

## مقاله مروری

## بررسی نقش عملکرد اورکسین در پاسخ استرس

محمود اله دادی سلمانی\*، معصومه صرفی

دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

پذیرش: ۲ بهمن ۱۴۰۰

دریافت: ۵ دی ۱۴۰۰

## چکیده

اورکسین یا هیپوکرتین نوروپپتیدی است که در نورون‌های هیپوتالاموس جانبی تولید می‌شود. این نورون‌ها انشعابات خود را به سرتاسر مغز ارسال می‌کنند و در هر منطقه با توجه به فعالیت اصلی ناحیه، نقش تعدیل‌کنندگی اعمال می‌کنند. دو نقش اولیه کشف شده اورکسین شامل دخالت در فرایندهای خواب و رفتار غذا خوردن است. یکی از نقش‌های مهم اورکسین، تنظیم سیستم‌های زیست-عصب شناختی مرتبط با پاسخ استرسی است. پایانه نورون‌های اورکسینی و گیرنده‌های آن در نواحی مختلف مغزی مرتبط با حافظه از جمله هیپوکامپ قرار گرفته‌اند. استرس به‌عنوان یک چالش همئوستاتیک منجر به بدعملکردی فرایندهای یادگیری و حافظه می‌شود. اورکسین در بروز علائم رفتاری و فیزیولوژیک استرس با تشدید فعالیت هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و افزایش ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین اثر می‌گذارد که آن هم به نوبه خود عملکرد نورون‌های اورکسینی را تقویت می‌کند. این فعالسازی دوطرفه، نوعی مکانیسم بازخورد مثبت و شکلی از حافظه استرسی را در مدار خود بوجود می‌آورد. مطالعات بیشتر برای فهم بهتر عملکرد اورکسین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی ضروری است و این یافته‌ها می‌تواند کمک ارزشمندی برای درمان بیماری‌ها به‌عنوان مثال بیماری‌های اضطرابی باشد. در این مقاله به مرور یافته‌های مطالعات اخیر در رابطه با اورکسین و نقش آن در سیستم استرس می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: استرس، اورکسین، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، مناطق مغزی

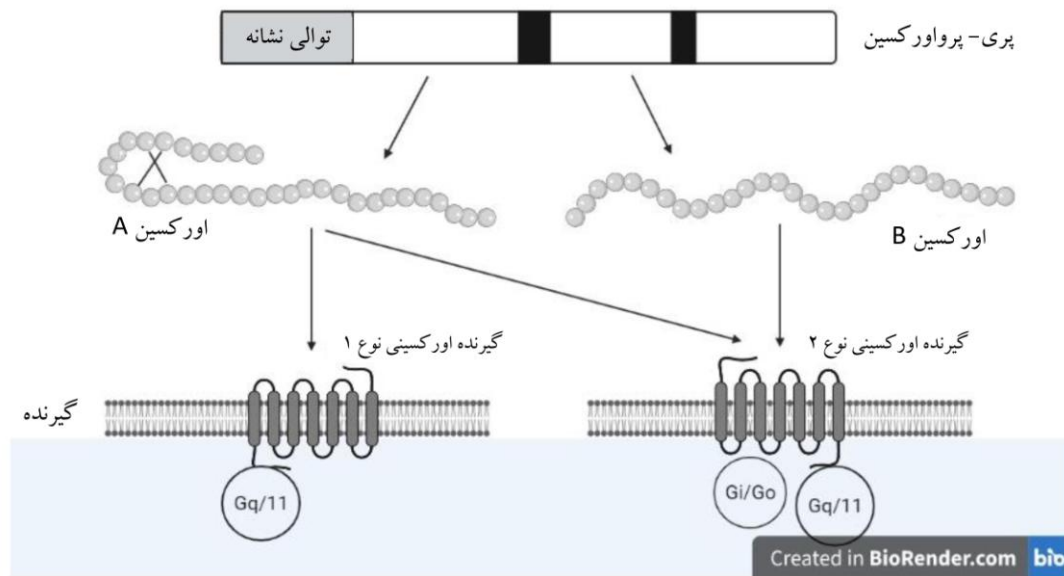
## مقدمه

## اورکسین

میانی<sup>۶</sup> و ناحیه پری فورنیکال<sup>۷</sup> قرار داشته و جمعیت اندکی (۷۰۰۰۰ در انسان و ۳۰۰۰ در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی) دارند [۲]. پپتید پری-پرو-اورکسین تحت اثر آنزیم پروکانورتاز-<sup>۱</sup> به دو پپتید؛ اورکسین A (پپتید ۳۳ آمینواسیدی با وزن ۳۵۶۲ دالتون) و اورکسین B (پپتید ۲۸ آمینواسیدی با وزن ۲۹۳۷ دالتون) شکسته می‌شود [۳]. اثرگذاری اورکسین‌ها از طریق دو نوع گیرنده متصل به پروتئین G، شامل گیرنده اورکسینی نوع ۱<sup>۸</sup> و گیرنده ی اورکسینی نوع ۲<sup>۹</sup> می‌باشد [۳]. گیرنده اورکسینی نوع ۱، به پروتئین‌های متصل‌شونده به پروتئین G از خانواده Gq/11 متصل است و قادر است

نوروپپتیدهای اورکسین A و اورکسین B که به‌عنوان هیپوکرتین A و هیپوکرتین B نیز شناخته می‌شوند، از یک پیش‌ساز پلی پپتیدی ۱۳۱ اسیدآمینوای به نام پری-پرو-اورکسین<sup>۱</sup> ساخته می‌شوند [۱]. ژن این پپتید در انسان بر روی کروموزوم ۱۷، در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی<sup>۲</sup> بر کروموزوم ۱۰ و در موش کوچک آزمایشگاهی<sup>۳</sup> بر کروموزوم ۱۱ واقع است. نورون‌های تولیدکننده اورکسین در طی تکامل حفظ<sup>۴</sup> شده‌اند (از ماهی‌ها تا پستانداران) و در حیوانات مختلف به‌طور عمده در نواحی هیپوتالاموس جانبی<sup>۵</sup>، هیپوتالاموس پشتی-

<sup>6</sup> DorsoMedial hypothalamus<sup>7</sup> Perifornical area<sup>8</sup> ProConvertase<sup>9</sup> Orexin receptor type 1<sup>10</sup> Orexin receptor type 2<sup>1</sup> Prepro-orexin<sup>2</sup> Rat<sup>3</sup> Mouse<sup>4</sup> Conserved<sup>5</sup> Lateral hypothalamic area



**شکل ۱-** نحوه تولید و اثرگذاری اورکسین. اورکسین به دنبال تجزیه پپتیدی پری-پرواورکسین به دو پپتید اورکسین A و اورکسین B تبدیل می‌شود. اورکسین A بر هر دو گیرنده اورکسینی نوع ۱ و اورکسینی نوع ۲ به طور مساوی اثر می‌کند و اورکسین B منحصراً از طریق گیرنده اورکسینی نوع ۲ عمل می‌کند. گیرنده اورکسینی نوع ۱ از طریق پروتئین Gq/11 و گیرنده اورکسینی نوع ۲ از طریق پروتئین Gi/o و Gq/11 عمل می‌کند.

