نقش گیرنده‌های اورکسینی ۱ و ۲ در ناحیه آکومبنس بر پردازش حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی

لاله زکایی[۱]، اسماعیل اکبری[۲و۳] ، مرتضی زنده دل[٤]، وهاب باباپور[٤*]

چکیده

اورکسین نوروپپتیدی است که عمدتاً در نورون های داخل و اطراف هیپوتالاموس جانبی موضعی شده است و به دو گیرنده‌ی اورکسینی نوع ۱ و ۲ متصل می‌گردد. حضور نورون‌های اورکسینرژیک در ناحیه آکومبنس نیز به اثبات رسیده است. پژوهش‌های پیشین نقش اورکسین در هسته رافه پشتی و هیپوکامپ را در فرآیندهای یادگیری و حافظه نشان داده‌اند، اما تاکنون هیچ مطالعه‌ای به اثرات اورکسین موجود در ناحیه آکومبنس بر حافظه اجتنابی نپرداخته است. در مطالعه حاضر، نقش گیرنده‌های اورکسینی ۱ و ۲ در ناحیه اکومبنس بر تثبیت و به خاطر آوری حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی بررسی شد. به این منظور ۲٤ موش صحرایی نژاد ویستار تهیه و ٤ آزمایش در محیط شاتل باکس طراحی و اجرا شد. به گروه‌های آزمونی هر آزمایش پس از آموزش، به ترتیب محلول کنترل (DMSO)، آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۱ (SB334867-A) و آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۲ (TCS-OX2-29) از طریق کانول به ناحیه آکومبنس تزریق شد. نتایج نشان داد در مرحله تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال، تجویز SB334867-A مدت زمان ماندن در قسمت روشن و اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه را به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($p<$ ۰/۰۵)، در حالیکه تجویز TCS-OX2-29 اثر معناداری به دنبال نداشت ($p>$ ۰/۰۵). در مرحله به خاطر آوری حافظه اجتنابی غیرفعال نیز تجویز مستقل SB334867-A و TCS-OX2-29 تغییر معناداری در مدت زمان ماندن در قسمت روشن و اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه ایجاد نکرد ($p>$ ۰/۰۵). با توجه به نتایج، احتمالاً حذف کارکردی گیرنده اورکسینی نوع ۱ روند تثبیت حافظه اجتنابی غیر فعال را تحت تاثیر قرار می دهد و آن را مختل می‌کند.

واژگان کلیدی: گیرنده‌های اورکسینی، حافظه، ناحیه آکومبنس، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱٤۰۲/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۳/۲/۸

۱.گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲.گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳.مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
*٤.گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران babapour@ut.ca.ir

مقدمه

حافظه و یادگیری دو ابزار مهم برای ایجاد سازش با محیط می‌باشند، به طوری‌که ادامه‌ی بقای حیوانات و انسان در گرو عملکرد صحیح این فرآیندها است (۱). توانایی به خاطر سپردن یا حافظه توسط طیف وسیعی از انتقال دهنده‌های عصبی، از جمله نوراپی نفرین، استیل کولین، گابا و اپیوئیدها تعدیل می‌شود (۲). سیستم اورکسینرژیک نیز بسته به موقعیت و زمینه محرک ممکن است برخی از انواع یادگیری و حافظه را تحت تاثیر قرار دهد (۳). نورون های اورکسینرژیک غالباً در هیپوتالاموس جانبی و نواحی مجاور موضعی شده‌اند اما انشعابات آکسونی آن‌ها به طور گسترده‌ای سیستم عصبی مرکزی را پوشش می‌دهند (٤). حضور این انشعابات آکسونی و گیرنده‌های اورکسینرژیک در ناحیه آکومبنس نیز به اثبات رسیده است (۵). هستهٔ آکومبنس از مجموعه‌ای از نورون‌ها تشکیل شده است که قسمت عمده‌ای از استریاتوم شکمی را ایجاد می‌کند و بر این اساس به نظر می‌رسد که نقش مهمی در تنظیم رفتارهای حرکتی، فرآیندهای انگیزشی و برخی جنبه‌های یادگیری و حافظه بر عهده داشته باشد (٦). اورکسین‌ها، نوروپپتیدهایی با توالی‌های آمینواسیدی مختلف (اورکسین Aو اورکسین B) هستند که با فعال کردن گیرنده‌های خود از جمله گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و ۲ (متعلق به خانواده گیرنده‌های متصل به G پروتئین) در فرآیندهای رفتاری و فیزیولوژیکی شرکت می‌کنند (۷). لازم به ذکر است

