Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neuroplasticity in the mammalian clock : the effect of aging and seasons

Farajnia, S.

Citation
Farajnia, S. (2015, June 18). *Neuroplasticity in the mammalian clock : the effect of aging and seasons*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/33399

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/33399

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/33399 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Farajnia, S.
Title: Neuroplasticity in the mammalian clock : the effect of aging and seasons
Issue Date: 2015-06-18

چکیده

بسیاری از موجودات زنده از تک سلولی ها گرفته تا عالی ترین رده های جانوری، یعنی پستانداران، دارای یک سیستم زمان بندی داخلی می باشند که در روند تکامل شکل گرفته است. گردش زمین به دور خودش و به دور خورشید سبب پیدایش چرخه های روزانه و سالیانه و در نهایت ایجاد شب و روز و فصل های مختلف سال می شود. چنین چرخه هایی کیفیت زندگی جانداران را تحت تاثیر قرار داده و آنها را وادار می کند که رفتار و فیزیولوژی بدن خود را با این تغییرات محیطی هماهنگ سازند. بنا براین، جانداران رفتارهای متفاوتی را در فصل های مختلف سال از خود بروز می دهند تا در هوای سرد یا زمان کمبود منابع غذایی قادر به ادامه زندگی باشند. در گذشته تصور بر این بود که کلیه این چرخه های زیستی توسط عوامل محیطی مانند طول روز و شب، در رفتار جانداران پدیدار می شود. اما امروزه مسلم شده که همگی جانداران دارای یک ساعت زیستی (بیولوژیک) داخلی می باشند که به آنها کمک می کند تا وقوع رخدادهای طبیعی مانند تغییر روز و شب و تغییر فصل ها را پیش بینی کنند و بدین ترتیب با زمان بندی صحیح وقایع رفتاری و فیزیولوژیکی مانند چرخه خواب و بیداری، زمان جفت گیری، درجه حرارت بدن، میزان هورمون ها در خون و عملکردهای شناختی به حفظ بقای خود کمک کنند.

در پستاندارن تمامی چرخه های زیستی روزانه و سالیانه توسط یک ساعت شبانه روزی مرکزی که یک دوره تقریبا 24 ساعته را داراست، کنترل می شود. این ساعت، در هسته سوپراکیاسماتیک در هیپوتالاموس قدامی (جلویی) قرار دارد. این ساعت در واقع یک جفت هسته کوچک است که در بالای کیاسمای بینایی و دو طرف بطن سوم مغزی قرار گرفته و دربردارنده حدود 20000 نورون می باشد. این هسته پیام های نوری محیط زیست را از طریق مسیر رتینوهیپوتالامیک به طور مستقیم دریافت می کند و پس از پردازش های لازم به سایر نقاط مغز و بدن می فرستد. بسیاری از شواهد نشان گر این هستند که، فعالیت الکتریکی نورون های ساعت زیستی مهم ترین پیام خروجی از این هسته به دیگر جاهای بدن است. خروجی الکتریکی ساعت زیستی یک ریتم شبانه روزی دارد که در میانه روز به اوج خود می رسد و در میانه شب در کمترین میزان ممکن قرار دارد. این چرخه شبانه روزی از جریان های یونی سلولی منشا می گیرد که خود نیز دارای یک چرخه شبانه روزی بوده و قادر به کنترل میزان تحریک پذیری نورون ها و پتانسیل های عمل سلولی[1] هستند. فعالیت الکتریکی نورون ها در شبکه ساعت زیستی با یکدیگر جمع شده و یک موج سینوسی را می سازد که در روز به اوج و در شب به نشیب خود می رسد. شکل این موج سینوسی در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی مانند پیری یا تغییر فصول دستخوش دگرگونی می شود. دگرگونی پیام الکتریکی خروجی در شرایط متفاوت به شکل های مختلفی در بدن تعبیر خواهد شد.

