بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

***پایان‌نامه***

***دوره کارشناسی ارشد در رشته‌ی فیزیولوژی***

***عنوان***

# اثر مهار گیرنده نوع ۱ اورکسین بر روند ایجاد تحمل به مورفین درنورون‌های هسته‌ی لوکوس-سرولئوس موش صحرایی

**نگارش**

حکیمه عبداللهی

**استاد راهنما**

دکتر سعید سمنانیان

**استاد مشاور**

دکترحسین عزیزی

زمستان ۱۳۹۲

## تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان‌نامه کارشناسی ارشد

**خانم حکیمه عبداللهی** رشته **فیزیولوژی** پایان‌نامه **کارشناسی ارشد** خود را با عنوان « **اثر مهار گیرنده نوع ۱ اورکسین بر روند ایجاد تحمل به مورفین در نورون های هسته لوکوس سرولئوس موش صحرایی** » در تاریخ **۱۳۹۲/۱۱/۱۳** ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنند.

**نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:**

**دکتر سعید سمنانیان** (استاد راهنما)

---

**دکتر حسین عزیزی** (استاد مشاور)

---

**دکتر علی رضا مانی** (استاد ناظر)

---

**دکتر عباس حق پرست** (استاد ناظر)

---

**دکتر سید جواد میرنجفی زاده** (نماینده تحصیلات تکمیلی)

---

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

# دانشگاه تربیت مدرس

**مقدمه:** با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

**ماده ۱**– حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

**ماده ۲**– انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

**تبصره:** در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

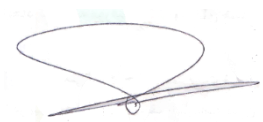
**ماده ۳**– انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

**ماده ٤**– ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

**ماده ۵**– این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/٤/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/٤/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **حکیمه عبداللهی** دانشجوی رشته **فیزیولوژی** ورودی سال تحصیلی **۱۳۹۰** مقطع **کارشناسی ارشد** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضا



تاریخ ۹۳/۱۱/۲۹

# آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل **پایان‌نامه کارشناسی ارشد** نگارنده در رشته **فیزیولوژی** است که در سال **۱۳۹۰** در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی **دکتر سمنانیان** ، مشاوره **دکتر عزیزی** از آن دفاع شده است.

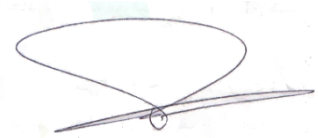
ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ٤ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ٤ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ٦ : اینجانب **حکیمه عبداللهی** دانشجوی رشته **فیزیولوژی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی
حکیمه عبداللهی
تاریخ و امضا ۹۳/۱۱/۲۹



**تقدیم به :**

**پدر و مادر دلسوز**

**و**

**برادران و خواهران مهربانم**

# تشکر و قدردانی

سپاس خدواند بی همتا، که یاریم کرد و در مسیر روشنایی قرارم داد و کمال تشکر و سپاس از راهنمایی های دلسوزانه و بی دریغ استاد راهنمای فرهیخته و بزرگوار جناب آقای دکتر سعید سمنانیان که در به نتیجه رساندن این پژوهش همواره یاریم نمودند.

کمال تشکر و قدردانی از زحمات دلسوزانه استاد مشاور محترم و فرهیخته جناب آقای دکتر حسین عزیزی که با صبر و بردباری یاریم نمودند تا بتوانم در این مسیر گام های بلندتری بردارم.

سپاس فراوان از راهنماییها و پیشنهادات سازنده اساتید محترم گروه جناب آقای دکتر سید جواد میرنجفی زاده، جناب آقای دکتر محمد جوان، جناب آقای دکتر یعقوب فتح اللهی، جناب آقای دکتر علیرضا مانی و جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده که همواره حق استادی بر من دارند.

با تشکر از کارشناسان محترم گروه فیزیولوژی جناب آقای نعیمی و جناب آقای سلیمی که زحمات زیادی کشیدند.

و کمال تشکر و سپاس از همه کسانی که در اجرای این پژوهش مرا یاری نمودند خصوصا خانم معصومه قائمی ، خانم دکتر اعظم عسگری، آقای مصطفی احمدی، آقای یدالله رنجبر ، آقای دکترحسین محمد پور، آقای دکتر یوسف موسوی

و تشکر و سپاس از حضور همیشگی خانواده ام که در کنارم هستند.

