

## اثر تجویز توأم خوراکی رتینوئیک اسید و لسیتین بر یادگیری فضایی موشهای صحرایی نر بالغ نژاد NMRI در دستگاه ماز T-شکل

آفرینش خاکی محمدرضا<sup>۱</sup>، معاضدی احمدعلی<sup>۱</sup>، عباس نژاد مهدی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشگاه شهیدچمران اهواز، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی

<sup>۲</sup> دانشگاه شهیدباهنر کرمان، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی

### چکیده

مطالعات نشان می دهد که لسیتین (Lc) و ویتامین A (RA) در روند یادگیری و حافظه تأثیر دارد. در این مقاله اثرات توأم Lc و RA بر یادگیری فضایی موشهای صحرایی نر در دستگاه ماز T-شکل بررسی شده است. بدین منظور از موشهای صحرایی نر بالغ نژاد NMRI با میانگین  $25 \pm 27.5$  گرم (۵-۴/۵) ماهه، استفاده شد. تمامی موشها با دستگاه ماز T-شکل بر طبق روش استاندارد طی ۹ روز متوالی در ۱۲ گروه هفت تایی ارزیابی رفتاری شدند. به موشهای گروه (۳-۱) مقادیر مختلف Lc (۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ mg/kg) در مدت ۹ روز، به گروه (۷-۴) مقادیر مختلف RA (۴۰۰۰۰، ۸۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰، ۱۶۰۰۰۰ Iu/kg) در مدت ۵ روز و به گروههای شاهد Lc یا ویتامین A گروه (۹ و ۸) آب مقطر خوراندند. در گروه کنترل (گروه ۱۰) هیچ گونه تجویزی صورت نگرفت. نتایج نشان داد که Lc ۱۲۰ mg/kg و همچنین RA (۸۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰ Iu/kg) زمان یادگیری را در روزهای آزمایش و آزمون خاموشی کاهش می دهد. در گروه (۱۱) Lc ۱۲۰ mg/kg و RA ۸۰۰۰۰ Iu/kg و در گروه (۱۲) Lc ۱۲۰ mg/kg و ۱۲۰۰۰۰ Iu/kg RA تجویز خوراکی به صورت توأم انجام شد و نتایج نشان داد تجویز مقادیر توأم Lc ۱۲۰ mg/kg و ویتامین A (۸۰۰۰۰ Iu/kg) یادگیری فضایی را بهبود می بخشد ( $P \leq 0.05$ ). بنظر می رسد که ویتامین A باعث افزایش سطح فعالیت آنزیم استیل کولین ترانسفراز می گردد. در نتیجه ساخته شدن استیل کولین ناشی از لسیتین که پیش ساز کولین است را افزایش می دهد و این افزایش باعث بهبود یادگیری می شود.

واژه های کلیدی: لسیتین، رتینوئیک اسید، یادگیری فضایی، موش صحرایی، ماز T-شکل

## مقدمه

امروزه تلاش‌های بسیاری در زمینه کشف رمز و رازهای پدیده‌های روانی و شناختی، در جریان است. با این وجود، هنوز درک کامل جزئیات بیماری‌هایی نظیر بیماری آلزایمر، پارکینسون و... که در رابطه با دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد، و رای دانش بشری قرار دارد. در این میان نوع رژیم غذایی که افراد در طول زندگی از آن بهره مند می‌شوند، نقش بسیار مهمی بر کیفیت یادگیری و حافظه آنها و نسل بعد از آنها دارد.

لسیتین (فسفاتیدیل کولین) از اجزای ساختمانی غشاهای سلولی می‌باشد (۱۱،۱۰). این ماده علاوه بر اینکه باعث کاهش کلسترول می‌شود (۱۸)، بعنوان پیش ماده سنتز میانجی استیل کولین، در نقش بسیار مهمی سبب افزایش فعالیت سیستم‌های کولینرژیک می‌گردد (۱۵). در بیماری آلزایمر آنزیم استیل کولین ترانسفراز در مغز بیمار کاهش یافته و در نتیجه، ترشح استیل کولین از نورون‌های کولینرژیک کاهش می‌یابد (۱۵). از این رو در درمان بیماری آلزایمر به طور معمولی از سه شیوه فارماکولوژیکی استفاده می‌شود که شامل:

(۱) افزایش عملکرد سیستم کولینرژیک با افزایش تولید استیل کولین بوسیله افزایش مواد پیش ساز آن مثل کولین و لسیتین (۱۲،۱۶)،

(۲) مهار آنزیم کاهش دهنده استیل کولین استراز با داروهای همچون فیزوستیگمین.

(۳) تحریک مستقیم گیرنده‌های کولینرژیک بوسیله عوامل

مشابه کولین (۲۲).

