مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره ششم ـ شماره دوم ـ تابستان ۹۱
صفحات ۳ الی ۹

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر تغییر در ویتامین D رژیم غذایی بر انتقال سیناپسی در مدارهای نورونی

محسن تقی‌زاده[۱]، ابوالقاسم جزایری[۲]، سید علیرضا طلائی‌زواره[۳]، سعیده داوری[۴]، محمود سلامی[۵]، منصور کشاورز[۶]، طاهره مازوچی[۷]

[۱]استادیار تغذیه و بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[۲]استاد تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۳]کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[۴]کارشناس فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[۵]استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[۶]دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۷]استادیار آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در سیستم عصبی، یون کلسیم از طریق کانال‌های متعدد اختصاصی و برخی از گیرنده‌های دیگر مانند NMDA، نقش مهمی در جریان انتقال سیناپسی ایفا می‌کند. یکی از مهم‌ترین عوامل جذب روده‌ای و تنظیم‌کننده یون کلسیم، ویتامین D است. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر رژیم‌های غذایی فاقد ویتامین D و حاوی مکمل ویتامین D (کلسیتریول) بر روند انتقال سیناپسی در مدارهای نورونی ناحیه هیپوکامپ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه، ابتدا موش‌های صحرایی نر بالغ جهت ثبت پدیده‌های الکتروفیزیولوژیک در هیپوکامپ انتخاب شدند، و تحت رژیم‌های غذایی نرمال فاقد ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول قرار گرفتند. سپس محل کولترال‌های شافر و نورون‌های ناحیه CA1 به ترتیب جهت تحریک و ثبت در پاسخ‌های پس‌سیناپسی تحریکی میدانی (EPSP) تعیین گردید. همچنین جهت القای تقویت سیناپسی (LTP)، در EPSP، از الگوی تحریک تتانیک استفاده شد. در ادامه، پاسخ‌ها قبل و پس از تحریک تتانیک ثبت شده و تغییرات در دامنه آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه دامنه قبل و بعد از تحریک تتانیک در گروه‌های مختلف از آزمون تی زوج استفاده گردید، و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این بررسی اختلافی در پاسخ‌های پایه بین سه گروه مورد آزمایش وجود نداشت. از سوی دیگر اعمال تحریک تتانیک، اختلاف بین سه گروه را مشخص نمود؛ به‌گونه‌ای‌که در گروه فاقد ویتامین D تقویت مشاهده نشد، ولی در دو گروه دیگر LTP به‌خوبی نشان داده شد.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد ویتامین D نقش تعیین‌کننده‌ای در انتقال و تقویت سیناپسی دارد و این نقش به احتمال زیاد از راه تنظیم غلظت یون کلسیم درون سلولی با واسطه مکانیسم‌های مختلف صورت می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: ویتامین D؛ القای تقویت سیناپسی؛ کلسیم.

نویسنده مسئول مکاتبات: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران؛
آدرس پست الکترونیکی: salami-m@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۲۰ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۷

مقدمه

حافظه و یادگیری با ایجاد تغییری درازمدت در فعالیت سلول‌های عصبی همراه است که در آن هرگاه سیناپس‌های خاص به مقدار زیاد مورد استفاده قرار گیرند، افزایشی درازمدت در کارآیی آنها بروز می‌کند. این افزایش کارآیی باعث تشدید تحریک‌پذیری سلول پس‌سیناپسی شده و می‌تواند برای دقیقه‌ها، ساعت‌ها و حتی

www.SID.ir

هفته‌ها پایدار بماند (۱). جهت تقویت درازمدت، فعالیت گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-aspartate)، و متعاقب آن جریان رو به داخل یون کلسیم لازم است (۲). هرگونه عدم تعادل در مقدار یون آزاد کلسیم منجر به تغییر ولتاژ وابسته به جریان این یون در نورون‌ها می‌شود که با اختلال در یادگیری همراه است (۳). مطالعات روی سیستم عصبی حاکی از آن است که ویتامین D می‌تواند از طرق مختلف از جمله دخالت در تعادل کلسیم درون سلولی نقش تعیین‌کننده‌ای در پدیده‌های شناختی داشته باشد (۵،۴). ویتامین D که از طریق پوست و به مقدار کمتر از طریق رژیم غذایی تأمین می‌گردد، به‌طور عمده در کلیه به فرم فعال کلسیتریول تبدیل می‌شود (۶). همچنین ممکن است در سلول‌های مختلف از جمله مغز نیز ساخته شود (۷).