### استرس

در مورد ماهیت استرس بحث‌های فراوانی مطرح بوده است. والتر کانن<sup>۱۵</sup> استرس را واکنش اضطراری یا پاسخ ستیز-گریز<sup>۱۶</sup> می‌نامد. در حالی که هانس سلیه<sup>۱۷</sup>، استرس را در سه سطح واکنش هشدار<sup>۱۸</sup>، مرحله مقاومت بدن<sup>۱۹</sup> و تحلیل رفتگی<sup>۲۰</sup> تعریف می‌کند. طبق تعریف جدید، استرس یک محرک فیزیولوژیک و/یا روانی است که تعادل همئوستاتیک<sup>۲۱</sup> موجود زنده را برهم می‌زند. البته هیچکدام از تعاریف فوق به ماهیت استرس نمی‌پردازد و در عوض به واکنش سیستم‌های بدنی به استرس توجه دارند. به نظر می‌رسد استرس نوعی تغییر فیزیکی منجر به ورودی حسی شدید یا مدت‌دار و یا تصور خودآگاه یا ناخودآگاه آن‌ها می‌باشد که نهایتاً توسط قشر مغز (مانند قشر پری فرونتال<sup>۲۲</sup> به عنوان بخش خودآگاه و تفکر)، هیپوکامپ<sup>۲۳</sup> (بخش یادگیری و حافظه حادثه استرسی) و

در صورت فعال شدن، فسفولیپاز C را فعال نموده و تولید فسفاتیدیل اینوزیتول را افزایش دهد. گیرنده اورکسینی نوع ۲ نیز به گیرنده متصل به پروتئین G از خانواده G و Gq/11 در سلول‌های عصبی متصل است [۴] (شکل ۱). نورون‌های اورکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی واقع شده‌اند و انشعابات خود را به طور گسترده به سرتاسر مغز به استثنای مخچه ارسال می‌کنند [۵-۷]. این توزیع آناتومیک گسترده می‌تواند توجیه کننده فعالیت و تاثیرگذاری نورون‌های اورکسین در عملکردهای مختلف مغزی باشد. نورون‌های اورکسینی ارتباطات متراکمی با هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس<sup>۱۱</sup>، هسته رافه<sup>۱۲</sup>، هسته توبرومامیلاری<sup>۱۳</sup> و به طور ویژه LC<sup>۱۴</sup> دارند [۸]. مطابق با انشعابات گسترده نورون‌های اورکسینی، mRNA گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و اورکسینی نوع ۲ نیز به طور گسترده در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شوند [۹]. در نتیجه، اورکسین دارای عملکردهای متعدد از جمله در رفتار غذا خوردن، کنترل درد، خواب و بیداری، پاداش و انگیزش، همچنین در یادگیری و حافظه، بیماری صرع، استرس و مرگ سلولی می‌باشد [۱۰].

<sup>15</sup> Walter canon

<sup>16</sup> Fight-flight

<sup>17</sup> Hans selye

<sup>18</sup> Alarm reaction

<sup>19</sup> Resistance

<sup>20</sup> Exhaustion

<sup>21</sup> Homeostatic

<sup>22</sup> Prefrontal cortex

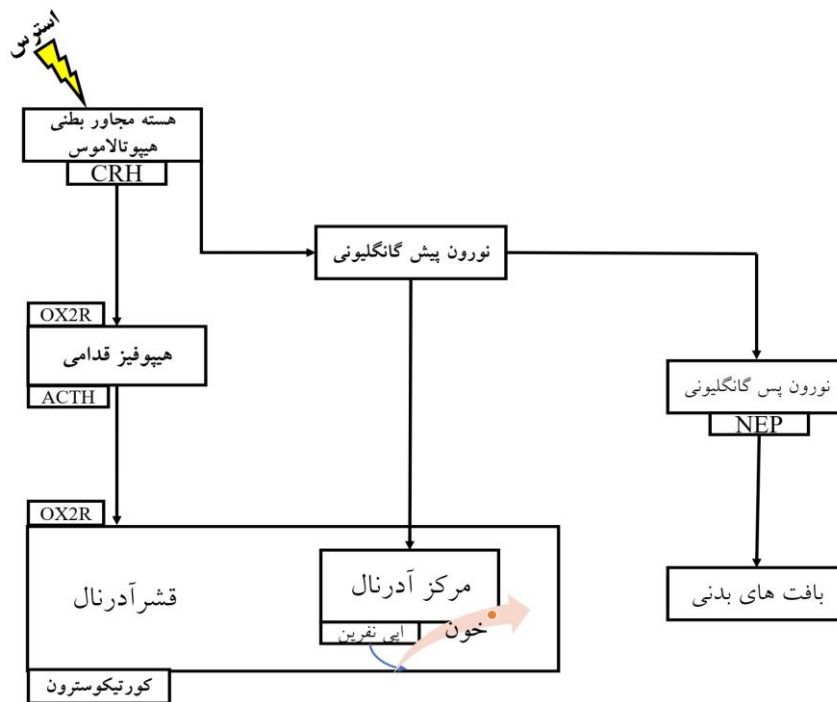
<sup>23</sup> Hippocampus

<sup>11</sup> Paraventricular nucleus

<sup>12</sup> Raphe nucleus

<sup>13</sup> Tuberoammillary nucleus

<sup>14</sup> Locus coeruleus



**شکل ۲-** مسیرهای پاسخدهی بدن به استرس. سریعترین مسیر پاسخ استرس مسیر خروجی سمپاتیک است که از طریق مسیر پیش گانگلیونی باعث ترشح نوراپی نفرین از انتهای نورون‌های پس گانگلیونی و مسیر کندتر با ترشح اپی نفرین از مرکز آدرنال اتفاق می‌افتد. مسیر کند پاسخ به استرس از طریق مسیر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال با تولید هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین در هیپوفیز قدامی و کورتیزول یا کورتیکوسترون در قشر غده آدرنال است که به شکل‌گیری پاسخ استرسی کمک می‌کند. CRH: هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، ACTH: هورمون آدرنوکورتیکوتروپین، NEP: نوراپی نفرین، OX2R: گیرنده اورکسینی نوع ۲.

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (از جمله کورتیکوسترون<sup>۲۹</sup> در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی [۱۳] و کورتیزول<sup>۳۰</sup> در انسان) می‌گردد [۱۴] (شکل ۲). سرعت واکنش این دو سیستم به‌گونه‌ای است که سیستم عصبی اتونوم بلافاصله پاسخ می‌دهد و غلظت پلاسمایی گلوکوکورتیکوئیدها حداکثر ده دقیقه پس از آغاز استرس به بیشترین مقدار خود می‌رسد [۱۵]. سیستم عصبی اتونوم عمدتاً تغییرات سریع در واکنشگری سیستم‌های بدنی اعمال می‌کند، درحالی‌که کورتیزول تغییرات آهسته‌تر را مدیریت می‌نماید. علاوه‌براین دو مسیر واکنشی، مسیر اورکسینی که به‌عنوان مسیر تاثیرگذار در فرایند خواب و بیداری شناخته می‌شده است، توسط هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین از یک طرف و آمیگدال از طرف دیگر فعال می‌گردد و از طریق انشعابات متعدد این سیستم در سراسر مغز، استرس بر بخش‌های مختلف مغز و نخاع و حتی بدن اثرگذاری می‌نماید [۱۶].

آمیگدال<sup>۲۴</sup> (بخش هیجانی حادثه استرسی) دریافت می‌گردد و خروجی این سیستم‌ها می‌تواند، به‌دنبال چالش اولیه، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال<sup>۲۵</sup> و سیستم عصبی اتونوم<sup>۲۶</sup> به‌عنوان سیستم‌های اولیه برای واکنش به استرس، حفظ هومئوستاز و بازگرداندن هومئوستاز به شرایط اولیه فعال نمایند [۱۱]. سیستم عصبی اتونوم از طریق اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک، تغییرات سریعی را در پاسخ به استرس در حالات فیزیولوژیکی ایجاد می‌کند [۱۲]. فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به‌دنبال استرس باعث فعال شدن نورون‌های هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و رهایش هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین<sup>۲۷</sup> می‌گردد که در ادامه منجر به رهایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپین<sup>۲۸</sup> از هیپوفیز قدامی می‌شود و نهایتاً باعث ساخت و رهایش

<sup>24</sup> Amygdala

<sup>25</sup> Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

<sup>26</sup> Autonomic nervous system

<sup>27</sup> Corticotropin-releasing hormone

<sup>28</sup> Adreno corticotropic hormone

<sup>29</sup> Corticosterone

<sup>30</sup> Cortisol

## استرس، هیپوتالاموس جانبی و اورکسین

هیپوتالاموس جانبی یک مکان برای یکپارچه‌سازی پاسخ‌های درون‌ریز و نباتی و یک تنظیم‌کننده ضروری عملکرد هیپوفیز و تعادل هومئوستاتیک است، که به واسطه ارتباط عملکردی با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، پاسخ استرس را تنظیم می‌کند [۱۷]. همچنین تعادل بدن را در چندین سطح شامل متابولیک، ایمنی و درون‌ریز حفظ می‌کند. مشاهدات متعدد از نقش اورکسین به‌عنوان تعدیل‌کننده پاسخ استرس حمایت می‌کند [۱۸]. در طی استرس، فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به‌وسیله هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (که در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس ساخته می‌شود) آغاز می‌گردد. تحریک سلول‌های کورتیکوتروف هیپوفیز به‌وسیله هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، نهایتاً منجر به ره‌ایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپین می‌شود که در ادامه باعث تحریک آزادشدن گلوکوکورتیکوئیدها<sup>۳۱</sup> از غده آدرنال می‌گردد [۱۳].

