

## مقاله مروری

# اورکسین (هیپوکرتین): یک پپتید هیپوتالاموسی چندکاره

محمد شعبانی<sup>۱</sup> (Ph.D)، محمد محمدزاده<sup>۲</sup> (Ph.D)، حسن اژدری زرمهری<sup>۳\*</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

۲- دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی

۳- دانشگاه علوم پزشکی تربیت مدرس، دانشکده پزشکی

## چکیده

هیپوکرتین‌ها یا اورکسین‌ها، نوروپپتیدهای جدید هیپوتالاموس هستند که در عملکردهای هیپوتالاموسی متنوعی از قبیل هموستازیس و نورواندوگرینی دخالت می‌کنند. اورکسین A (۳۳ اسید آمینه) و اورکسین B (۲۸ اسید آمینه) از یک پیش‌ساز پلی‌پپتیدی اورکسینی مشتق می‌شوند. مطالعات در ۱۰ سال اخیر نشان داده‌اند که سیستم اورکسینرژیک در روندهای بیولوژیک متعددی نقش دارد. به‌علاوه مشخص شده است که نقص این سیستم با مشکلاتی چون نقص سیستم پاداش و هموستاز انرژی، چاقی، دیابت، خواب‌آلودگی، اختلالات اضطرابی، اعتیاد و بیماری آلزایمر همراه است. بدین علت سیستم اورکسینرژیک ممکن است به عنوان هدف درمانی در بسیاری از اختلالات از جمله استرس‌ها، چاقی، اعتیاد و بیماری‌های نورودژنراتیو قرار گیرد. نقش سیستم اورکسینی در بی‌دردی نیز حائز اهمیت است. مطالعات انجام شده تا کنون اهمیت توسعه در صنعت دارویی را در درمان بسیاری از بیماری‌ها با مداخله در سیگنالینگ اورکسین نشان می‌دهد. بنابراین در این مطالعه، سیستم اورکسینرژیک مرور شده است.

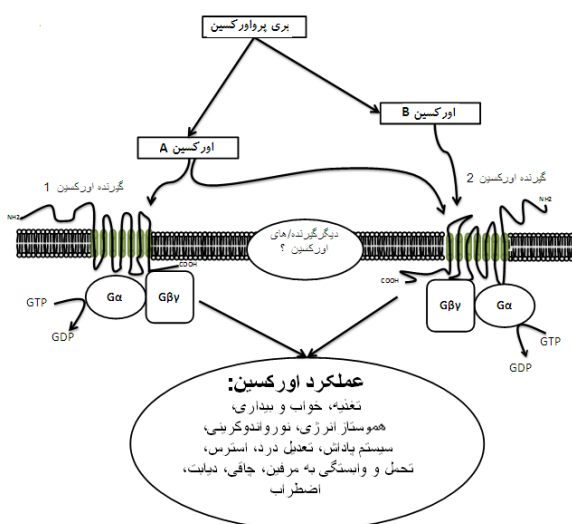
واژه‌های کلیدی: اورکسین (هیپوکرتین)، پپتید هیپوتالاموسی، سیستم پاداش، چاقی، خواب‌آلودگی، اعتیاد

## مقدمه

تحریک LH سبب افزایش اشتها و خوردن غذا می‌شود، در حالی که تخریب LH منجر به کما و هیپوفازی و تخریب هیپوتالاموس میانی منجر به هیپرفازی می‌شود [۸،۷،۵]. بنابراین LH به نام منطقه‌ای که در تعدیل انرژی و پاداش نقش دارد (هر دو جلوه‌ای از رفتارهای انگیزشی می‌باشد) مطرح شد [۹-۱۱]. علاوه بر این نشان داده شد که حیواناتی که الکترود در LH آن‌ها کاشته شده بود، پدال را برای تحریک فشار می‌دادند که نشان می‌دهد، LH در رفتار پاداشی دخیل است [۳]. مدار عصبی و مولکول‌های مسئول برای هماهنگ کردن این رفتار تا پیش‌رفت تکنیک‌های مولکولی و کشف سیستم اورکسین و هورمون تغلیظ‌کننده ملانین ناشناخته ماند.