کلسیتریول می‌تواند در داخل سلول‌ها به‌صورت اتوکرین و یا پاراکرین عمل نماید (۸). کلسیتریول برای فعالیت به گیرنده اختصاصی خود VDR (Vitamin D Receptor) متصل‌شده و نواحی خاصی از ژن‌ها را تنظیم و یا گسترش می‌دهد. VDR در بسیاری از مناطق مغز به‌خصوص در نواحی درگیر با حافظه موش صحرایی مانند هیپوکامپ و آمیگدال نیز شناسایی شده است (۵). کلسیتریول می‌تواند با دخالت در تعادل یون کلسیم درون سلولی از تخریب شدن نورون‌ها که با اختلالات شناختی همراه است جلوگیری کند. این عمل از طریق افزایش میزان پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم که نقش مهمی در تعادل یون کلسیم درون سلولی دارند انجام می‌شود (۹). پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم در سیگنال‌دهی از سیناپس‌ها برای فراخوانی و انتقال سریع کلسیم درون سلولی، انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها و شکل‌گیری حافظه نقش دارند (۱۰). به‌علاوه، این ترکیب از طریق تنظیم کاهشی کانال‌های یونی کلسیم L در هیپوکامپ نقش مهمی را ایفا می‌کند (۱۲،۱۱). با علم به اینکه ویتامین D به‌عنوان یک ترکیب مهم در جذب و تعادل کلسیم بدن نقش دارد و تاکنون نیز مطالعه‌ای در رابطه با اثر آن بر القای LTP (Long-term Potentiation)، انجام نگرفته است، لذا این پژوهش با هدف تعیین اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر القای LTP در نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی صورت گرفت.

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۱۳)، با میانگین وزن ۳۰۰g-۲۵۰ انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل (CON) با ۱۰ سر، که ترکیب مواد مغذی رژیم غذایی موش‌های این گروه طبق جدول AIN93 مخصوص موش‌های بالغ (۱۴)، تنظیم گردید. ۲- گروهی که رژیم غذایی آنها فاقد ویتامین D بود (CON–D)، و ترکیب رژیم غذایی آن از نظر مواد مغذی به غیر از ویتامین D کاملاً مشابه گروه کنترل بود. ۳- گروه دریافت‌کننده مکمل کلسیتریول (CON+D) با ۱۰ سر، که رژیم آنها علاوه بر رژیم گروه CON حاوی مکمل کلسیتریول (به مقدار ۱۰۰۰ng در هر ۱۰۰g غذای خشک) بود.

هر موش به مدت ۸ هفته تحت تیمار با رژیم غذایی خود در یک قفس قرار گرفت. طی دوره آزمایش، حیوانات از نظر وزن و وضعیت بیماری کنترل شدند و آب به‌طور آزاد در اختیار آنان قرار داده شد. دمای محل نگهداری حیوانات $22\pm2^{\circ}C$ و رطوبت هوا ۵۵±۵٪ بود. تمامی موش‌ها در طی دوره بررسی در شرایط تاریکی- روشنایی ۱۲-۱۲ ساعته قرار داشتند. در پایان تیمار، گروه‌ها جهت انجام آزمایشهای الکتروفیزیولوژی مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت مشاهده هرگونه نشانه‌ای از بیماری و یا کاهش وزن، نمونه‌ها از مطالعه خارج شدند.

در این بررسی تمامی مواد مغذی از شرکت سیگما خریداری شد، و پس از مخلوط شدن خمیر گردید. سپس به‌صورت پلیت درآمده و در دمای $8^{\circ}C$ خشک شده و تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شد. به‌منظور کنترل میزان دریافت کلسیتریول، غذای موش‌ها به‌صورت روزانه و به مقدار ۱۷g-۱۵ در داخل قفس‌ها قرار داده شد. در نتیجه، دریافت روزانه مکمل کلسیتریول توسط هرکدام از حیوانات این گروه حدود ۱۷۰ng-۱۵۰ بود.

