





دانشگاه تربیت معلم

دانشکده علوم - گروه زیست شناسی

**پایان نامه:**

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری  
گرایش فیزیولوژی

**موضوع:**

بررسی اثر والپوتریاتها بر حافظه کوتاه مدت و بلند مدت  
موشهای صحرائی نر و تعیین مکانیسم عمل آنها

**استاد راهنما:**

سرکارخانم دکتر پروین رستمی

**استاد مشاور:**

جناب آقای دکتر یعقوب امنزاده

**نگارش:**

سعید قاسمی

تابستان ۱۳۸۲

۱۳۸۲ / ۱۷ / ۳۰

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
مستشفى آمل

تقدیم به :

مادر فداکار و مهربانم که در قاموس زندگی من کلمه ای  
زیباتر از نام او وجود ندارد .

روان پاک پدر رحمتکش و بزرگوارم که وجودش را مدیون او  
هستم .

و همسر صاحب فرد و مهربانم که هستی ام لبریز از محبت  
اوست .

## تشکر و قدردانی :

سپاس بی حد خداوندی را سزا ست که با الطاف بی شائبه ، توفیق تحصیل علم و مصاحبت اهل فضیلت را بر من ارزانی داشت و با رحمت بی انتها و فضل بی کران ، ادراک این وظیفه را نصیبم فرمود تا صمیمانه از بذل عنایت و زحمات بی دریغ کلیه عزیزان و اساتید ارجمندم که در مراحل مختلف انجام این پژوهش ، بنده را از ارشاد و همراهی خویش بهره مند ساختند ، تشکر و قدر دانی نمایم . با سپاس فراوان از :

- سرکار خانم دکتر رستمی که مسئولیت گران راهنمایی این پایان نامه را تقبل فرمودند و در تمام طول این مسیر از هیچ گونه کوششی فروگذار نکردند و همواره از راهنماییهای ارزشمند ایشان برخوردار شدم .

- جناب آقای دکتر یعقوب امن زاده به عنوان استاد مشاور امکان فعالیت در آزمایشگاه فارماکوگنوزی دانشگاه علوم پزشکی تهران را مهیا ساختند و با در اختیار گذاشتن اوقات گرانقدر خویش از بذل هر گونه محبتی دریغ نورزیدند .

- سرکار خانم دکتر عریان که علاوه بر توفیق شاگردی ایشان در دوره کارشناسی ارشد، زحمت تصحیح و داوری این پایان نامه را تقبل فرمودند .

- جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست که علاوه بر قبول زحمت داوری این پایان نامه ، در طول این تحقیق از راهنماییها و محبتهای ایشان بر خوردار بودم .

- جناب آقای دکتر کاظم پریور که خداوند توفیق شاگردی ایشان را در دوره کارشناسی ارشد به این حقیر ارزانی داشت و در طول این تحقیق همواره مرا مورد محبتهای خویش قرار دادند .

- سرکار خانم پروانه نورجاه که با در اختیار قرار دادن امکانات آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری من را در انجام این پروژه یاری نمودند .

- آقایان بهروز کهن روز ، مهدی خدارحمی ، مجید و مرتضی شیرانی ، حسین جنگروی و خانمها زهرا سلگی ، مهین شیرانی که در نوشتن این پایان نامه از هیچ گونه کمکی فروگذار نکردند .

- در آخر و در جایگاهی خاص از مادر و همسرم که رنج قصورهای مرا در این مدت به جان و دل پذیرفتند، کمال تشکر و امتنان را دارم .

چکیده فارسی ..... الف

### فصل اول: مقدمه

۲	والرین.....
۲	محتویات والرین.....
۳	ویژگیهای والرین.....
۳	مطالعات حیوانی.....
۶	مطالعات انسانی.....
۸	مروری بر فرایند حافظه.....
۸	انواع حافظه.....
۹	انواع حافظه کوتاه مدت.....
۹	مکانیسم یادگیری و حافظه.....
۱۰	ارتباط گلوتامات با یادگیری و حافظه.....
۱۲	رستورهای یونوتروپیک.....
۱۳	رستورهای متابوتروپیک.....
۱۴	LTP.....
۱۵	ارتباط بین یادگیری و حافظه با هیپوکامپ.....
۱۷	رستورهای GABA.....
۱۸	رستورهای GABA <sub>A</sub> .....
۲۲	نقش رستورهای GABA <sub>A</sub> در یادگیری و حافظه.....

