



Effects of different doses of zinc chloride on passive avoidance learning and memory in streptozotocin-induced diabetic adult male rats

Somaieh khosravani^{1*}, Ahmad Ali Moazedi¹, Seyed reza fatemi², Mohamad reza zadkarami³

1. Biology Dept, School of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.

2. Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

3. Statistic Dept, School of mathematic, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Received: 19 Jan 2010

Accepted: 5 May 2010

Abstract

Introduction: Zinc is an essential rare element that plays an important role in synaptic plasticity and modulation of the activity of central nervous system and is involved in learning and memory. Increasing zinc intake may protect against conditions associated with zinc deficiency, such as diabetes. Some studies have revealed that zinc deficiency in diabetic subjects is due to higher excretion or lower absorption of zinc in these subjects. Therefore, in this study, effects of various doses of zinc chloride on passive avoidance task was investigated in adult male Wistar rats without zinc deficiency.

Methods: Male Wistar rats (200±20g) with streptozotocin-induced diabetes were used in this study. Rats were randomly divided into the groups that received ZnCl₂ (30,50,70,100 mg/kg/day) or the same volume of water (diabetic healthy control group) by oral gavage for two weeks. Each rat was then tested by Step-Down device once daily for 4 days. Memory, which was measured by the time that a rat stays on the stone bench, was measured 24h after the last trial (5th day).

Results: The results showed that the use of ZnCl₂ (30, 50, 70,100 mg/kg) for 2 weeks did not significantly affect passive avoidance learning and memory.

Conclusion: These results indicate that ZnCl₂ with doses that were administered in this study, does not remarkably affect learning and memory process. This is probably because streptozotocin-induced diabetic rats have zinc deficiency and they require higher doses of zinc supplementation for compensation of zinc loss due to hyperzincuria.

Key words: Zinc, Diabetes, Memory, Rat

*Corresponding author e-mail: a.khosravani1385@gmail.com
Available online at www.phypha.ir/ppj

تأثیر مقادیر مختلف کلراید روی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال موشهای صحرایی نر بالغ دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

سمیه خسروانی^{۱*}، احمد علی معاضدی^۱، سید رضا فاطمی طباطبایی^۲، محمد رضا زادکرمی^۳

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز

۳. گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی و آمار، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز

پذیرش: ۱۵ اردیبهشت ۸۹

دریافت: ۲۹ دی ۸۸

چکیده

مقدمه: روی یک عنصر کمیاب ضروری است که نقش مهمی در شکل پذیری سیناپسی، تعدیل فعالیت دستگاه عصبی مرکزی و یادگیری و حافظه دارد. افزایش جذب روی ممکن است از شرایطی که با کمبود روی همراه هستند مانند دیابت ها محافظت کند. در مطالعات دیده شده کمبود روی در دیابتی ها به دلیل دفع بیشتر و یا جذب کمتر آن است. بنابراین در این مطالعه، تأثیر مقادیر مختلف کلراید روی بر یادگیری احترازی غیر فعال موشهای صحرایی نر بالغ دیابتی نژاد ویستار که کمبود روی نداشتند مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها: در این آزمایش از موش های صحرایی (200±20g) دیابتی شده با استرپتوزوتوسین استفاده گردید. موشها بطور تصادفی به گروههایی تقسیم شدند که کلراید روی (0، 30، 50، 70، 100 mg/kg/day) به روش گاوژ برای دو هفته دریافت می کردند. گروه شاهد سالم (دوز صفر) نیز به همان حجم آب دریافت کردند. هر موش یکبار در روز طی چهار روز با دستگاه استپ- دان تست می شد و حافظه گروهها (مدت زمانی که موش بر روی سکو می ماند) ۲۴ ساعت بعد (روز پنجم) اندازه گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می دهد کلراید روی (30، 50، 70، 100 mg/kg) طی دو هفته تأثیر قابل توجهی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال موشهای دیابتی نمی گذارد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد به دلیل کمبود روی در موشهای صحرایی دیابتی، آنها به مقادیر بیشتری مکمل روی برای جبران از دست دادن روی در اثر هیپوزینکوزیا نیاز دارند. بنابراین این مقادیر روی تأثیر قابل توجهی بر فرایند یادگیری و حافظه ندارد.