در این پایان نامه مکانیسم های سلولی و بین سلولی که عامل ایجاد این تغییرات در موج سینوسی پیام الکتریکی هستند، توسط تکنیک های علمی مختلف مورد بررسی قرار می گیرد. در **فصل اول** دانش کنونی ما از ساعت زیستی بدن و چگونگی سازگاری آن با فصل های سال با جزییات بیشتری مورد بحث قرار گرفته است. در **فصل دوم** آنچه تا پیش از این پایان نامه در مورد فرآیند پیری شناخته شده بود، آورده شده است. در ادامه دو پروژه پژوهشی که به فرآیند پیری در ساعت زیستی **(فصل سوم و چهارم)** و همین طور چگونگی سازگاری این هسته با شرایط زیست-محیطی در فصل های مختلف سال **(فصل پنجم و ششم)** می پردازد. در زیر به اختصار در مورد نتایج پژوهش ها ی این پایان نامه دکترا سخن خواهد رفت.

امروزه بسیاری از سالمندان از اختلالاتی رنج می برند که فرآیند پیری در عملکرد مغزی، رفتاری و اجتماعی آنها به جا می گذارد. فرآیند پیری دقت و دامنه بسیاری از چرخه های شبانه روزی حاکم بر بدن را مانند چرخه خواب و بیداری کاهش می دهد و عملکرد ساعت زیستی را که برای سلامتی ضروری است دچار مشکل می کند. اختلال در عملکرد ساعت زیستی در پیری بارها در پژوهش های مختلف نشان داده شده است؛ با این حال مکانیسم هایی که منجر به این اختلال می شود به طور کامل شناسایی نشده است. در **فصل سوم** فرآیند پیری در رده های مختلف زیستی از سلول گرفته تا ارتباطات بین نورون ها، شبکه عصبی نورونی و رفتار جانوری مورد بررسی قرار گرفت. ثبت رفتار موشهای پیر که، حدود 24 ماهه بودند[2]، در طول کل زندگی شان و همین طور ثبت چرخه

[1] پتانسیل عمل، تغییری موقتی و گذراست که در پتانسیل غشا نورون (سلول عصبی) روی می دهد و با ایجاد فعالیت الکتریکی پیام های عصبی را در بدن منتشر می کند.

[2] یک موش 24 ماهه را می توان با یک انسان در دهه 80 زندگی مقایسه نمود.

خواب و بیداری در این حیوانات نشان داد که ریتم های رفتاری این موشها به طور پیش رونده ای در طول زندگی رو به زوال می گذارد. بررسی شبکه نورونی ساختارساعت زیستی نشان داد که، همزمانی در فاز بین نورونی[3] دچار اختلال شده است. زیرمجموعه ای از نورون ها به جای فعال بودن در میانه روز، در زمان کاملا متضاد یعنی میانه شب از خود فعالیت نشان دادند. این امر منجر به کاهش دامنه ریتم فعالیت الکتریکی ساعت زیستی گردید. بنابراین، ظرفیت تغییر فاز[4] در حیوانات پیر کاهش پیدا کرد. ثبت الکتروفیزیولوژیک پچ کلامپ[5] نشان داد که، خصوصیات سلولی، جریان های یونی و دامنه جریان های گاباارژیک[6] در دوران پیری دچار اختلال شده اند. به علاوه ریتم روزانه برخی از جریان های پتاسیمی (FDR, IA) که برای تنظیم فعالیت الکتریکی سلول حیاتی هستند، در نورون های پیر از بین رفته است.

نتایج پژوهش های انجام شده در این فصل پیشنهاد می کند که تغییرات در عملکرد سلول و روابط بین نورونی موجب اختلالات پیش آمده در شبکه نورونی، مانند نا هماهنگی در فاز نورون ها شده و در نهایت منجر به نقصان در عملکردهای رفتاری مانند کاهش قدرت سازگاری با زمان در مسافرت های بین قاره ای و اختلالات خواب می شود.