گیرنده‌ی اورکسینی نوع ۱ تمایل ۱۰ برابری برای اتصال به اورکسین A در مقایسه با اورکسین B نشان می‌دهد (۸). مطالعات نشان داده‌اند که اورکسین‌ها در تنظیم تغذیه، هموستاز انرژی، چرخه خواب و بیداری، پردازش پاداش، رفتار اعتیاد آور و پاسخ به استرس نقش دارند (۹، ۱۰). همچنین به دنبال شناسایی اورکسین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها در هیپوکامپ به عنوان ناحیه‌ی مرتبط با یادگیری و حافظه، محققان دخالت سیستم اورکسینرژیک در فرآیندهای یادگیری و حافظه را نیز ثابت کردند (۱۱). نتایج یک مطالعه نشان داد که تزریق اورکسین A به شیوه داخل بطن مغزی (ICV) قادر به تقویت فرآیندهای تثبیت و بازیابی در حافظه اجتنابی غیرفعال (PA) است (۱۲). مطالعات دیگری نیز شواهد بیشتری در خصوص عملکرد تقویت حافظه اورکسین A و نقش گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ ارائه داده‌اند (۳، ۱۳). به طور کلی تحقیقات معدودی روی نقش اورکسین B بر حافظه صورت گرفته است، در یکی از این آزمایشات مشخص شد که تجویز مرکزی اورکسین B می تواند اکتساب، تثبیت حافظه و به خاطر آوری را بهبود بخشد (۱٤). همچنین محققان دریافتند که EMPA، یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده اورکسینی نوع ۲، اثر اورکسین B را به طور کامل بر تثبیت حافظه معکوس می‌کند (۱٤).

بدون شک بررسی نقش میانجی‌های عصبی، گیرنده‌ها و مناطق مغزی مختلف درگیر در تنظیم فرآیند یادگیری و حافظه می‌تواند به درک صحیح این مکانیسم کمک شایانی نماید. با در نظر داشتن عدم انجام پژوهشی پیرامون نقش گیرنده‌های اورکسینی بر حافظه اجتنابی، مطالعه کنونی با هدف بررسی نقش گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و ۲ بر پردازش (تثبیت و به خاطر آوری) حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌کار

نگهداری حیوانات

در این مطالعه ۲٤ رأس موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (محدوده وزنی: ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم) از دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شده و مورد استفاده قرار گرفتند. در هر قفس سه رأس موش صحرایی قرار گرفت و محل نگهداری حیوانات دارای چرخه روشنایی – تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲±۲۳ درجه سانتی گراد بود. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و آزمایشات در بازه زمانی ۷ صبح الی ۲ بعداز ظهر انجام شدند. تمامی مراحل مطالعه، شرایط نگهداری و جابه‌جایی حیوانات بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و مطابق با قوانین دولت ایران برای مراقبت از حیوانات و تایید شده با کد اخلاق IR.MAZUMS.RECاز دانشگاه علوم پزشکی مازندران در ساری انجام شد.

روند جراحی و تزریق

هفت روز پیش از آغاز آزمایش، موش‌ها با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲,۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند، سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفته و دو کانول از جنس فولاد ضد زنگ جهت تزریق دارو، با استفاده از سیمان دندانپزشکی روی جمجمه آن‌ها ثابت گشت. مختصات استریوتاکسی برای ناحیه آکومبنس (آنتروپستریور ۱+ میلی متر از برگما، مدیو لترال ۱ ± میلی متر، دورسو ونترال ۷/۵– میلی متر) بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون تعیین شد (۱۵). قابل ذکر است که جهت جلوگیری از آسیب به نورون‌های ناحیه ی مورد نظر کانول راهنما یک میلیمتر بالاتر از ناحیه ی مذکور ثابت شد و سوزن تزریق یک میلیمتر از کانول راهنما بلندتر بود. پس از یک هفته و طی شدن دوره بهبودی، بلافاصله بعد از آموزش در گروه تثبیت یا ۱۵ دقیقه پیش از شروع آزمون به خاطر آوری، داروها با

