

## Effect of combined administration of Zinc chloride and Aluminum chloride on memory and motor activity of young rats

Zohreh Ghotbeddin<sup>1\*</sup>, Ahmad Ali Moazedi<sup>2</sup>, Gholam Ali Parham<sup>3</sup>

1. Dept. of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran

2. Dept. of Statistics, School of agriculture, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran

### Abstract

**Introduction:** Aluminum is known as a neurotoxic element which causes neurodegeneration, learning deduction and movement disorders. Aluminum ions in the brain cause serious problems such as Alzheimer, Parkinson and other degenerative diseases. On the other hand, Zinc is a dietary element essential for several biological processes, modulates neurotransmission in brain regions and associates with cognition. Apoptosis plays a role in many neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Imbalances of this metal, either excess or deficiency, can result in neuronal apoptosis. Here we have studied the effect of their co-administration on memory and motor activity.

**Methods:** Zinc chloride (30 mg/kg/day) and aluminum chloride (600 mg/kg/day) were co-administered in drinking water of male rats for two weeks. Two criteria were assessed in behavioral tests: latency to enter and time spent in dark. Motor resistance and coordination were evaluated in movement studies.

**Results:** Experiments showed that following 2 weeks co-administration of ZnCl<sub>2</sub> (30 mg/kg/day) and AlCl<sub>3</sub> (600 mg/kg/day), passive avoidance memory and motor coordination have been improved ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Results suggest that zinc chloride consumption with (30 mg/kg/day) dose, could have a significant effect on memory and motor coordination and could prevent the negative effect of AlCl<sub>3</sub> on learning, memory and motor activity. Different mechanisms such as modulation of NMDA receptors and modulation of the entry of aluminum into the brain may be potentially involved in the observed effect of zinc..

**Keywords:** Zinc chloride, Aluminum chloride, Shuttle box, Rotarod, Rat.

\* Corresponding Author Email: ghotbeddiny2005@yahoo.com  
Available online @: www.phypha.ir/ppj

## بررسی اثر تلفیقی کلراید روی و کلراید آلومینیوم بر حافظه احترازی غیر فعال و رفتار حرکتی در موش‌های صحرائی نر

زهره قطب‌الدین<sup>۱\*</sup>، احمدعلی معاضدی<sup>۱</sup>، غلامعلی پرهام<sup>۲</sup>

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز.

۲. گروه آمار، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز.

دریافت: بهمن ۸۵ بازبینی: تیر ۸۶ پذیرش: مرداد ۸۶

### چکیده

**مقدمه:** آلومینیوم به عنوان یک عنصر مهم در اختلالات عصبی و رفتاری شناخته شده است، همچنین نقش مهمی در تخریب نورونی، کاهش یادگیری و تعادل حرکتی دارد. حضور یونهای آلومینیوم در مغز مشکلات جدی مثل سندرم آلزایمر، پارکینسون و دیگر حالات دژنراتیو را به وجود می‌آورد. از طرف دیگر روی یک عنصر ضروری برای بسیاری از اعمال بیولوژیکی است که انتقال نورونی در مغز را تنظیم می‌کند و در ارتباط با یادگیری و حافظه است. مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در بسیاری از بیماریهای تخریب‌کننده نورونها نظیر آلزایمر، هانتینگتون و پارکینسون رخ می‌دهد و عدم تعادل روی که وجود آن برای تکامل دستگاه عصبی مرکزی لازم و ضروری است، منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها و در نهایت بیماری تخریب‌کننده نورونها مثل آلزایمر، پارکینسون و ... می‌شود.

**روش‌ها:** در این کار تحقیقی، اثرات تلفیقی مصرف کلراید روی و کلراید آلومینیوم بر حافظه احترازی غیر فعال و فعالیت حرکتی، با استفاده از دستگاه سنجش رفتار، شاتل باکس و دستگاه سنجش حرکت و تعادل، روتارود مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور، به طور همزمان کلراید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) و کلراید آلومینیوم با مقدار (۶۰۰ mg/kg/day) با استفاده از گاویج به مدت ۲ هفته به موشها تجویز شد. معیارهای زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک و مدت زمان سپری شده در جعبه تاریک در زمان به خاطر آوری جهت آزمون رفتاری و معیارهای مقاومت حرکتی و حفظ تعادل جهت آزمون حرکتی در نظر گرفته شدند.

