

اثر تزریق داخل پوسته هسته اکومبِنسی اسیدآسکوربیک بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر بالغ

فاطمه شهبوساری، مهدی عباس‌نژاد*، ریحانه نادری و سعید اسماعیلی‌ماهانی
دریافت: ۱۳۹۳/۲/۶ / پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲۹

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

*مسئول مکاتبات: mabbas@mail.uk.ac.ir

چکیده. اسیدآسکوربیک به‌منزله یک ویتامین و تعدیل‌کننده عصبی در بیشتر نواحی مغز پستانداران از جمله پوسته هسته اکومبِنس یافت می‌شود. در تحقیق حاضر به بررسی نقش اسیدآسکوربیک در پوسته هسته اکومبِنس بر حافظه فضایی و یادگیری موش‌های صحرایی پرداختیم. به این منظور از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۷۰-۲۲۰ گرم در ۵ گروه استفاده شد: گروه کنترل، شاهد و سه گروه دریافت‌کننده دوزهای (۱۲، ۲۴ و ۴۸ $\mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$) اسیدآسکوربیک. یک هفته پس از بهبودی تزریق به داخل پوسته هسته اکومبِنس صورت گرفت. سی دقیقه پس از تزریق، حیوان در ماز آبی موریس (MWM) قرار گرفت و شاخص‌های یادگیری و حافظه فضایی ثبت و تحلیل شد. نتایج نشان داد اسیدآسکوربیک به طور معنی‌داری در دوز ۴۸ $\mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ مسافت طی شده و زمان رسیدن به سکو پنهان را در مقایسه با کنترل شاهد افزایش می‌دهد ($p < 0.001$). تزریق داخل پوسته هسته اکومبِنس اسیدآسکوربیک به نقص یادگیری فضایی انجامید.

واژه‌های کلیدی. حافظه فضایی و یادگیری، اسیدآسکوربیک، پوسته هسته اکومبِنس، ماز آبی موریس

The effect of intra-nucleus accumbens shell injection of ascorbic acid on spatial learning and memory in adult male rats

Fatemeh Shahsavari, Mehdi Abbasnejad, Reihaneh Naderi and Saied Esmaeili Mahani
Received 26.04.2014/ Accepted 19.05.2015

Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

*Correspondent author: mabbas@mail.uk.ac.ir

Abstract. Ascorbic acid (AA) as a vitamin and neuromodulator is present in most parts of CNS such as nucleus accumbens shell (Acbs). This study evaluates the effect of intra-nucleus accumbens shell injection of AA on spatial learning and memory. 35 adult male Wistar rats (220-270 g) were divided into 5 groups: control (intact), sham AA (injected normal saline as AA vehicle) as well as 3 groups of AA (12, 24 and 48 $\mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$). After one week of recovery injections were performed. Thirty minutes after each injection the rats were trained in the Morris Water Maze (MWM) and spatial learning and memory parameters were recorded and then analyzed. The results showed that AA at the dose of 48 $\mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ significantly increased the travelled distance and latency time to reach the hidden platform in comparison with either control or sham groups ($p < 0.001$). Intra-Acbs injection of AA led to deficiency of spatial learning.

Keywords. spatial learning and memory, ascorbic acid, nucleus accumbens shell, morris water maze

مقدمه

حافظه فضایی و یادگیری از عالی‌ترین سطوح عملکردی دستگاه عصبی مرکزی قلمداد می‌شوند. یادگیری پدیده‌ای عصبی است که طی آن موجودات زنده از طریق تمرین، رفتار خود را تغییر می‌دهند، درحالی‌که حافظه به روند ذخیره‌سازی آموخته‌ها اطلاق می‌شود. هسته اکومبیس بخشی مهم درخصوص ارتباط مغزجولبی با ساختارهای لیمبیک و دستگاه حرکتی است و در تنظیم جنبه‌های گوناگون کنترل حرکت، انگیزش و یادگیری درگیر است (Mogenson et al., 1980). درحال حاضر نقش هسته اکومبیس در حافظه و یادگیری هدف توجه بیشتری قرار گرفته‌است، اما درباره اینکه چگونه بخش‌های مرکزی و قشری این هسته در این فرایندها مشارکت می‌کنند شواهد کمی موجود است (Nelson et al., 2010). گزارش شده است که این هسته در یادگیری مربوط به تغذیه مشارکت می‌کند (Ramírez-Lugo et al., 2006).

