Journal of Cell and Tissue
https://jct.araku.ac.ir
ISSN: 2345-3567

The Role Of Microglia In The Effects of Stress On Learning And Memory

Nazari-Serenjeh F[a], Mohsenipour S [b], Babaki Z[b], Ghasemzadeh Z[c*]

[a]Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran, Ph.D
[b]Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran, M.Sc
[c]Department of Biology Education, Farhangian University, P.O. Box 14665-889, Tehran, Iran, Ph.D

review Article

Use your device to scan and read the article online

Citation: Nazari-Serenjeh F, Mohsenipour S, Babaki Z, Ghasemzadeh Z. The Role Of Microglia In The Effects of Stress On Learning And Memory. Journal of Cell and Tissue. 2024; 15(2):155-175.

https:// 10.61186/JCT.15.2.155

KEYWORDS

Microglia
Synaptic plasticity
Learning
Memory
Stress

ABSTRACT

In daily life, stress in one of the important and potent modulators of behaviour. Inhibitory or faciliatory effects of acute and chronic stress exposure on memory performance (acquisition, consolidation and retrieval) have shown in previous researches. Under such circumstances, the levels of (nor) epinephrine (NE) rapidly increases in the memory related area including hippocampus and amygdala. Along with NE, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activates. Glocorticoids (GCs) hormones are the main end-products of the HPA axis activation. In different animal models have been shown that NE and glocorticoids mediate the modulatory effect of stress on memory. Microglia that originally form in the yolk sac are immune cells in the central nervous system and act as the brain's first line of cellular defense against various pathogens. These cells release inflammatory mediators and neurotrophic factors and also phagocytes cellular debris. In addition, are also shown to play a role in the development of brain. During embryonic development, microglia remove apoptotic cells and regulate synaptic pruning. These cells play an essential role in regulating of synapse regeneration, neurogenesis, synaptic function, angiogenesis and myelination. They are dynamic cells in the adult brain and have the ability to rapidly change their morphology to properly respond to the functional needs of the brain. Microglia is activated in M1 and M2 phenotype. M1 microglia activation is induced by gamma interferon and LPS and promotes inflammation via release of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor alpha (αTNF) and interleukins. M2 activation mainly is related to secretion of glucocorticoids, extracellular matrix proteins and anti-inflammatory cytokines. It has been reported that microglia as a key regulator of neuronal function have NE and GCs receptors, suggesting a critical role of these brain cells in modulating stress effects. Several lines of studies indicates that microglia regulate learning and memory via the formation and stability of synapses. Microglia actively contribute in synaptic pruning via classical complement cascade mechanism. Apoptotic, immature or poorly growing synapses are labeled with complement components, C1q and C3. Microglia recognize these complement components through the complement receptor CR3 and eliminate C1q and C3-labeled synapses. Microglia also detect and remove inactive synapses by the triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) consequently regulate brain connectivity and activity. Moreover, microglia regulatory negative feedback mechanism prevents neuron hyperactivity. Microglia play an important role in the stability of long-term potentiation. In addition, microglial fractalkine signaling is potentially involved in LTD. The number and morphology of hippocampal microglia is altered in response to chronic stress exposure thus

* Corresponding author. Tel: 09119128150
E-mail address: ghasemzadeh2010@gmail.com
DOI: https://doi.org/10.61186/JCT.15.2.155
Received: 9 Nov. 2023; Received in revised form: 1 Aug. 2024; Accepted: 5 Aug. 2024
review Article
© Author

consequently becomes reactive phenotype. This effect is mediated via stress hormones. Evidence show that stress also affect expression of microglial genes (cytokines, TNF-α and interleukins) that have regulatory role in learning and memory. Microglial–neuronal crosstalk which is crucial for memory processing is another site for stress-induced memory changes. Moreover, stress exposure alters glutamate transmission through negative effect on kynurenine pathway. These effects support the involvement of microglia in destructive effect of stress on memory. In this review article, focusing on newly published articles, we examine the role of microglia in synaptic plasticity, learning and memory, and especially the role of activated microglia in the effects of stress on learning and memory. By examining these processes, our aim is to provide an overview of the role of microglia in synaptic plasticity and learning and memory, and the possibility of using microglia targeting as a therapeutic method to improve cognitive deficits associated with stressful conditions

سلول و بافت، دوره ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳، صفحات ۱۵۵ تا ۱۷۵

سلول و بافت

شاپا الکترونیکی: ۳۵۶۷-۲۳۴۵

نقش میکروگلیاها در اثرات استرس بر یادگیری و حافظه

فرزانه نظری سرنجه[۱]، سعید محسنی‌پور[۲]، زینب بابکی[۲]، زهرا قاسم‌زاده[۳]*

[۱] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

[۲] کارشناسی ارشد،گروه زیست‌شناسی گیاهی و جانوری، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

[۳] دکتری تخصصی،گروه آموزش زیست شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵

واژگان کلیدی

میکروگلیا
شکل پذیری سیناپسی
یادگیری
حافظه
استرس

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۸

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۵/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۳

چکیده

هدف از مقاله حاضر، ارائه یک مرور کلی از نقش میکروگلیاها در انعطاف‌پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه و امکان استفاده از هدف قراردادن میکروگلیاها به‌عنوان یک روش درمانی برای بهبود نقایص شناختی مرتبط با شرایط استرس‌زا است. این مطالعه مروری با استفاده از بررسی سایت‌های مختلف علمی و پژوهشی و بدون محدودیت زمانی انجام گرفته است. میکروگلیا به‌عنوان یک تنظیم کننده کلیدی عمل‌کرد عصبی دارای گیرنده‌های NE و گلوکوکورتیکوئیدی است که نشان‌دهنده نقش حیاتی این سلول‌های مغزی در تعدیل اثرات استرس است. در پاسخ به آسیب مغزی یا التهاب عصبی، تعداد میکروگلیاها افزایش یافته و فعال می‌شوند. میکروگلیاهای فعال شده به‌محل التهاب مهاجرت و مولکول‌های متعددی مانند سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و گونه‌های اکسیژن واکنشی را ترشح می‌کنند. این مولکول‌ها بر روی شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه در شرایط مختلف اثر می‌گذارند. میکروگلیاها به استرس و هورمون‌های استرس بسیار حساس هستند. بررسی اثر استرس حاد و استرس مزمن بر تغییرات در بیان ژن مرتبط با میکروگلیاها نشان می‌دهد که استرس بیان ژنی در میکروگلیاها از جمله سیتوکین‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تغییرات میکروگلیا در اثر عوامل استرس زا ممکن است سیناپس ها را تحت تاثیر قرار دهد و در نتیجه باعث اختلال در یادگیری و حافظه شود. استرس طولانی مدت ممکن است مکانیسم‌های سیناپسی را از طریق تغییرات در میکروگلیاها تغییر دهد. بنابراین در سال‌های آینده، میکروگلیا ممکن است به یک هدف سلولی برای جلوگیری از اختلالات حافظه مرتبط با استرس تبدیل شود.

۱- مقدمه

میکروگلیاها به‌عنوان سلول‌های ایمنی ساکن در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، نقش مهمی در تنظیم فعالیت عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی ایفا می‌کنند. میکروگلیا سلول‌های حمایت کننده ایمنی و نورونی مغز هستند که در تنظیم فعالیت عصبی، انتقال سیناپسی و تشکیل، اصلاح یا حذف ساختارهای سیناپسی نقش دارند (۱). این سلول‌ها به استرس و هورمون‌های استرس بسیار حساس هستند. تغییرات میکروگلیا در اثر عوامل استرس زا ممکن است سیناپس‌ها را تحت تاثیر قرار دهد و در نتیجه باعث اختلال در یادگیری و حافظه شود (۲). میکروگلیا نقش مهمی در تعدیل شکل پذیری سیناپسی از جمله تقویت طولانی مدت (LTP) و مهار طولانی مدت (LTD) دارند. میکروگلیاهای در حال استراحت باعث افزایش انعطاف‌پذیری طولانی مدت و برچسب زدن و گرفتن سیناپسی (Synaptic tagging and capture; STC) در شرایط عادی می‌شوند. در مغز تغییرات دائمی در

* نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۱۱۹۱۲۵۱۵۰

آدرس پست الکترونیک: ghasemzadeh2010@gmail.com

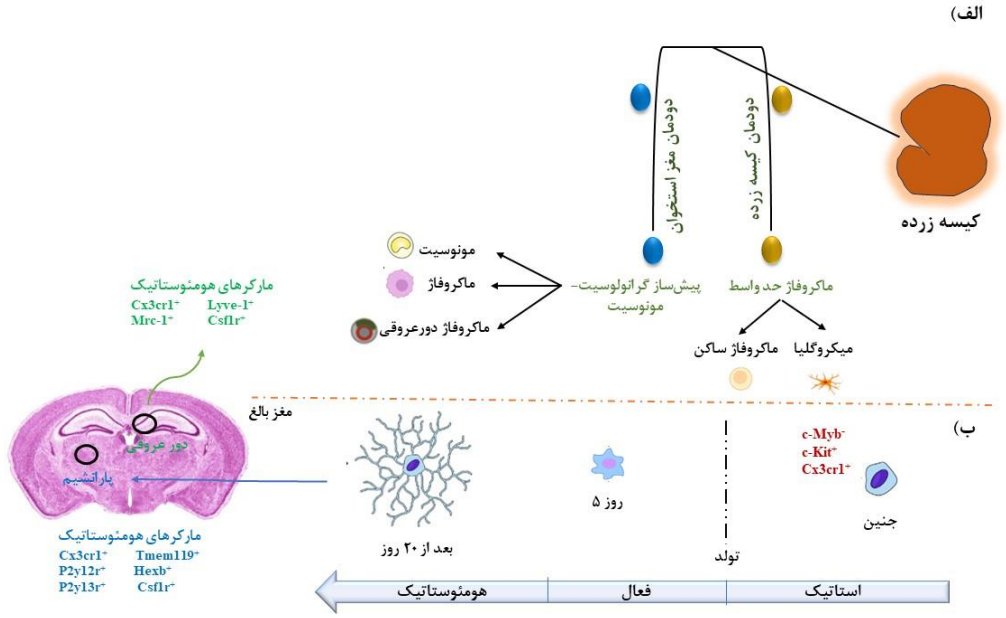
ساختار و بازسازی مدارهای عصبی اتفاق می‌افتد (۱). استرس و حافظه هر دو به طور قابل‌توجهی در زندگی روزمره ما وجود دارند، پاسخ‌های رفتاری را هدایت می‌کنند و به بقا کمک می‌کنند. پاسخ استرس عمدتا توسط سیستم سمپاتیک-آدرنال مرکزی و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به‌همراه سیستم ایمنی و متابولیک هدایت می‌شود. در نهایت فعالیت این سیستم‌ها سبب پاسخ فیزیولوژیکی، رفتاری و شناختی می‌شود که بسیار سازشی است. پاسخ استرس سیستم‌های حافظه، تشکیل، ذخیره و به یادآوری حافظه را به‌روش‌های مختلف بسته به دوره و زمان استرس تحت تاثیر قرار می‌دهد. نتایج به‌دست آمده از مطالعات ما نشان داد که القای استرس حاد می‌تواند سبب مهار تثبیت و به یادآوری حافظه شود و فراموشی القا کند (در ادامه متن ذکر شده است). قرار گرفتن در معرض استرس مکرر باعث اختلال در مسیرهای عصبی غدد درون‌ریز و عصبی می‌شود که پاسخ‌های التهابی عصبی را افزایش می‌دهد و بر شناخت و رفتار تاثیر منفی می‌گذارد. به‌طور خاص، استرس باعث فعال شدن قوی محور غدد فوق کلیوی هیپوتالاموس (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک (SNS) می‌شود که به‌ترتیب گلوکوکورتیکوئیدها و کاتکول آمین ها را آزاد می کنند که میکروگلیاهای ساکن در مغز را تغییر می‌دهند (۱). در دهه گذشته، متعدد نشان داده شده است که میکروگلیا تحت تغییرات مورفولوژیکی قوی قرار می‌گیرد و فاکتورهای ترشحی (مانند سیتوکین‌ها، پروستاگلاندین‌ها و فاکتورهای رشد) را در پاسخ به استرس تولید می‌کند که نشان‌دهنده درگیری بالقوه این سلول‌ها در نقص‌های عصبی ناشی از استرس است (۱). در این مقاله مروری، با تمرکز بر مقالات تازه منتشر شده، نقش میکروگلیاها در شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه و بویژه نقش میکروگلیای فعال شده در بروز اثرات استرس بر یادگیری و حافظه را بررسی می‌کنیم. با بررسی این فرآیندها، هدف ما ارائه یک مرور کلی از نقش میکروگلیاها در انعطاف‌پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه و امکان استفاده از هدف قراردادن میکروگلیاها به‌عنوان یک روش درمانی برای بهبود نقایص شناختی مرتبط با شرایط استرس‌زا است.

