

Ectopic Orexin Expression Beyond the Lateral Hypothalamus Under Pathological Conditions: A Review of Current Evidence, Hypotheses, and Challenges

Mahmoud Elahdadi Salmani¹

Maryam Hajinezhad Sorkhi¹

¹ Professor, Department of Animal Biology, School of Biology, Damghan University

² MSc in Physiology, Department of Animal Biology, School of Biology, Damghan University

(Received June 14, 2026; Accepted September 2, 2026)

Abstract

Background and purpose: Neurons in the lateral hypothalamus produce orexin and project extensively throughout the brain and spinal cord, where orexin modulates essential functions including feeding, reward, emotion, and stress responses. At the molecular level, orexin is derived from a precursor protein, prepro-orexin, which is enzymatically cleaved by prohormone convertases to generate two active forms: orexin-A and orexin-B.

While orexin expression has been documented in several peripheral tissues outside the brain, local synthesis within extra-hypothalamic neural tissue has not been observed under normal conditions. Dysregulation of the orexin system may contribute to or result from disease processes; for instance, central orexin depletion is well documented in narcolepsy with cataplexy. Recent preclinical data suggest that, in pathological conditions such as chronic stress and epilepsy, reduced hypothalamic orexin output and diminished orexin release in target regions may induce compensatory responses or maladaptive reorganisation within limbic structures such as the hippocampus. In support of this possibility, limited evidence has suggested local expression of prepro-orexin mRNA in the hippocampus and amygdala. Furthermore, one study reported selective synthesis of orexin-B in specific hippocampal cell types, including astrocytes and interneurons. Nevertheless, whether this local production contributes directly to disease progression through alterations in cellular excitability remains a possible hypothesis requiring broader experimental validation. Through a review of the current literature, this paper critically examines alterations in orexin-system expression under pathological conditions, distinguishes established findings from current hypotheses, and highlights methodological challenges and research gaps in this emerging field.

Keywords: Orexin, Pathology, Hippocampus, Ectopic expression

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (261): 274-289 (Persian).

Corresponding Author: Mahmoud Elahdadi Salmani - Department of Animal Biology, School of Biology, Damghan University (E-mail: elahdadi@du.ac.ir)

تولید نابجای اورکسین در شرایط پاتولوژی در خارج از هیپوتالاموس جانبی: مرور شواهد، فرضیات و چالش‌های موجود

محمود اله‌دادی سلمانی

مریم حاجی نژاد سرخی

چکیده

هیپوتالاموس جانبی به عنوان کانون اصلی سنتز اورکسین، از طریق توزیع گسترده آکسونی، اورکسین را به نواحی مختلف مغز و نخاع ارسال می‌کند. اورکسین عملکردهای حیاتی نظیر تغذیه، پاداش، هیجانات و پاسخ به استرس را تنظیم می‌نماید. از نظر مولکولی، این پپتید از پیش‌سازی به نام «پره‌پرو-اورکسین» تحت اثر برش آنزیمی توسط پرو-هورمون کانورتازها به دو پپتید اورکسین A و B تبدیل می‌شود.

اگر چه بیان فیزیولوژیک این پپتید در برخی بافت‌های محیطی خارج از مغز نیز اثبات شده است، اما تولید موضعی آن در بافت عصبی خارج از هیپوتالاموس در شرایط طبیعی مشاهده نشده است. اختلال در این سیستم می‌تواند پیامد یا محرک فرآیندهای بیماری‌زا باشد؛ به طوری که در اختلالاتی نظیر کاتاپلکسی، کاهش سطح تولید مرکزی مشهود است. شواهد پیش‌بالینی اخیر این فرضیه را مطرح می‌کنند که در شرایط پاتولوژیک (مانند استرس مزمن و صرع)، همزمان با تضعیف خروجی هیپوتالاموس و کاهش ترشح اورکسین در نواحی هدف، این احتمال وجود دارد که یک پاسخ جبرانی یا یک سازمان‌دهی ناهنجار در برخی نواحی لیمبیک از جمله هیپوکمپ رخ دهد. در حمایت از این فرضیه، بر اساس شواهد محدودی، بیان موضعی mRNA پره‌پرو-اورکسین در هیپوکمپ و نیز آمیگدال دیده شده و در یک مطالعه نیز، سنتز انتخابی اورکسین B در برخی جمعیت‌های سلولی هیپوکمپ (نظیر آستروسیت‌ها و اینترنورون‌ها) مشاهده شده است. با این حال، ارتباط مستقیم این پدیده با تشدید روند بیماری‌زایی از طریق تغییر تحریک‌پذیری سلولی، کماکان یک فرضیه احتمالی است که نیازمند ارزیابی‌های تجربی گسترده‌تر می‌باشد. مقاله حاضر با مرور شواهد موجود، به ارزیابی نقادانه تغییرات بیانی سیستم اورکسینی در شرایط پاتولوژی، تفکیک فرضیات از یافته‌های قطعی و تبیین چالش‌ها و محدودیت‌های پژوهشی در این حوزه نوظهور می‌پردازد.

واژه های کلیدی: اورکسین، پاتولوژی، هیپوکمپ، بیان نابجا

مقدمه

اورکسین

شامل یک مجموعه نورونی در ناحیه هیپوتالاموس جانبی و پشتی است که نوروپپتید اورکسین را ساخته و پس از انتقال آکسونی از انتهای پیش‌سیناپسی خود رهاسازی می‌کند (۱). تاکنون نقش‌های اورکسین به‌عنوان نقش محوری

سیستم اورکسینی (هایپوکرتینی)، نخستین بار توسط Sakurai و همکاران (و به‌طور همزمان توسط گروه de Lecea) در سال ۱۹۹۸ کشف شد. این سیستم

E-mail: elahdadi@du.ac.ir

مؤلف مسئول: محمود اله‌دادی سلمانی - دانشگاه دامغان، دانشکده زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دامغان، ایران

۱. استاد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان

۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۳/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۳/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۶/۱۱

در تنظیم چرخه خواب-بیداری، تعادل انرژی، رفتار پاداش و پاسخ به استرس در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۲، ۳).

در ابتدا یک پیش ساز مشترک به نام پره پرو-اورکسین (۱۳۱ آمینواسید) ساخته می شود و پس از جدا شدن بخش «پره» که شامل توالی سیگنال نشانه است، پرواورکسین به وجود می آید که آن هم به نوبه خود پس از برش خوردن توسط آنزیم پروهورمون کانورتاز به دو پپتید مجزا به نام های اورکسین A و اورکسین B تبدیل می گردد. اورکسین A دارای ۳۳ اسید آمینه و شامل دو پیوند دی سولفیدی است و هر دو پایانه C و N آن به ترتیب آمینه و پیرو گلو تامیل شده است. در مقابل، اورکسین B کوتاه تر بوده و ۲۸ آمینواسید دارد، دو آلفا هلیکس را در ساختار خود جای داده و فقط پایانه C آن آمینه می شود (۱).

پره پرو-اورکسین حاصل ترجمه mRNA اختصاصی ژن اورکسین است. ژن اورکسین در انسان روی کروموزوم ۱۷، در رت روی کروموزوم ۱۰ و در موش روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. ساختار آمینواسیدی اورکسین در طول تکامل به شدت حفاظت شده است، اما با نگاهی دقیق تر، اورکسین B از نظر طول و ساختمان به فرم اجدادی نزدیک تر است (۱). در همین راستا، یک مطالعه مروری (Soyu و Sakurai، ۲۰۲۰) بر پلاستیسیته تکاملی این سیستم عصبی-پپتیدی و نقش حیاتی آن در بقا تأکید کرده اند (۴).

