

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری  
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه  
گاوزنگ - زنجان



مطالعه ولتامتری واکنش‌های شیمیایی همراه با انتقال الکترون

آدرنالین، نورآدرنالین و سروتونین

پایان‌نامه کارشناسی ارشد

فاطمه موسوی

استاد راهنما: دکتر محمد رفیعی

استاد مشاور: دکتر سعید عمادی

مهر ۱۳۹۳



تقدیم بہ محضرا امام زمان (عج)

# آن بهانه آفرینش که دریا در وسعت فرزانگی او و ضومی کسیر و آسمان بر پهنای

## سینه اش به نماز می ایستد

نست خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به ننگ اندازش مزید نعمت، حرفش که فرو می رود مدحیات است و چون برمی آید مفرح ذات پس بر حرفش دو نعمت است و بر حرفش نگرانی واجب. از دست و زبان که برآید که از عمده شکرش به درآید؟

بنده جان که ز تقصیر خویش عذر به درگاه خدای آورد و ز سزاوار خداوندیش کس تو آنکه که بجای آورد

بر خود لازم می دانم که از بهی نزد کوارانی که در طول دوران تحصیل مریادی نموده اند، پاسکنداری بنام:

پدر و مادر عزیزم، که بهواره پشتیمان من بوده و با کرمی های خود راه تحصیل را برای من بهوار و وسیع گرداند.

و به سر مهربانم، به پاس قلبی آکنده از عشق که محیطی سرشار از سلامت، امنیت، آرامش و آسایش را برایم فراهم آورده است و در تمام مراحل این پیمان نامه در کنار من حضور داشته اند.

از اساتید و اساتیدم جناب آقای دکتر رفیعی به خاطر زحمتون شکر می کنم.

ممنون و پاسکندار از بهکامی های عزیز و دوستان شیرین محترم که شاید نشان در این فرصت از قلم افتاده است ولی در پیشرو این پژوهش یاری ام داده اند، از سیم قلب پاسکندارم و برایشان بهترین آرزوها دارم.

و در پیمان امیدوارم رسالهی حاضر کام کو کجایی باشد و پیشرو ارتقای کشور عزیزان.

## چکیده

هدف اصلی این تحقیق مطالعه واکنش‌های شیمیایی همراه با انتقال الکترون آدرنالین، نورآدرنالین و سروتونین با بهره‌گیری از روش‌های ولتامتری در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای است.

ابتدا اکسایش الکتروشیمیایی آدرنالین و نورآدرنالین در سرعت‌های روبش مختلف و در مقادیر مختلف pH با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌خوبی نشان داده‌اند که محصول فرآیند اکسایش این ترکیبات (مشتقات مربوط به ارتوکینون) در واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی شرکت می‌کند. محصول واکنش حلقه‌زایی مشتقی از کتکول است که در آن گروه الکترون‌دهنده نیتروژن به کربن حلقه بنزنی متصل می‌شود و به آسانی در پتانسیل‌های کم‌تر نسبت به کتکول‌آمین‌های اولیه، به ارتوکینون مربوطه اکسید می‌شود. نتایج حاصل از مشاهدات و بررسی آزمون‌های تشخیصی مکانیسم‌های مختلف، نشان داده است که اکسایش این ترکیبات از الگوی مکانیسم ECE تبعیت می‌کند. هم‌چنین ملاحظه شد که ارتفاع پیک‌های جریان کاتدی متعلق به این دو ترکیب در محیط‌های با مقادیر مختلف pH، کاملاً متفاوت می‌باشد. این پدیده می‌تواند ناشی از سرعت متفاوت واکنش حلقه‌زایی محصولات فرآیند اکسایش این دو ترکیب باشد. این تفاوت در سرعت حلقه‌زایی منجر به واکنش‌پذیری بیشتر آدرنالین نسبت به نورآدرنالین در شرایط کاملاً مشابه و در نتیجه ایجاد اختلاف ارتفاع پیک‌های  $C_1$  و  $C_2$  در آدرنالین و نورآدرنالین می‌شود که این اختلاف ارتفاع امکان اندازه‌گیری هم‌زمان این دو ترکیب را فراهم می‌کند. در مقادیر pH 4 تا 5 و در مقیاس‌های زمانی کوتاه ولتامتری، بیشترین اختلاف واکنش‌پذیری مشاهده شد به‌طوری‌که واکنش شیمیایی آدرنالین به‌طور کامل انجام می‌شود و پیشرفت واکنش نورآدرنالین قابل صرفه‌نظر است. به‌منظور

توجیه و تفسیر تفاوت سرعت واکنش حلقه‌زایی در این دو ترکیب با بهره‌گیری از نظریه تابعیت چگالی (DFT) مولکول‌های مذکور مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی ساختار الکترونی محصول فرآیند اکسایش این دو ترکیب نشان داد که گروه متیل متصل به گروه آمینی در آدرنالین سبب بهبود قابل ملاحظه در فعالیت هسته‌دوستی نسبت به نورآدرنالین می‌شود. بر اساس داده‌های به دست آمده از مطالعات ولتامتری بدون استفاده از هرگونه اصلاح شیمیایی و الکتروشیمیایی سطح الکتروود، روشی برای اندازه‌گیری انتخابی آدرنالین در حضور سایر کتکول‌آمین‌ها معرفی شده است. با مشاهده تفاوت رفتاری این دو ترکیب در پیک‌های کاتدی با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای، به منظور بهبود حد تشخیص روش و کاهش جریان خازنی و رسم منحنی کالیبراسیون از روش ولتامتری پالس تفاضلی استفاده شد. بر اساس نتایج حاصل از ولتامتری چرخه‌ای، ولتامتری پالس تفاضلی و محاسبات کوانتومی، همان‌طور که انتظار داشتیم وجود گروه متیل در آدرنالین و خاصیت الکترون‌دهندگی آن موجب افزایش سرعت واکنش شیمیایی درون مولکولی آدرنالین و واکنش‌پذیری بیشتر آن نسبت به نورآدرنالین و سایر کتکول‌آمین‌ها می‌شود و دارا بودن این ویژگی برای آدرنالین منجر به پاسخ کاملاً انتخابی آن می‌شود. در بخش دیگر این تحقیق رفتار الکتروشیمیایی سروتونین و مکانیسم اکسیداسیون آن در سرعت‌های روبش مختلف و مقادیر مختلف pH با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج به‌خوبی نشان دهنده وجود مکانیسم ECEC است که محصول واکنش شیمیایی اول در پتانسیل مثبت‌تری نسبت به ترکیب اولیه اکسید می‌شود و محصول اکسایش آن کاملاً ناپایدار است و در واکنش‌های شیمیایی متفاوتی شرکت می‌کند.