## فصل دوم : مواد و روشها

۲۵	مواد و وسایل مورد نیاز
۲۷	حیوانات و شرایط نگهداری آنها
۲۷	دستگاه شاتل باکس
۲۹	روش کانول گذاری
۳۲	آموزش
۳۳	تزریق داروها
۳۵	یاد سپاری
۳۶	بررسی برشهای بافتی
۳۷	روشهای تجزیه و تحلیل آماری

## فصل سوم : نتایج

۳۹	تاثیر تزریق درون صفاقی والپوتریاتها بر روی یادسپاری حافظه کوتاه مدت
۳۹	تاثیر تزریق درون صفاقی والپوتریاتها بر روی یادسپاری حافظه بلند مدت
۴۰	تاثیر تزریق درون بطنی والپوتریاتها بر روی یادسپاری حافظه کوتاه مدت
۴۰	تاثیر تزریق درون بطنی والپوتریاتها بر روی یادسپاری حافظه بلند مدت
۴۱	تاثیر تزریق درون بطنی والپوتریاتها در حضور بیکوکولین بر روی یادسپاری حافظه کوتاه مدت
۴۱	تاثیر تزریق درون بطنی والپوتریاتها در حضور بیکوکولین بر روی یادسپاری حافظه بلند مدت
۴۲	نمودار شماره ۱
۴۳	نمودار شماره ۲
۴۴	نمودار شماره ۳
۴۵	نمودار شماره ۴
۴۶	نمودار شماره ۵

نمودار شماره ۶ ..... ۴۷

### فصل چهارم : بحث

بحث ..... ۴۸

پیشنهادات ..... ۵۳

چکیده انگلیسی ..... ۵۴

منابع ..... ۵۵

## چکیده

والرین گیاهی دارویی با خواص آرامش بخش می باشد. در عصاره والرین اجزای متعددی وجود دارد که دو جزء اصلی آن والپوتریاتها و روغن فرارمی باشند. در این مطالعه، اثرات تزریق درون صفاقی و درون بطنی والپوتریاتها بر روی حافظه کوتاه و بلند مدت موش صحرائی نر بررسی شده است. تزریق درون صفاقی والپوتریاتها حافظه کوتاه و بلند مدت را کاهش داد. تزریق درون بطنی والپوتریاتها نیز حافظه کوتاه و بلند مدت را کاهش داد. تزریق درون بطنی بیکوکولین کاهش حافظه کوتاه مدت ناشی از تأثیر والپوتریاتها را معکوس کرد ولی اثر والپوتریاتها برای کاهش حافظه بلند مدت را تغییر نداد. با توجه به مطالعات قبلی بر روی والپوتریاتها، کاهش تثبیت حافظه کوتاه مدت احتمالاً از طریق تأثیر بر روی رسپتورهای  $GABA_A$  بوده است، در حالی که کاهش حافظه بلند مدت علاوه بر تأثیر بر روی رسپتورهای  $GABA_A$ ، از طریق ممانعت از سنتز پروتئین نیز صورت گرفته است.

واژه‌های کلیدی: والرین،  $GABA_A$ ، Valepotriates، بیکوکولین، حافظه کوتاه مدت، حافظه بلند مدت، رت



فصل اول

مقدمه

INTRODUCTION

## والرین :

نام لاتین: Valeriana officinalis

نام دارویی : Valeriana radix

نام فارسی : سنبل الطیب

## محتویات :

الف - والپوتریاتها ( Iridoids ) : شامل :

,Acevaltrate , Valtrate, Homodidrovaltrate , Didrovaltrate  
Isovaleroxy- hydroxydidrovaltrate, Isovaltratehydrin  
7- Epideacetylisavaltrate , Isovaltrate

ب - روغن فرار ( Volatil oil ) : ترکیبات متعددی شامل:

۱- مونوترپن ها : Eugenol, Borneol , Camphene ,  $\alpha$ -Piene ,  $\beta$ -Piene

Isoeugenol

۲- Sesquiterpen ها : Caryophyllene , Valeranone ,  $\beta$ -Bisabolene

و Valerenol , Valerianol , Patchouli alchol, Pacifigorgiol , Ledol

مجموعه ای از استرهای Valerenic acid و مشتقات Hydroxy , Acetoxy

ج - آلکالوئیدها: Valerianine , Skyanthine , Chatinine, Actinidine

Valerine

د - دیگر ترکیبات : اسیدهای (Polyphenolic) Chlorogenic , Caffeic

, Gum , Choline tannis , Methyl 2-pyrrolketone ,  $\beta$ - Sitosterol

Resin

## ویژگیهای گیاه :

والرین یک گیاه چندساله دارای تنوع فراوان زیر گونه هایی با جمعیت های طبیعی می باشد که در نواحی مرتفع منطقه معتدل وزیر قطب اوراسین پراکنده شده اند و بومی آمریکای شمال شرقی شده ، اکنون به میزان وسیعی در هلند ، بلژیک ، فرانسه ، آلمان ، اروپای شرقی ، ژاپن و ایالت متحده کشت می شود (wichtl et al 1994) .