همچنین، تحقیقات نشان داده است که رتینوئیک اسید سبب افزایش ترشح استیل کولین از پایانه نورونها می‌گردد (۱۳ و ۶). گزارشاتی مبنی بر اثرات بهبودی دهنده رتینوئیک اسید بر فعالیت و توسعه نورون‌های کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی وجود دارد (۵ و ۴). در همین رابطه گزارش شده است که در موش‌های استفاده کننده از رژیم غذایی فاقد ویتامین A بمدت ۱۲ هفته، نورون‌های عصبی کولینرژیک هیپوکامپ آنها آسیب دیده است.

کاهش ترشح استیل کولین باعث کاهش فعالیت‌های سیناپسی هیپوکامپ می‌شود در نتیجه یادگیری و حافظه کاهش می‌یابد (۷). علاوه بر آن گیرنده‌های اختصاصی رتینوئیک اسید در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نیز گزارش شده است. عقیده بر آن است که ویتامین A و مشتقات آن، از طریق این گیرنده‌ها نقش بسیار مهمی در انعطاف پذیری سیناپسی هیپوکامپ بر عهده دارند، بنابراین، بر روند ادراکی و شناختی تأثیری گذارند (۹، ۱۶). در نتیجه یافتن نقش مستقیم و غیر مستقیم لسیتین و ویتامین A بر یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی جهت کمک به بهبود این فرایندهای شناختی از اهمیت و ضرورت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. در این پژوهش، به بررسی و مطالعه اثرات تجویز دهانی لسیتین و ویتامین A خوراکی بر یادگیری فضایی موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد *NMRI* در دستگاه ماز *T* - شکل

پرداختیم.

#### مواد و روشها

در این پژوهش بمنظور مطالعه و بررسی اثر لسیتین و ویتامین A بر یادگیری فضایی وانجام آزمایشات رفتاری، از موشهای صحرایی نر نژاد *NMRI*، با میانگین وزنی  $(275 \pm 25)$  گرمی (۵-۴) ماهه، تهیه شده از انستیتو رازی حصارک کرج استفاده شد. حیوانات در قفسهای مخصوص در حیوان خانه با شرایطی مانند ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای  $(23 \pm 2)$  درجه سانتیگراد نگهداری شدند. در ضمن همه موشها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. غذای موشها از کارخانه خوارک دام و طیور پارس تهران تهیه و بصورت پلیتهای فشرده در اختیار آنها قرار گرفت.

موشها به ۱۲ گروه تقسیم بندی و آزمایشات در ۳ مرحله انجام شد در موشهای گروه (۳-۱)، *Lc* با مقادیر  $(120, 240, 480)$  *mg/kg*، در گروه (۷-۴)، *RA* با مقادیر  $(40000, 80000, 120000, 160000)$  *Iu/kg* بترتیب بمدت ۹ و ۵ روز با حجم *B.W. 0.1 ml/kg* موشها تجویز دهانی شدند. گروههای شاهد *Lc* و ویتامین A (گروه ۹ و ۸) آب مقطر دریافت کردند، و در گروه کنترل (گروه ۱۰) هیچ گونه تجویزی صورت نگرفت. تمامی تجویزها یک ساعت قبل از آزمایش انجام شد. در مرحله سوم با توجه به تجزیه و تحلیل آماری، مقادیر موثر لسیتین و ویتامین A به صورت توأم به گروه یازده  $(Lc 120 mg/kg$  و  $RA 80000 Iu/kg)$  و گروه دوازده

$(Lc 120 mg/kg$  و  $RA 120000 Iu/kg)$  خورانده شد.

بمنظور ارزیابی رفتار یادگیری فضایی از دستگاه ماز-T شکل با دیوارها و کف سیاه استفاده گردید. این ماز شامل یک جعبه شروع  $(20 cm)$  عرض،  $15 cm)$  طول و  $15 cm)$  ارتفاع) است که یک درب گیوتینی به بازوی شروع  $(10 cm)$  عرض،  $10.8 cm)$  طول و  $15 cm)$  ارتفاع) منتهی می گردد. بازوی انتخابی به دو بازوی هدف  $(10 cm)$  عرض،  $38 cm)$  طول و  $15 cm)$  ارتفاع) راه دارد و در انتهای هر بازوی هدف یک جعبه هدف  $(20 cm)$  عرض،  $15 cm)$  طول و  $15 cm)$  ارتفاع) قرار دارد. هر جعبه هدف توسط یک درب گیوتینی از بازوی هدف جدا می گردد. در آزمون رفتاری با ماز-T شکل، اساس کار بر وجود یک عامل مشوق یا اصطلاحاً تقویت کننده قرار دارد. عامل مشوق در این آزمایش غذا می باشد که می بایستی حیوانات را قبل از انجام هر بار آموزش گرسنه نگهداشت و با قرار دادن غذا در انتهای جعبه هدف اقدام به آموزش نمود. پس از طی دوره رژیم غذایی تا رسیدن به ۸۵٪ وزن اولیه در حیوان، آموزش با ماز-T شکل طی ۹ روز متوالی انجام گرفت.

