

الله الرحمن الرحيم

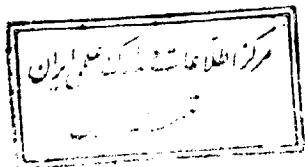
(الف)

٣١٩٣١

۱۳۷۹ / ۱۱ / ۲۵



دانشگاه تربیت معلم تهران



دانشکده علوم پایه - گروه زیست‌شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته زیست‌شناسی - علوم جانوری

گرایش فیزیولوژی

موضوع:

بررسی تاثیر متقابل بین مرفین و داروهای  $\alpha$ -آدرنرژیک بر روی

تثبیت حافظه به روش احترازی غیر فعال در موشهای صحرائی نر

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر شهربانو عریان

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

مؤلف:

اسماعیل سیری

پاییز ۱۳۷۹

داروی آلفا-آدرنرژیک

Alpha-Adrenergic

Drug

۳۱۹۳۱

(ب)

تقديم به:

پدر

مظهر صبر و سخا

همسر

الهة عشق و وفا

مادر

تندیس مهر و صفا

وبرادر و خواهر خوبم

و

پژوهندگان

ایمان

علم

عمل

## سپاس نامه

حمد و سپاس آفریدگاری راسزاست که جان پاک، لطیفه صنع اوست؛ پروردگاری توانا که کالبد خاکی آدم را به دم الهی (نفخت فیہ من روحی) به پایگاه ارجمند (فقعواله ساجدین) برهمة آفریدگان برتری داد و از جلوة جمال و تجلی کمالش چراغ عرفان افروخته شد و از پرتو جلالش عالم هستی به نور دانش فروغ بی زوال یافت و به حکم آیه مبارکه «علم الانسان مالم یعلم» ابواب معرفت را به روی آدمی ناتوان گشود و به رتبت «علم آدم الاسماء کلها» سرافرازی بخشید و به عنایت ازلی «کر منابنی آدم و حملناهم فی البر والبحر» مخصوص گردانید و مقام «علم بالقلم» را بدو تفویض فرمود و در بوستان خاطر او بذرمحبت افشانند و نهال عشق پروردتا به سرافرازی شایسته تشریف «یحبههم و یحبونه» آمد.

خداوندی که به موجب آیه شریفه «خلق الانسان علمه البیان» زبان سخندان و سخن گستر به آدمی بخشید و رنگ نادانی و گمراهی را از صحیفه دل او بزدود. اکنون که به لطف و عنایت پروردگار یکتا و مساعدت اساتید ارجمند موفق به گردآوری، تدوین و تنظیم این رساله گشته ام، وظیفه خود می دانم که نهایت سپاسگزاری را از آنان به

عمل آورم. هر چند که برای رسالت پیامبرگونه آنان نمی‌توان در قالب واژگانی درخور شأن و مقام آنان، مراتب احترام و سپاسگزاری را بیان نمود. این کلمات تنها گوشه‌ای از سپاس قلبی اینجانب از آنان می‌باشد.

با تشکر و سپاس از استاد ارجمند سرکار خانم دکتر عریان که قبول زحمت نموده راهنمایی این رساله را عهده دار شدند. استاد گرانقدری که در این مقطع تحصیلی همواره باره‌نمایی‌های سودمند خود، خیرخواهانه در راه انجام این تحقیق مرا هدایت فرمودند و برای بهبود و تکمیل آن مرا مرهون مساعدتهای بی دریغ خود قرار دادند. امیدوارم بدین وسیله امتنان، سپاس و قدردانی صمیمانه اینجانب را بپذیرند و از خداوند متعال توفیق روز افزون ایشان رامسئلت دارم.

همچنین از استاد عالیقدر، جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست که مسئولیت مشاوره این پروژه تحقیقاتی را بر عهده داشته‌اند و با نظارت پیگیر و مستقیم و راهنمایی‌های ارزشمندشان در تمامی مراحل انجام آزمایشات، راهگشای اینجانب بوده‌اند، نهایت سپاس و امتنان را دارم.

