بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی فیزیولوژی جانوری

عنوان

اثرات آهن و فولیک اسید بر حافظه احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ

نگارش

مریم خمبی شوشتری

استاد راهنما

دکتر احمد علی معاضدی

استاد مشاور

دکترغلامعلی پرهام

اسفند ۱۳۸۸

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
مقدمه و هدف	۱
فصل اول: کلیات و مروری بر مطالعات دیگران	
۱-۱- یادگیری	۴
۱-۲- انواع یادگیری	۵
۱-۲-۱- یادگیری غیر ارتباطی یا ساده	۶
۱-۲-۱-۱- عادت کردن و اساس ملکولی آن	۶
۱-۲-۱-۲- حساس شدن و اساس ملکولی آن	۸
۱-۲-۲- یادگیری ارتباطی	۸
۱-۲-۲-۱- شرطی شدن کلاسیک و اساس ملکولی آن	۹
۱-۲-۲-۲- شرطی شدن وسیله ای	۱۰
الف) شرطی شدن وسیله‌ای بر مبنای تشویق	۱۱
ب) شرطی شدن وسیله‌ای بر مبنای تنبیه	۱۱
۱-۲-۲-۳ یاد گیری یک آزمونه (احساس تنفر از غذا)	۱۲
۱-۲-۳ یادگیری پیچیده	۱۲
۱-۲-۳-۱- یادگیری نقش پذیری	۱۲
۱-۲-۳-۲- یادگیری نهفته	۱۳
۱-۲-۳-۳- یادگیری مشاهده‌ای (جانشینی)	۱۳
۱-۳- حافظه	۱۳
۱-۴ انواع حافظه	۱۴
۱-۴-۱- حافظه‌ی ساده یا اخباری	۱۴
الف) حافظه‌ی لحظه‌ای	۱۵

ب) حافظه‌ی معنایی ۱۵
۱-۴-۲- حافظه‌ی پیچیده یا ابزاری ۱۵
الف) حافظه‌ی کارکردی ۱۶
ب) حافظه‌ی کوتاه مدت ۱۶
ج) حافظه‌ی بلند مدت ۱۷
۱-۴-۳- تثبیت حافظه ۱۷
۱-۵- مناطق مغزی درگیر در یادگیری و حافظه ۱۸
۱-۶- هیپوکامپ ۱۸
۱-۶-۱- مدارهای نورونی هیپوکامپ ۱۹
۱-۶-۲- هیپوکامپ و فرآیند یادگیری و حافظه ۲۰
۱-۶-۳- تغییرات عملکردی (تقویت طولانی مدت و تضعیف طولانی مدت) ۲۲
۱-۶-۳-۱- تقویت طولانی مدت (LTP) و مکانیسم ملکولی آن ۲۲
۱-۶-۳-۲- تضعیف طولانی مدت (LTD) و مکانیسم ملکولی آن ۲۳
۱-۷- اختلالات نورودژنراتیو ۲۴
۱-۷-۱- آلزایمر ۲۵
۱-۷-۲- پارکینسون ۲۶
۱-۸- آهن ۲۸
۱-۸-۱- اشکال آهن رژیم غذایی ۳۲
۱-۸-۲- توزیع آهن در بدن ۳۳
۱-۸-۳- نیاز به آهن ۳۴
۱-۸-۴- نیازهای تغذیه‌ای آهن ۳۴
۱-۸-۵- جذب آهن ۳۵
۱-۸-۵-۱- مکانیسم ملکولی جذب آهن غیر هِم ۳۶
۱-۸-۵-۲- مکانیسم ملکولی جذب آهن هِم ۳۸
۱-۸-۵-۳- عوامل مؤثر بر جذب آهن ۴۰