حجم نهایی ۰/۵ میکرولیتر، از طریق کانول‌ها طی ۳ تا ٤ دقیقه به درون ناحیه آکومبنس تزریق شدند. عمل تزریق از طریق یک سر سوزن شماره‌ی ۲۷ و سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری، صورت گرفت. جهت اطمینان از ورود کامل دارو به محل مورد نظر سوزن تزریق، یک دقیقه بعد از اتمام تزریق از درون کانول خارج گردید.

مطالعه رفتاری

دستگاه شاتل باکس (Shuttle Box)

این دستگاه یک جعبه پلکسی گلس دو قسمتی (یک قسمت روشن و یک قسمت تاریک) است. ابعاد دو قسمت با هم برابر بوده (۲۰×٤۰×۲۰) و یک درب گیوتینی (۷/۵ × ۷/۵) دو قسمت تاریک و روشن را از هم مجزا می‌کند. در کف هر دو بخش میله‌های ضد زنگ دو میلی متری به فاصله‌ی یک سانتی‌متر از هم قرار دارند. یک لامپ صد واتی به فاصله ی ٤۰ سانتی‌متر در بالای قسمت روشن دستگاه قرار می‌گیرد. کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی متصل است که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی (با مدت، شدت و فرکانس مشخص) از کف آن عبور و به دست و پای حیوان وارد می‌شود.

مراحل مطالعه

به منظور ارزیابی حافظه اجتنابی غیرفعال به روش "گذر از یک قسمت دستگاه به قسمت دیگر" سه مرحله به شرح زیر انجام شد:

سازش: به منظور عادت یا سازش حیوان با دستگاه، ده ثانیه پس از قرار دادن حیوان در قسمت روشن دستگاه درب گیوتینی بالا کشیده شد. بالافاصله بعد از ورود پاهای عقبی حیوان به قسمت تاریک درب را بسته و پس از ۳۰ ثانیه حیوان را از قسمت تاریک برداشته و به قفس بازگرداندیم. این فرآیند ۳۰ دقیقه بعد تکرار شد. در این مرحله زمان ماندن حیوان در قسمت روشن محفظه (TLC) پیش از ورود به قسمت تاریک ثبت شد. اگر ورود به قسمت تاریک (STL) بیش از ٦۰ ثانیه به طول می‌انجامید به علت انگیزه کم حیوان برای ورود به اتاق تاریک از مطالعه حذف می‌شد.

آموزش یا اکتساب: ۳۰ دقیقه پس از تجربه دوم سازش، مرحله آموزش یا اکتساب انجام شد. طی این مرحله حیوان پس از اینکه ده ثانیه را در قسمت روشن اتاقک سپری کرد، درب گیوتینی باز می‌شد. پس از ورود حیوان به قسمت تاریک درب بسته شده و شوک الکتریکی با فرکانس ۵۰ هرتز با شدت یک امپلی‌فایر و مدت ۱/۵ ثانیه به کف دست و پای حیوان وارد می‌شد. پس از ۲۰ ثانیه حیوان به قفس بازگردانیده شد. پس از دو دقیقه حیوان مجدداً در قسمت روشن قرار گرفته و پس از ده ثانیه درب باز می‌شد. عدم ورود حیوان به اتاق تاریک به مدت ۱۲۰ ثانیه به عنوان یادگیری موفق در نظر گرفته شد. در صورت ورود مجدد حیوان به اتاق تاریک درب برای بار دوم بسته و شوک اعمال می‌گشت. در این مرحله تعداد دفعات آموزش ثبت شد.

آزمون به خاطر آوری: در این مرحله ٢٤ ساعت پس از آموزش، حیوان در قسمت روشن دستگاه قرار داده شد و پس از ده ثانیه درب باز شده و مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد قسمت تاریک (STL) شود و مدت زمان ماندن در قسمت روشن به مدت ۳۰۰ ثانیه ثبت گشت.