در **فصل چهارم** این پایان نامه به بررسی عمیق تر نقش جریان های پتاسیمی ریتمیک در کاهش دامنه ریتم الکتریکی ساعت زیستی می پردازیم. فعالیت ریتمیک کانال های پتاسیمی وابسته به کلسیم با هدایت بالا (BK)[7] برای چرخه الکتریکی، فیزیولوژیکی و رفتاری ساعت زیستی ضروری می باشد. موش هایی که از لحاظ ژنتیکی دست کاری شده و فاقد ژن کانال BK هستند، فنوتیپ[8] مشابهی با موشهای پیر دارند؛ از جمله کاهش دامنه ریتم های رفتاری، افزایش طول دوره شبانه روزی (به طور مثال به جای 24 ساعت دارای یک دوره 24.5 ساعته هستند) و دگرگونی در فعالیت الکتریکی ساعت زیستی. بنابراین این احتمال وجود دارد که در فرآیند پیری این جریان پتاسیمی دستخوش تغییر شده باشد. ثبت الکتروفیزیولوژیک پچ کلامپ و تصویربرداری کلسیمی[9] در موشهای پیر نشان داد که تنظیم ریتمیک جریان پتاسیمی BK و غلظت کلسیم داخل سلولی دستخوش تغییر هستند. جریان BK در هنگام شب، که در شرایط طبیعی باید در بیشترین میزان خود باشد، در موشهای پیر کاهش یافت. این تغییر در کنترل ریتمیک جریان BK منجر به دپولاریزه شدن غشای سلول[10]، افزایش طول مدت پتانسیل عمل، کاهش دامنه پتانسیل متعاقب[11] و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی شد. نتایج این فصل نشان می دهد که کاهش جریان BK به هنگام شب در فرآیند

[3] همه نورونهای ساعت، یک زمان دقیق را نشان نمی دهند. به طو ر مثال یک عده از نورون ها حدود ساعت 11 صبح را تجربه می کنند، این ها در فاز صبح هستند. عده ای دیگر حدود ساعت 1 بعد از ظهر را نشان می دهند این ها در فاز بعد از ظهر هستند، و به همین منوال. مجموع زمان هایی که سلول های مختلف نشان می دهند به شکل یک ساعت خاص شناسایی می شود. در روند پیری سلول ها در فازهای بسیار پراکنده تری هستند. این امر دقت ساعت زیستی را کاهش می دهد.

[4] این ظرفیت، زمانی اهمیت دارد که بدن نیاز دارد تا با یک بازه زمانی جدید هماهنگ شود. به طورمثال وقتی از یک عرض جغرافیایی به عرض جغرافیایی دیگری، مثلا از ایران به چین، مسافرت می کنیم فاز داخلی ساعت بدن باید با فاز بیرونی زمان در شبانه روز هماهنگ شود.

[5] روشی که در آن یک قسمت از غشای سلول زنده توسط یک الکترود شیشه ای مهروموم شده و جریان های الکتریکی و یونی سلولی از این طریق مورد بررسی قرار می گیرد.

[6] یک نوع میانجی عصبی در مغز که معمولا پیام های مهاری را از یک نورون به نورون دیگر منتقل می کند.

[7] Large conductance calcium activated potassium channels (BK)

[8] فنوتیپ یا رخ نمود خصوصیات قابل مشاهده یا صفت یک ارگانیسم است، مانند خصوصیات بیوشیمیایی یا فیزیولوژیکی. فنوتیپ از بیان ژنهای یک ارگانیسم و همچنین تاثیر عوامل زیست- محیطی و تعامل بین این دونتیجه می شود.

[9] این روش علمی برای نشان دادن وضعیت کلسیم سلول، بافت و یا هر محیط دیگر استفاده می‌شود. در این تکنیک از نشان گرهای کلسیمی استفاده می‌کنند که در پاسخ به نور می درخشند و می‌توانند با تغییر خواص فلورسانس شان به پیوندهای یونهای کلسیم پاسخ بدهند.

[10] نزدیک شدن پتانسیل غشای سلول به پتانسیل های مثبت

[11] بعد از خاتمه پتانسیل عمل، پتانسیل غشا برای چند میلی ثانیه حتی منفی تر از پتانسیل استراحت ابتدایی غشا می شود. این حالت موسوم به پتانسیل متعاقب منفی می باشد.

پیری، موجب تغییر شکل پتانسیل عمل سلولی می شود. شکل دقیق پتانسیل عمل میزان ورود کلسیم از طریق کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ را به هنگام فعالیت نورونی تعیین می کند. افزایش طول مدت پتانسیل عمل کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ را برای مدت طولانی تری باز نگه می دارد. همچنین کاهش دامنه پتانسیل متعاقب، غیر فعال شدن این کانال های کلسیمی را به تاخیر انداخته و لذا کلسیم بیشتری وارد سلول شده، غلظت کلسیم داخل سلولی بیشتر می شود. این تغییرات در جریان پتاسیمی BK و به دنبال آن در شکل پتانسیل عمل و غلظت کلسیم داخل سلولی در روند پیری دخیل هستند.

