واحد بین الملل

پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی فیزیولوژی

بررسی اثر بیس فنول آ بر یادگیری احترازی غیر فعال و توزیع گیرنده‌ی $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در هیپوکامپ، مخچه و آمیگدال موش صحرایی نر با روش ایمیونوهیستوشیمی

توسط:

سوده روحانی راد

استاد راهنما

دکتر مهناز طاهریان فرد

بهمن ماه ۱۳۹۱

بسم الله الرحمن الرحيم

به نام خدا

اظهارنامه

اینجانب، سوده روحانی راد، دانشجوی ارشد رشته فیزیولوژی، واحد بین الملل اظهار می کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده است و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته ام. همچنین اظهار می کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نیست و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی: سوده روحانی راد

تاریخ و امضا: ۹۱/۱۲/۷

سپاسگزاری

اکنون که این رساله به پایان رسیده است بر خود لازم می دانم که از راهنمایی های دلسوزانه و بی دریغ سرکار خانم دکتر طاهریان فرد و رهنمودهای اساتید مشاور محترم سرکار خانم دکتر بیتا گرامی زاده و جناب آقای دکتر غلامعلی جلودار و همچنین جناب آقای دکتر طباطبایی نماینده ی محترم تحصیلات تکمیلی و تمام عزیزانی که مرا در انجام این پایان نامه یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورده از خداوند متعال موفقیت روز افزون ایشان را درخواست نمایم.

چکیده

بررسی اثر بیس فنول آ بر یادگیری احترازی غیر فعال و توزیع گیرنده‌ی $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در هیپوکامپ، مخچه و آمیگدال موش صحرایی نر با روش ایمونوهیستوشیمی

به کوشش

سوده روحانی راد

بیس فنول آ، عمدتاً در ساخت پلاستیک های پلی کربناتی، اپوکسی رزین و به عنوان ماده ی غیر پلیمری اضافه شونده به پلاستیک ها استفاده می شود، از طرفی اثرات مضری را بر سیستم عصبی مرکزی پستانداران اعمال می کند. بنابراین هدف از مطالعه‌ی حاضر: ۱- بررسی اثر بیس فنول آ بر حافظه و یادگیری در مدل احترازی غیر فعال و ۲ - بررسی اثر بیس فنول آ بر توزیع زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده سروتونین در هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه و ۳- بررسی اثر بیس فنول آ و یادگیری احترازی غیر فعال بر توزیع زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده سروتونین در هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه موش صحرایی نر است.

در این مطالعه از ۳۰ موش صحرایی نر با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم در ۶ گروه استفاده شد: ۱- دو گروه شاهد (روغن کنجد با حجمی مشابه گروه آزمایش با یادگیری و بدون یادگیری)، ۲- دو گروه آزمایشی ۱ (دریافت کننده ی بیس فنول آ در دو دوز ۵ و ۵۰ mg/kg/day بدون یادگیری)، ۳- دو گروه آزمایشی ۲ (دریافت کننده ی بیس فنول آ در دو دوز ۵ و ۵۰ mg/kg/day با یادگیری). بیس فنول آ به مدت ۱۵ روز به صورت دهانی و به شیوه گاواژ، خورانده شد. یادگیری و حافظه توسط شاتل باکس انجام شد. بررسی توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین توسط تکنیک ایمیونوهیستوشیمی انجام شد. یافته ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه و تستهای تشخیصی توکی، آنالیز شد. سطح معنی داری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است .

تصاویر حاصله از تست ایمیونوهیستوشیمی توسط برنامه نرم افزاری Image

Analyzer بررسی گردید.

داده های این پژوهش نشان داد که بیس فنول آ در دوز 50mg/kg/day به طور معنی داری باعث کاهش در مدت زمان ماندن در روشنایی در آزمون بقای حافظه میشود. تصاویر حاصله از تست ایمنوهیستوشیمی توسط برنامه نرم افزاری Image Analyzer بررسی گردید. داده ها نشان داد که بیس فنول آ در هر دو دوز باعث کاهش معنی داری در توزیع زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده سروتونین در هیپوکامپ، آمیگدال ومخچه موش صحرایی نر شد.