در تاریخ علم به ندرت اتفاق می‌افتد که یک کشف با سرعت بالا، با عبور از تحقیقات پایه وارد تحقیقات کلینیکی شود و در استراتژی تولید داروهای جدید قرار گیرد. فکر نخستین در مورد نقش هیپوتالاموس پهلوئی (Lateral hypothalamus, LH) بر پایه مشاهدات تخریب و تحریک مناطق خاص هیپوتالاموس در حیوانات آزمایش‌گاهی و انسان استوار بود [۱-۶]. وون اکونومو در ۱۹۳۰ هنگامی که روی بیماران با خواب‌آلودگی التهاب مغزی مطالعه می‌کرد، پیشنهاد داد که هیپوتالاموس پشتی (شامل LH) برای نگهداری حالات بیداری نیاز است. برخی مطالعات مطرح کردند که

۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین جفت‌شونده با پروتئین G را توصیف کردند (شکل ۱). پژوهش‌های بافت‌شناسی ثابت کرده است که نورون‌ها و فیبرهای اورکسین A در مناطق گوناگون مغزی با خصوصیات عمل‌کردی مختلف توزیع شده است. اورکسین A- انسانی با اورکسین A- موش صحرایی، موش سوری و خوک مشابه است در حالی که اورکسین B انسانی در ۲ اسید آمینه با اورکسین A- جوندگان متفاوت است [۱۴، ۱۵].



شکل ۱. نگاه اجمالی به گیرنده‌های اورکسین A جفت‌شونده با پروتئین G و عملکرد آن (پیرایش بر مراجع [۱۴، ۱۵]).

گیرنده‌های اورکسین. ساکورای و همکاران در سال ۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین A جفت‌شونده با پروتئین G را توصیف کردند. اورکسین A به‌طور مساوی به هر دو گیرنده اورکسین ۱ و ۲ متصل می‌شود. اورکسین A- از راه گیرنده ۱ سبب فعال شدن مسیر پروتئین Gq می‌شود. هر دو اورکسین A و B از راه گیرنده ۲ سبب افزایش فعالیت پروتئین‌های Gq و Gi/Go می‌شوند. اورکسین B میل ترکیبی ترجیحی برای گیرنده اورکسین ۲ نسبت به گیرنده اورکسین ۱ دارد (شکل ۱). این گیرنده‌ها در مناطق گوناگون مغزی بیان می‌شوند که با اعمال اورکسین در ارتباط است [۱۶]. مطالعات فیزیولوژیک در ۱۰ سال گذشته پیچیدگی عمل‌کردی اورکسین را در روندهای بیولوژیک زیادی از جمله تغذیه، هموستاز انرژی، سیکل‌های خواب و بیداری، اعتیاد، سیستم پاداش، استرس نشان می‌دهد.

نگاه نخستین به اورکسین از جستجو برای پپتید تنظیمی کشف شده در هیپوتالاموس شروع شد. گاتویکو همکاران در ۱۹۹۶ یک مطالعه با تکنیک Systematic subtractive hybridization را هدایت کردند که در شناسایی گونه‌های mRNA که در هسته‌های مشخص از هیپوتالاموس محدود می‌شود، نقش به‌سزائی داشت [۱۲]. در میان mRNA هایی که شناسایی شد mRNA اورکسین بود که به وسیله تکنیک In situ hybridization analyses و شناسایی و مشخص شد که به طور دوطرفه به هزاران نورون در هیپوتالاموس پشتی-پهلویی محدود می‌شود [۱۳]. د. لکا و همکاران برای نخستین بار این پپتید را بعد از کشف توسط تکنیک (Neucleotide sequencing)، هیپوکرتین (هیپوکرتین ۱ و ۲) نام نهادند و از نظر ساختاری به خانواده هورمون‌های اینکرتین (بخش دوم "کرتین") شباهت زیادی دارد. این پپتید در طی همین سال‌ها به‌طور جدا توسط گروه مطالعاتی دیگری کشف شد. ساکورایو همکاران با تکنیک فارماکولوژی معکوس این پپتید را شناسایی کردند. در این روش لیگاند با استفاده از سلول‌هایی که گیرنده‌های بی‌نام یا یتیم را بیان می‌کنند توسط تکنیک‌های مهندسی ژنتیک کشف شد [۱۴]. حدود ۱۵۰-۱۰۰ گیرنده متصل به پروتئین G در زئوم انسان وجود دارد که لیگاند مشخصی برای آن‌ها شناسایی نشده است. آن‌ها اسم این پپتید را اورکسین نامیدند. اورکسین از کلمه یونانی اورکسیس (اشتها) مشتق شده و به علت این که خوردن غذا را بعد از تزریق داخل بطنی تحریک می‌کند بدین نام تحت اورکسین A و B نامیده شد [۱۴]. سپس محققین متوجه شدند که این دو پپتید کاملاً شبیه هم هستند و امروزه در بیش‌تر متون علمی از دو کلمه اورکسین و هایپوکرتین در کنار هم استفاده می‌کنند. اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های پری‌فورنیکال، قسمت پشتی-شکمی، پهلویی و شکمی هیپوتالاس یافت می‌شوند. اورکسین A پپتیدی ۳۳ اسید آمینه و اورکسین B پپتیدی ۲۸ اسید آمینه‌ای است. هر دو از پیش‌ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری-پرواورکسین A مشتق شده‌اند. ساکورای و همکاران در سال