زیرگونه های جدید به وسیله مکانیسم پلی پلوئیدی (تغییرات در تعداد کروموزوم ها ) ایجاد می شوند و بدین ترتیب دوازده زیرگونه مهم اروپائی از قبیل *exaltata* (دیپلوئید ) ، *nitida* (تتراپلوئید) و *procurrens* (اکتاپلوئید) و بعضی از انواع تغییر یافته دیگر ایجاد شده اند (Bradley 1992) .

اگر چه خواص آرامش بخشی والرین حداقل بمدت دوازده هزار سال است که مشخص شده است ، ترکیباتی که مسئول این اثر می باشند و چگونگی عمل آنها تا حدود زیادی ناشناخته باقی مانده است . مطالعات بر روی والرین و ترکیبات مشتق از آن به دو صورت حیوانی و انسانی صورت گرفته است .

## مطالعات حیوانی :

خواص مسکن والرین به قطعات والپوتریاتها و روغن فرار ( *volatil oil* ) نسبت داده می شود. فعالیت *volatil oil* به *valerenic acid* و مشتقات آن شامل : *valerenal* و *hydroxy valerenic acid* نسبت داده می شود.

Hendricks در سال ۱۹۸۱ نشان داد که تزریق درون صفاقی *volatil oils* باعث ناهماهنگی عضلانی در موش می شود . علاوه براین *valerenic acid* باعث کاهش فعالیت CNS می گردد و می تواند خواب ایجاد شده توسط فنوباریتول را طولانی تر کند.

Ridel در سال ۱۹۸۲ نشان داد که **valerenic acid** باعث ممانعت از عمل آنزیمی است که مسئول تجزیه **GABA** در **CNS** می باشد و بنابراین با افزایش غلظت **GABA** در **CNS** باعث کاهش فعالیت **CNS** می شود و فعالیت **sedative** این ماده از همین طریق انجام می گیرد.

Veith در سال ۱۹۸۶ نشان داد که تزریق درون صفاقی والپوتریاتها در موش باعث کاهش فعالیت **CNS** می شود و این اثر هنگام مصرف خوراکی ، با شدت بیشتری مشاهده می شود .

Petkov در اوایل دهه ۷۰ با مطالعاتی که بر روی موش ، خرگوش و گربه انجام داد پی برد که  $Vpt_2$  که یک قطعه ویژه والپوتریاتها می باشد ، دارای اثرات آرامش بخشی، شل کننده ماهیچه ها ، ضد تشنج ، گشادکننده عروق و ضد بی نظمی های ضربان قلب می باشد.

Pilcher در سال ۱۹۱۶ نشان داد که **Valerian oil** دارای فعالیت ضد اسپاسمی بر روی عضله رحمی جدا شده از خوکچه هندی می باشد.

Bounthanh در سال ۱۹۸۳ نشان داد که والپوتریاتها در شرایط **in vitro** باعث مسمومیت سلولی (**cytotoxicity**) از طریق ممانعت از سنتز **DNA** و پروتئین می شوند که در این میان **Valtrate** مهمترین ترکیب سمی این فراکشن می باشد.

Hude در سال ۱۹۸۶، نشان داد که **Baldrinal** و **Nomobaldrinal** که از تجزیه **Valtrate** و **isovaltrate** ایجاد می شوند ، دارای فعالیت جهش زایی در گونه های مختلف **salmonella** در شرایط **in vitro** می باشند.

Andreatini در سال ۱۹۹۴ به بررسی اثرات والپوتریاتها بر روی رفتار رتھا در ماز بلند امتیازی (**elevated plus maze**) پرداخت و مشخص کرد گروهی که والپوتریاتها را دریافت می کنند در مقایسه با گروه کنترل ، درصد زمانی کمتری را در دسته های باز (**open arms**) صرف می کنند .

Santos در سال ۱۹۹۴ نشان داد که یک عصاره آبکی والرین باعث افزایش سطح GABA در سیناپتوزومهای مغزرت می شود و این اثر به صورت وابسته به کلسیم می باشد.

Tufik و همکاران در سال ۱۹۹۴ در مطالعه ای که بر روی رتها و مادرانشان انجام داد پی برد که والپوتریاتها فاقد تأثیر بر سیکل استروس و میزان باروری رت ماده و تکامل فرزندان آن می باشد ولی دوز بالای آن (۲۴ mg/kg) باعث افزایش میزان استخوانی شدن (ossification) می شود.

Ortiz در سال ۱۹۹۹ نشان داد که عصاره های والرین بر روی رسپتور های GABA<sub>A</sub> تأثیر می گذارند و نیز می توانند بابخشهای پیش سیناپسی دیگر نورونهای گابا آرژیک نیز واکنش متقابل داشته باشند.