مطالعات میکروسکوپ الکترونی نشان داده است که پایانه‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین با نورون‌های تولیدکننده اورکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی مرتبط می‌باشند [۱۹] (شکل ۳). شواهد نشان داده است که تخریب ناحیه هیپوتالاموس جانبی یک نقش بالقوه در استرس دارد. بنابراین اورکسین می‌تواند یک تعدیل‌کننده خیلی مهم برای آوران و وایران‌های عبوری از ناحیه هیپوتالاموس جانبی باشد [۲۰]. فعالیت نورون‌های اورکسینی به‌صورت مستقیم و وابسته به دوز، توسط هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین تحریک می‌شود. به‌علاوه، وینسکی-سومر<sup>۳۲</sup> نشان داده است که نورون‌های تولیدکننده اورکسین، گیرنده‌ی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین را در سطح غشای خود بیان می‌کنند [۱۶]. مطالعات نشان داده است که رابطه دوطرفه‌ای بین نورون‌های هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و نورون‌های اورکسینی در ناحیه هیپوتالاموس جانبی وجود دارد (شکل ۳). در مطالعه سال ۲۰۰۴ توسط وینسکی-سومر و همکارانش نشان داده شد که به دنبال استرس و افزایش هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، دپلاریزاسیون و افزایش نرخ شلیک نورون‌های اورکسینی اتفاق می‌افتد و پتانسیل غشا و نرخ شلیک پس از

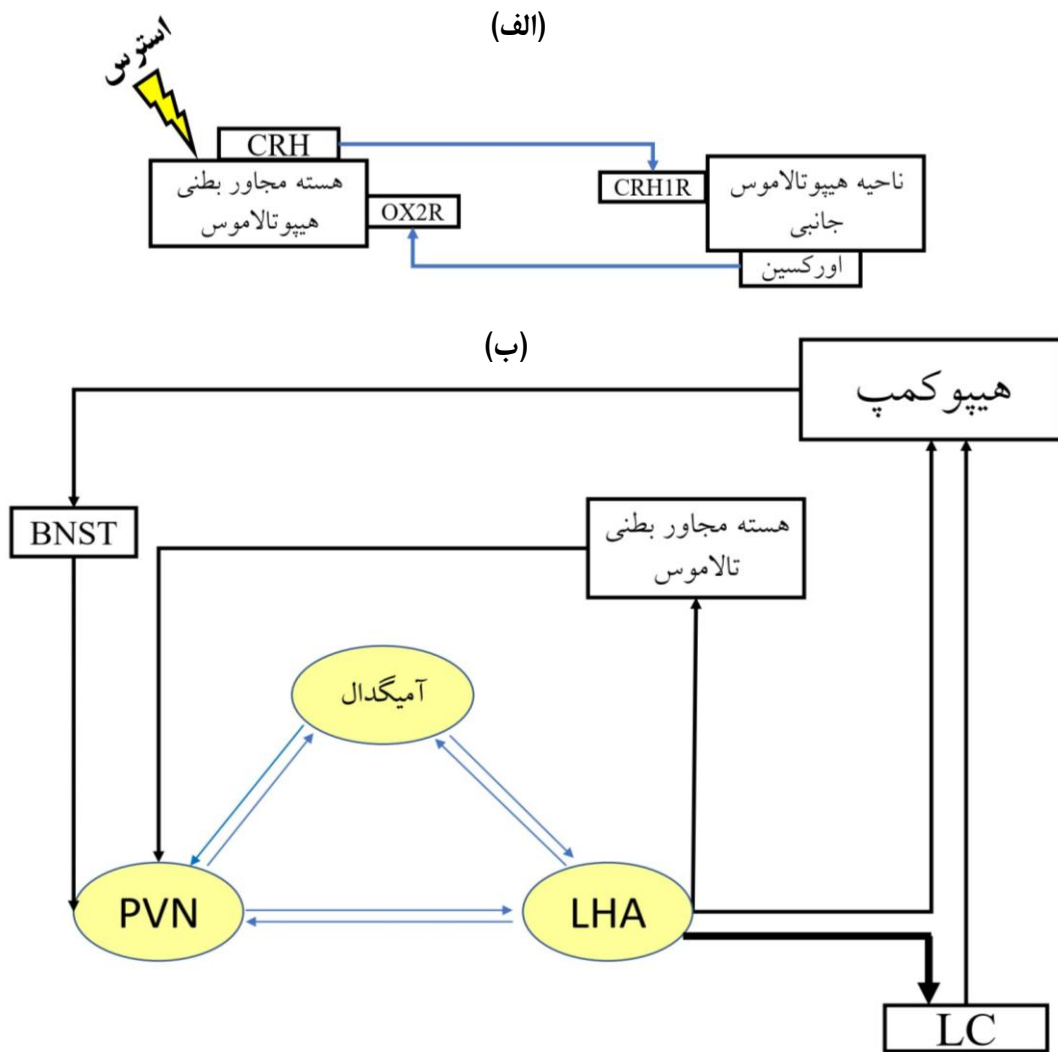
استفاده از مهارکننده گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین<sup>۳۳</sup> به حالت پایه برمی‌گردد [۱۶]. مشاهدات آناتومیکی مشخص کرده است که هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین علاوه بر اثر مستقیم روی نورون‌های اورکسینی، بر روی نورون‌های واسط تحریکی که با نورون‌های اورکسین سیناپس دارند نیز اثرات تحریکی اعمال می‌کند، که در نتیجه منجر به افزایش ره‌اسازی گلوتامات از این پایانه‌ها روی نورون‌های اورکسین و نهایتاً تقویت دپلاریزاسیون نورون‌های اورکسینی می‌گردد [۲۱]. استرس می‌تواند به صورت وابسته به جنس بر مشخصات ساختاری نورون‌های اورکسینی تاثیرگذاری نماید. به‌طورطبیعی، تعداد خارهای دندریتی، به‌خصوص نوع قارچی<sup>۳۴</sup>، در نورون‌های اورکسینی جنس ماده بیشتر از جنس نر است که نشانگر وجود اثر تحریکی بیشتر بر نورون‌های اورکسینی جنس ماده می‌باشد. استرس متوسط تکراری، طول دندریت‌ها، تعداد گره‌های دندریتی و شاخه‌زنی دندریتی را در نورون‌های اورکسینی جنس نر کاهش می‌دهد [۲۲]. در مطالعه بهرام زاده و همکاران، مشاهده شد که میزان اورکسین در مایع مغزی نخاعی به‌دنبال استرس مزمن افزایش پیدا می‌کند و در طی استرس حاد نیز افزایش mRNA اورکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی مشاهده گردید [۱۳]. این مطالعات نشان می‌دهد که استرس و سیستم پیتیدی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین فعال شده با استرس، با اثر برگیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین می‌تواند فعالیت نورون‌های اورکسینی را تعدیل کند [۱۶]. با توجه به انشعابات فراوان اورکسینی به نواحی متعدد مغز و وجود گیرنده اورکسینی در نقاط مختلف مغز و بدن، فعال‌شدن سیستم اورکسینی به‌وسیله هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در طی استرس، از این ایده حمایت می‌کند که اورکسین می‌تواند یک نقش کلیدی در یکپارچه‌کردن و انتقال سیگنال‌های استرس به سایر نواحی مغزی و محیطی داشته باشد. نورون‌های اورکسینی، انشعابات متراکمی را به ناحیه LC و هسته رافه و نواحی مربوط به رفتار در ساقه مغز می‌فرستند [۵] و به‌عنوان مثال نرخ شلیک نورون‌های نورایی نفرین را در LC در vivo و in vitro افزایش می‌دهند [۲۳]، لذا سیستم نورایی بر مغز را از طریق این مراکز واسطه‌گری نماید. یکی دیگر از