پری فرونتال در بیماری اسکیزوفرنی، اورکسین نقش به‌سزائی در این بیماری ایفاء کند [۱۹].

نقش اورکسین در خواب و تغذیه. از جمله مهم‌ترین عمل‌کردهای اورکسین، نقش این نوروپتید در هماهنگی و کنترل تغذیه و خواب است. سطح اورکسین تولید شده در هیپوتالاموس به صورت معکوسی با سطح گلوکز خون در ارتباط است، به گونه‌ای که افزایش تولید اورکسین در حداقل زمان ممکن باعث القاء حس گرسنگی و تحریک برای خوردن غذا شود [۲۱، ۲۲]. احتمالاً این عمل‌کرد سیستم اورکسینی از طریق فعال کردن نورون‌های تولیدکننده نوروپتید Y و سیستم هورمونی میانجی می‌شود [۲۱، ۲۲]. سیگنالینگ اورکسینیک جزء کلیدی در القاء شرایط خواب و بیداری در پستانداران است، به عبارتی دیگر اورکسین‌بیدار ماندن حیوانات را در هنگامی که گرسنه هستند، کنترل می‌کند و کاهش آن باعث به خواب رفتن حیوانات در هنگام سیری می‌شود. این نقش سیگنالینگ اورکسین در خواب و بیداری باعث القاء نوعی روند و حس فیزیولوژیک خوب در حیوانات می‌شود که در هنگامی که گرسنه هستند، خوابند و جهت به‌دست آوردن غذا تلاش کنند. مطالعات نشان داد هاند که آگونیست‌های رسپتور نوع ۲ اورکسینی با قابلیت عبور از سد خونی-مغزی باعث تحریک و بیدار ماندن حیوانات می‌شوند و به نظر می‌رسد که این آگونیست‌ها جهت درمان ناکولپسی (خواب‌آلودگی) مفید باشند [۲۱، ۲۳]. در سال ۲۰۰۴ میدا و همکارانش نشان دادند که تزریق داخل جمجمه‌ای اورکسین در جوندگان با نقص سیستم اورکسینی باعث افزایش قابل توجهی در مدت زمان بیدار ماندن حیوان می‌شود، در حالی که به عکس این مطلب مشخص شده است که تزریق آنتاگونیست‌های رسپتور اورکسینی برای درمان بی‌خوابی می‌تواند مفید باشند [۲۴].

تزیق آنتاگونیست اورکسین از این کاهش رفتارهای درد به دنبال محرومیت غذایی حاد جلوگیری کرد [۲۵].

نقش اورکسین در اعتیاد و رفتارهای پاتولوژیک. برخی نواحی مغز از جمله اینسولا به عنوان مناطقی از مغز شناخته شده‌اند که نقش به‌سزائی در رفتارهای پاداشی و هوسی دارند

شواهد مشخصی مبنی بر دخالت نقص سیگنالینگ اورکسین در دیابت و چاقی القاء شده توسط رژیم غذایی، خواب‌آلودگی، اختلالات اضطرابی، اعتیاد دارویی و بیماری آلزایمر وجود دارد.

