REVIEW ARTICLE

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

Mahmoud Elahdadi Salmani[1]
Maryam Hajinezhad Sorkhi[1]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۱ مهر سال ۱۴۰۵ (۲۸۹-۲۷۴)

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 عصبیِ 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

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

مولف مسئول: محمود اله‌دادی سلمانی- دانشگاه دامغان، دانشکده زیست شناسی، گروه زیست شناسی جانوری، دامغان، ایران **E-mail:** elahdadi@du.ac.ir
۱. استاد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان
۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۳/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۳/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۶/۱۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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 پیش‌ساز مشترک به نام پره‌پرو-اورکسین (۱۳۱ آمینواسید) ساخته می‌شود و پس از جدا شدن بخش «پره» که شامل توالی سیگنال نشانه است، پرواورکسین به وجود می‌آید که آن هم به‌نوبه خود پس از برش خوردن توسط آنزیم پروهورمون کانورتاز به دو پپتید مجزا به نام‌های اورکسین A و اورکسین B تبدیل می‌گردد. اورکسین A دارای ۳۳ اسیدآمینه و شامل دو پیوند دی‌سولفیدی است و هر دو پایانه C و N آن به ترتیب آمینه و پیروگلوتامیل شده است. در مقابل، اورکسین B کوتاه‌تر بوده و ۲۸ آمینواسید دارد، دو آلفاهلیکس را در ساختار خود جای داده و فقط پایانه C آن آمینه می‌شود(۱).

پره‌پرو-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 دقیق‌تر، اورکسین B از نظر طول و ساختمان به فرم اجدادی نزدیک‌تر است(۱). در همین راستا، یک مطالعه مروری (Soya و Sakurai، ۲۰۲۰) بر پلاستیسیته تکاملی این سیستم عصبی-پپتیدی و نقش حیاتی آن در بقا تأکید کرده‌اند(۴).

اورکسین‌ها از طریق دو نوع گیرنده جفت شونده با پروتئین G (GPCR) به نام‌های گیرنده اورکسین نوع ۱ و گیرنده اورکسین نوع ۲ عمل می‌کنند (تصویر شماره ۱). اگر چه گیرنده نوع ۲ به لحاظ تکاملی فرم قدیمی‌تری محسوب می‌شود، گیرنده نوع ۱ تمایل اتصال بیش‌تری به اورکسین A دارد(۱). این دو گیرنده توزیع متفاوتی در نواحی مختلف مغز دارند. برای نمونه، گیرنده نوع ۱ بیش‌تر در هسته لوکوس سرولئوس و تگمنتوم پشتی-جانبی یافت می‌شود، در حالی که گیرنده نوع ۲ در هسته رافه خلفی و ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) تجمع بیش‌تری دارد. همچنین برخی نواحی مانند هسته توبروماميلاری و هسته قوسی به طور مشترک هر دو نوع گیرنده را بیان می‌کنند. از بین نواحی قشری، هیپوکمپ دارای توزیع هر دو گیرنده است به این صورت که گیرنده نوع ۲ تجمع بیش‌تری 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 بافت‌های محیطی نظیر دستگاه گوارش و بیضه‌ها، 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 مدل‌های حیوانی استرس مزمن و صرع، شواهد پراکنده‌ای مبنی بر احتمال بیان نابجا یا تغییرات موضعی بیان این نوروماجولاتور (عصب- پودمانی) در ساختارهای خارج از هیپوتالاموس نظیر هیپوکمپ مطرح کرده‌اند. ضرورت انجام این مطالعه مروری در آن است که تمایز میان «سنتز موضعی در هیپوتالاموس جانبی» با «تغییر در سطح پپتید ناشی از ورودی‌های آکسونی هیپوتالاموس» که در ادبیات پژوهشی موجود تا حد زیادی مبهم باقی مانده است، را شفاف‌سازی کند. هدف مقاله حاضر، بررسی منتقدانه و محافظه‌کارانه شواهد موجود و مشخص کردن محدودیت‌های دانش فعلی در زمینه بیان نابجای اورکسین است.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۵ تنظیم شد و تاکید اصلی بر گنجاندن مقالات ۵ سال اخیر (۲۰۲۵-۲۰۲۰) به منظور به‌دست آوردن مقالات به‌روز 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