در **فصل پنجم** مکانیسم سلولی سازگاری ساعت زیستی با فصل های مختلف سال مورد بررسی قرار گرفت. ساعت زیستی بدن تغییرات فصلی را به صورت تغییر در پراکندگی فاز فعالیت الکتریکی سلول در شبکه نورونی به رمز در می آورد. مجموع فعالیت الکتریکی نورون ها نیز مدت زمان فعالیت رفتاری را تعیین می کند. به عنوان مثال در یک حیوان روز-فعال مانند انسان، طول روز بلند (مانند روزهای تابستان) منجر به پراکندگی بیشتر فاز فعالیت سلول می شود. بنابراین، مدت زمان فعال بودن حیوان را افزایش می دهد. طول روز کوتاه (مانند روزهای زمستان) هماهنگی فعالیت الکتریکی سلول ها را بیشتر کرده و پراکندگی فاز سلولی را کاهش می دهد. به عبارت دیگر، فاز فعالیت الکتریکی سلولی متراکم تر می شود. به دنبال آن مدت زمان فعال بودن حیوان کاهش می یابد. در یک حیوان شب-فعال مانند موش، وقایع الکتریکی مشابه حیوان روز-فعال است، با این تفاوت که با وقایع رفتاری نسبت عکس دارد. به ابن ترتیب، در روزهای بلند تابستان که فاز فعالیت الکتریکی پراکنده تر است، مدت زمان فعال بودن حیوان که شب هنگام است کوتاه تر می شود (در نظر داشته باشید که شبهای تابستان کوتاه هستند). به همین منوال، در روزهای کوتاه زمستان که فاز فعالیت الکتریکی متراکم تر است مدت زمان فعال بودن حیوان افزایش می یابد. مکانیسم های سلولی این پدیده هماهنگی با فصل ها هنوز ناشناخته است. به وسیله ثبت الکتروفیزیولوژیک پچ کلامپ، خصوصیات غشای سلول مانند فرکانس فعالیت الکتریکی، پتانسیل استراحت غشا و مقاومت ورودی[12] آن در روزهای بلند (16 ساعت نور و 8 ساعت تاریکی) و کوتاه (8 ساعت نور و16 ساعت تاریکی) اندازه گیری شد. نتایج این فصل نشان می دهد که این خصوصیات سلولی در روزهای بلند و کوتاه یکسان هستند. شایان ذکر است که بین جریان های پتاسیمی مختلفی که اندازه گیری شد، تنها جریان پتاسیمی یک سویه ساز سریع (FDR)[13] تحت تاثیر تغییر در طول روز قرار گرفت. جریان FDR، مسئول ریتم رفتاری و الکتریکی بوده و در فرآیند پردازش اطلاعات نوری و بیان ژنی تحت کنترل نور از اهمیت ویژه ای برخوردار است. محرک های نوری یا محرک هایی که واسطه اطلاعات نوری می باشند، میزان جریان FDR را افزایش می دهند. در این پژوهش مشخص شد که میزان جریان FDR در حیواناتی که در روزهای بلند نگهداری می شوند، در هنگام شب افزایش می یابد و به دنبال آن ریتم جریان FDR معکوس می شود. نقش عملکردی چنین تغییری هنوز مشخص نیست. در نورون های نئو کورتکس جریان FDR برای ارتباطات دوربُرد ضروری است. در شبکه ساعت زیستی، ارتباطات دوربرد بین نواحی پشتی و شکمی ساعت در روزهای بلند کاهش یافته تا به پراکندگی فعالیت الکتریکی کمک کند. ممکن است که این جریان پتاسیمی همانند نئوکورتکس در ساعت زیستی هم نقشی در هماهنگی ارتباطات دوربرد داشته باشد. برای روشن کردن نقش دقیق جریان FDR در سازگاری با طول روزهای بلند به پژوهش های بیشتری نیاز است. به طور کلی و مطابق با پژوهش های پیشین، خروجی الکتریکی و خصوصیات غشایی سلول در فرآیند سازگاری با فصل های مختلف تغییری نمی کند. آنچه باعث پراکندگی یا متراکم شدن فاز فعالیت الکتریکی می شود، به احتمال زیاد تغییر در ارتباطات بین سلولی می باشد.