صفحه	.....	فهرست مطالب.....
۱	.....	<b>فصل اول: مقدمه.....</b>
۱	.....	۱-۱ سیستم عصبی.....
۲	.....	۱-۱-۱ انواع انتقال دهنده‌های عصبی.....
۲	.....	۲-۱-۱ مکانیسم انتقال پیام عصبی در فضای سیناپسی.....
۳	.....	۲-۱ کتکول آمین‌ها.....
۴	.....	۳-۱ کتکول.....
۵	.....	۴-۱ نقش بیولوژیکی کتکول آمین‌ها در بدن.....
۶	.....	۱-۴-۱ نورآدرنالین.....
۶	.....	۲-۴-۱ آدرنالین.....
۷	.....	۳-۴-۱ سنتز آدرنالین و نورآدرنالین.....
۸	.....	۴-۴-۱ تأثیر کاهش یا افزایش نورآدرنالین بر عملکرد بدن.....
۸	.....	۵-۴-۱ تأثیر کاهش یا افزایش آدرنالین بر عملکرد بدن.....
۹	.....	۵-۱ الکتروشیمی تجزیه‌ای عصبی.....
۹	.....	۶-۱ مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه الکتروشیمیایی کتکول آمین‌ها.....
۱۰	.....	۷-۱ الکتروشیمی کتکول.....
۱۲	.....	۸-۱ واکنش‌های شیمیایی همراه با واکنش انتقال الکترون.....
۱۳	.....	۱-۸-۱ مکانیسم ECE.....
۱۹	.....	۹-۱ اثر pH.....
۲۸	.....	۱۰-۱ سروتونین.....
۲۹	.....	۱-۱۰-۱ تأثیر کاهش یا افزایش مقادیر سروتونین بر عملکرد بدن.....
۲۹	.....	۲-۱۰-۱ سنتز سروتونین.....
۳۳	.....	<b>فصل دوم: بخش تجربی.....</b>
۳۳	.....	۱-۲ مواد آزمایشگاهی.....
۳۵	.....	۲-۲ آماده‌سازی محلول‌های مادر.....
۳۵	.....	۱-۲-۲ دستور کار برای ساخت محلول مادر با pH= ۷.....
۳۵	.....	۲-۲-۲ دستور کار برای ساخت محلول مادر با pH= ۴/۷۵.....
۳۵	.....	۳-۲-۲ دستور کار برای ساخت محلول مادر با pH= ۲/۷۵.....

۳۶	.....۳-۲ آماده‌سازی محلول جهت بررسی ولتامتری چرخه‌ای و پالس تفاضلی.....
۳۶	.....۴-۲ بررسی‌های ولتامتری چرخه‌ای.....
۳۷	.....۱-۴-۲ اکسیژن‌زدایی ترکیبات آدرنالین و نورآدرنالین و سروتونین.....
۳۷	.....۲-۴-۲ تعیین رفتار الکتروشیمیایی آدرنالین و نورآدرنالین و سروتونین با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۳۸	.....۳-۴-۲ بررسی اثر سرعت روبش پتانسیل بر رفتار الکتروشیمیایی آدرنالین و نورآدرنالین و سروتونین با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۳۸	.....۵-۲ نحوه اعمال پتانسیل در محلول‌های بافر مختلف.....
۳۹	.....۶-۲ بررسی‌های ولتامتری پالس تفاضلی.....
۳۹	.....۱-۶-۲ بهینه‌سازی پارامترهای دستگاه ولتامتری پالس تفاضلی.....
۴۰	.....۲-۶-۲ آماده‌سازی محلول جهت تعیین بهینه‌سازی پارامترهای ولتامتری پالس تفاضلی.....
۴۰	.....۷-۲ آماده‌سازی محلول‌های کالیبراسیون و بررسی ولتامتری پالس تفاضلی.....
۴۰	.....۱-۷-۲ محلول‌های کالیبراسیون آدرنالین.....
۴۰	.....۲-۷-۲ محلول‌های کالیبراسیون نورآدرنالین.....
۴۱	.....۳-۷-۲ محلول‌های کالیبراسیون آدرنالین و نورآدرنالین در حضور هم.....
۴۱	.....۸-۲ روش کار برای مطالعه اثر مزاحمت.....
۴۲	..... <b>فصل سوم: بررسی و نتیجه‌گیری</b> .....
۴۲	.....۱-۳ بررسی اکسیداسیون الکتروشیمیایی آدرنالین با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۴۳	.....۲-۳ بررسی تأثیر سرعت روبش پتانسیل بر روی واکنش‌پذیری گونه آدرنالین.....
۴۷	.....۳-۳ بررسی تأثیر pH بر رفتار الکتروشیمیایی آدرنالین.....
۴۸	.....۴-۳ بررسی اکسیداسیون الکتروشیمیایی نورآدرنالین با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۴۹	.....۵-۳ بررسی تأثیر سرعت روبش بر روی واکنش‌پذیری گونه نورآدرنالین.....
۵۳	.....۶-۳ بررسی تأثیر pH بر رفتار الکتروشیمیایی نورآدرنالین.....
۵۴	.....۷-۳ بهینه‌سازی مقدار pH محیط واکنش با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۵۸	.....۸-۳ بررسی نظری تفاوت سرعت حلقه‌زایی.....
۶۱	.....۹-۳ مقایسه اکسیداسیون الکتروشیمیایی کتکول‌آمین‌های دیگر با آدرنالین و نورآدرنالین.....
۶۳	.....۱-۹-۳ بررسی تأثیر سرعت روبش پتانسیل بر روی واکنش‌پذیری دوپامین.....
۶۳	.....۲-۹-۳ بررسی تأثیر سرعت روبش پتانسیل بر روی واکنش‌پذیری لوودوپا و متیل‌دوپا.....
۶۳	.....۳-۹-۳ بررسی اثر pH بر روی رفتار الکتروشیمیایی متیل‌دوپا.....