نقش اورکسین در فعالیت سیستم هوشیاری و توجه. هسته‌های داخل تیغه‌ایو میانی تالاموس قسمتی از سیستم هوشیارکننده صعودی (AAS) هستند. مطالعات تصویربرداری عمل‌کردی نشان داده‌اند که فعالیت این هسته‌های تالاموسی منجر به سطح بالائی از سیستم هوشیاری و توجه می‌شود [۱۷، ۱۸]. تخریب هسته‌های میانی - داخل تیغه‌ای تالاموس مشابه آنچه که در تخریب ناحیه کورتکس فرونتال وجود دارد، مشخص شده است که باعث اختلال توجه، هوشیاری و فعالیت‌های عمل‌کردی می‌شود و این نقص‌ها ارتباط ویژه‌ای را بین هسته‌های تالاموسی و کورتکس فرونتال ثابت می‌کند. نورون‌های آزادکننده اورکسین در هیپوتالاموس جانی به نواحی زیادی از مغز که در سیستم هوشیاری و توجه نقش دارند از جمله کورتکس پری فرونتال و تالاموس منتهی می‌شوند. به‌خصوص در تالاموس ارسال اصلی فیبرهای اورکسینرژیک به هسته‌های داخل تیغه‌ای و میانی تالاموس می‌باشد. نورون‌های هیپوکرتینی علاوه بر ارسال‌های مستقیم به تالاموس، از طریق عصب‌دهی بسیاری از نورون‌های ساقه مغز به صورت غیر مستقیم نیز نهایتاً به کورتکس پری فرونتال و تالاموس منتهی می‌شوند. بنابراین نورون‌های اورکسینرژیک چه به صورت مستقیم و چه غیر مستقیم به نورون‌های تالاموسی درگیر در سیستم هوشیاری و توجه استتاله می‌فرستد [۱۹، ۲۰]. پاسخ‌های هیپوکرتینی به عنوان مارکری از ورودی‌های سیناپسی به کورتکس پری فرونتال هستند، به گونه‌ای که آتروفی دندریت‌های راسی و سیناپس‌های تحریکی ممکن است در نقص‌های شناختی و سندرم‌های عدم توجه همراه با استرس در بیماری اسکیزوفرنی نقش داشته باشد [۱۹]. به نظر می‌رسد با توجه به شواهد موجود مبنی بر کاهش ارتباطات بین هسته‌های میانی تالاموس و کورتکس

نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه VTA به صورت معنی‌داری به ورودی‌های اورکسینرژیک وابسته است. آن‌ها نشان دادند که آنتاگونیست رسپتور نوع ۱ اورکسینی (SB) در صورتی که هم‌زمان با کوکائین تجویز شود، باعث بلوک LTP وابسته به گلوتامات در نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه مغز میانی می‌شود [۳۳]. مطالعات نشان داده‌اند که ترک اعتیاد به مواد نیز می‌تواند سیستم اورکسینرژیک را تغییر دهد و اختلال در سیگنالینگ اورکسین ایجاد کند. در مطالعه‌ای در ارتباط سیستم اورکسینی و سوء مصرف مواد، جورج اسگو و همکارانش (۲۰۰۳) نشان دادند که سیستم اورکسینرژیک در سندرم ترک مرفین نقش به‌سزائی دارد [۳۴]. سندرم ترک مرفین به هم‌راه تزریق نالوکسان یا نالتروکسان منجر به افزایش فعالیت و بیان FOS در نورون‌های اورکسینرژیک می‌شود. افزایش فعالیت نورون‌های اورکسینرژیک در پاسخ به قطع داروهای اوبیوئیدی ایجاد می‌شود و مختص به سیستم اوبیوئیدی است به طوری که در سندرم قطع مصرف مزمن کوکائین، تغییری در فعالیت این دسته نورون‌های اورکسینرژیک مشاهده نمی‌شود [۳۵].

نقش اورکسین در استرس و محور HPA. شمار زیادی از سیستم‌های نوروترانسمیتر مرکزی از جمله کاتهکولامین‌ها و فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپینی در استرس نقش دارند. مطالعات اخیر نقش قوی از اورکسین در رفتار و فیزیولوژی استرس مطرح کرده‌اند. اورکسین باعث تولیدیک‌سری عمل‌کردهای فیزیولوژیک وابسته به استرس می‌شود [۳۶]. به عنوان مثال مشخص شده است که اورکسین باعث فعال کردن نورون‌های پیش‌عقد‌های (پری‌گانگلیونیک) سمپاتیکی، نورون‌های دسته هسته منزوی و هسته‌های اتونومیک در مغز که همه مرتبط با رفتارهای استرسی هستند، می‌شود [۳۷].