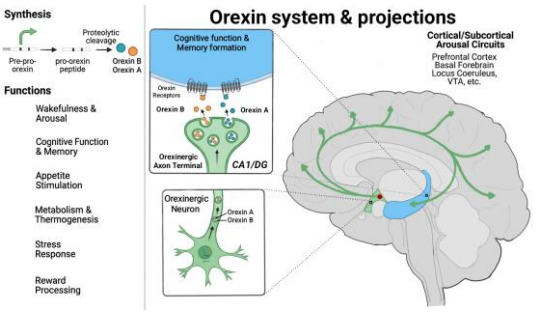
سیستم اورکسین هیپوتالاموسی نقشی محوری در هماهنگی طیف گسترده‌ای از عملکردهای فیزیولوژیک ایفا می‌کند. نورون‌های اورکسینی به تمامی نواحی مغزی دخیل در افسردگی عصب‌دهی کرده و تعادل انرژی را تنظیم می‌کنند؛ به طوری که در پاسخ به استرس یا سیگنال‌های متابولیک منفی نظیر کاهش گلوکز و لپتین، فعال شده و مصرف انرژی 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،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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



تصویر شماره ۱: مسیر سنتز، انتقال آکسونی و عملکردهای فیزیولوژیک اورکسین در سیستم عصبی مرکزی و اندام‌های محیطی، چپ: توالی پره‌پرو-اورکسین پس از طی مراحل پردازش سلولی به پرو-اورکسین و در نهایت به دو فرم فعال اورکسین A و B تبدیل می‌گردد. راست: نورون‌های اورکسینی مستقر در هیپوتالاموس جانبی، شاخه‌های آکسونی گسترده به نواحی مختلف مغز از جمله قشر مغز و هیپوکمپ ارسال می کنند و در عملکردهای حیاتی متعددی نظیر تنظیم چرخهٔ بیداری و انگیزش، رفتارهای پاداش محور، پاسخ به استرس، شناخت و تقویت حافظه را میانجی‌گری می‌کنند. 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 داده‌های موجود در ادبیات پژوهشی تدوین شده است و بازنمایی تجربی مستقیم نمی‌باشد).

بیان محیطی اورکسین

بر اساس نقش‌های شناخته شده اورکسین در عملکردهای محیطی مانند تأثیر بر غدد درون‌ریز، تولیدمثل و اندام‌های تناسلی، پژوهشگران به دنبال یافتن این هورمون در بافت‌های خارج از مغز در حالت سلامت بوده‌اند. در یکی از این مطالعات، Murakami و همکاران دو گروه موش صحرایی را با هم مقایسه کردند. گروه نخست موش‌های تراریخته اورکسین/آتاکسین-۳ که تعداد بسیار کمی نورون اورکسین داشتند و گروه دوم موش‌های نوع وحشی بودند. آن‌ها با استفاده از روش‌های RT-PCR و وسترن بلات مشاهده کردند که در موش‌های نوع وحشی، پره‌پرو-اورکسین و گیرنده نوع ۱ اورکسین و همچنین به میزان ناچیزی گیرنده نوع ۲ در گانگلیون فوقانی گردنی بیان می‌شود(۲۰).

