Original Article

Evaluation of the effect of orexin-1 receptors in the nucleus accumbens shell on cost-benefit decision making in male rats

Nasrollahi S[1], Karimi S[1], Abed AR[2], Hamidi GH[3*]

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
2- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
3- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2019/01/24 | Accepted: 2019/04/27

Abstract:

Background: Cost-benefit decision-making is a one of the decision-making models in which the animal achieves a final benefit (reward) by evaluating the cost (effort or delay). The role of different brain regions such as nucleus accumbens in this process has been proven. Orexin is a neuropeptide expressed exclusively by lateral hypothalamus area neurons and orexin-producing neurons project their axons throughout the brain such as nucleus accumbens. The nucleus accumbens is a region of neural system that serves effort-based decision-making and orexin 1 receptor is distributed extensively throughout nucleus accumbens. Different physiological acts for erixin have been shown including cognitive actions and rewards. Since there is limited knowledge about this subject, this study aimed to examine the effect of orexin 1 receptor in the nucleus accumbens shell on effort-based decision-making.

Materials and Methods: In this study, T-maze was used to investigate cost-benefit decision-making based on effort, and the effect of SB334867 (30, 100, 300 nM/0.5µlDMSO), as selective orexin 1 receptor antagonist, within the nucleus accumbens shell was examined.

Results: SB334867 300 nM/0.5µl DMSO (injection in the shell of nucleus accumbens) significantly decreased the percentage of high reward choice (P<0.01) than the control group.

Conclusion: SB334867 affects the animal's preference for crossing the barrier and achieving more rewards, and the animal chooses to lower reward, without any effort.

Keywords: Cost-benefit decision-making, Orexin, Nucleus accumbens

***Corresponding Author:**
Email: hamidi_gh@kaums.ac.ir
Tel: 0098 913 163 1685
Fax: 0098 315 557 5057

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2019; Vol. 23, No 2, Pages 143-155

Please cite this article as: Nasrollahi S, Karimi S, Abed AR, Hamidi GH. Evaluation the role of Orexin-1 receptors in the nucleus accumbens shell on cost-benefit decision making in male rats. ***Feyz*** 2019; 23(2): 143-51.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

بررسی نقش گیرنده‌های ارکسینرژیکی نوع یک در ناحیه قشری هسته اکومبنس بر تصمیم‌گیری هزینه- سود بر پایه تلاش در موش صحرایی نر

سعیده نصراللّهی [۱]، سارا کریمی [۲]، علیرضا عابد [۳]، غلامعلی حمیدی [۴*]

خلاصه:

سابقه و هدف: تصمیم‌گیری هزینه- سود یکی از مدل‌های تصمیم‌گیری می‌باشد که در آن حیوان با ارزیابی هزینه (تلاش یا تأخیر) به سود نهایی (پاداش) دست پیدا می‌کند. نقش نواحی مختلف مغزی از قبیل: هسته اکومبنس در این فرآیند به اثبات رسیده است. ارکسین یک نوروپپتید می‌باشد که به‌صورت عمده توسط نورون‌های ناحیه هیپوتالاموس جانبی تولید می‌شود و نورون‌های تولیدکننده ارکسین، آکسون خود را به سراسر مغز از جمله هسته اکومبنس ارسال می‌کنند. هسته اکومبنس ناحیه‌ای در سیستم عصبی است که در تنظیم تصمیم‌گیری بر اساس تلاش نقش دارد و گیرنده ارکسین نوع یک در سراسر این هسته موجود می‌باشد. اعمال فیزیولوژیکی متفاوتی از جمله اعمال شناختی و پاداش برای ارکسین نشان داده شده است. از آن‌جایی که اطلاعات محدودی در این موضوع وجود دارد، هدف از این مطالعه تعیین اثربخشی گیرنده ارکسین نوع یک، در ناحیه قشری هسته اکومبنس در تصمیم‌گیری بر اساس تلاش می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق برای بررسی تصمیم‌گیری هزینه- سود بر پایه تلاش، از T-maze استفاده شد و اثر آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع ۱ (SB334867) در سه دوز (30,100,300 nM/0.5µl DMSO) در ناحیه قشر هسته اکومبنس بررسی شد.

نتایج: آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع یک در دوز 300 nM/0.5µl DMSO در قشر هسته اکومبنس نسبت به گروه کنترل، به‌طور معناداری درصد انتخاب‌های پرزحمت را کاهش داد ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع یک روی ترجیح حیوان برای انتخاب عبور از مانع و رسیدن به پاداش بیشتر اثر می‌گذارد و حیوان پاداش کمتر، بدون هیچ مانع و تلاشی را انتخاب می‌کند.

واژگان کلیدی: تصمیم‌گیری هزینه- سود، ارکسین، هسته اکومبنس

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۲، خرداد-تیر ۹۸، صفحات ۱۵۲-۱۴۳

مقدمه

تصمیم‌گیری، یک رفتار سازگارانه است که چندین متغیر ورودی داخلی و خارجی را در نظر می‌گیرد و منجر به یک انتخاب، بین دو یا چند گزینه می‌شود [۱]. امروزه به واسطه اهمیت موضوع تصمیم‌گیری در زندگی بشر، این مبحث از اهمیت خاصّی برخوردار است و با توجه به این‌که تمایلات انسانی در تصمیم‌گیری در راستای به‌دست آوردن حداکثر سود می‌باشد، مسأله تصمیم‌گیری براساس هزینه- سود مطرح می‌شود که با ارزیابی هزینه‌ها و شرایط موجود، از قبیل تلاش و تأخیر، به سود مناسب دست پیدا می‌کند [۲].

