



۲۲۴۷

مرکز اطلاعات بزرگ علمی ایران  
تعمیر مدرن



۱۳۷۹ / ۱۱ / ۲۰

دانشگاه تربیت معلم

دانشکده علوم پایه - گروه زیست‌شناسی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته علوم جانوری  
گرایش فیزیولوژی

عنوان:

بررسی اثرات محیطی و مرکزی نیکوتین و تداخل عمل  
آن با سیستم  $\alpha_1$  آدرنرژیک بر یادگیری احترازی غیر فعال  
در موش صحرائی (RAT) نر

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر شهربانو عریان

استاد مشاور:

94511

جناب آقای دکتر کاظم پریور

نگارش:

حمیرا حاتمی نعمتی

شهریور ۱۳۷۹

۳۳۳۴۷

## تشکر و قدردانی

### بارالها

گر خطا گفتیم اصلاحش تو کن      مصلحی تو، ای تو سلطان سخن  
کیمیاداری      که تبدیلتش کنی      گرچه جوی خون بود نیلتش کنی  
این چنین میناگریها کارتوست      این چنین اکسیرها اسرار توست  
سپاس خداوندی را سزاست که علم را به معرفت زیور داد و اینگونه انسان را اشرف مخلوقات  
قرار داد.

پروردگاری که به قلم و آنچه که می نویسد سوگند یاد می کند و عدم را در زیر امکان به منکر  
وجودی پر اسرار بیاراست و دیدگاه بصیر را ارمغان شناخت، بخشید که هم اوست و همه از  
اوست.

سپاس بیکران آفریدگاری که زیور خرد را بر تن آدمی ارزانی داشته تا حصول به راه شریف  
صواب روا داد.

و اما بعد از سپاس از آن رفیق و یار بندگان ناسپاس، بر مصداق حدیث (من علمنی حرفاً  
فقد سیرنی عبداً) بر خود لازم می دانم که مراتب تشکر و قدردانی خویش را از اساتید محترم  
ابراز دارم، آنان که لحظه های طلایی خویش را سبب سبب به من تقدیم کردند و گلجای سرخ  
ثانیه هایشان را به من ارزانی داشتند و شاید بدون آنها راه به جایی نمی بردم. اینجانب

ابتدا خود را مرهون الطاف و نصایح خردمندانه استاد عزیز، گرامی و ساعی خویش سرکار  
محترم خانم دکتر شهربانو عریان می‌دانم که بر اینجانب منت وافر نهاده و در این پایان نامه  
راهنمایی مرا به عهده گرفتند. و در این مسیر پر نشیب و فراز مرا همراهی فرمودند.

همچنین از استاد فرهیخته جناب آقای دکتر کاظم پریور که مرا از کمک‌ها، رهنمودها و نصایح  
خویش بی دریغ گذاشتند تشکر و قدردانی می‌نمایم. از استاد محترم جناب آقای دکتر  
محمد رضا زرین دست کمال تشکر و قدردانی را دارم که در تمام مراحل کاوش و پژوهش با  
صبر و حوصله فراوان و صمیمیتی شایان ذکر، پیشنهادات ارزنده خود را به من تقدیم  
داشتند و داوری اینجانب را نیز بر عهده گرفتند.

همچنین از استاد محترم سرکار خانم دکتر مهناز آذرنیا که داوری پایان نامه اینجانب را بر  
عهده گرفتند سپاسگزارم.

از استاد گرانقدر و عالی‌مقام سرکار خانم دکتر پروین رستمی که افتخار شاگردیشان را داشتم و  
با عملکرد خویش درس علم و معرفت همراه با توافقی را به من آموختند تشکر و قدردانی  
می‌نمایم.

همچنین از مدیر محترم گروه زیست‌شناسی سرکار خانم دکتر مه‌لقا قربانلی که  
همواره در پیشبرد کیفیت آموزشی این دوره زحمات زیادی را متحمل گردیدند سپاسگذاری  
می‌کنم.