(۱) در روز اول آموزش، به حیوان مدت ۵ دقیقه اجازه داده شد تا با ماز آشنا شود.

(۲) روزهای دوم و سوم آموزش، به حیوان یکبار اجازه داده شد تا غذای موجود در هر دو جعبه هدف را پیدا کرده و بمدت ۴۰ ثانیه در آنجا محبوس گردد.

(۳) روزهای چهارم و پنجم آموزش، در هر کدام از

خطاها نیز شمارش شد (۳). در این مطالعه از ویتامین A با قابلیت تشکیل میسل در آب ( $200000 IU/Kg$ ) و لسیتین ساخت کارخانه مرک آلمان استفاده شد. رژیم مکمل لسیتین در مقادیر (۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰) میلی گرم بر کیلوگرم (۱۵) و همچنین ویتامین A خوراکی با مقادیر (۴۰۰۰۰، ۸۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰ و ۱۶۰۰۰۰) واحد بین المللی بر کیلوگرم در آب مقطر بعنوان حلال، بصورت محلول امولسیون غیرهمگن درآورده شد و بازاء هر ۱۰ گرم وزن موش ۱/ میلی لیتر از راه دهان و بوسیله گاواژ خورانده شد (۲۱). برای تجزیه و تحلیل آماری از روش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه ودر مواردی که اختلاف معنی دار بود با استفاده از آزمون توکی جایگاه آن مشخص شد. همچنین سطح معنی داری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### نتایج

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه بین گروه های آزمایش  $Lc$  با مقادیر ( $120, 240, 480 mg/kg$ ) و گروه شاهد نشان داد که در بین این گروهها، میانگین تعداد دفعات آموزش و خطا تارسیدن به معیار صحیح یادگیری ساده و معکوس اختلاف معنی داری وجود ندارد، اما میانگین کلی تأخیرها طی روزهای یادگیری و آزمون خاموشی بین گروههای  $Lc$  با مقادیر ( $120 mg/kg$ )، ( $240, 480$ ) با گروه شاهد اختلاف معنی دار می باشد (نمودار ۱ و ۲). بر این اساس میانگین تأخیرها در مقایسه با گروه شاهد کاهش می یابد (بترتیب  $P \leq 0.001$ )

جعبه های هدف دو عدد پلیت قرار داده و به حیوان اجازه داده شد که غذای هر جعبه را پیدا کند. جمعاً برای هر موش، ۱۱ دفعه متوالی این آموزش تکرار شد.

(۴) روزهای ششم، هفتم و هشتم آموزش، در هر دفعه آموزش فقط در یکی از جعبه های هدف پلیت غذایی (پاداش) قرار داده شد. تکرار دفعات آموزش در این مرحله تا حدی بود که ۵ پاسخ صحیح متوالی داده شود (معیار صحیح). بلافاصله پس از ۵ پاسخ صحیح متوالی محل غذا را عوض کرده و در جعبه هدف مقابل قرار داده شد. این کار مجدداً تا ۵ پاسخ متوالی ادامه داده شد. در هر دفعه آموزش، دفعات صحیح وخطا، زمان ترک جعبه شروع و وارد شدن به جعبه هدف در جدول یادداشت گردید.

(۵) روز نهم آموزش (آزمون خاموشی): در این مرحله پلیتهای غذایی را از  $T$ -شکل برداشته و هر موش ۱۰ بار این مرحله را برای پیدا کردن غذا تکرار کرد. زمان تأخیر بین ترک جعبه شروع و وارد شدن به جعبه هدف یادداشت شد. منظور از معیار صحیح برای یادگیری ساده این است که دفعات آموزش را آنقدر باید تکرار کرد که هر موش ۵ بار متوالی به جعبه هدفی که در آن پلیت غذایی قرار دارد، وارد شود و منظور از معیار صحیح یادگیری معکوس برای هر موش دسترسی به غذا در جعبه هدف مقابل برای ۵ بار متوالی است. که مربوط به روزهای ششم، هفتم و هشتم آموزش است. در این مراحل تعداد

و  $P \leq 0.001$  و  $P \leq 0.05$ ).