## چکیده

تجویز مکرر آگونیست‌های اوپیاتی به سرعت سبب ایجاد تحمل به اثر بی‌دردی اوپیات‌ها شده و استفاده از آن‌ها را برای مقابله با درد محدود می‌کند. در این مطالعه اثر مهار گیرنده‌های نوع ۱ اورکسین (OxR1) در روند تحمل به مورفین از نظر خصوصیات الکتروفیزیولوژی بررسی گردید.

برای ایجاد وابستگی , مورفین سولفات (10 mg/kg, i.p.) یک‌بار در روز و به مدت ۷ روز و در ساعت مشخصی از روز تزریق می شود. آنتاگونیست OxR1، SB-334867 (10 µg/10 µl, i.c.v.)، درست قبل از مورفین تزریق می‌شد. برای بررسی ایجاد تحمل در سطح سلولی، میزان اثر مورفین ( 1 mg/kg, s.c.) بر فعالیت نورون‌های هسته‌ی لوکوس سرولئوس (LC) به کمک روش ثبت خارج سلولی تک-واحدی بررسی شد. برای القای تحمل، مورفین (10 mg/kg, i.p.) به صورت روزانه یک‌بار در دوره‌های ۲ ، ۴ و ۶ روزه تزریق شد. برای مهار OxR1، SB (10 µg/10 µl, i.c.v.) قبل از مورفین تزریق می-گردید.

در قسمت الکتروفیزیولوژی تزریق مورفین در طی شش روز سبب ایجاد تحمل در نورون‌های هسته‌ی LC به صورت کاهش معنی‌دار پاسخ‌دهی این نورون‌ها به مورفین در هنگام ثبت، گردید. تزریق SB قبل از مورفین تأثیر معنی‌داری برکاهش پاسخ‌دهی نورون‌های LC به مورفین داشت.

به نظر می‌رسد مهار گیرنده‌ی نوع ۱ اورکسین در مغز سبب جلوگیری از ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مورفین می‌شود. با این‌حال برای تعیین اثر این گیرنده در به‌وجود آمدن تغییرات سازشی در سطح سلولی، مطالعات بیشتری نیاز است.