بر اساس نتایج این تحقیق بیس فنول آ موجب اختلال در بقای حافظه در روش یادگیری احترازی غیر فعال شد بعلاوه منجر به اختلال و کاهش در میزان توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در هیپوکامپ، آمیگدال و مخ چه موش صحرایی نر شد.

واژه های کلیدی: بیس فنول آ؛ یادگیری احترازی غیر فعال؛ هیپوکامپ؛ آمیگدال؛ مخچه؛ ایمیونوهیستوشیمی؛ گیرنده سروتونین ؛ شاتل باکس.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول : مقدمه ۱

فصل دوم مبانی نظری تحقیق

۲ -۱- زنواستروژن‌ها ۸

۲-۱-۱- منابع زنواستروژن‌ها ۱۱

۲-۲- بیس‌فنول‌آ ۱۲

۲-۲-۱- موارد استفاده ۱۳

۲-۲-۲- تماس با بیس فنول آ ۱۴

۲-۲-۳- بررسی اثرات بیس فنول آ در حیوانات آزمایشگاهی ۱۵

۲-۲-۴- بررسی اثرات بیس فنول آ در انسان ۱۹

۲-۳- یادگیری و حافظه ۲۰

۲-۴-انواع یادگیری ۲۱

۲-۴-۱-یادگیری ساده یا ارتباطی ۲۱

۲-۴-۲- یادگیری مشارکتی یا ارتباطی ۲۱

۲-۴-۳- یادگیری فضایی ۲۱

۲-۵- حافظه و انواع آن ۲۲

۲-۵-۱- حافظه اظهاری ۲۲

۲-۵-۲- حافظه غیر اظهاری ۲۳

۲-۶- تقسیم بندی حافظه از نظر مدت زمان دوام ۲۴

۲-۶-۱- حافظه کوتاه مدت ۲۴
۲-۶-۲- حافظه میان مدت ۲۴
۲-۶-۳- حافظه بلند مدت ۲۵
۲-۷- یادگیری احترازی ۲۶
۲-۸- مکانیسمهای درگیر در تثبیت حافظه ۲۹
۲-۸-۱- مکانیسمهای مولکولی تشکیل حافظه ۳۱
۲-۹- نقش ساختارهای مغزی در یادگیری ۳۵
۲-۹-۱- هیپوکامپ ۳۵
۲-۹-۲- آمیگدال ۳۹
۲-۹-۳- مخچه ۴۴
۲-۱۰- هورمونهای استروئیدی و نقش آنها در یادگیری و حافظه ۴۹
۲-۱۰-۱- هورمونهای استروئیدی ۴۹
۲-۱۰-۲- نقش و عملکرد هورمونهای استروئیدی در یادگیری و حافظه ۵۰
۲-۱۱- نقش نوروترانسمیترها در یادگیری و حافظه ۵۲
۲-۱۱-۱- سروتونین ۵۳
۲-۱۱-۲- سنتز، متابولیسم و حذف سروتونین ۵۴
۲-۱۲- گیرنده‌های سروتونین و عملکرد آنها ۵۷
۲-۱۲-۱- گیرنده‌های سروتونین ۵۷
۲-۱۲-۲- عملکرد گیرنده‌های سروتونین ۵۸
۲-۱۳- عملکرد نوروترانسمیتری سروتونین ۵۸
۲-۱۴- گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2\alpha}$ ۶۰

۲-۱۵- رابطه گیرنده‌های سروتونین و هورمونهای استروئیدی ۶۲

فصل سوم : مواد و روش کار

۳-۱- ترکیبات شیمیایی و مواد مصرفی ۶۶
۳-۲- وسایل و دستگاه‌ها ۶۶
۳-۳- حیوانات ۶۷
۳-۴- تجویز بیس فنول آ ۶۹
۳-۵- القاء یادگیری احترازی در حیوان مورد مطالعه ۶۹
۳-۶- خارج کردن مغز و تثبیت حافظه ۷۲
۳-۷- آبگیری از بافت، شفاف سازی و پارافین دهی ۷۳
۳-۸- قالب گیری در پارافین ۷۴
۳-۹- تهیه لام پلی الایزینه ۷۴
۳-۱۰- برش گیری و قرار دادن برش‌ها روی لام ۷۴
۳-۱۱- تکنیک ایمنوهیستوشیمی ۷۵
۳-۱۲- طرز تهیه بافر PBS ۷۷
۳-۱۳- روش تهیه بافر سیترات ۷۸
۳-۱۴- روش تهیه فرمالین ۱۰ درصد بافره ۷۸
۳-۱۵- روش تهیه فرمالین ۴ درصد بافره ۷۸
۳-۱۶- طرز تهیه فتومیکروگراف از مقاطع بافتی ۷۸
۳-۱۷- تعیین میزان تراکم گیرنده های $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین ۷۹
۳-۱۸- روش‌های آماری ۷۹