از استاد گرانمایه سرکار خانم دکتر پروین رستمی که در این مقطع تحصیلی همواره مرا از پیشنهادات و راهنماییهای بی شائبه شان بهره‌مند ساخته‌اند و قبول زحمت فرموده، خواندن این رساله را تقبل فرمودند و پیشنهادات اصلاحی لازم را در جهت بهبود کیفیت این رساله ارائه نمودند نیز سپاسگزارم.

با تشکر و سپاس فراوان از استاد محترم، جناب آقای دکتر کاظم پریور که هم در دوره تحصیل و هم در اصلاح این رساله تحقیقاتی همچون پدری دلسوز مرا از راهنماییهای ارزشمندشان بهره‌مند ساخته‌اند.

همچنین وظیفه خود می‌دانم که از سرکار خانم دکتر مهناز آذر نیا، مدیریت سابق گروه زیست‌شناسی، که در طی دوره تحصیل و تصحیح این رساله اینجانب رایاری نموده‌اند تشکر نمایم.

از استاد ارجمند سرکار خانم دکتر مه لقا قربانلی، مدیر محترم گروه زیست‌شناسی نیز کمال تشکر و سپاس رادارم؛ استاد عالی مقامی که در طول تحصیل همواره در جهت حل مشکلات و بر طرف نمودن موانع قدم برداشته و نیز از تجارب ایشان بهره‌مند شده‌ام. از جناب آقای دکتر رضایت، ریاست محترم دانشکدهٔ فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران و سرکار خانم دکتر بختیاریان که در استفاده از امکانات دانشکدهٔ فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، جهت انجام این پروژهٔ تحقیقاتی با اینجانب مساعدتهای لازم را نمودند کمال سپاس و امتنان رادارم.

از آقای دکتر شفقی بخاطر قبول زحمت انجام کارهای آماری این رساله نیز متشکرم. و در پایان از آقایان محمد امیریان، مسعود نکایی فر، مجید نصیری، ابراهیم خدایار، غلامرضا بازاریار، محسنی، حاجی زاده، حمایت خواه، احمدی و آقاخانی و خانمها مریم غیاثوند، ماندانا شفیعی، حاتمی و صادقی و دیگر عزیزان و سرورانی که هر یک به نحوی در به ثمر رسیدن این رساله، اینجانب را مورد لطف و یاری خود قرار دادند تشکر و قدردانی می‌نمایم و از خدای متعال می‌خواهم تا به همهٔ کسانی که در مسیر علم گام می‌نهند، تعهدی به شایستگی این مسیر و تواضعی به پر باری ثمرهٔ علم عنایت فرماید.

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	چکیده پایان نامه
۲	پیش گفتار
۵	بخش اول: مقدمه
۶	فصل اول: یادگیری و حافظه و انواع آنها
۷	۱-۱-۱-تعریف یادگیری و حافظه
۸	۱-۱-۲-انواع یادگیری
۱۲	۱-۱-۳-انواع حافظه
۱۴	۱-۱-۴-آناتومی تشکیلات هیپوکامپ
۱۶	۱-۱-۵-ارتباط لوکوس سرولتوس و هیپوکامپ
۱۶	۱-۱-۶-تئوریهای در رابطه با عملکرد هیپوکامپ
۱۶	۱-۱-۶-۱-سیستم مهارکننده رفتاری Gray
۲۰	۱-۱-۶-۲-مدل دو مرحله‌ای تشکیل رگه‌های حافظه (Buzsaki)
۲۵	فصل دوم: سیستم اپیوئیدی
۲۶	۱-۲-۱-تاریخچه
۲۷	۱-۲-۲-پپتیدهای اپیوئیدی درون زا
۳۰	۱-۲-۳-ساختار مولکولی مرفین و نالوکسان
۳۰	۱-۲-۳-۱-مرفین
۳۲	۱-۲-۳-۲-نالوکسان
۳۳	۱-۲-۴-فارماکوکینتیک اپیوئیدی