تزریق اورکسین به‌داخل هسته دسته منزوی (NTS) باعث افزایش فشارخون و بروز رفتارهای استرسی می‌شود [۳۸]. در حالی که از بین بردن ژن اورکسین در موش‌ها باعث کاهش رفتارهای استرسی و کاهش پاسخ‌های قلبی-عروقی از جمله کاهش فشار شریانی می‌شود [۳۸]. اورکسین ممکن است به عنوانیک تعدیل‌کننده سیستم اتونوم و پاسخ‌های قلبی-عروقی

[۲۳]. آسیب به این نواحی مغز منجر به افزایش انگیزه معتادین به ادامه رفتار اعتیادگونه آن‌ها می‌شود [۲۶]. ناحیه اینسولا مشخص شده است که در رفتار پاداشی و اعتیاد به مرفین، الکل و کوکائین نقش دارد [۲۷]. نورون‌های تولیدکننده اورکسین به صورت مترام ناحیه اینسولا را عصب‌دهی می‌کنند و مشخص شده است که اورکسینیک نقش کلیدی در رفتارهای مربوط به این ناحیه بازی می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده است که تجویز آنتاگونیست‌های انتخابی رسپتور نوع ۱ اورکسینی (SB334867) به صورت معنی‌داری مصرف خودبه‌خودی نیکوتین را در حیوانات کاهش می‌دهد [۲۸، ۲۷]. مطالعات پایه در جوندگان قویاً پیشنهاد می‌کنند که استفاده از آنتاگونیست‌های اختصاصی رسپتور نوع ۱ اورکسینی ممکن است داروهای موثری جهت ترک اعتیاد باشند [۲۷]. اخیراً برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین سیکل خواب و بیداری و بیماری آلزایمر ارتباط وجود دارد، به‌خصوص مشخص شده است که تجمع بتا‌آمیلوئید به عنوان یک مارکر مطرح در بیماری آلزایمر با بی‌خوابی شبانه مرتبط است [۲۹، ۲۷]. ارمی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که استفاده از آنتاگونیست OXR1 باعث کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین می‌شود و باعث تاخیر در توسعه تحمل به مرفین می‌شود. این گروه عنوان کردند که غیر فعال شدن OXR1 ممکن است در جلوگیری از توسعه به تحمل و وابستگی به مرفین نقش ایفا کند [۳۰].

نقش اورکسین در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد. هاریس و همکاران در سال ۲۰۰۵ برای اولین بار نشان دادند که اورکسین مترشح از هیپوتالاموس جانبیک نقش حیاتی در سیستم پاداش و سوء مصرف مواد بازی می‌کند [۳۱]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اورکسین تعامل (اینترکشن) معنی‌داری با عمل‌کرد نورون‌های گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک در ناحیه VTA دارد که این ارتباط نقش مهمی را برای اورکسین در رفتار مربوط به سوء مصرف دارو و مواد اعتیادآور متصور می‌شود [۳۲]. بورگلد و همکارانش (۲۰۰۶) ثابت کردند که پلاستیسیته القاء‌شده ناشی از کوکائین در

اورکسین ناشی از استپاله‌هایی باشد که از هیپوتالاموس پستی به نخاع و دیگر مناطق مغزی منشعب می‌شوند [۵۶،۵۵] یا این‌که در هیپوتالاموس پستی نورون‌های غیر اورکسینرژیک فعال شوند و به دنبال آن نورون‌های اورکسینرژیک در هیپوتالاموس پهلویی فعال شوند. به هر حال هیچ پژوهشی در مورد نقش مناطق فوق نخاعی به عنوان واسط اثر بی‌دردی اورکسین انجام نشده است. اطلاعات این پژوهش نشان می‌دهد که اورکسین A یک پپتید ضد درد موثر و قوی در موش صحرایی است که هم‌راستا با وجود استپاله‌ها و واکنش ایمینو هیستوشیمی اورکسین A در هسته‌های مغزی درگیر در تعدیل درد می‌باشد [۵۷،۲۰-۶۱]، و بر وجود یک راه مهارتی درد جدید از LH به ساقه مغز تاکید دارد که می‌تواند در زمان درد التهابی فعال شود. این هم‌راستا با انشعابات سلول‌های سروتونرژیک به شاخ پستی نخاع می‌باشد که از اجزاء مهم مدار نورونی ضد درد به حساب می‌آید. اهمیت فیزیولوژیکی این مسیر پایین‌رو در تعدیل درد با پژوهش‌های قبلی نشان داده‌است که اثرات بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها، حشیش، آگونیست‌های گیرنده نیکوتین و نوروتنسنین از طریق تحریک نورون‌های سروتونرژیک که به نخاع فرستاده می‌شود، وساطت می‌شود.