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیسمی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

تلفن: ۰۹۱۳۱۶۳۱۶۸۵ **دورنویس:** ۰۳۱۵۵۷۵۰۵۷

پست الکترونیک: hamidi_gh@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۸/۲/۷

نقش مناطق مختلفی از مغز، شامل: هسته اکومبنس (Nucleus accumbens ;NAc)، آمیگدال و بخش‌هایی از کورتکس، مانند: کمربندی قدامی (Anterior cingulate cortex;ACC) و پره فرونتال (prefrontal cortex; PFC) در این فرآیند به اثبات رسیده است، همچنین برخی از نوروپپتیدها از قبیل: گلوتامات، سروتونین، دوپامین و ارکسین در این فرآیند تأثیرگذار هستند که در این میان، دوپامین دارای نقش کلیدی می‌باشد [۱۰-۳]. ارکسین به‌طور عمده در ناحیه هیپوتالاموس جانبی ساخته می‌شود [۱۱،۷] و شامل ارکسین نوع A (Orexin A;OXA) و ارکسین نوع B (Orexin B;OXB) می‌باشد. همچنین گیرنده‌های ارکسین شامل: نوع یک (Orexin receptor1 ;OXr1) و نوع دو (Orexin receptor2 ;OXr2) می‌باشد [۱۲]. OXA به‌عنوان یک تعدیل-کننده فعالیت‌های عصبی وابسته به دوپامین، شناخته شده است [۱۰]. از نظر تمایل به گیرنده، OXB تمایل یکسانی برای هر دو نوع گیرنده دارد. در حالی که OXA حدود ده برابر تمایل بیشتری به OXr1 دارد. فعال شدن هر یک از گیرنده‌ها عملکردهای متفاوتی را ایجاد می‌کند، به‌طوری که فعال شدن OXr1 رفتارهای انگیزشی جستجوگر پاداش را ایجاد می‌کند و بلوک این گیرنده به صورت اختصاصی تلاش را برای جستجوی پاداش کاهش می-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

دهد، از طرفی تنظیم بیداری و آگاهی به فعالیت OXr2 بستگی دارد [۱۵-۱۳]. همچنین نورون‌های ارکسین، پروجکت‌های گسترده‌ای در سراسر مغز، از جمله: هسته اکومبنس، ایجاد می‌کنند و با مناطق مهمّ مغزی برای تنظیم تغذیه و آگاهی [۱۸-۱۶]، چرخه خواب و بیداری، شناختی، حرکتی و پاداش ارتباط دارند [۱۹]. مطالعات اخیر نشان دادند بلوک OXr1 در ACC و قشر اوربیتوفرونتال به‌وسیله آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع یک (SB334867)، مانع حیوانات برای غلبه بر تلاش یا تأخیر، در تصمیم‌گیری هزینه- سود می‌شود [۱۰]. همچنین نشان داده شده، تزریق آنتاگونیست گیرنده ارکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی، تلاش مورد نیاز برای به‌دست آوردن پاداش بیشتر را در تصمیم-گیری بر پایه تلاش کاهش می‌دهد [۲۰]. هسته اکومبنس ساختار پیچیده‌ای از مغز جلویی است که بخش بزرگی از استریاتوم شکمی را تشکیل می‌دهد و دارای دو جزء، شامل قشر (NAc shell) و هسته (NAc core) می‌باشد که هر بخش ارتباطات نورونی آناتومیکی و عملکرد فیزیولوژیک خاصّ خودش را دارد [۲۱]. مطالعات نشان داده‌اند که گیرنده‌های ارکسین به میزان زیادی در هر دو قسمت از هسته اکومبنس بیان می‌شوند، ولی طبق مطالعات آناتومیک گفته می‌شود که ناحیه NAc shell برای رفتارهایی که به‌وسیله ارکسین میانجی‌گری می‌شوند، مهم‌تر می-باشد؛ چون این بخش ورودی‌های ارکسین بیشتری را دریافت می-کند [۲۲]. به‌طور کلی هسته اکومبنس ساختاری است که در رفتارهای انگیزشی، پاداش، لذت و احساسات ایفای نقش می‌کند، همچنین در فعالیت‌های حرکتی و در تنظیم خواب نقش دارد [۲۳]. هسته اکومبنس که یکی از نواحی درگیر در تصمیم‌گیری هزینه-سود می‌باشد، جزئی از مسیر مزولیمبیک دوپامینرژیک می‌باشد. نورون‌های دوپامین در مسیر مزولیمبیک در مکانیسم‌های مغزی، مثل: پاداش، احساسات، یادگیری و انگیزه دخیل هستند و فعال شدن آن‌ها با محرک‌های طبیعی و غیر طبیعی اتفاق می‌افتد [۲۳] و این ارتباط با سایر نواحی مغزی منجر به ایجاد عملکردهایی شده است. به‌طور مثال شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فیبرهای دوپامینی مسیر مزولیمبیک که به این هسته فرستاده می‌شوند، برای غلبه‌ی حیوان بر هزینه‌ها برای دستیابی به پاداش بیشتر ضروری هستند [۲۴] و دوپامین در این هسته برای تصمیم‌گیری هزینه- سود نقش کلیدی دارد [۲۵،۲۴،۶]. تصمیم‌گیری، یک فرآیند شناختی مهم در زندگی هر موجود می‌باشد، همچنین دستیابی به اهدافی که در زندگی دنبال می‌کنیم، نیازمند تصمیم‌گیری می‌باشد و انگیزه کاهش‌یافته برای تصمیم‌گیری می‌تواند کیفیت زندگی فرد را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعات انجام‌شده در سال‌های اخیر نقش برخی از هسته‌های مغزی را در فرآیند تصمیم‌گیری بررسی کرده‌اند اما تا کنون نقش گیرنده ارکسینی نوع یک در هسته اکومبنس در فرآیند تصمیم‌گیری بررسی نشده است، بنابراین در این تحقیق برآنیم تا قدمی در فهم بهتر نقش گیرنده ارکسین نوع یک در ناحیه قشری هسته اکومبنس بر فرآیند تصمیم‌گیری هزینه- سود بر پایه تلاش برداریم.