هسته اکومبیس آوران‌های متراکمی از ساختارهای مغزی درگیر در فرایندهای حافظه و یادگیری غیراجتماعی مانند تشکیلات هیپوکمپ، قشر پره‌فورتال و آمیگدال قاعده‌ای-جانبی دریافت می‌کند و وایران‌هایی را به نواحی حرکتی مانند پالیدیوم شکمی می‌فرستد. بنابراین، هسته اکومبیس جایگاه مساعدی به‌عنوان یک رابط عملکردی بوده و به اطلاعاتی که از سیستم‌های مختلف حافظه ای می‌آیند جامعیت می‌بخشد و اجازه پاسخ‌های رفتاری سازشی را می‌دهد (Nelson et al., 2010).

هسته اکومبیس با توجه به عملکردش، یک ساختار ناهمگن آناتومیکی است و دست‌کم دو بخش متفاوت شامل پوسته و مرکز در آن تشخیص داده می‌شود (Miquel et al., 1999). به نظر می‌رسد پوسته و مرکز به واسطه مجموعه‌های متفاوتی از نورون‌های دوپامینرژیک عصب‌گیری شده باشند. پوسته حاوی شبکه دوپامینی غنی‌تری نسبت به مرکز است و غلظت دوپامین در پوسته بیشتر است. به نظر می‌رسد باندشدن گیرنده دوپامینی نوع ۱ (D1) در نواحی منقاری هسته اکومبیس در ناحیه پوسته نسبت به مرکز بیشتر باشد، در حالی‌که باندشدن گیرنده دوپامینی

نوع ۲ (D2) در مرکز بیشتر است (Prinssen et al., 1994). عصب‌گیری دوپامینرژیک متفاوت قشر و هسته اکومبیس باعث شده‌است که این دو منطقه آثار مجزا و حتی متضاد بر پردازش اطلاعات داشته‌باشند. قشر بیشتر در کنترل رفتارهای ترجیحی درخصوص یادگیری با تغذیه مرتبط است، در صورتی‌که مرکز بیشتر ناحیه رله‌کننده پیام و تلفیق‌کننده پیام‌های مشخصی از لیمبیک و قشر مغز است (Ito & Hayen, 2011).

به نظر می‌رسد دوپامین ممکن است حافظه و یادگیری را از طریق تنظیم جریان از ورودی‌های مختلف لیمبیک به هسته اکومبیس تعدیل کند. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۰ صورت گرفت، اولین شاهد را فراهم کرد که زیر نواحی پوسته و مرکز هسته اکومبیس و عصب‌گیری دوپامینرژیک آن‌ها در اشکال مختلف حافظه‌شناختی درگیر است (Nelson et al., 2010).

ویتامین C یا اسیدآسکوربیک (AA: Ascorbic acid)، در گروه ویتامین‌های محلول در آب قرار دارد. اسیدآسکوربیک در مغز پستانداران بیش‌از هر بافت دیگری تجمع یافته است. غلظت اسیدآسکوربیک بیشتر از $250 \mu\text{g/g}$ بافت تر در تعداد زیادی از ساختارهای مغزقدامی مانند هیپوکمپ، هسته اکومبیس، جسم مخطط، هیپوتالاموس و سیتوم است (Liu et al., 2000). علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانی، این ویتامین به‌منزله یک کوفاکتور در واکنش‌های آنزیمی مهم، مانند سنتز کاتکولامین‌ها، کلسترول، آمینواسیدها، برخی هورمون‌های پپتیدی و تولید نوراپی نفرین از دوپامین عمل می‌کند (Gu et al., 2006). اسیدآسکوربیک به‌عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی در سیستم عصبی مرکزی نیز معرفی شده است (Liu et al., 2000). این نقش در انتقال گابانرژیک، گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک، کولینرژیک و رفتارهای مرتبط با آن‌ها به اثبات رسیده‌است (Gu et al., 2006). آزادسازی آن از سلول‌های مغزی غالباً با فعالیت نورون‌های گلوتاماترژیک، خصوصاً از طریق مبادله خلاف جهت آسکوروبات-گلوتامات از غشای نورون‌ها یا سلول‌های گلیال همراه است (Mogenson et al., 1980). تصور می‌شود که اسیدآسکوربیک دارای اثر خنثی‌کننده و متضادی بر تنظیم سیستم دوپامینرژیک باشد. اثر اسید-

آسکوربیک بر سیستم دوپامینرژیک بسیار به میزان دوز وابسته است. دوز کم عملکرد دوپامین را تشدید می‌کند در حالی که دوزهای بیشتر از عملکرد آن جلوگیری می‌کنند (Sahraei et al., 2007).