<sup>33</sup> Corticotropin releasing- hormone receptor type 1

<sup>34</sup> Mushroom

<sup>31</sup> Glucocorticoids

<sup>32</sup> Winsky-Sommerer



**شکل ۳-** حلقه‌های عصبی تشدیدکننده یا تضعیف‌کننده فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال. (الف) اولین حلقه فیدبک مثبت ارتباط دوطرفه بین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و ناحیه هیپوتالاموس جانبی است که باعث تشدید اثر استرس می‌گردد. (ب) دومین حلقه، ارتباط سه طرفه بین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، ناحیه هیپوتالاموس جانبی و آمیگدال است. سومین حلقه از طریق هسته مجاور بطنی تالاموس و فیدبک مثبت است. حلقه چهارم به صورت مستقیم و غیرمستقیم از طریق هیپوکامپ و هسته بستری استریاتارمینالیس می‌باشد که می‌تواند اثر فیدبک منفی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال گذاشته و فعالیت آن را تعدیل نماید. CRH: هورمون آزادکننده کورتیکوپروپین، OX2R: گیرنده اورکسینی نوع ۲، CRHIR: گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوپروپین، BNST: هسته بستری استریاتارمینالیس، PVN: هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، LHA: ناحیه هیپوتالاموس جانبی، LC: لوکوس سرولتوس.

آزادکننده کورتیکوپروپین را فعال نماید و از این طریق بر فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال اثر بگذارند [۲۵]. لذا پیام‌رسانی مسیر گیرنده‌ی نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوپروپین واقع بر نورون‌های اورکسینی، یک بخش مهم از فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است و در موشی که این گیرنده مهار شده است، فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال دچار نقص می‌گردد [۲۶]. از طرفی، مهار گیرنده اورکسینی نوع ۲، از افزایش هورمون

نفرینی بخشی از مدار استرس است [۲۴] و فعال‌سازی سیستم اورکسینی به وسیله استرس قادر است بخشی از اثرات استرس مقاصد فیبرهای اورکسینی، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌باشد که در واقع نورون‌های اورکسینی انشعابات متراکمی به هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس می‌فرستند و با اثر بر گیرنده اورکسینی نوع ۲ واقع بر نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوپروپین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، می‌تواند نورون‌های حاوی هورمون

بستری استریاترمینالیس به هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس اتفاق می‌افتد و در نتیجه فعالیت نورون‌های اورکسینی، نورون‌های هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس مهار می‌گردد و در واقع محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال مهار می‌شود. این اثر در صورتی که به دنبال تحریک اولیه محور در اثر استرس اولیه باشد، نوعی تعدیل<sup>۳۸</sup> محور محسوب می‌شود [۲۸]. البته خروجی تحریکی به واسطه هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین از هسته بستری استریاترمینالیس به هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس نیز وجود دارد که نشانگر اثر تحریکی بر محور استرس است [۲۹]. حلقه دیگر از طریق هسته مجاور بطنی تالاموس<sup>۳۹</sup> می‌باشد. هر دو گیرنده اورکسینی در این هسته مشاهده شده است و با تحریک نورون‌های تالاموسی به دنبال استرس، این نورون‌ها فعال شده و از طریق آکسون‌های خود، نورون‌های موجود در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس را تحریک می‌نمایند و از این طریق در فرایند سازش به استرس‌های حاد و تکراری نقش ایفا می‌کنند [۳۰]، به طوری که تحریک گیرنده اورکسینی نوع ۲ در اثر افزایش ترشح اورکسین ناشی از استرس تکراری مانع از فرایند سازش می‌گردد [۳۰]. مجموعاً می‌توان نتیجه‌گیری نمود که مدارهای مختلف مذکور و نیز فاکتورهای مختلف سلولی و هومئوستاتیک، تغییر نفوذپذیری سد خونی - مغزی<sup>۴۰</sup> و هورمون‌ها و عوامل محیطی می‌توانند بر توان و مکانیسم‌های سازشی مغز در برابر استرس<sup>۴۱</sup> تاثیرگذار باشند [۳۱].

### اورکسین و رفتار

نتایج مطالعات بیانگر این مطلب است که سیستم اورکسینی بخشی از مدارهای مرتبط با رفتارهای با واسطه هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین است که در پاسخ به موقعیت‌های استرس‌زا فعال می‌شود و در واقع رفتارهای مشاهده شده بعد از تزریق اورکسین، مشابه با رفتارهای مشاهده شده طی استرس است [۲۰]، اگرچه رفتارهای به دنبال تزریق اورکسین نسبت به رفتارهایی که پس از تزریق هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین دیده می‌شود، کمتر اضطراب آور هستند [۲۳]. تزریق درون

آدرنوکورتیکوتروپین جلوگیری می‌کند. در واقع می‌توان نتیجه گرفت که نورون‌های اورکسینی و هیپوتالاموس جانبی به عنوان یک مرکز توزیع<sup>۳۵</sup> سیگنال استرس به دیگر نواحی مغز عمل می‌کند و چنین عملکردی، اورکسین را به عنوان یک هورمون استرس، در کنار کورتیزول و اپی نفرین، مطرح می‌سازد. مضافاً، ارتباط دوطرفه بین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و ناحیه هیپوتالاموس جانبی، یک حلقه با عملکرد بازخورد مثبت را نمایان می‌سازد که قادر است نوعی حافظه استرسی را بوجود آورد (شکل ۳ الف). در این راستا، مطالعات اولیه نشان داده است که تزریق درون بطن مغزی<sup>۳۶</sup> اورکسین، منجر به افزایش سطح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در هیپوتالاموس و فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می‌گردد [۲۷] و بالعکس نورون‌های اورکسینی به وسیله هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین فعال می‌شوند [۱۶]. در واقع، در یک مطالعه *in vitro* افزایش دیپلاریزاسیون غشای نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین و اثرگذاری آن روی گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، میزان شلیک نورون‌های اورکسین را افزایش داد. این یافته مطابق با ارتباطات دوطرفه بین نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و اورکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی است و این احتمال را ایجاد می‌کند که اورکسین می‌تواند در پاسخ هورمونی به استرس نقش داشته باشد [۱۶].

به نظر می‌رسد که علاوه بر حلقه مستقیم بین نورون‌های اورکسینی و نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، حلقه‌های بزرگتر و با واسطه هم وجود دارند (شکل ۳ ب). دو حلقه، تا این مرحله از تحقیقات، مشخص شده‌اند که اولین حلقه از طریق خروجی‌های نورون‌های اورکسینی به هیپوکامپ و برگشت تحریک از هیپوکامپ و با واسطه هسته بستری استریاترمینالیس<sup>۳۷</sup> و یا نورون‌های مهاری به هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس می‌باشد. این حلقه یک اثر بازخورد منفی اعمال می‌نماید. به این صورت که پس از تحریک هیپوکامپ توسط فیبرهای اورکسینی، مهار از طریق نورون‌های واسطه مهاری بر خروجی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین هسته

<sup>38</sup> Modulation

<sup>39</sup> Paraventricular thalamus

<sup>40</sup> Blood brain barrier

<sup>41</sup> Resilience

<sup>35</sup> Hub

<sup>36</sup> Intracerebroventricular

<sup>37</sup> Bed nucleus of stria terminalis

نورون‌ها که به دنبال استرس مزمن کاهش یافته بود، پس از مهار این گیرنده افزایش پیدا کرد [۳۷]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که مهار این گیرنده باعث کاهش رفتار تشنجی می‌شود. همچنین استرس و پنتیلین تترازول<sup>۴۷</sup>، هر کدام به تنهایی، باعث افزایش mRNA اورکسین می‌شود و زمانی که هر دو همراه با یکدیگر اعمال شوند، میزان اورکسین افزایش بیشتری نشان می‌دهد و به دنبال تزریق مهارگر گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، میزان اورکسین کاهش می‌یابد [۱۷].