واژه‌های کلیدی: روی، دیابت، حافظه، موش صحرایی

مقدمه

که دیابت بعنوان رایج ترین اختلال متابولیکی جدی در سراسر جهان محسوب گردد. هیپرگلیسمی ویژگی رایج دیابت است. گزارشات نشان می دهند هیپرگلیسمی با کاهش در شناخت همراه می شود و دیابت ها منجر به پیشرفت فراموشی می شوند [۵، ۱۳، ۱۹]. روی یکی از فلزات ریز مغذی ضروری است و نقص آن یک مشکل غذایی در جهان است [۲۱]. روی دومین عنصر فراوان در بدن است. در میکروارگانیزم ها،

دیابت یک نگرانی عمده سلامتی است که حدود ۲۰۰ میلیون نفر در جهان از آن رنج می برند [۲۳]. این باعث می شود

* نویسنده مسئول مکاتبات: a.khosravani1385@gmail.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

قرار گرفت.

مواد و روشها

در این آزمایش ۸۰ سر موش نر بالغ نژاد ویستار (با میانگین وزنی 20 ± 20 گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز) تهیه و مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در درجه حرارت محیط 23 ± 1 C با دوره روشنایی ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات به ۶ گروه دیابتی و دو گروه سالم تقسیم شدند ($N=10$).

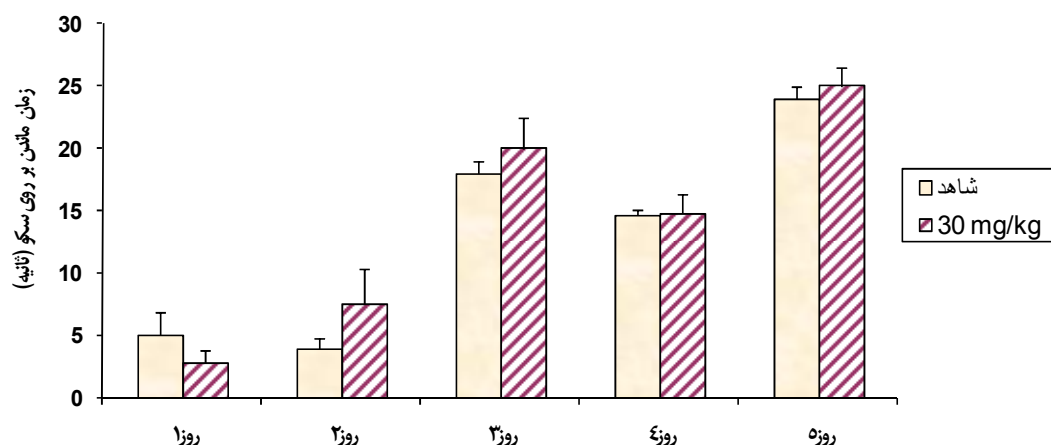
برای دیابتی کردن حیوانات از استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما، تهیه شده از شرکت کیمیا طب اهواز) بمیزان ۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم بصورت یکبار تزریق درون صفاقی استفاده گردید. پس از تزریق تا ۲۴ ساعت بعد محلول گلوکز ۵ درصد به آنها داده شد [۲۳]. چهار روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، قند خون موش ها با دستگاه اندازه گیری قند خون (گلوکومتر) اندازه گیری شد. حیواناتی با قند خون بالای 300 mg/dl دیابتی در نظر گرفته شدند [۲۳]. سپس در ۵ گروه از دیابتی ها کلراید روی با مقادیر صفر (گروهی که فقط آب از طریق گاواژ دریافت کردند)، ۳۰، ۵۰، ۷۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در آب معمولی حل کرده و بصورت روزانه آماده شده و بر اساس وزن هر موش به روش گاواژ به مدت ۱۴ روز به موشها خوراندند می شد. گروه ششم بعنوان کنترل دیابتی (بدون دریافت هیچ دارویی) و دو گروه موشهای سالم بعنوان کنترل و شاهد (فقط آب از طریق گاواژ دریافت کردند) در نظر گرفته شد. سپس به مدت ۴ روز و هر روز یکبار هر موش در دستگاه استپ دان با شوک ۰/۵ میلی آمپر آموزش داده شد و روز پنجم برای تست حافظه در دستگاه بدون استفاده از شوک قرار گرفته و حافظه احترازی آنها مورد ارزیابی قرار گرفت [۱۸]. در نتایج نیز از آزمون آماری t-test مستقل استفاده گردید.