۶۵	.....۱۰-۳ بهینه‌سازی مقدار pH محیط واکنش با استفاده از ولتامتری پالس تفاضلی.....
۶۷	.....۱۱-۳ اثر پارامترهای دستگاهی DPV.....
۶۸	.....۱۲-۳ بهینه‌سازی پارامترهای دستگاهی .....DPV
۶۸	.....۱-۱۲-۳ زمان اکسایش.....
۶۹	.....۲-۱۲-۳ دامنه‌ی پالس.....
۷۰	.....۳-۱۲-۳ پله‌ی پتانسیل.....
۷۱	.....۴-۱۲-۳ پهنای پالس.....
۷۳	.....۱۳-۳ اندازه‌گیری آدرنالین و نورآدرنالین در حضور یکدیگر.....
۷۵	.....۱۴-۳ مطالعه مزاحمت‌ها.....
۷۶	.....۱۵-۳ بررسی اکسیداسیون الکتروشیمیایی سروتونین با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای.....
۷۷	.....۱-۱۵-۳ بررسی اثر سرعت روبش پتانسیل بر روی رفتار الکتروشیمیایی سروتونین.....
۷۸	.....۲-۱۵-۳ بررسی تأثیر pH بر رفتار الکتروشیمیایی سروتونین.....
۸۱	.....نتیجه‌گیری.....
۸۳	.....واژه‌نامه انگلیسی به فارسی.....



فهرست اشکال.....	صفحه
شکل ۱-۱: انواع انتقال دهنده‌های عصبی و نمونه‌هایی از هریک.....	۲
شکل ۲-۱: ساختار شیمیایی (a) دوپامین، (b) آدرنالین، (c) آدرنالین.....	۴
شکل ۳-۱: مراحل سنتز نورآدرنالین و آدرنالین.....	۷
شکل ۴-۱: ولتاموگرام چرخه‌ای ۱ میلی‌مولار کتکول در محلول بافر استات.....	۱۱
شکل ۵-۱: فرآیند اکسیداسیون/احیای کتکول.....	۱۱
شکل ۶-۱: فرآیند اکسایش کتکول در حضور گونه نوکلئوفیل.....	۱۲
شکل ۷-۱: ولتاموگرام چرخه‌ای احیا پارانیتروزوفنول در محلول بافری استات در الکتروود قطره جیوه.....	۱۴
شکل ۸-۱: وابستگی نظری $n_{app}$ به $\log v$ به دست آمده از $I_p$ منحنی برای $k=10s^{-1}$ .....	۱۴
شکل ۹-۱: واکنش اکسایش کتکول در حضور دی‌اتیل‌آمین.....	۱۵
شکل ۱۰-۱: ولتاموگرام چرخه‌ای اکسایش کتکول در حضور آمین نوع دوم.....	۱۶
شکل ۱۱-۱: مراحل اکسایش دوپامین.....	۱۷
شکل ۱۲-۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای دوپامین در سرعت‌های روبش مختلف. سرعت روبش از a به e افزایش می‌یابد.....	۱۸
شکل ۱۳-۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای دوپامین در مقادیر مختلف pH. مقدار pH از a به h افزایش می‌یابد.....	۲۰
شکل ۱۴-۱: مکانیسم اکسیداسیون الکتروشیمیایی دوپامین (۱)، لوودوپا (۲)، متیل دوپا (۳).....	۲۰
شکل ۱۵-۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای (a) یک میلی‌مولار لوودوپا و (b) یک میلی‌مولار متیل دوپا در مقادیر مختلف pH. مقدار pH از افزایش از a به e افزایش می‌یابد.....	۲۱
شکل ۱۶-۱: مکانیسم اکسیداسیون الکتروشیمیایی لوودوپا (۲) و متیل دوپا.....	۲۲
شکل ۱۷-۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای نورآدرنالین (NE)، پاراکتامول (AC) و فولیک اسید (FA) با استفاده از الکتروود اصلاح شده (a) و الکتروود عریان (b) در $pH=7$ .....	۲۴
شکل ۱۸-۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای یک مخلوط شامل یک میلی‌مولار از نورآدرنالین (NE)، پاراکتامول (AC) و فولیک اسید (FA) در حضور الکتروود اصلاح شده (a) و الکتروود عریان (b) در $pH=7$ .....	۲۵
شکل ۱۹-۱: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مخلوط نورآدرنالین (NE)، پاراکتامول (AC) و فولیک اسید (FA) در غلظت‌های مختلف در حضور الکتروود اصلاح شده در $pH=7$ .....	۲۵
شکل ۲۰-۱: فرآیند اکسایش آدرنالین.....	۲۶
شکل ۲۱-۱: ولتاموگرام چرخه‌ای محلول ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین و ۰/۵ مولار هیدروکلریک‌اسید در حضور الکتروود فیلم	