### هورمون‌های استرسی و ساختارهای درگیر در استرس

استرس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را فعال می‌کند که نهایتاً باعث رهائش گلوکوکورتیکوئیدها از قشر آدرنال می‌شود و از طرفی باعث رهائش نوراپی نفرین از مرکز آدرنال می‌گردد و این ترکیبات روی گیرنده‌های خود در سه ناحیه هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش-پیشانی قرار می‌گیرند که در تعامل با یکدیگر می‌توانند روی تثبیت حافظه و حافظه بلندمدت تاثیرگذار باشند [۳۸]. اورکسین در مناطق مختلف از جمله هیپوکامپ، آمیگدال، قشر پیش-پیشانی میانی<sup>۴۸</sup>، LC و هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس گیرنده (عمدتاً گیرنده اورکسینی نوع ۱) دارد. بنابراین در نواحی مربوط به استرس، گیرنده‌های اورکسینی به فراوانی وجود دارند که به نظر می‌رسد دلیل مضاعفی بر ارتباط بین استرس و اورکسین باشد [۲۵].

### هیپوکامپ

هیپوکامپ یکی از نواحی مغزی مهم تحت تاثیر استرس است که دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌باشد [۳۹]. هیپوکامپ نقش‌های مختلفی به‌عنوان مثال، در بیماری صرع [۴۰]، استرس [۱۳] و به‌طور ویژه یادگیری و حافظه دارد [۴۱]. یکی از اعمال نورواندوکرین شناخته شده مربوط به هیپوکامپ، شرکت در خاتمه پاسخ استرس می‌باشد که از طریق باز خورد منفی با واسطه گلوکوکورتیکوئیدها صورت می‌گیرد و موجب مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌شود [۳۹].

بطن مغزی اورکسین، آراستن<sup>۴۲</sup> شدید همراه با افزایش برانگیختگی در الکتروانسفالوگرافی و فعالیت‌های حرکتی<sup>۴۳</sup> شامل بیحرکتی و ایستادن<sup>۴۴</sup> را به دنبال دارد [۳۲]، که به وسیله آنتاگونیست گیرنده اورکسینی نوع ۱ مهار می‌شود [۳۳]. از طرفی، پاسخ‌های رفتاری موش دارای نقص در سیستم اورکسینی به استرس هیجانی کاهش می‌یابد که این اثر نشانگر نقش نورون‌های تولیدکننده اورکسین در یکی از مسیرهای وابران پاسخ دفاعی می‌باشد. در آزمایش دیگر نیز مشخص شده است که اورکسین می‌تواند پاسخ‌های فیزیولوژیکی به محرک‌های هیجانی و استرسی را تنظیم و تعدیل کند. در واقع، پاسخ‌های قلبی-عروقی و حرکتی که موش سالم بعد از قرارگیری در معرض موش متجاوز نشان می‌دهد، در موش فاقد اورکسین کاهش می‌یابد [۳۴]. این پاسخ‌ها همچنین در طی چاقی و نیز به دنبال افزایش تعداد و فعالیت گیرنده‌های اورکسینی بر نورون‌های پیش سمپاتیکی واقع در هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس قابل مشاهده است [۳۵]. به‌طور مشابه پاسخ‌های قلبی-عروقی به استرس جریان هوا (برخورد جریان هوای متراکم به مدت ۲ ثانیه، ۱۰ مرتبه و به مدت کلی ۵ دقیقه به ناحیه پیشانی حیوان)<sup>۴۵</sup> در موشی که اورکسین به لحاظ ژنتیکی در آن حذف شده بود، کاهش یافت [۳۶]. این نتایج منجر به شکل‌گیری این فرضیه می‌شود که اورکسین واسطه برخی از اثرات هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در استرس است. مطابق با این فرضیه، نتایج نشان داده است که فعالیت نورون‌های اورکسینی در طی استرس در موش فاقد گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین کاهش می‌یابد [۱۶]. در این راستا، اقتصاد و همکاران نشان دادند که مهار گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین باعث کاهش رفتار اضطرابی می‌گردد. در آزمون جعبه باز نیز شاخص بی‌حرکتی و تعداد عبور که به دنبال استرس حاد به ترتیب افزایش و کاهش یافته بود، با مهار گیرنده معکوس شد. در ماز بعلاوه مرتفع<sup>۴۶</sup> مشخص شد که مدت زمان حضور در بازوی بسته که پس از استرس حاد افزایش می‌یابد، با مهار گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین کاهش می‌یابد. از طرفی تعداد

<sup>42</sup> Grooming

<sup>43</sup> Locomotor

<sup>44</sup> Rearing

<sup>45</sup> Air-Jet stress

<sup>46</sup> Elevated plus maze

<sup>47</sup> Pentylene tetrazol

<sup>48</sup> Medial prefrontal cortex

## آمیگدال

آمیگدال از نظر ساختاری پیچیده است و دارای اهداف متعددی در پایین‌دست خود برای تعدیل پاسخ‌های استرسی درون‌ریز و نباتی است. این هسته یکی از اهداف انشعابات هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس است به طوری که متعاقب استرس و در نتیجه فعال شدن هسته مذکور، میزان هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین و گابا در آمیگدال افزایش می‌یابد و مشخص شده است که این افزایش در پاسخدهی به تکرار استرس موثر است [۴۷]. هسته مرکزی آمیگدال به عنوان نقطه کلیدی برای یکپارچگی استرس و به دلیل نقش آن در تنظیم نباتی و ارتباط آن با رفتارهای مرتبط با استرس (مثل پاسخ ترس) مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است [۴۸]. گیرنده‌های اورکسین در آمیگدال نیز وجود دارند. نورون‌های اورکسین موجود در هیپوتالاموس جانبی، انشعابات خود را به بخش‌های مختلف آمیگدال می‌فرستند. تزریق اورکسین A توانست ضمن تحریک نورون‌های آمیگدالی، رفتار شبه‌اضطرابی را از طریق گیرنده اورکسینی نوع ۱ القا نماید، در حالی که اورکسین B قادر به اثرگذاری مشابه نبود [۴۹]. از طرفی، ناحیه هیپوتالاموس جانبی یکی از مقاصد نورون‌های آمیگدالی است و این نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در آمیگدال (مانند فیبرهای برآمده از هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس) می‌توانند به طور مستقیم نورون‌های اورکسینی را فعال کنند که در ادامه می‌تواند موجب فعال شدن سیستم نوراپی نفرینی، هیستامینی و کولینرژیک شود و برانگیختگی را تنظیم کند [۱۶]. صالح آبادی و همکارانش نشان دادند که در طی آزمون ترس شرطی مهار گیرنده اورکسینی می‌تواند هم در مرحله اکتساب<sup>۵۴</sup> و هم خاموشی حافظه<sup>۵۵</sup> اثرگذار باشد، همچنین مشاهده کردند که مهار گیرنده‌های اورکسینی، به خصوص مهار گیرنده اورکسینی نوع ۲، رفتار اضطرابی حیوانات را کاهش می‌دهد [۵۰]. یکی از مسیرهای خروجی هسته LC به سوی آمیگدال است که به دنبال فعال شدن توسط اوران‌های ناحیه هیپوتالاموس جانبی می‌تواند آمیگدال را فعال سازد. مهار این مسیر دو سیناپسی (LHA-LC-AG) باعث کاهش بروز ترس و تحریک آن به رفتار خشکیدگی<sup>۵۶</sup> منجر

بیشترین تراکم خروجی‌های سیستم اورکسینی به هسته LC می‌باشد (شکل ۳ب) که نقش نوروترانسمیتر تولیدی آن یعنی نوراپی نفرین در اثرات استرس در هیپوکامپ بررسی شده است [۴۲]. خروجی مهم دیگر سیستم اورکسینی به هسته رافه است که با تولید سروتونین می‌تواند بر هیپوکامپ موثر باشد [۴۲]. بنابراین سیستم اورکسینی می‌تواند از طریق افزایش نوراپی نفرین و سروتونین به طور غیرمستقیم بر مقاومت هیپوکامپی در مقابل استرس اثرگذار باشد [۴۳].