۲- منشاء میکروگلیاها

میکروگلیا سلول های ایمنی در سیستم عصبی مرکزی هستند. این سلول‌ها با التهاب محیطی تعامل دارند و به‌عنوان منبع اصلی التهاب مغز از طریق آزادسازی واسطه‌های التهابی و عوامل نوروتروفیک عمل می‌کنند. میکروگلیاها در سراسر CNS توزیع شده‌اند و حدود ۵ تا ۱۲ درصد از کل سلول‌های مغز را تشکیل می‌دهند (۳). همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، میکروگلیاها از سلول‌های اولیه کیسه زرده منشا می‌گیرند (۴). در طول رشد اولیه جنینی، میکروگلیاها به نورواپی‌تلیوم حمله می‌کنند. میکروگلیاها مورفولوژی آمیبی‌شکل را در طول رشد مغز جنین دارند که برای تحرک آن‌ها و فاگوسیتوز ذرات باقی مانده ناشی از آپوپتوزیس و هرس سیناپسی (فرآیندی که در آن نورون‌های استفاده نشده و اتصالات عصبی حذف می‌شوند تا کارایی انتقالات عصبی افزایش یابد) مهم است. طی مرحله پری‌ناتال، میکروگلیاها در سراسر CNS مهاجرت می‌کنند تا یک شبکه منظم را تشکیل دهند که در فضای سه بعدی پارانشیم مغز موش پخش شوند. در بیست و هشتمین روز پس از تولد، میکروگلیاها بالغ و به یک مورفولوژی بسیار منشعب تبدیل می‌شوند که با یک جسم سلولی کوچک و انشعابات نازک چندگانه مشخص می‌شود که به طور پیوسته از جسم سلولی بیرون زده و جمع می‌شود. میکروگلیاها این مورفولوژی بسیار منشعب را در طول زندگی حفظ می‌کنند. میکروگلیای فعال شده پس از مواجهه با تحریک، می‌تواند دوباره به مورفولوژی آمیبوئید شکل تبدیل شود که با یک بدن سلولی گرد و بزرگ با انشعابات کمتر، ضخیم‌تر و کوتاه‌تر، (مشابه اوایل رشد مغز) مشخص می‌شود (۵). میکروگلیاها را می‌توان برای اولین بار در مغز انسان در حال رشد در حدود هفته ۴/۵ تا ۵ بارداری مشاهده کرد. پس از مهاجرت، میکروگلیاها به‌طور نابرابر بین مواد خاکستری و سفید و در سراسر مناطق مختلف مغز توزیع می‌شوند. در انسان، توزیع میکروگلیاها در ماده سفید بیشتر است و تعداد آن‌ها از ۰/۳ تا ۱۶/۰۹ درصد از تمام سلول‌های مغز در نواحی مختلف مغز متفاوت است. میکروگلیاها

به‌طور برجسته در تلانسفال بویایی، عقده‌های قاعده‌ای، جسم سیاه و هیپوکامپ وجود دارند. میکروگلیاها جمعیت خود را با خود نوسازی موضعی (فرآیند تکثیری که به آن‌ها اجازه می‌دهد تا CNS را در عرض ۱ هفته پس از تخلیه مجددا پر کنند) حفظ می‌کنند (۶). بیان گیرنده فاکتور ۱ محرک کلنی (CSF1R) برای توسعه و نگه‌داری میکروگلیاها حیاتی است. سیتوکین‌های wo، CSF1 و اینترلوکین-۳۴ (IL-34)، لیگاندهای CSF1R هستند. IL-34 توسط نورون‌ها تولید می‌شود، در حالی‌که CSF1 عمدتا توسط الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت‌ها ترشح می‌شود. میکروگلیاهای بالغ در مناطق مختلف مغز، از نظر تراکم، عملکرد و نشانگرهای مولکولی با یکدیگر تمایز و تفاوت نشان می‌دهند (۷). اهمیت فیزیولوژیکی این تفاوت فضایی نامشخص است (۸).

شکل ۱: منشا میکروگلیا و تغییرات مورفولوژیکی در طول رشد و در سراسر مغز موش بالغ. (الف) میکروگلیا از کیسه زرده منشا می‌گیرد و در نهایت به‌دنبال رشد ماکروفاژهای میانی بالغ می‌شود. (ب) میکروگلیای نابالغ از دوره جنینی، ۲۸ روز پس از تولد به میکروگلیای هموستاتیک تبدیل می‌شود. میکروگلیاهای نابالغ مورفولوژی شبیه آمیبوئید را نشان می‌دهند. میکروگلیاهای بالغ مورفولوژی هموستاتیک و بسیار منشعب را نشان می‌دهند. میکروگلیا



در حالت‌های مختلف، مارکرهای مولکولی متمایزی را نشان می‌دهد (۹).

به‌طور خلاصه، میکروگلیاهای پستانداران سلول‌های با عمر طولانی مشتق از کیسه زرده در پارانشیم CNS هستند که تا بزرگسالی باقی می‌مانند و در حالت ثابت خود تجدید می‌شوند. شناسایی میکروگلیاها در حال حاضر بر اساس ژن‌های بسیار غنی بیان شده در میکروگلیاها است که به آن‌ها "نشانگرهای میکروگلیال" نیز گفته می‌شود که شامل فاکتورهای رونویسی Pu.1، نشانگرهای سیتوپلاسمی مانند مولکول آداپتور یونیزه شده متصل شونده به کلسیم ۱ (IBA1) و نشانگرهای سطحی مانند گیرنده پورینرژیک P2YR12، پروتئین غشایی ۱۱۹ (TMEM119) و CSF1R می‌شود (۱۰).

۳- حالت‌های چند بعدی و فنوتیپ‌های میکروگلیا

در گذشته میکروگلیاها توسط یک حالت فیزیولوژیکی ("استراحت") در مقابل یک حالت پاتولوژیک ("فعال") توصیف می‌شدند (۱۱). با این‌حال، اکنون مشخص شده است که میکروگلیاها هرگز استراحت نمی‌کنند. در مقابل، آن‌ها پویاترین سلول‌ها در مغز بالغ سالم هستند که به‌طور مداوم پارانشیم را با زوائد بسیار متحرک خود بررسی می‌کنند و به‌طور استثنایی به تغییرات در محیط محلی خود حتی در غیاب چالش پاتولوژیک پاسخ می‌دهند (۱۲). میکروگلیاها عمدتا بر اساس حالت مورفولوژیکی

(مانند نظارتی، بیش از حد منشعب، آمیبوئید و دیستروفیک) و بیومارکرهای مولکولی آن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. میکروگلیاهای نظارتی، در حالی‌که قبلا به عنوان "آرام" یا "در حال استراحت" نامیده می‌شدند، کاملا پویا هستند. زوائد منشعب آن‌ها جمع می‌شوند و گسترش می‌یابند و به‌طور مداوم پارانشیم را برای نشانه‌های محیطی بررسی می‌کنند. این به آن‌ها اجازه می‌دهد تا با عناصر سلولی متعددی از جمله اجسام سلولی آستروسیتی و عصبی، سیناپس‌ها و همچنین با غشای پایه عروق مغز تعامل داشته باشند. میکروگلیاهای در تماس با جسم سلولی سلول‌های عصبی به‌عنوان میکروگلیای "ماهواره" شناخته می‌شوند، موقعیتی که با تنظیم فعالیت عصبی مرتبط است. یکی دیگر از جنبه‌های جالب میکروگلیا توانایی آن‌ها برای تغییر سریع مورفولوژیکی برای پاسخگویی مناسب به نیازهای عمل‌کردی مغز است. هنگامی که میکروگلیاها از طریق محرک‌های موضعی تغییرات CNS را تشخیص می‌دهد، دچار دگرگونی‌های مورفولوژیکی شدید می‌شود. مورفولوژی آن‌ها می‌تواند از حالت آمیبوئید تا حالت‌های بیش از حد منشعب متغیر باشد که به‌شدت به‌دنبال تغییرات در ترنسکریپتوم و پروتئوم آن‌ها است. این بازسازی میکروگلیال در شرایط استرس روانی مشاهده می‌شود (۶).

فعال شدن میکروگلیاها به‌حالت‌های M1 و M2 طبقه‌بندی می‌شود. فعال شدن M1 توسط اینترفرون گاما و لیپوپلی‌ساکارید (LPS) القا می‌شود. میکروگلیاها در این‌حالت عمدتا سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (αTNF)، اینترلوکین IL-6، IL-1، IL-12 و لیگاند کموکاین CC2 (CCL-2) را تولید می‌کنند. آن‌ها همچنین نیکوتین‌آمیدآدنین‌دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) اکسیداز و نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS)، کمپلکس اصلی سازگاری بافتی- II (MHC-II)، اینتگرین‌ها (CD11b، CD11c)؛ مولکول‌های تحریک کننده همکار (CD36، CD45، CD47) و گیرنده‌های Fc را بیان می‌کنند.

فعال‌سازی M2 توسط سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-4 و IL-13 القا می‌شود. در این‌حالت میکروگلیاها عمدتا سیتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا TGFβ را تولید می‌کنند. آن‌ها همچنین فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد شبه انسولینی I (IGF-1)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، فاکتور محرک کلونی نوع ۱(CSF1R) و فاکتورهای رشد نوروتروفیک مانند فاکتور رشد عصبی (NGF)، BDNF، نوروتروفین‌ها و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) را تولید می‌کنند. میکروگلیای M2 همچنین پروگرانولین (فاکتور پیش بقا) را آزاد و گیرنده مانوز (CD206) را القا می‌کند که در ناحیه التهابی ۱ (FIZZ1) یافت می‌شود. به‌طور خلاصه، میکروگلیای M1 باعث التهاب و سمیت عصبی می‌شود، در حالی‌که میکروگلیای M2 باعث اثرات ضد التهاب و محافظت عصبی می‌شود (۱۳). با این‌حال، این مفهوم دوگانه M1/M2 اخیرا مورد بحث قرار گرفته است. مطالعات نشان داده است که زنجیره‌ای از فنوتیپ‌های مختلف میکروگلیایی وجود دارد. بنابراین، الگوی M1/M2 برای ارائه یک توصیف دقیق از فعال‌سازی میکروگلیاها در داخل بدن کافی نیست. در واقع، میکروگلیاها جمعیت‌های سلولی با ناهمگنی عملکردی، و بیان ژن وابسته به سن و ناحیه هستند. مورفولوژی، فراساختار و مشخصات مولکولی آن‌ها پویا و فعال است که منجر به همزمانی بسیاری از حالات سلولی مختلف می‌شود که با عمل‌کردهای متنوع آن‌ها مرتبط است. عوامل تغییر دهنده کلیدی که منجر به‌حالات ناهمگن میکروگلیاها می‌شوند عبارتند از: سن، جنس، ریتم سیرکادین، سیگنال‌های موضعی CNS و نشانه‌های محیطی، مانند تغییرات در میکروبیوتا است (۱۴).