**واژه‌های کلیدی:** مورفین، تحمل، گیرنده‌ی نوع ۱ اورکسین، (SB) SB-334867، هسته‌ی لوکوس سرولئوس، موش صحرایی، ثبت تک واحدی

# فهرست مطالب


مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته ..... ۱

۱-۱مقدمه وهدف ..... ۲

۱-۲. عملکرد اوپیات‌ها ..... ٦

۱-۲-۱. اوپیات‌های درونزاد ..... ٦

۱-۲-۲. گیرنده‌های اوپیوئیدی ..... ۷

۱-۲-۳. اثرات سلولی اوپیوئیدها ..... ۸

۱-۲-۳-۱. تاثیر بر هدایت کانال‌های پتاسیمی و کلسیمی: ..... ۸

۱-۲-۳-۲. تاثیر بر رهایش نوروترانسمیتر و هدایت سیناپسی: ..... ۱۰

۱-۳. سازش‌های سلولی ایجاد شده توسط کاربرد مزمن مورفین: ..... ۱۲

۱-۳-۱. غیر حساس شدن گیرنده ..... ۱۲

۱-۳-۲. سازش‌های معکوس و نقش آدنیلیل سیکلاز: ..... ۱۲

۱-۵. هسته‌ی لوکوس سرولئوس: ..... ۱٤

۱-۵-۱. نقش هسته‌ی لوکوس سرولئوس در وابستگی اوپیوئیدی: ..... ۱٦

۱-٦. اورکسین (هیپوکرتین) ..... ۱۷

۱-٦-۱. آوران‌ها و وابران‌های نورون‌های اورکسینرژیک ..... ۱۸

۱-٦-۲. نقش اورکسین ..... ۱۹

۱-٦-۳. گیرنده‌های اورکسین ..... ۲۰

۱-٦-٤. توزیع گیرنده‌های اورکسین ..... ۲۰

۱-٦-۵. آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین ..... ۲۱

۱-٦-٦. نقش اورکسین در وابستگی به دارو ..... ۲۲

۱-٦-۷. نقش اورکسین در سندرم محرومیت از دارو ..... ۲٤

مواد و روش‌ها..... ۲۵
۲-۱. مواد و وسایل پژوهش..... ۲۶
۲-۲. روش انجام تحقیق..... ۲۹
۲-۲-۲. مطالعه ی الکتروفیزیولوژی..... ۳۱
۲-۲-۳. تجزیه و تحلیل آماری..... ۴۱
نتایج و یافته‌ها..... ۴۲
۳-۲. نتایج مطالعه ی الکتروفیزیولوژی..... ۴۳
۳-۲-۱. تشخیص نورون‌های LC..... ۴۳
۳-۱. اثر مورفین حاد برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته‌ی LC..... ۴۵
۳-۲-۳. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته‌ی LC درموش‌هایی که یک روزمورفین دریافت کرده بودند..... ۴۶
۳-۲-۳. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته‌ی LC درموش‌هایی که سه روز مورفین دریافت کرده بودند..... ۴۷
۳-۲-۳. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته‌ی LC درموش‌هایی که شش روز مورفین دریافت کرده بودند..... ۴۸
-۲-۴. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های LC درموش‌هایی که سه روز مورفین به همراه SB دریافت کرده بودند..... ۵۰
۳-۲-۷. مقایسه ی درصد کاهش فعالیت نورونی ناشی از مورفین در گروه‌های مختلف..... ۵۶
۳-۲-۷-۱. پاسخ به مورفین در نورون‌های LC بعد از ۳ و ۶ روز تزریق مورفین..... ۵۶
۳-۲-۷-۲. پاسخ نورون های LC به مورفین بعد از ۳ و ۶ روز تزریق مورفین به همراه SB ..... ۵۷
بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها..... ۵۹
۴-۱. بحث و نتیجه گیری یافته های رفتاری..... ۶۰

٤-١-١. تأثیر SB بر روند ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مورفین ..... ٦٠
٤-٢. بحث و نتیجه گیری یافته های مطالعه ی الکتروفیزیولوژی..... ٦٣
٤-٢-١ تحمل به مورفین در نورون‌های هسته ی LC..... ٦٣
٤-٣. بحث و نتیجه گیری کلی..... ٦٦
٤-٤. پیشنهادها..... ٦٧

# فصل اول

## مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

## ۱-۱. مقدمه و هدف

### اعتیاد

اعتیاد بیماری مزمن وعود کننده‌ای است که با تمایل شدید در جستجوی دارو، استفاده از آن ونقص در عملکرد شغلی واجتماعی مشخص می‌شود[۱،۲]. اعتیاد نه تنهاعواقب منفی شدیدی بر سلامت جسمی و روانی فرد می‌گذاردبلکه به دلیل اثرات مستقیم در انتقال بیماری‌های عفونی نذیر ایدز،هپاتیت و سل و بروز خشونت بر سلامت و بهداشت جامعه نیز تاثیر می-گذارد[۱].

اعتیاد یک الگوی مصرف گاه به گاه به الگوی مصرف اجباری و وسواسی است.این انتقال با یکسری تغییرات القایی توسط دارو در مغز و تغییرات مرتبط با عملکرد سایکولوژیک فرد همراه است[**۱۳**]. اعتیاد دارویی،نتیجه سازش‌هایی در نورون‌های خاصی از مغز است که به دلیل قرار گرفتن در معرض استفاده نامتعارف دارو رخ می‌دهد.سرانجام این سازش‌ها عملکرد این نورون‌ها را تغییر می‌دهد.بنابراین عملکرد شبکه‌های عصبی که این نورون‌ها در آنها عمل می‌کنند نیز تغییر می‌یابند. این سازش‌ها رفتارهای پیچیده ای، مانند وابستگی، تحمل و میل شدید به دارو را ایجاد می‌کند که به عنوان حالت اعتیاد تعریف می‌شود[**۱۲**].

تحقیقات اخیر به دنبال فهم نوع سازش‌هایی است که عوارض ماندگار اعتیاد نظیر میل شدید به دارو و برگشت به مصرف دارو و مشخص کردن ژن‌های خاصی که کمک به ایجاد تفاوت‌های فردی در آسیب‌پذیری نسبت به اعتیاد می‌کند را، باعث می‌شود. فهم پایه سلولی ومولکولی اعتیاد منجر به تغییر در نگرش به اعتیاد و درمان آن خواهد شد[۱۲].