- ۲۶ ..... الماس آلیبده شده با بور در سرعت‌های روبش مختلف. از  $a$  به  $m$  سرعت روبش افزایش می‌یابد.
- ۲۷ ..... شکل ۱-۲۲: اثر برخی از ترکیبات مزاحم بر روی پاسخ جریان آدرنالین در نسبت‌های مختلف غلظت.
- ۲۹ ..... شکل ۱-۲۳: ساختار شیمیایی سروتونین.
- ۳۰ ..... شکل ۱-۲۴: مراحل سنتز آنزیمی سروتونین.
- ۳۱ ..... شکل ۱-۲۵: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای الکتروکربن شیشه اصلاح شده با نانولوله‌های کربنی چند دیواره  $\text{Nafion}/\text{Ni}(\text{OH})_2$  در pH های مختلف (۸-۴) در حضور ۱۰ میکرومولار دوپامین و سروتونین.
- ۴۲ ..... شکل ۳-۱: ولتاموگرام چرخه‌ای مربوط به محلول یک میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  و سرعت روبش ۹۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه در سطح الکتروکربن شیشه‌ای ساده.
- ۴۳ ..... شکل ۳-۲: ولتاموگرام چرخه‌ای گونه یک میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  و سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۴۵ ..... شکل ۳-۳: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای مربوط به محلول یک میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  با سرعت‌های روبش (a) ۹، (b) ۳۶، (c) ۱۰۰، (d) ۲۲۵، (e) ۴۸۴، (f) ۹۰۰.
- ۴۶ ..... شکل ۳-۴: ولتاموگرام چرخه‌ای نرمال شده‌ی گونه یک میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  در سرعت روبش (a) ۱۰۰، (b) ۹۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۴۶ ..... شکل ۳-۵: مکانیسم اکسیداسیون آدرنالین بر اساس مکانیسم ECE.
- ۴۷ ..... شکل ۳-۶: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار آدرنالین در مقادیر  $\text{pH}$  (a) ۲/۷۵، (b) ۵/۷۵، (c) ۷ در سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۴۸ ..... شکل ۳-۷: ولتاموگرام چرخه‌ای مربوط به محلول یک میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  و سرعت روبش ۹۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۴۹ ..... شکل ۳-۸: ولتاموگرام چرخه‌ای گونه یک میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/75$  و سرعت روبش ۹ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۵۰ ..... شکل ۳-۹: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای مربوط به محلول یک میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 7$  با سرعت‌های روبش (a) ۹، (b) ۳۶، (c) ۱۰۰، (d) ۲۲۵، (e) ۴۸۴، (f) ۹۰۰.
- ۵۱ ..... شکل ۳-۱۰: ولتاموگرام چرخه‌ای نرمال شده‌ی گونه یک میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 7$  در سرعت روبش (a) ۳۶، (b) ۲۲۵ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۵۲ ..... شکل ۳-۱۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 5/75$  در سرعت روبش ۳۶ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۵۲ ..... شکل ۳-۱۲: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 5/75$  در سرعت روبش ۴۸۴ میلی‌ولت بر ثانیه.
- ۵۳ ..... شکل ۳-۱۳: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار نورآدرنالین در مقادیر  $\text{pH}$  (a) ۴/۷۵، (b) ۵/۷۵، (c) ۷ در سرعت روبش ۳۶ میلی‌ولت بر ثانیه.

۵۵	شکل ۳-۱۴: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=7$ در سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۵۶	شکل ۳-۱۵: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=5/75$ در سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۵۷	شکل ۳-۱۶: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/75$ در سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۵۷	شکل ۳-۱۷: ولتاموگرام مربوط به مخلوط ۰/۵ میلی‌مولار آدرنالین و ۰/۵ میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/75$ در سرعت روبش ۴۸۴ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۵۸	شکل ۳-۱۸: محصولات فرایند اکسیداسیون (a) نورآدرنالین (b) آدرنالین.....
۵۹	شکل ۳-۱۹: چگالی توزیع الکترونی اوربیتال‌های الکترونی HOMO، HOMO-1 و LUMO متعلق به محصول اکسایش آدرنالین و نورآدرنالین.....
۶۰	شکل ۳-۲۰: توزیع انرژی ترازهای الکترونی آدرنالین و نورآدرنالین.....
۶۲	شکل ۳-۲۱: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای مربوط به محلول یک میلی‌مولار (A) دوپامین (B) لوودوپا (C) متیل دوپا در محلول بافر فسفات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=7$ با سرعت روبش (a) ۵۰، (b) ۱۰۰، (c) ۲۰۰، (d) ۴۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۶۳	شکل ۳-۲۲: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی‌مولار متیل دوپا در مقادیر $\text{pH}$ (a) ۵، (b) ۶، (c) ۷ در سرعت روبش ۲۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۶۵	شکل ۳-۲۳: ولتاموگرام پالس تفاضلی مربوط به محلول ۰/۱ میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/75$ .....
۶۶	شکل ۳-۲۴: ولتاموگرام پالس تفاضلی مربوط به محلول ۰/۱ میلی‌مولار (a) آدرنالین (b) نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/25$ .....
۶۷	شکل ۳-۲۵: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای ثبت شده مربوط به (a) یک میلی‌مولار آدرنالین (b) یک میلی‌مولار نورآدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{PH}=4/25$ با سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه.....
۶۸	شکل ۳-۲۶: نحوه اعمال پتانسیل در ولتامتری پالس تفاضلی و معرفی پارامترهای مربوط به آن.....
۶۹	شکل ۳-۲۷: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مربوط به ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/25$ در مدت زمان اکسایش مختلف (a) ۱۰، (b) ۲۰، (c) ۳۰ ثانیه.....
۷۰	شکل ۳-۲۸: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مربوط به ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات با $\text{pH}=4/25$ در دامنه‌های (a) ۵، (b) ۱۰، (c) ۲۰، (d) ۵۰ میلی‌ولت.....
۷۰	شکل ۳-۲۹: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مربوط به ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با $\text{pH}=4/25$ در پله‌های پتانسیلی مختلف (a) ۲، (b) ۵، (c) ۱۰، میلی‌ولت.....
۷۱	شکل ۳-۳۰: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مربوط به ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین در محلول بافر استات با $\text{pH}=4/25$ در پهنا پالس مختلف (a) ۰/۱، (b) ۰/۲ ثانیه.....