۴- اعمال فیزیولوژیک میکروگلیا

عملکردهای فیزیولوژیکی متمایز میکروگلیا در دوران رشد و بزرگسالی به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. میکروگلیا به عنوان اولین خط دفاع سلولی مغز در برابر پاتوژن‌های مهاجم و سایر انواع آسیب‌های مغزی، عملکرد معمولی

ماکروفاژها، مانند فاگوسیتوز پاتوژن‌ها و بقایای سلولی و تولید عوامل التهابی، که به دفاع ایمنی CNS کمک می‌کنند، را نشان می‌دهند (۱۵). علاوه بر این، میکروگلیاها با مشارکت در بازسازی سیناپس، نوروژنز، عملکرد عصبی، رگ‌زایی و میلیناسیون نقش اساسی در تنظیم رشد مغز و حفظ هومئوستاز CNS ایفا می‌کند (۱۵،۱۶). محافظت، فاگوسیتوز و ظرفیت رهاسازی فاکتورهای محلول، ویژگی‌های اصلی هستند که میکروگلیاها از طریق آن عملکردهای بیولوژیکی مهم خود را انجام می‌دهند (۱۰). قابلیت حرکت میکروگلیاها به اطراف و توانایی گسترده شدن و جمع شدن که توسط ریزمحیط اطراف آنها تعیین می‌شود، برای عملکرد طبیعی آنها در CNS در حال رشد و مغز بالغ ضروری است (۸). میکروگلیاها ارتباط خاصی با نورون‌ها برقرار می‌کنند. مطالعات تکوینی نشان داده است که میکروگلیاها به طور قابل توجهی بر نوروژنز از طریق کنترل بلوغ، تراکم و مهاجرت پیش‌سازهای عصبی در هفته‌های اول زندگی تأثیر می‌گذارند. میکروگلیاهایی که به طور خاص بر روی نورون‌ها عمل می‌کند، می‌تواند رشد آکسونی و توانایی تشکیل سیناپس‌ها را با القای پیدایش فیلوپودیا در عناصر دندریتیک تحت تأثیر قرار دهد. میکروگلیاها بازیگران کلیدی در شکل‌پذیری سیناپسی (چه ساختاری و چه عملکردی) هستند که به آنها اجازه می‌دهد تا مدار عصبی را از طریق هرس سیناپسی، حذف سیناپسی، ترشح عوامل نوروتروفیک و تنظیم پدیده‌های فعالیت سیناپسی در پیاز بویایی، هیپوکامپ و همچنین قشر مغز در موش اصلاح کنند. عملکردهای فیزیولوژیکی میکروگلیاها در CNS شامل (۱) پاکسازی بقایای سلولی توسط فاگوسیتوز (۲) پشتیبانی و حمایت از بقا، تکثیر و تمایز سلولی (۳) حمایت از تشکیل، بلوغ، و حذف سیناپس‌ها و (۴) اثر بر توسعه و بازسازی عروق CNS است. همچنین تعامل با نورون‌ها، حفظ یکپارچگی واحد عصبی-عروقی (NVU) و نفوذپذیری سد خونی-مغزی (BBB) که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر فعالیت عصبی، شکل‌پذیری سیناپسی و فرآیندهای حافظه تأثیر می‌گذارد، از دیگر اعمال فیزیولوژیک میکروگلیاها هستند (۱).

۵- میکروگلیا و تغییرات سیناپسی

در شرایط فیزیولوژیک، میکروگلیاهای متحرک به طور مداوم محیط اطراف خود را زیر نظر دارند. میکروگلیاها از طریق تعامل با نورون‌ها، قادر به تنظیم فعالیت عصبی، تشکیل سیناپس‌ها و بقای آن‌ها و بازسازی مدار سیناپسی هستند. پلاستیسیته سیناپسی توانایی CNS برای تغییر سیناپس‌ها و اتصالات عصبی در پاسخ به فعالیت سیناپسی و تجربیات حسی و حرکتی است. میکروگلیاها نقش مهمی در تعدیل شکل‌پذیری سیناپسی، از جمله تقویت طولانی مدت (LTP) و مهار طولانی مدت (LTD) دارند. در این مقاله مروری نقش میکروگلیاها در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی و مکانیسم‌های مولکولی و سلولی درگیر مورد بررسی قرار گرفته است.

نقش تنظیمی میکروگلیا در هرس سیناپسی: میکروگلیاها نقش مهمی در شناسایی و حذف اتصالات عصبی غیر ضروری دارند. هرس سیناپسی فرایند حذف سیناپس است که دردوران رشد پس از تولد و در دوران بزرگسالی اتفاق می‌افتد. این فرآیند بهبود مدارهای عصبی و کارایی شبکه عصبی را افزایش می‌دهد (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد که حذف میکروگلیا در موش‌های بالغ بیان سیناپتوفیزین و PSD95 را افزایش می‌دهد و تراکم خارهای دندریتی را افزایش می‌دهد (۱۸). مکانیسم هرس سیناپسی با واسطه میکروگلیاها، به‌طور کامل شناخته نشده است. شناسایی سیگنال‌هایی که میکروگلیاها را برای هرس به سیناپس‌های خاص جذب می‌کنند مهم است. میکروگلیاها می‌توانند اتصالات عصبی غیر ضروری را از طریق این مسیرهای سیگنالی خاص شناسایی و حذف کنند. در مغز سالم آبشار مکمل کلاسیک به عنوان نوعی مکانیسم برچسب گذاری برای هرس میکروگلیا عمل می‌کند. C1q، پروتئین آغازگر آبشار و پروتئین مکمل C3 عمدتا توسط میکروگلیاها یا آستروسیت‌ها تولید می‌شوند و به سیناپس‌های آپوپتوتیک، نابالغ یا ضعیف در حال رشد در CNS متصل می‌شوند (۱۹). میکروگلیاها سیناپس‌های

نشاندار شده با C1q و C3 را توسط گیرنده مکمل CR3 که به‌طور انحصاری بر روی میکروگلیاها بیان می‌شود، شناسایی می‌کنند (۲۰,۲۱). به‌دلیل نقش مهم سیستم مکمل در هرس سیناپسی، موش‌های مبتلا به نقص در سیستم C3، C1q و CR3، در هرس و اتصال سیناپسی اختلال نشان می‌دهند (۲۰,۲۱).

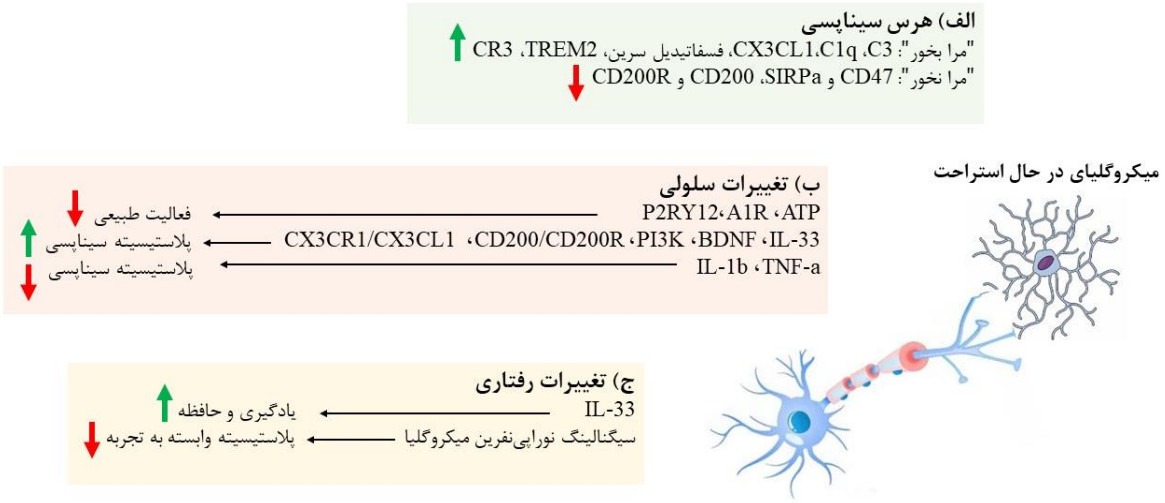
مطالعه اخیر توسط وانگ و همکاران (۲۲) نشان می‌دهد کهCD55، یک مهار کننده مسیرهای کمپلمان، می‌تواند میکروگلیاها و مسیر مکمل وابسته به C1q را در سلول انگرام که حافظه را ذخیره می‌کند، مختل کند. شایان ذکر است که حذف سیناپس یک فرایند وابسته به فعالیت است و در نتیجه سیناپس‌های فعال به‌طور انتخابی حفظ می‌شوند در حالی‌که سیناپس‌های غیر ضروری حذف می‌شوند. به‌عنوان مثال یک دندریت پس‌سیناپسی معمولی در ابتدا توسط چندین آکسون عصب‌دهی می‌شود. از طریق هرس، ورودی‌های نسبتا ضعیف حذف می‌شوند و ورودی‌های فعال‌تر تقویت و حفظ می‌شوند (۲۳).

یکی دیگر از سیگنال‌های "مرا بخور" که هرس سیناپسی را ترویج می‌کند، فسفاتیدیل سرین (PS) است. در معرض قرار گرفتن PS معمولا روی دندریت‌های آپوپتوتیک یا آسیب‌دیده رخ می‌دهد (۲۴) TREM2 یک گیرنده سطح سلولی روی میکروگلیا است که در هرس سیناپسی نقش دارد. PS توسط TREM2 تشخیص داده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که تعامل PS و TREM2 می‌تواند هرس سیناپسی را در هیپوکامپ و هسته ژنیکولیت جانبی-پشتی تنظیم کند (۲۴). علاوه بر این موش‌های فاقد Trem2، کاهش در تراکم میکروگلیا، افزایش تراکم خار دندریتی و اختلال در اتصالات هیپوکامپی را نشان می‌دهند. میکروگلیا همچنین فاگوسیتوز و حذف سیناپس را از طریق گیرنده کموکاین ۱ موتیف C-X3-C گیرنده فراکتالکین (CX3CR1) تنظیم می‌کند. CX3CR1 به‌میزان فراوان در میکروگلیا بیان می‌شود و برای ارتباط میکروگلیا و نورون ضروری است (۲۵). لیگاند آن، CX3CL1، توسط نورون‌ها بیان می‌شود (۲۶). سیگنال دهی CX3CR1/CX3CL1 به هرس سیناپسی کمک می‌کند و به میکروگلیا اجازه می‌دهد که سیناپس‌هایی که باید حذف شوند را شناسایی کنند. برهم‌کنش بین CX3CR1 و CX3CL1 همچنین حذف سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت (OPCs) توسط میکروگلیا را در طول رشد تنظیم می‌کند (۲۷).