یافته ها

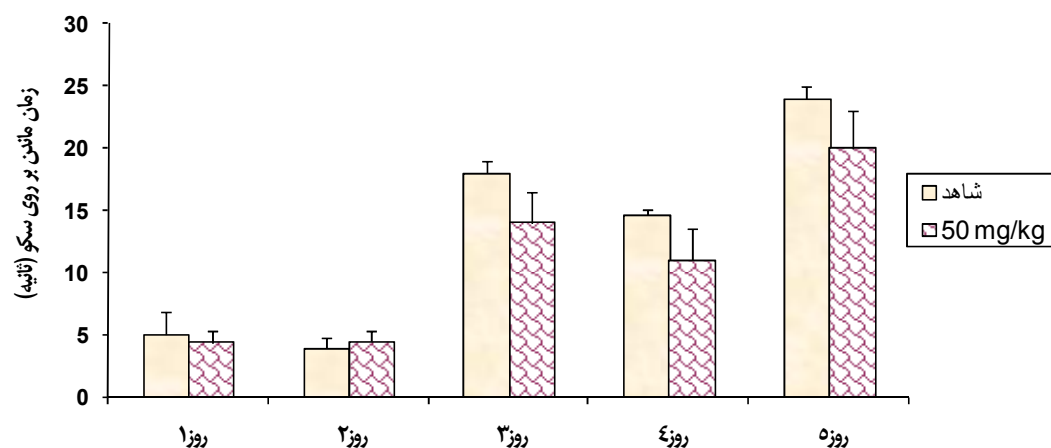
داده های حاصل از آزمایش نشان دادند که مصرف مقادیر

گیاهان و حیوانات بیش از ۳۰۰ آنزیم برای عملکردشان نیازمند به روی هستند. زیرا روی برای همانند سازی DNA و رونویسی و سنتز پروتئین ضروری است [۲۴]. دستگاه عصبی مرکزی حاوی تقریباً ۱۰ درصد کل روی بدن انسان است [۷]. غلظت روی در مغز بعد از تولد همزمان با رشد افزایش می یابد و در مغز بالغ به مقدار ثابت باقی می ماند. تقریباً ۹۰ درصد از کل روی مغز در متالوپروتئین ها می باشد و بقیه در وزیکولهای سیناپسی و فعل و انفعالات هیستوشیمیایی می باشد. روی وزیکولی ممکن است در انتقال سیناپسی در مغز پستانداران نقش داشته باشد. بیشترین غلظت روی در بخشهایی از سیستم لیمبیک شامل: هیپوکامپ، آمیگدال و نواحی غنی از نورون های گلوتامینرژیک محتوی روی وجود دارد [۲۴]. روی بعنوان یک تعدیل کننده عصبی درونی چند گیرنده مهم شامل گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) و ان متیل دی آسپاراتات (NMDA) بکار می رود [۲۴، ۲۵، ۲۶] و نقش مهمی در شکل گیری پاسخ گیرنده NMDA در این سیناپس ها ایفا می کند [۲۷]. یک رابطه ساختاری و عملکردی بین روی، انسولین و دیابت ها شناخته شده است. از زمانی که گزارش شده است کریستال انسولین حاوی مقادیر نسبتاً زیادی روی است و مشاهده شده است برداشتن روی، ساختار سه بعدی انسولین را تغییر می دهد [۱۶]. مشاهده شده است دیابت ملیتوس با نقص های متوسط شناختی و تغییرات ساختاری و نوروفیزیولوژیکی در مغز همراه می شود شرایطی که ممکن است به آنفالوپاتی دیابتی مربوط شود و خطر فراموشی را مخصوصاً در سالمندان افزایش می دهند. گزارشات متعددی نیز نشان داده اند بیماران دیابتی نقص هایی در حافظه و یادگیری، حل مسئله و سرعت فکری و حرکتی دارند که این نقص ها غالباً ضعیف هستند اما گاهی اوقات می توانند شدید باشند [۱۲]. با توجه به تأثیری که دیابت ها ممکن است بر روند حافظه و یادگیری داشته باشند و با توجه به گزارشات موجود در ارتباط با تأثیر روی بر حافظه و یادگیری و نیز با توجه به کمبود روی که در افراد دیابتی مشاهده می شود، لذا در این مطالعه تأثیر مقادیر مختلف کلراید روی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی

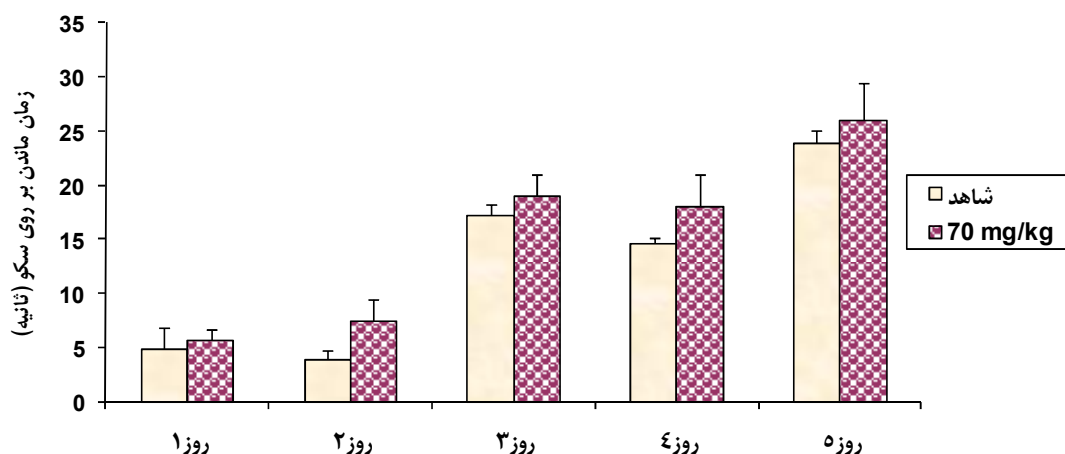
1. Neuromodulator



شکل ۱- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه در گروه شاهد، دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده ۳۰ mg/kg/day کلراید روی در موشهای صحرایی نر بالغ (N=۱۰).



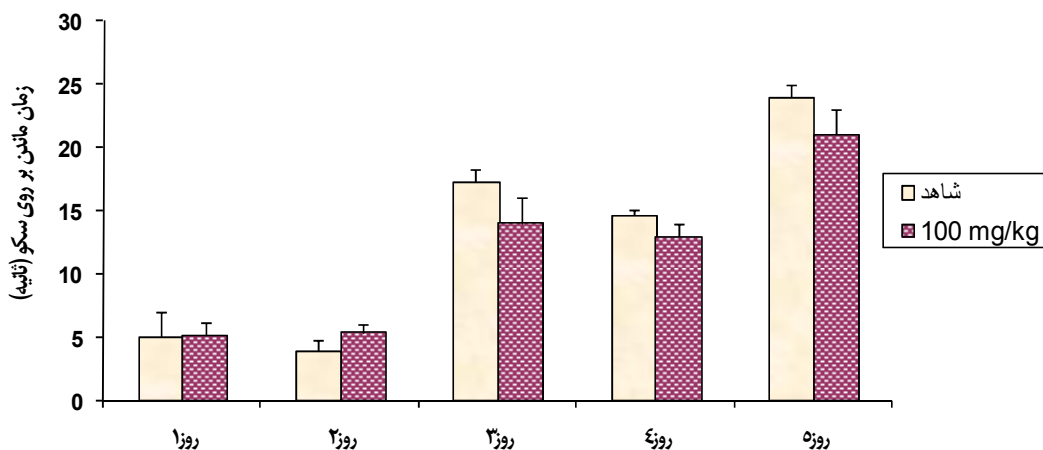
شکل ۲- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه در گروه شاهد دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده ۵۰ mg/kg/day کلراید روی در موشهای صحرایی نر بالغ (N=۱۰).