فصل چهارم : نتایج

۴-۱- اثر بیس فنول آ بر یادگیری احترازی غیر فعال ۸۱

۴-۲- بررسی اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در سلولهای پورکنژ مخچه موش‌صحرایی‌نر ۸۳

۴-۳- بررسی اثر بیس فنول آ بر توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در آمیگدال موش صحرایی نر ۸۵

۴-۴- بررسی اثر بیس فنول آ بر توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتوتین در هیپوکامپ موش صحرایی نر ۸۹

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۵-۱- اثر بیس فنول آ بر یادگیری و حافظه ۹۷

۵-۲- بررسی اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در سلولهای پورکنژ مخچه موش صحرایی‌نر ۱۰۱

۵-۳- بررسی اثر بیس فنول آ بر توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در آمیگدال موش صحرایی نر ۱۰۷

۵-۴- بررسی اثر بیس فنول آ بر توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ سروتونین در هیپوکامپ موش صحرایی نر ۱۱۶

۵-۵- نتیجه گیری ۱۲۳

۵-۶- پیشنهادات ۱۲۴

فهرست منابع ۱۲۵

فهرست شکل‌ها و تصاویر

عنوان صفحه

شکل ۲-۱:ساختار شیمیایی بیس فنول آ ۱۲

شکل ۲-۲: سیستم حافظه در حلزون آپلسیا ۲۵

شکل ۲-۳: مکانیسم مولکولی تشکیل حافظه ۳۴

شکل ۲-۴: الف) نواحی مختلف شاخ آمون ;ب) هیپوکامپ ;ج) ارتباط سیناپسی مناطق مختلف هیپوکامپ با یکدیگر ۳۶

شکل ۲-۵: الف) موقعیت آمیگدال در مغز، ب) هسته‌های آمیگدال ۴۰

شکل ۲-۶: ساختار آناتومیکی مخچه و لایه‌های مختلف آن ۴۷

شکل ۲-۷: مسیر سروتونین در مغز ۵۴

شکل ۲-۸: مراحل سنتز، متابولیسم و حذف سروتونین ۵۶

شکل ۲-۹: ساختمان گیرنده‌های G protein coupled receptors سروتونین ۵۷

شکل ۲-۱۰: مسیر مولکولی عملکرد سروتونین و گیرنده‌های آن ۵۹

شکل ۳-۱: طریقه گاواژ موش صحرایی ۶۹

شکل ۳-۲: دستگاه شاتل باکس ۷۰

شکل ۳-۳: نشان دهندن خارج نمودن مغز موش صحرایی ۷۳

تصویر ۴-۱- فتومیکروگراف از مخچه در موش صحرایی نر نشان دهنده‌ی سلول‌های پورکنژ تحت تأثیر بیس فنولآ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین(۴۰۰×) ۸۴

تصویر ۴-۲- فتومیکروگراف از مخچه در موش صحرایی نر نشان دهنده‌ی سلول‌های پورکنژ تحت تأثیر بیس فنولآ و یادگیری احترازی غیر فعال در دو دوز بر میزان توزیع

زیر واحد $5\text{-HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۸۴

تصویر ۴-۳- فتومیکروگراف از هسته BMA در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{-HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×)..... ۸۶

تصویر ۴-۴- فتومیکروگراف از هسته BMA در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز و یادگیری احترازی غیر فعال بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{-HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین(۴۰۰×)..... ۸۷

تصویر ۴-۵- فتومیکروگراف از هسته BLA در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{-HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×)..... ۸۸

تصویر ۴-۶- فتومیکروگراف از هسته BLA در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز و یادگیری احترازی غیر فعال بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{- HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۸۹

تصویر ۴-۷- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{- HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۹۰

تصویر ۴-۸- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ و یادگیری احترازی غیر فعال در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $5\text{-HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۹۱

تصویر ۴-۹- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA2 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد$5\text{- HT}_{2\alpha}$ گیرنده‌ی