۲۴	۱-۲-۵- اثرات و موارد استفاده از مرفین
۳۶	۱-۲-۶- رسپتورهای اپیوئیدی
۳۹	۱-۲-۶-۱- رسپتورهای دلتا ( $\delta$ )
۴۱	۱-۲-۶-۲- رسپتورهای کاپا ( $\kappa$ )
۴۲	۱-۲-۶-۳- رسپتورهای مو ( $\mu$ )
۴۵	۱-۲-۷- اثرات مرفین بر روی سیستمهای نوروترانسمیتری
۴۵	۱-۲-۷-۱- تجویز حاد مرفین
۴۵	۱-۲-۷-۱-۱- نوروترانسمیترهای آمینی
۴۶	۱-۲-۷-۲-۲- نوروترانسمیترهای غیر آمینی
۴۷	۱-۲-۷-۲- تجویز مزمن مرفین
۴۸	۱-۲-۷-۲-۱- نوروترانسمیترهای آمینی
۴۹	۱-۲-۷-۲-۲- نوروترانسمیترهای غیر آمینی
۵۲	۱-۲-۸- اثرات درون سلولی اپیوئیدها
۵۳	۱-۲-۸-۱- اپیوئیدها تشکیل $c$ -AMP راتحرک می کنند
۵۴	۱-۲-۸-۲- اپیوئیدها آزادسازی کلسیم درون سلولی راتحرک می کنند
۵۵	۱-۲-۸-۳- اپیوئیدها هیدرولیز فسفوااینوزیتید راتحرک می کنند
	۱-۲-۸-۴- اپیوئیدها در افزایش پروتئین کیناز C ( $PKC$ ) و ایجاد اعتیاد نقش
۵۷	ایفا می کنند

## ۶۰ فصل سوم: سیستم آدرنرژیک

۶۱	۱-۳-۱- تاریخچه
۶۲	۱-۳-۲- سنتز نوراپینفرین
۶۲	۱-۳-۳- ذخیره کردن نوراپینفرین
۶۴	۱-۳-۴- برداشت و تجزیه کتکول آمینها
۶۷	۱-۳-۵- رسپتورهای آدرنرژیک



- ۶۷-۱-۳-۶-ویژگیهای مشترک رسپتورهای  $\alpha_1$ -آدرنرژیکی.....
- ۶۸-۱-۳-۷-تقسیم بندی رسپتورهای  $\alpha_1$ -آدرنرژیکی.....
- ۶۸-۱-۳-۸-تقسیم بندی رسپتورهای  $\alpha_1$ -آدرنرژیکی به  $H$  و  $L$  و  $N$ .....
- ۶۸-۱-۳-۹-ویژگیهای مشترک رسپتورهای  $\alpha_2$ -آدرنرژیکی.....
- ۶۹-۱-۳-۱۰-تقسیم بندی رسپتورهای  $\alpha_2$ -آدرنرژیکی.....
- ۶۹-۱-۳-۱۱-ویژگیهای مشترک رسپتورهای  $\beta$ -آدرنرژیکی.....
- ۷۰-۱-۳-۱۲-تقسیم بندی رسپتورهای  $\beta$ -آدرنرژیکی.....
- ۷۰-۱-۳-۱۳- $G$ -پروتئینها و رسپتورهایی که با  $G$ -پروتئینها جفت می شوند.....
- ۷۳-۱-۳-۱۴-اجزاء و عملکرد  $G$ -پروتئین.....
- ۷۴-۱-۳-۱۵-انواع  $G$ -پروتئینها و سیستمهایی که از این طریق عمل می کنند.....
- ۷۹-۱-۳-۱۶-مکانیسم عمل رسپتورهای  $\alpha_1$ -آدرنرژیکی.....
- ۸۱-۱-۳-۱۷-مکانیسم عمل رسپتورهای  $\alpha_2$ -آدرنرژیکی.....
- ۸۲-۱-۳-۱۸-مکانیسم عمل رسپتورهای  $\beta$ -آدرنرژیکی.....
- ۸۳-۱-۳-۱۹-محل قرارگیری رسپتورهای آدرنرژیکی.....
- ۸۵-۱-۳-۲۰-آگونیسستها و آنتاگونیستهای رسپتورهای  $\alpha$ -آدرنرژیکی.....

## بخش دوم: مواد و روشها.....

- ۸۹-۲-۱-حیوانات مورد آزمایش.....
- ۸۹-۲-۲-مواد و وسایل مورد استفاده.....
- ۹۰-۲-۳-دستگاههای مورد استفاده.....
- ۹۰-۲-۳-۱-دستگاه استرئوتاکسی.....