**یافته‌ها:** نشان داد که موشهایی که به طور همزمان کلراید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) و کلراید آلومینیوم با مقدار (۶۰۰ mg/kg/day) به مدت دو هفته دریافت کرده بودند، حافظه کوتاه مدت و بلند مدت و تعادل آنها بهبود یافته بود ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** این پژوهش نشان داد که مصرف کلراید روی با مقدار ۳۰ mg/kg/day نتوانسته اثرات منفی کلراید آلومینیوم با مقدار (۶۰۰ mg/kg/day) را خنثی کند. این اثر احتمالا به دلیل نقش تنظیمی روی بر گیرنده‌های مهم یادگیری از جمله گیرنده NMDA و همچنین ممانعت از ورود آلومینیوم از سد خونی-مغزی و افزایش تقویت طولیل‌مدت در ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** کلراید روی، کلراید آلومینیوم، شاتل باکس، روتارود، موش صحرائی.

### مقدمه

زنده، تحقیقات زیادی در سراسر جهان جهت یافتن راهی برای افزایش توان حافظه و پیشگیری از نقص‌های حافظه‌ای مربوط به وراثت، پیری، آسیب‌های مغزی در حال انجام است. آلومینیوم از جمله فراوانترین فلزات موجود بر روی پوسته زمین است و در غذا، آب، ترکیبات دارویی، بیسکویتها، پنیر و افزودنیهای خوراکی وجود

با توجه به اهمیت حافظه و یادگیری در انسان و سایر موجودات

\* نویسنده مسئول مکاتبات: ghotbeddiny2005@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

زیادی آلومینیوم هستند. روی برای حفظ تمامیت و یکپارچگی سد خونی - مغزی لازم و ضروری است و عناصری چون آلومینیوم در حالت عادی به راحتی از سدخونی - مغزی نمی‌توانند عبور کنند، اما کمبود روی می‌تواند باعث سوراخدار شدن و نشت سدخونی مغزی و افزایش ورود آلومینیوم و سایر عناصر سمی به مغز شود و در نهایت زمینه بروز آلزایمر را فراهم کند [۲۵،۲۷]. با توجه به کارایی عنصر روی در بهبود و رشد دستگاه عصبی مرکزی، و با توجه به اینکه انسان از طریق منابع مختلفی در معرض آلودگی با فلز آلومینیوم قرار دارد، در این کار تحقیقی اثر تلفیقی کلراید روی و کلراید آلومینیوم بر حافظه احترازی غیر فعال و رفتار حرکتی، در موش صحرایی نر جوان مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

جهت انجام این کار پژوهشی، ۴۰ سر موش سفید آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی  $(94 \pm 5)$  گرم، و سن ۱ ماهه از دانشکده پزشکی دانشگاه جندی شاپور اهواز تهیه شدند. موشها پس از انتقال به خانه حیوانات در قفس‌های مخصوص توزیع شدند. و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. در ضمن همه موشها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. دمای نگهداری حیوانات  $(22 \pm 2)$  درجه سانتیگراد در نظر گرفته شد. غذای حیوانات از کارخانه دام و طیور پارس تهران تهیه شد. سپس موش‌ها به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. به گروه اول کلرید روی به مقدار  $(30 \text{ mg/kg/day})$  به مدت دو هفته [۱۹]، و گروه دوم کلرید آلومینیوم به مقدار  $(600 \text{ mg/kg/day})$  به مدت دو هفته با گاوچ تجویز شد [۲۲،۶]. گروه سوم کلرید روی با مقدار  $(30 \text{ mg/kg/day})$  و کلرید آلومینیوم با مقدار  $(600 \text{ mg/kg/day})$  را به صورت تلفیقی دریافت می‌کردند و گروه چهارم به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد که این گروه آب معمولی را به مدت دو هفته از طریق روش گاوچ دریافت می‌کردند. جهت کاهش استرس، موشها به مدت ۶-۵ روز قبل از شروع آزمایش لمس<sup>۲</sup> می‌شدند. بخشی از این کار تحقیقی از