مواد و روش‌ها

۲-۱ حیوانات

در این تحقیق و بررسی تعداد ۲۷ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد wistar با وزن ۵۰±۲۲۰ گرم به‌طور تصادفی از حیوان-خانه‌ی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شد. در زمان آزمایش، حیوانات در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کاشان با شرایط نوری فصلی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، در قفس‌های پلاستیکی مخصوص و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها با توجه به دستورالعمل‌های جهانی نگهداری (NIH) انجام شد و موافق با کمیته اخلاق و تحقیقات از دانشگاه علوم پزشکی کاشان (کد اخلاقی: IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.57) می‌باشد. این پژوهش به روش تجربی انجام شده است.

۲-۲ ابزار

در این روش از T-maze مطابق با مطالعه Denk در سال ۲۰۰۹ استفاده شد [۹] که داری سه بازو، دو بازوی هدف راست و چپ و یک بازوی ورود می‌باشد. در همه آزمایش‌ها حیوان در یکی از بازوهای هدف پاداش کم (Low reward arm;LRA) و در بازوی دیگر پاداش بیشتر (High reward arm; HRA) دریافت می‌کند. در تصمیم‌گیری بر پایه تلاش در بازویی که غذای بیشتری وجود دارد یک سکو به شکل مثلث قائم-الزاویه از جنس توری آهنی قرار می‌گیرد (شکل شماره ۱). در زمان تست، اگر حیوان وارد بازویی شود که غذای کمی دارد، غذا در اختیار اوست اما اگر وارد بازویی شود که غذای بیشتری دارد، غذا پشت سکو قرار گرفته است و حیوان باید از سکو بالا برود تا بتواند غذا را دریافت کند. به‌عبارت دیگر، هزینه بیشتر برای دریافت سود بیشتر [۹].

۲-۳ مطالعات رفتاری

۲-۳-۱ مرحله عادت دادن:

برای دو روز حیوانات جهت آشنایی، دو به دو از سمت بازوی ورود به‌مدت ده دقیقه در T-maze قرار می‌گیرند. در هر

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

دو بازوی هدف غذا قرار داده می‌شود. در دو روز بعدی حیوانات به‌صورت تکی در T-maze قرار داده می‌شوند. به‌طور کلی موش-ها در روز ۸ بار در T-maze قرار می‌گیرند و غذا را در انتهای یکی از دو بازوی هدف دریافت می‌کنند. فاصله بین جلسات ۲ دقیقه است.

۲-۳-۲ مرحله تشخیص:

در این مرحله جهت تشخیص، ابتدا بازوی با پاداش بیشتر (HRA) و بازوی پاداش کمتر (LRA) را مشخص می‌کنیم، در سمت HRA ده پلیت و در سمت LRA دو پلیت قرار می‌دهیم. برای نیمی از حیوانات بازوی سمت راست به‌عنوان HRA تعیین می‌شود و برای نیمی دیگر به‌صورت برعکس. در ابتدا برای دو روز، هر موش را در بازوی ورود قرار می‌دهیم و اجازه می‌دهیم آزادانه حرکت و هر بازویی را انتخاب کند. سپس برای دو روز بعد، هر مرتبه یکی از بازوهای هدف را با استفاده از قرار دادن یک در، مسدود می‌کنیم تا حیوان دسترسی به یک بازو را داشته باشد و به اجبار وارد یکی از بازوها شود و غذا را دریافت کند. در روزهای بعد ده مرتبه حیوان در T-maze قرار می‌گیرد، در هر روز ابتدا یک مرتبه به اجبار به سمت HRA و یک مرتبه به سمت LRA هدایت می‌شود و سپس ۸ مرتبه فرصت انتخاب به حیوان داده می‌شود و زمانی از T-maze بیرون آورده می‌شود که یک بازو را انتخاب کرده باشد و غذای موجود در آن را خورده باشد. زمانی که حیوانات ۸۰ درصد انتخاب صحیح در سه روز متوالی داشتند، وارد مرحله بعدی می‌شوند. نکته: در تمامی آزمایش‌ها منظور از انتخاب صحیح، انتخاب HRA می‌باشد.

۲-۳-۳ مرحله آموزش تصمیم‌گیری بر اساس تلاش:

پس از این‌که حیوان با پاداش‌های نامساوی آشنا شد، در این مرحله سکو قرار داده می‌شود. این مرحله نیز شامل ۱۰ جلسه (۲ مرتبه اجبار و ۸ مرتبه انتخاب) در هر روز است. ابتدا با سکوی با ارتفاع ۱۰ سانتی‌متر که در سمت بازوی با پاداش بیشتر قرار داده شده، شروع می‌کنیم و در مراحل بعدی به‌ترتیب به ارتفاع ۲۰ و ۳۰ سانتی‌متر افزایش پیدا می‌کند. اگر حیوان وارد بازویی شود که غذا کم است، بلافاصله غذا را دریافت می‌کند، اما اگر وارد بازویی شود که غذا زیاد است، باید از سکو بالا رفته تا غذا را دریافت کند. در تمام آزمایش‌ها درصد انتخاب پاداش بیشتر محاسبه می‌شود.

۲-۴ مرحله جراحی

حیوانات پس از آن که در ۸۰ درصد موارد انتخاب صحیح داشتند، جراحی شدند. ابتدا با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلزین (۸ mg/kg) بیهوش شدند و در استریوتاکس قرار گرفتند. سپس با پنبه آغشته به بتادین سطح پوست سر جانور ضدّ عفونی و توسط تیغ جراحی استریل یک برش از فاصله بین چشم‌ها تا گوش‌ها در خطّ وسط داده شد. بعد از برش با کنار زدن پوست سر، به‌وسیله پنبه و الکل سفید تمام چربی‌هایی که بین پوست و استخوان جمجمه است، به‌طور کامل برداشته شدند و بعد از این‌که سطح جمجمه کاملاً خشک شد، نقطه‌های برگما (Bregma) و لامبدا (Lambda) کاملاً مشخص شدند. طبق اطلس پاکسینوس مختصات ناحیه قشر هسته اکومبنس (مختصات: ۱/۹۲ میلی‌متر جلو نسبت به برگما و ۰/۹ میلی‌متر در سمت راست و یا چپ خطّ وسط و ۷ میلی‌متر عمق نسبت به سطح جمجمه) مشخص شد. سپس با استفاده از نشان‌دار کردن مکان‌هایی که کانول باید در آن قرار گیرد و با استفاده از مته این مکان‌ها با دقت سوراخ شدند. با استفاده از استریوتاکسی، کانول‌گذاری با استفاده از کانال راهنمای شماره ۲۳ به‌صورت دو طرفه و ۱ میلی-متر بالای محلّ تزریق انجام شد و جهت سفت‌شدن کانول‌ها در محل، با استفاده از آکریل مونومر دندانپزشکی کنار کانول پر شد و برای جلوگیری از بسته‌شدن کانول‌ها یک سیم نازک استریل‌شده در داخل کانول‌ها قرار داده شد. پس از جراحی، دوره ریکاوری ۷-۵ روزه با شرایط دسترسی آزاد به آب و غذا سپری شد.

