_{Na}^d) و ۳ جریان پتاسیمی وابسته به ولتاژ نوع A (I_A)، نوع m (I_m) و جریان یکسوساز تأخیری[۵۵] (I_{Kdr}) است. I_{Kdr} نیز شامل جریان پتاسیمی آکسونی (I_{Kdr}^a) و جریان پتاسیمی دندریتی (I_{Kdr}^d) است. یک جریان پتاسیمی وابسته به ولتاژ کلسیمی سریع (I_{fAHP})، یک جریان پتاسیمی وابسته به ولتاژ کلسیمی کُند (I_{sAHP}) و جریان کاتیونی h فعال شده هایپرپلاریزاسیون (I_h) نیز وجود دارد [۳، ۱۹، ۲۱، ۲۲]. مدل حاوی انواع مختلفی از جریان‌های فعال است، که به‌وسیله رابطهٔ (۱) بیان می‌شود [۱۹]:

$$I_i = \overline{g}_i.m^M.h^N.(V - E_i) \qquad (۱)$$

در رابطهٔ (۱)، $\overline{g_i}$ هدایت بیشینه از جریان I_i، E_i ولتاژ معکوس‌شدگی، m نشان دهندهٔ دینامیک بازشدن کانال، M بیانگر جریان فعال‌سازی، h نشان‌دهندهٔ دینامیک بسته شدن کانال و N بیانگر غیرفعال شدن کانال است.

جریان‌های سدیمی شبه هاجکین- هاکسلی از رابطهٔ (۲) تبعیّت می‌کنند [۱۹]:

$$I_{Na} = \overline{g}_{Na}.m^2.h.s.(V - E_{Na}) \qquad (۲)$$

در رابطهٔ (۲)، متغیر اضافی s نشان دهندهٔ تضعیف کم، وابسته به موقعیّت دندریت از جریان سدیمی است.

به‌طور مشابه، کینتیک جریان برای کانال‌های یکسوساز تأخیری از رابطهٔ (۳) تبعیّت می‌کند [۱۹].

$$I_{Kdr} = \overline{g}_{Kdr}.m^2.(V - E_k) \qquad (۳)$$

[50] **H**igh-**V**oltage **A**ctivated
[51] **I**ntermediated **V**oltage **A**ctivated
[52] **L**ow-**V**oltage **A**ctivated
[53] NEURON
[54] Hodgkin-Huxley
[55] Delayed rectifier

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

کانال‌های پتاسیمی نوع A با شدت‌های بالا در دندریت‌های اعصاب هرمی CA1 توزیع شده‌اند. این جریان پتاسیمی از رابطهٔ (۴) تبعیّت می‌کند [۱۹]:

$$I_A = \bar{g}_A.m.h.(V - E_k) \quad (۴)$$

جریان کاتیونی h فعال شده هایپرپلاریزاسیون در سلول‌های عصبی CA1، در طول دندریت با افزایش شدت کانال از تنهٔ‌سلولی به بخش دیستال تنه به‌صورت متفاوت توزیع شده است. معادلات کانال‌های نوع h از رابطهٔ (۵) تبعیّت می‌کنند [۱۹]:

$$I_h = \bar{g}_h.m.(V - E_h) \quad (۵)$$

که پتانسیل معکوس شدگی $E_h = -۱۰$ mV است.

از نظر دینامیک، جریان‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ را می‌توان به دو دستهٔ LVA و HVA تقسیم‌بندی کرد. نوع LVA شامل جریان‌های کلسیمی فعال شدهٔ ولتاژ کم (I_{CaT}) و HVA شامل جریان‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع N (I_{CaN})، نوع R (I_{CaR}) و نوع L (I_{CaL}) است [۱۹، ۲۱]. کینتیک کانال‌های Ca^{2+} از رابطهٔ (۶) تبعیّت می‌کند [۱۹]:

$$I_{CaT} = \bar{g}_{CaT}.m^2.h.\frac{0.001mV}{0.001mM + ca_{in}}.ghk(V, ca_{in}, ca_{out}) \quad (۶)$$

شروع افزایش ضریب هدایت توزیع کانال‌های کلسیمی نوع T، از دندریت‌های پروگزیمال به‌سمت دیستال است. کینتیک کانال‌های Ca^{2+} نوع R از رابطهٔ (۷) تبعیّت می‌کند [۱۹]:

$$I_{CaR} = \bar{g}_{CaR}.m^3.h.(V - E_{Ca}) \quad (۷)$$

جریان بعد از هایپرپلاریزاسیون، به سه نوع جریان به نام‌های fAHP، mAHP و sAHP تقسیم می‌شود [۱۹].