دارد. ثابت شده که آلومینیوم به عنوان یک عامل اختلال رفتاری است. این اختلال امکان دارد در نقص یادگیری و حافظه و حرکت در حیوانات مهم باشد. غلظت سرمی آلومینیوم در افراد نرمال ۱۰ میکرو گرم در لیتر است. کبد، طحال، استخوان، کلیه و پوست محل‌های اصلی تجمع آلومینیوم می‌باشند. مصرف ترکیبات آلومینیوم فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را کاهش می‌دهد. کاهش فعالیت این آنزیم موجب کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک می‌شود که یکی از خصوصیات بیماری آلزایمر است [۱۲،۱۰]. از طرف دیگر، از جمله عناصری که امروزه برای بالا بردن ظرفیت ذخیره اطلاعات و یادگیری به کار می‌رود، روی است. روی یک عنصر ضروری برای بسیاری از اعمال بیولوژیکی است و تا به حال تقریباً بیش از ۳۰۰ آنزیم وابسته به روی در مسیرهای اصلی بیوشیمیایی شناخته شده‌اند [۲۴،۲۵]. این عنصر برای عملکرد و ساختمان آنزیمها و هورمونهای مختلف لازم است [۲۴،۲۵]، و در اغلب غذاها یافت می‌شود ولی پروتئینهای حیوانی از قبیل گوشت، جگر، تخم مرغ و غذاهای دریایی سرشارترین منابع غذایی حاوی روی هستند. روی در بافتهای مختلف وجود دارد اما مغز در مقایسه با سایر ارگانها، بیشترین غلظت روی را دارد. بیشترین غلظت روی در مغز  $150 \mu\text{mol/lit}$  (تقریباً ۱۰ برابر سطح سرمی) تخمین زده شده است [۱۴،۱۸،۳]. روی بیشتر در وزیکولهای فیبرهای خزه‌ای در هیپوکامپ قرار دارد و به صورت همزمان با گلوتامات از نورونهای پیش سیناپسی گلوتامینرژیک رها می‌شود و با تنظیم کانالهای یونی دریچه دار گلوتامات و گابا<sup>۱</sup> انتقال سیناپسی را تنظیم می‌کند [۲۴،۵،۳]. روی همچنین برای فعالیت هومئوستازی در مغز مثل عملکرد میانجی‌های عصبی ضروری است. کمبود روی منجر به تغییرات رفتاری و ذهنی متعددی از جمله: آلزایمر، اسکیزوفرنی، پارکینسون، عقب ماندگی ذهنی، افسردگی و پارانوئید می‌شود [۲۷،۱۴،۱۳].

وجود روی برای رشد نورونها و تشکیل سیناپس در دوران جنینی اهمیت زیادی دارد. دانشمندان زیادی غیرفعال شدن آنزیم کربنیک انهیدراز را علت بیماری آلزایمر می‌دانند. این آنزیم ارتباط مهمی با یادگیری و حافظه دارد و جزء اصلی ساختمان آن را روی تشکیل می‌دهد. از طرف دیگر، مشخص شده که پلاکهای موجود در بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب دارای مقدار

گردونه<sup>۳</sup> است که از ۴۰-۰ rpm سرعت چرخیدن آن می‌باشد. هنگامیکه موش روی گردونه قرار گرفت به مدت ۶۰ ثانیه (ماکزیمم) اجازه چرخیدن گردونه داده می‌شود که باید دیده موش تا چه مدت قدرت حفظ تعادل و مقاومت حرکت روی گردونه را دارد. زمان مقاومت موش ثبت می‌گردد و این عمل برای هر موش ۳ مرتبه تکرار می‌شود [۲۶] و زمان ثبت شده برای هر موش یادداشت شده و میانگین بدست آمده در محاسبات آماری مورد استفاده قرار می‌گرفت. آزمونهای آنالیز واریانس یک طرفه<sup>۴</sup>، حداقل تفاوت معنی داری (L.S.D)<sup>۵</sup>، توکی<sup>۶</sup>، موجود در نرم افزار SPSS ver 11.5 استفاده گردید. سطح معنی داری با \*\*\* P<0.001 و \*\* P<0.01 و \* P<0.05 در نظر گرفته شد و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel 2003 استفاده گردید.

## یافته‌ها

آزمون آماری در مورد میانگین زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش نشان می‌دهد که بین گروه تلفیقی و گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود ندارد، در حالی که بین این گروه با گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P<0.05$ ) و بین این گروه و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار ( $30\text{ mg/kg/day}$ ) نیز اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P<0.05$ ) (شکل ۱). اما مقایسه آماری در مورد میانگین زمان سپری شده در جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش مشخص نمود که بین گروه تلفیقی و گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود ندارد، در حالی که بین این گروه با گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P<0.05$ ) و بین این گروه و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار ( $30\text{ mg/kg/day}$ ) اختلاف معنی داری وجود ندارد (شکل ۲).