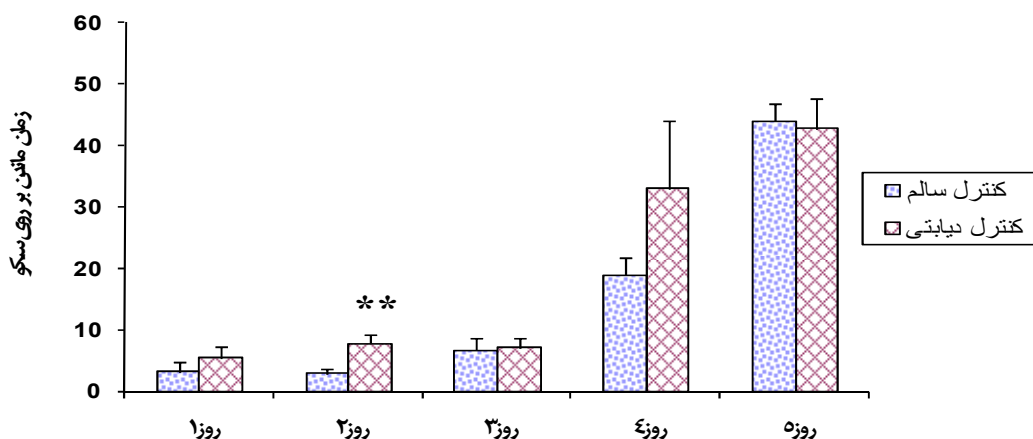
شکل ۳- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه در گروه شاهد دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده ۷۰ mg/kg/day کلراید روی در موشهای صحرایی نر بالغ (N=۱۰).

استرپتوزوتوسین تأثیر قابل توجهی بر روی یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال آنها نگذاشت. بطوری که با مقایسه

مختلف کلراید روی (۱۰۰، ۷۰، ۳۰، ۵۰) به مدت دو هفته و به روش خوراندن با گاوآز، در موشهای دیابتی شده با



شکل ۴- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه در گروه شاهد دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده ۱۰۰ mg/kg/day کلرید روی در موشهای صحرایی نر بالغ (N=۸)



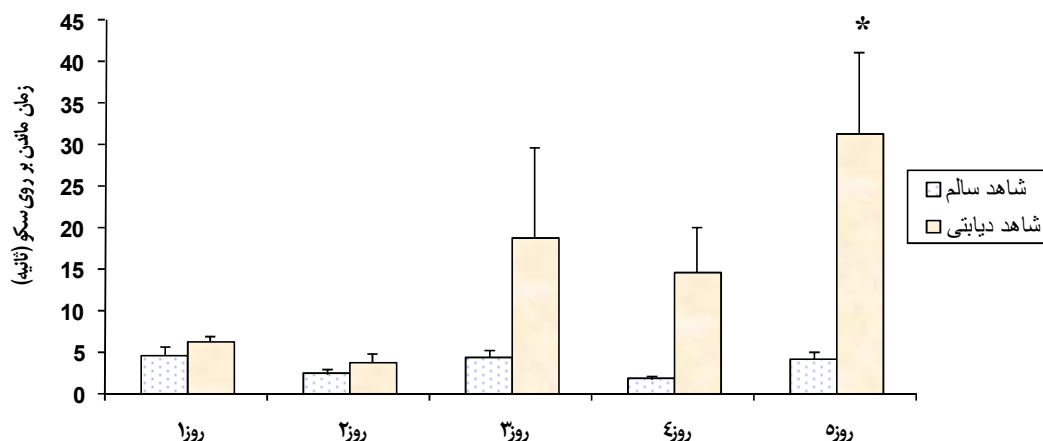
شکل ۵- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه بین گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی. (**P=۰/۰۱ و N=۱۰)