اورکسین و ایجاد موقعیت جدید در درمان بیماری‌ها. همان‌طور که اشاره شد اورکسین به سرعت وارد تحقیقات کلینیکی شد و در استراتژی تولید داروهای جدید قرار گرفته است. اورکسین برای بیداری نرمال لازم است و از دست دادن نورون اورکسینرژیک سبب ایجاد خواب در انسان و جوندگان می‌شود، که این موضوع، مدارک قابل توجهی در توسعه آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین به عنوان یک درمان جدید برای درمان بی‌خوابی به وجود آورد. آنتاگونیست اورکسین، به‌ویژه بلوکر گیرنده ۲ و یا هر دو گیرنده اورکسین، به وضوح سبب خواب در حیوانات می‌شود و نتایج بالینی دل‌گرم‌کننده‌ای ارائه شده است [۶۲].

در استرس عمل کند. تجویز اورکسین باعث افزایش پاسخ‌های اتونومیک هم‌راه با استرس از جمله افزایش فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، مصرف اکسیژن و حرارت بدن می‌شود [۳۹-۴۲]. اورکسین از طریق افزایش فعالیت نورون‌های آزادکننده فاکتور کورتیکوتروپین باعث افزایش فعالیت محور HPA به عنوان مهم‌ترین محور در سیستم استرس می‌شود [۴۳]. در حالی‌که مشخص شده است تجویز آنتاگونیست رسپتورهای اورکسینی میزان ACTH افزایش یافته در اثر استرس را کاهش می‌دهد [۴۴]. از طرف دیگر، اورکسین نقش خود را در سیستم استرس با افزایش فعالیت نورون‌های کاتهکولامینرژیک به‌خصوص نورون‌های لوکوس سولتوس شبیه آن‌چه در استرس اتفاق می‌افتد، نشان می‌دهد [۴۵،۴۶]. صوفی‌آبادی و همکاران (۲۰۱۱) و حیدری و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که اعمال استرس حاد موجب بی‌دردی می‌شود و اورکسینی می‌تواند در بی‌دردی ناشی از استرس نقش داشته باشد [۴۸،۴۷].

اورکسین و پردازش درد. تا به حال مطالعات زیادی اثرات بی‌دردی اورکسین را به دنبال تزریق سیستمیک نشان داده‌اند: در اولین مطالعه Bingham و همکاران (۲۰۰۱) گزارش کردند که تزریق اورکسین -A زمانی که به صورت داخل وریدی تزریق شود سبب بی‌دردی در مدل‌های درد صفحه داغ در ۵۰°C و پردردی القاء شده توسط کارگینین در موش صحرایی می‌شود و این اثر توسط فعال شدن گیرنده اورکسین محیطی انجام می‌شود [۴۹]. در یک مطالعه جامع دیگر توسط مبارکه و همکاران، تزریق داخل بطنی اورکسین -A در موش سوری، اثرات ضد درد در همه انواع مدل‌های درد شامل: درد گرمایی (صفحه داغ - کشیدن پا و کشیدن دم)، مکانیکی (فشار دم)، شیمیایی (فرمالین و کاپسایسین) و کشش شکم نشان داد. ولی زمانی که اورکسین -A به صورت زیرجلدی تزریق شد، اثری نداشت [۵۱،۵۰]. تزریق اورکسین -A به درون ماده خاکستری دور قنات مغزی و هسته پارژینگاتوسلولاریس سبب کاهش رفتارهای درد ناشی از آزمون فرمالین و صفحه داغ می‌شود [۵۵-۵۲]. ممکن است بی‌دردی القاء شده با

interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci* 1998; 18: 8979-8989.

[19] Lambe EK, Liu RJ, Aghajanian GK. Schizophrenia, hypocretin (orexin), and the thalamocortical activating system. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1284-1290.

[20] Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.

[21] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.

[22] Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett* 1999; 264: 101-104.

[23] Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003; 38: 701-713.

[24] Mieda M, Willie JT, Hara J, Sinton CM, Sakurai T, Yanagisawa M. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4649-4654.

[25] Ghasemi E, Salehi B, Nakhost H, Sofiabdi M, Erami E, Azhdari Zarmehri H. Effect of orexin receptor-1 antagonist in acute food deprivation on formalin test. *J Qazvin Univ Med Sci* 2013; 17: 26-34. (Persian).