در ادامه این کار پژوهشی، پارامترهای رفتاری یک ماه بعد از آموزش اندازه‌گیری شد. در این مورد آزمون آماری در مورد

روش یادگیری اخترازی غیر فعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس انجام گرفت. این دستگاه از دو قسمت تاریک و روشن تشکیل شده است. کف این دستگاه از میله‌های فلزی موازی پوشیده شده که از طریق همین میله‌ها به پای حیوان شوک الکتریکی اعمال می‌گردد. روش کار با دستگاه شاتل باکس به این صورت است که در روز اول به هر موش اجازه داده می‌شود به مدت ۳ دقیقه در حالی که دریچه بین دو جعبه تاریک و روشن باز است به تفحص در آن پرداخته و با آن آشنا گردد (مرحله سازگاری). روز دوم (دقیقا ۲۴ ساعت بعد) موش در اتاقک روشن قرار داده شده و ۳۰ ثانیه بعد دریچه گیوتینی بین دو جعبه باز می‌گردد. پس از رفتن موش به جعبه تاریک بلافاصله دریچه بسته شده و یک شوک الکتریکی غیر قابل اجتناب به مدت ۲ ثانیه و با شدت ۱/۵ میلی آمپر به پاهای حیوان اعمال می‌گردد. ۲۰ ثانیه بعد موش از دستگاه بیرون آورده می‌شود (مرحله آموزش). این مرحله فقط یکبار انجام می‌شود. مرحله به خاطر آوری که در واقع اطلاعات اصلی برای تجزیه و تحلیل آماری از آن به دست می‌آید، دو بار انجام می‌گیرد. دفعه اول ۴۸ ساعت بعد از آموزش و دفعه دوم ۳۰ روز بعد از آموزش. آزمون به خاطر آوری به این صورت است که ابتدا موش در جعبه روشن قرار داده می‌شود، ۳۰ ثانیه بعد دریچه بین دو جعبه باز می‌گردد. از این لحظه به بعد رفتار موش در مدت ۵ دقیقه (۳۰ ثانیه) بررسی می‌گردد. معیارهای اصلی یادگیری و حافظه در این مورد عبارتند از: الف) تاخیر در ورود به جعبه تاریک که عبارت است از: مدت زمان بین باز بودن دریچه تا زمانی که موش به اتاقک تاریک می‌رود. ب) کل مدت زمانی (از ۵ دقیقه) که موش در اتاقک تاریک سپری می‌کند [۸]. بدین ترتیب اطلاعات به دست آمده از به خاطر آوری موشها جمع آوری شده، جهت تجزیه و تحلیل آماری به کار گرفته می‌شوند. در بخش دیگری از این کار تحقیقی، قدرت حفظ تعادل و مقاومت حرکتی موشها با استفاده از دستگاه روتارود مورد بررسی قرار می‌گرفت. روتارود دستگاهی است که با استفاده از آن مقاومت حرکتی<sup>۱</sup> و حفظ تعادل<sup>۲</sup> حیوانات سنجیده می‌شود. این دستگاه شامل یک

3 . Rotating rod

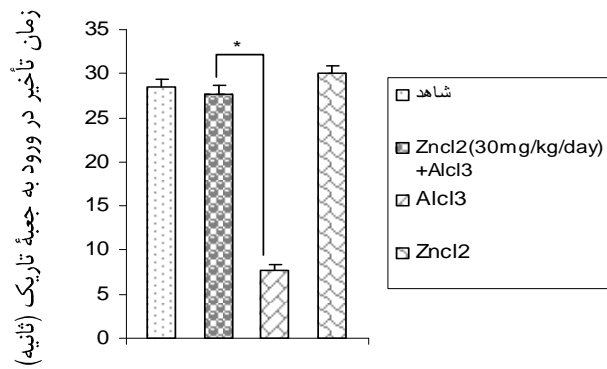
4 .One-Way ANOVA

5 .Least significant difference

6 .Tukey

1 . Motor resistance

2 . Coordination

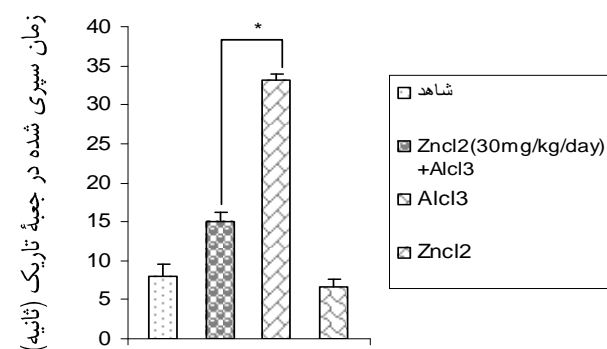


**شکل ۳-** مقایسه میانگین زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک ۳۰ روز بعد از آموزش و اعمال شوک در گروه تلفیقی با گروه شاهد، گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) (n=۸, \*p<۰,۰۵)