اورکسین ها از طریق دو نوع گیرنده جفت شونده با پروتئین G (GPCR) به نام های گیرنده اورکسین نوع ۱ و گیرنده اورکسین نوع ۲ عمل می کنند (تصویر شماره ۱). اگر چه گیرنده نوع ۲ به لحاظ تکاملی فرم قدیمی تری محسوب می شود، گیرنده نوع ۱ تمایل اتصال بیش تری به اورکسین A دارد (۱). این دو گیرنده توزیع متفاوتی در نواحی مختلف مغز دارند. برای نمونه، گیرنده نوع ۱ بیش تر در هسته لوکوس سروئوس و تگمنتوم پشتی-جانبی یافت می شود، در حالی که

گیرنده نوع ۲ در هسته رافه خلفی و ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) تجمع بیش تری دارد. همچنین برخی نواحی مانند هسته توبروما میلاری و هسته قوسی به طور مشترک هر دو نوع گیرنده را بیان می کنند. از بین نواحی قشری، هیپوکمپ دارای توزیع هر دو گیرنده است به این صورت که گیرنده نوع ۲ تجمع بیش تری در ناحیه CA3 دارد و دو ناحیه CA1 و DG دارای توزیع متناسب هر دو گیرنده هستند (۱).

با وجود این که بیان اورکسین در برخی بافت های محیطی نظیر دستگاه گوارش و بیضه ها، در شرایط فیزیولوژیک اثبات شده است، دیدگاه غالب بر این فرض استوار بوده است که بافت عصبی خارج از هیپوتالاموس در سیستم عصبی مرکزی و در شرایط فیزیولوژیک، فاقد بیان موضعی این پپتید است. با این حال، مطالعات دهه اخیر به ویژه در مدل های حیوانی استرس مزمن و صرع، شواهد پراکنده ای مبنی بر احتمال بیان نابجا یا تغییرات موضعی بیان این نوروما جولاتور (عصب-پودمانی) در ساختارهای خارج از هیپوتالاموس نظیر هیپوکمپ مطرح کرده اند. ضرورت انجام این مطالعه مروری در آن است که تمایز میان «سنتر موضعی در هیپوتالاموس جانبی» با «تغییر در سطح پپتید ناشی از ورودی های آکسونی هیپوتالاموس» که در ادبیات پژوهشی موجود تا حد زیادی مبهم باقی مانده است، را شفاف سازی کند. هدف مقاله حاضر، بررسی منتقدانه و محافظه کارانه شواهد موجود و مشخص کردن محدودیت های دانش فعلی در زمینه بیان نابجای اورکسین است.

برای مرور بر ادبیات پژوهشی این حوزه، جستجوی جامعی در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. راهبرد جستجو با ترکیب کلید واژه های اصلی (Orexin OR Hypocretin) با واژگان اختصاصی نظیر (expression OR Ectopic Hippocampus OR Epileptogenesis OR Stress OR Pathology) انجام گرفت. بازه زمانی اولیه جستجو

از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۵ تنظیم شد و تاکید اصلی بر گنجاندن مقالات ۵ سال اخیر (۲۰۲۰-۲۰۲۵) به منظور به دست آوردن مقالات به روز قرار گرفت. معیارهای ورود شامل مقالات اصیل تجربی و مقالات مروری مرتبط با بیان اورکسین در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک بود. قابل ذکر است که مقالات فاقد ارزیابی‌های مولکولی یا مقالات دارای روش‌شناسی غیرشفاف از مطالعه خارج شدند.

نقش‌ها و عملکردهای سیستم اورکسین هیپوتالاموسی

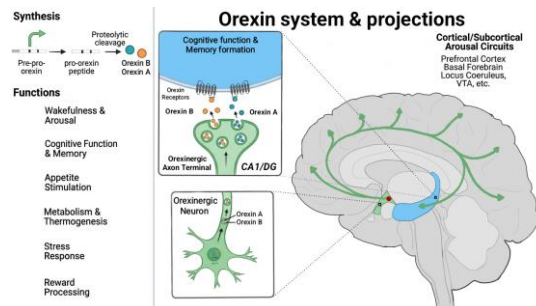
سیستم اورکسین هیپوتالاموسی نقشی محوری در هماهنگی طیف گسترده‌ای از عملکردهای فیزیولوژیک ایفا می‌کند. نورون‌های اورکسینی به تمامی نواحی مغزی دخیل در افسردگی عصب‌دهی کرده و تعادل انرژی را تنظیم می‌کنند؛ به طوری که در پاسخ به استرس یا سیگنال‌های متابولیک منفی نظیر کاهش گلوکز و لپتین، فعال شده و مصرف انرژی را افزایش می‌دهند (۵، ۶). همچنین روزه‌داری ناشی از تعادل منفی انرژی، سطح mRNA پره‌پرو-اورکسین را بالا می‌برد (۷). از این رو، اورکسین علاوه بر هومئوستاز متابولیک، در انگیزش، برانگیختگی و رفتارهای هدف‌گرا مشارکت دارد (۲).

از سوی دیگر، کمبود اورکسین به روشنی باعث نقص در پایداری حالت بیداری و کاهش سطح هوشیاری در گونه‌های مختلف می‌شود (۸). این سیستم با ارسال ورودی‌های تحریکی به هسته‌های برانگیختگی مانند لوکوس سرولئوس، پاسخ‌های سازشی در برابر عوامل استرس‌زا را تنظیم می‌کند (۳). اورکسین همچنین با افزایش ترشح CRH، فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را افزایش داده و با فعال سازی گیرنده‌های NMDA در ناحیه BNST، رفتارهای شبه‌اضطرابی را تشدید می‌کند (۱، ۹). ارزیابی‌های رفتاری و شواهد نوین (نظیر پژوهش Concetti و Burdakov، ۲۰۲۱) نشان می‌دهند که این سیستم نقش‌های شناختی و

حرکتی بسیار گسترده‌تری از نقش داشتن در بیداری ایفا می‌کند و در هماهنگی پاسخ‌های خودمختار، رفتارهای حرکتی اجتنابی و کنترل حسی-حرکتی نقشی حیاتی دارد (۱۰). علاوه بر این، مسیر آمیگدال-اورکسین-لوکوس سرولئوس در شکل‌گیری حافظه هیجانی، ترس نشانه‌ای و انجماد رفتاری دخیل است و رفتارهای اجتناب از خطر را از طریق افزایش اضطراب تقویت می‌کند (۱۱). در قلمرو پاداش، اورکسین هدایت رفتارهای انگیزشی برای جستجوی مواد را حمایت کرده و با افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های دوپامینرژیک در مسیر VTA به نوکلئوس اکومبنس، در تقویت سیستم پاداش و عود اعتیاد مداخله می‌نماید (۱، ۲).

در حیطه عملکردهای خودمختار و تعدیل حس، اورکسین در کنترل مرکزی فشار خون شریانی، برون‌ده قلبی و تنفس اثرگذار است (۱۲). فیبرهای اورکسینی در مسیرهای مهار درد نیز حضور دارند؛ به طوری که حذف ژنتیکی این پپتیدها حساسیت به درد را افزایش داده و بی‌دردی ناشی از استرس را مختل می‌سازد (۱۳). در تنظیم غدد درون‌ریز و تولیدمثل، اورکسین با اثر بر ناحیه پره‌اپتیک داخلی، رفتارهای جنسی را تقویت کرده و از طریق تعامل با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، فعالیت نورون‌های GnRH و ترشح گنادوتروپین‌ها را دگرگون می‌کند (۱۴، ۱۵). رخداد این اثر در سطح هیپوفیز و تغییر ترشح LH، وابسته به بازخورد استروئیدهای جنسی مترشحه از گناد است (۱۶). علاوه بر اثرات مرکزی اثبات شده، اورکسین A موضعی مترشحه در بیضه، قادر است ترشح تستوسترون را تحریک نماید (۱۷). از نظر ریتم‌های شبانه‌روزی، بیان پره‌پرو-اورکسین دارای نوسان روزانه است و از طریق یک حلقه بازخورد متقابل، بر ترشح ملاتونین اثر گذاشته و از آن اثر می‌پذیرد (۱۸، ۱۹). همچنین این سیستم با تحریک نورون‌های سروتونرژیک هسته رافه پشتی، در تنظیم حافظه هیجانی مشارکت دارد (۱۹). در مجموع، سیستم اورکسین با تأثیر بر مسیرهای متعدد عصبی و هورمونی،