بررسی‌ها نشان داده‌است که این ویتامین همچون آنتاگونیست دوپامین در مغز عمل می‌کند و آزاد شدن دوپامین درون هسته اکومبسنس را کاهش می‌دهد (Ito & Hayen, 2011). علاوه بر این، شواهد نشان داده‌است که اسیدآسکوربیک تغییرات رفتاری را که آگونیست دوپامین (D-amphetamine) ایجاد کرده است را کاهش می‌دهد (Sahraei et al., 2007).

اسیدآسکوربیک می‌تواند اتصال آگونیست‌های گیرنده دوپامینی (گیرنده D1 و گیرنده D2) را کاهش دهد و نیز سبب کاهش تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول‌های دارای گیرنده دوپامینی شود، بنابراین می‌توان گفت که فعالیت این دارو با مهار سیستم دوپامینی همراه است (Tolbert et al., 1992). اسیدآسکوربیک اثر آنتی دوپامینی هالوپریدول را در موش‌ها افزایش و به طور مستقیم نواحی اتصال دوپامینی جسم مخطط را تغییر می‌دهد و اتصال آنتاگونیست‌های دوپامین را به گیرنده‌های دوپامین مهار می‌کند (Liu et al., 2000). از طرفی رابطه متفاوت مبنی بر اثر سیستم گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک، کولینرژیک و سروتونرژیک در رهایش اسیدآسکوربیک وجود دارد (Morris, 1989).

آسکوربات (11gr/kg i.p) به طور معنی‌داری سطح یادگیری اجتنابی را در جعبه شاتل کاهش می‌دهد (Harrison et al., 2009). در مطالعه دیگری نشان داده شد که دوزهای ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسیدآسکوربیک به صورت داخل-صفافی یادگیری فضایی را به صورت وابسته به دوز تقویت کرد ولی تزریق (1000 mg/kg) به صورت داخل صفافی باعث کاهش شدید میزان یادگیری فضایی شد. تزریق ۴ و ۸ میلی‌گرم اسیدآسکوربیک به درون هسته تگمنتوم شکمی نیز به ترتیب باعث افزایش و کاهش میزان یادگیری شد (Esmaili et al., 2003). در تحقیقی که اثر تزریق درون‌بطنی اسیدآسکوربیک

بر فرایندهای حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی به وسیله مازآبی موریس تحت ارزیابی قرار گرفت نتایج نشان داد که تزریق درون‌بطنی اسیدآسکوربیک با دوز ۶ (mg/rat) مقدار اندکی از پارامترهای حافظه و یادگیری را متأثر کرد و دوز ۱۲ (mg/rat) تأثیر کمی بیشتر و در دوز ۲۵ (mg/rat) موجب کاهش پارامترهای حافظه و یادگیری به صورت معنی‌داری شد و در ادامه در دوز ۳۷ (mg/rat) مقدار بسیار کمتری از پارامترها تحت تأثیر قرار گرفتند (Abbasnejad et al., 2008). همچنین حیواناتی که قبل از مهارشدن، با اسیدآسکوربیک تحت پیش‌درمانی قرار گرفتند بهبودی زیادی در نگهداری حافظه در آزمون‌های مشابه حافظه نشان دادند (Kumar et al., 2009).

اخیراً روشن شده است که اسیدآسکوربیک (۱۲۵ mg/kg/ip) برخی اختلالات حافظه و یادگیری را در موش‌های پیر (دوازده ماه) و خیلی پیر (بیست و چهار ماه) که دچار آلزایمر بودند را بهبود بخشید (Harrison et al., 2009).

از آنجا که مطالعات قبلی موید اثر دوجانبه اسیدآسکوربیک بر پارامترهای حافظه و یادگیری در تزریق‌های داخل صفافی و تزریق درون‌بطنی (ICV) است و باتوجه به نقش هسته اکومبسنس در حافظه و یادگیری و نیز باتوجه به اثر اسیدآسکوربیک به عنوان تعدیل‌کننده عصبی در سیستم دوپامینی و نیز رهایش اسیدآسکوربیک در هسته اکومبسنس و با اطلاع از این که سیستم دوپامینی در پوسته هسته انتشار بیشتری نسبت به مرکز دارد و مطالعات قبلی ما نیز در جهت مطالعه پوسته هسته اکومبسنی بوده است، هدف تحقیق حاضر بررسی اثر تزریق اسیدآسکوربیک در پوسته هسته اکومبسنس بر حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر در مدل ماز آبی موریس تعیین شد.