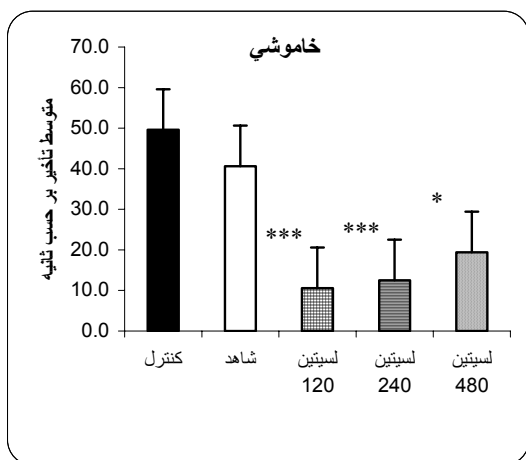
همچنین نتایج حاصل از میانگین دفعات آموزش و خطا تارسیدن به معیار صحیح یادگیری ساده و معکوس اختلاف معنی داری وجود ندارد، اما بین میانگین کلی تأخیرهای طی روزهای یادگیری و آزمون خاموشی در گروههای آزمایشی با ویتامین A و گروه شاهد، اختلاف معنی دار است ( $P \leq 0.001$ ). ضمناً مشخص شد که اختلاف معنی داری بین میانگین کلی تأخیرهای طی روزهای یادگیری در بین گروههای تیمار شده با مقادیر مختلف ویتامین A ( $Iu/kg$  ۴۰۰۰۰ ، ۸۰۰۰۰ ، ۱۲۰۰۰۰) و گروه شاهد بترتیب  $P \leq 0.001$  ،  $P \leq 0.001$  ،  $P \leq 0.05$  و

همچنین طی روزهای آزمون خاموشی بین گروههای با مقادیر مختلف ویتامین A ( $Iu/kg$  ۸۰۰۰۰ ، ۱۲۰۰۰۰) وجود دارد ( $P \leq 0.05$ ). بر این اساس میانگین کلی تأخیرها در مقایسه با گروه شاهد کاهش نشان می دهد (نمودار ۳ و ۴). همچنین در این پژوهش نشان داده شد که در بین گروه شاهد و گروههای آزمایش مقادیر توأم ( $Lc$  ۱۲۰  $mg/kg$  و  $RA$  ۸۰۰۰۰  $Iu/kg$ ) و نیز در بین گروه شاهد و گروههای آزمایش مقادیر توأم ( $mg/kg$  ۱۲۰  $Lc$  و  $RA$  ۱۲۰۰۰۰  $Iu/kg$ )، میانگین دفعات آموزش و خطا تارسیدن به معیار صحیح یادگیری ساده و معکوس اختلاف معنی داری وجود ندارد، اما میانگین کلی تأخیرها طی روزهای یادگیری و همچنین آزمون خاموشی اختلاف معنی داری را نشان می دهد. بر این اساس کاهش میانگین کلی تأخیرهای طی روزهای یادگیری

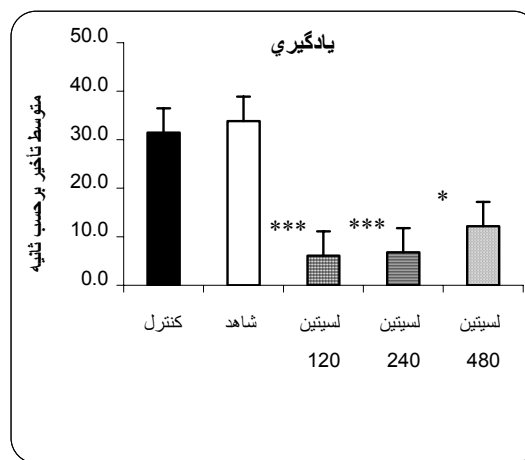
و آزمون خاموشی در گروه آزمایش توأم با مقادیر ( $Lc$  ۱۲۰  $mg/kg$  و  $RA$  ۸۰۰۰۰  $Iu/kg$ ) و نیز در گروه آزمایش توأم با مقادیر ( $Lc$  ۱۲۰  $mg/kg$  و  $RA$  ۱۲۰۰۰۰) مشاهده می شود (بترتیب در سطح  $P \leq 0.001$  ،  $P \leq 0.05$ ). از طرفی بین دو گروه توأم با مقادیر مختلف، در هیچکدام از معیارها، اختلاف معنی داری ملاحظه نشد (نمودار ۵ و ۶). باتوجه به این نتایج چنین استنباط می شود، که رژیم توأم لسیتین و ویتامین A یادگیری فضایی را در موشهای صحرائی نر بالغ بهبود می دهد.