۲-۵ مرحله تزریق و تست

پس از جراحی و طی ریکاوری، مجدداً حیوانات تحت آموزش قرار گرفتند تا این‌که صحت حافظه و تصمیم‌گیری آن مورد تأیید قرار بگیرد و در صورتی که در دو یا سه روز متوالی انتخاب صحیح و بالای ۸۰ درصد داشته باشند، وارد مرحله تست می‌شوند. در این مطالعه، SB334867 (Tocris bioscience, Bristol, UK)، به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع A، حل‌شده در DMSO20% استفاده شد. در روز تست حیوانات به-صورت دو طرفه SB334867 یا DMSO (حلال، به‌عنوان گروه کنترل) در ناحیه NAc shell دریافت کردند. تزریق دارو از طریق کانول راهنمای ثبت‌شده بر روی جمجمه و از طریق کانول تزریق سایز ۳۰ که توسط یک رابط پلی‌اتیلنی به سرنگ همیلتون ۱ میکرولیتری وصل شده، به میزان ۰/۵ میکرولیتر در هر طرف صورت گرفت. طول سر سوزن تزریق ۲-۱ میلی‌متر از کانول راهنما بلندتر انتخاب می‌شود. داروی مورد نظر با مدت زمان تزریق ۶۰ ثانیه جهت جلوگیری از برگشت دارو، در هسته‌ی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

مذکور تزریق شد و ۵ دقیقه پس از تزریق، حیوان در T-maze قرار گرفته، سپس مطالعات رفتاری انجام شد [۵].

۶-۲ تأیید بافتی

پس از انجام تست‌های رفتاری، مغز حیوانات خارج شده و با تهیه برش‌های کرونال در نواحی کانول‌گذاری‌شده، درستی مکان تزریق دارو طبق اطلس پاکسینوس بررسی شد. در صورت ناصحیح بودن مکان تزریق، داده‌های مرتبط با آن حیوان حذف شده، مورد آنالیز قرار نگرفت (شکل شماره ۲).

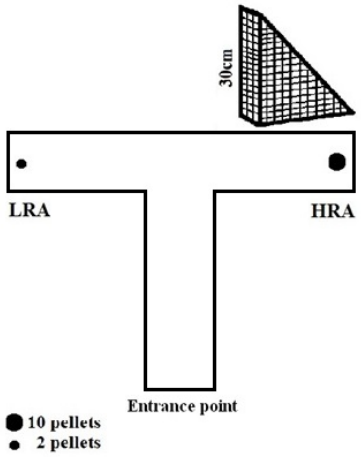
۷-۲ آنالیز آماری

نتایج به‌صورت Mean±SEM گزارش شد. برای مقایسه میانگین‌ها از روش Two way repeated measure و پس آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده شد. سطح معنی‌دار اختلافات در تمام موارد $P<۰/۰۵$ می‌باشد.

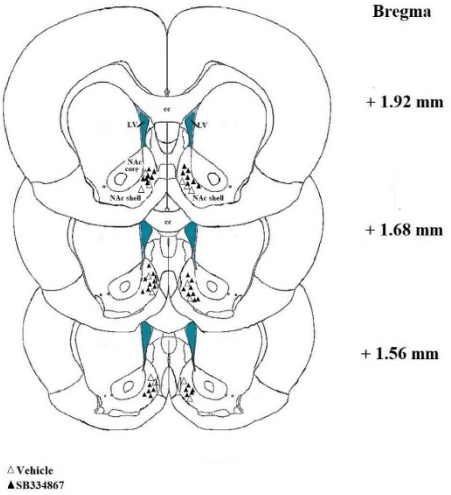
نتایج

اثر آنتاگونیست OXr1 در NAc shell بر روند تصمیم‌گیری مدل هزینه- سود بر پایه تلاش

پس از طی ریکاوری، مجدداً حیوانات تحت آموزش قرار گرفتند تا زمانی که درصد HRC به میزان قبل از جراحی، در دو روز متوالی برسد. در روز تست SB334867 (آنتاگونیست اختصاصی OXr1) در سه دوز (30,100 and 300 nM/0.5 µl) (DMSO و حلال آن (DMSO20%) به‌صورت لوکال در ناحیه قشری هسته اکومبنس تزریق شد. در این حیوانات، در مقایسه با روزهای قبل از تزریق و گروه دریافت‌کننده حلال، درصد انتخاب پاداش بیشتر، به‌صورت معناداری در دوز 300 nM/0.5µlDMSO کاهش یافت ($P<۰/۰۱$). بدین معنی که SB334867 در این ناحیه تمایل به انتخاب پاداش بیشتر را، کاهش می‌دهد. بنابراین بلوک OXr1، روی ترجیح حیوان برای انتخاب عبور از مانع و رسیدن به پاداش بیشتر، اثر می‌گذارد و حیوان پاداش کمتر، بدون هیچ مانع و تلاشی را انتخاب می‌کند (شکل شماره ۳).