از دوستان و همکلاسی‌های عزیز، آقایان اکبر حاجی زاده، حاتم احمدی، رمضان خان بابایی  
وحید حمایت خواه و خانمها صبریه امینی، مریم غیاثوند - رامش احمدی و فاطمه محمودی  
که در طول دوران تحصیل همواره از نظریات علمی ایشان بهره جسته‌ام و در مراحل انجام  
این پایان نامه مرا یاری فرمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

از آقای اسماعیل سیری که در فراگیری جراحیها و تکنیکهای مربوط به رساله دوستانه یاریم  
کردند، قدردانی می‌کنم و توفیق روز افزون ایشان را آرزو مندم.

همچنین از همکاری صمیمانه آقای حمید رضا جمشیدی کارشناس آزمایشگاه فیزیولوژی  
فارکولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تهران که با صبر و حوصله فراوان مرا در انجام  
کارهای آماری یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

در پایان خالصانه‌ترین و پاک‌ترین مراتب تشکر خود را به پدر و مادرم تقدیم می‌کنم که  
شاخه‌های پر ثمر زندگیم از هستی آنها ریشه گرفته است.

تقدیم به پدرم:

تنها باغبان گل‌های بوستان زندگیم.

او که با سبدهای گل‌های عاطفه، باغ دلم را مزین به نور محبت کرد.

و به مادرم:

آبی‌ترین آسمان واژه‌ها بر فراز گلستان خیالها و آمال‌هایم.

او که مفهوم صداقت را صدها بار پر معناتر از واژه‌اش با داستان

مهر و آغوش گرم به من فرا آموخت.

و به آنان که نام خواهر و برادر را زیبنده خود ساختند و مرا در

این راه پر ابهام چون ستاره‌های آسمان بی مهتاب یآوری

کردند.

## فهرست مطالب

عنوان ..... صفحه

چکیده ..... ۱

مقدمه و اهداف تحقیق ..... ۲

### بخش اول: کلیات

۱-۱- روشهای مطالعه حافظه و یادگیری ..... ۶

۲-۱- تعریف یادگیری ..... ۶

۱-۲-۱- انواع یادگیری ..... ۶

۳-۱- حافظه و مراحل آن ..... ۷

۱-۳-۱- انواع حافظه ..... ۷

۱-۱-۳-۱- حافظه Episodic ..... ۸

۲-۱-۳-۱- حافظه Semantic ..... ۹

۳-۱-۳-۱- حافظه Procedural ..... ۹

۲-۳-۱- تشکیل حافظه ..... ۹

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۲	۱-۳-۳- ذخیره حافظه
۱۵	۱-۴- سیستم آدرنرژیک
۱۵	۱-۴-۱- رسیپتورهای آدرنرژیک
۱۸	۱-۴-۲- جایگاه و عمل رسیپتورهای نور آدرنرژیک
۲۰	۱-۵- سیستم کولینرژیک
۲۱	۱-۵-۱- رسیپتورهای کولینرژیک
۲۱	۱-۵-۲- ساختمان و مکانسیم عمل گیرنده‌های نیکوتینی
۲۴	۱-۵-۳- تقسیم بندی گیرنده‌های نیکوتینی
۲۴	۱-۵-۳-۱- گیرنده‌های نیکوتینی عضلات
۲۴	۱-۵-۳-۲- گیرنده‌های نیکوتینی نورونی
۲۴	۱-۵-۳-۲-۱- گیرنده‌های نیکوتینی نورونی غیر حساس به $\alpha$ -BTX
۲۵	۱-۵-۳-۲-۲- گیرنده‌های نیکوتینی نورونی حساس به $\alpha$ -BTX
۲۸	۱-۵-۴- رسیپتورهای موسکارینی