### بحث و نتیجه گیری

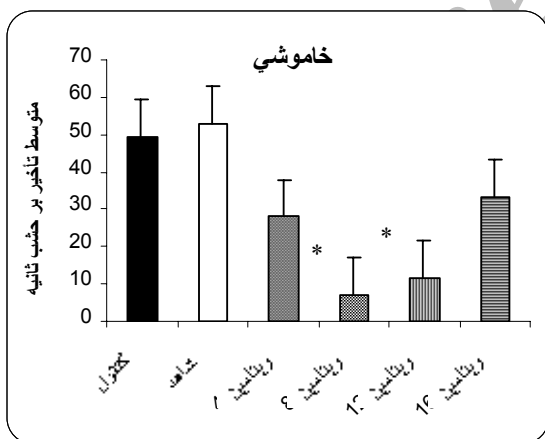
مطالعات نشان داده است که لسیتین و ویتامین A در فرایندهای شناختی نظیر یادگیری و حافظه تأثیر می گذارد. در این پژوهش، اثر تجویز دهانی رژیم مکمل لسیتین و ویتامین A در سه مرحله آزمایش بر یادگیری فضایی موشهای صحرائی با استفاده از دستگاه ماز T- شکل مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله اول آزمایشات اثر تجویز دهانی رژیم مکمل  $Lc$  با مقادیر ( $mg/kg$  ۱۲۰ ، ۲۴۰ ، ۴۸۰) بر یادگیری فضایی موشهای صحرائی نر بالغ بررسی گردید. مطالعات بسیاری وجود دارد که نشان می دهد فسفاتیدیل کولین یادگیری را در موشها بطور چشم گیری بهبود می دهد.



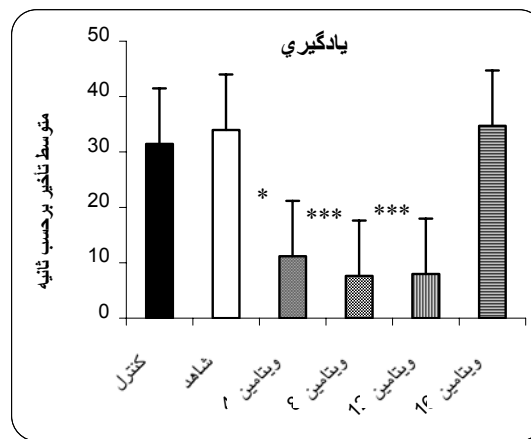
نمودار-۲) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای آزمون خاموشی بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی)، گروه آزمایش لسیٲین ( $Lc$ ) با مقادیر ( $mg/kg$  ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰) و گروه شاهد لسیٲین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد ( $n=7$ ) ( $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$ ).



نمودار-۱) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای یادگیری بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی)، گروه آزمایش لسیٲین ( $Lc$ ) با مقادیر ( $mg/kg$  ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰) و گروه شاهد لسیٲین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد ( $n=7$ ) ( $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$ ).



نمودار-۴) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای آزمون خاموشی بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی)، گروه آزمایش ویتامین A ( $RA$ ) با مقادیر ( $Iu/kg$  ۴۰۰۰۰، ۸۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰، ۱۶۰۰۰۰) و گروه شاهد لسیٲین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد ( $n=7$ ) ( $P \leq 0.05$ ).



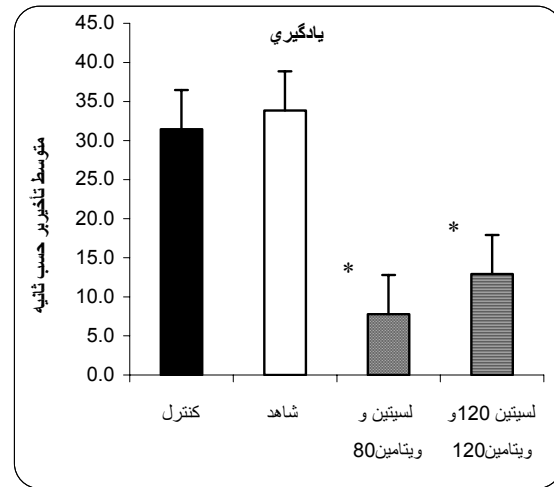
نمودار-۳) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای یادگیری بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی)، گروه آزمایش ویتامین A ( $RA$ ) با مقادیر ( $Iu/kg$  ۴۰۰۰۰، ۸۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰، ۱۶۰۰۰۰) و گروه شاهد لسیٲین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد ( $n=7$ ) ( $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.001$ ).

همچنین مقدار (  $120\text{ mg/kg}$  ) لسیتین در موشها زمان یادگیری را در مقایسه با مقادیر بالاتر (  $240\text{ mg/kg}$  و  $480$  ) بیشتر کاهش می دهد (نمودار ۱ و ۲).