۹۴	۲-۳-۲- دستگاه شاتل باکس
۹۶	۲-۴- ست تزریق درون بطنی
۹۸	۲-۵- مطالعات رفتاری
۱۰۰	۲-۶- گروه‌های تجربی مورد آزمایش
۱۰۵	۲-۷- روش آنالیز آماری داده‌ها

### بخش سوم: نتایج

۱۰۶	۳-۱- تاثیر مرفین بر روی تثبیت حافظه در <i>Rat</i> ها
۱۰۷	۳-۲- اثرات آگونیست و آنتاگونیست $\alpha_1$ - آدرنوسپتور در حضور و غیاب مرفین بر روی تثبیت حافظه در <i>Rat</i> ها
۱۰۹	۳-۳- اثرات آگونیست و آنتاگونیست $\alpha_2$ - آدرنوسپتور در حضور و غیاب مرفین بر روی تثبیت حافظه در <i>Rat</i> ها
۱۱۲	

### بخش چهارم: بحث

۱۱۵	۴-۱- مکانیسم‌های مولکولی و زیر بنایی مرفین
۱۱۹	۴-۲- مسیرهای عصبی عمل مرفین
۱۱۹	۴-۳- اثرات فنیلفرین
۱۲۱	۴-۴- اثرات پرازوسین
۱۲۳	۴-۵- اثرات کلونیدین
۱۲۳	۴-۶- اثرات یوهیمبین

### پیشنهادات

### منابع و مأخذ

۱۲۸..... چکیده (به زبان انگلیسی)

## چکیده

در این پژوهش، واکنش متقابل (*Interaction*) مرفین با عوامل آدرنوسپتوری بر روند تثبیت

حافظه به روش *Passive avoidance* (احترازی غیرفعال) در *Rat* های نر مورد تحقیق و بررسی قرار

گرفت. تزریق داخل صفاقی (*Intraperitoneal=IP*) دوزهای مختلف مرفین (1, 3, 4.5 and 6 mg/kg)

در نتیجه بررسی شد

موجب کاهش تثبیت حافظه در *Rat* ها بطور وابسته به دوز شد. ماکزیمم پاسخ با دوز 6 mg/kg

ایپوئید بدست آمد. تزریق داخل بطنی (*Intracerebroventricular=ICV*) آگونیست  $\alpha_1$  - آدرنوسپتور

فنیلفرین (0.05, 0.1, 0.25 and 0.5  $\mu\text{g/rat}$ ) و آنتاگونیست  $\alpha_1$  - آدرنوسپتور پرازوسین

(0.25, 0.5, 1, 2  $\mu\text{g/rat}$ )، بترتیب تثبیت حافظه را افزایش و کاهش دادند. پاسخ های عوامل

$\alpha_1$  - آدرنوسپتور بوسیله بکارگیری مرفین (4.5 mg/kg) تغییر داده نشدند. آگونیست  $\alpha_2$  -

آدرنوسپتور کلونیدین (0.25, 0.5, 1 and 2  $\mu\text{g/rat}$ ) تثبیت حافظه را در *Rat* ها کاهش داد، در صورتی

که آنتاگونیست  $\alpha_2$  - آدرنوسپتور یوهیمین (0.5, 1, 1.5 & 2  $\mu\text{g/rat}$ ) تثبیت حافظه را افزایش داد.

پاسخ ایجاد شده بوسیله آگونیست یا آنتاگونیست  $\alpha$  - آدرنوسپتور بوسیله بکارگیری مرفین

(4.5 mg/kg) مورد تأثیر واقع نشد. بنابراین نتیجه گیری میشود که هیچگونه واکنش متقابلی بین

مکانیسمهای  $\alpha$  - آدرنوسپتور و مکانیسمهای رسپتورایپوئیدی بر روی تثبیت حافظه در *Rat* ها

وجود ندارد.