در تمام آزمایشها حیوانات تحت بیهوشی کامل با اورتان (۱/۵g به ازای هر kg وزن) قرار گرفتند. قبل از انجام جراحی و برای ایجاد بی‌دردی، ۱ml ترکیب لیدوکائین در زیر پوست سر موش تزریق گردید. سپس با استفاده از قیچی، پوست سر از ناحیه گردن تا نزدیک بینی برداشته شد و تمام بافت‌ها کنار زده شدند،

Archive of SID

www.SID.ir

به‌طوری‌که استخوان جمجمه کاملاً آشکار گردید. پس از تعیین نواحی برگما، لامبدا و خط وسط روی جمجمه، محل قرارگیری الکترودهای تحریکی و ثبات به‌وسیله اطلس استریوتاکس مشخص شد. محل الکترود تحریکی ۴/۲mm پشت برگما و ۳/۸mm در جهت جانبی آن بود. جایگاه الکترود ثبات ۳/۴mm پشت برگما و ۲/۵mm در جهت جانبی آن قرار داشت. دو الکترود دیگر شامل الکترود مرجع و الکترود زمین نیز در روی جمجمه قرار گرفتند که اولین الکترود ۸mm پشت برگما و ۱mm در جهت جانبی در نیمکره مقابل و الکترود دوم ۷mm پشت برگما و ۵mm در جهت جانبی آن بود. با یک مته دندانپزشکی در نواحی خاص تعیین‌شده برای الکترودها سوراخ‌هایی ایجاد شد. الکترود تحریکی ۲/۴mm از سطح سخت شامه پایین برده شد تا به کولترال‌های شافر مربوط به نورون‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ برسد. الکترود ثابت نیز با فواصل ۱۰میکرونی و با دقت به‌طرف ناحیه CA1 هیپوکامپ حرکت داده شد. ناحیه مورد نظر ۲/۵mm زیر سخت شامه بود.

در پاسخ به تحریک کولترال‌های شافر پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی میدانی (Excitatory Post Synaptic Potential, EPSP) از ناحیه CA1 هیپوکامپ ابتدا توسط آمپلی‌فایر تقویت شده، سپس ثبت گردید. پس از حدود ۳۰ دقیقه ثبت اولیه، پاسخ‌های منحنی Input/Output رسم شد. برای القای LTP در مدار نورونی مورد آزمایش، تحریک تتانیک با فرکانس ۲۰۰ هرتز و فاصله ۲ هزارم ثانیه اعمال گردید. مدت زمان هر پالس تحریکی نیز ۱۰۰ میلیونیم ثانیه است. پس از تحریک تتانیک، روندهای تحریک و ثبت با همان الگوی اولیه به مدت حداقل ۲ ساعت ادامه یافت. یک روز قبل از انجام آزمایشها، مقدار ۳ml خون از دم موش‌ها گرفته شد و سرم آن جدا گردید. میزان کلسیم و فسفر سرم با استفاده از کیت زیست‌شیمی و دستگاه اتوآنالایزر BT3000 به روش کلریمتری اندازه‌گیری شد.

در تجزیه و تحلیل نتایج، درصد تغییر دامنه پاسخ‌ها برحسب میلی‌ولت مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار وقوع LTP به ترتیب حداقل ۲۰٪ افزایش در دامنه پاسخ‌ها پس از تحریک تتانیک بود. مقایسه میانگین داده‌ها در گروه‌های مستقل از هم برای مراحل قبل و بعد از تحریک تتانیک با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه به همراه تست چندگانه Bonferoni صورت گرفت. برای مقایسه دامنه قبل و بعد از تحریک تتانیک در گروه‌های مختلف از آزمون تی زوج استفاده گردید، و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر دامنه پاسخ پایه نورون‌ها در هیپوکامپ بیانگر آن است که دامنه پاسخ‌های پایه در سه گروه CON، CON+D و CON-D با یکدیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند (جدول).