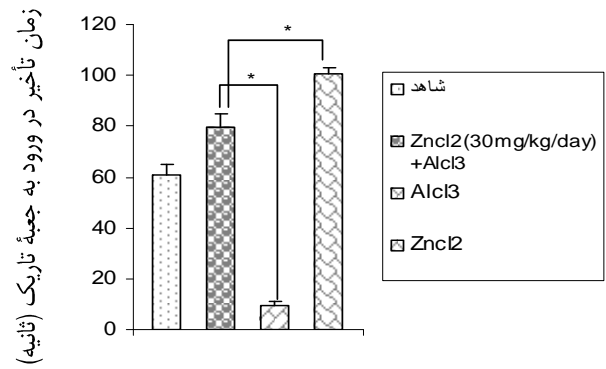
روی دستگاه روتارود، نشان می‌دهد که در این مرحله بین گروه تلفیقی و گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود ندارد، در حالی که بین این گروه با گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم، اختلاف معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۱) و بین این گروه و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) نیز اختلاف معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۵) (شکل ۵).

## بحث

کلراید آلومینیوم موجب کاهش حافظه احترازی غیر فعال و اختلال در حرکت می‌شود، در حالیکه کلراید روی حافظه احترازی غیر فعال و اختلالات حرکتی را بهبود می‌بخشد و در تجویز توأم این مواد، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که کلرید

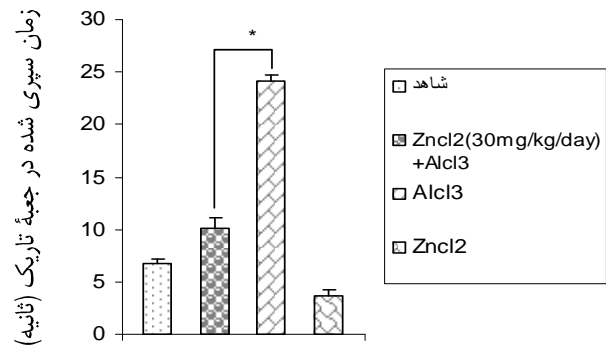


**شکل ۴-** مقایسه میانگین زمان سیری شده در جعبه تاریک ۳۰ روز بعد از آموزش و اعمال شوک در گروه تلفیقی با گروه شاهد، گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) (n=۸, \*p<۰,۰۵)

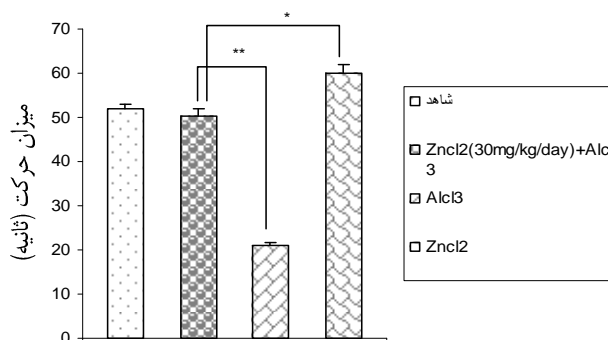


**شکل ۱-** مقایسه میانگین زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش و اعمال شوک در گروه تلفیقی با گروه شاهد، گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) (n=۸, \*p<۰,۰۵)

میانگین زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک ۳۰ روز بعد از آموزش نشان می‌دهد که بین گروه تلفیقی و گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود ندارد، در حالی که بین این گروه با گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم، اختلاف معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۵) و بین این گروه و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) اختلاف معنی داری وجود ندارد (شکل ۳). میانگین‌های زمان سیری شده در جعبه تاریک ۳۰ روز بعد از آموزش مشخص کرد که بین گروه تلفیقی و گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود ندارد، در حالی که بین این گروه با گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم، اختلاف معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۵) و بین این گروه و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) اختلاف معنی داری وجود ندارد (شکل ۴). اما نتایج آماری در مورد میانگین آزمون حرکتی بر