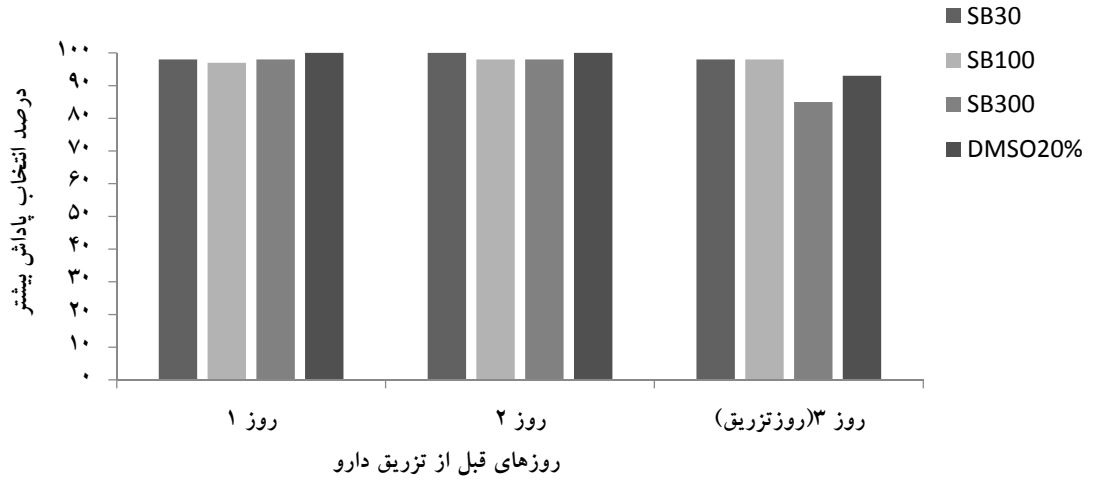


شکل شماره ۱- تصویر شماتیک T-Maze. این وسیله از سه بازو شامل بازوی ورود، بازوی پاداش بیشتر و بازوی پاداش کمتر تشکیل شده است. همچنین دارای سه سکو به شکل مثلث قائم‌الزاویه در سه سایز می‌باشد. حیوانات می‌توانند هر کدام از بازوهای پاداش کمتر یا پاداش بیشتر را انتخاب کنند و می‌توانند از سکو بالا رفته و به پاداش بیشتر برسند. HRA، بازوی پاداش بیشتر. LRA، بازوی پاداش کمتر



شکل شماره ۲- تصویر شماتیک از مکان تزریق لوکال در سه برش عرضی از ناحیه قشری هسته اکومبنس. همه تزریقات به‌صورت دو طرفه انجام شده است. cc, Corpus callosum; LV, Lateral ventricle; NAc core, Nucleus accumbens core; NAc shell, Nucleus accumbens shell

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]



شکل شماره ۳- تزریق آنتاگونیست گیرنده ارکسین نوع ۱ (SB334867) در سه دوز (30,100 and 300 nM/0.5 µl DMSO) در ناحیه قشری هسته اکومبنس: در روز تست درصد انتخاب پاداش بیشتر در دوز ۳۰۰، نسبت به گروه DMSO و روزهای پیش از تزریق، کاهش معناداری یافته است $P<۰/۰۱$ **.

(mean±SEM for 6-8 rats)

بحث

این مطالعه، اثر گیرنده ارکسین نوع یک را در ناحیه NAc shell، در روند تصمیم‌گیری بر پایه تلاش مشخص کرد. تحقیق ما نشان داد تزریق SB334867 در این ناحیه باعث تغییر در ترجیح حیوان برای پاداش بیشتر در تصمیم‌گیری هزینه- سود می‌شود و میزان انتخاب‌های پرزحمت را کاهش می‌دهد، در حالی‌که موش‌ها قبل از دریافت دارو، بالا رفتن از مانع برای کسب پاداش بیشتر را انتخاب می‌کردند. یافته‌های ما نشان داد که سیگنالینگ OXr1 در NAc Shell برای کمک به حیوان جهت غلبه بر هزینه‌های مربوط به تلاش، برای به‌دست آوردن پاداش، بسیار مهم است. دلایلی وجود دارد که نشان‌دهنده نقش ارکسین در ایجاد انگیزه‌های تصمیم‌گیری هزینه- سود می‌باشد، از جمله این‌که ثابت شده است سیستم ارکسین در رفتارهای پاداش‌دهنده و در آگاهی شرکت دارد. به‌علاوه نقش مهمّی را در اشکال مختلف حافظه و یادگیری ایفا می‌کند [۳۱-۲۶]. با توجه به این نکات borgland ثابت کرد، OXA در انگیزه، بسیار مهم است و نشان داد که تزریق آنتاگونیست ارکسین در هیپوتالاموس جانبی، تلاش مورد نیاز برای به‌دست آوردن پاداش بیشتر را در تصمیم‌گیری بر پایه تلاش کاهش می‌دهد و فعالیت ارکسین ممکن است تصمیم‌گیری را تحت تأثیر قرار دهد [۲۰]. همچنین مطالعات اخیر نشان دادند بلوک OXr1 در ACC و کورتکس پره فرونتال به‌وسیله SB334867، مانع حیوانات برای غلبه بر تلاش یا تأخیر، مربوط به هزینه، می‌شود [۱۰]. ارکسین می‌تواند به‌طور انتخابی، انتقال گلوتاماترژیک سیناپسی را در VTA، برای تقویت‌کننده‌های اشتها، تقویت کند و نیز ممکن است سبب ایجاد انگیزه برای انتخاب مواد غذایی شود [۲۰]. همچنین Lei و همکارانش گزارش کردند مهار OXr1 در مدیال NAc shell به‌صورت چشمگیری تمایل به نوشیدن الکل را کاهش می‌دهد [۳۲]. در نتیجه از آن‌جا که طبق مطالعات گذشته، ارکسین در پردازش‌های مغزی متعددی نقش دارد و همچنین مطابق با یافته ما، مبنی بر کاهش تمایل و ترجیح حیوان برای انتخاب پاداش بیشتر، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً آنتاگونیست OXr1 با تأثیر بر هر کدام از پردازش‌های ذکر شده، تصمیم‌گیری بر پایه تلاش را تغییر داده است. همه نواحی مغزی درگیر در تصمیم‌گیری، مثل: Amy و PFC و همچنین NAc ورودی‌های دوپامینرژیک را از VTA دریافت می‌کنند. این یافته‌های آناتومیکی نشان می‌دهد که اختلال در انتقال و عملکرد دوپامین ممکن است مانع فرآیند تصمیم‌گیری شود [۳۶-۳۳] و این امکان وجود دارد که کاهش انگیزه برای دستیابی به پاداش بالا توسط SB334867، اشاره به عمل ارکسین در مدارهای دوپامینی مزولیمبیک داشته باشد که برای ایجاد تلاش جهت به‌دست آوردن پاداش‌های طبیعی و دارویی حائز اهمیت می‌باشد [۳۷]، به بیان دیگر از لحاظ آناتومیک فیبرهای مثبت ارکسین در NAc پراکنده شده‌اند، درنتیجه NAc، که ورودی‌های دوپامینی زیادی دریافت می‌کند، ممکن است یک مکان برای ارتباط بین ارکسین و تنظیم دوپامین در رفتارهای جستجوگر- پاداش باشد [۳۸] و ارکسین به‌طور مستقیم نورون‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک را فعال و سنتز و ترشح دوپامین را تنظیم می‌کند [۴۰،۳۹،۳۷]. در نتیجه وجود ارتباط