- شکل ۳-۳۱: ولتاموگرام‌های پالس تفاضلی مربوط به محلول ۰/۱ میلی‌مولار آدرنالین و یک میلی‌مولار نورآدرنالین در حضور هم در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/25$ ..... ۷۳
- شکل ۳-۳۲: منحنی‌های کالیبراسیون مربوط به (a) آدرنالین در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲، ۵، ۱۰، ۲۰ میکرومولار و (b) مربوط به نورآدرنالین در غلظت‌های ۱، ۲، ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ میکرومولار در محلول بافر استات ۰/۱۵ مولار با  $\text{pH} = 4/25$ ..... ۷۴
- شکل ۳-۳۳: ولتاموگرام چرخه‌ای گونه یک‌دهم میلی‌مولار سروتونین در محلول بافر با  $\text{pH} = 1$  و سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه..... ۷۶
- شکل ۳-۳۴: ولتاموگرام چرخه‌ای گونه یک‌دهم میلی‌مولار سروتونین در محلول بافر با  $\text{pH} = 1$  و سرعت روبش (a) ۹ (b) ۳۶ (c) ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه..... ۷۷
- شکل ۳-۳۵: ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک‌دهم میلی‌مولار سروتونین در مقادیر (a)  $\text{pH} = 1$ ، (b) ۵/۷۵، در سرعت روبش ۱۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه..... ۷۸
- شکل ۳-۳۶: مکانیسم اکسیداسیون سروتونین..... ۷۹

فهرست جداول.....	صفحه
جدول ۱-۲: نمک‌ها و مواد جامد به‌کار گرفته شده.....	۳۳
جدول ۲-۲: حلال‌ها و مواد مایع به‌کار رفته.....	۳۴
جدول ۲-۳: دستگاه‌های استفاده شده.....	۳۴
جدول ۲-۴: محلول‌های مادر به‌کار گرفته شده.....	۳۶
جدول ۲-۵: محدوده پتانسیلی در مقادیر مختلف pH.....	۳۸
جدول ۲-۶: محدوده تغییر پارامترهای DPV.....	۳۹
جدول ۳-۱: مقادیر بهینه شده پارامترهای روش ولتامتری پالس تفاضلی.....	۷۲
جدول ۳-۲: حد تحمل گونه آدرنالین در حضور کتکول‌آمین‌های دیگر.....	۷۵

# فصل اول

## مقدمه

### ۱-۱ سیستم عصبی

سیستم عصبی<sup>۱</sup> انسان به ابزاری برای حس کردن، درک کردن، فهمیدن و پاسخ به تغییرات پیوسته در بدن و محیط خارجی مجهز است و همچنین به ما اجازه می‌دهد که نه تنها اطلاعات حسی را تفسیر کنیم، بلکه منطقی فکر کردن، تصور کردن، یاد گرفتن و احساس‌ها را نیز تجربه کنیم. سلول عصبی<sup>۲</sup>، واحد سازنده دستگاه عصبی است. سلول‌های سیستم عصبی، نورون<sup>۳</sup> نامیده می‌شوند. مطالعات داروشناس آلمانی، اتو لوئی<sup>۴</sup>، در سال ۱۹۲۱ نشان داد که نورون‌ها از طریق آزادسازی مواد شیمیایی که معروف به انتقال دهنده‌های عصبی<sup>۵</sup> هستند با هم ارتباط برقرار می‌کنند [۱].

انتقال دهنده‌های عصبی، انواعی از هورمون‌ها<sup>۶</sup> در مغز هستند که اطلاعات را از یک نورون به نورون دیگر انتقال می‌دهند [۲]. این مواد توسط آمینواسیدها<sup>۷</sup> ساخته می‌شوند. انتقال دهنده‌های عصبی، بیشتر عملکردهای بدن، شامل حرکت، پاسخ‌های عاطفی و توانایی‌های فیزیکی و تجربه لذت و درد را کنترل می‌کنند. روش‌های مختلفی برای طبقه‌بندی انتقال دهنده‌های عصبی وجود دارد. طبقه‌بندی آن‌ها به آمینواسیدها، پپتیدها<sup>۸</sup> و مونوآمین‌ها<sup>۹</sup> برای برخی اهداف کافی است.

---

<sup>1</sup> Nervous System

<sup>2</sup> Nerve Cell

<sup>3</sup> Neuron

<sup>4</sup> Otto Loewi

<sup>5</sup> Neurotransmitter

<sup>6</sup> Hormone

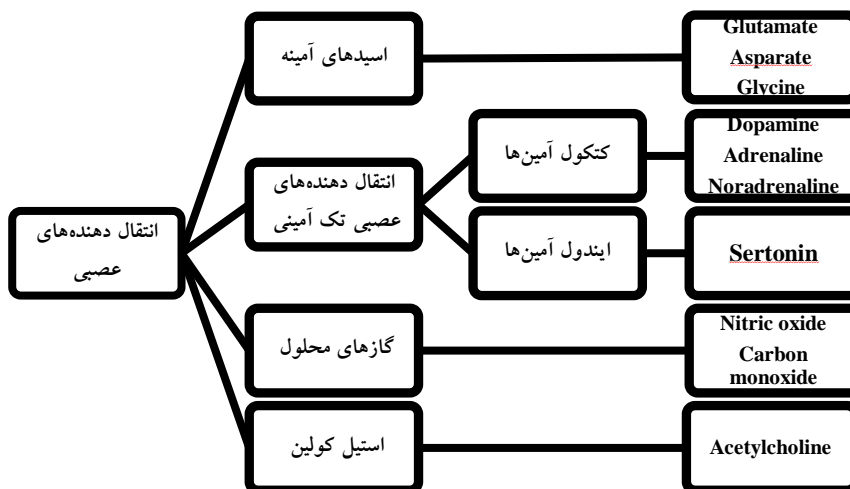
<sup>7</sup> Amino Acid

<sup>8</sup> Peptide

<sup>9</sup> Monoamine

## ۱-۱-۱ انواع انتقال دهنده‌های عصبی

انواع انتقال دهنده‌های عصبی به همراه نمونه‌هایی از هر نوع در شکل ۱-۱ ارائه شده است.



شکل ۱-۱: انواع انتقال دهنده‌های عصبی و نمونه‌هایی از هر یک.