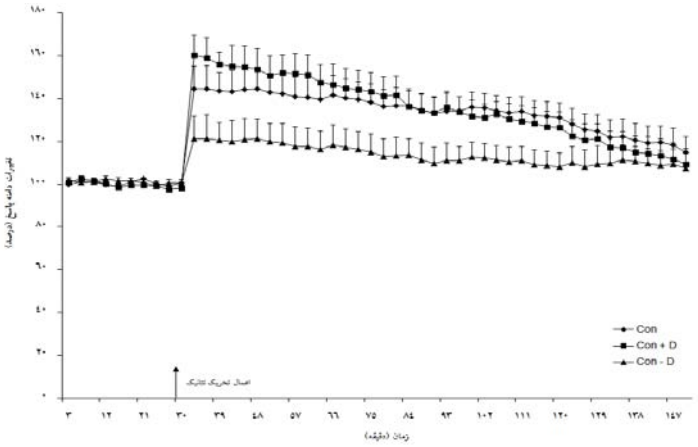
جدول: تغییرات در اندازه دامنه پتانسیل‌های پس‌سیناپسی میدانی در گروه‌های مختلف مطالعه قبل و بعد از اعمال تحریک تتانیک*

اندازه دامنه / گروه‌ها	قبل از اعمال تحریک تتانیک (میلی‌ولت)	بعد از اعمال تحریک تتانیک (میلی‌ولت)	درصد القا
CON	۱/۱۴۸±۰/۰۰۹	۱/۶۴۲±۰/۰۱۷	۲۹/۹۷۵±۰/۰۰۸
CON+D	۱/۱۵۲±۰/۰۱۰	۱/۷۱۲±۰/۰۱۹	۳۲/۷۱۸±۰/۰۰۹
CON-D	۱/۱۴۹±۰/۰۰۵	۱/۳۴۲±۰/۰۱۱	۱۳/۰۸۹±۰/۰۰۵

* مقادیر به‌صورت Mean ± SE ارائه گردیده است.

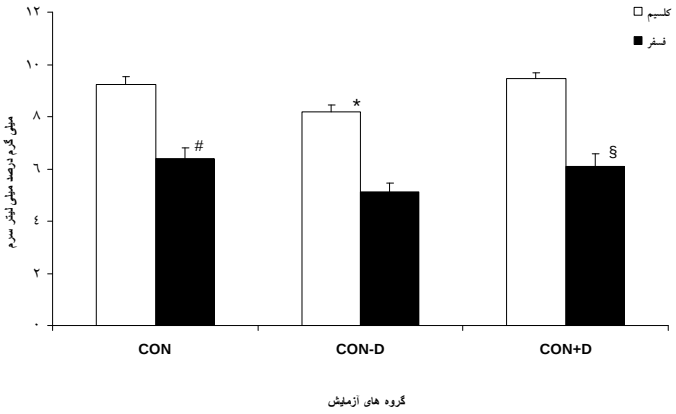
اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر تقویت درازمدت پاسخ نورون‌ها در هیپوکامپ پس از اعمال تحریک تتانیک بر نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف دامنه پاسخ‌ها افزایش یافت (نمودار شماره ۱). مقایسه دامنه پاسخ‌های قبل و بعد از اعمال تحریک تتانیک در همه گروه‌های مورد مطالعه نشان داد اختلاف ایجادشده بین گروه‌ها معنی‌دار است ($p<۰/۰۰۰۱$)، درحالی‌که در دو گروه CON و CON+D، LTP واقعی مشاهده شد که این میزان تغییر در فعالیت نورونی در گروه CON–D ملاک ۲۰ درصدی وقوع LTP را برآورده نمی‌کند. مقایسه افزایش پاسخ‌ها در گروه‌های مختلف با آزمون واریانس دوطرفه نشان داد اختلاف بین افزایش دامنه‌ها معنی‌دار است ($p<۰/۰۰۰۱$). همچنین در نتایج آزمون تعقیبی Bonferoni نیز مشاهده گردید اختلاف بین درصد افزایش دامنه پاسخ‌ها بین گروه‌های CON و CON–D معنی‌دار بوده است ($p<۰/۰۰۳$)، ولی اختلاف بین گروه‌های CON و CON+D معنی‌دار نمی‌باشد.