۱-۸-۵-۴- تنظیم جذب آهن ۴۳
۱-۸-۶- انتقال آهن به خون ۴۵
۱-۸-۶-۱- مکانیسم ملکولی انتقال آهن به خون وسلول‌ها ۴۵
۱-۸-۷- افزایش آهن ۴۷
۱-۸-۸- کمبود آهن ۴۸
۱-۸-۹- دفع آهن ۴۹
۱-۸-۱۰- ذخیره‌ی آهن ۴۹
۱-۸-۱۱- مسمومیت با آهن ۵۰
۱-۹- آهن و مغز ۵۰
۱-۹-۱-توزیع آهن در مغز ۵۰
۱-۹-۲- نقش آهن در مغز ۵۱
۱-۹-۳- عبور آهن از سد خونی- مغزی و انتقال آهن درون CNS ۵۲
۱-۹-۴- اثرات کمبود آهن بر عملکرد مغز ۵۶
۱-۹-۵- اثرات افزایش آهن بر عملکرد مغز ۵۸
۱-۹-۶- آهن و اختلالات نورودژنراتیو ۵۹
۱-۹-۶-۱- آلزایمر ۵۹
۱-۹-۶-۲- پارکینسون ۶۱
۱-۱۰- اسید فولیک ۶۳
۱-۱۰-۱- منابع غذایی اسید فولیک ۶۵
۱-۱۰-۲-جذب، انتقال و ذخیره سازی اسید فولیک ۶۵
۱-۱۰-۳- متابولیسم اسید فولیک ۶۸
۱-۱۱- هموسیستئین ۷۰
۱-۱۲- اسید فولیک و اختلالات مرتبط با آن ۷۱
فصل دوم: مواد وروش ها
۱-۲- مواد ۷۷

۱-۲-۱- داروها و مواد شیمیایی ۷۷
۲-۲- وسایل مورد نیاز ۷۷
۲-۳- حیوانات مورد نیاز ۷۸
۲-۴- طرز تهیه‌ی محلول سولفات فرو (مکمل آهن) و محلول اسید فولیک ۷۸
۲-۵- مراحل انجام آزمایش و گروه بندی حیوانات ۷۹
۲-۵-۱- مراحل انجام آزمایش ۷۹
۲-۵-۲-گروه بندی حیوانات آزمایشگاهی ۸۱
۲-۵-۲-۱- گروه‌های مورد ارزیابی در بخش اول کار پژوهشی ۸۱
۲-۵-۲-۲- گروه‌های مورد ارزیابی در بخش دوم کار پژوهشی ۸۱
۲-۵-۲-۳- گروه‌های مورد ارزیابی در بخش سوم کار پژوهشی ۸۲
۲-۶- دستگاه شاتل باکس ۸۳
۲-۷- مراحل آموزش در دستگاه شاتل باکس ۸۵
۲-۸- روش‌های آماری ۸۷

فصل سوم: نتایج

۳-۱-نتایج بخش اول: اثرات تجویز مکمل آهن بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال ۸۹
۳-۱-۱- نتایج حاصل از مقایسه‌ی حافظه‌ی احترازی غیر فعال در گروه کنترل و گروه شاهد با استفاده از شاتل باکس: ۸۹
۳-۱-۲- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۱۰mg/kg/day) ۹۳
۳-۱-۳- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۲۰mg/kg/day) ۹۶

۳-۱-۴- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۳۰mg/kg/day) ۱۰۰

۳-۱-۵- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۵۰mg/kg/day) ۱۰۴

۳-۱-۶- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۷۰mg/kg/day) ۱۰۸

۳-۱-۷- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۱۰۰mg/kg/day) ۱۱۲

۳-۱-۸) نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۱۲۰mg/kg/day) ۱۱۶

۳-۱-۹- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۱۵۰mg/kg/day) ۱۲۰

۳-۲- نتایج حاصل از آنالیز واریانس گروه‌های دریافت کننده‌ی مقادیر مختلف مکمل آهن و گروه شاهد بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس ۱۲۴

۳-۳- نتایج بخش دوم: اثر تجویز اسید فولیک بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال ۱۲۹

۳-۳-۱- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه کنترل و شاهد بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس ۱۲۹

۳-۳-۲- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار (۵mg/kg/day) ۱۳۳

۳-۳-۳- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار (۱۰mg/kg/day) ۱۳۷

۳-۳-۴- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار (۱۵mg/kg/day) ۱۴۱

۳-۴- نتایج حاصل از آنالیز واریانس گروه‌های دریافت کننده‌ی مقادیر مختلف اسید فولیک و گروه شاهد بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس ۱۴۵