سروتونین (۴۰۰×) ۹۲
تصویر ۴-۱۰- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA2 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز و یادگیری احترازی غیر فعال بر میزان توزیع زیر واحد $HT_{2\alpha}$ -5 گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۹۳
تصویر ۴-۱۱- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز بر میزان توزیع زیر واحد $HT_{2\alpha}$ -5 گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۹۴
تصویر ۴-۱۲- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ در موش صحرایی نر تحت تأثیر بیس فنول‌آ در دو دوز و یادگیری احترازی غیر فعال بر میزان توزیع زیر واحد $HT_{2\alpha}$ -5 گیرنده‌ی سروتونین (۴۰۰×) ۹۵

فهرست نمودارها

عنوان صفحه

نمودار۴-۱- اثر بیس فنول آ بر یادگیری احترازی غیر فعال ۸۲

نمودار۴-۲- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های پورکنژ مخچه در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۸۴

نمودار ۴-۳- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های هسته BMA در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۸۶

نمودار ۴-۴- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های هسته BLA در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۸۸

نمودار ۴-۵- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۹۰

نمودار ۴-۶- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های ناحیه CA2 هیپوکامپ در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۹۲

نمودار ۴-۷- اثر بیس‌فنول‌آ بر تراکم زیر واحد $5\text{-}HT_{2\alpha}$ گیرنده‌ی سروتونین در سلول‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ در شرایط بدون یادگیری و با یادگیری احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر ۹۴

فصل اول

مقدمه

زنواستروژنها[1] یک نوع از هورمونهای خارجی (زنوهورمونها) هستند که شبیه استروژن هستند و از آن تقلید می‌کنند. کلمه زنواستروژن دارای ریشه یونانی است و از کلمات: زنو[2] به معنی خارجی، استرون به معنای تمایل جنسی و ژن به معنای تولید کردن مشتق شده است. معنی لغوی زنواستروژنها، استروژنهای خارجی است که همچنین به آنها هورمونهای محیطی یا ترکیبات اختلال‌گر درون‌ریز[3] هم گفته می‌شود (Bern et al, 1992; Benson et al, 1997).

استروژنهای خارجی را می‌توان به ترکیبات طبیعی (از گیاهان و قارچها) و ترکیبات مصنوعی مشتق شده از برخی آفت‌کش‌ها، داروها، محصولات صنعتی و... تقسیم کرد. اثرات حاصل از تماس با استروژنهای گیاهی که فیتو استروژن[4] نام دارند، می‌تواند در برخی موارد سودمند باشد. در حالی که تماس با استروژنهای سنتزی معمولاً با اثرات مضری همراه است (Singleton and Khan, 2003).

زنواستروژنها بعلت کاربرد وسیعی که در ساخت محصولات صنعتی پیدا کرده‌اند، میزان تماس و مواجهه انسانها و سایر موجودات زنده و حیات وحش با آن بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است (Panzica et al, 2009).

این ترکیبات می‌توانند بعنوان یک عامل خارجی وارد بدن شده و سبب ایجاد تغییرات و یا اختلالاتی در سنتز، ترشح، انتقال، اتصال، عمل و حذف هورمونهای بدن که مسئول حفظ رشد، رفتار، تولید مثل و هومئوستاز هستند، شوند؛ بهمین دلیل است که به آنها مختل‌کننده‌های هورمونی گفته می‌شود (Amaral Mendes, 2002; Diamanti- Kandarakis et al, 2009; Singleton and Khan, 2003).

---

1. Xenoestrogens
2. Xeno
3. Endocrine Disruptor Chemicals (EDCs)
4. Phytoestrogens

یک مثال جالب از زنواستروژنها، بیس فنول‌آ[1] می‌باشد که دارای تمایل ضعیف برای گیرنده استروژن و اعمال استروژنیک ضعیف است (Panzica et al, 2009).

بیس فنول‌آ که به اختصار BPA اطلاق می‌شود، یک محصول شیمیایی با فرمول $C_{15}H_{16}O_2$ و یک ترکیب آلی با دو حلقه فنولی است (Mejia et al, 2009).

بیس فنول‌آ یک منومر فعال هورمونی و استروژنیک است (Nakamura et al, 2010).