## وابستگی:

اعتیاد معمولا با ایجاد وابستگی به یک عامل مانند دارو همراه است. وابستگی حالت فیزیولوژیک تغییر یافته‌ای است که در اثر مصرف مزمن دارو ایجاد می‌شود و حین قطع دارو منجر به سندروم محرومیت می‌شود[۱۵]. از دیدگاه روانشناسی وابستگی اختلالی است که از حالت ایمپالسی به حالت وسواسی پیش می‌رود. خصوصیات اختلالات ایمپالسی به صورت بیقراری قبل از انجام یک عمل، لذت و کامیابی حین انجام عمل و احتملا احساس گناه وتاسف بعد از انجام عمل می‌باشد.در مقابل ویژگی اختلالات وسواسی به شکل اضطراب و استرس قبل از انجام یک عمل تکراری و تسکین با انجام آن رفتار مشخص می‌شود. درجه وابستگی معادل مقدار اثرات منفی است که با قطع دارو بروز می‌کند[۲]. مصرف گاه به گاه یک دارو با قابلیت مصرف نامتعارف آن بصورت بالینی متمایز از مصرف تکراری دارو و ایجاد وابستگی است[۲].

طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO) وابستگی به صورت زیر تعریف می‌شود:

وابستگی حالت روانی و گاهی جسمانی است که ناشی از اثر متقابل ارگانیسم زنده و دارو بوده وبا پاسخ‌های رفتاری و یا پاسخ‌های دیگر مشخص می‌شود. به طوری که همیشه فرد وابسته مجبور به دریافت مداوم و یا موقتی دارو برای ممانعت از بروز اثار روانی و گاهی بیماری‌های جسمانی حاصل از کاهش دریافت آن می‌شود[۱۷]. معروف ترین شرایط جسمانی حاکی از وابستگی فیزیکی، بروز علایم محرومیت از مورفین در افراد یا حیوانات وابسته به مورفین است.وابستگی روانی معمولا قبل از وابستگی فیزیکی بروز می‌کند ولی همیشه نمی‌تواند منجر به وابستگی فیزیکی گردد[۱۸].

وابستگی فیزیکی حالت سازشی است که همراه سندروم محرومیت با قطع ناگهانی دارو، کاهش سریع مقدار دارو، کاهش سطح خونی آن ویا تجویز یک آنتاگونیست بروز می‌کند[۱۹].

## تحمل:

تحمل وضعیتی سازشی است که در آن قرارگیری در معرض یک دارو سبب القا تغییراتی می‌شود که با گذشت زمان موجب کاهش یک یا چند اثر دارو می‌شود[۱۹]. در اینحالت برای بروز اثر اولین استعمال می‌بایست مقادیر بیشتری از دارو مصرف شود. در برخی از موارد ممکن است دوز مصرف

شده بعد از بروز تحمل ۴۰ تا ۵۰ برابر دوز کشنده باشد. این پدیده به دلیل پاسخ‌های جبرانی جهت کاهش عملکرد فارماکودینامیک دارو ایجاد می‌شود. تحمل یک جزء مهم در اعتیاد به اپیات‌هاست اما پایه های مولکوای آن نامشخص می‌باشد[۱۸،۲۰].

## مواد اعتیادآور:

ترکیبات متعددی وجود دارند که در اثر استعمال نامتعارف وابستگی ایجاد می‌کند. این ترکیبات شامل اپیات‌ها، کوکائین، آمفتامین و محرک‌های وابسته، اتانول، نیکوتین، کانابینوئیدها، فن سیکلیدین، ترکیبا توهم زا و اینهالنها می‌باشند.این ترکیبات دارای اثرات متفاوتی هستند که اغلب از طریق گیرنده‌های سلولی در بدن عمل می‌کنند[۲۵،۲۴].