به منظور دریافت دانش بیشتر درباره عملکرد انتقال دهنده‌های عصبی، باید به مکانیسم عمل آن‌ها پی برد. ابتدا به بیان یک مثال ساده، برای درک بهتر این مکانیسم و سپس به شرح جزئیات پرداخته می‌شود. یک شوک عصبی، که یک سیگنال الکتریکی<sup>۱</sup> است، در امتداد مسیر عصبی حرکت می‌کند تا اینکه به نقطه هدف می‌رسد. پس از رسیدن به سلول هدف، سیگنال الکتریکی به سیگنال شیمیایی<sup>۲</sup> تبدیل می‌شود. ناحیه‌ای که این تبدیل انجام می‌شود، سیناپس نامیده می‌شود. سیگنال شیمیایی، همان انتقال دهنده عصبی است. شوک عصبی پس از رسیدن به نورون دیگر به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌شود [۳].

### ۲-۱-۱ مکانیسم انتقال پیام عصبی در فضای سیناپسی

در یک سیناپس<sup>۳</sup>، نورون انتقال دهنده پیام عصبی، سلول پیش سیناپسی<sup>۴</sup> و نورون دریافت کننده، سلول پس سیناپسی<sup>۵</sup> نامیده می‌شود. انتقال دهنده‌های عصبی، به وسیله‌ی نورون‌ها تولید و درون ریزکیسه‌هایی به نام وزیکول<sup>۶</sup> ذخیره می‌شوند. وقتی که جریان عصبی به پایانه آکسونی نورون پیش سیناپسی می‌رسد،

<sup>1</sup> Electrical Signal

<sup>2</sup> Chemical Signal

<sup>3</sup> Synapse

<sup>4</sup> Presynaptic Neuron

<sup>5</sup> Postsynaptic Neuron

<sup>6</sup> Vesicle

وزیکول‌های محتوی انتقال دهنده‌های عصبی با غشای سلول<sup>۱</sup> آمیخته می‌شوند و مولکول‌های انتقال دهنده درون فضای سیناپسی آزاد و به گیرنده موجود در غشاء نورون پس سیناپسی متصل و سبب تغییر پتانسیل الکتریکی آن می‌شوند. این تغییر، ممکن است در جهت فعال کردن یا مهار کردن نورون پس سیناپسی عمل کند.

میزان انتقال دهنده‌های عصبی در فضای سیناپسی و میزان حساسیت گیرنده‌های نورون‌های پس سیناپسی، مقدار تأثیرگذاری انتقال دهنده‌های عصبی بر نورون‌های پس سیناپسی را مشخص می‌کند. در واقع تنها عمل مستقیم انتقال دهنده‌های عصبی، فعال کردن یک یا چند نوع گیرنده عصبی است. بنابراین، کیفیت تأثیر پذیری سلول پس سیناپسی کاملاً به خصوصیات شیمیایی گیرنده‌هایی که با انتقال دهنده برهم‌کنش می‌کنند، بستگی دارد.

بیشتر انتقال دهنده‌های عصبی شناخته شده که نقش مهمی نیز در تنظیم خلق و خوی موجودات زنده دارند، آدرنالین<sup>۲</sup>، نورآدرنالین<sup>۳</sup>، دوپامین<sup>۴</sup>، سروتونین<sup>۵</sup> و استیل کولین<sup>۶</sup> هستند. براساس تقسیم بندی انتقال دهنده‌های عصبی، ترکیباتی هم‌چون دوپامین، آدرنالین و نورآدرنالین از نظر شیمیایی متعلق به دسته کتکول آمین‌ها<sup>۷</sup> هستند که از جمله انتقال دهنده‌های عصبی مهم در بدن هستند [۴].

## ۲-۱ کتکول آمین‌ها

کتکول آمین‌ها ترکیباتی شامل یک گروه کتکولی<sup>۸</sup> ارتو و یک گروه آمینی روی یک زنجیره دو کربنی متا یا پارا<sup>۹</sup> نسبت به گروه هیدورکسیل فنولی<sup>۱۰</sup> هستند [۵]. از جمله این ترکیبات، می‌توان به دوپامین، متیل دوپا<sup>۱۱</sup>، دوپا<sup>۱۱</sup>، دوپا<sup>۱۲</sup>، آدرنالین و نورآدرنالین اشاره کرد. ساختار برخی از کتکول آمین‌ها در شکل ۱-۲ آورده شده است.

---

<sup>1</sup> Cell Membrane

<sup>2</sup> Adrenaline

<sup>3</sup> Noradrenaline

<sup>4</sup> Dopamine

<sup>5</sup> Serotonin

<sup>6</sup> Acetylcholine

<sup>7</sup> Catecholamine

<sup>8</sup> Catechol

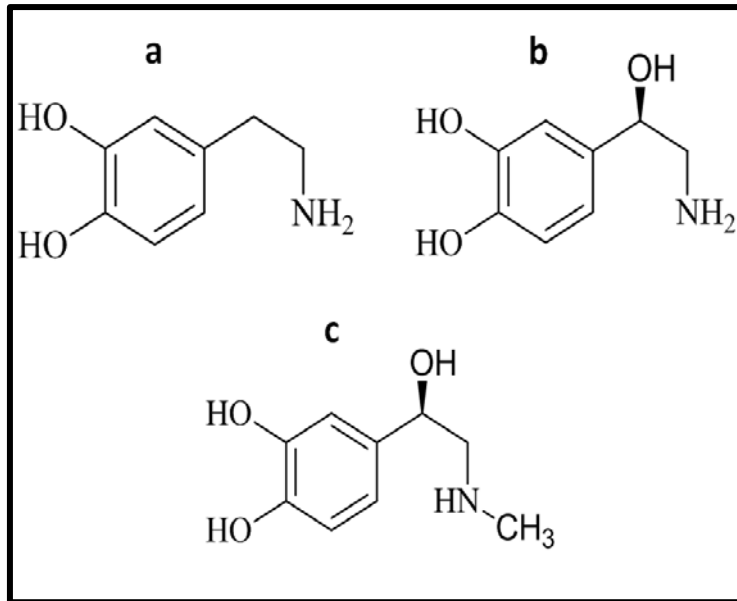
<sup>9</sup> Para

<sup>10</sup> Phenol

<sup>11</sup> Methyl dopa

<sup>12</sup> Dopa





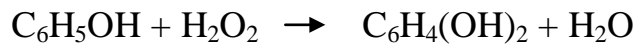
شکل ۲-۱: ساختار شیمیایی (a) دوپامین، (b) نورآدرنالین، (c) آدرنالین.