برخلاف هرس میکروگلیال با واسطهC1q، C3وCR3، دسته دیگری از مولکول‌ها که به آن‌ها سیگنال‌های «مرا نخور» می‌گویند، به‌عنوان سیگنال‌های «ایست» عمل می‌کنند و سیناپس‌های فعال را از حذف شدن محافظت می‌کنند. میکروگلیاها گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که این سیگنال‌های «مرا نخور» را تشخیص می‌دهند. CD47 یک پروتئین خاص "مرا نخور" است. این پروتئین به گیرنده خود (SIRPα)که در زمان اوج هرس سیناپسی در طول رشد به‌شدت در میکروگلیاها بیان می‌شود، متصل می‌شود و فاگوسیتوز سیناپس‌ها را مهار می کند (۲۸). در سلول‌های آپوپتوتیک یا آسیب‌دیده، سیگنال‌های «مرا نخور» کاهش می‌یابد و در نتیجه، پروتئین‌های مکمل، سلول‌های آسیب‌دیده را جذب می‌کنند (۲۹). یکی دیگر از سیگنال های «مرا نخور» مسیر CD200/CD200R است .CD200 توسط نورون ها و CD200R توسط میکروگلیا بیان می شود (۳۰). موش‌های فاقدCd200 افزایش فاگوسیتوز را در مقایسه با موش‌های طبیعی در حضور آمیلوئید بتا نشان می‌دهند (۳۱).

بنابراین میکروگلیاها با هرس سیناپسی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی به شکل‌پذیری سیناپسی کمک می‌کنند. آن‌ها این‌کار را با عمل به‌عنوان "حسگرهای سیناپسی"، پاسخ به تغییرات در فعالیت عصبی و آزاد شدن انتقال دهنده‌های عصبی، انجام می‌دهند که نشان می‌دهد میکروگلیا در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به تجربه نقش دارد. در این راستا، انشعابات میکروگلیاها اغلب در مجاورت نزدیک به سومای عصبی و خارهای دندریتیک قرار دارند و پویایی انشعابات میکروگلیاها توسط تجربه حسی و/یا فعالیت عصبی تنظیم می‌شود (شکل ۲). بنا براین با توجه به نقش میکروگلیاها در رشد و عملکرد

سیناپسی، در حال حاضر میکروگلیاها همراه با پایانه‌های پیش و پس سیناپسی و آستروسیت‌ها) به‌عنوان چهارمین جز "سیناپس چهارگانه" در نظر گرفته می‌شوند (۲).



شکل ۲: میکروگلیاهای در حال استراحت هرس سیناپسی، شکل‌پذیری سیناپسی و شناخت را در مغز سالم تنظیم می‌کنند. میکروگلیاها از طریق تماس فیزیکی و انواع گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنالینگ با نورون‌ها ارتباط برقرار می‌کنند. تعدیل‌کننده‌ها، مانند موارد ذکر شده در شکل، به میکروگلیا اجازه می‌دهند (الف) هرس سیناپسی (ب) فعالیت عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی و (ج) یادگیری و حافظه و انعطاف‌پذیری وابسته به تجربه را تنظیم کنند (۱).

میکروگلیا و پلاستیسیته سیناپسی: در شرایط فیزیولوژیکی، زوائد میکروگلیال متحرک به‌طور مداوم محیط اطراف خود را زیر نظر دارند. از طریق تعاملات نورون و میکروگلیا، میکروگلیا قادر به تنظیم فعالیت عصبی، تشکیل سیناپس و بقای آن‌ها و بازسازی مدار سیناپسی است. پلاستیسیته سیناپسی توانایی CNS برای تغییر سیناپس‌ها و اتصالات عصبی در پاسخ به فعالیت سیناپسی و تجربیات حسی و حرکتی است. میکروگلیا نقش مهمی در تعدیل شکل پذیری سیناپسی از جمله تقویت طولانی مدت (LTP) و مهار طولانی مدت (LTD) دارند. میکروگلیاهای در حال استراحت باعث افزایش انعطاف‌پذیری طولانی مدت و برچسب زدن و گرفتن سیناپسی (STC) در شرایط عادی می‌شود. در مغز تغییرات دائمی در ساختار و بازسازی مدارهای عصبی اتفاق می‌افتد. این تغییرات به انعطاف‌پذیری سیناپسی از جمله پایداری LTP که مکانیسم سلولی یادگیری و حافظه است کمک می‌کند (۳۲,۳۳). فرضیه STC برای اولین بار توسط فری و موریس ارائه شد که نشان می‌دهد فاز اولیه LTP از یک تحریک ضعیف، چنانچه یک تحریک قوی از مسیر دیگری برای همان جمعیت نورون‌ها در یک دوره خاص اعمال شود، احتمالا می‌تواند به LTP فاز آخر تبدیل شود (۳۴). شروع تحریک ضعیف منجر به تشکیل "برچسب‌های سیناپسی" کوتاه مدت در برخی از سیناپس‌ها می‌شود. تحریک قوی از مسیر دیگر، ورودی‌های دوپامینرژیک را فعال می‌کند و در نهایت منجر به افزایش پروتئین‌های مرتبط با پلاستیسیته در این سیناپس‌ها می‌شود (۳۵). STC چارچوب اساسی برای تبدیل پلاستیسیته کوتاه‌مدت به پلاستیسیته بلندمدت را فراهم می‌کند و مهم‌تر از همه، میکروگلیاها نقش خاصی در STC دارند. تیمار با کلودرونات به‌طور خاص میکروگلیا را بدون تاثیر بر زنده ماندن انواع دیگر سلول‌ها از بین می‌برد. درمان با کلودرونات در زمان القا یا فاز اولیه LTP از بیان LTP تاخیری جلوگیری می‌کند، که نشان‌دهنده نقش مهم میکروگلیا در القای اولیه STC و LTP است. ایجاد اختلال در میکروگلیا با کلودرونات پس از ایجاد LTP در فاز پایانی تاثیری بر STC ندارد، زیرا بیان LTP در فاز پایانی را مسدود نمی‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که میکروگلیاها نقش مهمی در تنظیم برچسب‌های سیناپسی در مرحله اولیه انعطاف‌پذیری وابسته به فعالیت دارند که باعث افزایش پایداری LTP می‌شود. هنگامی‌که LTP تثبیت شده ایجاد شد، دیگر میکروگلیاها برای حفظ انعطاف‌پذیری

و STC مورد نیاز نیستند. علاوه بر LTP، تضعیف طولانی مدت یا LTD هم به سیگنالینگ فراکتالکین (کموکاین CX3CL1) که در مغز عمدتا توسط نورون‌ها بیان می‌شود و گیرنده آن CX3CR1 بر روی میکروگلیاها قرار دارد) میکروگلیال بستگی دارد. سیگنال‌دهی CX3CR1/CX3CL1 به تغییرات در مورفولوژی میکروگلیا و بیان پروتئین‌های ایمنی مانند کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین در آن‌ها کمک می‌کند. کاهش در بیان ژن و غلظت پروتئین فراکتالکین در موش‌های تراریخته R6/1 (به مدل بیماری هانتینگتون) منجر به اختلال سیناپسی در استریاتوم می‌شود. در موش‌های طبیعی تحت درمان با مایتوسیکلین (مهارکننده فعال شدن میکروگلیال) LTD القا نمی‌شود. با این‌حال، تجویز فراکتالکین قادر به بازیابی LTD است. علاوه بر این، نقص در میکروگلیا و سیگنالینگ نورون در CA1 هیپوکامپ در طول رشد مغز، با بلوغ پیش‌سیناپسی نامنظم همراه است. به‌طور خاص، در موش‌های فاقدCx3cr1 آزادسازی گلوتامات و جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی کاهش می‌یابد. این مساله نشان دهنده اهمیت ارتباط میکروگلیا و نورون از طریق CX3CR1/CX3CL1، برای عملکرد مناسب سیناپسی و بلوغ است. در مغز سالم، تعادل خاصی بین نشانگرهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی منتشر شده توسط میکروگلیاها وجود دارد که اگر مختل شود، می‌تواند بر شکل‌پذیری سیناپسی تأثیر بگذارد. به‌طور خاص، تیمار با لیپوپلی‌ساکارید بیان نشانگرهای التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (TNFα) و IL-1β، را در میکروگلیاها افزایش می‌دهد و سطوح BDNF و فسفوریلاسیون زیرواحد GluR1 گیرنده‌های AMPA را کاهش می‌دهد. بیان بیش از حد TNFα منجر به افزایش LTP برای مدت کوتاهی پس از القا از طریق محرک‌های الکتریکی می‌شود، که نشان می‌دهد افزایش سطح TNF-α ممکن است باعث تحریک بیش از حد شبکه‌های سیناپسی شود. با این‌حال، کمبود حافظه فضایی در ماز آبی موریس در موش‌های TNFα Tg وجود دارد، اگرچه هیچ تفاوتی در از دست دادن نورون‌های قشر مغز و هیپوکامپ وجود ندارد. در مقایسه با TNF-α، دیگر پروتئین‌های پیش‌التهابی آزاد شده از میکروگلیاها مانند IL-1β، LTP را در CA1 مختل می‌کند. پس از اعمال تحریک الکتریکی در ناحیه CA1 و CA3 هیپوکامپ، LTP وابسته به گیرنده NMDA در سیناپس‌های کولترال‌های شافرCA1 با تیمار IL-1β مختل می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که پروتئین‌های پیش التهابی آزاد شده از میکروگلیاها اثرات متغیری بر LTP دارند. اثر دقیق میکروگلیاها در تقویت یا نقص LTP به مولکول آزاد شده توسط میکروگلیاها بستگی دارد.

CD200 یک گلیکوپروتئین است که به‌طور گسترده در غشای سلولی نورون‌ها یافت می‌شود (۳۶). گیرنده هدف CD200، CD200R، به‌طور انتخابی بر روی سلول‌های میلوئیدی (در سیستم عصبی که عمدتا میکروگلیا است) قرار دارد (۳۷). مسیر سیگنالینگ CD200 و گیرنده CD200 می‌تواند به شکل‌پذیری سیناپسی کمک کند و با مهار انتشار واسطه‌های پیش‌التهابی به حفظ میکروگلیاها در حالت استراحت کمک کند. بیان بیش از حد CD200 عصبی در هیپوکامپ، فعال شدن میکروگلیاها را مهار می‌کند، تراکم دندریتی را بهبود می‌بخشد و انعطاف‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد. تزریق CD200Fc، آگونیست CD200R، مسیر سیگنالینگ CD200/CD200R را فعال می‌کند و تراکم خارهای دندریتی و بهبود عملکرد را پس از آسیب مغزی ناشی از سکته افزایش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهد که مسیر CD200/CD200R انعطاف‌پذیری سیناپسی را از طریق مهار پاسخ پیش‌التهابی ناشی از میکروگلیاها تنظیم می‌کند.

میکروگلیاها همچنین می‌توانند انتقال سیناپسی را با بیان BDNF از طریق سیگنال‌دهی PI3K/BDNF تعدیل کنند، که به افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی کمک می‌کند. BDNF، که نشان داده شده است که انعطاف پذیری خارهای دندریتی را در قشر بزرگسالان افزایش می‌دهد، یک عامل پایین دستی از فسفاتیدیل‌اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) میکروگلیا است. PI3K میکروگلیا از طریق مدولاسیون بیان BDNF در میکروگلیاها در شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد. افزایش فعالیت PI3K می‌تواند منجر به افزایش BDNF شود و بالعکس. پس از فسفوریلاسیون، AKT فسفوریلاسیون CREB را که یک سیگنال مهم در LTP و یادگیری و حافظه است و بیان ژن BDNF را در میکروگلیا تنظیم می‌کند، تحریک می‌کند. در نتیجه، سیگنال‌دهی PI3K

میکروگلیا بر بیان و ترشح BDNF تاثیر می‌گذارد که سپس انشعاب آکسونی، رشد دندریتی و پالایش سیناپس را به شیوه‌ای وابسته به فعالیت افزایش می‌دهد و بنابراین انعطاف‌پذیری سیناپسی را افزایش می‌دهد. در مجموع، میکروگلیاها بر اساس دینامیک بین سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی آزاد شده، اثرات متغیری را بر روی شکل‌پذیری سیناپسی نشان می‌دهند. مولکول‌های پیش‌التهابی یا ضدالتهابی میکروگلیاها، از جمله PI3K، BDNF، CREB، CD200، TNFα و IL-1β، به افزایش یا مهار شکل‌پذیری سیناپسی کمک می‌کنند. میکروگلیاهای در حال استراحت باعث افزایش LTP می‌شوند و نقش مهمی در STC اولیه و القای LTP دارند که توسط سیگنالینگ CREB و PI3K/BDNF میکروگلیا انجام می‌شود. سیتوکین‌های پیش‌التهابی آزاد شده از میکروگلیاها اثرات متغیری بر LTP و پلاستیسیته دارند. مسیر CD200 پاسخ التهابی ناشی از میکروگلیا را مهار می‌کند و انعطاف‌پذیری سیناپسی را افزایش می‌دهد. بیان بیش از حد TNFα منجر به افزایش LTP برای مدت کوتاهی می‌شود در حالی که IL-1β ، LTP را در CA1 مختل می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که اثرات متنوع میکروگلیا بر انعطاف‌پذیری سیناپسی بر اساس مشخصات پیش‌التهابی یا ضدالتهابی آن و همچنین وضعیت میکروگلیا است (۱).