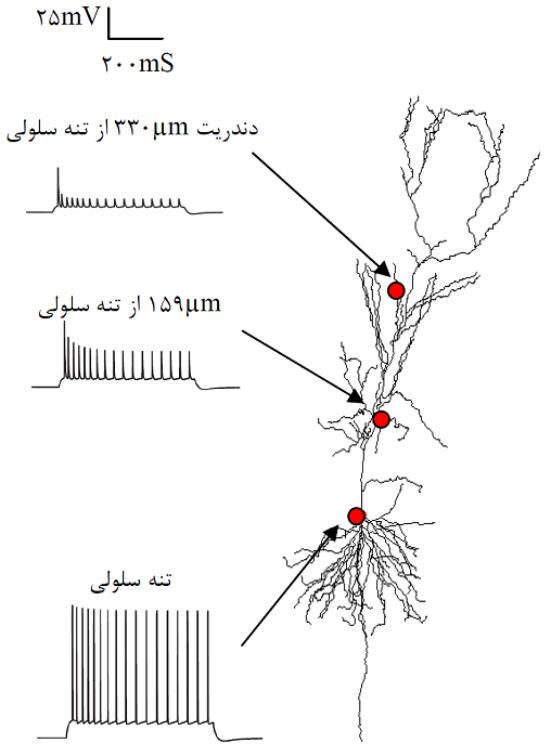
جریان‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ کلسیمی کُند و میانی به ترتیب از روابط (۸) تبعیّت می‌کنند [۱۹]:

$$I_{sAHP} = \bar{g}_{sAHP}.m^3.(V - E_k)$$
$$I_{mAHP} = \bar{g}_{mAHP}.m.(V - E_k) \quad (۸)$$

۴- نتایج

پاسخ عصبی سلول عصبی هرمی بلند CA1 شبیه‌سازی شده در دو حالت تحت شرایط کنترل و تنش در شکل‌های ۲ و ۳ آورده شده است.

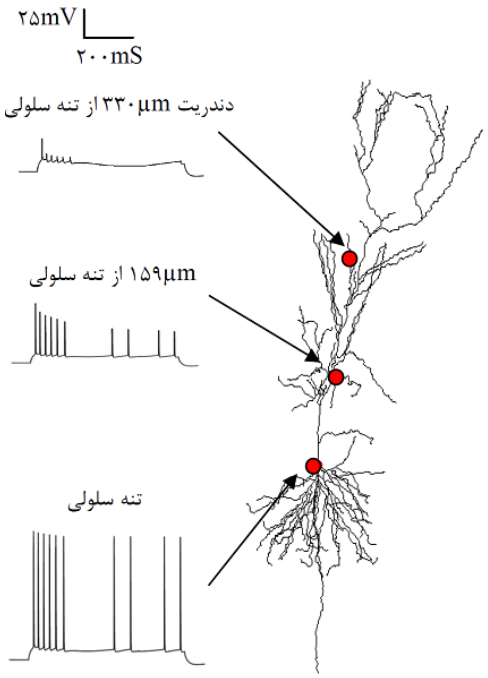
جریان سوماتیک با دورهٔ ۵۰۰ms و دامنهٔ ۴۰۰pA تزریق شده است. تعداد خیزک‌ها در سلول در معرض تنش روانی کمتر از سلول تحت کنترل است. در سلول تحت کنترل در شکل ۲، تعداد خیزک‌ها ۱۷ عدد است؛ درحالی‌که در سلول در معرض تنش روانی شکل ۳، تعداد خیزک‌ها ۱۰ عدد است. با فاصله گرفتن از محل تزریق جریان سوماتیک دامنهٔ انتشار قطار خیزک‌ها در طول دندریت‌ها کاهش می‌یابد. در سلول هرمی تحت کنترل و تنش، پاسخ ولتاژ انتشار خیزک‌ها در دندریت‌ها به‌ترتیب در فواصل ۱۵۹μm و ۳۳۰μm از تنهٔ سلولی ترسیم شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در سلول در معرض تنش روانی، با کاهش نرخ خروج کلسیم داخل سلولی و انباشت کلسیم در داخل تنهٔ سلولی؛ دورهٔ تحریک‌ناپذیری سلول افزایش یافته و این امر را می‌توان معادل با افزایش در دامنهٔ جریان sAHP و جریان‌های کلسیمی نوع L دانست.