**شکل ۲-** مقایسه میانگین زمان سیری شده در جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش و اعمال شوک در گروه تلفیقی با گروه شاهد، گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) (n=۸, \*p<۰,۰۵)



شکل ۵- مقایسه میانگین آزمون حرکتی با استفاده از دستگاه روتارود در گروه تلفیقی با گروه شاهد، گروه دریافت کننده کلرید آلومینیوم و گروه دریافت کننده کلرید روی با مقدار (۳۰ mg/kg/day) (n=۸, \*p<۰.۰۵, \*\*p<0.01)

روی توانسته اثرات منفی کلرید آلومینیوم با مقدار (۶۰۰ mg/kg/day) را خنثی کند و باعث بهبود حافظه کوتاه مدت و بلند مدت و حرکت شود (شکل‌های ۵ و ۴ و ۳ و ۲ و ۱). یافته‌های تحقیقاتی متعددی از اثر کلرید آلومینیوم و روی بر فرایند یادگیری و حافظه وجود دارند. مشخص شده که پیش از تولد مسمومیت با آلومینیوم سنتز نیتریک اکسید نورونی را کاهش می‌دهد و انتقال عصبی گلوآمینرژیک در مخچه موش را مختل می‌کند و به مسیر گلوآتامات\_نیتریک اکسید آسیب می‌زند. به هر حال تغییرات در بیان پروتئینهای مسیر گلوآتامات نیتریک اکسید می‌تواند مسئول اثرات نوروتاکسیکی آلومینیوم و از جمله حافظه احترازی غیر فعال باشد [۱۵]. در حالی که عنصر روی بیان سنتز نیتریک اکسید نورونی را افزایش می‌دهد و انتقال عصبی گلوآتامات را تسهیل می‌کند تا بدین وسیله باعث افزایش انعطاف پذیری سیناپسی و تشکیل و تداوم LTP شود لذا از این طریق می‌تواند اثرات نوروتاکسیکی آلومینیوم و از جمله اثر منفی آن بر حافظه احترازی غیر فعال را تا حدود زیادی جبران کند [۱۶،۲۰]. آلومینیوم با فعال کردن اندونوکلاژها و غیر فعال کردن آنزیمهایی که در اکسیداتیو استرس نقش دارند باعث مرگ نورونی و اختلال در حافظه می‌شود، اما روی در نوروپها و در سلولهای گلیال با افزایش پاسخهای آنتی اکسیدانتی و فعال کردن آنزیمهای آنتی اکسیدانت می‌تواند به بهبود حافظه کمک کند [۱۲،۲۰]. طبق تحقیقاتی که توسط دانشمندان صورت گرفته، مشخص شده که تجویز آلومینیوم به موشها باعث کاهش عمل سیستم کولینرژیک و کاهش سطوح فاکتور رشد عصبی در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود که به دنبال آن یادگیری و حافظه در

سطح سیناپس دچار اختلال می‌شود [۱،۲۸]. در حالی که روی برای فعالیت فاکتور رشد عصبی که در سلولهای گلیال تولید می‌شود، و عملکرد سیستم کولینرژیک لازم و ضروری است و وجود این فاکتور برای بقاء سلولهای عصبی و انعطاف‌پذیری سیناپسی لازم و ضروری است [۴،۱۱،۲۰]. فاکتور رشد عصبی در طی دوره نوزادی فعالیت کولین استیل ترانسفراز را در ناحیه جلو پیشانی موشهای تازه متولد شده افزایش می‌دهد [۲۱]. آلومینیوم با کاهش عمل سیستم کولینرژیک و کاهش فاکتور رشد عصبی باعث کاهش سنتز استیل کولین می‌شود و از آنجائیکه استیل کولین یک نوروترانسمیتر مهم در پدیده یادگیری است، کاهش آن یادگیری را مختل می‌کند. از طرف دیگر Bonfanate و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در تحقیقات خود مشخص کردند که عنصر روی باعث القاء فعالیت و عملکرد گیرنده‌های کولینرژیک می‌شود که از طریق مکانسیم تنظیم افزایشی<sup>۱</sup> گیرنده‌ها این کار را انجام می‌دهد [۴]. پیداست که تشکیل و تداوم LTP و تشکیل LTD<sup>۲</sup> نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. برای تثبیت و تداوم LTP فعالیت پروتئینهای IEGs<sup>۳</sup> لازم است. لازم به ذکر است که این پروتئینها تنظیم کننده اولیه رشد سلولی و سیگنالهای تمایزی هستند. اکثریت این پروتئینها جزء فاکتورهای رونویسی یا فاکتورهای متصل شونده به DNA هستند. این پروتئینها با تاثیر بر روی بیان ژنها در دستگاه عصبی می‌توانند به بیان ژنهای موثر در تکامل، رشد، و انعطاف پذیری سیناپسی کمک کنند و به این ترتیب باعث تداوم LTP شوند. مشخص شده که به دنبال یادگیری بیان پروتئینهای IEGs در سلولهای مغزی افزایش می‌یابد. همچنین مطالعات نشات می‌دهند که استیل کولین باعث افزایش فعالیت این پروتئین می‌شود. بنابراین استیل کولین با القاء فعالیت این پروتئین باعث تثبیت LTP و افزایش یادگیری می‌شود. روی نیز با افزایش آزاد شدن استیل کولین باعث تداوم LTP و بهبود یادگیری می‌شود و احتمالاً به این طریق می‌تواند اثرات منفی آلومینیوم را خنثی کند [۴،۹،۱۱]. استرس اکسیداتیو باعث