مطالعه‌ای که توسط بهرام‌زاده و همکارانش انجام شد، نشان داده است که تزریق حاد اورکسین در هیپوکامپ باعث افزایش مقدار کاسپاز<sup>۴۹</sup>-۳ در هیپوکامپ می‌شود [۴۴]. مطالعات *in vitro* بیانگر این مطلب است که اورکسین هم از طریق مسیر وابسته به پروتئین کاسپاز و هم مسیر غیرمستقیم وابسته به آن، از طریق P38، در القای مرگ سلولی نقش دارد [۴۵]. نتایج مطالعه‌ای توسط اورلوسکی<sup>۵۰</sup> و همکاران نشان داد که استرس مقیدکننده ۱۰ روزه موجب تغییرات ساختاری از جمله کاهش تعداد نورون‌ها و سلول‌های آستروگلیا و بازآرایی در هیپوکامپ می‌شود که این بازآرایی در نتیجه استرس مزمن با برخی تغییرات مولکولی از جمله افزایش بیان پروتئین کاسپاز-۳ در هیپوکامپ مرتبط است [۴۶]. مطالعه بهرام‌زاده و همکاران نیز نشان داد که استرس مزمن باعث افزایش تولید اورکسین A، افزایش بیان کاسپاز-۳، افزایش بیان گیرنده اورکسینی نوع ۱ و کاهش بیان گیرنده اورکسینی نوع ۲ در هیپوکامپ می‌شود [۴۴] که می‌تواند توجیه‌کننده اثر مرگ‌آور سلولی اورکسین طی استرس مزمن و از مسیر گیرنده اورکسینی نوع ۱ در هیپوکامپ باشد [۴۵]. از طرفی، مهار گیرنده‌های اورکسینی هیپوکامپ باعث کاهش رفتار اضطرابی ناشی از استرس حاد در آزمون جعبه باز<sup>۵۱</sup> و ماز بعلاوه<sup>۵۲</sup> می‌گردد. [۴۴]. بررسی یادگیری اجتماعی نشان داد که در مرحله اجتماع‌پذیری<sup>۵۳</sup>، اورکسین و گیرنده‌های آن دخیل نبودند، اما در مرحله یادگیری اجتماعی<sup>۵۳</sup> مشخص شد که اورکسین و گیرنده‌های اورکسینی بر روی افزایش حافظه نقش داشته‌اند [۱۳].

<sup>49</sup> Caspase

<sup>50</sup> Orlovsky

<sup>51</sup> Open field

<sup>52</sup> Sociability

<sup>53</sup> Social novelty

<sup>54</sup> Acquisition

<sup>55</sup> Extinction

<sup>56</sup> Freezing



می‌شود [۵۱]. بنابراین گیرنده‌های اورکسینی موجود در آمیگدال دارای اثرگذاری اختصاصی بر تکرار استرس، اضطراب، سندرم استرس پس از سانحه<sup>۵۷</sup> و افسردگی هستند. از طرفی، بر اساس دانش فعلی، ارتباطات دوطرفه بین هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس و ناحیه هیپوتالاموس جانبی و نیز بین آمیگدال و ناحیه هیپوتالاموس جانبی وجود دارد. اگر چه در بالا در مورد خروجی‌های هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس به آمیگدال بحث شد، در مورد ارتباطات دوطرفه بین آمیگدال و هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس هنوز توافق کامل وجود ندارد (شکل ۳ ب).

### قشر پیش‌پیشانی میانی

قشر پیش‌پیشانی میانی نیز مشابه با آمیگدال با زیرنواحی متعددی برای کنترل جنبه‌های مختلف استرس مشارکت دارد. ناحیه پیش‌لیمبیک قشر پیش‌پیشانی میانی، ترجیحاً پاسخ‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به عوامل استرس زا را مهار می‌کند [۵۲] و مانند هیپوکامپ، مدت و اما نه اوج<sup>۵۸</sup> ترشح گلوکوکورتیکوئیدها را تنظیم می‌کند که بیانگر نقش آن در خاتمه پاسخ استرسی است [۵۳]. تزریق مزمن کورتیکوسترون به عنوان مدلی از استرس مزمن تراکم کلی دندریتها در بخش قاعده‌ای سلول‌ها را افزایش و در بخش راسی کاهش داد [۵۴]. استرس مزمن خفیف و متوسط تغییری در تراکم دندریتها قاعده‌ای نشان نداد، در حالی که تراکم دندریتی در ناحیه راسی کاهش پیدا کرد [۵۵]. در این راستا، کوک<sup>۵۹</sup> و همکارش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که استرس باعث کاهش انتخابی تعداد و طول شاخه‌های دندریتها راسی می‌شود، در حالی که این اثر در دندریتها قاعده‌ای مشاهده نمی‌شود [۵۶]. مطالعات نشان داده است که اورکسین نرخ شلیک پتانسیل عمل را در نورون‌های واسط با نرخ شلیک بالا<sup>۶۰</sup> افزایش می‌دهد و این اثر به دنبال استفاده از AP5 و CNQX کاهش می‌یابد [۵۷]. اورکسین با اثر بر ناحیه راسی نورون‌های هرمی لایه ۵ قشر پیش‌پیشانی میانی، میزان جریان عبوری از کانال‌های سیناپسی<sup>۶۱</sup> را افزایش می‌دهد. استرس می‌تواند باعث کاهش جریان عبوری از کانال‌های

### استرس و اورکسین در بدن

شبکه عصبی هیپوتالاموس جانبی در بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک حیاتی در بدن مثل رفتار تغذیه، سیکل خواب و بیداری، مهار درد التهابی، تنظیم استرس و تولید مثل نقش دارد. این شبکه سهم بزرگی در کنترل جنبه‌های مختلف عملکرد بدن دارند، زیرا انشعابات گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی دارند و گیرنده‌های اورکسینی در ارگان‌های محیطی به فراوانی وجود دارد [۵۹].

گیرنده‌های اورکسین در غده آدرنال بیان می‌شوند؛ گیرنده‌های اورکسینی نوع ۱ و اورکسینی نوع ۲ در قشر آدرنال و گیرنده نوع دو اورکسینی در مدولا (غشای سلول‌های تولیدکننده اپی نفرین و نوراپی نفرین) بیان می‌شود [۶۰]. از آنجا که غده آدرنال تولیدکننده کورتیزول و اپی نفرین است و این هورمون‌ها با اثر بر سلول‌های تولیدکننده اورکسین باعث افزایش تولید اورکسین می‌شوند، حذف آدرنال باعث کاهش در بیان mRNA پیش‌ساز اورکسین در ناحیه هیپوتالاموس جانبی می‌گردد که پس از درمان با گلوکوکورتیکوئید خارجی به سطح اولیه باز می‌گردد [۶۱]. اورکسین با تحریک گیرنده اورکسینی نوع ۲ موجود در قشر آدرنال با افزایش بیان آنزیم‌های مسیر

<sup>57</sup> Post-traumatic stress disorder

<sup>58</sup> Peak

<sup>59</sup> Cook

<sup>60</sup> Fast spiking cell

<sup>61</sup> Excitatory post-synaptic current

مشاهده شده است [۷۰]. مطلب مهمتر این که اورکسین در ساختار بیضه به صورت موضعی تولید شده و بر گیرنده‌های خود اثر می‌گذارد و تاکنون در سلول‌های سرتولی، اسپرماتیدها، اسپرماتوسیت‌ها و لوله‌های سمینفر مشاهده شده است [۷۱].