گروه‌های آزمایشی

در تمامی آزمایشات، به ترتیب DMSO (0.5 µl) به عنوان محلول کنترل، SB334867-A (SB) (12 µg/0.5 µl) به عنوان آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۱و-TCS-OX2

29 (TCS) (10 µg/0.5 µl) به عنوان آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۲ در گروه‌های آزمونی با استفاده از کانول در ناحیه آکومبنس تزریق شد. حجم تزریقات در تمامی موارد ۰/۵ میکرولیتر بوده و از DMSO به عنوان حلال برای داروها استفاده شد. دوز داروها نیز بر اساس مطالعات پیشین تعیین شده است (۱۶).

آزمایش اول: هدف از این آزمایش تعیین تأثیر تزریق دوطرفه SB و TCS به ناحیه آکومبنس بلافاصله پس از آموزش و حذف کارکردی گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و ۲ بر روند تثبیت در حافظه اجتنابی غیرفعال با سنجش اولین زمان ورود به قسمت تاریک محقظه بود. مدت زمانی که طول کشید تا حیوانات وارد قسمت تاریک محفظه شوند در مدت ۳۰۰ ثانیه، ثبت شد.

آزمایش دوم: هدف از این آزمایش تعیین تأثیر تزریق دوطرفه SB و TCS به ناحیه آکومبنس بلافاصله پس از آموزش و حذف کارکردی گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و ۲ بر روند تثبیت در حافظه اجتنابی غیرفعال با سنجش مدت زمان ماندن در قسمت روشن محقظه بود. مدت زمان ماندن حیوانات در قسمت روشن محفظه در مدت ۳۰۰ ثانیه، ثبت شد.

آزمایش سوم: هدف از این آزمایش تعیین تأثیر تزریق دوطرفه SB و TCS به ناحیه آکومبنس ۱۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطر آوری و حذف کارکردی گیرنده اورکسینی نوع ۱ و ۲ بر روند به خاطر آوری در حافظه اجتنابی غیرفعال با سنجش اولین زمان ورود به قسمت تاریک محقظه بود. مدت زمانی که طول کشید تا حیوانات وارد قسمت تاریک محفظه شوند در مدت ۳۰۰ ثانیه، ثبت شد.

آزمایش چهارم: هدف از این آزمایش تعیین تأثیر تزریق دوطرفه SB و TCS به ناحیه آکومبنس ۱۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطر آوری و حذف کارکردی گیرنده اورکسینی نوع ۱ و ۲ بر روند به خاطر آوری در حافظه اجتنابی غیرفعال با سنجش مدت زمان ماندن در قسمت روشن محقظه بود. مدت زمان ماندن حیوانات در قسمت روشن محفظه در مدت ۳۰۰ ثانیه، ثبت شد.

بررسی صحت تزریق

پس از انجام آزمایشات رفتاری، متیلن بلو به ناحیه اکومبنس تزریق گشت، سپس کانول به آرامی برداشته شد و پس از جداسازی، مغز به مدت یک هفته در فرمالدهید ده درصد قرار گرفت. نقاط تزریق در ناحیه آکومبنس با استفاده از میکروسکوپ بررسی شد.

آنالیز آماری داده‌ها

در این مطالعه، نرمال بودن داده‌ها با آزمون Kolmogornov-Smirnov سنجیده شد و پس از آن داده‌ها با استفاده از آزمون غیر پارامتری Kruskal Wallis و به دنبال آن Mann-Whitney Utest مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار سیگما پلات رسم شدند.