1. Up regulation
- 2- Long-term depression
- 3- Immediance early genes

## منابع

- [1] Alleva E, Rankin J, Neurobehavioral alteration in rodents following developmental exposure to aluminum, *Toxicol Ind Health* 14 (1998) 209-221.
- [2] Bank WA, Maness IM, Aluminum-sensitive degradation of amyloid beta-protein 1-40 by murine human intracellular enzymes, *Neurotoxicol Teratol* 19 (1997) 73-75.
- [3] Bhatnagar S, Taneja S, Zinc and cognitive development, *J Nutr* 85 (2001) 139-145.
- [4] Bonfante R, Bravo L, Nello C, Pharmacological dose of zinc induce amuscarnic cholinergic supersensitivity, *Biomed Sci* 9 (2002) 639-644.
- [5] Chu Y, Mouat MF, Harris RB, Coffield SA, Grider A, Water maze performance and changes in serum corticosterone levels in zinc-deprived and pair-fed rats. *Physiol Behav* 78 (2003) 569-578.
- [6] Colomina MT, Sanchez DJ, Domingo L, Exposure of pregnant mice to aluminum and restraint stress: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. *J Psychobiol* 27 (1999) 521-529.
- [7] Constantinidis J, The hypothesis of zinc deficiency in the pathogenesis of neurofibrillary tangles. *Brain Res Bull* 35 (1991) 319-323.
- [8] Crawley JN, Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice experimental design and evaluation of general health, sensory function, motor abilities and specific behavioral test. *Brain Res* 835 (1999) 18-26.
- [9] Dragunow M, A role for immediate-early transcription factors in learning and memory. *Behav Genet* 26 (1996) 293-299.
- [10] Karen A, Julie A, Supplementation with L-Histidine during Dietary Zinc Repletion Improves Short-term memory in zinc-Restricted young Adult male Rats. *J Nutr* 130 (2001) 1633-1640.
- [11] Katzung B, Treuror A, editors. *Basic & Clinical Pharmacology: Examination & board review*. New York, 2007.
- [12] Kawahara M, Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegeneration diseases. *Alz Dis* 8 (2005) 171-182.
- [13] Landfield PW, Hippocampal neurobiological mechanisms of age-related memory dysfunction. *Neurobiol Aging* 9 (1998) 571-579.

پیشرفت و تکامل بیماریهای عصبی مختلف مثل آلزایمر و پارکینسون می‌شود. وجود عناصری مثل روی برای حفظ یکپارچگی و استحکام سد خونی- مغزی<sup>۱</sup> و ممانعت از ورود عناصر سمی مثل آلومینیوم و سایر ترکیبات مضر خارجی مفید است. تغییر یا اختلال در ساختمان سد خونی- مغزی در بسیاری از اختلالات مغزی مشاهده می‌شود. آلومینیوم با عبور از سد خون \_ مغز وارد مغز میشود و در اغلب موارد پتیدهای طبیعی موجود در مغز مثل بتا اندورفین، عملاً با فلزات سنگین ترکیب شده و سمی می‌گردند. آنزیمهای عصبی با حضور آلومینیوم و دیگر فلزات سنگین مهار شده و در نتیجه همگی باعث کاهش انرژی سلولهای مغزی، خستگی و ناتوانی پیشرونده‌ای می‌شوند [۱۰،۲۷].