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

اساسی بین ارکسین و دوپامین قابل توجه می‌باشد. مطالعات عصبی در تصمیم‌گیری بر پایه تلاش، متمرکز بر نقش انتقال دوپامین می‌باشد و تأکید ویژه‌ای بر فعالیت دوپامینرژیک در هسته اکومبنس دارد. این نظریه به نقش دوپامین در فرآیندهای انگیزشی و فرآیندهای مرتبط با پاداش اشاره دارد [۴۱]. نورون‌های دوپامینرژیک در NAc نقش اساسی در رفتارهای مرتبط با پاداش دارند، بعضی معتقد هستند که برای پیش‌بینی پاداش مورد نیاز است [۴۴-۴۲] و عده‌ای عقیده دارند دوپامین با اختصاص دادن انگیزه به محرک‌های مرتبط با پاداش، انگیزه را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴۵]. دوپامین در ایجاد انگیزه برای غذا خوردن دخیل می‌باشد و بلوک دارویی و یا ژنتیکی گیرنده‌های دوپامین، عمل غذا خوردن و میل به ساکاروز را در مدل‌های رفتاری و T-maze کاهش می‌دهد، در آزمایش با T-maze بلوک دارویی گیرنده‌های دوپامین یا تخریب هسته اکومبنس تمایل به انتخاب بازوی بدون مانع و پاداش کم را افزایش می‌دهد و برعکس تزریق سیستمیک یا داخل NAc آمفتامین، که سطح خارج سلولی دوپامین را افزایش می‌دهد، باعث افزایش رفتار انگیزه غذایی در مدل رفتاری PR ;Progressive ratio می‌شود. از طرفی ایجاد ضایعه در NAc تنش برای به‌دست آوردن غذا در یک شرایط پر تلاش را کاهش می‌دهد و به‌طور مشابه، این یافته‌ها نشان می‌دهد افزایش دوپامین در هسته اکومبنس تمایل حیوان به کار و تلاش را برای دستیابی به پاداش غذایی افزایش می‌دهد [۴۶] و بلوک دوپامین این اثر را تضعیف می‌کند [۴۹-۴۷]. به‌طور مشابه Hosking و همکارانش در سال ۲۰۱۵ ثابت کردند که پروجکشن‌های دوپامینرژیک که در انتخاب‌های پرتلاش نقش دارند، روی تلاش فیزیکی فرد اثر می‌گذارند نه روی قدرت و پردازش ذهنی [۵۰]. در نتیجه دوپامین در پیش‌بینی پاداش، انگیزه برای دستیابی به پاداش و تلاش جهت به‌دست آوردن پاداش نقش دارد. به بیان ساده، فعالیت دوپامین موجب تسهیل در توانایی موجود زنده برای غلبه بر هزینه‌ها در ارتباط با پاداش بیشتر یا لذت‌بخش‌تر بودن می‌شود تا چیزهای بهتر در طول زندگی داشته باشد. بنابراین این امکان وجود دارد که آنتاگونیست OXr1، از طریق اثر بر دوپامین و تغییر در فرآیندهای ذکر شده باعث تغییر در فرآیند تصمیم‌گیری شده باشد. همچنین، حدود ۹۵ درصد از نورون‌ها در هسته اکومبنس GABAergic; medium spiny neurons MSNsها می‌باشند، که به‌صورت عمده رسپتورهای D1 و D2 دوپامینی را بیان می‌کند [۵۲،۵۱]، این دو نوع MSNs در رفتارهای مرتبط با پاداش دخیل هستند و مطابق با این نظریه Kravitz نشان داد که فعایت گیرنده D1 MSNs منجر به پاسخ مثبت به محرک‌های پاداش می‌شود. بر خلاف D2 MSNsها که منجر به سرکوب رفتارهای مرتبط با پاداش در مدل‌های CPP; conditioned place preference و Operant می‌شود [۵۳]. همه این موارد اشاره به اثر احتمالی ارکسین بر روند تصمیم‌گیری از طریق سیستم دوپامینی در هسته مورد مطالعه را دارد. از سوی دیگر اثر SB334867 روی تصمیم‌گیری ممکن است به‌دلیل اثر ارکسین روی نورون‌های گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک و گاباارژیک به‌طور غیر مستقیم و از طریق cannabinoid receptor 1; CB1 باشد. گیرنده CB1 و OXr1 به‌صورت فیزیکال و عملکردی به‌هم متصل شده‌اند و با یکدیگر در ارتباط هستند [۵۶-۵۴] و در دستگاه عصبی مرکزی یک هم‌پوشانی بین سیستم کانابینوییدی و سیستم ارکسین وجود دارد، این دو سیستم در تنظیم پاداش به‌وسیله مدار مزوکورتیکولیمبیک دخیل هستند و بسیاری از پردازش‌های شناختی را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۵۴]. مطالعات قبلی ظرفیت گیرنده‌های CB1 و OX1 را برای برقراری ارتباط مستقیم نشان دادند و مشخص شد که این کمپلکس می‌تواند به‌وسیله OXA تنظیم شود. برای مثال آنتاگونیست CB1 می‌تواند عملکرد OXA را تحت تأثیر قرار دهد و اختلال در اشتها و تغذیه و بیداری ایجاد کند [۵۸،۵۷]. فعال شدن OXr1 منجر به تولید اندوکانابینویید می‌شود، سپس این ماده در طول سیناپس حرکت می‌کند و از طریق فعال کردن CB1 موجب مهار آزادی گابا در پایانه گاباارژیک و در نتیجه آزادی دوپامین می‌شود [۵۹]. نتایج ما ممکن است از طریق تداخل در این انتقال‌دهنده‌ها تحت تأثیر قرار گرفته باشد و در این مطالعه SB334867 به‌عنوان آنتاگونیست OXr1، ممکن است منجر به کاهش آزادی دوپامین در NAc شود. بنابراین بیان این نکته منطقی است که، SB334867 ممکن است در تصمیم‌گیری بر پایه تلاش نقش حیاتی داشته باشد. همچنین ممکن است بر فعالیت دوپامین در هسته اکومبنس مؤثر باشد. و نیز در این پژوهش به جز فراهم نبودن به موقع آنتاگونیست، مشکل و کاستی وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی تحقیق ما نشان داد تزریق SB334867 در ناحیه قشری هسته اکومبنس باعث تغییر در ترجیح حیوان برای دستیابی به پاداش بیشتر در تصمیم‌گیری هزینه- سود می‌شود و درصد انتخاب‌های پرزحمت را کاهش می‌دهد، در حالی‌که موش‌ها قبل از دریافت دارو، درصد انتخاب پرزحمت بالاتری داشتند و بالا رفتن از مانع برای کسب پاداش بیشتر را انتخاب می‌کردند. به‌طور خلاصه این دارو بر روند تصمیم‌گیری بر پایه تلاش مؤثر می‌باشد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج طرح تحقیقاتی و پایان-نامه کارشناسی ارشد با شماره ۹۶۱۲۶ و کد اخلاقی IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.57 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. بدین-وسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه برای حمایت از این پژوهش قدردانی می‌نمایند.