۳-۵- نتایج بخش سوم: اثر تجویز تلفیقی مکمل آهن و اسید فولیک بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال ۱۴۹

۳-۵-۱- نتایج حاصل از مقایسه‌ی گروه کنترل و گروه شاهد (سوربیتول و سرم فیزیولوژی) ۱۴۹

۳-۵-۲- نتایج حاصل از مقایسه‌ی اثر تجویز تلفیقی۱، مکمل آهن با مقدار (۳۰mg/kg/day) و اسید فولیک با مقدار (۱۰mg/kg/day) و گروه شاهد ۱۵۳

۳-۵-۳- نتایج حاصل از مقایسه‌ی اثر تجویز تلفیقی۲، مکمل آهن با مقدار (۳۰mg/kg/day) و اسید فولیک با مقدار (۱۵mg/kg/day) و گروه شاهد ۱۵۷

۳-۶- نتایج حاصل از آنالیز واریانس گروه‌های تلفیقی و شاهد ۱۶۱

۳-۷- نتایج حاصل از مقایسه‌ی اثر تجویز تلفیقی۲ مکمل آهن و اسید فولیک، با گروه شاهد، گروه دریافت کننده‌ی مکمل آهن با مقدار (۳۰mg/kg/day)، و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار (۱۵mg/kg/day) بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال ۱۶۶

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

بحث ۱۷۲

نتیجه‌گیری ۱۹۱

پیشنهادات: ۱۹۲

منابع ۱۹۴

چکیده پایان نامه

نام خانوادگی: خمبی شوشتری **نام**: مریم

عنوان پایان‌نامه: اثرات آهن و فولیک اسید بر حافظه احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ

استاد راهنما: دکتر احمد علی معاضدی

استاد مشاور: دکتر غلامعلی پرهام

درجه تحصیلی: کارشناسی ارشد **رشته:** زیست‌شناسی جانوری **گرایش:** فیزیولوژی جانوری

محل تحصیل (دانشگاه): شهید چمران اهـواز

دانشکده: علوم **گروه:** زیست‌شناسی

تاریخ فارغ‌التحصیلی: **تعداد صفحه:**

کلید واژه‌ها: آهن، اسید فولیک ، موش صحرایی، شاتل باکس

چکیده فارسی

آهن یکی از ریزمغذی‌های ضروری و فراوانترین فلزی است که در بدن انسان یافت می‌شود. مطالعات بسیاری نشان دادند، عدم تعادل آهن در مغز شامل تجمع و کمبود آهن با اختلالات نورولوژیکی و تخریب عملکردهای شناختی مرتبط است. از طرفی، اسید فولیک یک ویتامین B محلول در آب است که در جلوگیری از اختلالات تکاملی دستگاه عصبی مرکزی، اختلالات خلقی، فراموشی و بیماری آلزایمر نقش دارد. بنابراین در این مطالعه اثرات مصرف مکمل آهن و اسید فولیک بر حافظه‌ی احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با استفاده از دستگاه شاتل باکس مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور مکمل آهن به شکل سولفات فرو با مقادیر (۱۵۰ mg/kg/day، ۱۲۰، ۱۰۰، ۷۰، ۵۰، ۳۰، ۲۰، ۱۰، ۰) با استفاده از گاویج به مدت سه روز تجویز شد. نتایج حاصل نشان داد که مکمل آهن با مقادیر (۳۰mg/kg/day، ۲۰) به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۱) حافظه‌ی کوتاه مدت را نسبت به گروه شاهد افزایش می‌دهد. به علاوه مکمل آهن با مقدار ۳۰mg/kg/day حافظه‌ی بلند مدت را در سطح (P<۰/۰۰۱) افزایش می‌دهد. اما موش‌هایی که مقادیر (۱۲۰mg/kg/day، ۱۰۰) را دریافت کردند آسیب معنی‌داری (P<۰/۰۵) در حافظه‌ی کوتاه مدت نشان دادند. در بخش دیگر، حیوانات، اسید فولیک با مقادیر (۱۵mg/kg/day، ۱۰، ۵، ۰) را به صورت تزریق درون صفاقی به مدت یک هفته دریافت کردند. نتایج حاصل از این بخش نشان داد که اسید فولیک با مقادیر مذکور به طور معنی‌دار (P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۱، P<۰/۰۵) حافظه‌ی کوتاه مدت را بهبود می‌بخشد و همچنین با مقادیر (۱۵mg/kg/day، ۱۰) به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۱) حافظه‌ی بلند مدت را نیز افزایش می‌دهد. در نهایت نتایج حاصل از تجویز توأم مکمل آهن و اسید فولیک نشان می‌دهد که تجویز توأم، به طور معنی‌داری حافظه‌ی کوتاه مدت (P<۰/۰۱) و حافظه‌ی بلند مدت (P<۰/۰۵) را نسبت به زمانی که مکمل آهن به تنهایی مصرف می‌شود، بهبود می‌بخشد.