نقشی کلیدی در حفظ هومئوستاز فیزیولوژیک بدن ایفا می کند (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: مسیر سنتز، انتقال آکسونی و عملکردهای فیزیولوژیک اورکسین در سیستم عصبی مرکزی و اندامهای محیطی، چپ: توالی پره پرو-اورکسین پس از طی مراحل پردازش سلولی به پرو-اورکسین و در نهایت به دو فرم فعال اورکسین A و B تبدیل می گردد. راست: نورون های اورکسینی مستقر در هیپوتالاموس جانبی، شاخه های آکسونی گسترده به نواحی مختلف مغز از جمله قشر مغز و هیپوکمپ ارسال می کنند و در عملکردهای حیاتی متعددی نظیر تنظیم چرخه بیداری و انگیزش، رفتارهای پاداش محور، پاسخ به استرس، شناخت و تقویت حافظه را میانجی گری می کنند. در داخل کادرها، پایین، مراحل بیان و ارسال وزیکولی طی انتقال آکسونی به اهداف مختلف و در بالا، مکانیسم اثرگذاری سیناپسی این پپتیدها در ساختار هیپوکمپ (نواحی DG و CA1) به تصویر کشیده شده است (ایده و فرم اولیه این تصویر شماتیک با کمک هوش مصنوعی جمنای (Gemini.ai) و بر اساس فرضیات و تفسیر نویسندگان از داده های موجود در ادبیات پژوهشی تدوین شده است و بازنمایی تجربی مستقیم نمی باشد).

بیان محیطی اورکسین

بر اساس نقش های شناخته شده اورکسین در عملکردهای محیطی مانند تأثیر بر غدد درون ریز، تولیدمثل و اندام های تناسلی، پژوهشگران به دنبال یافتن این هورمون در بافت های خارج از مغز در حالت سلامت بوده اند. در یکی از این مطالعات، Murakami و همکاران دو گروه موش صحرایی را با هم مقایسه کردند. گروه نخست موش های تراریخته اورکسین/آتاکسین-۳ که تعداد بسیار کمی نورون اورکسین داشتند و گروه دوم موش های نوع وحشی بودند. آن ها با استفاده از روش های RT-PCR و وسترن

بلات مشاهده کردند که در موش های نوع وحشی، پره پرو-اورکسین و گیرنده نوع ۱ اورکسین و همچنین به میزان ناچیزی گیرنده نوع ۲ در گانگلیون فوقانی گردنی بیان می شود (۲۰).

در مطالعه ای دیگر، Johren و همکاران با انجام آنالیزهای مولکولی نشان دادند که mRNA پره پرو-اورکسین در بیضه موش و به میزان کم تری در قلب وجود دارد، اما نشانه ای از بیان آن در تخمدان دیده نشد (۱۷). برخلاف تخمدان، وجود اورکسین در بیضه تأیید شد. جالب این که بیضه بعد از مغز، دومین بافتی است که بالاترین سطح بیان اورکسین را دارد (۲۱). اثر اورکسین در بیضه احتمالاً به تنظیم هورمونی مربوط است. در شرایطی که هومئوستازی هورمونی در بیضه دچار تغییر شود، اورکسین A می تواند مستقیماً بر سلول های لیدینگ در بیضه اثر گذاشته و ترشح تستوسترون را (بر خلاف اثر شایع) مهار کند. بررسی ها همچنین نشان داده اند که میزان mRNA پره پرو-اورکسین در بیضه در مراحل مختلف بلوغ تفاوت دارد. در نوزادی کم است، در نوجوانی به سطح ناچیزی می رسد، سپس از بلوغ به بعد به تدریج افزایش یافته و در بزرگسالی به بیش ترین مقدار خود می رسد. این نشان می دهد که در شرایط پاتولوژیک مربوط به ناباروری یا اختلالات هورمونی، تغییر در سطح اورکسین محیطی می تواند یکی از عوامل کلیدی در نقص عملکرد بیضه و حتی یکی از اهداف احتمالی درمانی در صورت اثبات در مطالعات آینده باشد. علاوه بر این، چهار هفته پس از برداشتن هیپوفیز، کاهش چشمگیری در سطح این mRNA در بیضه مشاهده می شود که خود نشان گر کنترل مرکزی ترشح این پپتید در بیضه است (۱۵). البته، mRNA پره پرو-اورکسین در اپیدیدیم موش نیز سنتز شده و باعث تولید اورکسین A در این ناحیه می گردد. به نظر می رسد اورکسین A از طریق تنظیم شرایط محیطی لوله های اپیدیدیم که مستقیماً توانایی لقاح گامت نر را تعیین می کند در این فرایند نقش داشته

باشد (۲۲). در مورد تخمدان نیز شواهد متعددی وجود دارد. Levanti و همکاران، حضور اورکسین A را در تخمدان و فولیکول‌های سگک و گربه گزارش کردند (۲۳). سپس در سال ۲۰۱۴، Nitkiewicz و همکاران بیان اورکسین و ژن آن را در تخمدان خوک نشان دادند (۲۴). همچنین Basini و همکاران بیان اورکسین A را در جسم زرد خوک تأیید کردند (۲۵).

فراتر از اندام‌های تناسلی، اورکسین A در سلول‌های غدد درون‌ریز معده و روده موش و خوک نیز دیده شده است (۲۶). این هورمون ممکن است به روش اتوکراین یا پاراکراین بر کلیه اثر بگذارد (۲۷). در غده دهلیزی دستگاه تناسلی گاو نیز Pavone و همکاران شواهدی از بیان اورکسین A یافتند (۲۸). حتی در پوست، در سیتوپلاسم سلول‌های مرکل در ناحیه پوزه خوک، بیان پره‌پرو-اورکسین مشاهده شده است (۲۹).

بنابراین، برخلاف باور قدیمی که تولید اورکسین را منحصراً در مغز (نورون‌های هیپوتالاموس جانبی) می‌دانست، شواهد کنونی نشان می‌دهند که این پپتید در طیف گسترده‌ای از بافت‌های محیطی نیز بیان می‌شود. این پراکندگی چشمگیر در سراسر بدن، اهمیت سیستم اورکسین را فراتر از یک تنظیم‌کننده مرکزی، به عنوان یک شبکه گسترده‌ی عصبی-اندوکرینی در هماهنگی عملکردهای متنوع فیزیولوژیک نشان می‌دهد.

ذکر این نکته به لحاظ علمی حائز اهمیت است که بیان فیزیولوژیک اورکسین در بافت‌های محیطی (مانند بیضه یا دستگاه گوارش)، الزاماً به معنای وجود سنتز نابجای آن در بافت عصبی مرکزی نیست. در بافت‌های محیطی، اورکسین تحت کنترل پروموتورها و فاکتورهای رونویسی بافتی مشخص (مانند هورمون‌های جنسی) به عنوان یک عامل اتوکراین/پاراکراین ترشح می‌گردد. در حالی که بافت مغزی خارج از هیپوتالاموس در حالت طبیعی به شدت بیان این ژن را سرکوب می‌کند. بنابراین، القای احتمالی بیان نابجا در مغز در اثر تغییرات

پاتولوژیک را نباید ادامه بیان اورکسین در بخش‌های خارج از سیستم عصبی دانست، بلکه باید آن را به عنوان یک واکنش احتمالی ناشی از برداشتن مهار رونویسی در پاسخ به استرس‌های شدید سلولی در نظر گرفت.

اختلال‌های اورکسین

زمانی که میزان تولید اورکسین در هیپوتالاموس دچار تغییر شود، تعادل طبیعی بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک بدن به هم می‌خورد. این عدم تعادل می‌تواند خود را به شکل اختلالات گوناگون نشان دهد. دو اختلال اصلی که مستقیماً با سیستم اورکسین مرتبط هستند، نارکولپسی نوع ۱ و نارکولپسی نوع ۲ نام دارند. نارکولپسی با خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز، دوره‌های غیرقابل کنترل و ناگهانی به خواب رفتن، و اختلال در خواب شبانه شناخته می‌شود (۳۰). کاتاپلکسی که شامل از دست دادن ناگهانی تونوس عضلانی به دنبال تغییرات شدید احساسی است، علامت مشخصه نارکولپسی نوع ۱ محسوب می‌شود. در این نوع از اختلال خواب، تخریب خودایمنی نورون‌های تولیدکننده اورکسین منجر به کمبود قابل توجه این هورمون در مغز می‌گردد.