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار شماره ۱: اثر اعمال تحریک تتانیک بر دامنه پتانسیل‌های پس‌سیناپسی میدانی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. داده‌ها به‌صورت درصد تغییرات نشان داده شده است. فلش زمان اعمال تحریک تتانیک را نشان می‌دهد.

اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر کلسیم و فسفر سرم موش‌های هر سه گروه معنی‌دار می‌باشد ($p<۰/۰۰۰۱$)، نمودار شماره ۲). همچنین میزان کلسیم و فسفر سرم موش‌های محروم از ویتامین D کمتر از دو گروه دیگر است. نتایج آزمون تعقیبیBonferoni بیانگر این مطلب است که اگرچه اختلاف بین میزان کلسیم و فسفر سرم موش‌های گروه کنترل و دریافت‌کننده مکمل کلسیتریول از نظر آماری معنی‌دار نیست، اما اختلاف بین گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و محروم از ویتامین D ($p<۰/۰۰۰۱$)، و نیز اختلاف بین گروه‌های کنترل و محروم از ویتامین D، معنی‌دار بوده است ($p<۰/۰۰۰۱$).



نمودار شماره ۲: سطوح سرمی کلسیم و فسفر در حیوانات گروه‌های مختلف

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نمایش داده شده‌اند.

***$p<۰/۰۰۰۱$ اختلاف کلسیم سرم در موش‌های گروه CON-D با دو گروه دیگر**

#$p<۰/۰۰۰۱$ اختلاف فسفر سرم موش‌های گروه کنترل با گروه CON-D

§$p<۰/۰۰۳$ اختلاف فسفر سرم موش‌های گروه CON+D با گروه CON-D

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تغییر ویتامین D در رژیم غذایی اثر چندانی روی بروز پاسخ پایه نورون‌ها ندارد. از سوی دیگر، حذف این ویتامین از زنجیره غذایی حیوانات به‌طور قابل‌توجهی امکان بروز تقویت در روند انتقال سیناپسی را مختل می‌سازد. این موضوع از آن نظر حایز اهمیت است که LTP به‌عنوان مکانیسم احتمالی قوی برای بروز حافظه مورد توجه می‌باشد. نکته مهم در این نتایج آن است که افزودن مکمل کلسیتریول اثر قابل‌ملاحظه‌ای روی القای LTP نداشته است. بنابراین نتیجه مهم آزمایشها در این بررسی آن است که فقدان ویتامین D در تقویت درازمدت سیناپسی اثرگذار بوده؛ درحالی‌که اضافه کردن مکمل آن از این نقطه‌نظر اهمیت چندانی ندارد. نکته جالب توجه دیگر، همخوانی تغییرات میزان کلسیم و فسفر پلاسما به‌طور قابل‌توجهی با نتایج آزمایشهای الکتروفیزیولوژیک است.

در این بررسی، میزان کلسیم پلاسمایی در گروه CON-D به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی نرمال و گروه CON+D پایین‌تر بود. همچنین نتیجه مشابهی در ارتباط با میزان فسفر پلاسما نیز مشاهده گردید.

کلسیم به‌عنوان یک یون کلیدی در بروز LTP نقش مهمی دارد. مطالعات متعدد حاکی از آن است که اختلال در تعادل یون کلسیم می‌تواند عامل مؤثر در بروز بیماری‌های تخریب‌شونده نورون‌ها از جمله آلزایمر باشد موضوعی که می‌تواند خطر مرگ سلولی را افزایش دهد (۱۱،۳).

براساس یافته‌ها، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید موجب بالارفتن غلظت یون‌های کلسیم و فسفر در خون می‌شوند (۱۵). از این‌رو کاهش غلظت یون‌های کلسیم و فسفر در خون حیوانات همزمان با فقر ویتامین D، تعجب‌آور نخواهد بود(۱۶). نکته حایز اهمیت آن است که چنین تغییری در غلظت این یون‌ها چگونه بر عملکرد یادگیرانه موش‌های صحرایی تأثیرگذار است. براساس یافته‌های به‌دست آمده به‌نظر می‌رسد اثرات مستقیم و یا غیرمستقیم ویتامین D در عملکرد مغز عمدتاً بر دو پایه استوار است که یکی نقش در کارکرد مدارهای نورونی مغز (۱۸،۱۷)، و دیگری در حفاظت مغز برابر آسیب‌های وارده دارد (۲۰،۱۹). از آنجایی‌که عدم تثبیت و