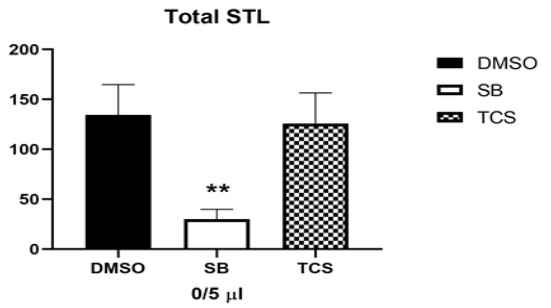
نتایج

اثر تزریقات بر حافظه اجتنابی غیرفعال در مرحله تثبیت

مقایسه STL

همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، تزریق SB روند تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال را دچار اختلال کرده و مدت زمان STL را به طور معناداری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده DMSO کاهش داد ($p<$ ۰/۰۵). همچنین نتیجه این آزمایش نشان داد که حذف کارکردی گیرنده اورکسینی نوع ۲ با تزریق TCS، زمان STL در روند تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال را تحت تاثیر قرار نداده و در

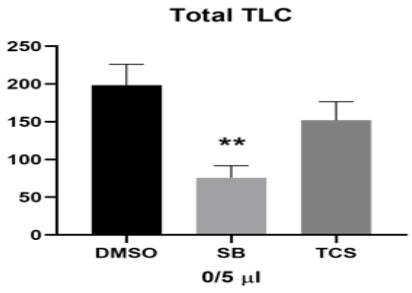
مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری دیده نشد (۰/۰۵ >p).



نمودار ۱- اثر تزریق DMSO، SB و TCS به ناحیه آکومبنس بر اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه (مرحله تثبیت). تمامی داده‌ها بصورت میانگین ± SEM نمایش داده شده است. علامت (**) نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (۰/۰۵ >p).

مقایسه TLC

همان‌طور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، تزریق SBروند تثبیت حافظه اجتنابی را دچار اختلال کرده و زمان ماندن در قسمت روشن محفظه به طور معناداری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده DMSO کاهش یافت (۰/۰۵ >p)، در حالیکه تجویز TCS، اثر معناداری بر زمان TLC در روند تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال در مقایسه با گروه کنترل به همراه نداشت (۰/۰۵ <p).

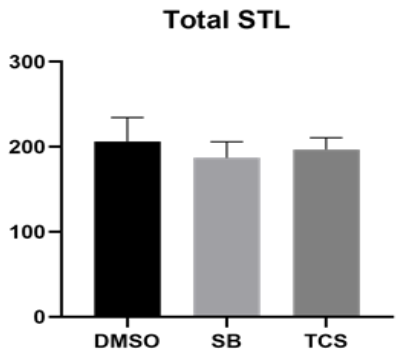


نمودار ۲- اثر تزریق DMSO، SB و TCS به ناحیه آکومبنس بر زمان ماندن در قسمت روشن محفظه (مرحله تثبیت). تمامی داده‌ها بصورت میانگین ± SEM نمایش داده شده است. علامت (**) نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (۰/۰۵ >p).

اثر تزریقات بر حافظه اجتنابی غیرفعال در مرحله به خاطر آوری

مقایسه STL

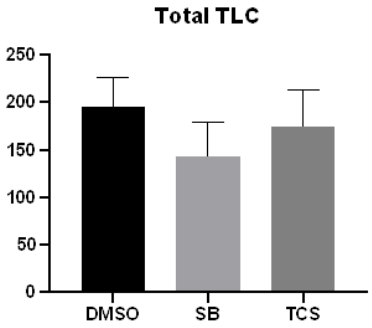
همان‌طور که در نمودار ۳ نشان داده شده است، تزریق SBو TCS اثر معناداری بر اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه در مقایسه با گروه کنترل در مرحله به خاطر آوری به همراه نداشت (۰/۰۵ <p).



نمودار ۱- اثر تزریق DMSO، SB و TCS به ناحیه آکومبنس بر اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه (مرحله به خاطر آوری). تمامی داده‌ها بصورت میانگین ± SEM نمایش داده شده است. علامت (**) نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (۰/۰۵ >p).

مقایسه TLC

همان‌طور که در نمودار٤ نشان داده شده است، در مقایسه‌ای که بین گروه‌های دریافت‌کننده SB، TCS و DMSOدر زمان TLC در روند به خاطر آوری حافظه اجتنابی غیرفعال صورت گرفت، تفاوت معناداری در بین نتایج گروه‌های SB و TCS در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (۰/۰۵ <p).