[26] Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007; 315: 531-534.

[27] Kodadek T, Cai D. Chemistry and biology of orexin signaling. *Mol Biosyst* 2010; 6:1366-1375.

[28] Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19480-19485.

[29] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009; 326: 1005-1007.

[30] Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, Ghasemi-Dashkhasan E, Semnani S, Haghparast A. Blockade of orexin receptor 1 attenuates the development of morphine tolerance and physical dependence in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 103: 212-219.

[31] Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005; 437: 556-559.

[32] Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56: 112-121.

[33] Borgland SL, Taha SA, Sarti F, Fields HL, Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. *Neuron* 2006; 49: 589-601.

[34] Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, et al. Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. *J Neurosci* 2003; 23: 3106-3111.

[35] Zhou Y, Cui CL, Schlussman SD, Choi JC, Ho A, Han JS, Kreek MJ. Effects of cocaine place conditioning, chronic escalating-dose "binge" pattern cocaine administration and acute withdrawal on orexin/hypocretin and preprodynorphin gene expressions in lateral hypothalamus of Fischer and Sprague-Dawley rats. *Neuroscience* 2008; 153: 1225-1234.

[36] Berridge CW, Espana RA, Vittoz NM. Hypocretin/orexin in arousal and stress. *Brain Res* 2010; 1314:91-102.

[37] van den Top M, Nolan MF, Lee K, Richardson PJ, Buijs RM, Davies CH, Spanswick D. Orexins induce increased excitability and synchronisation of rat sympathetic preganglionic neurones. *J Physiol* 2003; 549: 809-821.

[38] Smith PM, Connolly BC, Ferguson AV. Microinjection of orexin into the rat nucleus tractus solitarius causes increases in blood pressure. *Brain Res* 2002; 950: 261-267.

## تشکر و قدردانی

این مقاله توسط صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوریان

کشور (Iran National Science Foundation,INSF) حمایت

شده است که نویسندگان مقاله کمال تشکر و امتنان را دارند.

## منابع

[1] Wirth KE. [Food intake of rats after removal and electrical stimulation of the hypothalamus]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1961; 272: 602-611.

[2] Yasukochi G. Emotional responses elicited by electrical stimulation of the hypothalamus in cat. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1960; 14: 260-267.

[3] Wyrwicka W, Dobrzeczka C, Tarnecki R. On the instrumental conditioned reaction evoked by electrical stimulation of the hypothalamus. *Science* 1959; 130: 336-337.

[4] Nand BK, Dua S. Blood sugar changes induced by electrical stimulation of the hypothalamus in cat. *Indian J Med Res* 1955; 43: 123-127.

[5] Delgado JM, Nand BK. Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *Am J Physiol* 1953; 172:162-168.

[6] Kosenko AF. [The effect of electrical stimulation of the hypothalamus on gastric secretion]. *Biull Eksp Biol Med* 1963; 56:21-24.

[7] Wirth KE. [Food intake of rats after removal and electrical stimulation of the hypothalamus]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1961; 272: 602-611.

[8] Nand BK, Dua S. Feeding responses induced by electrical stimulation of the hypothalamus in cat. *Indian J Med Res* 1955; 43: 113-122.

[9] Evartau EE, Patkina NA. [Motivational components and self stimulation in behavioral reactions induced by electrical stimulation of the cat hypothalamus]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 1974; 24: 529-535.

[10] Zvartau EE, Patkina NA. [Motivational properties of stimulation of the cat hypothalamus]. *Biull Eksp Biol Med* 1973; 75: 13-16.

[11] Fonberg E. The motivational role of the hypothalamus in animal behaviour. *Acta Biol Exp (Warsz)* 1967; 27: 303-318.

[12] Gautvik KM, de LL, Gautvik VT, Danielson PE, Tranque P, Dopazo A, et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8733-8738.

[13] Olstad OK, Gautvik VT, Reppe S, Rian E, Jemtland R, Ohlsson C, et al. Molecular heterogeneity in human osteosarcoma demonstrated by enriched mRNAs isolated by directional tag PCR subtraction cloning. *Anticancer Res* 2003; 23: 2201-2216.

[14] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.

[15] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 322-327.

[16] Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827: 243-260.

[17] Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996; 271: 512-515.