Archive of SID
www.SID.ir

تعادل مقدار یون آزاد کلسیم و در نهایت افزایش ولتاژ وابسته به جریان این یون در نورون‌ها، منجر به اختلال در یادگیری می‌شود (۲۱)، لذا افزایش جریان یون کلسیم به درون سلول همراه با یون‌های کلسیمی که از اجزای داخل سلولی آزاد شده‌اند، منجر به افزایش یون کلسیم آزاد داخل سلول می‌گردد و اگر مکانیسم‌های تعادلی قادر به تنظیم آن نباشند، مرگ سلول را به همراه دارد. به‌علاوه، افزایش یون کلسیم به‌عنوان یک شروع‌کننده برای واکنش‌های آبشاری در نورون‌ها، خود منجر به تحریک گیرنده‌های گلوتامات می‌شود (۲۲). معبر این کانال‌ها نسبت به یون کلسیم نفوذپذیر بوده و فعالیت سرکش آنها می‌تواند هجوم بی‌رویه یون کلسیم به درون سلول و وقایع پس از آن را باعث شود (۲۲). کلسیتریول نقش مهمی را در تعادل یون کلسیم ایفا کرده و به‌همین دلیل می‌تواند عملکرد ویژه‌ای را در بقای سلول داشته باشد (۲۲،۲۱). ویتامین D با دخالت در تعادل کلسیم درون سلولی می‌تواند از تخریب شدن نورون‌ها که همراه با اختلالات شناختی است جلوگیری کند. در حضور ویتامین D، بیان و سنتز پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم افزایش می‌یابد که این ترکیبات در جمع‌آوری و انتقال سریع کلسیم درون سلولی (۲۳)، انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها و شکل‌گیری حافظه نقش دارند (۲۴،۱۰)، به‌علاوه، از طریق تنظیم کاهشی کانال‌های کلسیمی L در هیپوکامپ نقش مهمی را ایفا می‌کند (۲۵،۱۵). مطالعات انجام‌شده به‌وسیله محققین در مورد اثرات ویتامین D روی سیستم عصبی حاکی از آن است که این ویتامین نقش تعیین‌کننده‌ای در پدیده‌های شناختی دارد (۵،۴). نتایج مطالعه Becker و همکارانش نشان داد کمبود ویتامین D باعث ایجاد اختلال در روند یادگیری در شاتل باکس می‌شود (۲۶). Grecheck و همکارانش نیز بیان داشتند کمبود ویتامین D در دوران بارداری باعث اختلال در تشکیل پدیده تقویت درازمدت در موش‌های بالغ می‌شود (۲۷). Mynasian و همکارانش نیز معتقد بودند حذف ژن گیرنده ویتامین D در موش سوری تأثیر چندانی بر فعالیت‌های شناختی این حیوان ندارد (۲۸). در بررسی که توسط Eyles و همکارانش به‌منظور ارزیابی کمبود ویتامین D بر روی رشد مغز جنین موش‌هایی که مادرانشان دچار کمبود ویتامین D بودند انجام گرفت مشخص گردید کمبود کلسیتریول منجر به اختلال عمیق در رشد مغز به‌خصوص در شکل و اندازه سلول‌های عصبی می‌شود (۵). مطالعات انجام‌شده به‌صورت Invitro و Invivo بر روی مغز موش بالغ نیز نشان داد ویتامین D نقش مهمی در بیان ژن mRNA نروتروپیک‌ها، فعال کردن آنزیم‌های بیوسنتز نروترانسمیترها و نیز محافظت از نورون‌ها به عهده دارد (۲۹)، به‌طوری‌که کمبود کلسیتریول باعث کاهش NGF (Nerve Growth Factor) در مغز موش‌ها می‌شود (۳۰). از عملکردهای بسیار مهم ویتامین D بر روی توانایی شناخت، تأثیر آن بر افزایش غلظت استیل‌کولین در مغز می‌باشد. به‌طوری‌که مطالعات نشان داده است درمان با کلسیتریول باعث افزایش فعالیت استیل ترانسفراز در قسمت‌های مرکزی مغز می‌شود (۳۱). مطالعه روی موش‌های صحرایی نشان داده است استفاده مداوم از کلسیتریول باعث تأخیر در کاهش تعداد سلول‌های مغز به‌خصوص سلول‌های هیپوکامپ می‌شود، همچنین کلسیتریول محافظت از مغز در برابر عواملی مانند سکته مغزی و یا سایر آسیب‌ها را به عهده دارد (۳۲).