اختلال در سیستم اورکسین تأثیر عمیقی بر سلامت روان می‌گذارد. اختلال در خواب، ماهیت غیرقابل پیش‌بینی علائم و خواب‌آلودگی مزمن می‌توانند به احساس ناامیدی، اضطراب، انزوای اجتماعی و افسردگی بی‌انجامند. همچنین این اختلالات ممکن است باعث افزایش اشتها و پرخوری یا برعکس بی‌اشتهایی شوند. به همین ترتیب، تغییرات در عملکرد اورکسین می‌تواند منجر به افزایش وزن ناخواسته یا کاهش غیرقابل توجه وزن گردد (۳۱).

ارتباط اورکسین با دیگر اختلالات خواب نیز بررسی شده است. Liguori و همکاران مطالعه‌ای با هدف بررسی ارتباط بین آپنه انسدادی خواب (OSA) و اختلال در تنظیم سیستم اورکسینی و متابولیسم بتا آمینولید مغزی انجام

دادند. نتایج نشان داد بیماران مبتلا به OSA سطوح بالاتری از اورکسین در مایع مغزی نخاعی (CSF) نسبت به بیماران آلزایمری و گروه کنترل دارند. همچنین بیماران آلزایمری نیز سطوح بالاتری از اورکسین در CSF نسبت به گروه کنترل نشان دادند. این یافته‌ها حاکی از آن است که OSA ممکن است باعث افزایش سطح اورکسین شود و این افزایش پیامدهایی برای تنظیم خواب و اشتها در این بیماران داشته باشد (۳۲).

ارتباط بین اورکسین و استرس دو طرفه است. بررسی‌های سال‌های اخیر (از جمله Grafe و Bhatnagar، ۲۰۱۸) تایید می‌کنند که سیستم اورکسینی نقش محوری در تطابق شبکه‌های عصبی با استرس ایفا می‌کند؛ به طوری که در شرایط استرس مزمن، اگر عادت‌سازی رخ ندهد، عملکرد اورکسین افزایش می‌یابد، اما اگر عادت‌سازی صورت گیرد، عملکرد آن کاهش پیدا می‌کند (۳۳). در مطالعه Peyron و همکاران، کاهش شدید mRNA اورکسین و همچنین کاهش واکنش ایمنی در مغز بیماران فوت شده مبتلا به نارکولپسی کاتاپلکسی مشاهده شد (۳۴). کاهش عملکرد اورکسین هیپوتالاموس با کاهش پاداش جویی همراه است (۲) و در مطالعه Kayaba و همکاران، موش‌های دچار کمبود اورکسین، پاسخ رفتاری ضعیف‌تری به استرس نشان دادند (۳۵). بی‌ثباتی عاطفی نیز می‌تواند ناشی از کاهش عملکرد اورکسین باشد (۳۶).

در حوزه اختلالات خلقی، Nocjar و همکاران با آزمایش موش‌های مبتلا به بی‌لذتی (anhedonia) نشان دادند که سطح پپتیدهای اورکسین A و B در هیپوتالاموس کاهش یافته است (تصویر شماره ۲). آن‌ها همچنین مشاهده کردند در حیواناتی که از نظر جنسی دچار شکست شده بودند (یعنی موفق به جفت‌گیری نشدند)، کاهش رهایش اورکسین در ناحیه VTA می‌تواند به کاهش عملکرد این ناحیه و بروز علائم بی‌لذتی منجر شود (۳۷). در مطالعه Lutter و همکاران، پس از اعمال پارادایم‌های شکست اجتماعی در موش‌ها،

کاهش mRNA و پپتیدهای اورکسین در هیپوتالاموس دیده شد. با این حال، محدودسازی کالری باعث افزایش فعال‌سازی سلول‌های اورکسین پس از شکست اجتماعی شد و علائم افسردگی را بهبود بخشید (۳۸).

علائم اصلی نارکولپسی (به ویژه خواب شبانه تکه‌تکه و اختلال رفتاری در مرحله خواب REM)، معمولاً در بیماری پارکینسون نیز دیده می‌شود (۳۹). Fronczek و همکاران با مقایسه دو گروه انسانی (کنترل و پارکینسون) دریافتند تعداد کل نورون‌های اورکسین در بیماران پارکینسون تقریباً نصف گروه کنترل است. علاوه بر این، کاهش قابل توجهی در محتوای اورکسین A در مایع مغزی نخاعی بطنی بیماران پارکینسون نسبت به گروه کنترل وجود داشت (۴۰).

کمبود اورکسین باعث اختلال در فعال‌سازی آمیگدال در مواجهه با محرک‌های شرطی می‌شود، در حالی که سطوح اورکسین آمیگدال انسان در هنگام خنده و تعاملات اجتماعی افزایش می‌یابد (۳۹، ۴۱). همسو با این یافته‌ها، مطالعات بالینی جدیدتر (مانند پژوهش Li و همکاران، ۲۰۲۱) نشان داده است که، سطح اورکسین A پلاسما در افراد مبتلا به اختلالات خلقی مانند اختلال افسردگی اساسی (MDD) و اختلال دو قطبی (BD) به طور قابل توجهی بیش‌تر از گروه کنترل بود. همچنین افراد افسرده با افکار خودکشی بیش‌تر، میزان اورکسین A بالاتری در پلاسما نشان دادند (۴۱). در مطالعه‌ای بر روی جوندگان، تعداد نورون‌های اورکسین در هیپوتالاموس جانبی موش‌های افسرده ناشی از استرس نسبت به گروه کنترل افزایش قابل توجهی داشت (۴۲). Feng و همکاران نیز نشان دادند موش‌های دارای ویژگی‌های افسردگی، سطح اورکسین هیپوتالاموسی بالاتری نسبت به گروه کنترل دارند (۴۳). Salomon گزارش کرد که با وجود کاهش دامنه شبانه‌روزی در بیماران افسرده، سطح اورکسین A در این گروه نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۴۴). البته باید توجه داشت که پاتوژن اختلالات خلقی لزوماً با یک تغییر یکنواخت و سیستمیک در سطح اورکسین همراه

نیست؛ بلکه شواهد نشان می‌دهند که دگرگونی در این سیستم نوروپپتیدی دارای یک الگوی دگرگونی منطقه‌ای (Region-specific) در مغز است، به طوری که بیان پپتید می‌تواند در یک ناحیه افزایشی و ناحیه دیگر کاهش یافته باشد. به طور خلاصه، تغییر در میزان اورکسین تولید شده در هیپوتالاموس، تعادل اعمال فیزیولوژیک بدن را مختل می‌کند و با اختلالات متعددی از جمله نارکولپسی، بی‌ثباتی عاطفی، افسردگی، آپنه انسدادی خواب و پارکینسون مرتبط است. این تغییرات می‌توانند تأثیرات جدی بر خواب، اشتها، سلامت روان و عملکردهای عصبی داشته باشند (جدول شماره ۱).

ساختارهای دخیل در پاتولوژی اورکسین

ساختارهایی که در پاتولوژی اورکسین نقش دارند، همان مناطقی هستند که در ایجاد، تشدید یا پاسخ به استرس دخیل می‌باشند. این مناطق شامل هیپوکمپ، آمیگدال، قشر پره‌فرونتال و همچنین بصل النخاع می‌شوند. تغییراتی که در این نواحی روی می‌دهند، هم در سطح سیناپسی و هم غیر سیناپسی هستند و بیش‌تر شامل تغییر در جمعیت گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ اورکسین می‌گردند. تغییرات غیر سیناپسی نیز عمدتاً بر ارتباطات عصبی میان آکسون‌های نورون‌های اورکسینی که از هیپوتالاموس جانبی می‌آیند و ناحیه هدف متمرکز است.

در جوندگان، هیپوکمپ ساختاری نسبتاً بزرگ و شبیه به بادام هندی است که در زیر قشر جدید جای گرفته است. این ناحیه از چهار بخش اصلی شامل، DG و نواحی CA1، CA2، CA3 تشکیل شده است. هیپوکمپ ورودی‌های خود را از قشر انتورینال، قشر پره‌رینال و قشر پسارینال دریافت می‌کند (۴۵). هر دو ناحیه هیپوکمپ و قشر پیش‌پیشانی در مهار پاسخ‌های استرس نقش دارند و به کاهش رفتارهای افسردگی کمک می‌کنند (۴۶).