همان طور که در شکل ۲-۱ مشاهده می شود، واحد مشترک در کتکول آمین ها، گروه کتکول می باشد. از این رو به نظر می رسد که بخشی از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مشترک این ترکیبات مربوط به گروه کتکول باشد. در ادامه به بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی گروه کتکول پرداخته می شود.

### ۳-۱ کتکول

کتکول به عنوان پیروکتکول<sup>۱</sup> یا ۱،۲-دی هیدروکسی بنزن<sup>۲</sup> نیز شناخته می شود. این ترکیب ایزومر<sup>۳</sup> ارتوبنزو-دی اول<sup>۴</sup> است. این ترکیب در طبیعت به مقدار بسیار کم موجود است و سالانه حدود ۲۰ هزار تن تولید می شود و عمدتاً به عنوان یک پیش ماده برای تولید آفت کش ها، طعم دهنده ها و مواد خوشبو کننده است. کتکول دارای کریستال های سفید است که خیلی سریع در آب حل می شود. کتکول برای اولین بار در سال ۱۸۳۹ توسط رینسچ<sup>۵</sup> از تقطیر کاتچین<sup>۶</sup> به دست آمد. کاتچین در اثر حرارت بالاتر از نقطه تجزیه ای آن تبدیل به پیروکتکول می شود. کتکول به صورت آزاد و به طور طبیعی در تار چوب راش و در ادرار اسب ها و انسان ها تشخیص داده شده است. کتکول به صورت صنعتی از هیدروکسیلاسیون فنول با استفاده از پراکسید هیدروژن تولید می شود.

<sup>۱</sup> Pyrocatechol  
<sup>۲</sup> 1,2-dihydroxybenzene  
<sup>۳</sup> Isomer  
<sup>۴</sup> Benzenediol  
<sup>۵</sup> Reinsch  
<sup>۶</sup> Catechin



پیش از این کتکول از هیدرولیز ۲- کلروفنول<sup>۱</sup> در محلول‌های گرم آبی دارای هیدروکسیدهای فلزات قلیایی تولید می‌شد. مقادیر کوچکی از کتکول به طور طبیعی در میوه‌ها و سبزیجات، همراه با آنزیم پلی فنول اکسیداز<sup>۲</sup> وجود دارد. پس از مخلوط کردن آنزیم با سوسترا و قرار گرفتن در معرض اکسیژن (به عنوان مثال در سیب زمینی یا سیب برش داده شده) کتکول بی رنگ، اکسید رنگدانه ملانوئید<sup>۳</sup> قرمز مایل به قهوه‌ای را تولید می‌کند. این آنزیم با استفاده کردن از اسیدی مانند آبلیمو غیرفعال می‌شود و در هوای خنک کارایی آن کم می‌شود. حذف اکسیژن نیز مانع واکنش قهوه‌ای شدن می‌شود. گفته می‌شود کتکول خاصیت ضد میکروبی<sup>۴</sup> دارد که باعث می‌شود فساد میوه‌های زخمی و سایر قسمت‌های گیاه کند شود.

اوروشیول‌ها<sup>۵</sup> که از ترکیبات طبیعی آلی موجود هستند دارای ساختار اسکلت کتکولی هستند. اوروشیول‌ها سموم تحریک کننده‌ی پوست هستند که در گیاهان مثل پیچک سمی یافت می‌شود.

حدود ۵۰ درصد از کتکول مصنوعی در تولید آفت‌کش‌ها مصرف می‌شود و باقی‌مانده به عنوان یک پیش ماده خوب در تولید مواد شیمیایی مانند عطر و دارو استفاده می‌شود. از این‌رو از آن به عنوان یک بلوک مهم ساختمانی در سنتز مواد یاد می‌شود. سنتز چندین طعم‌دهنده و خوشبوکننده صنعتی از کتکول شروع می‌شود. از کتکول به عنوان ماده ظهور عکس در عکاسی سیاه و سفید استفاده می‌شود اما به جز برخی از کاربردهای خاص، استفاده از آن تا همین اواخر خیلی کم بود. با این حال امروزه کتکول از محبوبیت گسترده‌ای در میان عکاسان فیلم سیاه و سفید مدرن برخوردار است [۶، ۷].

#### ۱-۴ نقش بیولوژیکی کتکول آمین‌ها در بدن

کتکول آمین‌ها نقش حیاتی و اساسی را در سیستم‌های عصبی موجودات زنده ایفاء می‌کنند. کتکول آمین‌ها از این رو که تأثیرات زیادی بر روی غده‌های درون‌ریز و برون‌ریز بدن که مسئول تولید بسیاری از هورمون‌ها هستند، دارند ترکیباتی شناخته شده و معروف هستند. این ترکیبات می‌توانند به عنوان دارو در

<sup>1</sup> 2-chlorophenol

<sup>2</sup> Enzyme polyphenol oxidase

<sup>3</sup> Melanoid

<sup>4</sup> Antimicrobial

<sup>5</sup> Urushiols

درمان آسم، سکتة قلبی و فشار خون بالا مورد استفاده قرارگیرند. در ادامه به معرفی بیشتر این انتقال دهنده‌های عصبی، و از جمله مهم‌ترین آن‌ها یعنی آدرنالین و نورآدرنالین پرداخته می‌شود.