نتایج حاصل از مطالعات روی جمعیت‌های انسانی نیز حاکی از آثار سوء کمبود ویتامین D بر فعالیت‌های شناختی، حافظه و یادگیری است (۱۸). برای مثال مشخص شده است سطوح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و انجام صحیح آزمون‌های حافظه در افراد، وابسته به زمان بوده و در کوتاه‌مدت کمبود ویتامین D بر روی حافظه تأثیر ندارد، اما در درازمدت کمبود این ویتامین بر روی حافظه اثر سوء می‌گذارد (۳۳). Wilkins و همکارانش نیز بیان کردند کمبود این ویتامین منجر به کاهش عملکرد شناختی انسانها می‌شود (۳۴).

علاوه بر احتمالاتی که در این مطالعه پیرامون علل تأثیرگذاری تغییر ویتامین D رژیم غذایی و کلسیم پلاسمایی روی مکانیسم احتمالی حافظه و یادگیری؛ یعنی LTP ارائه شد می‌توان عوامل دیگری را نیز دنبال نمود که به مطالعه بیشتر نیاز دارد.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد ویتامین D نقش تعیین‌کننده‌ای در انتقال و تقویت سیناپسی دارد و این نقش به احتمال زیاد از راه تنظیم غلظت یون کلسیم درون سلولی با واسطه مکانیسم‌های مختلف صورت می‌گیرد.

Archive of SID

www.SID.ir

تشکر و قدردانی

این تحقیق با هزینه تـأمین‌شـده از طریـق طـرح تحقیقـاتی (شـماره ۷۷۵۳) معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهـران و در مرکـز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. لذا از تمامی همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری داده‌انـد تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References:

1. Bliss TV, Collingridge GL. A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus. Nature 1993;361(6407):31-9.

2. Linden DJ. The Return of the Spike: Post-synaptic Action Potentials and the Induction of LTP and LTD. Neuron 1999;22(4):661-666.

3. Thibault O, Hadley R, Landfield PW. Elevated Postsynaptic [Ca2+](i) and L-Type Calcium Channel Activity in Aged Hippocampal Neurons: Relationship to Impaired Synaptic Plasticity. J Neurosci 2001;21(21):9744-9756.

4. Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A. Behavioural Characterization of Vitamin D Receptor Knockout Mice. Behavioural Brain Research 2005;157(2):299-308.

5. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D Receptor and 1 Alpha-hydroxylase in Human Brain. J Chem Neuroanat 2005;29(1):21-30.

6. Holick MF. Resurrection of Vitamin D Deficiency and Rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-2072.

7. DeLuca HF. Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80(6):1689S-1696S.

8. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin Increases in the Caudate Putamen of Rats with Vitamin-D Hypervitaminosis. Proc Nati Acad Sci U S A 1989;86(10):3887-3890.

9. Kishimoto J, Tsuchiya T, Cox H, Emson PC, Nakayama Y. Age-related Changes of Calbindin-D28k, Calretinin, and Parvalbumin mRNAs in the Hamster Brain. Neurobiology Aging 1998;19(1):77-82.

10. Dumas TC, Powers EC, Tarapore PE, Sapolsky RM. Overexpression of Calbindin D-28k in Dentate Gyrus Granule Cells Alters Mossy Fiber Presynaptic Function and Impairs Hippocampal-dependent Memory. Hippocampus 2004;14(6):701-709.

11. Veng LM, Mesches MH, Browning MD. Age-related Working Memory Impairment Is Correlated with Increases in the L-type Calcium Channel Protein alpha 1D (Cav1.3) in Area CA1 of the Hippocampus and Both are Ameliorated by Chronic Nimodipine Treatment. Brain Res Mol Brain Res 2003;110(2):193-202.

12. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of Vitamin D and Glucocorticoids in Hippocampal Cells. J Neurochem 2006;96(2):500-509.

13. Talaei SA, Sheibani V, Salami M. Light Deprivation Improves Melatonin Related Suppression of Hippocampal Plasticity. Hippocampus 2010 Mar; 20(3):447-55.

14. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents-final Report of the American Institute of Nutrition ad hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. J Nutr 1993;123(11):1939-1951.

15. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. Osteoporos Int 1997;7(5):439-443.

16. Tfelt-Hansen J, Schwarz P, Torring O. Rapid Suppression of S-PTH by Oral Calcitriol and Calcium in Healthy Premenopausal Women. Scandinavian J Clin Laboratory Investigat 2001;61(5):395-400.

17. McCann JC, Ames BN. Is There Convincing Biological or Behavioral Evidence Linking Vitamin D Deficiency to Brain Dysfunction? FASEB J 2008;22(4):982-1001.

18. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing "D"ecline? Mol Aspects Med 2008;29(6):415-422.

19. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, et al. Vitamin D-3 Attenuates 6-hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity in Rats. Brain Res 2001;904(1):67-75.

Archive of SID

www.SID.ir

20. Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic Factors in Alzheimer's and Parkinson's Disease Brain. Brain Res Rev 2000;33(2-3):199-227.

21. Sattler R, Tymianski M. Molecular Mechanisms of Calcium-dependent Excitotoxicity. J Mol Med 2000;78(1):3-13.

22. Arundine M, Tymianski M. Molecular Mechanisms of Calcium-dependent Neurodegeneration in Excitotoxicity. Cell Calcium 2003;34(4-5):325-337.

23. Airaksinen MS, Eilers J, Garaschuk O, Thoenen H, Konnerth A, Meyer M. Ataxia and Altered Dendritic Calcium Signaling in Mice Carrying a Targeted Null Mutation of the Calbindin D28k Gene. Proc Nati Acad Sci U S A 1997;94(4):1488-1493.

24. Molinari S, Battini R, Ferrari S, Pozzi L, Killcross AS, Robbins TW, et al. Deficits in Memory and Hippocampal Long-term Potentiation in Mice with Reduced Calbindin D-28K Expression. Proc Nati Acad Sci U S A 1996;93(15):8028-33.

25. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O. Chronic 1 alpha, 25-(OH)(2) Vitamin D-3 Treatment Reduces Ca2+-Mediated Hippocampal Biomarkers of Aging. Cell Calcium 2006;40(3):277-286.

26. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient Prenatal Vitamin D Deficiency Is Associated with Subtle Alterations in Learning and Memory Functions in Adult Rats. Behav Brain Res 2005;161(2):306-312.

27. Grecksch GRH, Höllt V, Becker A. Transient Prenatal Vitamin D Deficiency Isassociated with Changes of Synaptic Plasticity in the Dentate Gyrus in Adult Rats. Psychoneuroendocrinology 2009;34 (Suppl 1):S258-64.

28. Minasyan A, Keisala A, Lou YR, Kalueff AV, Tuohimaa P. Neophobia, Sensory and Cognitive Functions, and Hedonic Responses in Vitamin D Receptor Mutant Mice. J Steroid Biochem Molecular Biol 2007;104(3-5):274-280.

29. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New Clues about Vitamin D Functions in the Nervous System. Trends Endocrinol Metab 2002;13(3):100-5.

30. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D-3 and Brain Development. Neuroscience 2003;118(3):641-653.

31. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 Treatment Results in Increased Choline-acetyltransferase Activity in Specific Brain Nuclei. Endocrinology 1986;118(4):1433-1439.

32. Wang HY, Lee DH, Davis CB, Shank RP. Amyloid Peptide a Beta(1-42) Binds Selectively and with Picomolar Affinity to Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors. J Neurochem 2000;75(3):1155-1161.

33. McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D-3 Level and Performance on Psychometric Tests in NHANES III. Neuroepidemiology 2007;29(1-2):49-54.

34. Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D Deficiency Is Associated With Worse Cognitive Performance and Lower Bone Density in Older African Americans. J Nati Med Assoc 2009;101(4):349-354.

Archive of SID

www.SID.ir