[18] Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. A specific role for the thalamus in mediating the

- intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides* 2005; 26: 767-777.
- [52] Azhdari Zarmehri H, Semnani S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. *Physiol Pharmacol* 2008; 12: 188-193. (Persian).
- [53] Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaili MH, Semnani S. Intra-paragigantocellularis lateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. *Brain Res* 2012; 1478:16-23.
- [54] Azhdari-Zarmehri H, Semnani S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, Rohampour K. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. *J Pain* 2011; 12: 280-287.
- [55] Sadeghi S, Raeisi Z, Azhdari-Zarmehri H, Haghparast A. Involvement of orexin-1 receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in antinociception induced by lateral hypothalamus stimulation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 105: 193-198.
- [56] Azhdari-Zarmehri H, Reisi Z, Vaziri A, Haghparast A, Shaigani P, Haghparast A. Involvement of orexin-2 receptors in the ventral tegmental area and nucleus accumbens in the antinociception induced by the lateral hypothalamus stimulation in rats. *Peptides* 2013; 47:94-98.
- [57] Ciriello J, de Oliveira CV. Cardiac effects of hypocretin-1 in nucleus ambiguus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R1611-1620.
- [58] Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 2000; 288: 87-90.
- [59] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998; 438: 71-75.
- [60] van den Pol AN. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19: 3171-3182.
- [61] Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827: 243-260.
- [62] Gotter AL, Roecker AJ, Hargreaves R, Coleman PJ, Winrow CJ, Renger JJ. Orexin receptors as therapeutic drug targets. *Prog Brain Res* 2012; 198:163-188.
- [39] Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I, et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R581-R593.
- [40] Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, Sakata T. Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(5): 468-76.
- [41] Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res* 1999; 831:248-253.
- [42] Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 241-245.
- [43] Jaszberenyi M, Bujdoso E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1174-1178.
- [44] Samson WK, Bagley SL, Ferguson AV, White MM. Hypocretin/orexin type 1 receptor in brain: role in cardiovascular control and the neuroendocrine response to immobilization stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R382-R387.
- [45] Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:10911-10916.
- [46] Ivanov A, Aston-Jones G. Hypocretin/orexin depolarizes and decreases potassium conductance in locus coeruleus neurons. *Neuroreport* 2000; 11: 1755-1758.
- [47] Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assessment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. *Physiol Pharmacol* 2011; 12: 188-193. (Persian).
- [48] Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 103: 299-307.
- [49] Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. *Pain* 2001; 92: 81-90.
- [50] Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly administered orexin A in histamine H1 or H2 receptor gene knockout mice. *Pain* 2005; 118: 254-262.
- [51] Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, Yanai K. Enhanced antinociception by

## Rewive Article

# Orexin (hypocretin): A multi-functional hypothalamic peptide

Mohammad Shabani (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammad Mohammad-Zadeh(Ph.D)<sup>2</sup>, Hassan Azhdari-Zarmehri (Ph.D)<sup>\*3</sup>

1- *Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

2- *Department of Physiology & Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of medical Sciences, Sabzevar, Iran*

3- *Department of Basic sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran*

(Received: 18 Dec 2012; Accepted: 16 Dec 2013)

Hypocretins/orexins are novel hypothalamic neuropeptides involved in various hypothalamic mechanisms, such as energy homeostasis and neuroendocrine function. Orexins A (33 amino acids) and B (28 amino acids) are derived from a single pre-pro-orexin polypeptide. Physiological studies over the last ten years have implicated orexin signaling plays a central role in a variety of important biological processes. There is a clear evidence for defects in orexin signaling being involved in obesity and diabetes, narcolepsy, panic anxiety disorder and drug addiction. Therefore, this system may be a potentially important therapeutic target for treatment of sleep disorder, obesity, emotional stress, and addiction. In addition, it has been well known that orexin-A elicits analgesia. Thus, there is a considerable interest in the drug industry in the development of potent compounds for the manipulation of orexin signaling. Therefore, This a review about recent progress in understanding orexin system.

**Keywords:** Orexin (hypocretin), Hypothalamic peptide, Reward system, Obesity, Sleep disorder, Addiction

---

\* Corresponding author: Fax: +98 281 3324971; Tel +98 9124801826  
hasan.azhdari@gmail.com

## How to cite this article:

Shabani M, Mohammad-Zadeh M, Azhdari-Zarmehri H. Orexin (hypocretin): A multi-functional hypothalamic peptide. koomesh. 2014; 15 (3) :275-281

URL [http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a\\_code=A-10-1570-2&slc\\_lang=fa&sid=1](http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-1570-2&slc_lang=fa&sid=1)