برای مثال اپیات‌ها به عنوان آگونیست رسپتورهای اپیوئیدی و کانابینوئیدها به عنوان آگونیست رسپتورهای کانابینوئید عمل می‌کنند. دیگر داروها بر روی ترانسپورت‌های پیش سیناپسی اثر می-گذارند. به عنوان نمونه کوکائین به ترانسپورتر دوپامین و دیگر نوروترانسمیترهای مونوآمین متصل شده وآنها را مهار می‌کند.برخی از داروها بر کانال‌های یونی وابسته به لیگاند عمل می‌کنند مثل فن سیکلیدین که به عنوان یک مهارگر غیر رقابتی رسپتورهای NMDA گلوتامات عمل می‌کنند[۲۶].

## اپیات‌ها:

سابقه‌ی استفاده از اوپیات‌ها به قدمت تاریخ تمدن است. توافق محققین تاریخ بر این است که سومریان باستان اولین قومی بودند که در مبادرت به کشت خشخاش و استخراج تریاک از کپسول تخمدان آن نمودند. احتمالا اولین بار تریاک برای ایجاد سرخوشی در مراسم مذهبی استفاده می‌شده است. رد پای تریاک به عنوان دارو و مسکن در متون باستانی مصر و یونان به وفور دیده می‌شود.

تا قرن شانزدهم میلادی تریاک به عنوان دارو و مخدر به بیشتر نقاط دنیا از جمله چین، هند و اروپا راه یافت. از این زمان به بعد دست‌نوشته‌هایی را می‌توان یافت که توصیف کننده‌ی سوء استعمال اوپیات‌ها و ایجاد تحمل به این مواد هستند [۱]. اگرچه در طب قدیم از اثرات بی‌دردی تریاک استفاده‌های زیادی می‌شد، اما به دلیل خطر مرگ در اثر مسمومیت، بسیاری از اطبا در تجویز آن

احتیاط می‌کردند. خطرناک بودن تریاک بیشتر به دلیل تفاوت در توان[1] بسته‌های تجویز شده تریاک بود که اندازه‌گیری مقدار موثر آن را غیر ممکن می‌ساخت [1 و ۲]. در سال ۱۸۰۶ میلادی فردریک سرتورنر[2] ماده‌ی موثر تریاک را استخراج و آن را به افتخار مورفئوس[3] الهه‌ی خواب‌ها و رؤیاها، مورفین نام‌گذاری کرد [1]. خالص‌سازی مورفین امکان اندازه‌گیری مقدار دقیق آن را فراهم کرد و این سبب کاهش خطر استفاده از اوپیات‌ها در کلینیک و فراگیر شدن آن به عنوان مهم‌ترین داروی ضد درد در قرن نوزدهم شد. با این وجود یکی از اشکالات اصلی اوپیات‌ها، ایجاد وابستگی و تحمل در استعمال مزمن بود که سبب محدود شدن استفاده بالینی از آن‌ها گردید [2]. علاوه بر این، تحمل به اثر بی-دردی لزوماً با ایجاد تحمل به اثرات دیگر اوپیات‌ها مانند یبوست ناشی از مهار حرکات لوله‌ی گوارش، همراه نیست [۳]. تحمل به اوپیات‌ها به صورت کاهش اثر یا نیاز به مقادیر بیشتر برای ایجاد اثر اولیه به دنبال مصرف مزمن این مواد تظاهر می‌کند [۴]. تاکنون مطالعات فراوانی در جهت شناخت مکانیسم‌های درگیر در ایجاد تحمل با رویکردهای تحقیقاتی و درمانی صورت گرفته است. دستکاری-های مختلف فارماکولوژیک و مولکولی در کاهش یا مهار ایجاد تحمل موثر بوده‌اند. این مطالعات نشان می‌دهند که مهار گیرنده‌های NMDA [۵ ، ۶ و ۷]، تجویز گاباپنتین [4]، مهار نیتریک اکساید سنتاز نورونی (nNOS)[4] [۸ و ۹]، دوزهای خیلی کم[5] آنتاگونیست گیرنده اوپیاتی و آنتاگونیست گیرنده‌ی آدرنرژیک [۱۰ ، ۱۱ ، ۱۲ و ۱۳]، و برخی موارد دیگر در مهار یا کاهش تحمل به اوپیات‌ها موثر بوده-اند. به عقیده‌ی Garzon و همکاران [۱۴] بیشتر رویکردهای فارماکولوژیک که تا کنون در کاهش یا مهار تحمل اوپیات‌ها موثر بوده‌اند، احتمالاً از طریق یک مسیر مشترک عمل می‌کنند. به عنوان مثال فعالیت NOS وابسته به غلظت کلسیم داخل سلول است که خود به واسطه فعالیت گیرنده‌های

1) Potency
2) Fredrick Sertürner
۳) Morpheus
٤) Neuronal nitric oxide synthase
٥) Ultralow doses

NMDA افزایش می‌یابد. فعال شدن گیرنده‌های اوپیاتی سبب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی بـه واسطه فسفولیپاز $C_\beta$ و تقویت گیرنده‌های NMDA می‌گردد [14].