### ۱-۴-۱ نورآدرنالین

نورآدرنالین یا نوراپی نفرین<sup>۱</sup>، یک کتکول‌آمین با نقش‌های متعدد، از جمله به عنوان یک هورمون و یک انتقال دهنده عصبی می‌باشد. زمانی که به‌عنوان یک هورمون عمل می‌کند، از غده آدرنال<sup>۲</sup> به داخل خون سرازیر می‌شود و زمانی که در سیستم عصبی مرکزی، از نورون‌های نورآدرنرژیک<sup>۳</sup> آزاد می‌شود، به‌عنوان انتقال دهنده عصبی عمل می‌کند. این هورمون و انتقال دهنده عصبی، در مقایسه با دوپامین که از نظر ساختار شیمیایی، بسیار مشابه هستند و بیشتر مسئول هوشیاری می‌باشد، مسئول تمرکز است. اصطلاحات نورآدرنالین (از لاتین) و نوراپی نفرین (از یونانی)، قابل تعویض با یکدیگر هستند، اما نورآدرنالین، نام متعارف و معمولی در اکثر نقاط جهان است. اگرچه، برای جلوگیری از سردرگمی و رسیدن به یکپارچگی، مقالات پزشکی، نوراپی نفرین را به‌عنوان نام مطلوب ترویج داده‌اند. نورآدرنالین، باعث افزایش فشار خون و افزایش ضربان قلب و افزایش سرعت سوخت و ساز بدن، افزایش دما بدن و افزایش جریان خون به عضلات اسکلتی و به دنبال آن افزایش اکسیژن رسانی به مغز می‌شود. فعالیت نورآدرنالین بالا به‌نظر می‌رسد که در ایجاد اضطراب مؤثر است و علاوه بر آن، حجم انتقال نورآدرنالین در مغز در شرایط استرس افزایش می‌یابد [۸].

### ۱-۴-۲ آدرنالین

آدرنالین یا اپی نفرین<sup>۴</sup>، مانند نورآدرنالین، یک کتکول‌آمین با نقش‌های متعدد، از جمله به‌عنوان یک هورمون و یک انتقال دهنده عصبی می‌باشد. زمانی که به‌عنوان یک هورمون عمل می‌کند، از غده آدرنال به داخل خون سرازیر می‌شود و زمانی که در سیستم عصبی مرکزی، از نورون‌های آدرنرژیک<sup>۵</sup> آزاد می‌شود، به‌عنوان انتقال دهنده‌ی عصبی عمل می‌کند [۹، ۱۰]. زمانی که فرد در موقعیت‌های استرس‌زا و یا هیجانی قرار می‌گیرد، غدد فوق کلیه، ماده‌ای به‌نام آدرنالین ترشح می‌کنند. زمانی که آدرنالین، از غدد آدرنال به جریان خون سرازیر می‌شود، ضربان قلب تندتر می‌شود، جریان خون از پوست و روده‌ها به سمت عضلات

<sup>1</sup> Norepinephrine

<sup>2</sup> Adrenal

<sup>3</sup> Noradrenergic

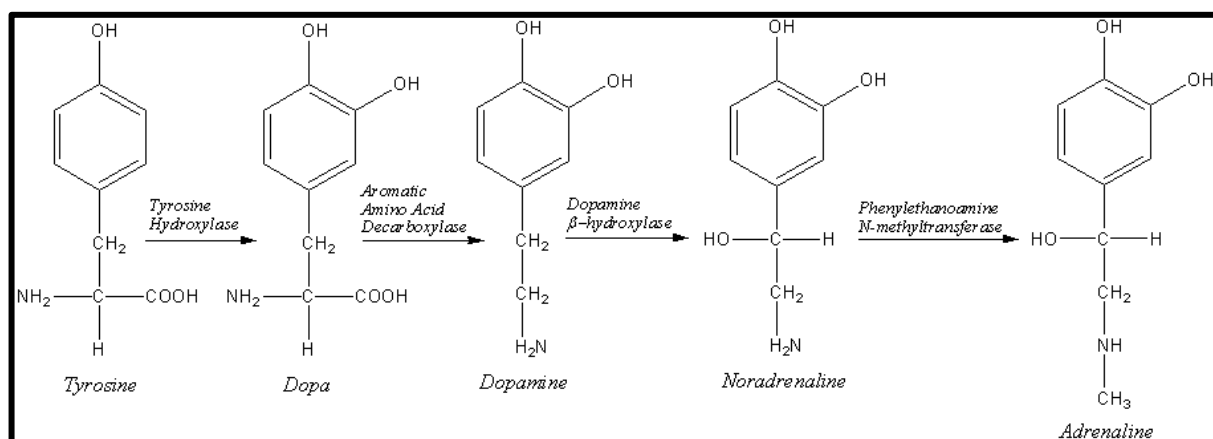
<sup>4</sup> Epinephrine

<sup>5</sup> Adrenergic Neurons

منحرف می‌گردد و عرق بر روی پیشانی و کف دستان ظاهر می‌شود. به عبارت دیگر، بدن برای مقابله آماده می‌شود و این تغییرات بدن را برای مقابله با استرس به وسیله فرآیند سنتیز و گریز<sup>۱</sup> آماده می‌کنند [۱۱]. آدرنالین، تنظیم کننده‌ی توجه، شناخت، انگیزه و تمرکز ذهنی و متابولیسم بدن است.

### ۳-۴-۱ سنتز آدرنالین و نورآدرنالین

شکل ۱-۳ مراحل سنتز زیستی آدرنالین و نورآدرنالین را نشان می‌دهد. سنتز این ترکیبات از اسیدآمینه تیروزین<sup>۲</sup> شروع می‌شود.



شکل ۱-۳: مراحل سنتز نورآدرنالین و آدرنالین [۱۲].

ابتدا تیروزین توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز<sup>۳</sup> به دوپا اکسید می‌شود. سپس دوپا با از دست دادن گروه کربوکسیل به دوپامین تبدیل می‌شود. پس از آن با اکسایش دوپامین، نورآدرنالین سنتز می‌شود و با متیل دار شدن نورآدرنالین، آدرنالین سنتز می‌شود. با توجه به نقش برجسته این دو ماده شیمیایی در عملکرد بدن در ادامه به به‌طور مختصر تأثیر کاهش و افزایش سطح این مواد بر عملکرد بدن ارائه می‌شود [۱۲].

### ۴-۴-۱ تأثیر کاهش یا افزایش نورآدرنالین بر عملکرد بدن

<sup>۱</sup> Fight and light

<sup>۲</sup> Tyrosine

<sup>۳</sup> Hydroxylase