Cavadas در سال ۱۹۹۵ به بررسی اثرات عصاره های هیدروالکلیک و آبکی والرین بر روی رسپتورهای GABA<sub>A</sub> پرداخت و پی برد که به علت محتویات آمینو اسیدیشان می توانند در شرایط *in vitro* بر روی این رسپتورها تأثیر بگذارند.

Leuschner و همکاران در سال ۱۹۹۳ به بررسی تأثیرات عصاره ای تجاری از ریشه والرین بر روی موش پرداخت و پی برد که باعث کاهش تحرک و افزایش زمان خواب می شود و دارای یک اثر مسکن در مقایسه بادیازام می باشد.

Fehri در سال ۱۹۹۱ نشان داد که والرین می تواند بر روی رفتار، درد، حرکات روده در رت مؤثر باشد.

Dunaev و همکاران در سال ۱۹۸۷ نشان دادند که والپوتریاتها باعث ممانعت از انجام رفلکس جهت یابی حیوانات در یک میدان باز می شود، فعایت حرکتی خود انگیخته و تحریک شده توسط کافئین راکاهش می دهد، پرخاشگری رادرحیوانات کاهش می دهد و حساسیت به اثرات تشنجی داروهای thiosemicarbazide , carazolol راکاهش می دهد.

Hazelhoff و همکاران در سال ۱۹۸۲ مطالعاتی را برای بررسی اثر والپوتریاتها و Valeranone بر روی ایلثوم خوکچه هندی انجام دادند. آنها پی بردند که این ترکیبات در ایلثوم در شرایط *in vitro* از انقباضات ریتمیک جلوگیری می کنند ، باعث آرام شدن انقباضات ایجاد شده توسط پتاسیم می شود . این اثرات حتی هنگام بلوکه بودن رسپتورهای اتونومیک نیز مشاهده می شود که نشان دهنده این امر است که این مواد اثر خود را نه از طریق واکنش متقابل بارسپتورهای سیستم عصبی اتونومیک ، بلکه از طریق اثر مستقیم بر رسپتورهای عضله صاف اعمال می کنند.

### مطالعات انسانی :

این مطالعات نشان دهنده اثر مسکن و آرامش بخش برای والرین بوده اند. Schmitz و همکاران در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که والرین می تواند در ترکیب با hops (*Humulus Lupulus*) بعنوان جایگزینی برای بنزودیازپین ها برای معالجه بی نظمی های غیرروانی و غیر مزمن خواب مورد استفاده قرار بگیرد. Gerhard و همکاران در سال ۱۹۹۶ نشان دادند که والرین در ترکیب با hops می تواند بعنوان آرامش بخش برای درمان آشفتگی خواب مورد استفاده قرار بگیرد، Panjel و همکاران در سال ۱۹۸۵ نشان دادند که والرین در ترکیب با St.john's wort (*Hypericum perforatum*) می تواند بعنوان جانشینی برای دیازپام در معالجه اضطراب مورد استفاده قرار بگیرد ، Busanny و همکاران در سال ۱۹۸۶ مشخص کردند که والرین میتواند در ترکیب با کافور ، کاکتوس شب شکوفا و زالزالک برای درمان بی نظمی های عملی دستگاه گوارش ، فشارخون پایین و حساسیت محیط مورد استفاده قرار بگیرد.

Ang – Lee و همکاران در سال ۱۹۸۶ با مطالعات خود مشخص کردند که والرین باعث افزایش اثر آرامش بخشی بیهوش کننده ها می شود .

Dominguez و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که والرین می تواند به عنوان یک خواب آور برای معالجه بیماران مورد استفاده قرار بگیرد.

Donath و همکاران در سال ۲۰۰۰ مطالعه ای را در مورد اثرات عصاره والرین بر روی خواب انجام دادند. آنها پی بردند که تیمار درازمدت با عصاره والرین باعث افزایش درصد زمانی خواب با امواج آهسته و کاهش درصد زمانی مرحله ۱ خواب Non REM می شود و در نتیجه می تواند برای معالجه بیمارانی که از بی خوابی (insomnia) رنج می برند مورد استفاده قرار بگیرد. آنها نشان دادند که والرین تأخیر خواب و بیداری های شبانه را کاهش می دهد و کیفیت خواب را افزایش می دهد.

Vonderheid Guth و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثر عصاره ترکیبی والرین و hops را بر روی EEG بررسی کردند و در پایان مشخص شد که ۴ ساعت پس از مصرف این عصاره ، توان امواج آلفا و بتا کاهش ولی در مورد دلتا افزایش پیدا کرده ، زمان متوسط پاسخ دادن و نیز زمان زمان لازم برای پاسخ صحیح افزایش پیدا کرده است.