References:

[1] Khani A, Kermani M, Hesam S, Haghparast A, Argandoña EG, Rainer G. Activation of cannabinoid system in anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex modulates cost-benefit decision making. ***Psychopharmacology*** 2015; 232(12): 2097-112.

[2] Schulz S, Becker T, Nagel U, von Ameln-Mayerhofer A, Koch M. Chronic co-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 during puberty or adulthood reverses 3, 4 methylenedioxymetamphetamine (MDMA)-induced deficits in recognition memory but not in effort-based decision making. ***Pharmacol Biochem Behav*** 2013; 106: 91-100.

[3] Bardgett ME, Depenbrock M, Downs N, Points M, Green L. Dopamine modulates effort-based decision making in rats. ***Behav Neurosci*** 2009; 123(2): 242.

[4] Walton ME, Bannerman DM, Rushworth MF. The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. ***J Neuroscience*** 2002; 22(24): 10996-1003.

[5] Floresco SB, Maric T, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort-and delay-based decision making. ***Neuropsychopharmacology*** 2008; 33(8): 1966.

[6] Salamone JD, Cousins MS, Bucher S. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. ***Behav Brain Res*** 1994; 65(2): 221-9.

[7] Floresco SB, Ghods-Sharifi S. Amygdala-prefrontal cortical circuitry regulates effort-based decision making. ***Cereb Cortex*** 2006; 17(2): 251-60.

[8] Walton ME, Bannerman DM, Alterescu K, Rushworth MF. Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. ***J Neuroscience*** 2003; 23(16): 6475-9.

[9] Denk F, Walton M, Jennings K, Sharp T, Rushworth M, Bannerman D. Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. ***Psychopharmacology*** 2005; 179(3): 587-96.

[10] Karimi S, Hamidi G, Fatahi Z, Haghparast A. Orexin 1 receptors in the anterior cingulate and orbitofrontal cortex regulate cost and benefit decision-making. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 2019; 89: 227-35.

[11] Peyron C, Tighe DK, Van Den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. ***J Neuroscience*** 1998; 18(23): 9996-10015.

[12] Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, Narita M, Khotib J, Miyatake M, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. ***J Neuroscience*** 2006; 26(2): 398-405.

[13] Borgland SL, Chang SJ, Bowers MS, Thompson JL, Vittoz N, Floresco SB, et al. Orexin A/hypocretin-1 selectively promotes motivation for positive reinforcers. ***J Neuroscience*** 2009; 29(36): 11215-25.

[14] Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. ***Prog Brain Res*** 2012; 198: 79-121.

[15] Moorman DE, Aston-Jones G. Orexin/hypocretin modulates response of ventral tegmental dopamine neurons to prefrontal activation: diurnal influences. ***J Neurosci*** 2010; 30(46): 15585-99.

[16] Sunter D, Morgan I, Edwards CMB, Dakin CL, Murphy KG, Gardiner J, et al. Orexins: effects on behavior and localisation of orexin receptor 2 messenger ribonucleic acid in the rat brainstem. ***Brain Res*** 2001; 907(1-2): 27-34.

[17] Hervieu G, Cluderay J, Harrison D, Roberts J, Leslie R. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord. ***Neuroscience*** 2001; 103(3): 777-97.

[18] Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). ***J Neurosci*** 2002; 22(20): 8850-9.

[19] Li J, Hu Z, Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. ***Br J Pharmacol*** 2014; 171(2): 332-50.

[20] Borgland SL, Ungless MA, Bonci A. Convergent actions of orexin/hypocretin and CRF on dopamine neurons: emerging players in addiction. ***Brain Res*** 2010; 1314: 139-44.