شکل ۲- نمایش انتشار پتانسیل عمل در سلول تحت کنترل با تزریق پله‌ای جریان سوماتیک با دورهٔ ۵۰۰ms و دامنهٔ ۴۰۰pA و مشاهدهٔ تضعیف دامنهٔ ولتاژ قطار خیزک[56]ها در طول دندریت‌ها ۱۵۹μm و ۳۳۰μm از تنهٔ سلولی

[56] Spike

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org



شکل ۳- نمایش انتشار پتانسیل عمل در سلول در معرض تنش روانی با تزریق پله‌ای جریان سوماتیک با دورهٔ ۵۰۰ms و دامنهٔ ۴۰۰pA و مشاهدهٔ تضعیف دامنهٔ ولتاژ قطار خیزک‌ها در طول دندریت‌ها در فاصلهٔ ۱۵۹μm و ۳۳۰μm از تنهٔ سلولی

۵- اعتبارسنجی

تاکنون برای اعتبارسنجی مدل‌های ارائه شده رفتار بخش‌های مختلف مغز در هنگام تنش، مستقیماً از افراد آزمودنی استفاده نشده است. یکی از دلایل این امر تعدّد عوامل مؤثر بر حالت تنش و دیگری تعامل غیرخطی بین اجزاست که می‌تواند به رفتارهای گوناگون منجر شود. این موضوع با تعاریف تنش و رفتارهای متنوّع افراد در برابر تنش همخوانی دارد. در این تحقیق به‌منظور اعتبارسنجی مدل تا حد مقدور از مشاهدات مورد توافق اکثریت در هنگام تنش استفاده شده است؛ از جمله می‌توان به افزایش دامنهٔ جریان sAHP، کاهش نرخ آتش در اعصاب ناحیهٔ هیپوکامپ، بررسی افزایش ورودی‌های تحریکی و مشاهدهٔ رفتار در قسمت‌های مختلف سلول اشاره کرد. برای سنجش صحت مدلسازی انواع تحریکات اعمال و خروجی مدل به ازای هر یک از آنها با مشاهدات پایه‌ای مطابقت داده شده است؛ یعنی برای اعتبارسنجی از مشاهدهٔ رفتار سیستم بهره گرفته شده است (مدلسازی تجربی). اگر برای اعتبارسنجی به ثبت‌های سلولی فیزیولوژیست‌ها نیز بسنده شود، به این نکته نیز باید توجه کرد که تولید خروجی‌های مشابه به‌وسیله دو سیستم همواره دلیلی بر صحت مدلسازی نیست. زیرا ورودی تحریک کننده‌ای که تمام خواص سلول را نشان دهد در دسترس نیست. آیا ابزارهایی که فیزیولوژیست‌ها استفاده می‌کنند همهٔ آنچه در واقعیت وجود دارد، اندازه‌گیری می‌کنند؟ این سؤال نیز حاکی از آن است که فرایند مدلسازی با عدم قطعیت همراه است. این عوامل سبب می‌شوند، فرایند مدلسازی با دشواری‌هایی روبرو شود. یکی از راه‌حل‌ها برای آنکه مدل به واقعیت پدیده نزدیک شود افزودن پیچیدگی بر مدل است؛ اما افزایش پیچیدگی لزوماً باعث بهبود فرایند مدلسازی نمی‌شود. بنابراین، این فرض پذیرفته می‌شود که مدل همواره بر واقعیت منطبق نیست؛ بلکه در محدودهٔ مورد نظر معتبر است. بنابراین با توجه به داشته‌ها به شناخت سلول در حد لزوم پرداخته شده است.