آمیگدال ساختاری بادام شکل است که در عمق لوب گیجگاهی قرار دارد. این ساختار دارای ارتباطات گسترده با نواحی قشری و زیرقشری است. هسته‌ها و نواحی آمیگدال در شرطی‌سازی ترس نقش دارند. در شرطی‌سازی ترس به روش پاولوفی، شکل پذیری سیناپسی در آمیگدال جانبی رخ می‌دهد و خروجی‌های آمیگدال پاسخ‌های ترس شرطی را کنترل می‌کنند. آمیگدال و هسته بستری استریا ترمنالیس (BNST) باعث ایجاد اضطراب یا پاسخ‌دهی به استرس می‌شوند و با فوتیپ‌های افسردگی ارتباط دارند (۴۷). قشر پره‌فرونتال ناحیه‌ای در بخش قدامی قشر پیشانی است که به عنوان یک قشر ارتباطی عمل می‌کند. یکی از ورودی‌های مهم به قشر پره‌فرونتال از سیستم پودمانی مغز و در ارتباط با موضوع این مقاله، از سیستم اورکسینی در هیپوتالاموس جانبی، تأمین می‌گردد.

جدول شماره ۱: خلاصه بیان و تولید اورکسین در نواحی مختلف

بافت / ناحیه مغزی	نوع سلول بیان‌کننده	نوع پپتید تولیدی	شرایط بیان	روش تجزیه مورد استفاده	درجه قطعیت نتیجه	منابع
هیپوکمپ (DG, CA1, CA3)	آستروسیت‌ها / نورون‌ها / ایترونورون‌ها	Orexin-B	پاتولوژیک (صرع / استرس مزمن)	In Situ (Hybridization PCR, RT-PCR, ELISA)	شواهد احتمالی (تأیید تکرار در بعد و وسیع‌تر)	(۵۱، ۴۸)
یسه (Testis)	سلول‌های لیدینگ	B & Orexin-A	فیزیولوژیک / تنظیم هورمونی	RT-PCR, Western Blot	اثبات شده (در مدل‌های حیوانی)	(۱۵)
تخمندان (Ovary)	سلول‌های گرانولوزا و جسم زرد	Orexin-A	فیزیولوژیک	IHC, Western Blot (WB)	اثبات شده (در جوندگان و دام‌ها)	(۲۵، ۴۴)
گلنگلیون گردنی فوقانی (SCG)	نورون‌های گلنگلیونی	B & Orexin-A	فیزیولوژیک (خودمختار)	RT-PCR, Western Blot	اثبات شده	(۲۰)
سیستم گوارشی (معده و روده)	سلول‌های غده درون‌ریز روده‌ای	Orexin-A	فیزیولوژیک (اتوکرین/پاراکرین)	Immunocytochemistry	اثبات شده	(۲۶)
آمیگدال (BLA)	نورون‌های هسته قاعده جانبی	Orexin-A	پاتولوژیک (استرس مزمن / افسردگی)	ELISA, Immunocytochemistry	اثبات شده (در تغییر سطح پپتید) / فرضیه (در سطح ستر بومی)	(۵۲)
بصل النخاع (RVLM)	نورون‌های سمپاتیک اتنسی	Orexin-A (mRNA)	پاتولوژیک (فشار خون بالا - SHR)	Real-time PCR (PCR) و مهار آنتاگونیستی	اثبات شده (نقش عملکردی در مدل حیوانی)	(۵۳)

در شرایط استرس، قشر پره فرونتال دچار تغییراتی در جمعیت گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و ۲ و همچنین تغییر در ورودی‌های اورکسینی رسیده از هیپوتالاموس جانبی می‌شود.

بصل النخاع خلفی‌ترین بخش ساقه مغز است که به نخاع متصل می‌شود. بصل النخاع دارای هسته‌ها و مسیرهای متعددی است که اطلاعات را از نخاع و نواحی بالاتر مانند قشر مغز دریافت می‌کند. نورون‌های ناحیه مدولای شکمی جانبی (RVLM) برای تنظیم مرکزی فعالیت سمپاتیک ضروری بوده و از طرفی نیز دارای گیرنده‌های اورکسینی است. شواهدی وجود دارد که اورکسین از طریق تأثیر بر این ناحیه، عملکردهای خودمختار مانند فشار خون و تنفس را تعدیل می‌کند.

تولید اورکسین در شرایط پاتولوژی

علاوه بر نقش‌های فیزیولوژیک شناخته شده، مطالعات نشان می‌دهند که در شرایط پاتولوژیک، سیستم اورکسینی دچار تغییرات شکل پذیر شده و این فرضیه بر اساس برخی داده‌ها مطرح شد که اورکسین احتمالاً و تحت شرایطی در خارج از هیپوتالاموس نیز بیان می‌شود. از طرفی، اثبات بیان ژن پره پرو-اورکسین و گیرنده‌های اورکسینی در مطالعه بارپرو و همکاران (۲۰۰۵) در بافت بیضه در خارج از مغز، افق‌های جدیدی را در مورد بیان اورکسین در خارج از محور عصبی گشود. اگر چه این بیان در شرایط فیزیولوژیک و تحت تنظیم فاکتورهای رشد و وضعیت بلوغ سلولی اتفاق می‌افتد، اما نشان دهنده امکان بیان این پپتید در خارج از هیپوتالاموس جانبی است (۱۵).

در مطالعه مورالس و همکاران، مدل پیلوکارپینی صرع در موش‌های صحرایی، الگوی متفاوتی از بیان این پپتید مشاهده شد. از نظر تغییرات سیستمیک (یا تظاهرات رفتاری)، پس از القای صرع، مصرف غذا تا روز سوم به شدت کاهش یافته و متعاقب آن، وزن بدن تا روز پنجم به حداقل میزان خود رسید. با این حال، از

روز هفتم پدیده پرخوری (Hyperphagia) آغاز شد که نشان دهنده تلاش سیستم برای جبران انرژی از دست رفته است. در سطح مولکولی، این مطالعه تایید کرد که میزان mRNA پره پرو-اورکسین در هیپوتالاموس طی دو روز اول پس از شروع تشنج‌ها کاهش یافته است که با کاهش اشتها در این بازه همخوانی دارد. اما یافته چالش برانگیز این پژوهش، شناسایی بیان این ژن در هیپوکمپ (ناحیه اصلی درگیر در پاتولوژی صرع) بود. در این شرایط پاتولوژیک، میزان این mRNA در هیپوکمپ از روز اول تا سوم پس از تزریق افزایش معنی‌داری نشان داد. اگر چه حساسیت روش هیبریداسیون درجا برای تعیین دقیق منشاء سلولی mRNA کافی نبود، اما این سطح از بیان ژنی برای سنتز اورکسین B در جمعیت‌های سلولی مختلف هیپوکمپ، از جمله آستروسیت‌ها، نورون‌های هرمی، سلول‌های گرانول و اینترنورون‌ها، در سطحی بالاتر از حد تشخیص (Detection limit) کفایت می‌کرد. نکته حائز اهمیت در این پاتولوژی، عدم مشاهده بیان اورکسین A در این سلول‌ها بود؛ این پدیده احتمالاً ناشی از فقدان آنزیم‌های پروتئولیتیک اختصاصی برای پردازش پیش‌ساز اورکسین به نوع A یا پاکسازی انتخابی آن توسط آنزیم‌های تخریب‌کننده در محیط پاتولوژیک هیپوکمپ بوده است (۴۸).