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۸	۱-۵-۵- توزیع و انواع گیرنده‌های موسکارینی
۳۱	۱-۶- تاریخچه نیکوتین
۳۱	۱-۶-۱- خواص فیزیکوشیمیایی نیکوتین
۳۲	۱-۶-۲- فارماکولوژی نیکوتین
۳۴	۱-۶-۳- اثر نیکوتین بر سیستم اعصاب محیطی
۳۵	۱-۶-۴- نیکوتین و سیستم عصبی مرکزی
۳۸	۱-۶-۵- اثر نیکوتین بر سیستم‌های نوروترانسمیتر
۳۸	۱-۶-۵-۱- نیکوتین و نوراپی نفرین
۳۹	۱-۶-۵-۲- نیکوتین و سروتونین
۴۰	۱-۶-۶- اثر نیکوتین بر آزادسازی پپتیدها
۴۱	۱-۶-۷- اثر نیکوتین بر آزادسازی ماده P
۴۱	۱-۶-۸- نیکوتین و آلازایمر
۴۴	۱-۶-۹- فارکوکیٹیک نیکوتین

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### بخش دوم: مواد و روشها

- ۱-۲- مواد و وسایل مورد نیاز: ..... ۴۷
- ۱-۱-۲- وسایل مورد نیاز برای ساخت کانول راهنما و تزریق: ..... ۴۷
- ۲-۱-۲- وسایل و مواد مورد نیاز برای جراحی و کاشت کانول راهنما ..... ۴۷
- ۳-۱-۲- مواد و وسایل لازم برای تهیه مقادیر مناسب دارویی و تزریق آن: ..... ۴۸
- ۴-۱-۲- مواد و وسایل لازم برای تأیید محل صحیح تزریق و تهیه اسلاید: ..... ۴۹
- ۲-۲- دستگاه شاتل باکس برای آموزش حیوانات: ..... ۴۹
- ۳-۲- حیوانات: ..... ۵۰
- ۴-۲- روشها: ..... ۵۱
- ۱-۴-۲- روش ساخت کانول راهنما و کانول تزریق: ..... ۵۱
- ۲-۴-۲- روش جراحی حیوانات جهت کانول گذاری در بطن طرفی: ..... ۵۱
- ۱-۲-۴-۲- آماده کردن حیوان برای عمل جراحی ..... ۵۱
- ۲-۲-۴-۲- عمل جراحی و کانون گذاری: ..... ۵۲

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵۹	۲-۴-۳- روش آموزش <i>Training</i> .....
۶۰	۲-۴-۴- روش تزریق دارو:.....
۶۰	۲-۴-۵- روش آزمون:.....
۶۰	۲-۴-۶- روش بافت شناسی:.....
۶۲	۲-۵- روشهای تجزیه و تحلیل آماری ( <i>Statistical methods</i> ).....
۶۲	۲-۶- گروههای آزمایشی:.....

## فصل سوم: نتایج

۶۸	۳-۱- اثر نیکوتین بر تثبیت حافظه در رتها (تزریق درون صفاتی <i>I.P</i> ).....
۷۰	۳-۲- اثر نیکوتین بر تثبیت حافظه در رتها (تزریق درون بطنی <i>i.c.v</i> ):.....
۷۲	۳-۳- اثر آگونیست $\alpha_1$ آدرنرژیک (فنیل افرین) بر تثبیت حافظه.....
۷۴	۳-۴- اثر آنتاگونیست $\alpha_1$ آدرنرژیک (پرازوسین) بر تثبیت حافظه.....
۷۶	۳-۵- اثر نیکوتین در حضور فنیل افرین (آگونیست $\alpha_1$ ) بر تثبیت حافظه: ..

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷۸	۳-۶- اثر نیکوتین در حضور یا عدم حضور پرازوسین (آنتاگونیست $\alpha_1$ ) بر تثبیت .....
۸۰	۳-۷- اثر آگونیست $\alpha_1$ آدرنوسپتور (فنیل افرین) در حضور یا عدم حضور نیکوتین بر تثبیت حافظه .....
۸۲	۳-۸- اثر آنتاگونیست $\alpha_1$ آدرنوسپتور (پرازوسین) در حضور یا عدم حضور نیکوتین بر تثبیت حافظه .....
۸۴	۳-۹- اثر آگونیست گیرنده $\alpha_1$ آدرنژریک در حضور یا عدم حضور پرازوسین بر تثبیت حافظه .....

## فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۸۷	۴-۱- بحث .....
۸۸	۴-۱-۱- مطالعات رفتاری .....
۹۳	۴-۱-۲- مطالعات فارماکولوژیکی .....
۱۰۶	پیشنهادات .....
۱۰۹	منابع .....
۱۱۹	چکیده لاتین .....

بررسی اثرات محیطی و مرکزی نیکوتین و تداخل عمل آن با سیستم  $\alpha_1$

آدرنرژیک بر یادگیری احترازی غیرفعال در موش صحرائی (RAT) نر.

### چکیده:

با توجه به این نکته که سیستم‌های نیکوتینی استیل کولین در فرایندهای یادگیری و عملکردهای حافظه نقش مهمی دارند، لذا در این مطالعه اثرات محیطی و مرکزی نیکوتین و تداخل عمل آن با سیستم آلفا-۱ آدرنرژیک در تثبیت حافظه بررسی شد.

تزریق درون صفاقی (i.p) نیکوتین (۱/۵، ۱، ۰/۵) سبب افزایش تثبیت حافظه در حیوانات شد. همچنین تزریق درون بطنی نیکوتین (i.c.v) (۱، ۰/۱، ۰/۰۱) نیز سبب افزایش تثبیت حافظه در حیوانات گردید.

تزریق آگونیست  $\alpha_1$  آدرنوسپتور، فنیل فرین، در دوز پایین ( $0.1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) بخاطر آوری حافظه را کاهش داد، در حالیکه دوزهای بالاتر ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) آن را افزایش داد. همچنین تزریق آنتاگونیست  $\alpha_1$  آدرنوسپتور، پرازوسین، ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) بخاطر آوری حافظه را دچار اختلال ساخت.

تزریق دوزهای مختلف نیکوتین با دوز  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$  فنیل فرین، پاسخ نیکوتین را تغییر نداد، همچنین تزریق دوزهای مختلف فنیل فرین ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) به همراه نیکوتین ( $0.1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) نیز اثر نیکوتین را در تقویت حافظه بهبود بخشید. تزریق دوزهای مختلف نیکوتین ( $0.1$ ،  $0.1$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) با دوز ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) پرازوسین، و نیز تزریق دوزهای مختلف پرازوسین با نیکوتین  $0.1$ ، در هر دو حالت سبب کاهش تثبیت حافظه شد.

به عبارتی پرازوسین، اثر تقویتی نیکوتین را در تثبیت حافظه مهار میکند لذا این دو دارو با یکدیگر تداخل معاری دارند.

تزریق آگونیست  $\alpha_1$  آدرنوسپتور، فنیل فرین، ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) به همراه آنتاگونیست  $\alpha_1$  آدرنوسپتور، پرازوسین، ( $0.1$ ،  $0.5$ ،  $1 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) تثبیت حافظه را کاهش داد. بنابراین میتوان نتیجه‌گیری کرد که مکانیسم‌های آدرنوسپتور در افزایش تثبیت حافظه القاء شده توسط نیکوتین نقش دارند.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین - یادگیری احترازی غیر فعال - سیستم آدرنرژیک - موش صحرائی

### مقدمه و اهداف تحقیق:

یادگیری فرایندی است که خود را به صورت تغییرات تطابقی ناشی از تجربه جدید نشان می‌دهد و حافظه عبارتست از فرایند کد کردن، ذخیره و یادآوری اطلاعات درباره تجربیات گذشته که در صورت وقوع یادگیری ضرورت می‌یابد.