در مطالعه‌ای دیگر، Johren و همکاران با انجام آنالیزهای مولکولی نشان دادند که mRNA پره‌پرو-اورکسین در بیضه موش و به میزان کم‌تری در قلب وجود دارد، اما نشانه‌ای 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 می‌تواند مستقیماً بر سلول‌های لیدیگ در بیضه اثر گذاشته و ترشح تستوسترون را (بر خلاف اثر شایع) مهار کند. بررسی‌ها همچنین نشان داده‌اند که میزانmRNA پره‌پرو-اورکسین در بیضه در مراحل مختلف بلوغ تفاوت دارد. در نوزادی کم است، در نوجوانی به سطح ناچیزی می‌رسد، سپس از بلوغ به بعد به تدریج افزایش یافته و در بزرگسالی به بیش‌ترین مقدار خود می‌رسد. این نشان می‌دهد که در شرایط پاتولوژیکِ مربوط به ناباروری یا اختلالات هورمونی، تغییر در سطح اورکسین محیطی می‌تواند 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 می‌شود که خود نشان‌گر کنترل مرکزی ترشح این پپتید در بیضه است(۱۵). البته، mRNA پره‌پرو-اورکسین در اپیدیدیم موش نیز سنتز شده و باعث تولید اورکسین A در این ناحیه می‌گردد. به نظر می‌رسد اورکسین A از طریق تنظیم شرایط محیطی لوله‌های اپیدیدیم که مستقیماً توانایی لقاح گامت نر را تعیین می‌کند در این فرایند نقش داشته

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

باشد(۲۲). در مورد تخمدان نیز شواهد متعددی وجود دارد. Levanti و همکاران، حضور اورکسین A را در تخمدان و فولیکول‌های سگ 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 اتوکرین یا پاراکرین 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 تنظیم کننده 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 پروموترها و فاکتورهای رونویسی بافتیِ مشخص (مانند هورمون‌های جنسی) به عنوان یک عامل اتوکرین/پاراکرین ترشح می‌گردد. در حالی که بافت مغزیِ 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 تولید کننده 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 خواب آلودگی مزمن می‌توانند به احساس ناامیدی، اضطراب، انزوای اجتماعی و افسردگی بی انجامند. 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 توجیه 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 آمیلوئید مغزی انجام

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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 پاداش‌جویی 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 پاتوژنز اختلالات خلقی لزوماً با یک تغییر یکنواخت و سیستمیک در سطح اورکسین همراه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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 می تواند در یک ناحیه افزایشی و ناحیه دیگر کاهشی 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 بصل‌النخاع می‌شوند. تغییراتی که در این نواحی روی می‌دهند، هم در سطح سیناپسی و هم غیرسیناپسی هستند و بیش‌تر شامل تغییر در جمعیت گیرنده‌های نوع ۱ و ۲ اورکسین می‌گردند. تغییرات غیرسیناپسی 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 CA3، CA2 و CA1 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 ترمینالیس (BNST) باعث ایجاد اضطراب یا پاسخ‌دهی به استرس می‌شوند و با فنوتیپ‌های 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 سیستم‌های 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 تجربی مورد استفاده	درجه قطعیت نتیجه	منابع
هیپوکمپ (DG, CA1, CA3)	آستروسیت‌ها / نورون‌ها / اینترنورون‌ها	Orexin-B	پاتولوژیک (صرع / استرس مزمن)	سنجش بیان ژن (In Situ Hybridization)، ELISA و RT-PCR	شواهد احتمالی (نیازمند تکرار در ابعاد وسیع‌تر)	(۴۸، ۵۰، ۵۱)
بیضه (Testis)	سلول‌های لیدیگ	B & Orexin-A	فیزیولوژیک / تنظیم هورمونی	سنجش مولکولی و پروتئینی (RT-PCR, Western Blot)	اثبات شده (در مدل‌های حیوانی)	(۱۵)
تخمدان (Ovary)	سلول‌های گرانولوزا و جسم زرد	Orexin-A	فیزیولوژیک	ایمونوهیستوشیمی و وسترن بلات (IHC, WB)	اثبات شده (در جوندگان و دام‌ها)	(۲۴، ۲۵)
گانگلیون گردنی فوقانی (SCG)	نورون‌های گانگلیونی	B & Orexin-A	فیزیولوژیک (خودمختار)	سنجش مولکولی و پروتئین (RT-PCR, Western Blot)	اثبات شده	(۲۰)
سیستم گوارشی (معده و روده)	سلول‌های غدد درون‌ریز روده‌ای	Orexin-A	فیزیولوژیک (اتوکرین/پاراکرین)	ایمونوهیستوشیمیایی (Immunocytochemistry)	اثبات شده	(۲۶)
آمیگدال (BLA)	نورون‌های هسته قاعده جانبی	Orexin-A	پاتولوژیک (استرس مزمن/افسردگی)	سنجش پپتیدی (ELISA, Immunocytochemistry)	اثبات شده (در تغیر سطح پپتید) / فرضیه (در سطح ستز بومی)	(۵۲)
بصل‌النخاع (RVLM)	نورون‌های سمپاتیک/تنفسی	Orexin-A (mRNA)	پاتولوژیک (فشار خون بالا – SHR)	ارزیابی بیان ژن (Real-time PCR) و مهار آنتاگونیستی	اثبات‌شده (نقش عملکردی در مدل حیوانی)	(۵۳)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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