این منومر مصنوعی، ارزان و سبک در تولید پلاستیکهای پلی کربناتی، رزینهای اپوکسی، لاکها و جلادهنده‌های پوشاننده محصولات فلزی مثل قوطی کنسرو، در بطریهای نوشیدنی، نی‌ها، پروتزهای دندانی، مصالح ساختمانی و... استفاده می‌شود.

این ترکیبات توسط شرکتهای تولیدکننده مواد شیمیایی، کشاورزی و صنعتی به محیط ارائه شده و گسترش یافته است. مطالعات متعدد و آزمایشات گسترده حاکی از آنست که بیس فنول‌آ بعنوان یک اختلال‌گر درون‌ریز عمل می‌کند (Kawai et al, 2007).

بعلاوه مطالعات فراوانی که تاکنون انجام شده است نشان‌دهنده دامنه وسیعی از اثرات مهم بیس فنول‌آ، از جمله اختلال در تولید هورمونها و باروری در هر دو جنس، اختلالات ایمنی، افزایش میزان رشد و بلوغ زودرس جنسی (Amaral Mendes, 2002; Howdeshell et al,1999; Richter et al, 2007)، افزایش احتمال وابستگی دارویی، ناهنجاری در تولید اسپرم و اووسیت، ناباروری، سرطان به ویژه سرطان پستان و سرطان در اندامهای تولید مثلی، بیماریهای کرونری قلبی، مقاومت انسولینی، دیابت نوع ۲ و چاقی (Rubin and Soto, 2009) و تغییرات رفتاری نظیر بیش فعالی، کاهش و تضعیف یادگیری و حافظه و تشخیص، و افزایش پرخاشگری است (Richter et al, 2007).

میزان مناسبی از هورمونهای استروئیدی برای رشد نرمال و تمایز جنسی سیستم تولید مثلی، سیستم عصبی مرکزی و رفتارهای تولید مثلی ضروری است. بر اساس

[1].Bisphenol A

شـواهد بدسـت آمـده هورمونهـای اسـتروئیدی مـی‌تواننـد سـبب افـزایش نـورونزایی[1] و همچنـین افـزایش تعـداد سـیناپس‌هـا در ناحیـه هیپوکامـپ[2] و قشـر پـری‌فرونتـال[3] شـده و فرکـانس انتهـای پـیش سیناپسـی و دانسـیته dendritic spine را افـزایش دهنـد کـه بـدین ترتیـب مـی‌تواننـد بـا افـزایش ظرفیـت شـکل‌پـذیری در ناحیـه هیپوکامـپ بطـور مستقیم سبب افزایش یادگیری و حافظه شوند (Wiess 2007).

بیس فنولآ می‌توانـد از طریـق مقابلـه بـا اسـتروئیدهای طبیعـی بـدن جایگـاه آنهـا را اشـغال کـرده و بـا بـلاک کـردن سـیناپس زایـی[4] القـا شـده توسـط آن در طـی دورانهـای مختلـف زنـدگی سـبب ایجـاد تغییـرات و اخـتلالات مهـم و گـاه برگشـت‌ناپـذیری در سـازماندهی سیسـتم عصـبی مرکـزی و از جملـه تغییـر و اخـتلال در عملکـرد نوروترانسـمیترهای مهـم مغـزی ماننـد سـروتونین شـده و اختلالاتـی را در رونـد یـادگیری و حافظـه ایجـاد کننـد (Leranth et al, 2008; Maclusky et al, 2005; Weiss 2007).

سـروتونین یـا ۵- هیدروکسـی تریپتـامین (5-HT) یـک نوروترانسـمیتر نـورآمینی اسـت کـه تقریبـاً ۹۰-۸۰ درصـد از کـل سـروتوئین بـدن در سـلولهای روده و مـابقی در نورونهـای سـروتونرژیک در CNS و برخـی دیگـر از سـلولها و بافتهـای بـدن انسـان یافـت مـی‌شـود و دارای عملکردهـای متفـاوتی ماننـد: تنظـیم حرکـات و جابجـایی‌هـای روده، خلـق و خـو، میل و حوصـله، خـواب و برخـی عملکردهـای شـناختی ماننـد یـادگیری و حافظـه مـی‌باشـد (King, 2009; Berger et al, 2009).