مواد و روش ها

در این پژوهش، ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، در گروه‌های ۷ تایی با میانگین وزنی ۲۲۰ تا ۲۷۰ گرم به کار گرفته شدند. برای رسیدن به پوسته هسته اکومبیس جراحی استریوتاکسی (با استفاده از دستگاه استریوتاکس تک‌بازویی Stoeling Co., USA) انجام شد. مختصات ناحیه پوسته هسته اکومبیس AP=1.7mm, ML= ±0.8 mm, DV = 5.6mm) با استفاده از اطلس پاکسینوس-واتسون روی مجموعه حیوان علامت‌گذاری شد (Badreh et al., 2009). بعد از طی دوره بهبودی (یک هفته بعد از جراحی) تزریق داروها با حجم ۱ میکرولیتر به صورت دوطرفه، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون رفتاری انجام شد.

سنجش حافظه و یادگیری با استفاده از مازآبی موریس (MWM) انجام شد (D'Hooge & De Deyn, 2001). به-طور خلاصه این تست شامل دو مرحله می باشد. مرحله اول آزمایش یادگیری (acquisition)، شامل ۳ بلوک است و هر بلوک خود شامل ۴ کارآزمایی است. در هر کارآزمایی حیوان از یکی از ربع دایره‌های چهارگانه به داخل آب رها شده و حداکثر ۶۰ ثانیه فرصت دارد تا با استفاده از سرنخ‌های فضایی اطراف، سکوی پنهان در زیر سطح آب را پیدا نموده و بر روی آن استراحت کند. فاکتورهای مورد بررسی شامل مسافت و زمان سپری شده برای رسیدن به سکو و همچنین میانگین زمان گذرانده شده در ربع هدف می‌باشد. در مرحله دوم حافظه فضایی با استفاده از آزمون پروب (probe test) بررسی می-گردد. بدین صورت که در یک کارآزمایی منفرد، موش در حوضچه بدون سکو، از ربع مخالف دایره هدف به داخل آب رها شده و به مدت ۶۰ ثانیه آزادانه در آب شنا می‌کند. در اینجا متغیرهای مورد بررسی شامل مسافت و زمان طی شده در ربع هدف می‌باشد. تصاویر با دوربین نصب شده در بالای قسمت مرکزی حوضچه با سرعت ۲۵ تصویر در ثانیه از طریق مانیتور دریافت و با استفاده از نرم‌افزار ردیابی (maze router) ثبت و آنالیز شد. نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-

way ANOVA) از طریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند. همچنین $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد و داده‌ها در کلیه نمودارها به صورت میانگین به اضافه منهای خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) نشان داده شده است.

نتایج

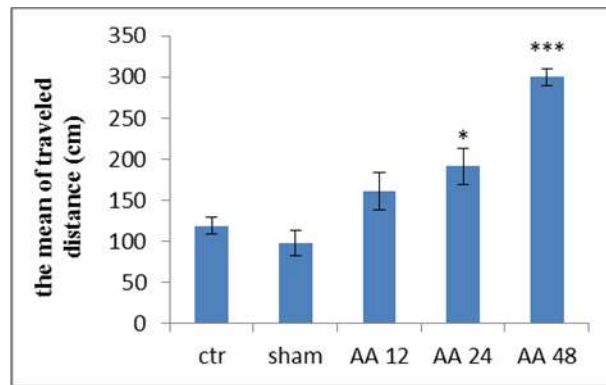
مقایسه گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه در ۳ بلوک اول که مربوط به یادگیری فضایی است نشان داد که تزریق اسیدآسکوربیک در سه دوز ۱۲، ۲۴ و ۴۸ (μg/rat/side) باعث افزایش میانگین کل مسافت طی شده برای یافتن سکو شده است و دوز ۴۸ (μg/rat/side) ($p < 0.001$) و دوز ۲۴ (μg/rat/side) نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای اختلاف معنی‌داری هستند ($p < 0.05$) (شکل ۱).

بررسی اثر تزریق درون پوسته اکومبیس بر تأخیر رسیدن به سکو نشان داد که دوز ۴۸ (μg/rat/side) دارای اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) با گروه کنترل و شاهد می‌باشد (شکل ۲).