روی با محافظت از سد خونی- مغزی در مقابل استرس اکسیداتیو از طریق خواص آنتی اکسیدانتی خود، از ورود عناصر سمی مثل آلومینیوم به درون مغز و بروز اختلالات نورولوژیکی ممانعت می‌کند [۷،۲۴]. نتایج این کار تحقیقی نشان داد، که کاربرد توام کلرید روی و آلومینیوم بر روی زمان حرکت و حفظ تعادل در دستگاه روتارود اثر داشته و کلرید روی توانسته تا حدود زیادی ( $P < 0/01$ ) اثرات منفی کلرید آلومینیوم را خنثی کند.

عفونتهای ویروسی، افزایش فلزات سنگین در بدن نظیر جیوه، آلومینیوم را در ایجاد بیماری پارکینسون موثر می‌دانند. از طرف دیگر کمبود عناصر مهمی چون روی در مایع مغزی-نخاعی در این بیماران مشاهده گردیده است [۱۷،۲۰،۲۳]. آلومینیوم یک مهار کننده قوی در جذب دوپامین می‌باشد که دوپامین یک ماده شیمیایی حیاتی در انتقال ایمپالسهای عصبی است. به علاوه هدایت ایمپالسهای عصبی به ماهیچه‌ها و غدد متعددی صورت می‌گیرد. لذا حضور یونهای آلومینیوم در مغز اثرات مختل کننده‌ای بر هماهنگی حرکتی دارد و مشکلات جدی مثل سندرم آلزایمر و پارکینسون را به وجود می‌آورد. از طرف دیگر کمبود یون روی در مایع مغزی-نخاعی در بیماران مبتلا به پارکینسون باعث تخریب سلولهای پیگمانته در جسم سیاه می‌شود و به دنبال تخریب این سلولها کاهش قابل ملاحظه‌ای در سنتز دوپامین ایجاد می‌شود و علت اصلی بیماری پارکینسون است [۱۷،۲۰].

## 1. Blood-Brain-Barrier

- of zinc ion availability, *Prog Neurobiol*, 75(2005)367-390.
- [21] Porterfield SP, editor. *Endocrine Physiology*. Georgia: Endocrinology Medical College, 2005, p. 50-51.
- [22] Shi-lei S, Guang-yu MA, Bachelor LI, Bachelor Z Effect of naloxone on aluminum-induced learning and memory impairment in rats. *Neurol India* 53 (2005) 79-82.
- [23] Siegel A, Sapru H, editors. *Essential neuroscience*. 18th ed. Philadelphia, : Pennsylvania, 2006, pp 111- 490.
- [24] Takeda A, Tamano H, Tochigi M, Zinc homeostasis in the hippocampus of zinc-deficient young adult rats. *J Neurochem Int* 46 (2005) 221-225.
- [25] Takeda A, Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev* 34 (2000) 137-148.
- [26] Teresa C, Domenec J, Sanchez J, Domingo-Behavioral effects of aluminum in mice: Influence of Restraint stress. *Neurobiology* 40 (1999) 142-149.
- [27] Tuula E, The Adverse Effects of Zinc Deficiency. *Orthomol Med Rev* 10 (2002) 149-164.
- [28] Wang M, Chen JT, The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo. *NeuroScience* 113 (2002) 411-419.
- [14] Levenson CW, Trace metal regulation of neuronal apoptosis from genes to behavior. *Physiol Behav* 86 (2005) 399-406.
- [15] Lian S, Minana M, Prenatal exposure to aluminum reduces expression of neuronal nitricoxide synthase and of soluble guanylate cyclase and impairs glutamatergic neurotransmission in rat cerebellum. *J Neurochem* 73 (1999) 712-718.
- [16] Li J, Yan B, Zhao X, Changes of cholecystokinin and nitric oxide synthase positive neurons of hippocampus in zinc-deficiency rat. *Neuroscience* 33 (2004) 559-561.
- [17] Maureen MB, Abdullah HB, Zaman K, Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Clin Nutr* 80 (2004) 903-910.
- [18] Medici V, Sturniolo GC, Santon A, Efficacy of zinc supplementation in preventing acute hepatitis in Long-Evans cinnamon rats. *Liver Int* 25 (2005) 888-895.
- [19] Moazedi AA, Ghotbeddin Z, Parham GH, Comparison of the Effects of Dose-dependent Zinc Chloride on Short-term and Long-term Memory in Young Male Rats. *Pakistan J Biol Sci* (2007) In Press.
- [20] Mocchegiani E, Bertoni-freddari C, Marcellini F, Malavolta M, Brain, aging and neurodegeneration: Role