.

Abstract

Last Name: khombi Shooshtari **First name**: Maryam

Subject: the effects of iron and folic acid on passive avoidance memory in adult male rats.

Supervisor: Doctor AhmadAli Moazedi
Advisors: Doctor GholamAli Parham

Degree: M.SC **Major**: Biology **Field:**Physiology Biology

Graduation date: 1388 **Number of pages:**

Keywords: iron, folic acid, rat, shuttle box..

Abstract:

Iron is one of the essential micronutrients, and is also the most abundant metal found in human body. Many studies have been shown that iron imbalance in the brain, including excess accumulation and deficiency, are associated with neurological disease and cognitive dysfunction. On the other hand, folic acid is a water-soluble B-vitamin that may have roles in the preventation of disorders of CNS development, mood disorders, dementia and Alzeimer's disease. Therefore In this study the effects of iron supplementation and folic acid on passive avoidance memory in adult wistar male rats were investigated by using shuttle box. So, iron supplementation administrated as $FeSo_4$ (0, 10, 20, 30, 50, 70, 100, 120, 150mg/kg/day) administrated by gavage, for 3 days. The result showed that iron supplementation (20, 30 mg/kg/day) significantly ($P<0.01$, $P<0.001$) increase short term memory compare to the sham group. Furthermore, 30mg/kg/day improved ($P<0.001$) long term memory . but rats which were received (100,120 mg/kg/day) have been shown significantly ($P<0.05$) impairment short term memory. In the other part, animals received a single daily ip injection (0, 5, 10, 15 mg/kg/day) of folic acid for one week. The results of these part, showed that folic acid significantly ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$) improved short term memory and also (10, 15mg/kg/day) significantly ($P<0.01$, $P<0.001$) increase long term memory. Ultimaitely, the results of iron supplementation and folic acid co-administrat showed that co-administration significantly improved short term ($P<0.01$) and long term ($P<0.05$) memory compare to iron group.

.

فصل اول

کلیات
و
مروری بر مطالعات دیگران

فصل دوم

مواد و روش‌ها

فصل سوم

نتایج

فصل چهارم

بحث و نتیجه گیری

فهرست منابع

مقدمه

و

هدف

مقدمه و هدف

ارتباط میان تغذیه، سن و بیماری‌ها، فرآیندی بسیار پیچیده است که زمینه‌ی مستعدی را برای تحقیقات گسترده‌ی شاخه‌های علوم زیستی از جمله زیست شناسی سلولی ملکولی، فیزیولوژی اندام‌ها، اپیدمیولوژی و حتی مطالعات بالینی فراهم کرده است.

از میان فراوان ریزمغذی‌هایی که در رژیم‌های غذایی افراد وجود دارند و در فرآیند افزایش سن و روند برخی بیماری‌ها مداخله می‌کنند، آهن از اهمیت خاصی برخوردار است؛

به طوریکه کمبود آهن تغذیه‌ای، شایع‌ترین کمبود تغذیه‌ای جهان به حساب می‌آید و به گزارش سازمان بهداشت جهانی WHO، کمبود آهن تغذیه‌ای بیش از ۴۰۰ بیلیون نفر از مردم را چه در کشورهای در حال توسعه و چه در کشورهای پیشرفته تحت تأثیر قرارده است.