دستگاه گوارش از نقاطی است که طی گرسنگی با تولید گرلین باعث افزایش تولید اورکسین می‌شود [۷۲]. در زمان سیری نیز با افزایش قند خون و/یا انسولین، میزان اورکسین کاهش می‌یابد. در واقع، با تغییرات متابولیسم، میزان اورکسین پلاسمایی نیز تغییر می‌نماید [۷۳]. اورکسین A بر حرکات و ترشحات لوله گوارش تاثیرگذار است. تزریق درون بطن مغزی اورکسین باعث افزایش ترشح اسید معده از مسیر تحریکی عصب واگ می‌شود. براین اساس، شاید بتوان اورکسین را زیربنای مرحله سری<sup>۶۶</sup> ترشحات معدی نامید [۷۴]. از طرفی، مهار گیرنده‌های اورکسینی یا حذف اورکسین می‌تواند به انواع مشکلات و بیماری‌ها در سیستم گوارش منجر شود. بنابراین اورکسین را می‌توان مداخله‌گر مهمی در تنظیم اعمال سیستم گوارشی در نظر گرفت [۷۴]. بنابراین شواهد، ارتباط دوطرفه‌ای بین سیستم اورکسینی مغزی و سیستم گوارشی با تکیه بر اورکسین وجود دارد که می‌تواند در ایجاد و حفظ هومئوستازی اثرگذار باشد [۷۵].

### نتیجه‌گیری

فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، مسیر سمپاتیک و ترشح اپی نفرین از مرکز آدرنال بدنال استرس همگی بخشی از مسیرهای کلاسیک پاسخ به استرس هستند که عمدتاً به صورت محیطی و بخشی نیز مرکزی عمل می‌نمایند. کورتیزول و اپی نفرین قابلیت اثرگذاری بر سیستم عصبی مرکزی و آماده‌سازی برای برقراری هومئوستاز دارند. انشعابات خروجی از هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس، با اثر بر ناحیه هیپوتالاموس جانبی از طریق گیرنده نوع ۱ هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین واقع بر نورون‌های اورکسینی، مسیر جدیدی برای استرس است که یک حلقه بین دو ناحیه مذکور ایجاد می‌نماید و به نوعی حافظه استرسی منجر می‌گردد. اورکسین با فعال کردن هسته‌های سیستم‌های تعدیل‌کننده و نهایتاً آمیگدال، هیپوکامپ و قشر پیش-پیشانی میانی در حلقه‌های سطح بالاتر و پیچیده تر قرار می‌گیرد که منجر به

ساخت هورمون‌های استروئیدی، موجب افزایش ترشح این هورمون‌ها می‌گردد [۶۲]. اعمال اورکسین به محیط کشت بافت مدولای آدرنال خوک، با افزایش کلسیم درون سلولی، باعث افزایش رهایش اپی نفرین و نوراپی نفرین گردید، اما همزمان میزان بیان پری - پرواورکسین، گیرنده اورکسینی نوع ۱ و نوع ۲ را کاهش داد که بیانگر اثر بازخورد منفی اورکسین در کنترل فعالیت مرکز آدرنال و نیز سیستم عصبی سمپاتیک است [۶۳]. انشعابات فیبرهای اورکسینی در نخاع نشان می‌دهد که اورکسین احتمالاً در تعدیل ورودی حسی و نباتی نقش دارد. به دنبال استرس، نورون‌های اورکسینی به نخاع سینه ای و کمری انشعاب می‌فرستد و ستون‌های سلولی میانی-جانبی<sup>۶۲</sup> و به علاوه بخش دمی هسته رافه<sup>۶۳</sup> را تحریک می‌کند [۶۴]. تزریق درون-بطن مغزی اورکسین یا تزریق در مکان‌های خاص در ساقه مغز، فعال‌سازی سمپاتیک و رهایش اپی نفرین و نوراپی نفرین را القا می‌کند [۶۵]. به طور ویژه فعالیت عصبی از هسته ساقه مغز به بافت چربی قهوه‌ای<sup>۶۴</sup> و افزایش متابولیسم و گرمایی مشاهده شده است. اخیراً نیز پیام‌رسانی سمپاتیک تحریک شده به وسیله اورکسین، به ماهیچه اسکلتی گزارش شده است. تزریق درون - بطن مغزی اورکسین، می‌تواند رفتار کلیشه‌ای<sup>۶۵</sup> مرتبط با پاسخ استرس را فعال کند [۶۶].

از دیگر نقاط دارای گیرنده‌های اورکسینی، تخمدان‌ها در جنس مونث و بیضه‌ها در جنس مذکر هستند. هر دو گیرنده اورکسینی در تخمدان و اختصاصاً غشای سلول‌های گرانولوزا وجود دارد و علاوه بر افزایش میزان گنادوتروپین‌ها، در رشد و تکوین فولیکول‌ها و افزایش تعداد تخمک‌ها نیز نقش دارند [۶۷]. این اثرات اورکسین از طریق ایجاد افزایش تکثیر سلولی، تغییر چرخه سلولی و کاهش آپوپتوز با مداخله در مسیر پیام‌رسانی AKT/ERK به سرانجام می‌رسد [۶۸]. اثر اورکسین بر گیرنده اورکسینی نوع ۱ در غشای سلول‌های لیدیک بیضه ردیابی شده است و نقش اورکسین در افزایش تولید تستوسترون از طریق فعالسازی مسیر گیرنده اورکسینی نوع ۱ را نشان می‌دهد [۶۹]. از طرفی، اورکسین B و گیرنده‌ی اورکسینی نوع ۲ در هر سه ناحیه اپیدیدیم (سر، تنه و دم)

<sup>62</sup> Intermediolateral

<sup>63</sup> Caudal raphe

<sup>64</sup> Brown fat tissue

<sup>65</sup> Stereotypic

<sup>66</sup> Cephalic

## ملاحظات مالی

این مقاله با حمایت دانشگاه دامغان تهیه شده است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

م.ا.س: طراحی، نگارش، ویرایش و طراحی شکل‌ها؛

م.ص: نگارش.

## سپاسگزاری

شکل ۱ توسط امکانات وبگاه BioRender.com تهیه

شده است.

## فهرست منابع

- [1] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M, Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92(1998) 573-585.
- [2] Soya S, Sakurai T, Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Front Neurosci* 14(2020) 691.
- [3] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92(1998) 573-585.
- [4] Zhu Y, Miwa Y, Yamanaka A, Yada T, Shibahara M, Abe Y, Sakurai T, Goto K, Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J Pharmacol Sci* 92(2003) 259-266.
- [5] 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* 18(1998) 9996-10015.
- [6] Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K, Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 827(1999) 243-260.
- [7] Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M, Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(1999) 748-753.
- [8] Tsunematsu T, Yamanaka A, The role of orexin/hypocretin in the central nervous system and peripheral tissues. *Vitamins & Hormones* 89(2012) 19-33.
- [9] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg L, Guan X-M, Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS letters* 438(1998) 71-75.
- [10] Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, Tafuri D, Salerno M, Filippi N, Nuccio F, Ruberto M, De Luca V, Cipolloni L, Cibelli G, Mollica MP, Iacono D, Nigro E, Monda M, Messina G, Messina A, Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol* 8(2017) 357.
- [11] Ulrich-Lai YM, Herman JP, Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10(2009) 397-409.
- [12] Joels M, Baram TZ, The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* 10(2009) 459-466.
- [13] Bahramzadeh Zoeram S, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I, Hippocampal orexin receptor blocking prevented the stress induced social learning and memory deficits. *Neurobiol Learn Mem* 157(2019) 12-23.
- [14] Owens MJ, Nemeroff CB, Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 43(1991) 425-473.
- [15] Droste SK, de Groote L, Atkinson HC, Lightman SL, Reul JM, Linthorst AC, Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology* 149(2008) 3244-3253.
- [16] Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T, Kilduff TS, Horvath TL, de Lecea L, Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci* 24(2004) 11439-11448.
- [17] Mokhtarpour M, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Abrari K, Goudarzi I, Lateral hypothalamus orexinergic system modulates the stress effect on pentylenetetrazol induced seizures through corticotropin releasing hormone receptor type 1. *Neuropharmacology* 110(2016) 15-24.
- [18] Kyrou I, Tsigos C, Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin*