اخیراً نقش سیستم اورکسینرژیک در تغییرات ایجاد شده به واسطه‌ی اوپیات‌ها که منجر به ایجاد وابستگی فیزیکی و روانی به این مواد می‌شوند، مشخص شده است [۱۵ و ۱۶]. هر چند مکانیسم‌های ایجاد تحمل و وابستگی به طور کامل شناخته نشده‌اند اما به نظر می‌رسد هر دوی این پدیده‌ها در نتیجه‌ی سازش معکوس[۱] نسبت به اثر اوپیوئیدها رخ می‌دهند [۱۷ و ۱۸]. در این مطالعه نقش احتمالی گیرنده‌ی نوع ۱ اورکسین در ایجاد تحمل به مورفین در سطح سلولی بررسی می‌شود.

## ۱-۲. عملکرد اوپیات‌ها

### ۱-۲-۱. اوپیات‌های درون‌زاد

با حذف اثرات ضددردی حاصل از تحریک برخی مناطق مغزی به وسیله‌ی نالوکسان، دانشمندان به وجود سیستم اوپیوئیدی درون‌زاد پی بردند [۱۹ و ۲۰]. پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد در ۳ خانواده مجزا شامل انکفالین‌ها، دینورفین‌ها و اندورفین‌ها شناسایی شده‌اند. هر خانواده از یک پیش‌ساز مجزا با ژن‌های جداگانه حاصل شده و توزیع متفاوتی در قسمت‌های مختلف بدن دارند. در بین این پپتیدها توالی Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met or Leu) مشترکاً در پایانه آمینی وجود دارد که محدوده اوپیوئیدی نامیده می‌شود [19].

پپتیدهای اوپیوئیدی معمولاً به صورت ترانسمیتر همراه[۲] در سیناپس‌ها ذخیره و ترشح می‌شوند. بیشتر این پپتیدها به صورت نوروترانسمیتر و نوروهورمون عمل می‌کنند. این پپتیدها در اعمال ضددردی، کنترل رفتارها، سیستم‌های هورمونی- گوارشی و بسیاری از اعمال دیگر نقش دارند. اغلب

۱) Counteradaptation

۲) Cotransmitter

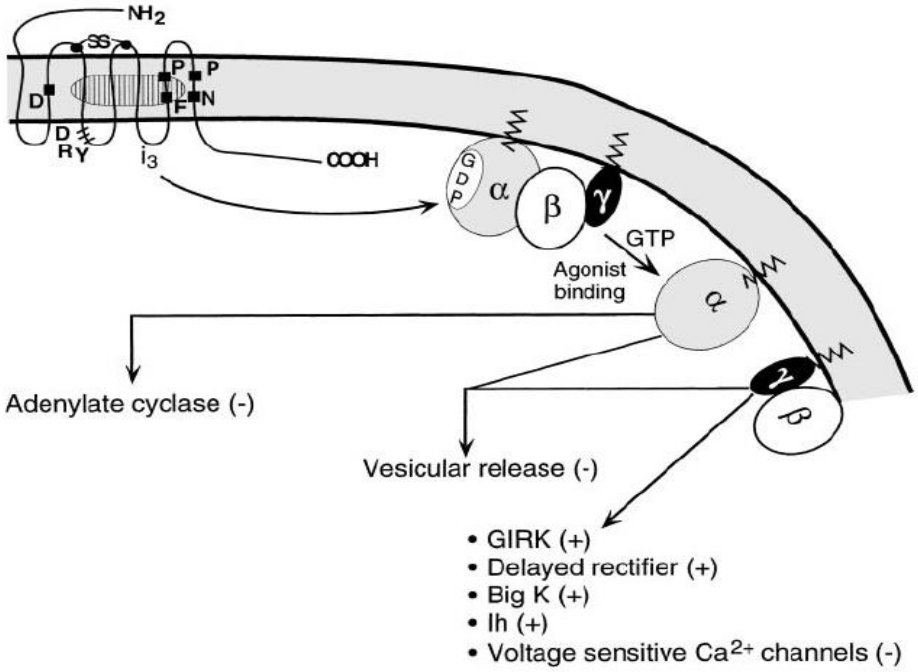
این پپتیدها به صورت پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند. علاوه بر این پپتیدها، برخی ترکیبات شبه مرفینی و شبه کدئینی نیز در بافت‌های پستانداران وجود دارند. این ترکیبات معمولاً بصورت کونژوگه شده یا متصل شده به پروتئین‌ها دیده می‌شوند [۲۱ و ۲۲].