بصل‌النخاع خلفی‌ترین بخش ساقه مغز است که به نخاع متصل می‌شود. بصل‌النخاع 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 پره‌پرو-اورکسین و گیرنده‌های اورکسینی در مطالعه باریرو 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 پره‌پرو-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 چالش‌برانگیز 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 mRNAکافی 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 کلاسیکِ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

نهایی یک پروتئین در یک ناحیه مغزی معمولاً برا اساس الایزا یا وسترن بلات است که البته در این مورد الزاماً اثبات کننده سنتز در همان ناحیه نیست؛ چرا که این افزایش می‌تواند ناشی از تغییر در نرخ انتقال آکسونی از هیپوتالاموس جانبی، افزایش رهایش از پایانه‌ها یا کاهش تخریب آنزیمی پپتید باشد. در این راستا، اندازه‌گیری میزان بیان به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) اهمیت پیدا می‌کند.

پیش‌تر بیان گردید که پاسخ به استرس یکی از عملکردهای سیستم اورکسینی است. مطالعات نشان داده است که استرس هم می‌تواند 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. بهرام‌زاده و همکاران طی آزمایشات خود با اعمال استرس حاد و استرس مزمن بر موش‌ها و با اندازه‌گیری میزان اورکسین هیپوکمپ و CSF دریافتند سطح تولید اورکسین طی استرس مزمن در هیپوکمپ و CSF افزایش معناداری پیدا می‌کند(۴۹). صرفی و همکاران نیز با اعمال استرس حاد و مزمن بر موش‌ها 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، موش‌ها را تحت استرس مزمن قرار داده و در ادامه با ورزش، مورد درمان قراردادند. آن‌ها مشاهده کردند بعد از استرس‌های 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 موش‌های سالم و موش‌های با فشار خون خودبه‌خودی (SHR) نشان داده شد که در مدل SHR، افزایش بیان mRNA اورکسین A در RVLM وجود دارد. مسدود کردن گیرنده‌های اورکسین در مدل SHR با کاهش فشارخون، ضربان قلب، تون سمپاتیک و سطح نورآدرنالین در مایع مغزی نخاعی و پلاسما همراه بود؛ در مقابل مسدودکردن گیرنده‌ها هیچ تاثیری بر فشارخون و تون سمپاتیک در موش‌های با فشارخون نرمال نداشت(۵۳). این نشان می‌دهد سیستم اورکسین به طور خاص در بیماری‌زایی فشارخون بالا در مدل SHR نقش دارد.