می دهند که یادگیری و حافظه در موشهای دیابتی بهتر از موشهای سالم است. در این رابطه گزارشات ضد و نقیض فراوانی دیده می شود که برخی از این گزارشات مؤید این نتیجه [۱] و برخی دیگر متناقض با آن می باشند [۱۲] برخی دیگر نیز بیان می کنند که یادگیری و حافظه در دیابتی ها طبیعی است [۱۱، ۶]. بطوریکه در گزارشها نشان داده شده است موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین برای کارهای نسبتاً ساده یادگیری طبیعی دارند اما در یادگیری کارهای پیچیده تر از قبیل احترازی در شاتل باکس مشکل نشان دادند [۱۱]. بطوریکه دیده شده است موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین و کمبود انسولین در انجام کارهای رفتاری ساده مانند تست های احترازی غیر فعال محفوظ می مانند، در حالیکه عملکرد آنها در کارهای پیچیده تر مانند ماز آبی آسیب

گروههای دریافت کننده کلراید روی با گروه شاهد و کنترل مشاهده شد که هیچ کدام از این مقادیر مکمل روی نتوانسته اند بطور معنی داری یادگیری و حافظه را در موش های دیابتی بهبود بخشند (شکل ۱ تا ۴). همچنین مقایسه گروههای کنترل سالم و دیابتی (شکل ۵) و مقایسه گروههای شاهد سالم و دیابتی (شکل ۶) نشان داد که حافظه و یادگیری در موشهای دیابتی بطور معنی داری ($P < 0/05$ و $P < 0/01$) بهتر از موشهای سالم است.

بحث

نتایج حاصل از مقایسه بین گروههای کنترل سالم و دیابتی (شکل ۵) و گروههای شاهد سالم و دیابتی (شکل ۶) نشان



شکل ۶- مقایسه میانگین زمان ماندن بر روی سکو در ۴ روز متوالی آموزش و روز تست حافظه بین گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی. ($P=0.05$ * و $N=8$)

حافظه احترازی غیر فعال موشهای دیابتی نمی گذارد (شکل ۱ تا ۴). که احتمالاً می تواند به دلیل از دست دادن روی از راه ادرار و کمبود روی در افراد دیابتی باشد و به نظر می رسد که مکمل های روی می توانند بخشی از این کمبود را جبران نمایند و تجویز روی در این کار پژوهشی احتمالاً جایگزین روی از دست رفته از بدن می گردد. در ارتباط با اثر روی بر حافظه و یادگیری در موشهای سالم (غیر دیابتی) گزارشات زیادی وجود دارد. که برخی از آنها تأثیر مثبت [۱۷] و تعدادی نیز اثر منفی [۸،۱۰] روی بر حافظه و یادگیری را بیان کرده اند. بطوریکه گزارش شده است افزایش مکمل روی اثرات سمی و مخرب در افراد جوان و بالغ ایجاد می کند و به فرآیند شناختی در بچه ها آسیب وارد می کند [۱۴].