نتایج تزریق درون پوسته اکومبیس بر زمان گذرانده شده در ربع هدف جهت پیدا کردن سکو در میانگین ۳ بلوک اول نشان می-دهد که اسیدآسکوربیک در دوز ۴۸ (μg/rat/side) نسبت به گروه کنترل و شاهد ($p < 0.001$)، زمان تأخیر ربع هدف را افزایش داده است (شکل ۳).

نتایج بررسی حافظه فضایی با آزمون پروب نشان داد تزریق داخل پوسته اکومبیس اسیدآسکوربیک درباره مسافت طی شده در ربع هدف، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نمی‌دهد (شکل ۴).

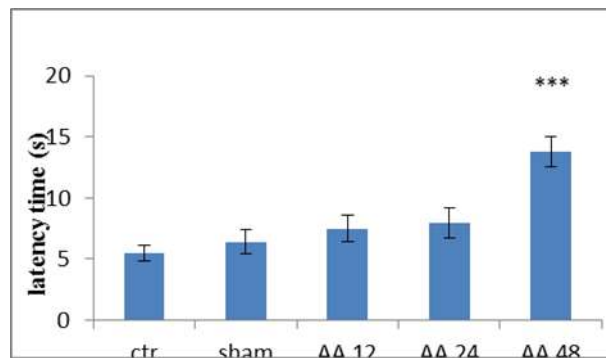
همچنین مشخص شد اسیدآسکوربیک میانگین زمان در ربع هدف در آزمون پروب را نیز متأثر نکرده است (شکل ۵).



شکل ۱- اثر اسیدآسکوربیک بر میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو.

Fig. 1. The effect of ascorbic acid on the mean of traveled distance to find the platform.

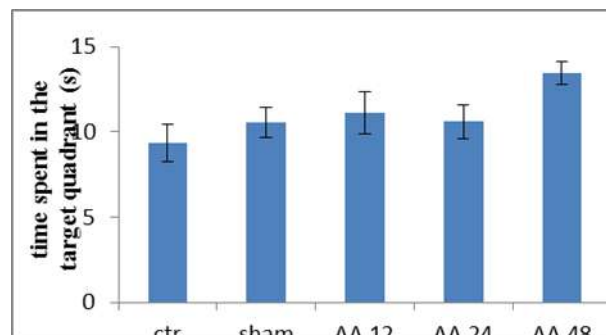
*** $p < 0.001$ vs control, sham; * $p < 0.05$ vs control, sham



شکل ۲- اثر اسیدآسکوربیک بر تأخیر زمانی برای یافتن سکو.

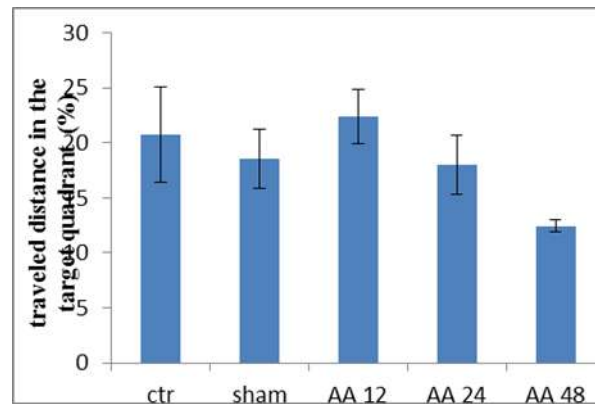
Fig. 2. The effect of ascorbic acid on the latency time to find the platform.

*** $p < 0.001$ vs control, sham



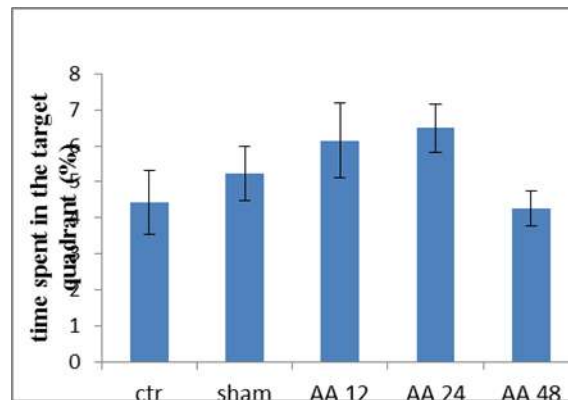
شکل ۳- اثر اسیدآسکوربیک بر زمان گذرانده شده در ربع هدف.

Fig. 3. The effect of ascorbic acid on the time spent in the target quadrant.