اهمیت آهن در بیوشیمی سلولی سیستمیک، جایی که آهن در سنتز DNA و پروتئین به کار گرفته می‌شود و به عنوان یک کوفاکتور برای آنزیم‌های نورونی، پروتئین‌های ساختاری و پاسخ‌های فیزیولوژیکی مداخله می‌کند، به خوبی شناخته شده است.

در گذشته تا حدود سال ۱۹۷۴، به مقوله‌ی متابولیسم آهن مغز و اعمال مغز یا پرداخته نمی شد یا توجه کمی وجود داشت.

اما سپس، علاقه و توجه بسیاری به سمت متابولیسم آهن مغز معطوف شد و آن نه تنها به دلیل پیامدهای کمبود آهن و تأثیر آن بر یادگیری و فرآیندهای شناختی بود، بلکه همچنین به دلیل نقش افزایش آهن و تجمع آن در مغز و دخالتش در اختلالات نورودژنراتیو پیش رونده مانند بیماری آلزایمر، پارکینسون و هانتیگتون می‌باشد.

از سوی دیگر، از میان بسیاری از مکمل‌ها غذایی که امروزه به فراوانی در فروشگاه‌های مواد غذایی و داروخانه‌ها عرضه می‌شوند، توجه بسیار زیادی به سمت اسید فولیک معطوف شده است.

به طوریکه تحقیقات، پیرامون مکمل‌های غذایی اسید فولیک و ارتباط آن با بیماری‌های مختلفی همچون نقص لوله‌عصبی، سکته‌ی مغزی، صرع، ضعف عملکردهای شناختی، آلزایمر و پارکینسون از دهه‌ی گذشته آغاز شده است.

بنابراین با توجه به افزایش رو به رشد مصرف مکمل‌های آهن و اسید فولیک در جوامع انسانی، و از آنجایی‌که بیشتر گزارشات موجود پیرامون اثرات آهن و اسید فولیک بر اعمال شناختی در

افراد سالخورده و یا نوزادان می‌باشد و مطالعه‌ی این موضوع در افراد بالغ کم و متناقض است؛ لذا در این کار ، اثرات آهن و اسید فولیک به طور جداگانه و همزمان بر فرآیند حافظه‌ی احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ مور مطالعه و ارزیابی قرار گرفت (۶۱،۷۸،۱۲۹).

۱-۱) یادگیری[1]

یادگیری به معنای فراگیری اطلاعات[2] یا مهارت‌ها[3]ست. به بیان دیگر، یادگیری را می‌توان توانایی تغییر دادن رفتار بر اساس تجربه‌های قبلی تعریف نمود.

بنابراین فرآیند تغییر سازشی در رفتار فرد که بر اثر کسب تجربه صورت می‌گیرد را یادگیری گویند.

یادگیری منجر به تغییر سازشی شده ولی نمی‌توان آن را مستقیماً اندازه‌گیری نمود، اما با استفاده از روش‌های یادآوری و باز شناسی یا تشخیص می‌توان آن را آزمود.

یادگیری مبتنی بر تغییرات گسترده‌ای در اغلب مناطق مغزی است. هر چند که ممکن است نواحی مختلف به اشکال متفاوتی در کسب یادگیری شرکت داشته باشند.

در برخی از انواع یادگیری، نواحی خاصی از مغز اهمیت بیشتری دارند (۸،۷۱،۱۰۶)

در جریان یادگیری تغییراتی در یک یا چند نورون ایجاد می‌شود. این تغییرات ممکن است به اشکال مختلفی صورت گیرد.

نظیر افزایش سنتز پروتئین در برخی نورون‌ها، رشد یک آکسون جدید، ایجاد ارتباطات جدید بین نورون‌ها، افزایش یا کاهش حساسیت به میانجی‌های عصبی و تغییر در فعالیت خود به خودی نورون‌ها.

به نظر می‌رسد که این مکانیسم‌ها در انواع مختلف یادگیری یکسان نیستند.

همچنین یادگیری در هر دو سطح سلولی و ملکولی به وسیله‌ی تغییر در ساختمان، اعمال و مدارهای عصبی، بیان ژنی و فعال‌سازی و یا بازداری مسیرهای بیوشیمیایی نشان داده می‌شود (۷۲).

1.Learning
2.Knowledge
3. Skills