[21] Sokolowski J, Salamone J. The role of accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. ***Pharmacol Biochem Behav*** 1998; 59(3): 557-66.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

[22] Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. ***Trends Neurosci*** 2006; 29(10): 571-7.
[23] Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. ***Curr Neuropharmacol*** 2006; 4(4): 277-91.
[24] Salamone J, Cousins M, Snyder B. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. ***Neurosci Biobehav Rev*** 1997; 21(3): 341-59.
[25] Walton M, Croxson P, Rushworth M, Bannerman D. The mesocortical dopamine projection to anterior cingulate cortex plays no role in guiding effort-related decisions. ***Behav Neurosci*** 2005; 119(1): 323.
[26] Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, Moorman DE, Massi L, Tahsili-Fahadan P, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: a role in reward-seeking and addiction. ***Brain Res*** 2010; 1314: 74-90.
[27] Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. ***Nat Rev Neurosci*** 2002; 3(5): 339.
[28] Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. ***Nat Rev Neurosci*** 2007; 8(3): 171.
[29] Akbari E, Naghdi N, Motamedi F. Functional inactivation of orexin 1 receptors in CA1 region impairs acquisition, consolidation and retrieval in Morris water maze task. ***Behav Brain Res*** 2006; 173(1): 47-52.
[30] Akbari E, Naghdi N, Motamedi F. The selective orexin 1 receptor antagonist SB-334867-A impairs acquisition and consolidation but not retrieval of spatial memory in Morris water maze. ***Peptides*** 2007; 28(3): 650-6.
[31] Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of orexin-A on memory processing. ***Peptides*** 2002; 23(9): 1683-8.
[32] Lei K, Wegner SA, Yu JH, Mototake A, Hu B, Hopf FW. Nucleus accumbens shell and mPFC but not insula orexin-1 receptors promote excessive alcohol drinking. ***Frontiers Neurosci*** 2016; 10: 400.
[33] Hutton S, Murphy F, Joyce E, Rogers R, Cuthbert I, Barnes T, et al. Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. ***Schizophr Res*** 2002; 55(3): 249-57.
[34] Shurman B, Horan WP, Nuechterlein KH. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. ***Schizophr Res*** 2005; 72(2-3): 215-24.
[35] Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. ***Mov Disord*** 2007; 22(10): 1430-5.
[36] Must A, Szabó Z, Bódi N, Szász A, Janka Z, Kéri S. Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. ***J Affect Disord*** 2006; 90(2-3): 209-15.
[37] Fadel J, Deutch A. Anatomical substrates of orexin–dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. ***Neuroscience*** 2002; 111(2): 379-87.
[38] Patyal R, Woo EY, Borgland SL. Local hypocretin-1 modulates terminal dopamine concentration in the nucleus accumbens shell. ***Front Behav Neurosci*** 2012; 6: 82.
[39] Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. ***Neuropharmacology*** 2009; 56: 112-21.
[40] Balcita-Pedicino JJ, Sesack SR. Orexin axons in the rat ventral tegmental area synapse infrequently onto dopamine and gamma-aminobutyric acid neurons. ***J Comp Neurol*** 2007; 503(5): 668-84.
[41] Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. ***Psychopharmacology*** 2007; 191(3): 461-82.
[42] Bayer HM, Glimcher PW. Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. ***Neuron*** 2005; 47(1): 129-41.
[43] Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. ***Nat Neurosci*** 1998; 1(4): 304.
[44] Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. ***Science*** 1997; 275(5306): 1593-9.
[45] Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. ***Psychopharmacology*** 2007; 191(3): 391-431.
[46] Cagniard B, Balsam PD, Brunner D, Zhuang X. Mice with chronically elevated dopamine exhibit enhanced motivation, but not learning, for a food reward. ***Neuropsychopharmacology*** 2006; 31(7): 1362.
[47] Salamone JD, Correa M, Mingote S, Weber S. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. ***J Pharmacol Exp Ther*** 2003; 305(1): 1-8.
[48] Wise RA. Dopamine, learning and motivation. ***Nat Rev Neurosci*** 2004; 5(6): 483.
[49] Hamill S, Trevitt J, Nowend K, Carlson B, Salamone J. Nucleus accumbens dopamine depletions and time-constrained progressive ratio performance: effects of different ratio requirements. ***Pharmacol Biochem Behav*** 1999; 64(1): 21-7.
[50] Hosking JG, Floresco SB, Winstanley CA. Dopamine antagonism decreases willingness to expend physical, but not cognitive, effort: a comparison of two rodent cost/benefit decision-making tasks. ***Neuropsychopharmacology*** 2015; 40(4): 1005.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

[51] Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. ***Science*** 1990; 250(4986): 1429-32.
[52] Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. ***Neurosci Res*** 1997; 27(1): 1-8.
[53] Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. ***Nat Neurosci*** 2012; 15(6): 816.
[54] Flores Á, Maldonado R, Berrendero F. Cannabinoid-hypocretin cross-talk in the central nervous system: what we know so far. ***Frontiers Neurosci*** 2013; 7: 256.
[55] Watkins BA, Kim J. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. ***Frontiers Psychol*** 2015; 5: 1506.
[56] Thompson MD, Xhaard H, Sakurai T, Rainero I, Kukkonen JP. OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor pharmacogenetics. ***Frontiers Neurosci*** 2014; 8: 57.
[57] Xu T-R, Ward RJ, Pediani JD, Milligan G. The orexin OX1 receptor exists predominantly as a homodimer in the basal state: potential regulation of receptor organization by both agonist and antagonist ligands. ***Biochem J*** 2011; 439(1): 171-83.
[58] Ward RJ, Pediani JD, Milligan G. Hetero-multimerization of the cannabinoid CB1 receptor and the orexin OX1 receptor generates a unique complex in which both protomers are regulated by orexin A. ***J Biol Chem*** 2011:jbc. M111. 287649.
[59] Tung LW, Lu GL, Lee YH, Yu L, Lee HJ, Leishman E, et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons. ***Nat Commun*** 2016; 7: 12199.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]