نشان داده شده است که مصرف مکمل های روی باعث بهبود یادگیری و تکامل حرکتی در فرزندان افراد سالم می شود [۴]. همچنین نتایج اثبات کننده ای در ارتباط با اثر مکمل روی در حافظه و یادگیری فضایی و فعالیت حرکتی وجود دارد. چنانچه بعضی مطالعات نشان می دهند مکمل روی می تواند حافظه و یادگیری و فعالیت حرکتی را بهبود بخشد [۲] در مقابل برخی مطالعات دیگر نشان داده اند که مکمل روی به حافظه و یادگیری و فعالیت حرکتی آسیب می زند [۱۴] و یا هیچ تأثیری روی فعالیت حرکتی ندارد [۲۱]. مکانیسمی که روی از طریق آن بر حافظه اثر می گذارد احتمالاً از طریق پروتئین های انتقال دهنده آن می باشد [۱۵]. بطوریکه مشاهده شده است روی و ناقلین آن در ایجاد و یا پیشرفت برخی

می بیند [۵]. گزارش داده اند افزایش یادگیری در کارهای ساده احترازی غیر فعال بعلت افزایش حساسیت به شوک پا^۱ می باشد [۱۱].

در مطالعات دیگری بر روی موش های ترانس ژنیک دیابتی (*Ins2^{C96Y} Akita*) نقص یادگیری و حافظه ملاحظه نشد و گزارش داده شد که هیپرگلیسمی مزمن تأثیرات زیان آوری تا سن ۳۴ هفتهگی روی حافظه ایجاد نمی کند بطوریکه تا این سن هیپرگلیسمی بطور قابل توجهی به عملکردهای مغز در حیوانات دیابتی میانسال آسیب وارد نمی کند. همچنین دیده شده هیپرگلیسمی با کاهش $GLUT_3$ در هیپوکامپ همراه می شود در حالیکه $GLUT_1$ و $GLUT_4$ بدون تغییر می مانند [۶]. در مطالعه دیگری نیز گزارش دادند که موش های صحرایی دیابتی بطور قابل توجهی حافظه بهتری نسبت به موش های غیر دیابتی ها داشته و بیان کننده این است که در دیابتی ها تغییرات بیوشیمیایی وجود دارد که ممکن است تأثیر رفتاری مهمی داشته باشد از جمله این تغییرات افزایش غلظت دوپامین و نوراپی نفرین و کمتر بودن غلظت ۳ و ۴-دی هیدروکسی فنیل استیک اسید نسبت به دوپامین در هیپوتالاموس و نوراپی نفرین بیشتر در ساقه مغز و آمیگدال دیابتی ها می باشد [۱].

همچنین نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویز کلراید روی با مقادیر مذکور تأثیر قابل توجهی بر یادگیری و

1. Foot Shock

حافظه در موشهای سالم، دیده شد روی بطور وابسته به مقدار بر یادگیری و حافظه اثر می گذارد. بطوریکه دیده شد مقادیر کمتر از ۱۰۰ mg/kg حافظه و یادگیری را در موشهای سالم بالغ بهبود دادند [۱۷] در حالیکه در این مطالعه دیده شد هیچ یک از این مقادیر روی تأثیر قابل توجهی بر یادگیری و حافظه موش های دیابتی نشان ندادند. که این احتمالاً می تواند به این علت باشد که بخش زیادی از این روی، برای جبران کمبود روی بدلیل از دادن روی از بدن باشد و برای تأثیر این مقادیر از روی احتمالاً باید مکمل روی برای مدت زمان بیشتری مورد استفاده قرار گیرد و یا اینکه مقادیر استفاده از آن افزایش یابد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بدینوسیله از حمایت مالی مسئولین محترم بخش زیست شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز نهایت تشکر و قدردانی را دارند.