در حالی مطالعه Morales و همکاران (۲۰۰۶) شواهد اولیه و کلاسیک این پدیده را در مدل صرع نشان داد (۴۸)، محدود بودن این گزارش‌ها باعث شد تا فرضیه بیان نابجا برای مدتی مسکوت بماند. با این وجود، در پنج سال اخیر توجه مجددی به تغییرات سیستم اورکسینی معطوف شده است. تحقیقات جدیدتر، از جمله مطالعات صرفی و همکاران (۲۰۲۵)، مجدداً این فرضیه را در مدل‌های استرس مزمن مورد ارزیابی قرار داده است تا مشخص شود آیا این سازماندهی ناهنجار به سایر شرایط پاتولوژیک نیز قابل تعمیم است یا خیر (۵۰، ۵۱). از طرفی، اثبات بیان و تولید

نهایی یک پروتئین در یک ناحیه مغزی معمولاً بر اساس الایزا یا وسترن بلات است که البته در این مورد الزاماً اثبات کننده ستر در همان ناحیه نیست؛ چرا که این افزایش می تواند ناشی از تغییر در نرخ انتقال آکسونی از هیپوتالاموس جانبی، افزایش رهایش از پایانه ها یا کاهش تخریب آنزیمی پپتید باشد. در این راستا، اندازه گیری میزان بیان به روش واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) اهمیت پیدا می کند.

پیش تر بیان گردید که پاسخ به استرس یکی از عملکردهای سیستم اورکسین است. مطالعات نشان داده است که استرس هم می تواند باعث افزایش فعالیت سیستم اورکسینی و بیان اورکسین شود و هم این افزایش به صورت انعکاس مثبت عمل کرده و احتمالاً باعث استقرار اثرات استرس در سیستم عصبی شود. بهرام زاده و همکاران طی آزمایشات خود با اعمال استرس حاد و استرس مزمن بر موش ها و با اندازه گیری میزان اورکسین هیپوکمپ و CSF دریافتند سطح تولید اورکسین طی استرس مزمن در هیپوکمپ و CSF افزایش معناداری پیدا می کند (۴۹). صرفی و همکاران نیز با اعمال استرس حاد و مزمن بر موش ها مشاهده کردند سطح بیان اورکسین در هیپوکمپ طی استرس مزمن افزایش معناداری دارد؛ همچنین میزان بیان گیرنده نوع ۱ نیز طی هر دو استرس در هیپوکمپ با افزایش معناداری همراه است (۵۰، ۵۱). Kim و همکاران در سال ۲۰۱۵ با طراحی آزمایشی، موش ها را تحت استرس مزمن قرار داده و در ادامه با ورزش، مورد درمان قرار دادند. آن ها مشاهده کردند بعد از استرس های ۲ ساعته به مدت ۱۴ روز، بیان اورکسین در آمیگدال قاعده جانبی افزایش یافت. در حالی که پس از درمان استرس با ورزش، بیان افزایش یافته را سرکوب کرد (۵۲).

در مطالعه Li و همکاران، با بررسی نقش سیستم اورکسین در تنظیم فشارخون در موش های سالم و موش های با فشار خون خودبه خودی (SHR) نشان داده شد که در مدل SHR، افزایش بیان mRNA اورکسین

A در RVLN وجود دارد. مسدود کردن گیرنده های اورکسین در مدل SHR با کاهش فشارخون، ضربان قلب، تون سمپاتیک و سطح نورآدرنالین در مایع مغزی نخاعی و پلاسما همراه بود؛ در مقابل مسدود کردن گیرنده ها هیچ تاثیری بر فشارخون و تون سمپاتیک در موش های با فشارخون نرمال نداشت (۵۳). این نشان می دهد سیستم اورکسین به طور خاص در بیماری زایی فشارخون بالا در مدل SHR نقش دارد.

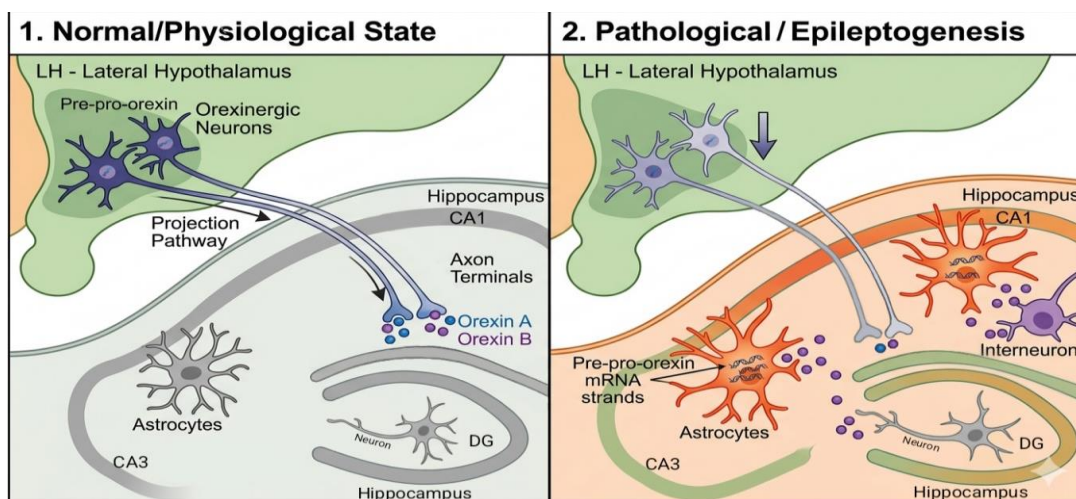
در مطالعه ای گزارش شد زیر منطقه های هیپوکمپ (DG, CA1, CA3) و هسته های آمیگدال (BLA, MeA, CeA) دارای سطح بیان داخلی و شاید عملکردی برای اورکسین A هستند. به این ترتیب، افسردگی با کاهش اورکسین A در هیپوکمپ و افزایش اورکسین A در آمیگدال ارتباط دارد (۵۴). این تضاد ظاهری در واقع تایید کننده این فرضیه است که نوسانات سیستم اورکسینی در پاتولوژی های روانی، ماهیتی کاملاً متمایز و منطقه ای دارد. از منظر نورواناتومی، افزایش اورکسین در آمیگدال (BLA) می تواند با تشدید رفتارهای اضطرابی و پاسخ های هیجانی مرتبط باشد، در حالی که کاهش آن در هیپوکمپ، احتمالاً نقص در شکل پذیری سیناپسی و اختلالات شناختی متعاقب افسردگی را توجیه می کند. بنابراین، بررسی اثرات پاتولوژیک اورکسین در بیماری های خلقی، مستلزم تفکیک دقیق بافتی است و نمی توان یک حکم کلی مبنی بر افزایش یا کاهش مداوم این پپتید در کل ساختار مغز صادر کرد. از طرفی، تغییر متفاوت بیان و تولید در هیپوکمپ و آمیگدال می تواند بیانگر این حقیقت باشد که احتمالاً بیان اورکسین در خود این مناطق مغزی در شرایط بیماری اتفاق می افتد، زیرا احتمالاً نمی تواند بخشی از نورون های هیپوتالاموس جانبی افزایش و برخی کاهش تولید به مقصد هیپوکمپ و آمیگدال داشته باشند. این فرضیه البته نیاز به بررسی های بیش تر با روش های تجربی دقیق تر در آینده دارد و فعلاً در حد فرضیه باقی می ماند.

از مطالب بالا می‌توان نتیجه گرفت که اورکسین احتمالاً علاوه بر هیپوتالاموس، در شرایط پاتولوژیک در مناطق دیگر مغز نیز بیان می‌شود و در این صورت، نقش مهمی در ایجاد و تداوم بیماری‌هایی مانند صرع، استرس مزمن، فشارخون بالا و افسردگی ایفا می‌کند. این تغییرات اورکسین و گیرنده‌های آن می‌تواند بر تنظیم غذا، استرس، فشارخون و احساسات تأثیرگذار باشد.

یکی از جنبه‌های بحث‌انگیز در مورد گزارش‌های بیان نابجای این نوروپپتید در هیپوکمپ، گزارش غیاب اورکسین A است. این پدیده که فعلاً در حد فرضیه است، ممکن است به عدم بیان یا نقص عملکرد آنزیم‌های پروتئولیتیک اختصاصی نظیر (PC1) Prohormone Convertase 1 در سلول‌های غیرهیپوتالاموسی نسبت داده شود. از آنجا که اورکسین A و B تمایل اتصال متفاوتی به گیرنده‌های OX1R و OX2R نشان می‌دهند، پیشنهاد می‌شود که تولید احتمالی و انحصاری اورکسین B در

محیط پاتولوژیک هیپوکمپ شاید بتواند مسیرهای پیام‌رسانی خاصی را فعال کند؛ با این وجود، ارتباط مستقیم این تولید موضعی با تشدید صرع‌زایی صرفاً یک فرضیه احتمالی است که اثبات نهایی آن نیازمند ارزیابی‌های تجربی گسترده‌تر می‌باشد (تصویر شماره ۲).