میکروگلیا، یادگیری و حافظه: دخالت میکروگلیا در یادگیری و حافظه در مطالعات متعددی گزارش شده است که اکثر این مطالعات نقش منفی میکروگلیا را در یادگیری و حافظه در شرایط التهابی و پاتولوژیک گزارش می‌کنند (۱). به‌علاوه نشان داده شده است که میکروگلیاها یادگیری و حافظه را در روش‌های شرطی سازی ترس ناشی از شنوایی و تشخیص شی جدید تعدیل می‌کنند. میکروگلیا در کنترل کیفیت حافظه (توانایی تمایز در زمینه‌های مشابه) از طریق سیگنالینگ IL-33 نقش دارد. از دست دادن گیرنده‌های IL-33 در میکروگلیا یا IL-33 نورونی، ادغام نورون تازه تولید شده را کاهش می‌دهد و انعطاف‌پذیری سیناپسی و دقت حافظه ترس را مختل می‌کند (۳۸). IL-33 یک تنظیم کننده خانواده اینترلوکین-۱ برای فعال‌سازی میکروگلیا است. در هیپوکامپ بالغ، IL-33 عمدتاً در نورون‌ها به روشی وابسته به تجربه بیان می‌شود. سیگنال دهی IL-33 حذف ماتریکس خارج سلولی (ECM) که در شکل‌پذیری نورون‌ها و یادگیری و حافظه نقش دارد را توسط میکروگلیاها القا می‌کند (۳۹). میکروگلیا کیفیت حافظه متنی را از طریق سیگنالینگ IL-33 تنظیم می‌کند (۳۸). تورس و همکاران (۴۰) با تزریق موضعی کلودرونات در هیپوکامپ یا تزریق سیستمیک مهارکننده Csf1R (سیتوکین Csf در رشد و تمایز میکروگلیاها نقش دارد) ، میکروگلیاها را کاهش داد. در هر دو حالت حذف میکروگلیا منجر به اختلال و نقص در ماز بارنز شد و این اختلال ۲۰ روز پس از تیمار با کلودرونات و بازگشت مجدد میکروگلیا بهبود یافت. چایا و همکاران (۴۱) افزایش تعداد میکروگلیاها و تغییر مورفولوژی آن‌ها را پس از شرطی سازی ترس گزارش کرد. بررسی مورفولوژی میکروگلیاها در DG تغییرات انشعاب‌های میکروگلیا را نشان داد. میکروگلیاها همچنین در حفظ تراکم خارهای دندریتی در مغز بزرگسالان نقش دارد که برای یادگیری و حافظه مهم است (۴۲). کاهش میکروگلیاها از طریق سم دیفتری، بازسازی سیناپسی ناشی از یادگیری (تشکیل و حذف خارهای دندریتی هیپوکامپ) را کاهش می‌دهد که با نقص در یادگیری در چندین تست سنجش حافظه همراه می‌شود (۴۳). در نهایت، شواهد متعدد (به‌عنوان مثال با استفاده از تصویربرداری PET) نشان می‌دهد که فعال شدن میکروگلیا در انسان با تغییرات شناختی مرتبط است (۲).

۶- استرس و حافظه

استرس و حافظه هر دو به‌طور قابل‌توجهی در زندگی روزمره ما وجود دارند، پاسخ‌های رفتاری را هدایت می‌کنند و به بقا کمک می‌کنند. پاسخ استرس عمدتا توسط سیستم سمپاتیک-آدرنال مرکزی و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به‌همراه سیستم ایمنی و متابولیک هدایت می‌شود. در نهایت فعالیت این سیستم‌ها سبب پاسخ فیزیولوژیکی، رفتاری و شناختی می‌شود که بسیار

سازشی است (۴۴). پاسخ استرس سیستم‌های حافظه، تشکیل، ذخیره و به یادآوری حافظه را به‌روش‌های مختلف بسته به دوره و زمان استرس تحت تاثیر قرار می‌دهد. نتایج به‌دست آمده از مطالعه‌ی ما در سال ۲۰۲۰ نشان داد که استرس حاد پس از آموزش که به واسطه‌ی قرار دادن حیوان در سیلندر آب به‌وجود آمده است، می‌تواند سبب مهار تثبیت حافظه شود و فراموشی القا کند (۴۵). همچنین، استرس حاد پس از آموزش، اکتساب حافظه را تخریب می‌کند. در این مطالعه نشان داده شد که اثرات تخریبی استرس بر به‌یادآوری حافظه، احتمالا توسط رسپتورهای CB1 کانابینوئیدی میانجی‌گری می‌شود (۴۶). همچنین در مطالعه ای دیگر، نشان دادیم که القای استرس حاد پیش از آزمون از طریق قرار دادن حیوان بر روی ماز مرتفع می‌تواند باعث مهار بازیابی اطلاعات شود و فراموشی را القا کند. این اثر کاملا به‌مدت زمان القای استرس بستگی دارد. قرار گرفتن حیوانات به‌مدت ۲۰ و یا ۳۰ دقیقه منجر به کاهش معنی‌داری در به یادآوری حافظه در آن‌ها می‌شود. در صورتی‌که قرار گرفتن در معرض استرس به‌مدت ۱۰ دقیقه تاثیری بر حافظه نداشت (۴۷). با وجود این، پاسخ استرس طولانی‌مدت می‌تواند مضر باشد و در ایجاد شرایط روانی آسیب‌شناختی که بر فرایندهای حافظه تاثیر می‌گذارند (مانند افسردگی) دخیل باشد (۴۸).

نقش میکروگلیاها در اثرات استرس بر حافظه: میکروگلیاها در بسیاری از فرآیندهای وابسته به سیناپس مانند آپوپتوزیس عصبی تنظیم شده طی رشد، نوروژنز هیپوکامپ، هرس سیناپسی، پلاستیسیته سیناپسی و یادگیری و حافظه نقش دارند. این مساله نشان می‌دهد که چگونه میکروگلیاها ممکن است در تاثیرات استرس بر عملکرد عصبی و تشکیل حافظه نقش داشته باشد (۲). تاناکا و همکاران (۴۹) بیان GR و MR را در سلول‌های میکروگلیا از طریق ایمونوبلات نشان دادند. سیرا (۵۰) وجود این گیرنده‌ها را با استفاده از تکنیک Real-time PCR در میکروگلیاهای هیپوکامپ ایزوله با استفاده از طبقه‌بندی سلولی فعال شده با فلورسانس (FACS) تایید کرد. این مطالعات نشان می‌دهد که GRها در میکروگلیاها در سطح mRNA و پروتئین فراوان‌تر از MRها هستند. از نظر عمل‌کردی، حذف GR در میکروگلیا باعث کاهش تحرک میکروگلیا، افزایش مورفولوژی آمیبوئید و ایجاد آسیب عصبی و دمیلینه شدن بیشتر پس از تزریق داخل پارانشیمی لیپوپلی ساکارید (LPS) می‌شود (۵۱). در مقابل، فعال سازی GRs در مدلی از بیماری آلزایمر باعث افزایش نشانگر پیش التهابی (خوشه تمایز) CD68، تراکم میکروگلیا و همچنین فعال شدن میکروگلیا در ناحیه CA1 هیپوکامپ شد (۵۲). جالب توجه است، سایر شرایط با افزایش سطح GCs، مانند افزایش سن، با کاهش پیچیدگی میکروگلیال همراه است (۵۳). به‌طور خاص، افزایش سطح GCs در موش‌های جوان، انشعابات میکروگلیال را افزایش داد، در حالی‌که کاهش GR خاص در موش‌های مسن، اثر افزایش سن بر افزایش ویژگی‌های آمیبی شدن میکروگلیال در هیپوکامپ را تشدید کرد. این نشان می‌دهد که GR میکروگلیال ویژگی‌های میکروگلیاها را در طول التهاب تنظیم می‌کند و نقش کلیدی در بقا و عملکرد نورون دارد.

گیرنده‌های نوراپی نفرین (NE) نیز در سلول‌های میکروگلیا وجود دارند. موری و همکاران (۵۴) از طریق Real Time-PCR نشان دادند که سلول‌های میکروگلیا mRNA گیرنده‌های آدرنرژیک Fα1A، α2A، β1 و β2 را بیان می‌کنند. با این حال، بیان آن به وضعیت فعالیت آن بستگی دارد. تجزیه و تحلیل بیان گیرنده آدرنرژیک با PCR نشان داد که میکروگلیاها در حالت استراحت در درجه اول گیرنده‌های β2 را بیان می‌کنند اما تحت شرایط پیش‌التهابی مدل‌سازی شده توسط LPS بیان را به گیرنده‌های α2A تغییر می‌دهند. در هر دو شرایط، درمان با NE باعث انقباض زوائد میکروگلیاها از طریق مهار گسترش و مهاجرت القاء شده ناشی از ATP در شرایط آزمایشگاهی شد. علاوه بر این، تحریک انتخابی گیرنده‌های آدرنرژیک باعث کاهش آزاد شدن واسطه‌های پیش‌التهابی مانند نیتریک اکساید، IL-6 و TNF-α شد. به طور مشابه، تحریک β2- آدرنرژیک پس از سکته مغزی باعث بزرگ شدن میکروگلیاها از نظر مورفولوژی، اختلال در تکثیر آن‌ها و کاهش بیان TNFα شد. از این رو، ممکن است میکروگلیاها از طریق آزاد شدن NE، ساکن و در حالت غیرالتهابی نگه داشته شوند. این مهم است زیرا کمبود NE در شرایط پاتولوژیک ممکن

است یک حالت التهابی را تسهیل کند که می‌تواند یادگیری و پردازش حافظه طبیعی را مختل کند و حتی از فاگوسیتوز پلاک‌های آمیلوئیدی توسط میکروگلیاها جلوگیری کند (۲).