نمودار ٤- اثر تزریق DMSO، SB و TCS به ناحیه آکومبنس بر زمان ماندن در قسمت روشن محفظه (مرحله به خاطر آوری). تمامی داده‌ها بصورت میانگین ± SEM نمایش داده شده است. علامت (**) نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است ($p<$ ۰/۰۵).

بحث

گسترش نورون‌های اورکسیژنیک و پراکنش گیرنده‌های آن نشان می‌دهد که این نوروپپتیدها در چندین عملکرد فیزیولوژیکی سیستم عصبی مرکزی از جمله یادگیری و حافظه نقش دارند (۳). پیش از این، مطالعاتی پیرامون نقش این سیستم و گیرنده‌های آن روی برخی انواع یادگیری و حافظه مانند حافظه فضایی صورت گرفته است (١٦) اما مطالعه کنونی برای نخستین بار اثر غیرفعالسازی گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ واقع در ناحیه آکومبنس را در روند تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال نشان می‌دهد. لازم به ذکر است پیش از این، محققان نقش اورکسین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها در هسته رافه پشتی و هیپوکمپ را در فرآیندهای یادگیری و حافظه نیز مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۷–۲۰).

در مطالعه‌ای که توسط اکبری و همکاران (۲۰۰۷) انجام شد، نقش برجسته‌ی گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ در یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از آنتاگونیست انتخابی این گیرنده (SB-334867-A) در موش‌های صحرایی مشاهده شد (۱۷). این نتیجه نیز در کنار یافته‌های حاصل از مطالعه کنونی، اثباتی بر نقش کلیدی گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ بر حافظه است.

بر اساس تحقیقات پیشین مشخص شده است که تحریک پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) نقش مهمی در تثبیت حافظه دارد و فعال شدن گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ سبب تحریک بیشتر MAPK می‌شود (۱۷). بر این اساس، نتایج حاصل از مطالعه کنونی مبنی بر نقش گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ در تثبیت حافظه توجیه‌پذیر است، به طوریکه ایجاد اختلال در تثبیت حافظه ناشی از تجویز SB-334867-A به عنوان آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۱ و کاهش زمان ماندن در قسمت روشن و زمان ورود به قسمت تاریک محفظه در مقایسه با گروه کنترل می تواند به علت مهار MAPK باشد.

علاوه بر این، دخالت اورکسین‌ها و نقش آن‌ها در فرآیندهای یادگیری و حافظه، با تحریک مسیرهای پروتئین کیناز A، C و کلسیم کالمودولین نشان داده شده است که نقش عمده‌ای در تعدیل انعطاف‌پذیری سیناپسی، یک مکانیسم سلولی زیربنای یادگیری و حافظه، دارد (۱۹–۲۱). بنابراین، این احتمال نیز وجود دارد که SB-334867-A اثر خود را از طریق مهار مسیرهای پروتئین کیناز A، C و کلسیم کالمودولین القا کند.

علاوه بر این، مشاهداتی وجود دارد که اورکسین‌ها ممکن است به طور مستقل عنوان انتقال دهنده‌ی عصبی یا در هماهنگی با سایر نوروترانسمیترها عمل کنند. نتایج مطالعات پیشین نشان داده است که گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک، گابائرژیک، اپیوئیدها و نیتروژن مونوکسید در عملکرد اورکسین A و B در تثبیت حافظه نقش دارند (۱۲،١٤). بنابراین احتمال تداخل اثر و همکاری میان

اورکسین‌ها با سایر میانجی‌های عصبی در اثرگذاری بر تثبیت حافظه نیز وجود دارد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که غیرفعال‌شدن گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ موجود در ناحیه آکومبنس بر مرحله تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال، از طریق کاهش زمان ماندن در قسمت روشن و اولین زمان ورود به قسمت تاریک محفظه، تأثیر گذاشت. این در حالیست که غیرفعال‌شدن گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ بر مرحله به خاطر آوردن و غیرفعال‌شدن گیرنده‌های اورکسینی نوع ۲ بر مرحله تثبیت و به خاطر آوردن حافظه اجتنابی غیرفعال اثر معناداری به همراه نداشت. با این حال، شواهد پیرامون مکانیسم‌های سلولی و مولکولی بالقوه حاکم بر نقش گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ در تثبیت حافظه، محدود است و پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با این رویکرد در آینده انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، احتمالاً حذف کارکردی گیرنده اورکسینی نوع ۱ روند تثبیت حافظه اجتنابی غیر فعال را تحت تاثیر قرار داده و آن را مختل می‌کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری دانشکده علوم پزشکی مازندران و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می‌نمایند