با توجه به نقش کلیدی گلوکوکورتیکوئیدها در تنظیم پاسخ‌های استرس، بررسی برهم‌کنش احتمالی میان گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و بیان موضعی اورکسین در نواحی لیمبیک به عنوان یک فرضیه تفسیری مطرح شده است. بر اساس این دیدگاه نظری، فرض بر این است که نوسانات کورتیکوسترون به دنبال استرس مزمن ممکن است از طریق اثرگذاری بر نواحی تنظیمی ژن پره‌پرو-اورکسین، زمینه‌ساز تحریک رونویسی این پپتید در ساختارهای خارج از هیپوتالاموس شود که این رخداد نیز احتمالاً در تشدید رفتارهای شبه اضطرابی و نقایص حافظه نقش خواهد داشت.



تصویر شماره ۲: مکانیسم پاتولوژیک سازماندهی مجدد سیستم اورکسینی در شرایط صرع و استرس مزمن، چپ: در حالت فیزیولوژیک، سنتز اورکسین‌ها منحصراً در هیپوتالاموس جانبی رخ می‌دهد. راست: در شرایط پاتولوژیک مانند القای صرع یا استرس، تولید مرکزی اورکسین در هیپوتالاموس دچار کاهش می‌شود. در پاسخ به این اختلال، یک سازماندهی مجدد و احتمالاً بیان نابجا در نواحی خارج از هیپوتالاموس، به ویژه در هیپوکمپ، شکل می‌گیرد. در طی این فرآیند، افزایش بیان ژن پره‌پرو-اورکسین در سلول‌های عصبی (نورون و اینترنورون) و غیرعصبی (نظیر آستروسیت‌ها) رخ می‌دهد و این ترشح پپتید به طور اختصاصی به اورکسین B محدود می‌شود. (ایده و فرم اولیه این تصویر شماتیک با کمک هوش مصنوعی جمینای (Gemini.ai) و برای تبیین فرضیه بیان نابجای اورکسین B در هیپوکمپ و برای مقایسه با شرایط فیزیولوژیک طراحی شده است. داده‌های این مدل متکی بر شواهد پیش‌بالینی محدود بوده و صرفاً جهت تسهیل درک فرضیه ارائه شده است).

از منظر فرضیه‌های مولکولی، پیشنهاد شده است که افزایش کورتیکوسترون طی استرس مزمن، پس از عبور از سد خونی-مغزی و اتصال به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، احتمالاً می‌تواند به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل کرده و از طریق اتصال احتمالی به عناصر پاسخ به گلوکوکورتیکوئید (GRES) در ناحیه پروموتور ژن پره‌پرو-اورکسین، رونویسی موضعی این ژن را در بافت‌های غریبوتالاموسی القا یا تسهیل می‌کند (۳۳). علاوه بر این، فرض بر این است که استرس مزمن از طریق مسیرهای پیام‌رسانی کینازی (مانند ERK)، شکل‌پذیری سیناپسی را در نواحی لیمبیک دگرگون ساخته و بستر این سامان‌دهی ناهنجار را فراهم آورد. البته تأیید این مکانیسم‌های سلولی کاملاً در حد فرضیه بوده و نیازمند ارزیابی‌های مستقیم تجربی مانند آزمون سنجش اتصال کروماتین (ChIP) است.

محدودیت‌های دانش فعلی و چالش‌های پژوهشی

اگر چه شواهد ارائه شده در متن، نشان دهنده احتمال تولید موضعی اورکسین در شرایط پاتولوژیک است، لیکن ارزیابی دقیق این فرضیه با چالش‌ها و محدودیت‌های علمی و روش شناختی مهمی روبه‌رو است که پذیرش قطعی آن را دشوار می‌سازد. از یک سو، شواهد تجربی موجود در این زمینه اندک هستند؛ برای نمونه، ادعای سنتز بومی اورکسین B در هیپوکمپ عمدتاً بر پایه چند مطالعه محدود استوار است و هنوز گروه‌های تحقیقاتی مستقل دیگری نتوانسته‌اند این یافته‌ها را در ابعاد گسترده تکرار و تأیید کنند. از سوی دیگر، تمام داده‌های به دست آمده منحصر به مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی در جوندگان، مانند مدل‌های صرع پیلوکارپینی یا استرس بوده و تا کنون وقوع این پدیده در مغز انسان‌های مبتلا به صرع یا استرس مشاهده نشده است.

علاوه بر این، محدودیت‌های ابزاری نیز مانعی جدی بر سر راه اثبات این فرضیه محسوب می‌شوند؛ چرا که تفکیک و تشخیص دقیق بیان mRNA در نورون‌ها از سلول‌های گلیا نیازمند به کارگیری تکنیک‌های پیشرفته‌ای

مانند توالی‌یابی RNA تک سلولی است که در پژوهش‌های قبلی، مورد استفاده نبوده‌اند. در نهایت، حتی اثبات حضور mRNA یا پپتید اورکسین B در یک ناحیه به تنهایی به معنای فعال بودن و اثرگذاری آن نیست؛ چرا که تأیید ترشح عملکردی این پپتید و بررسی اثر واقعی آن بر فعالیت‌های نورونی، مستلزم انجام آزمایش‌های پیچیده الکتروفیزیولوژی است.

سیستم اورکسینی فراتر از نقش‌های کلاسیک خود در تنظیم چرخه خواب-بیداری و هومئوستاز متابولیک، تغییرات شکل‌پذیری عصبی پیچیده‌ای را در شرایط پاتولوژیک از خود نشان می‌دهد. این مقاله مروری تأیید می‌کند که اگر چه هیپوتالاموس جانبی به عنوان مرکز اصلی ساخت و تولید اورکسین شناخته می‌شود، اما این احتمال وجود دارد که شرایطی نظیر صرع‌زایی و استرس مزمن، منجر به یک سازماندهی ناهنجار در این سیستم شود.

نکته محوری در تحلیل این شواهد آن است که بر اساس فرضیه‌های موجود، تضعیف خروجی هیپوتالاموس در برخی شرایط بیماری‌زا ممکن است با یک سازماندهی موضعی و انتخابی در سلول‌های لیمبیک (نظیر آستروسیت‌ها یا اینترنورون‌های هیپوکمپ) همراه شود. بر پایه این مدل مفهومی، پیشنهاد می‌شود که سنتز موضعی احتمالی اورکسین B ممکن است به جای ایفای یک نقش جبرانی سودمند، تحریک‌پذیری شبکه‌های عصبی را دستخوش تغییر کند. با این حال، نقش مستقیم و ارتباط این پپتید به عنوان عامل تشدید کننده در نقص شناختی یا صرع، یک فرضیه احتمالی است که اثبات عملکردی و تأیید آن نیازمند ارزیابی‌های تجربی گسترده‌تر است. بنابراین، درک دقیق این منبع ثانویه احتمالی تولید اورکسین، افق‌های جدیدی را در درمان‌های هدفمند می‌گشاید. در این راستا، یکی از فرضیات مطرح برای راهبردهای درمانی آینده این است که به جای تقویت عمومی سیستم اورکسینی، شاید بتوان بر مهار انتخابی پیام‌رسانی اورکسین در نواحی نابجا تمرکز نمود تا از پیشرفت ضایعات تحلیل‌برنده عصبی جلوگیری شود؛ با این

است که ایده اولیه ترسیم شماتیک تصاویر با کمک هوش مصنوعی جمنای تهیه و سپس توسط نویسندگان از نظر علمی، پس از اصلاحات فراوان، نهایی سازی گردید. همچنین نویسندگان این اثر هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

حال، این دیدگاه در حال حاضر کاملاً در سطح مدل‌های پیش‌بالینی و نظری بوده و تعمیم آن به انسان مستلزم پژوهش‌های گسترده است.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه دامغان بابت حمایت‌های معنوی برای تولید این اثر تشکر می‌نمایند. قابل ذکر