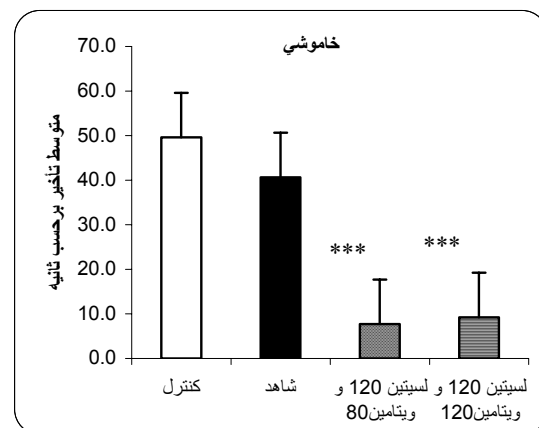
بنابراین نتیجه گیری کلی که از این آزمایشات، می توان گرفت اثر بهبود دهنده گی لسیتین خوراکی بر یادگیری فضای موشهای صحرائی است . بطور کلی اسیدهای چرب و لیپیدها قسمت اعظم غشا سلولی را در یاخته های

انسانی تشکیل می دهند ، همچنین کلسترول نیز یکی از اجزای تشکیل دهنده مهم ساختار غشاء می باشد. کلسترول در حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد ماده خشک غلاف میلین را در سلولهای بدن تشکیل می دهد . از این رو مغز ، بیش از هر اندامی ، حاوی کلسترول می باشد . همچنین بین سیالیت غشاء و میزان کلسترول ، اسیدهای چرب و درجه غیر اشباعی زنجیره های جانبی آن ، رابطه معکوسی برقرار است (۱۸). بطور کلی تغییرات سیالیت غشاء احتمالاً از طریق تغییر در عملکرد کانالها و گیرنده های سیناپسی بر فرایند *LTP* و یادگیری موثر می باشد (۱۱). همچنین لسیتین احتمالاً از طریق کاهش در میزان کلسترول غشاء سبب تغییر در سیالیت آن بویژه در نواحی هیپوکامپ می شود و از این طریق در بهبود یادگیری مؤثر است (۲۰). گزارش شده است که افزایش غلظت استیل کولین در

مغز ، یادگیری را بهبود می بخشد (۱۷ و ۱۴ و ۸). فسفاتیدیل کولین (لسیتین) علاوه بر اینکه از ترکیبات مهم غشاء سلولی می باشد، بعنوان پیش ساز میانجی عصبی



نمودار-۵) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای یادگیری بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی) ، گروه مقادیر توأم (لسیتین  $120\text{ mg/kg}$  و ویتامین  $80\text{ Iu/kg A}$  ) (  $n=7$  ) ، گروه مقادیر توأم (لسیتین  $120\text{ mg/kg}$  و ویتامین  $120\text{ Iu/kg A}$  ) (  $n=5$  ) و گروه شاهد لسیتین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد (  $P \leq 0.05$  )



نمودار-۶) مقایسه میانگین تأخیر از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای آزمون خاموشی بین گروه کنترل (دارای رژیم غذایی معمولی) ، گروه مقادیر توأم (لسیتین  $120\text{ mg/kg}$  و ویتامین  $80\text{ Iu/kg A}$  ) (  $n=7$  ) ، گروه مقادیر توأم (لسیتین  $120\text{ mg/kg}$  و ویتامین  $120\text{ Iu/kg A}$  ) (  $n=5$  ) و گروه شاهد لسیتین که به همان حجم آب مقطر طی ۹ روز متوالی داده شد (  $P \leq 0.001$  ) .

طریق اختلالاتی که در مسیر سنتز رتینوئیک بوجود می آورد، سبب می شود که حافظه کارکردی در یادگیری و حافظه موشها در ماز -  $T$  شکل را کاهش دهد (۱). گزارشات متعددی وجود دارد که نشان می دهند مغز شخص بالغ می تواند رتینوئیک اسید سنتز نماید (۱۶). این پژوهش نشان داد که ویتامین  $A$  با مقادیر  $(80000 \text{ IU/Kg}$  و  $120000 \text{ IU/Kg})$  زمان یادگیری را در موشها کاهش می دهد.

مقایسه میانگین دفعات آموزش و خطا تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری در ساده و معکوس نشان می دهد که بین گروه شاهد و گروه یازده آزمایش یعنی گروه توأم (سیتین  $120 \text{ mg/Kg}$  و ویتامین  $A$  با مقدار  $\text{IU/Kg}$   $80000$ ) و نیز گروه شاهد و گروه دوازده یعنی گروه توأم (سیتین  $120 \text{ mg/kg}$  و ویتامین  $A$  با مقدار  $\text{IU/Kg}$   $120000$ ) اختلاف معنی داری وجود ندارد (بترتیب نمودار ۵ و ۶). اما میانگین تأخیرها در طی روزهای یادگیری و آزمون خاموشی در هر دو گروه آزمایش توأم کاهش می یابد. بنابراین بنظر می رسد مصرف توأم لسیتین و ویتامین  $A$  سبب افزایش یادگیری فضایی در موشهای صحرائی نر بالغ می گردد. همچنین در نوروهای کولینرژیک یک سیستم بامیل ترکیبی بالا برای انتقال کولین با نام  $HACT^1$  وجود دارد که مسئول مکانیسم لازم برای جذب و دفع کولین می باشد. این سیستم بوسیله یک آنالوگ کولینی به نام همی کولینوم -۲