## ۱-۲-۲. گیرنده‌های اوپیوئیدی

بر اساس نظریه لزوم وجود گیرنده برای مواد درون‌زاد و عملکرد داروها از طریق آنها، گیرنده‌هایی برای عملکرد ضددردی مرفین مطرح شد. مطالعات مختلف وجود ۳ نوع گیرنده مو (μ)، کاپا (κ) و دلتا (δ) را برای مرفین مطرح کردند [۲۳]. این ۳ نوع گیرنده را در حال حاضر گیرنده‌های کلاسیک اوپیوئیدی می‌نامند [۲۴ ، ۲۵ و ۲۶]. این گیرنده‌ها از نظر ساختمانی همسانی زیادی دارند.

پراکندگی آناتومیک و سلولی گیرنده‌های اوپیوئیدی برای شناسائی سیستم‌ها و شبکه‌های درگیر در شروع عمل دارو و گسترش سازش‌های ایجاد شده در نتیجه مصرف مکرر دارو اهمیت دارند [۲۷ و ۲۸]. میزان پراکندگی این گیرنده‌ها نشان می‌دهد که اوپیوئیدها روی سیستم‌های مختلف، هم به صورت هورمونی و هم نوروترانسمیتری تأثیر دارند. پراکندگی سلولی گیرنده‌های مو و کاپا بیشتر در غشا پلاسمائی جسم سلولی و نیز دندریت‌ها و پایانه‌های عصبی است. گیرنده‌ها معمولاً در مناطق پیش‌سیناپسی و ترجیحاً در نواحی زیر سیناپسی یافت می‌شوند [۲۹]. گیرنده‌ی دلتا بیشتر در درون سلول ها و در غشای وزیکول‌ها یافت می‌شود [۳۰].

پراکندگی وابسته به فعالیت گیرنده‌های کاپا و دلتا پیشنهاد می‌کند که تراکم این گیرنده‌ها ثابت نیست و با فعالیت سلول به شکل قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند [۱۷]. فعال شدن هر یک از این سه نوع گیرنده اعمال سلولی مشترکی را فعال می‌کند. هر گیرنده با G - پروتئین‌های حساس به سم پرتوسیس زوج می‌شود. با این وجود $G_z$ که غیر حساس به سم پرتوسیس است نیز در ارتباط با گیرنده‌های اوپیوئیدی شناسایی شده است. طرح کلی زوج شدن این سه نوع گیرنده با G - پروتئین‌ها تقریباً مشابه است [۳۱]. اعمال کلی و مشترک این گیرنده‌ها شامل مهار آدنیلیل سیکلاز، فعال شدن هدایت پتاسیمی، مهار هدایت کلسیمی و مهار رهایش نوروترانسمیتر می‌باشد (شکل۱-۱).




**شکل۱-۱. مهم‌ترین مسیرهای فعال شدن افکتورهای اوپیوئیدی**. سه مسیر اول شامل مهار آدنیلات سیکلاز، مهار رهایش وزیکولی نوروترانسمیتر و تعامل با برخی از کانال‌های یونی است. این افکتورها توسط زیر واحد α و هم چنین زیرواحدهای β وγ مربوط به G - پروتئین‌های حساس به سم پرتوسیس تأثیر می‌پذیرند[17].