اثرات استرس بر میکروگلیاها و ارتباط آن با حافظه و یادگیری: قرار گرفتن در معرض استرس مکرر باعث اختلال در مسیرهای عصبی غدد درون‌ریز و عصبی می‌شود که پاسخ‌های التهابی عصبی را افزایش می‌دهد و بر شناخت و رفتار تاثیر منفی می‌گذارد. به‌طور خاص، استرس باعث فعال شدن قوی محور غدد فوق کلیوی هیپوتالاموس (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک (SNS) می شود که به‌ترتیب گلوکوکورتیکوئیدها و کاتکول آمین ها را آزاد می‌کنند که میکروگلیاهای ساکن در مغز را تغییر می‌دهند. در دهه گذشته، متعدد نشان داده است که میکروگلیا تحت تغییرات مورفولوژیکی قوی قرار می‌گیرد و فاکتورهای ترشحی (مانند سیتوکین‌ها، پروستاگلاندین‌ها و فاکتورهای رشد) را در پاسخ به استرس تولید می‌کند که نشان‌دهنده درگیری بالقوه این سلول‌ها در نقص‌های عصبی ناشی از استرس است (۵۵). در این قسمت تغییرات در فعالیت میکروگلیا که منجر به تغییرات شکل پذیری سیناپسی و حافظه ای مرتبط با شرایط استرس زا می‌شود، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

تعداد و مورفولوژی میکروگلیا: اثرات عوامل استرس‌زای حاد و مزمن بر تعداد و مورفولوژی میکروگلیاها مورد بررسی قرار گرفته است. استرس حاد، به‌طور کلی، تعداد میکروگلیاها یا مورفولوژی آنها را در هیپوکامپ تغییر نمی‌دهد، اگرچه سوگاما و همکاران (۵۶) افزایش سطح میکروگلیاها را پس از قرار گرفتن در معرض استرس حاد گزارش کردند. از طرف دیگر، قرار گرفتن در معرض استرس مزمن، تعداد و پیچیدگی میکروگلیاها را افزایش می‌دهد. این تغییرات با استفاده از نشانگرهای میکروگلیایی مختلف مانند مولکول آداپتور متصل شونده به کلسیم یونیزه شده ۱ (Iba-1) که به‌عنوان فاکتور التهابی آلوگرافت ۱(AIF-1) نیز شناخته می‌شود، CD68، CD11b، و CD45، ED-1، و پروتئین انتقال‌دهنده (TSPO) نشان داده شده است (۲). علاوه بر این، استرس مزمن مورفولوژی میکروگلیاها را تغییر می‌دهد. به‌طور کلی، استرس مزمن میکروگلیاها را وادار می‌کند تا وارد فاز واکنشی شوند که مشخصه آن بزرگ شدن سوماها و جمع شدن و ضخیم شدن زوائد همراه با زوائد بیش از حد منشعب شده کوتاه و ضخیم است که به آن‌ها ظاهری پرشت می‌دهد. این میکروگلیاهای هیپرتروفیک سلول‌های عمل‌کردی هستند که می‌توانند با افزایش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی خود، پاسخ بیشتری به محرک‌های التهابی نشان دهند. علاوه بر این، افزایش تعداد انشعابات و زوائد دیستال اغلب با تشدید فعل و انفعالات با نورون‌ها و سیناپس‌ها همراه است. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد این تغییرات در تعداد میکروگلیاها ممکن است از طریق افزایش هورمون‌های استرس ناشی از استرس ایجاد شود. نیر و بونئو (۵۷) نشان دادند که مسدود کردن سنتز GC با استفاده از متیراپون، افزایش تعداد میکروگلیاهای هیپوکامپ را که در روز چهارم الگوی استرس مهار مزمن، یافت شد معکوس کرد. به‌همین ترتیب، حیوانات تحت درمان با آنتاگونیست GR (RU486) قبل از دریافت عامل استرس‌زا، افزایش یکسانی در تعداد میکروگلیاها را در هنگام استرس مهار نشان ندادند. بر این اساس، NE نیز می‌تواند در این فرآیند نقش داشته باشد. سوگاما و همکاران (۵۶) نشان دادند که افزایش تعداد میکروگلیاها و تغییر در مورفولوژی (بزرگ شدن همراه با انشعابات کوتاه‌تر و سومای بزرگ شده) پس از استرس مهار به‌طور قابل توجهی با پیش درمان با مسدودکننده بتا (پروپرانولول) مهار شد. استرس مزمن نه تنها جمعیت میکروگلیا را در هیپوکامپ افزایش و باعث تغییر به‌سمت فنوتیپ التهابی‌تر می‌شود، بلکه باعث جذب و مهاجرت ماکروفاژهای محیطی و/یا مونوسیت‌های مشتق از مغز استخوان به مغز می‌شود. به‌عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض استرس مزمن، هجوم سلول‌های مشتق از مغز استخوان را با وارد کردن شدید به پارانشیم مغزی هیپوکامپ شکمی و تمایز به میکروگلیا، تقویت می‌کند (۵۸). در نهایت، بر خلاف استرس مزمن در بزرگسالی، استرس در اوایل دوره پس از تولد میکروگلیا را به شیوه‌ای متفاوت تحت تاثیر قرار می‌دهد. رئوس و همکاران (۵۹) نشان دادند که محرومیت از مادر باعث کاهش سطح ایمونوبلاتینگ Iba-1 در هیپوکامپ در روز دهم بعد از تولد می‌شود، که

سپس در روز بیستم افزایش می‌یابد و از روز سی ام به بعد بالا باقی می ماند. در همین راستا، هویج ماکرو همکاران (۶۰) نشان دادند که پوشش سلول‌های Iba1+ در شکنج دندانه‌دار در P9 در مدل مراقبت مادری منقطع کاهش می‌یابد. همچنین آن‌ها گزارش دادند که پیچیدگی در دورترین انشعابات میکروگلیاها در فرزندان در معرض استرس قرار گرفته، کاهش می‌یابد. تغییرات در مورفولوژی میکروگلیا سبب تغییر عمل‌کرد آن‌ها و بروز اختلالات شناختی و رفتاری می شود (۵۵).

اثر استرس بر بیان ژن های مرتبط با میکروگلیا: بررسی اثر استرس حاد و استرس مزمن بر تغییرات در بیان ژن مرتبط با میکروگلیاها نشان می‌دهد که استرس بیان ژنی در میکروگلیاها از جمله سیتوکین ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲).

سیتوکین‌ها: به استثنای موارد خاص، افزایش بیان در سیتوکین‌ها در هیپوکامپ پس از قرار گرفتن در معرض استرس (صرف نظر از نوع استرس روانی/فیزیکی)، مدت (حاد/مزمن) و یا دوره قرار گرفتن در معرض استرس (از استرس دوران بارداری تا بزرگسالی) مشاهده می‌شود. تغییرات ناشی از استرس در سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌تواند مکانیسم‌های مولکولی و سلولی را که در فرآیند یادگیری، حافظه و شناخت دخیل هستند را تعدیل کند (۶۱،۶۲).

خانواده اینترلوکین IL-1: IL-1 گروهی از ۱۱ سیتوکین با مشخصات پیش‌التهابی هستند. برخی از IL-1ها به‌طور مداوم پس از عوامل استرس‌زا بیان می‌شوند. با این‌حال، توجه به این نکته مهم است که نه تنها میکروگلیاها، بلکه نورون‌ها و آستروسیت‌ها نیز IL-1 α/β را پس از یک عامل استرس‌زا آزاد می‌کنند و همچنین ممکن است در نقش تعدیل‌کننده IL-1 در یادگیری و حافظه دخیل باشند (۶۳). شواهد نشان می‌دهد که IL-1s در یادگیری و حافظه نقش دارند. به‌عنوان مثال، IL-1b توسط میکروگلیاها در هیپوکامپ در داخل بدن در طی یادگیری شرطی کردن ترس آزاد می‌شود (۶۴). علاوه بر این، موش‌هایی که تزریق محیطی IL-1b را در روز دوم آموزش ماز آبی فضایی دریافت کردند، اختلال در یادگیری فضایی را نشان دادند (۶۵). علاوه بر این، هنگامی‌که IL-1b بلافاصله پس از شرطی سازی ترس تزریق شد، IL-1b حافظه ترس متنی را مختل کرد (۶۶،۶۷). گزارش شده است که IL-1 حافظه متنی را در یک الگوی U شکل معکوس تنظیم می‌کند، به این‌صورت که سطوح فیزیولوژیکی IL-1 باعث شکل‌گیری حافظه می‌شود، در حالی‌که هر گونه انحراف از محدوده فیزیولوژیکی، یا با افزایش بیش از حد در سطوح IL-1 یا با مسدود کردن سیگنال‌دهی IL-1، منجر به اختلال در حافظه می‌شود. در همین راستا، راس و همکاران (۶۸) نقش دوگانه IL-1 را در LTP در برش‌های هیپوکامپ نشان دادند. IL-1 درون‌زا برای LTP مورد نیاز است، در حالی‌که غلظت‌های بالای IL-1 برون‌زا که مطابق با سطوح پاتولوژیک است، LTP را مهار می‌کند. علاوه بر این، سیگنال‌دهی IL-1 در طول رشد برای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ در بلوغ مرتبط است، زیرا در معرض قرار گرفتن قبل از تولد با یک آنتاگونیست IL-1، عمل‌کرد حافظه را در روش شرطی کردن ترس مختل می‌کند. این ممکن است مربوط به نقش IL-1 در تمایز نورونی و تعداد سلول‌های پیش ساز تبدیل به نورون باشد. در نهایت، IL-33 (همچنین به عنوان IL-1F11 شناخته می‌شود) یک عضو نسبتا جدید توصیف شده از خانواده IL-1 است که توسط نورون‌های هیپوکامپ بالغ به روشی وابسته به تجربه بیان می‌شود و گیرنده آن در سلول‌های گلیا از جمله میکروگلیاها بیان می‌شود. در حالی که هیچ گزارشی در مورد استرس و IL-33 در دسترس نیست، IL-33 در یادگیری و حافظه نقش دارد. از دست دادن گیرنده IL-33 با اختلال در شکل‌پذیری خارهای دندریتی کاهش ادغام نورون تازه تولید شده و کاهش دقت و به خاطرآوری خاطرات دور همراه با ترس است (۲).

IL-6 : بیشتر مطالعات افزایش سطح IL-6 – (یک سیتوکین پیش التهابی که توسط سلول‌های گلیا و سلول‌های عصبی بیان می‌شود (پس از قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا) را نشان می‌دهد. بیان بیش از حد در مدل‌های تراریخته و یا استفاده از IL-6 به‌ترتیب باعث اختلالات گسترده حافظه و کاهش LTP می‌شود. با این وجود، حذف ژنتیکی IL-6 نمی‌تواند یادگیری و حافظه را مختل کند که نشان‌دهنده نقش تعدیل کننده ظریف‌تری است. سطح IL-6 هیپوکامپ پس از یادگیری و پس از القای

LTP افزایش می‌یابد. کاربرد IL-6 منجر به کاهش حفظ LTP می‌شود، که نشان می‌دهد بیان IL-6 پس از یادگیری ممکن است یک مکانیسم درون‌زا برای محدود کردن پلاستیسیته باشد (۲).

IL-10: IL-10s یک سیتوکین ضد التهابی است که توسط سلول‌های گلیا بیان می‌شود که پس از استرس یا تغییر نکرده و یا کاهش می‌یابد. IL-10 در برابر نقص حافظه محافظت می‌کند (۶۹). بنابراین، کاهش آن پس از قرار گرفتن در معرض استرس در اختلال حافظه پس از استرس نقش دارد. برعکس، IL-10 عملکرد ماز آبی بازوی شعاعی را در مدل‌های موش مبتلا به بیماری آلزایمر بهبود می‌بخشد (۷۰). علاوه بر این، IL-10 میکروگلیالی تعداد پایانه‌های پیش و پس‌سیناپسی را در کشت سلولی عصبی از هیپوکامپ موش افزایش می‌دهد (۷۱).