استیل کولین نیز در سلولهای عصبی مغز اهمیت دارد (۱۰). در این رابطه گزارش شده است که تجویز لسیتین، اثراتی مشابه با تجویز میانجیهای عصبی دارد و احتمالاً این اثرات از طریق تغییر در ترکیب و عملکرد غشاء نوروهای سیستم عصبی مرکزی انجام می شود (۱۵). مطالعات بسیاری نشان می دهد که افزایش سطح کولین پلاسما، سنتز و ترشح استیل کولین را در نوروهای کولینرژیک افزایش می دهد. عملاً مشاهده شده است که در اثر تحریک مسیرهای عصبی در هیپوکامپ ترشح استیل کولین افزایش می یابد. تحریک مسیر سپتو-هیپوکامپ نشان داده است که همزمان با افزایش سطح کولین، استخراج استیل کولین از این نوروها افزایش می یابد (۴). به طور کلی یافته های این پژوهش نشان داد که لسیتین در بهبود یادگیری فضایی مؤثر می باشد. گزارشاتی نیز وجود دارد که نشان می دهد ویتامین  $A$  در انعطاف پذیری سیناپسی هیپوکامپی نقش دارد و از آن طریق می تواند سبب تعدیل زمان یادگیری شود (۱۱).

همچنین مقایسه گروههای مختلف آزمایشی ویتامین  $A$  با گروه شاهد نشان داد که گروههای با مقادیر مختلف ویتامین  $A$  ( $80000 \text{ IU/kg}$ ،  $120000$ ) سبب بهبود یادگیری در دستگاه ماز -  $A$  شکل فضایی می شود (بترتیب نمودار ۳ و ۴). نتایج بدست آمده، بعضی از یافته ها را که ویتامین  $A$  سبب افزایش  $LTP$  در هیپوکامپ و بهبود فرایندهای یادگیری و حافظه می شوند (۷) تأیید می نماید. آل فوس و همکارانش گزارش دارند که مصرف اتانول مزمن از

<sup>1</sup> -High affinity choline transport



گردد. بنابراین ممکن است افزایش تعداد سیناپسها و یا افزایش خار دندریتی، یادگیری فضایی را بهبود دهد (۷). بنابراین با توجه به این نتایج، تجویز لسیتین و ویتامین A در درمان بیماریهایی نظیر آلزایمر پیشنهاد می شود. ولی تبیین بیشتر این نتایج مستلزم تحقیقات بیشتر می باشد با تلاش کاوشگرانه پژوهشگران این مهم به انجام رسد.

(HC\_3) مهار می شود. جایگاه این سیستم در پایانه اکسونی می باشد. احتمالاً این سیستم مراحل از سنتز استیل کولین را تنظیم می کند. همچنین استیل کولین ترانسفراز<sup>2</sup> *CHAT* آنزیمی است که سنتز استیل کولین را کاتالیز می نماید.

بنابراین، رتینوئیک اسید می تواند سبب بیان مکانیسمهای مربوط به سنتز استیل کولین گردد (۴، ۵). مطالعات در شرایط آزمایشگاهی نشان داده اند که نورونهای سمپاتیکی در محیط کشت با اضافه کردن رتینوئیک اسید به آن تحریک شده، و از طریق سیستم *CHAT* و سیستم *HCTA*، باعث سنتز استیل کولین در نواحی پایانه اکسونی این نورونها می شود (۶). همچنین گزارشاتی وجود دارد که رتینوئیک اسید در نوروبلاستوی انسانی، سلولهای سرطانی و جنینی (۲) از طریق فعال کردن ژن *VACht* نقش مهمی در ترشح و زیکولهای محتوی استیل کولین به پایانه سیناپسی و همچنین افزایش آنزیم *CAHT* در ترشح استیل کولین دارد (۶). بنابراین احتمالاً لسیتین از طریق افزایش کولین و همچنین ویتامین A از طریق فعال کردن سیستم *HACT*، جذب کولین را به داخل نورونهای کولینرژیک افزایش می دهد، و نیز افزایش غلظت آنزیم *CHAT* توسط رتینوئیک اسید موجب افزایش استیل کولین در پایانه سیناپسی می شود. از طرفی فعالیت مشترک گیرنده ها استیل کولین و *NMDA* باعث افزایش سنتز پروتئین در دندریت سلولهای ناحیه هرمی *CAI* می