گابا یکی از مهم ترین میانجی های عصبی در شبکه نورونی ساعت زیستی است. برای درک نقش ارتباطات بین سلولی در فرآیند سازگاری با فصل ها، سیستم پیام دهی گابا در **فصل ششم** مورد مطالعه قرار گرفت. فعالیت ها و پاسخ های گابا‌اِرژیک به ترتیب توسط ثبت الکتروفیزیولوژیک پچ کلامپ و تصویربرداری کلسیمی در نورون های ساعت زیستی موش هایی که در روز بلند و یا کوتاه نگهداری می شدند، اندازه گیری شد. سازگار شدن با روز کوتاه فرکانس جریان های خود به خودی گابا را در مقایسه با روز بلند کاهش داد. به علاوه، پاسخ تحریکی سلول ها به گابا در نورون های ساعت زیستی موش در روزهای بلند (40%) در مقایسه با روزهای کوتاه (28%) افزایش

[12] مقاومت ورودی، مقاومت غشای سلول در مقابل جریان الکتریکی است.

[13] Fast delayed rectifier K^+ current (FDR)

یافت. به نظر می رسد که یک تعادل دقیق بین فعالیت مهاری و تحریکی گابا در نورون های ساعت لازم است تا اطلاعات فصلی به صورت مناسب برای بدن ترجمه شود. دراین فصل نشان داده شد که خصوصیات بیوفیزیکی سلول، در این مورد تغییر در پتانسیل تعادلی گابا، زمینه ساز این تغییرات فصلی می شود. نشانه های زیست-محیطی مانند نور روزانه ، عملکرد گابا را در سلول های ساعت تحت تاثیر قرار می دهد. تغییر در نور روزانه یا دیگر نشانه های محیطی ممکن است تعادل میانجی های عصبی مختلف را در سیستم عصبی مرکزی تغییر داده و بدین ترتیب بدن را برای مواجهه با تغییرات محیطی آماده سازند.

انعطاف پذیری در ساختار ساعت زیستی برای سازگاری با چالش های محیطی ضروری است. این پایان نامه بر روی اهمیت سیستم زمان بندی داخلی برای سلامتی تاکید دارد. زندگی در یک جامعه مدرن امروزی در مقایسه با زندگی در شرایط طبیعی به طور متفاوتی مغز و فیزیولوژی بدن را تحت تاثیر قرار می دهد. با توجه به روش هایی که ساعت زیستی بر می گزیند تا با شرایط محیطی و فصلی سازگار شود، می توان تصور کرد که طولانی کردن ساعات روشنایی روز توسط نورهای مصنوعی چه اثر بزرگی روی سیستم میانجی های عصبی در مغز یا حداقل در هیپوتالاموس می گذارد. چنین تغییراتی در واقع طراحی شده اند تا به بدن برای سازگاری با چالش های محیطی کمک کنند. هر چند که نورهای مصنوعی که در پایان روز مورد استفاده قرار می گیرند، ساعت زیستی ما را در یک وضعیت تابستانی مداوم نگه می دارند که می تواند اثرات مخربی بر روی فیزیولوژی و رفتار انسانی داشته باشد. فرآیند پیری نیز رده های مختلفی از ساعت زیستی را از سطح مولکولی، سیگنال های داخل سلولی و وقایع غشایی گرفته تا ارتباطات بین سلولی و هماهنگی های درون شبکه ای و عملکرد رفتاری متاثر می نماید. بنابراین، دامنه سیگنال های زمانی ریتمیک کاهش یافته و نوسان گرهای خارجی (واقع در قلب، کبد، کلیه و دیگر نواحی مغز) تضعیف شده و دقت ریتم های روزانه فیزیولوژیک و رفتاری کاهش می یابد. بازسازی نقایص سلولی و بین سلولی می تواند بیماری های مرتبط با پیری را که به دلیل نقصان در عملکرد ساعت زیستی پدید آمده اند بهبود بخشد و روند پیری را به یک فرآیند سالم تبدیل کند.