شکل ۴- اثر اسید آسکوربیک بر درصد مسافت طی شده در ربع هدف در آزمون پروب.

Fig. 4. The effect of ascorbic acid on the percentage of traveled distance in the target quadrant in probe test.



شکل ۵- اثر اسید آسکوربیک بر درصد زمان گذرانده شده در ربع هدف در آزمون پروب.

Fig. 5. The effect of ascorbic acid on the percentage of time spent in the target quadrant in probe test.

بحث

افزایش مسافت و زمان طی شده برای یافتن سکو انجامید که کاهش یادگیری را نشان می‌دهد.

اسید آسکوربیک به منزله یک کوفاکتور در چندین واکنش آنزیمی شامل سنتز کاتکول آمین‌ها و تولید نوراپی نفرین از دوپامین مشارکت می‌کند (Gu et al., 2006). آسکوروبات به- عنوان یک تعدیل کننده عصبی در انتقال گابائریک، گلو تاماترژیک، دوپامینرژیک، کولینرژیک و رفتارهای مرتبط با آن‌ها اثر دارد (Gu et al., 2006). همه انتقال دهنده‌های عصبی پیش گفته به نوعی در کنترل حافظه و یادگیری نقش دارند

در مطالعات قبلی نشان دادیم که سیستم دوپامینی هسته اکومبیس متأثر از اسید آسکوربیک می‌باشد و در تغذیه (Badreh et al., 2009)، فعالیت حرکتی (Shahsavary & Abbasnejad, 2013) و اضطراب (Naderi & Abbasnejad, 2013) موش‌های صحرایی نقش دارد. در این مطالعه اثر تزریق داخل پوسته اکومبسی اسید آسکوربیک بر فرایندهای حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی از طریق ماز آبی موریس تحت بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق داخل پوسته هسته اکومبسی اسید آسکوربیک با دوز $48 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ به

هسته اکومبیس برای تثبیت اطلاعات حافظه فضایی لازم است (Ferretti *et al.*, 2005).

موضوع دیگر و شاید عمومی‌تر درخصوص اسیدآسکوربیک، داشتن اثر آنتی‌اکسیدانی است. اسیدآسکوربیک به‌منزله یک آنتی‌اکسیدان خوب از سلول‌های عصبی محافظت می‌کند و پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی را کاهش می‌دهد (Castellano *et al.*, 2001). وجود این اثر عمومی اسید-آسکوربیک نیز درخصوص عملکرد آن در سیستم عصبی مهم است و مطالعات قبلی نیز این موضوع را تأیید می‌کنند (Gu *et al.*, 2006). نتایج این مطالعه با اثر آنتی‌اکسیدانی اسید-اسکوربیک بر حافظه و یادگیری تناقض دارد. اثر مداخله اسید-آسکوربیک در عملکرد دیگر نوروترانسمیترها یک اثر اختصاصی و اثر آنتی‌اکسیدانی آن یک اثر عام است. بنابراین اثر مداخله اسیدآسکوربیک در عملکرد نوروترانسمیترها ازجمله دوپامین، گلوتامات و سروتونین از تأثیر آنتی‌اکسیدانی آن بر یادگیری اثر بیشتری دارد.

براساس نتایج مطالعه حاضر تزریق اسیدآسکوربیک در پوسته هسته اکومبیس تأثیر مخربی بر روند حافظه و یادگیری دارد. این تخریب می‌تواند ناشی از مداخله اسیدآسکوربیک بر ترشح دیگر انتقال دهنده‌های عصبی در این ناحیه باشد. درهرصورت شناخت سازوکار دقیق این فرایند به تحقیقات بیشتر در این زمینه نیاز دارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه شهید باهنر کرمان به منظور پشتیبانی تشکر می‌کنند.

