**بسمه تعالي**

**ساخت فرضيه**

**بخش اول:**

در آزمايشي اضافه کردن MDMA به محيط نورون هاي کشت شده از کورتکس موش هاي آزمايشگاهي باعث القاي مرگ سلولي در نورون ها شد که حداقل بخشي از مرگ سلولي با مهار گيرنده هاي سروتونيني 5-HT2A کاهش يافت. در مطالعه ديگري نشان داده شده است که دستکاري ژنتيکي موش ها به منظور کاهش توليد سروتونين، باعث افزايش مرگ سلولي در سلول هاي کورتکس موش تراريخته (Transgenic) مذکور مي شود و با کاربرد آگونيست گيرنده 5-HT2A ميزان مرگ سلولي کاهش مي يابد. علت تفاوت در عملکرد گيرنده 5-HT2A را با ارائه **دو** فرضيه توجيه نماييد.

**بخش دوم:**

تفاوت هاي بين فردي در ميزان تأثير پذيري و عوارض ناشي از سوء مصرف مواد مورد توجه پژوهشگران است. از جمله علل اين تفاوت ها در سطح مولکولي، پلي مورفيسم هاي موجود در ژن هاي کد کننده گيرنده هاي دخيل در ايجاد اثرات مواد مورد سوء مصرف مي باشد.

طي دو سري آزمايش *In viv*o و *In vitro* اثر افزايش و يا کاهش بيان گيرنده هاي 5-HT2A سروتونين بر ميزان مرگ نورون هاي هيپوکمپ ناشي از مصرف MDMA بررسي شد. در آزمايش *In viv*o از سه گروه موش طبيعي، موش داراي گيرنده سروتونيني 5-HT2A با بيان کمتر از معمول و موش داراي گيرنده سروتونيني 5-HT2A با بيان بيشتر از معمول استفاده شده است. ميزان مرگ سلولي ناشي از MDMA در دو گروه حيوان با بيان کمتر و يا بيشتر گيرنده، در مقايسه با گروه کنترل، کاهش يافته بود. در آزمايش*In vitro* از کشت اوليه نورون هاي ناحيه هيپوکمپ موش هاي گروه کنترل استفاده شد. در اين آزمايش کاهش بيان گيرنده 5-HT2A با کمک siRNA اختصاصي باعث کاهش مرگ نوروني ناشي از MDMA شد. در گروه ديگر افزايش بيان گيرنده مذکور با کمک ترانسفکشن ژن آن به نورون هاي کشت شده، منجر به تشديد مرگ نوروني ناشي از MDMA شد. هر يک از تناقضات زير را با ارائه دو فرضيه توجيه نماييد:

تناقض 1) هم افزايش و هم کاهش بيان گيرنده در شرايط *In viv*o منجر به کاهش مرگ نوروني ناشي از MDMA شد.

تناقض 2) افزايش بيان گيرنده در کشت منجر به افزايش مرگ نوروني شد در حاليکه افزايش بيان آن به صورت *In vivo* باعث کاهش مرگ نوروني ناشي از MDMA شد.