<sup>2</sup> -Choline acetyl transferase

## منابع

- 1) Alfos S, Boucheron C, Pallet V., (2001), A retinoic receptor antagonist suppresses brain reverses a working memory deficit induced by chronic ethanol consumption in mice, *Alcohol Clin, EXP ReS*; **25**: 1506-14
- 2) Amou H, schuiz R., (1994), Retinoic acid-induced differentiation of human neuroblastoma SH-SY 5Y cells is associated with changes in abundance of G proteins. *J.Neurochemistry*. **62**: 1310-13
- 3) Annet L.E., MC Grego A., Robbins T.W., (1989), The effects of Ibotenic acid lesion of the nucleus the rat, *Behavioral Brain Res*; 231-24
- 4) Ana H, Maria D, Vallobo A, Carlos P., (2000), Functional implications of the neuroadrenergic-cholinergic switch induced by retinoic acid in NB69 neuroblastoma cells. *Journal of Neuroscience Res*, **60**: 311-320
- 5) Biguet L, Berrard S, Faucon N., (1993), Retinoic acid induces cholinergic differentiation of cultured newborn rat sympathetic Neurons. *Journal of Neuroscience Res*; **35**: 382-389
- 6) Bussiere M, Evance J., (2001), Compartmentalization of choline and acetylcholine metabolism in cultured sympathetic. *J.Biochem*; **130**: 561-568
- 7) Cocco S, Diaz G, stancopiano R, Diana A, Curreli R., (2002), Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience*, **115(2)** : 475-482
- 8) Chung SY, Mori Yama., (1995), Administration of phosphatidyl choline increases brain acetyl choline concentration and improves memory in with dementia. *J Nutr*; **125(6)**: 1484-9
- 9) Etchamendy N, Enderlin V., (2001), Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling, *J.Neurosci*, **15**: 21
- 10) Gennaro A.R., (1990) Remingtons pharmaceutical science, 18<sup>th</sup> ed, Merck Publishing Company, pp: 390
- 11) Geoffery M., (2000), *The cell, a molecular approach*. 2<sup>th</sup> ed 95, pp: 469,527
- 12) Izaki. Y.S, Hashimoto M, Artia J., (1999), Enhancement by 1-oleoy 1-2- docosahexanoic phosphatidylcholine of LTP in the rat hippocampal CA1 region. *Neuroscience Letters*, **260** :146-148

- 13) Kobayashi N, Ichior.,(1994), Cholinergic different of cultured sympathetic neurons induced by retinoic acid induction of choline acetyl transferase-mRNA and suppression of tyrosine hydroxylase-mRNA levels. FEBS Letters, **337**:259-264
- 14) Koppen A, Klein J., (1997), Acetyl choline release and choline availability in rat hippocampus, effect of exogenous choline and nicotinamide. JPET, **282**: 1139-1145
- 15) Masayoshi, Fruitier.,(1997), Effects of oral administration of Soybean Lecithin Trans-phosphatidylated phosphatidyl serin on impaired learning of passive avoidance in mice. JPN, J.Pharmacol, **75**: 447-450
- 16) Misher D.L, Jacobs S, Shimizu Y, Deurquiza A.M, SolominL.,(2001) VitaminA deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity. PNAS, **48(20)**:11714-11719
- 17) Moriyama, Vezuk, Matsumeto.,(1996), Effect of dietary phosphatididyle choline on memory deficient mice with low brain acetyl choline concentration. Life Science, **58(6)**,pp:111-8
- 18) Polichetti E, Janisson A, Dela porte PL, Portugal H, Leonardi J, Luna A., (2000), Dietary polyenylphosphatidyl choline decreases cholesterolemia in hypercholestolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis. Life Sci; **13: 67(21)**: 2563-76
- 19) Schikorski T, Chiang M.Y, Misner D, Kempermann, Giguere V, Sucou H, Gage F.H, Staves C.F, Evans R.M., (1998), An essential role for retinoid receptors RAR beta and RXR gamma in long-term potentiation and depression. Neuron, **21**: 1353-61
- 20) Suzuki H, Park SJ, Tamura M.,(1998), Effect of the long-term feeding of dietary lipids on the learning ability, fatty acid composition of brain stem phospholipids and synaptic membrane fluidity in adult mice, a comparison of sardine oil diet with Palm oil diet. Mech; **16:101(1-2)**,119-28
- 21) Takahide K, Takeya M, Michiko S., (1995), Effects of the neonatal vitaminA exposure on behaviors of adult rats. The journal of toxicological science; **20**: 93-101
- 22) Volgar BW., (1991), Alternative in treatment of memory loss in patients with Alzheimer's disease. Clin-Pharma; **1 (6)**: 447-456