(Tou & Wade, 2002). وجود سیستم‌های نوروترانسمیتری چندگانه گابائریک، گلوتاماتریک، دوپامینریک و کولینریک در هسته اکومبیس احتمال اثر تعدیلی اسید-آسکوربیک بر میانجی‌های مزبور را مطرح می‌کند. رهائش اسیدآسکوربیک می‌تواند متابولیسم این نوروترانسمیترها را در موضع رهائشده تنظیم و بدین طریق در عملکرد فیزیولوژیک آن‌ها دخالت نماید. برای مثال مشخص شده رهائش دوپامین، انتقال‌دهنده‌های عصبی مؤثر در حافظه و یادگیری، با اسید-آسکوربیک همراه است (Abbasnejad *et al.*, 2008). هسته اکومبیس دارای سیستم دوپامینریکی است (Mele *et al.*, 2004) که مطالعات پیشین نشان داده‌اند این سیستم در فعالیت حرکتی و ترجیح مکانی شرطی‌شدن نقش دارد (Essman *et al.*, 1993). مطالعات حاکی از تعامل بین اسیدآسکوربیک و سیستم دوپامینریکی است (Rebec *et al.*, 1994). مشخص شده است اسیدآسکوربیک می‌تواند مانع اتصال برخی آگونیست‌های اختصاصی D1 و D2 به گیرنده‌های خودشان شود (Rice, 2009). گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 روی دندریت و ترمینال‌های پیش‌سیناپسی در پوسته و مرکز اکومبیس وجود دارند (Gu *et al.*, 1997; Setlow, 1997; Cools *et al.*, 1995). در مطالعه دیگر گزارش شده است تجویز سیستمیک آناگونیست D1 و D2 نوعی اختلال انتخابی در شناسایی تغییر فضایی القا می‌کند (Adriani *et al.*, 2000). بنابراین باتوجه به نقش آنتی‌دوپامینریکی اسیدآسکوربیک ممکن است این ویتامین با تأثیر بر گیرنده‌های مزبور اثر خود را بر یادگیری فضایی اعمال کند. شواهد اخیر نشان دادند که تجویز داخل‌اکومبیزی آناگونیست‌های گلوتامات یا دوپامین، تثبیت حافظه فضایی را دچار اختلال می‌کند. بنابراین، بر پایه یافته‌های مولکولی و بیوشیمیایی که تعامل بین زیرمجموعه‌های رسپتوری مختلف گلوتامات و دوپامین را نشان می‌دهد، امکان دارد تثبیت حافظه در این ساختار ازطریق تعامل رسپتورهای گلوتامات-دوپامین تنظیم شود. بنابراین تعامل این رسپتورها در

References

- Abbasnejad, M., Nasri, S., Nazem, H. and Bahaaddini, M.** 2008. The effect of ascorbic acid injection into the lateral ventricle on spatial learning and memory in adult male rats. – *Physiology and Pharmacology* 12: 227-237.
- Adriani, W., Sargolini, F., Coccurello, R., Oliverio, A. and Mele, A.** 2000. Role of dopaminergic system in reactivity to spatial and non-spatial changes in mice. – *Psychopharmacology* 150: 67-76.
- Badreh, F., Abbasnejad, M., Derakhshani, A. and Jonaidi, H.** 2009. Interaction between ascorbic acid and dopamine D2 receptor in the nucleus accumbens shell in response to feeding. – *Int. J. Biol. Chem.* 3: 132-141.
- Castellano, C., Cestari, V. and Ciamei, A.** 2001. NMDA receptors and learning and memory processes. – *Curr. Drug Targets* 2: 273-283.
- Cools, A., Miwa, Y. and Koshikawa, N.** 1995. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in jaw movements of rats: a critical role of the shell. – *Eur. J. Pharmacol.* 286: 41-47.
- D'Hooge R. and De Deyn P.** 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. – *Brain Research Reviews* 36: 60-90.
- Esmaili, M.H., Doodangeh, E. and Sharif, M.** 2003. The effect of ascorbic acid on spatial learning. – *The Journal of Qazvin Univ. of Med. Sci.* 24: 3-8.
- Essman, W.D., McGonigle, P. and Lucki I.** 1993. Anatomical differentiation within the nucleus accumbens of the locomotor stimulatory actions of selective dopamine agonists and d-amphetamine. – *Psychopharmacology* 112: 233-241.
- Ferretti, V., Florian, C., Costantini, V.J.A., Roullet, P., Rinaldi, A., Leonibus, E.D., Oliverio, A. and Mele, A.** 2005. Co-activation of glutamate and dopamine receptors within the nucleus accumbens is required for spatial memory consolidation in mice. – *Psychopharmacology* 179: 108-16.
- Gu, P.F., Wu, C.F., Yang, J.Y., Shang, Y., Hou, Y., Bi, X.L. and Dai, F.** 2006. Differential effects of drug induced ascorbic acid release in the striatum and the nucleus accumbans of freely moving rats. – *Neurosci. Let.* 33: 79-81.
- Harrison, F.E., Hosseini, A.H., Dawes, S.M., Weaver, S. and May, J.M.** 2009. Ascorbic acid attenuates scopolamine-induced spatial learning deficits in the water maze. – *Behavioral Brain Res.* 28: 550-558.
- Ito, R., and Hayen, A.** 2011. Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing. – *J. Neurosci.* 31: 6001-6007.
- Kumar, R.S., Narayanan, N. and Nayak, S.** 2009. Ascorbic acid protects against restraint stress-induced memory deficits in wistar rats. – *Clinics* 64: 1211-1217.
- Liu, W., Wu, C.F., Huang, M. and Xiao, K.** 2000. Opposite effects of sulpiride and SCH 23390 on ethanol-induced striatal ascorbic acid release in intact and 6-hydroxydopamine lesioned rats. – *Brain Res.* 869: 31-38.
- Mele, A., Avena, M., Roullet, P., Leonibus, E.D., Mandillo, S., Sargolini, F., Coccurello, A. and Oliverio, A.** 2004. Nucleus accumbens dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. – *Behav. Pharmacol.* 15: 423-431.
- Miquel, M., Aguilar, M.A. and Aragon, M.G.** 1999. Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field. – *Pharmacol. Biochem. Behav.* 62: 361-366.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L., Yim, C.Y.** 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. – *Prog. Neurobiol.* 23: 69-97.
- Morris, B.J.** 1989. Neuronal localization of neuropeptide Y gene expression in rat brain. – *J. Comp. Neurol.* 290: 358-368.
- Naderi, R. and Abbasnejad, M.** 2013. Comparison of the effect of co-injection of ascorbic acid and D2 agonist (bromocriptine) with ascorbic acid in nucleus accumbens shell on male rats' anxiety. – *J. Babol. Univ. Med. Sci.* 15: 100-108.
- Nelson, A.J.D., Thur, K.E., Marsden, C.A. and Cassaday, H.J.** 2010. Dissociable roles of dopamine within the core and medial shell of the nucleus accumbens in memory for objects and places. – *Behavioral Neurosci.* 124: 789-799.