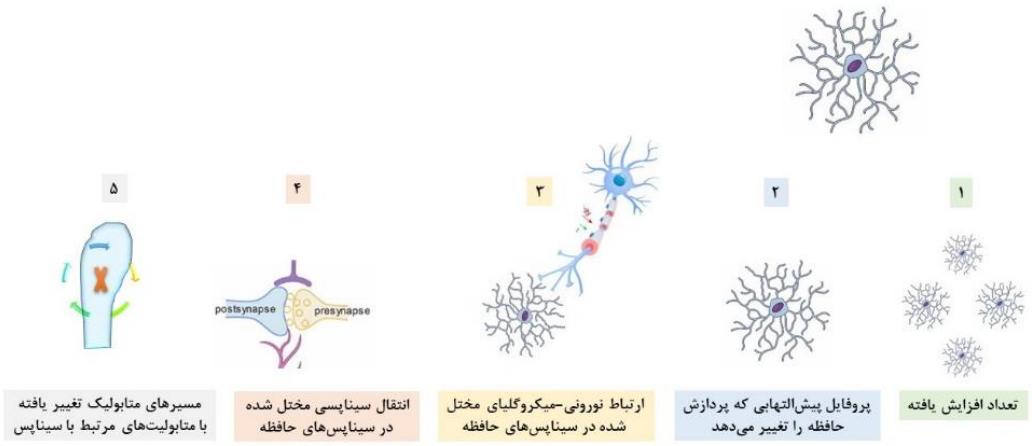
فاکتور نکروز تومور α – (TNF): TNF-α یک سیتوکین ضد التهابی است که گفته می‌شود منحصرا توسط میکروگلیا در CNS بیان می‌شود. اوحگیدانی و همکاران (۷۲) گزارش دادند که میکروگلیاها (از طریق TNF-α) نقش اساسی در اختلال در حافظه کاری ناشی از استرس حاد دارند. استرس غوطه‌وری سبب اختلال در حافظه می‌شود که توسط مهارکننده TNF-α اتانرسپت بازیابی شد. علاوه بر این، کاهش بیان TNF-α اختلال حافظه تشخیص فضایی تغییر یافته توسط التهاب عصبی مزمن را باز می‌گرداند. به‌همین ترتیب، همان‌طور که برای IL-1 بحث شد، پیشنهاد شده است که غلظت‌های پایه TNF-α برای کارایی سیناپسی ضروری است، در حالی‌که غلظت‌های بالای TNF-α می‌تواند نوروتوکسیک باشد و غلظت‌های پایین قدرت سیناپسی را مختل می‌کند (۶۲). در سطح سیناپسی، Furukawa و Mattson (۷۳) نشان دادند که TNF-α انتقال گلوتاماترژیک و قابلیت انتقال سلول عصبی را تغییر می‌دهد. TNF-α بیان سطحی گیرنده‌های AMPA را افزایش (۷۴) در حالی‌که سطح GABA را کاهش می‌دهد (۷۵) و در نتیجه انتقال سیناپسی را افزایش می‌دهد، در حالی‌که LTP هیپوکامپ را مختل می‌کند. در نهایت، TNF-α بر انشعابات عصبی در شرایط آزمایشگاهی تاثیر می‌گذارد (۷۶,۷۷). در موش‌های فاقد گیرنده TNF-α آرایش درختی دندریت‌های راسی نواحی CA1 و CA3 کاهش و رشد شکنج دندانه‌دار تسریع می‌شود (۷۸). در مجموع، مطالعات نشان می‌دهد که استرس باعث ایجاد یک حالت التهابی در میکروگلیاها می‌شود، بیان IL-1، IL-6 و TNF-α را افزایش می‌دهد و سیتوکین ضد التهابی IL-10 را کاهش می‌دهد، که ممکن است باعث ایجاد اختلالات حافظه و کاهش LTP شود. این پاسخ التهابی ناشی از استرس ممکن است توسط هورمون‌های استرس نیز واسطه شود، همان‌طور که Sugama و همکارانش (۵۶) نشان دادند که پروپرانولول به‌طور قابل توجهی افزایش بیان IL-1β را پس از استرس مهاری سرکوب می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که آگونیسم NE (از طریق ایزوپروترنول) IL-1β و IL-6 را به‌دنبال تحریک LPS افزایش می‌دهد، اما برتولید TNF-α اثری ندارد. علاوه بر این، ممکن است اثراتی با واسطه GCها نیز وجود داشته باشد، زیرا افزایش IL-1β در میکروگلیاهای هیپوکامپ پس از شوک غیرقابل اجتناب به‌طور کامل توسط آنتاگونیست GR یعنی RU486 مهار شد (۷۹).

نقش میکروگلیا در اثر استرس بر انتقال سیناپسی: استرس مزمن عملکرد میکروگلیاها را تغییر می‌دهد و این تغییر عمل‌کرد سیناپس‌ها و در نتیجه بر یادگیری و حافظه را تحت تاثیر قرار می دهد. لیو و همکاران (۸۰) نشان دادند که استرس مزمن غیرقابل پیش بینی در موش‌های صحرایی بالغ منجر به یک فنوتیپ پیش التهابی در میکروگلیای هیپوکامپ در رابطه با فسفوریلاسیون ضعیف گیرنده گلوتامات GluA1 می‌شود، اثری که با درمان مینوسیکلین مهار می‌شود. علاوه بر این، مینوسیکلین از اثرات استرس بر القای LTP جلوگیری می‌کند. به‌طور مشابه، موش‌هایی که در دوران نوجوانی تحت انزوای اجتماعی قرار گرفتند، کاهش بیان زیرواحد NR1گیرنده‌های NMDA هیپوکامپ و زیر واحدهای GluA1 و GluA2 گیرنده AMPA را نشان دادند که پس از درمان با مینوسیکلین بازسازی شدند (۲۲). این داده‌ها نقش میکروگلیا را در شکل‌پذیری سیناپسی از طریق

تنظیم سیگنال‌دهی AMPA/NMDA پس از قرار گرفتن در معرض استرس نشان می‌دهند. جالب توجه است که رابطه بین میکروگلیا و گیرنده‌های NMDA دو طرفه است. نشان داده شده که استرس مزمن باعث تکثیر میکروگلیاها می‌شود که با تنظیم گیرنده‌های NMDA توسط GC انجام می‌شود (۵۷). اخیرا، مطالعات نشان داده‌اند که NE با افزایش سطح تماس میکروگلیا-دندریت و مدت زمان تماس، در اثر میکروگلیا بر تغییر ارتباط‌های سیناپسی نقش دارد (۸۱,۸۲). روی هم، شواهدی وجود دارد که استرس طولانی مدت ممکن است مکانیسم‌های سیناپسی را از طریق تغییرات در میکروگلیاها تغییر دهد.

۷- نتیجه گیری

میکروگلیاها به‌عنوان سلول‌های ایمنی ساکن در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، نقش مهمی در تنظیم فعالیت عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی ایفا می‌کنند. میکروگلیا سلول‌های حمایت کننده ایمنی و نورونی مغز هستند که در تنظیم فعالیت عصبی، انتقال سیناپسی و تشکیل، اصلاح یا حذف ساختارهای سیناپسی نقش دارند. میکروگلیاها به استرس و هورمون‌های استرس بسیار حساس هستند. بررسی اثر استرس حاد و استرس مزمن بر تغییرات در بیان ژن مرتبط با میکروگلیاها نشان می‌دهد که استرس بیان ژنی در میکروگلیاها از جمله سیتوکین‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تغییرات میکروگلیا در اثر عوامل استرس زا ممکن است سیناپس ها را تحت تاثیر قرار دهد و در نتیجه باعث اختلال در یادگیری و حافظه شود (شکل ۳). استرس طولانی مدت ممکن است مکانیسم‌های سیناپسی را از طریق تغییرات در میکروگلیاها تغییر دهد. بنابراین در سال‌های آینده، میکروگلیا ممکن است به یک هدف سلولی برای جلوگیری از اختلالات حافظه مرتبط با استرس تبدیل شود.



شکل ۳: ارتباط بین استرس، حافظه و میکروگلیا. موقعیت‌های استرس‌زا می‌توانند میکروگلیا را تغییر دهند، که منجر به (۱) افزایش تعداد و (۲) تغییر به سمت یک حالت پیش‌التهابی بیشتر می‌شود که با اختلال در پردازش حافظه مرتبط است. این میکروگلیاها (۲) به درستی با نورون‌ها ارتباط برقرار نمی‌کنند

که زمینه ساز نقص درحافظه هستند. این نقص همچنین می‌توانند توسط (۳) انتقال سیناپسی و (۴) مسیرهای متابولیک همراه با متابولیت‌های مرتبط با سیناپسی واسطه شوند (۳۰).

۷- منابع

1. Cornell J, Salinas S, Huang HY, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. Neural Regen Res. 2022;17(4):705.

2. Sanguino-Gómez J, Buurstede JC, Abiega O, Fitzsimons CP, Lucassen PJ, Eggen BJ, et al. An emerging role for microglia in stress-effects on memory. Eur J Neurosci. 2022;55(9–10):2491–518.

3. Spangenberg EE, Green KN. Inflammation in Alzheimer's disease: lessons learned from microglia-depletion models. Brain Behav Immun. 2017;61:1–11.

4. Tay TL, Savage JC, Hui CW, Bisht K, Tremblay MÈ. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. J Physiol. 2017;595(6):1929–45.

5. Hattori Y. The microglia-blood vessel interactions in the developing brain. Neuroscience research. 2023 Feb 1;187:58-66.

6. Carrier M, Šimončičová E, St-Pierre MK, McKee C, Tremblay MÈ. Psychological stress as a risk factor for accelerated cellular aging and cognitive decline: the involvement of microglia-neuron crosstalk. Front Mol Neurosci. 2021;229.

7. Tan W, Su PYP, Leff J, Gao X, Chen J, Guan AK, et al. Distinct phases of adult microglia proliferation: A Myc-mediated early phase and a Tnfaip3-mediated late phase. Cell Discov. 2022;8(1):34.

8. Smolders SMT, Kessels S, Vangansewinkel T, Rigo JM, Legendre P, Brône B. Microglia: Brain cells on the move. Prog Neurobiol. 2019;178:101612.

9. Li Y, Huang H, Liu B, Zhang Y, Pan X, Yu XY, et al. Inflammasomes as therapeutic targets in human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):247.

10. Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, Tremblay ME, Aguzzi A, Ajami B, et al. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. Neuron. 2022;110(21):3458–83.

11. Streit WJ, Graeber MB, Kreutzberg GW. Functional plasticity of microglia: a review. Glia. 1988;1(5):301–7.

12. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. Science. 2005;308(5726):1314–8.

13. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. Annu Rev Immunol. 2017;35:441–68.

14. Thion MS, Ginhoux F, Garel S. Microglia and early brain development: An intimate journey. Science. 2018;362(6411):185–9.

15. Sierra A, Paolicelli RC, Kettenmann H. Cien Años de Microglía: Milestones in a century of microglial research. Trends Neurosci. 2019;42(11):778–92.

16. Lenz KM, Nelson LH. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. Front Immunol. 2018;9:698.

17. Liu YJ, Spangenberg EE, Tang B, Holmes TC, Green KN, Xu X. Microglia elimination increases neural circuit connectivity and activity in adult mouse cortex. J Neurosci. 2021;41(6):1274–87.

18. Henry RJ, Ritzel RM, Barrett JP, Doran SJ, Jiao Y, Leach JB, et al. Microglial depletion with CSF1R inhibitor during chronic phase of experimental traumatic brain injury reduces neurodegeneration and neurological deficits. J Neurosci. 2020;40(14):2960–74.

19. Wu T, Dejanovic B, Gandham VD, Gogineni A, Edmonds R, Schauer S, et al. Complement C3 is activated in human AD brain and is required for neurodegeneration in mouse models of amyloidosis and tauopathy. Cell Rep. 2019;28(8):2111–23.

20. Anderson SR, Zhang J, Steele MR, Romero CO, Kautzman AG, Schafer DP, et al. Complement targets newborn retinal ganglion cells for phagocytic elimination by microglia. J Neurosci. 2019;39(11):2025–40.