۶- بحث و نتیجه‌گیری

جریان‌های کلسیمی نوع L سلول‌های عصبی هرمی CA1 ناحیهٔ هیپوکامپ، یکی از سازوکارهای مؤثر در هنگام تنش روانی است. جریان‌های کلسیمی، اغلب به تغییرات در سطح کورتیکواستروئیدها حساس‌اند [۳، ۴] و پس از چند ساعت در معرض تنش بودن، با فعال‌شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی؛ ورود کلسیم به داخل سلول‌های CA1 هیپوکامپ افزایش می‌یابد و این امر شاهدی بر معیوب شدن سازوکار خروج کلسیم است [۴]. غلظت کلسیم داخل تنهٔ سلولی در هنگام تنش روانی بیشتر از غلظت آن در سلول تحت کنترل است، بنابراین با کاهش نرخ خروج کلسیم داخل سلولی دورهٔ تحریک ناپذیری سلول افزایش یافته و معادل با افزایش در دامنهٔ جریان sAHP و جریان‌های کلسیمی نوع L است. مرجع [۲۳] افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش دامنهٔ جریان sAHP را نیز تأئید می‌کند. براساس نظر محققان، این افزایش در حدود ۲ برابر است [۳، ۴]. هورمون‌های کورتیکواستروئید در هنگام تنش، می‌توانند آتش سلول را در اعصاب هیپوکامپ تغییر دهند و به کاهش نرخ آتش سلول

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

(کاهش فرکانس) و یا به‌عبارتی افزایش دورهٔ تحریک ناپذیری سلول منجر شوند. همان‌طور که ذکر شد در سلول تحت کنترل (شکل ۲) تعداد خیزک‌ها ۱۷ عدد بوده، درحالی‌که در سلول در معرض تنش روانی (شکل ۳) تعداد خیزک‌ها ۱۰ عدد است؛ بنابراین تعداد خیزک‌ها در سلول در معرض تنش روانی کمتر از سلول تحت کنترل است. تضعیف نمایی دامنهٔ خیزک‌ها در طول دندریت‌ها با فاصله گرفتن از محل تزریق جریان سوماتیک، با آزمایش‌های انجام شده در این زمینه، می‌تواند تأئیدی بر نتایج این مقاله باشد [۳، ۴، ۱۸]. همچنین میزان محوشدن[۵۷] جریان در گروه در معرض تنش کمتر از گروه کنترل است. نتایج این تحقیق، با نتایج مرجع [۳] سازگاری دارد. علاوه بر این از شکل‌های ۲ و ۳ می‌توان دریافت دامنهٔ انتشار خیزک‌ها در گروه در معرض تنش کمی کمتر از گروه شاهد است، چنان‌که در فاصلهٔ ۳۳۰μm از تنهٔ سلولی، این امر به وضوح مشاهده می‌شود.

به‌نظر می‌رسد استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در محل سلول‌های عصبی CA1 راهی برای غلبه بر تنش‌های مزمن و شدید باشد [۳، ۴]، اما واضح است همیشه درمان‌های دارویی پیشنهاد نمی‌شوند و کنترل تنش به‌وسیله روش‌های غیر دارویی نظیر بازخورد زیستی، مراقبه و ...، در اولویّت هستند. از مقایسهٔ نتایج با مراجع [۱۷] و [۲۴] می‌توان دریافت که اثر تنش بر جریان‌های کلسیمی و sAHP در سلول‌های عصبی هرمی CA1، مشابه تغییرات مشاهده شده در هیپوکامپ حیوانات و سالمندان است. بنابراین تنش در صورت تداوم و طولانی شدن مدت، می‌تواند عامل مخربی برای سلامتی باشد.

به‌منظور ادامهٔ تحقیق، پیشنهاد می‌شود برای شبیه‌سازی رفتار سلول‌های عصبی ناحیهٔ هیپوکامپ اثر تعاملات سلول‌های مجاور تا جایی وارد شوند که مشکلات ناشی از پیچیدگی وارد مدلسازی نشود.

مراجع

[1] Ismail A., Yao A., Yeop-Yunus N.K., Relationship between Occupational Stress and Job Satisfaction: An Empirical Study in Malaysia, The Romanian Economic Journal, 2009; 34 (4): 3-29.

[۲] حسینی سیّدعابد، کمّی‌سازی سیگنال‌های مغزی EEG به‌منظور ارزیابی سطح استرس روانی، پایان‌نامهٔ کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی بیوالکتریک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، آبان ۱۳۸۸.

[3] Sidiropouloua K., Joelsb M., Poirazi P., Modeling stress-induced adaptations in Ca2+ dynamics, Neurocomputing, 2007; 70: 1640–1644.