Prinssen, E.P.M., Balestra, W., Bemelmans, F.F. and Cools, A.R. 1994. Evidence for a role of the shell of the nucleus accumbens in oral behavior of freely moving rats. – J. Neurosci. 14: 1555-1562.

Ramírez-Lugo, L., Zavala-Vega, S. and Bermúdez-Rattoni, F. 2006. NMDA and muscarinic receptors of the nucleus accumbens have differential effects on taste memory formation. – Learn. Mem. 13: 45-51.

Rebec, G.V. and Pierce, R.C. 1994. A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. – Prog. Neurobiol. 43: 537-565.

Rice, M.E. 2009. Ascorbat regulation and its neuroprotective role in the brain. – Trends Neurosci. 23: 209-216.

Sahraei, H., Aliabadi, A.A., Zarrindast, M.R., Ghoshoni, H. and Barzegari-Sorkheh, A.B.

2007. Ascorbic acid antagonizes nicotine-induced place preference and behavioral sensitization in mice. – Eur. J. Pharmacol. 56: 42-48.

Setlow, B. 1997. The nucleus accumbens and learning and memory. – J. Neurosci. Res. 49: 515-521.

Shahsavary, F. and Abbasnejad, M. 2013. Effect of co-administration of ascorbic acid and bromocriptine in nucleus accumbens shell on locomotor activity in male rats by open field test. – Physiology and Pharmacology 17: 125-136.

Tolbert, L.C., Morris, P.E.J., Spollen, J.J. and Ashe, S.C. 1992. Stereo specific effects of ascorbic acid and analogues on D1 and D2 agonist binding. – Life Sci. 51: 921-930.

Tou, J.C. and Wade, C.E. 2002. Determinations affecting physical activity levels in animal models. – Exp. Biol. Med. 227: 587-600.

Shahsavari, F., Abbasnejad, M., Naderi, R. and Saied Esmaeili Mahani, S. 2015. The effect of intra-nucleus accumbens shell injection of ascorbic acid on spatial learning and memory in adult male rats. – Nova Biologica Reperta 2: 73-81.

شهبساری، ف.، عباس‌نژاد، م.، نادری، ر. و اسماعیلی ماهانی، س. ۱۳۹۴. اثر تزریق داخل پوسته هسته اکومبِنسی اسیدآسکوربیک بر یادگیری و حافظه فضایی موش -

های صحرایی نر بالغ. - یافته‌های نوین در علوم زیستی ۲: ۷۳-۸۱.