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اعمال اوپیوئیدها نظیر فعال کردن پروتئین کیناز C، رهایش کلسیم از ذخایر خارج سلولی، فعال کردن آبشار پروتئین کیناز فعال کننده‌ی میتوژن (MAPK) و نقش آن‌ها در تجمع گیرنده‌ها می‌توانند اثر مهمی در تنظیم عملکرد گیرنده‌ها داشته باشند [۱۷].

## ۱-۲-۳. اثرات سلولی اوپیوئیدها

### ۱-۲-۳-۱. تاثیر بر هدایت کانال‌های پتاسیمی و کلسیمی:

به نظر می‌رسد که اثر اوپیوئیدها بر روی کانال‌های پتاسیمی مختلف، عامل بروز پاسخ‌های نورونی در به کار بردن حاد مورفین به صورت سیستمیک می‌باشد [۳۲]. اگر چه تغییر هدایت کانال-های پتاسیمی در مصرف مزمن مورفین نیز رخ می‌دهد ولی به نظر می‌رسد که تغییر هدایت یونی

کانال‌های پتاسیمی در به کار بردن حاد مورفین از طریق پروتئین‌های G صورت مـی‌گیـرد [۱۸]. بـر طبق شواهد موجود، اوپیوئیدها حداقل سه نوع هدایت پتاسیمی را افـزایش مـی‌دهنـد. یکـی از آن‌هـا کانال یکسو کننده‌ی رو به داخل وابسته به پروتئین G یا GIRK است. هـر سـه نـوع گیرنـده اوپیـاتی هدایت این کانال را افزایش می‌دهند. تصور می‌شود که هدایت پتاسیمی توسط زیرواحدهای β/γ فعـال می‌گردد [۳۳ و ۳۴]. جریان پتاسیمی با تأخیری حدود ۵۰-۱۰۰ میلی ثانیه فعال شده و ثابت زمـانی فعال شدن حدود ۷۰۰ میلی ثانیه می‌باشد که مشابه آن چیزی است که در رابطه با بقیه گیرنده‌هـای زوج شده باGIRK دیده می‌شود [۳۵ ، ۳۶ و ۳۷]. خاتمه جریان GIRK بستگی به آگونیسـت بـه کـار رفته دارد. اگر آگونیست به کار رفته تمایل بالایی به گیرنده داشته باشد سرعت ریکـاوری آهسـته‌تـر است که نشان دهنده‌ی آن است که مرحله‌ی جدا شدن لیگاند از گیرنده ممکن است مرحلـه محـدود کننده سرعت برای غیر فعال شدن گیرنده باشد. زوج شدن گیرنده به این جریان‌ها کاملاً بسـتگی بـه شرایط آزمایش دارد. در برش‌های تهیه شده از مغز، مورفین سبب افزایش هدایت پتاسیمی مـی‌شـود که مشابه کاربرد آگونیست‌های DAMGO و مت انکفالین است، ولی زمانی که این دو دارو در سـلول-های ایزوله شده به کار می روند به شکل آنتاگونیست عمل می‌کنند. در سلول‌های ایزوله، مورفین نیـز می‌تواند جریانات پتاسیمی را مهار کند [۳۵]. مطالعات نشان داده‌اند کـه اوپیوئیـدها سـبب افـزایش هدایت پتاسیمی وابسته به ولتاژ در سلول‌های مجزا شده و برش‌های هیپوکمپ می‌شـوند [۳۸ و ۳۹]. گزارش شده است که اوپیوئیدها هدایت پتاسیمی وابسته به کلسیم BK را نیز افزایش می‌دهند [۴۰]. همچنین اوپیوئیدها سبب رهایش کلسیم از ذخایر داخل سلولی می‌شوند. این اعمال نشان دهنـده‌ی گستردگی عمل اوپیوئیدها است [۴۱ ، ۴۲ و ۴۳].

مثال‌های زیادی از مهار هدایت کلسیمی توسط انواع گیرنـده‌هـای اوپیوئیـدی وجـود دارد. مهـار جریانات کلسیمی با آستانه بالا توسط اوپیوئیـدها کـه بـا دخالـت پـروتئین‌هـای G حسـاس بـه سـم پرتوسیس انجام می‌شود، محدود به غشا بوده و از طریق زیر واحدهای β/γ مربوط به پـروتئین‌هـای G وساطت می‌شود. این مهار با دپلاریزاسیون توسط پتانسیل‌های مثبت راحت‌تر انجام می‌شود [۴۴].