21. Wang C, Yue H, Hu Z, Shen Y, Ma J, Li J, et al. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination. Science. 2020;367(6478):688–94.

22. Wang HT, Huang FL, Hu ZL, Zhang WJ, Qiao XQ, Huang YQ, et al. Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline. Neurotox Res. 2017;31(4):505–20.

23. Györffy BA, Kun J, Török G, Bulyáki É, Borhegyi Z, Gulyássy P, et al. Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. Proc Natl Acad Sci. 2018;115(24):6303–8.

24. Scott-Hewitt N, Perrucci F, Morini R, Erreni M, Mahoney M, Witkowska A, et al. Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia. EMBO J. 2020;39(16):e105380.

25. Bolós M, Perea JR, Terreros-Roncal J, Pallas-Bazarra N, Jurado-Arjona J, Ávila J, et al. Absence of microglial CX3CR1 impairs the synaptic integration of adult-born hippocampal granule neurons. Brain Behav Immun. 2018;68:76–89.

26. Zhang J, Liu Y, Liu X, Li S, Cheng C, Chen S, et al. Dynamic changes of CX3CL1/CX3CR1 axis during microglial activation and motor neuron loss in the spinal cord of ALS mouse model. Transl Neurodegener. 2018;7(1):1–14.

27. Nemes-Baran AD, White DR, DeSilva TM. Fractalkine-dependent microglial pruning of viable oligodendrocyte progenitor cells regulates myelination. Cell Rep. 2020;32(7):108047.

28. Sato-Hashimoto M, Nozu T, Toriba R, Horikoshi A, Akaike M, Kawamoto K, Hirose A, Hayashi Y, Nagai H, Shimizu W, Saiki A. Microglial SIRPα regulates the emergence of CD11c+ microglia and demyelination damage in white matter. Elife. 2019 Mar 26;8:e42025.

29. Lehrman EK, Wilton DK, Litvina EY, Welsh CA, Chang ST, Frouin A, et al. CD47 protects synapses from excess microglia-mediated pruning during development. Neuron. 2018;100(1):120–34.

30. Sun H, He X, Tao X, Hou T, Chen M, He M, et al. The CD200/CD200R signaling pathway contributes to spontaneous functional recovery by enhancing synaptic plasticity after stroke. J Neuroinflammation. 2020;17:1–15.

31. Lyons A, Minogue AM, Jones RS, Fitzpatrick O, Noonan J, Campbell VA, et al. Analysis of the impact of CD200 on phagocytosis. Mol Neurobiol. 2017;54:5730–9.

32. Poo M ming, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S, Bonhoeffer T, Martin KC, et al. What is memory? The present state of the engram. BMC Biol. 2016;14:1–18.

33. Lisman J, Cooper K, Sehgal M, Silva AJ. Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability. Nat Neurosci. 2018;21(3):309–14.

34. Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. Neuron. 2015;88(1):220–35.

35. Okuda K, Højgaard K, Privitera L, Bayraktar G, Takeuchi T. Initial memory consolidation and the synaptic tagging and capture hypothesis. Eur J Neurosci. 2021;54(8):6826–49.

36. Koning N, Swaab DF, Hoek RM, Huitinga I. Distribution of the immune inhibitory molecules CD200 and CD200R in the normal central nervous system and multiple sclerosis lesions suggests neuron-glia and glia-glia interactions. J Neuropathol Exp Neurol. 2009;68(2):159–67.

37. Hernangómez M, Mestre L, Correa FG, Loría F, Mecha M, Iñigo PM, et al. CD200-CD200R1 interaction contributes to neuroprotective effects of anandamide on experimentally induced inflammation. Glia. 2012;60(9):1437–50.

38. Nguyen PT, Dorman LC, Pan S, Vainchtein ID, Han RT, Nakao-Inoue H, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. Cell. 2020;182(2):388–403.

39. Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, Kelley KW, Miller JG, Chien EC, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. Science. 2018;359(6381):1269–73.

40. Torres L, Danver J, Ji K, Miyauchi JT, Chen D, Anderson ME, et al. Dynamic microglial modulation of spatial learning and social behavior. Brain Behav Immun. 2016;55:6–16.

41. Chaaya N, Jacques A, Belmer A, Beecher K, Ali SA, Chehrehasa F, et al. Contextual fear conditioning alter microglia number and morphology in the rat dorsal hippocampus. Front Cell Neurosci. 2019;13:214.

42. Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, Shirai F, Wu YI, Loshbaugh AL, et al. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. Nature. 2015;525(7569):333–8.

43. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, Lafaille JJ, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. Cell. 2013;155(7):1596–609.

44. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. Rheum Dis Clin. 2016;42(1):15–31.

45. (: Abbasi-Habashi et al., 2020 - Google Scholar [Internet]. [cited 2023 Jul 15]. Available from =https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=%28+Abbasi-Habashi+et+al.%2C+2020&btnG

46. Mohammadmirzaei N, Rezayof A, Ghasemzadeh Z. Activation of cannabinoid CB1 receptors in the ventral hippocampus improved stress-induced amnesia in rat. Brain Res. 2016;1646:219–26.

47. Keshavarzian E, Ghasemzadeh Z, Rezayof A. The basolateral amygdala dopaminergic system contributes to the improving effect of nicotine on stress-induced memory impairment in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;86:30–5.

48. Sousa MBC de, Silva HPA, Galvão-Coelho NL. Stress response: I. Homestasis and allostasis theory. Estud Psicol Natal. 2015;20:2–11.

49. Tanaka J, Fujita H, Matsuda S, Toku K, Sakanaka M, Maeda N. Glucocorticoid-and mineralocorticoid receptors in microglial cells: The two receptors mediate differential effects of corticosteroids. Glia. 1997;20(1):23–37.

50. Sierra A, Gottfried-Blackmore A, Milner TA, McEwen BS, Bulloch K. Steroid hormone receptor expression and function in microglia. Glia. 2008;56(6):659–74.

51. Carrillo-de Sauvage MÁ, Maatouk L, Arnoux I, Pasco M, Sanz Diez A, Delahaye M, et al. Potent and multiple regulatory actions of microglial glucocorticoid receptors during CNS inflammation. Cell Death Differ. 2013;20(11):1546–57.

52. Pedrazzoli M, Losurdo M, Paolone G, Medelin M, Jaupaj L, Cisterna B, et al. Glucocorticoid receptors modulate dendritic spine plasticity and microglia activity in an animal model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2019;132:104568.

53. van Olst L, Bielefeld P, Fitzsimons CP, de Vries HE, Schouten M. Glucocorticoid-mediated modulation of morphological changes associated with aging in microglia. Aging Cell. 2018;17(4):e12790.

54. Mori K, Ozaki E, Zhang B, Yang L, Yokoyama A, Takeda I, et al. Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express α1, α2, β1 and β2 adrenergic receptors. Neuropharmacology. 2002;43(6):1026–34.

55. Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Layé S. Microglia in neuronal plasticity: influence of stress. Neuropharmacology. 2015;96:19–28.

56. Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, Conti B. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. Neuroscience. 2007;146(3):1388–99.

57. Nair A, Bonneau RH. Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. J Neuroimmunol. 2006;171(1–2):72–85.

58. Brevet M, Kojima H, Asakawa A, Atsuchi K, Ushikai M, Ataka K, et al. Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus. J Neurosci Res. 2010;88(9):1890–7.

59. Réus GZ, Silva RH, de Moura AB, Presa JF, Abelaira HM, Abatti M, et al. Early maternal deprivation induces microglial activation, alters glial fibrillary acidic protein immunoreactivity and indoleamine 2, 3-dioxygenase during the development of offspring rats. Mol Neurobiol. 2019;56:1096–108.

60. Hoeijmakers L, Ruigrok SR, Amelianchik A, Ivan D, van Dam AM, Lucassen PJ, et al. Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Brain Behav Immun. 2017;63:160–75.

61. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. Neurobiol Learn Mem. 2014;115:68–77.

62. Rizzo FR, Musella A, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1β modulate synaptic plasticity during neuroinflammation. Neural Plast. 2018;2018.

63. Augusto-Oliveira M, Arrifano GP, Malva JO, Crespo-Lopez ME. Adult hippocampal neurogenesis in different taxonomic groups: Possible functional similarities and striking controversies. Cells. 2019;8(2):125.

64. Williamson LL, Sholar PW, Mistry RS, Smith SH, Bilbo SD. Microglia and memory: modulation by early-life infection. J Neurosci. 2011;31(43):15511–21.

65. Oitzl MS, Van Oers H, Schöbitz B, de Kloet ER. Interleukin-1β, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning. Brain Res. 1993;613(1):160–3.

66. Huang ZB, Sheng GQ. Interleukin-1β with learning and memory. Neurosci Bull. 2010;26(6):455–68.

67. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1β administration. J Neuroimmunol. 2004;155(1–2):119–26.

68. Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ, Verkhratsky A. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. J Neuroimmunol. 2003;144(1–2):61–7.

69. Richwine AF, Sparkman NL, Dilger RN, Buchanan JB, Johnson RW. Cognitive deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral injection of lipopolysaccharide. Brain Behav Immun. 2009;23(6):794–802.

70. Kiyota T, Ingraham KL, Swan RJ, Jacobsen MT, Andrews SJ, Ikezu T. AAV serotype 2/1-mediated gene delivery of anti-inflammatory interleukin-10 enhances neurogenesis and cognitive function in APP+ PS1 mice. Gene Ther. 2012;19(7):724–33.

71. Lim SH, Park E, You B, Jung Y, Park AR, Park SG, et al. Neuronal synapse formation induced by microglia and interleukin 10. PloS One. 2013;8(11):e81218.

72. Ohgidani M, Kato TA, Sagata N, Hayakawa K, Shimokawa N, Sato-Kasai M, et al. TNF-α from hippocampal microglia induces working memory deficits by acute stress in mice. Brain Behav Immun. 2016;55:17–24.

73. Furukawa K, Mattson MP. The transcription factor NF-κB mediates increases in calcium currents and decreases in NMDA-and AMPA/kainate-induced currents induced by tumor necrosis factor-α in hippocampal neurons. J Neurochem. 1998;70(5):1876–86.

74. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, et al. Control of synaptic strength by glial TNFα. Science. 2002;295(5563):2282–5.

75. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-α. J Neurosci. 2005;25(12):3219–28.

76. Keohane A, Ryan S, Maloney E, Sullivan AM, Nolan YM. Tumour necrosis factor-α impairs neuronal differentiation but not proliferation of hippocampal neural precursor cells: role of Hes1. Mol Cell Neurosci. 2010;43(1):127–35.

77. Bernardino L, Agasse F, Silva B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor necrosis factor-α modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. Stem Cells. 2008;26(9):2361–71.

78. Golan H, Levav T, Mendelsohn A, Huleihel M. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. Cereb Cortex. 2004;14(1):97–105.

79. Frank MG, Thompson BM, Watkins LR, Maier SF. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. Brain Behav Immun. 2012;26(2):337–45.

80. Liu M, Li J, Dai P, Zhao F, Zheng G, Jing J, et al. Microglia activation regulates GluR1 phosphorylation in chronic unpredictable stress-induced cognitive dysfunction. Stress. 2015;18(1):96–106.

81. Liu YU, Ying Y, Li Y, Eyo UB, Chen T, Zheng J, et al. Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. Nat Neurosci. 2019;22(11):1771–81.

82. Stowell RD, Sipe GO, Dawes RP, Batchelor HN, Lordy KA, Whitelaw BS, et al. Noradrenergic signaling in the wakeful state inhibits microglial surveillance and synaptic plasticity in the mouse visual cortex. Nat Neurosci. 2019;22(11):1782–92.