References

- [1] Bellush LL, Rowland NE, Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: biochemical correlates of passive avoidance learning. *Behav Neurosci* 103(1989) 144-150.
- [2] Bently ME, Caulfield LE, Ram M, Hurtado E, Rivera JA, Ruel MT, Brown KH, Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants. *Nutrition* 127(1997) 1333-1338.
- [3] Berehova TV, Hryhorova NV, Ieshchenko IuV, Bovt VD, Ieshchenko VA, Zinc and insulin level in islet cells under various functional state of insular apparatus. *Fiziol Zh* 53(2007) 100-104.
- [4] Bhatnagar S, Taneja S, Zinc and cognitive development. *Nutrition* 85(2001) 139-145.
- [5] Biessels GJ, Gispen H, The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent models?. *Neurobiol Aging* 26 (2005) 36-41.
- [6] Choeiri C, Hewitt K, Durkin J, Simard CJ, Renaud JM, Messier C, (2005) Longitudinal evaluation of memory performance and peripheral neuropathy in the Ins2^{C96Y} Akita mice. *Behavi Brain Res* 157 (2005) 31-38.
- [7] Ciubotariu D, Nechifor M, Zinc involvements in the brain. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 111 (2007) 981-985.
- [8] Cole TB, Martyanova A, Palmiter RD, Removing zinc from synaptic vesicles does not impair spatial learning, memory, or sensorimotor functions in the mouse. *Brain Res* 891(2001) 253-265.
- [9] Devirgiliis C, Zalewski PD, Perozzi G, Murgia C, Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic disease. *Mutat Res-Fund Mol M* 622 (2007) 84-93.
- [10] Flinn JM, Hunter D, Linkous DH, Lanzirrotti A, Smith LN, Brightwell J, Jones BF, Enhanced zinc consumption causes memory deficits and increased brain levels of zinc. *Physiol behav* 83 (2005) 793-803.
- [11] Flood JF, mooradian AD, Morley JE, Characteristics of learning and memory in streptozotocin- induced diabetic mice. *Diabetes* 39(1990) 1391-1398.
- [12] Gispen WH, Biessels GJ, Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23(2000)542-549.
- [13] Hendrik GW, Biessels GJ, Cognition and synapticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23 (2000) 542-549.
- [14] Hmadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJ, Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental

- development and behavior of infants: a follow up study. *Lancet* 360 (2002) 290-294.
- [15] Kelleher ShL, Lonnerdal B, Zinc transporter levels and localization in rat memory gland and are regulated by Zn in mammary cells. *Nutrition* 133(2003)3378-3385.
- [16] Levine AS, McClain CJ, Handwerger BS, et. al., Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin-induced diabetic mice. *Clin Nutr* 37(1983)382-386.
- [17] Moazedi AA, Ghotbeddin Z, Parham GH, Comparison of the effects of dose-dependent zinc chloride on short-term and long-term memory in adult male rats. *Pak J Biol Sci* 10 (2007) 2704-2708.
- [18] Moazedi AA, Valizadeh Z, Parham GH. The role of CA1 hippocampus NMDA receptors to passive avoidance task in presence and absence of ZnCl₂ in adult male rats. *J Biol Sci* 8(2008) 1205-1210.
- [19] Mocchegiani E, Bertoni-freddari C, Marcellini M, Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Prog Neurobio* 75(2005) 367-390.
- [20] Quraishi I, Collins S, Pestaner JP, Harris T, Bagasra O, Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 65 (2005) 887-892.
- [21] Salgueiro Bioch MJ, Zubillaga M, Lysionek Pharm A, Sarabia Pharm MI, Caro R, Paoli TD, Hager A, Weill Eng R, Bioch BB, Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutr Res* 20 (2000) 737-755.
- [22] Salguiero MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionek AE, Caro RA, Paoli TD, Hager A, Boccio J, Zinc and diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 81 (2001) 215-228.
- [23] Schmatz R, Melazzo Mazzanti C, Spanevello R, Spanevello R, Stefanello N, Gutierrez J, Correa M, Melgarejo MR, Rubin MA, Chitolina Schetinger MR, Morsch VM, Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin- induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 610 (2009) 42-48.
- [24] Takeda A, Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev* 34 (2000) 137-148.
- [25] Takeda A, Oku N, Zinc homeostasis in the hippocampus of zinc- deficient young adult rats. *Neurochem Int* 46 (2005) 221-225.
- [26] Takeda A, Takefuta S, Okada S, Oku N, Relationship between brain zinc and transient learning impairment of adult rats fed zinc- deficient diet. *Brain Res* 859 (2000) 352-357.
- [27] Vogt K, Mellor J, tong G, Nicoll R, The action of synaptically released zinc at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 26 (2000) 187-196.