ساده‌ترین نوع یادگیری، عادت کردن است و انواع پیچیده‌تر یادگیری عبارتند از: یادگیری اجتنابی فعال *active avoidance learning*، یادگیری اجتنابی غیرفعال، یا *passive avoidance learning* و یادگیری اشتهاآوری *appetitive learning* امروزه آزمون یادگیری اجتنابی غیرفعال به عنوان یک مدل، کاربرد وسیعی را در مطالعات یادگیری و حافظه پیدا کرده است.

این نوع یادگیری دلالت بر شرایطی متفاوت دارد که در آن حیوان می‌بایست یاد بگیرد که برخی از رفتارهایش را تضعیف کند که در غیر اینصورت آن رفتار ارائه می‌شود. این یادگیری نمونه‌ای از شرطی شدن *aversive* است.

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که در محدوده متنوعی از روشهای یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی می‌توان فرایند *retention memory* یا تثبیت حافظه را با تجویز داروهای آگونیست و آنتاگونیست بعد از آموزش تقویت یا مهار نمود (Bower et al., 1981).

شواهد تجربی زیادی نشان می‌دهند که سیستم‌های گوناگون عصبی و هورمونی در یادگیری و حافظه نقش ایفاء می‌کنند. اطلاعات بدست آمده توسط محققان نشان داده است که تثبیت بوسیله آگونیستهای آدرنرژیک افزایش می‌یابد. همچنین سیستم‌های نیکوتینی کولینرژیک از طریق اثر بر سیستم‌های دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک، سروتونرژیک یا *GABA* ارژیک باعث تنظیم حافظه می‌گردند. از طرفی براساس مطالعات انجام شده مشخص شده که نیکوتین یک داروی مؤثر بر روان است که اثرات فارماکولوژیکی مختلفی بر روی سیستم اعصاب مرکزی و محیطی دارد، این ماده باعث افزایش فعالیت سیستم‌های نورو

شیمیایی مختلف بویژه کلی نرژیک و دو پامنیرژیک می‌گردد. در واقع نیکوتین با تأثیر بر تحریک پذیری نورونی و نروترانسمیترهای مختلف مغز باعث تغییر و تعدیل رفتارهای گوناگون پستانداران می‌شود (Kibiuk L., 1998).

به طور کلی برخی از تحقیقات انجام شده در سالهای اخیر بیانگر مؤثر بودن نیکوتین در بهبود روند یادگیری و حافظه است و برخی گزارشها عدم تأثیر نیکوتین را بر یادگیری عنوان داشته‌اند.

در واقع چندین عامل مانند اختلاف در دوز، نژاد، ساختار کار یا آموزش موجب تفاوتی در نتایج شده است.

به طور خلاصه میتوان گفت که علاوه بر اثر مستقیم نیکوتین بر سیستم کولینرژیک و آزاد سازی استیل کولین، این ماده پس از آزاد سازی Ach از نورونهای پیش سیناپسی بر روی سیستمهای دیگر اثر کرده و باعث تحریک نورونهای آنها و در نتیجه آزادسازی نروترانسمیتر می‌شود که این سیستمها شامل سیستمهای دو پامنیرژیک، نور آدرنرژیک، سروتونرژیک و گابا ارژیک می‌باشد.

پس احتمالاً برخی از اثرات رفتاری و عصبی نیکوتین بوسیله اثراتش بر سیستمهای نروترانسمیتری غیر کولینرژیکی میانجی گری می‌شود (Wonnactott et al., 1989).

بنابراین در تحقیق حاضر بر آن شدیم تا نقش محیطی و مرکزی نیکوتین و ارتباط آن با سیستم نور آدرنرژیک را در بطن بررسی و تجزیه و تحلیل کنیم.

### به عبارتی اهداف تحقیق عبارتند از:

- ۱- بررسی اثرات محیطی نیکوتین بر تثبیت حافظه در رت.
- ۲- بررسی اثرات مرکزی نیکوتین بر تثبیت حافظه در رت.
- ۳- بررسی اثرات آگونیست آدرنوسپتور بر تثبیت حافظه در رت.