سـروتونین دارای گیرنـده‌هـای متنـوع و متفـاوتی از $5\text{-}HT_1$ تـا $5\text{-}HT_7$ مـی‌باشـد کـه ایـن گیرنـده‌هـا هـم از نـوع G protein coupled Receptor و هـم از نـوع Ligand gated Ion channel هسـتند و در سیسـتم عصـبی مرکـزی و محیطـی یافـت مـی‌شـوند. ایـن گیرنـده‌هـا مـی‌تواننـد هـر دو عملکـرد تحریکـی و مهـاری را وسـاطت کننـد (Hoyer et al,1994; Frazer and Hensler,1999). گیرنـده‌هـای سـروتونین بـرای دنـدریتهای سـلولهای هرمـی قشـری و همچنـین روی اینترنورونهـا در نـواحی قشـری

[1].Neurogenesis
[2].Hippocampus
[3].Prefrontal Cortex
[4].Synaptogenesis

پـری‌فرونتـال و هیپوکامـپ قـرار گرفتـه‌انـد و مـی‌تواننـد بـا ایجـاد تغییراتـی در مـدارهای عصبی، نقش مهمی‌در یادگیری داشته باشند.

تاکنون تعاریف متعـدد و متفـاوتی از یـادگیری[1] و حافظـه[2] ارائـه شـده اسـت. یـادگیری یـک مکـانیزم عصـبی اسـت کـه سـبب کسـب دانـش، رفتارهـا، مهارتهـا و ارزشـهای جدیـد و یـا اصـلاح و تغییـر آنهـا مـی‌شـود و ممکـن اسـت سـاختن انـواع متفـاوتی از اطلاعـات را در برگیرد و حافظه بـه توانـایی ذخیـره و بـازخوانی تجربیـات آموختـه شـده و آنچـه یـاد گرفتـه می‌شود اشاره دارد (Bern and Levy, 2008).

شـواهد بدسـت آمـده نشـان داده اسـت کـه در ایـن دو فرآینـد یـادگیری و حافظـه، مراکـز و هسـته‌هـای مغـزی متعـددی دخالـت دارنـد کـه خصوصـاً دو سـاختار هیپوکامـپ و قشـر پـری‌فرونتـال حـائز اهمیـت زیـادی مـی‌باشـند (Leranth et al, 2008; Taejib Yoon et al, 2008; Jason D.Runyan et al, 2004).

با توجه به اینکـه هورمونهـای اسـتروئیدی از طـرق مختلـف و از جملـه از طریـق نقـش قابـل ملاحظـه‌ای کـه روی گیرنـده‌هـای سـروتونین در مغـز دارنـد و سـبب افـزایش گیرنـده‌هـای سـروتونین و اتصـالات آنهـا مـی‌شـوند، مـی‌تواننـد اثـرات سـودمندی در یـادگیری و حافظـه داشته باشند (Kaplan, 2012).

از آنجایی که در اختلالات یـادگیری نقـش میـانجی‌هـای عصـبی ماننـد سـروتونین نیـز بایـد در نظـر گرفتـه شـود لـذا ایـن احتمـال وجـود دارد کـه اخـتلالات در یـادگیری و حافظـه بدلیل تغییراتی باشد که در توزیـع گیرنـده‌هـای سـروتونین ایجـاد مـی‌شـود. اهـداف تحقیـق به شرح ذیل است:

الـف) بررسـی اثـر بـیس فنـول‌آ بـر توزیـع گیرنـده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ در هیپوکامـپ، مخچـه و آمیگدال

ب) بررسـی اثـر بـیس فنـول‌آ بـه همـراه یـادگیری بـر توزیـع گیرنـده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ در هیپوکامپ، مخچه و آمیگدال

[1].Learning
[2].Memory

با توجه به تشابه ساختار مولکولی بیس فنول‌آ با نورواستروئیدها که در رشد و عملکرد سیستم عصبی نقش مهمی‌دارند، احتمال دارد که بیس فنول‌آ بتواند با اشغال جایگاه اتصال استروئیدها در نواحی مختلف مغز و از جمله در سطح گیرنده‌های 5-HT ، سبب اختلال در عملکرد استروئیدها طی فرآیند یادگیری و حافظه شود. لذا در این تحقیق تأثیر ماده شیمیایی بیس فنول‌آ را بر یادگیری احترازی غیر فعال و توزیع گیرنده $5\text{-}HT_{2\alpha}$ در نواحی هیپوکامپ، مخچه و آمیگدال در موش صحرایی نر بررسی می‌کنیم.