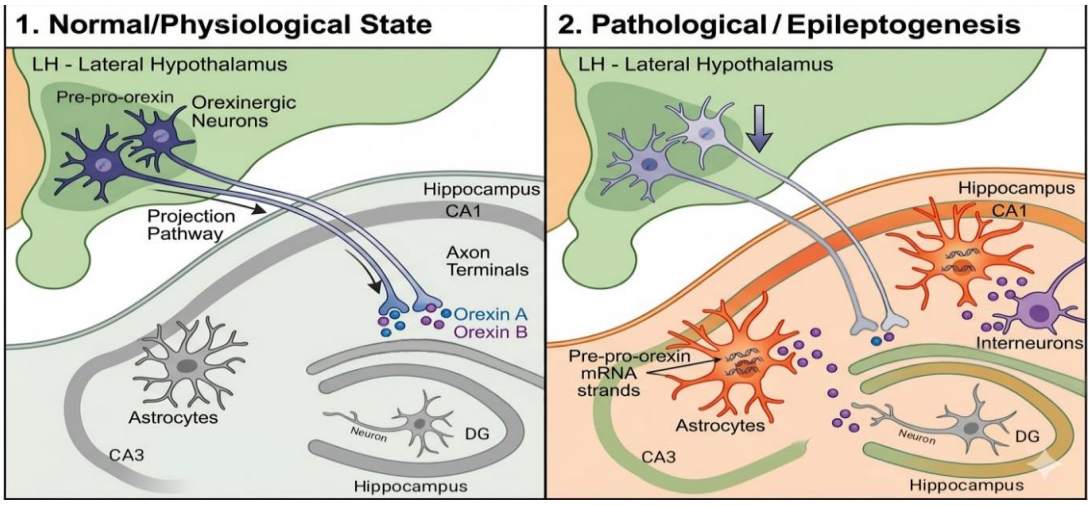
در مطالعه‌ای گزارش شد زیرمنطقه‌های هیپوکمپ (DG, CA1, CA3) و هسته‌های آمیگدال (BLA, MeA, CeA) دارای سطح بیان داخلی و شاید عملکردی برای اورکسین A هستند. به این ترتیب، افسردگی با کاهش اورکسین A در هیپوکمپ و افزایش اورکسین A در آمیگدال ارتباط دارد(۵۴). این تضاد ظاهری در واقع تایید کننده این فرضیه است که نوسانات سیستم اورکسینی در پاتولوژی‌های روانی، ماهیتی کاملاً متمایز و منطقه‌ای دارد. از منظر نوروآناتومی، افزایش اورکسین در آمیگدال (BLA) می‌تواند با تشدید رفتارهای اضطرابی و پاسخ‌های هیجانی مرتبط باشد، در حالی که کاهش آن در هیپوکمپ، احتمالاً نقص در شکل پذیری سیناپسی و اختلالات شناختیِ متعاقبِ افسردگی را توجیه می‌کند. بنابراین، بررسی اثرات پاتولوژیک اورکسین در بیماری‌های خلقی، مستلزم تفکیک دقیق بافتی است و نمی‌توان 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 می‌تواند بیانگر این حقیقت باشد که احتمالاً بیان اورکسین در خود این مناطق مغزی در شرایط بیماری اتفاق می‌افتد، زیرا احتمالاً نمی‌توانند بخشی از نورون‌های هیپوتالاموس جانبی افزایش و برخی کاهش تولید به مقصد هیپوکمپ و آمیگدال داشته باشند. این فرضیه البته نیاز به بررسی‌های بیش‌تر با روش‌های تجربی دقیق‌تر در آینده دارد و فعلاً در حد فرضیه باقی می‌ماند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

از مطالب بالا می‌توان نتیجه گرفت که اورکسین احتمالاً علاوه بر هیپوتالاموس، در شرایط پاتولوژیک در مناطق دیگر مغز نیز بیان می‌شود و در این‌صورت، 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، گزارشِ 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 اتصالی 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 به‌دنبال 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 جمنای (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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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 پروموتر ژن پره‌پرو-اورکسین، رونویسی موضعی این ژن را در بافت‌های غیرهیپوتالاموسی 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 تایید 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 تایید 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 به‌کارگیری 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 تایید 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 شکل پذیری عصبی پیچیده‌ای را در شرایط پاتولوژیک از خود نشان می‌دهد. این مقاله مروری تأیید می‌کند که اگر چه هیپوتالاموس جانبی به‌عنوان 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، تحریک پذیری 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 تایید 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-14]