[4] Joëls M., Functional actions of corticosteroids in the hippocampus, Review, European Journal of Pharmacology, 2008; 583: 312–321.

[5] Liebmann L., Karst H., Sidiropoulou K., Van-Gemert N, Meijer O.C., Poirazi P, Joëls M., Differential Effects of Corticosterone on the Slow Afterhyperpolarization in the Basolateral Amygdala and CA1 Region: Possible Role of Calcium Channel Subunits, Journal of Neurophysiol, 2008; 99: 958–68.

[6] Wu W.W., Oh M.M., Disterhoft J.F., Age-related biophysical alterations of hippocampal pyramidal neurons: implications for learning and memory, Ageing Research Reviews, 2002: 181–207.

[7] Kim J., Diamond D.M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. Nature Reviews, Neuroscience, 2002; 3: 453-62.

[8] Hosseini S.A., Khalizadeh M.A., Homam S.M., Azarnoosh M., A Cognitive and Computational Model of Brain Activity during Emotional Stress, Journal of Advances in Cognitive Science, 2010; 12 (46): 1-14.

[9] Hafez B., Hafez E.S.E., Stress/Aging: Endocrine Profiles/Reproductive Dysfunction in Men, Archives of Andrology, 2004: 207–238.

[10] Shier D., Butler J., Lewis R., Hole's Essenntials of Human Anatomy and Physiology, McGraw-Hill, 7th_ Edition, 2000.

[11] Carey J., Brain Facts, A Primer on the Brain and Nervous System, Society for Neuroscience, USA, 2006.

[12] Kloet E.R., Karst H., Joëls M., Corticostroid hormones in the central stress response: Quick-and-slow, Review paper, Neuroendocrinology, 2008; 29: 268-272.

[۱۳] گراهام رابرت.بی، روان‌شناسی فیزیولوژیک، ترجمهٔ علی‌رضا رجایی، علی‌اکبر صارمی، انتشارات آستان قدس رضوی، چاپ سوم، ۱۳۸۴: ۳۹۵-۳۹۶.

[۱۴] یرنان جان.کی.، سیستم عصبی انسان، ترجمهٔ سکینه غفاریان، علی‌رضا فاضل، انتشارات جهاد دانشگاهی مشهد، چاپ اول، ۱۳۸۵: ۴۱۸-۴۲۱.

[15] Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., Principles of Neural Science, McGraw Hill, 4th Edition, 2000: 232-233.

[16] Welling A., Voltage-Dependent Calcium Channels, Biotrend Reviews, 2009; 4: 1-12.

[17] Markaki M., Orphanoudakis S., Poirazi P., Modelling reduced excitability in aged CA1 neurons as a calcium-

[57] Decay

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

dependent process, Neurocomputing, 2005; 66: 305–314.

[18] Golding N.L., Kath W.L., Spruston N., Dichotomy of Action-Potential Backpropagation in CA1 Pyramidal Neuron Dendrites, Journal Neurophysiol, The American Physiological Society, 2001; 86: 2998-3010.

[19] Poirazi P., Brannon T., Mel B.W., Online Supplement: About the Model, 2003: 1-24.

[20] Hines M.L., Carnevale N.T., The NEURON Simulation Environment, Neural Computation, 1997; 9 (6): 1-24.

[21] Poirazi P., Brannon T., Mel B.W., Arithmetic of Subthreshold Synaptic Summation in a Model CA1 Pyramidal Cell, Neuron, 2003; 37: 977–987.

[22] Kerr D.S., Campbel L.W., Thibault O., landfield P.W., Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca2+ conductances: Relevance to brain aging, Proceedings National Academy Sciences USA, Neurobiology, 1992: 8527-8531.

[23] Vrede Y.V.D., Fossier P., Baux G., Joels M., Chameau P., Control of IsAHP in mouse hippocampus CA1 pyramidal neurons by RyR3-mediated calcium-induced calcium release. Cellular Neurophysiology, 2007; 455: 297–308.

[24] Tsubokawa H., Offermanns S., Simon M., Kano M., Calcium-Dependent Persistent Facilitation of Spike Backpropagation in the CA1 Pyramidal Neurons. Journal of Neuroscience, 2000; 20 (13): 4878–84.

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org