References

- 1- Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(11): 719-731. PMID: 25338742.
- 2- Aston-Jones G, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: a role in reward-seeking and addiction. *Brain Res* 2010; 1314: 74-90. PMID: 19781530.
- 3- Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol* 2008; 583(2-3): 194-203. PMID: 18255055.
- 4- Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. *Front Neurosci* 2020; 14: 548675. PMID: 33071728.
- 5- Peyron C, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18(23): 9996-10015. PMID: 9822755.
- 6- Yamanaka A, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003; 38(5): 701-713. PMID: 12797956.
- 7- Cai XJ, et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999; 48(11): 2132-2137. PMID: 10535445.
- 8- Thannickal TC, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27(3): 469-474. PMID: 11055430.
- 9- Lungwitz EA, et al. Orexin-A induces anxiety-like behavior through interactions with glutamatergic receptors in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Physiol Behav* 2012; 107(5): 726-732. PMID: 22309882.
- 10- Concetti C, Burdakov D. Orexin/hypocretin and MCH neurons: cognitive and motor roles beyond arousal. *Front Neurosci* 2021; 15: 639313. PMID: 33679304.
- 11- Blomeley C, Garau C, Burdakov D. Accumbal D2 cells orchestrate innate risk-avoidance according to orexin signals. *Nat Neurosci* 2018; 21(1): 29-32. PMID: 29230055.
- 12- Shirasaka T, et al. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 277(6): R1780-R1785. PMID: 10600922.
- 13- Watanabe S, et al. Persistent pain and stress activate pain-inhibitory orexin pathways. *Neuroreport* 2005; 16(1): 5-8. PMID: 15618882.

- 14- Gulia K, Mallick H, Kumar V. Orexin A (hypocretin-1) application at the medial preoptic area potentiates male sexual behavior in rats. *Neuroscience* 2003; 116(4): 921-923. PMID: 12617931.
- 15- Barreiro ML, et al. Pattern of orexin expression and direct biological actions of orexin-A in rat testis. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5164-5175. PMID: 16141388.
- 16- Tamura T, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic neuropeptides, suppress the pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized female rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264(3): 759-762. PMID: 10544000.
- 17- Jöhren O, et al. Prepro-orexin and orexin receptor mRNAs are differentially expressed in peripheral tissues of male and female rats. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3324-3331. PMID: 11459776.
- 18- Taheri S, et al. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 2000; 279(2): 109-112. PMID: 10674628.
- 19- Mikkelsen JD, et al. Hypocretin (orexin) in the rat pineal gland: a central transmitter with effects on noradrenaline-induced release of melatonin. *Eur J Neurosci* 2001; 14(3): 419-425. PMID: 11553290.
- 20- Murakami M, et al. Involvement of the orexin system in sympathetic nerve regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460(4): 1076-1081. PMID: 25813299
- 21- Mitsuma T, et al. Radioimmunoassay for orexin A. *Life Sci* 2000; 66(10): 897-904. PMID: 10711996.
- 22- Tafuri S, et al. Expression of orexin A and its receptor 1 in the rat epididymis. *Regul Pept* 2009; 155(1-3): 1-5. PMID: 19344751.
- 23- Levanti M, Germanà A, Abbate F. Orexin A expression in the ovary of dog and cat. *Reprod Domest Anim* 2015; 50(2): 247-250. PMID: 25594269.
- 24- Nitkiewicz A, et al. Expression of orexins and their precursor in the porcine ovary and the influence of orexins on ovarian steroidogenesis in pigs. *Anim Reprod Sci* 2014; 148(1-2): 53-62. PMID: 24872220.
- 25- Basini G, et al. Orexin A in swine corpus luteum. *Domest Anim Endocrinol* 2018; 64: 38-48. PMID: 29684886.
- 26- Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocr Rev* 2002; 23(1): 1-15. PMID: 11844758.
- 27- Takahashi K, et al. Expression of orexin-A and orexin receptors in the kidney and the presence of orexin-A-like immunoreactivity in human urine. *Peptides* 2006; 27(4): 871-877. PMID: 16309791.
- 28- Pavone LM, et al. Expression of orexin A and its receptor 1 in the vestibular glands of the cattle genital tract. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292(2): 202-206. PMID: 19089857
- 29- Beiras-Fernández A, et al. Merkel cells, a new localization of prepro-orexin and orexin receptors. *J Anat* 2004; 204(2): 117-122. PMID: 15032919.
- 30- Chemelli RM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98(4): 437-451. PMID: 10481909.
- 31- Grafe LA, Bhatnagar S. The contribution of orexins to sex differences in the stress response. *Brain Res* 2020; 1731: 145893. PMID: 31377311.
- 32- Liguori C, et al. Obstructive sleep apnea may induce orexinergic system and cerebral

- β -amyloid metabolism dysregulation: is it a further proof for Alzheimer's disease risk? *Sleep Med* 2019; 56: 171-176. PMID: 30527328.
- 33- Grafe LA, Bhatnagar S. Orexins and stress. *Front Neuroendocrinol* 2018; 51: 132-145. PMID: 29778576.
- 34- Peyron C, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6(9): 991-997. PMID: 10973318
- 35- Kayaba Y, et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(3): R581-R593. PMID: 12738613.
- 36- Scott MM, et al. Hcrtr1 and 2 signaling differentially regulates depression-like behaviors. *Behav Brain Res* 2011; 222(2): 289-294. PMID: 21504763.
- 37- Nocjar C, et al. The social defeat animal model of depression shows diminished levels of orexin in mesocortical regions of the dopamine system, and of dynorphin and orexin in the hypothalamus. *Neuroscience* 2012; 218: 138-153. PMID: 22659086.
- 38- Lutter M, et al. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *J Neurosci* 2008; 28(12): 3071-3075. PMID: 18354007.
- 39- Overeem S, et al. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(2): 78-105. PMID: 11435801.
- 40- Fronczek R, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130(6): 1577-1585. PMID: 17405765.
- 41- Li H, et al. Increased hypocretin (orexin) plasma level in depression, bipolar disorder patients. *Front Psychiatry* 2021; 12: 676336. PMID: 34040542.
- 42- Jalewa J, et al. Increased number of orexin/hypocretin neurons with high and prolonged external stress-induced depression. *Behav Brain Res* 2014; 272: 196-204. PMID: 25026070.
- 43- Feng P, et al. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *J Psychopharmacol* 2008; 22(7): 784-791. PMID: 18635687.
- 44- Salomon RM, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 54(2): 96-104. PMID: 12873799.
- 45- Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol* 2015; 25(23): R1116-R1121. PMID: 26654364.
- 46- MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry* 2011; 16(3): 252-264. PMID: 20661255.
- 47- Slattery DA, Neumann ID, Cryan JF. Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *J Psychopharmacol* 2011; 25(10): 1295-1303. PMID: 20826590
- 48- Morales A, et al. Unexpected expression of orexin-B in basal conditions and increased levels in the adult rat hippocampus during pilocarpine-induced epileptogenesis. *Brain Res* 2006; 1109(1): 164-175. PMID: 16860296.
- 49- Bahramzadeh Zoeram S, et al. Hippocampal orexin receptor blocking

- prevented the stress induced social learning and memory deficits. *Neurobiol Learn Mem* 2019; 157: 12-23. PMID: 30476566
- 50- Sarfi M, et al. Modulation of noradrenergic signalling reverses stress-induced changes in the hippocampus: involvement of orexinergic systems. *Brain Res* 2025; 1851: 149563.
- 51- Sarfi M, et al. Divergent effects of noradrenergic activation and orexin receptor 1 blockade on hippocampal structure, anxiety-like behavior, and social interaction following chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2025; 250: 173956.
- 52- Kim TK, et al. Antidepressant effects of exercise are produced via suppression of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone in the basolateral amygdala. *Neurobiol Dis* 2015; 79: 59-69. PMID: 25896541.
- 53- Li A, et al. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol* 2013; 591(17): 4237-4248. PMID: 23798483.
- 54- Arendt DH, et al. Depressive behavior and activation of the orexin/hypocretin system. *Behav Neurosci* 2013; 127(1): 86. PMID: 23244289.