## پیش‌گفتار

یادگیری به معنی توانایی در تغییر دادن رفتار براساس تجربیات گذشته است و حافظه توانایی به یاد آوردن تجربیات گذشته در سطح خودآگاهی یا زیر خود آگاهی است و بدیهی است که بین حافظه و یادگیری وابستگی وجود داشته و باید این دو توأماً مورد بررسی قرار گیرند. و اینطور اظهار شده است که یادگیری و حافظه با دخالت تشکیل ارتباطهای سیناپسی جدید در سیستم عصبی ایجاد می‌شوند، اما امروزه محتمل بنظر می‌رسد که قسمت اعظم این دو پدیده اگرچه نه همه آنها با دخالت تغییرات بیوشیمیایی در مسیرهای عصبی موجود ایجاد می‌شوند که منجر به پاسخهای پس سیناپسی تسهیل شده و یا در مورد عادت منجر به پاسخهای پس سیناپسی مهار شده می‌شوند. این بدان معنی نیست که هیچگونه تغییرات مورفولوژیکی با یادگیری همراه نیست. وقایع مسئول یادگیری و حافظه در پستانداران از جمله انسان از نوع شیمیایی است که در آن مدارهای پیچیده‌ای در مغز دخالت می‌کنند. حافظه و یادگیری، اعمال

مربوط به بخشهای وسیعی از مغز از جمله نئوکورتکس و هیپوکامپ و آمیگدال میباشند که نقش اساسی نوروئهای کولینرژیک در عمل شناختی در این مراکز به اثبات رسیده است و همچنین این سیستم با انواعی از سیستمها از جمله سیستمهای اپیوئیدی و آدرنرژیک واکنش متقابل دارند. شواهد زیادی تداخل عمل بین تعدادی از هورمونها و سیستمهای نوروترانسمیتری را در پردازش حافظه نشان می دهند (Castellano et al, 1996). اپیوئیدها از طریق ساب تایپهای مختلف رسپتورهایشان اثرات خود را اعمال می کنند (Millan Mj, 1990). مرفین بعنوان آگونیست رسپتورهای اپیوئیدی، بر روی رفتارهای مختلف تأثیر می گذارد. این دارو از طریق اثر بر روی رسپتورهای  $\mu_1$  اپیوئیدی باعث بی دردی و کاتالپسی می گردد، حال آنکه رسپتورهای  $\mu_2$  اپیوئیدی مسئول اثرات مرفین در *Respiratory depression*، وابستگی فیزیکی و اثر معدی - روده ای میباشند (Pasternak GW, 1988). همچنین مرفین در تهوع و استفراغ و یبوست نیز دخیل می باشد (Traynor J, 1989). در سالهای اخیر تحقیقات روی دخالت سیستم اپیوئیدی بر روند پروسه یادگیری و حافظه نشان داده اند که رسپتورهای  $\mu$ - اپیوئیدی در این پروسه دخیلند و تحقیقات نتایج متضادی را به بار آورده است (Yasuyuki Shiigi et al, 1990). بعضی تحقیقات نشان داده اند که مرفین تثبیت حافظه را بهبود می بخشد (Belluzzi and Stein, 1982). برخی از مطالعات نیز گزارش کرده اند که مرفین و سایر آگونیستهای اپیاتی منجر به یک کاهش در پروسه یادگیری و حافظه می شوند (Martinez et al, 1981). از این مطالعات می توان اینطور نتیجه گیری کرد که اثر داروها بر روی حافظه به ماهیت

نوع عمل مورد آزمایش و دوز داروی مورد استفاده و همچنین به زمان استفاده از دارو در حین آزمایش بستگی دارد (Classen and Mondadori 1984). بعنوان مثال مرفین و سایر آگونیستهای اپیوئیدی در اعمال *Passive avoidance* (احترازی غیرفعال)، تنها در دوزهای متوسط و تنها اگر تزریقات بلافاصله پس از آموزش و نه قبل از تست انجام شوند، حافظه را تخریب می‌کنند (Castellano and McGaugh, 1989).

در این پژوهش، تداخل عمل احتمالی بین  $\alpha$ -آدرنوسپتورها با پاسخ حاصل از تزریق *IP* مرفین بر روی تثبیت حافظه در *Rat* ها مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته است.



**بخش اول**

**مقدمه**

**Introduction**