فهرست منابع

1. Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. ILAR journal. 2014;55(2):310-332.
2 .McDonald AJ. Functional neuroanatomy of the basolateral amygdala: Neurons, neurotransmitters, and circuits. InHandbook of behavioral neuroscience. Elsevier; 2020.
3 .Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of orexin-A on memory processing. Peptides. 2002;23(9):1683-8.
4 .García-Brito S, Aldavert-Vera L, Huguet G, Álvarez A, Kádár E, Segura-Torres P. Increased training compensates for OX1R blockage-impairment of spatial memory and c-Fos expression in different cortical and subcortical areas. Behavioural Brain Research. 2018;353:21-31.
5 .Farzinpour Z, Taslimi Z, Azizbeigi R, Karimi-Haghighi S, Haghparast A. Involvement of orexinergic receptors in the nucleus accumbens, in the effect of forced swim stress on the reinstatement of morphine seeking behaviors. Behavioural brain research. 2019;356:279-87.
6 .Mannella F, Gurney K, Baldassarre G. The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. Frontiers in behavioral neuroscience. 2013;7:135.
7 .Alijanpour S, Tirgar F, Zarrindast M-R. Role of dorsal hippocampal orexin-1 receptors in memory restoration induced by morphine sensitization phenomenon. Neuroscience. 2016;312:215-26.
8 .Akbari E, Motamedi F, Naghdi N, Noorbakhshnia M. The effect of antagonization of orexin 1 receptors in CA1 and dentate gyrus regions on memory processing in passive avoidance task. Behavioural brain research. 2008;187(1):172-7.
9 .Han D, Han F, Shi Y, Zheng S, Wen L. Mechanisms of memory impairment induced by orexin-A via orexin 1 and orexin 2 receptors in post-traumatic stress disorder rats. Neuroscience. 2020;432:126-36.
10 .Rahmani B, Ghashghayi E, Zendehdel M, Khodadadi M, Hamidi B. The crosstalk between brain mediators regulating food intake behavior in birds: a review. International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2021;27(4):2349-70.
11 .Zhao X, xue Zhang R, Tang S, yan Ren Y, xia Yang W, min Liu X, et al. Orexin-A-

induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis. Peptides. 2014;54:140-7.

12 .Telegdy G, Adamik A. The action of orexin A on passive avoidance learning. Involvement of transmitters. Regulatory peptides. 2002;104:105-10.

13 .Walling SG, Nutt DJ, Lalies MD, Harley CW. Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2004;24:7421-6.

14 .Palotai M, Telegdy G, Ekwerike A, Jászberényi M. The action of orexin B on passive avoidance learning. Involvement of neurotransmitters. Behavioural brain research. 2014;272:1-7.

15 .Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition. Elsevier; 2006.

16 .Zokaei L, Akbari E, Babapour V, Zendehdel M. The Modulatory Role of Orexin 1 Receptor in nucleus accumbens (NAc) on spatial memory in rats. Archives of Razi Institute. 2022;21. http://doi.org/10.22092/ari.2022.360741.2599

17 .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..

18 .Khodabande F, Akbari E, Ardeshiri MR. The modulation of the spatial reference memory by the orexinergic system of the dorsal raphe nucleus. Life Sciences. 2021;265:118777.

19 .Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. Neurobiology of learning and memory. 2017;146:21-30.

20 .Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, et al. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. Journal of Neuroscience. 2013;33(12):5275-84.

21. Selbach O, Bohla C, Barbara A, Doreulee N, Eriksson K, Sergeeva O, et al. Orexins/hypocretins control bistability of hippocampal long-term synaptic plasticity through co-activation of multiple kinases. Acta physiologica. 2010;198(3):277-85.