- Pharmacol* 9(2009) 787-793.
- [19] Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL, The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37(2003) 649-661.
- [20] Ida T, Nakahara K, Murakami T, Hanada R, Nakazato M, Murakami N, Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 270(2000) 318-323.
- [21] Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T, Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 38(2003) 701-713.
- [22] Grafe LA, Geng E, Corbett B, Urban K, Bhatnagar S, Sex- and Stress-Dependent Effects on Dendritic Morphology and Spine Densities in Putative Orexin Neurons. *Neuroscience* 418(2019) 266-278.
- [23] Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, Benham CD, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Shah AS, Hatcher JP, Hatcher PD, Jones DN, Smith MI, Piper DC, Hunter AJ, Porter RA, Upton N, Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(1999) 10911-10916.
- [24] Hervieu GJ, Cluderay JE, Harrison DC, Roberts JC, Leslie RA, Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord. *Neuroscience* 103(2001) 777-797.
- [25] Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, Elmquist JK, Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 435(2001) 6-25.
- [26] Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH, Chen R, Marchuk Y, Hauser C, Bentley CA, Sawchenko PE, Koob GF, Vale W, Lee KF, Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 20(1998) 1093-1102.
- [27] Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y, Centrally administered orexin-A activates corticotropin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul Pept* 118(2004) 183-191.
- [28] Kim EJ, Pellman B, Kim JJ, Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem* 22(2015) 411-416.
- [29] Kovacs KJ, CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. *J Chem Neuroanat* 54(2013) 25-33.
- [30] Grafe LA, Eacret D, Luz S, Gotter AL, Renger JJ, Winrow CJ, Bhatnagar S, Orexin 2 receptor regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) response to acute and repeated stress. *Neuroscience* 348(2017) 313-323.
- [31] Cathomas F, Murrugh JW, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ, Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. *Biol Psychiatry* 86(2019) 410-420.
- [32] Jones DN, Gartlon J, Parker F, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Hatcher JP, Johns A, Porter RA, Hagan JJ, Hunter AJ, Upton N, Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: a role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 153(2001) 210-218.
- [33] Duxon MS, Stretton J, Starr K, Jones DN, Holland V, Riley G, Jerman J, Brough S, Smart D, Johns A, Chan W, Porter RA, Upton N, Evidence that orexin-A-evoked grooming in the rat is mediated by orexin-1 (OX1) receptors, with downstream 5-HT<sub>2C</sub> receptor involvement. *Psychopharmacology (Berl)* 153(2001) 203-209.
- [34] Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I, Fukuda Y, Kuwaki T, Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(2003) R581-593.
- [35] Zhou JJ, Yuan F, Zhang Y, Li DP, Upregulation of orexin receptor in paraventricular nucleus promotes sympathetic outflow in obese Zucker rats. *Neuropharmacology* 99(2015) 481-490.
- [36] Zhang W, Sakurai T, Fukuda Y, Kuwaki T, Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290(2006) R1654-1663.
- [37] Eghtesad M, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I, Lateral Hypothalamus Corticotropin Releasing Hormone Receptor-1 Inhibition Modulates Stress-Induced Anxiety Behavior. *Basic and Clinical Neuroscience* 0-0.
- [38] Krugers HJ, Hoogenraad CC, Groc L, Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 11(2010) 675-681.
- [39] McEwen BS, Sapolsky RM, Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5(1995) 205-216.
- [40] Goudarzi E, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I, Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 130(2015) 77-83.
- [41] Anand KS, Dhikav V, Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol* 15(2012) 239-246.
- [42] Joca SR, Guimaraes FS, Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology (Berl)* 185(2006) 298-305.
- [43] Stanley EM, Fadel JR, Aging-related alterations in orexin/hypocretin modulation of septo-hippocampal amino acid neurotransmission. *Neuroscience* 195(2011) 70-79.
- [44] [44] Bahramzadeh Zoeram S, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Evaluating the role of hippocampal orexin receptors on social learning and memory impairment following stress in male rats. In *Animal biology*, edited by: Damghan University. (2018).
- [45] Ammoun S, Lindholm D, Wootz H, Akerman KE, Kukkonen JP, G-protein-coupled OX1 orexin/hcrt-1 hypocretin receptors induce caspase-dependent and -independent cell death through p38

- mitogen-/stress-activated protein kinase. *J Biol Chem* 281(2006) 834-842.
- [46] Orlovsky MA, Dosenko VE, Spiga F, Skibo GG, Lightman SL, Hippocampus remodeling by chronic stress accompanied by GR, proteasome and caspase-3 overexpression. *Brain Res* 1593(2014) 83-94.
- [47] Cook CJ, Stress induces CRF release in the paraventricular nucleus, and both CRF and GABA release in the amygdala. *Physiol Behav* 82(2004) 751-762.
- [48] Davis M, The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15(1992) 353-375.
- [49] Pan YP, Liu C, Liu MF, Wang Y, Bian K, Xue Y, Chen L, Involvement of orexin-A in the regulation of neuronal activity and emotional behaviors in central amygdala in rats. *Neuropeptides* 80(2020) 102019.
- [50] Salehabadi S, Abrari K, Elahdadi Salmani M, Nasiri M, Lashkarbolouki T, Investigating the role of the amygdala orexin receptor 1 in memory acquisition and extinction in a rat model of PTSD. *Behav Brain Res* 384(2020) 112455.
- [51] Soya S, Sakurai T, Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenergic circuit. *Brain Res* 1731(2020) 146037.
- [52] Radley JJ, Arias CM, Sawchenko PE, Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *J Neurosci* 26(2006) 12967-12976.
- [53] Akana SF, Chu A, Soriano L, Dallman MF, Corticosterone exerts site-specific and state-dependent effects in prefrontal cortex and amygdala on regulation of adrenocorticotropic hormone, insulin and fat depots. *J Neuroendocrinol* 13(2001) 625-637.
- [54] Seib LM, Wellman CL, Daily injections alter spine density in rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 337(2003) 29-32.
- [55] Brown SM, Henning S, Wellman CL, Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 15(2005) 1714-1722.
- [56] Cook SC, Wellman CL, Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol* 60(2004) 236-248.
- [57] Aracri P, Banfi D, Pasini ME, Amadeo A, Becchetti A, Hypocretin (orexin) regulates glutamate input to fast-spiking interneurons in layer V of the Fr2 region of the murine prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 25(2015) 1330-1347.
- [58] Liu RJ, Aghajanian GK, Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(2008) 359-364.
- [59] Fakhoury M, Salman I, Najjar W, Merhej G, Lawand N, The Lateral Hypothalamus: An Uncharted Territory for Processing Peripheral Neurogenic Inflammation. *Front Neurosci* 14(2020) 101.
- [60] Lopez M, Senaris R, Gallego R, Garcia-Caballero T, Lago F, Seoane L, Casanueva F, Dieguez C, Orexin receptors are expressed in the adrenal medulla of the rat. *Endocrinology* 140(1999) 5991-5994.
- [61] Stricker-Krongrad A, Beck B, Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun* 296(2002) 129-133.
- [62] Kagerer SM, Johren O, Interactions of orexins/hypocretins with adrenocortical functions. *Acta Physiol (Oxf)* 198(2010) 361-371.
- [63] Nemoto T, Toyoshima-Aoyama F, Ueda Y, Ohba T, Yanagita T, Watanabe H, Shirasaka T, Tsuneyoshi I, Ishida Y, Hirota K, Sawaguchi A, Murakami M, Involvement of the orexin system in adrenal sympathetic regulation. *Pharmacology* 91(2013) 250-258.
- [64] 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* 549(2003) 809-821.
- [65] Stanley S, Pinto S, Segal J, Perez CA, Viale A, DeFalco J, Cai X, Heisler LK, Friedman JM, Identification of neuronal subpopulations that project from hypothalamus to both liver and adipose tissue polysynaptically. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(2010) 7024-7029.
- [66] Shiuchi T, Haque MS, Okamoto S, Inoue T, Kageyama H, Lee S, Toda C, Suzuki A, Bachman ES, Kim YB, Sakurai T, Yanagisawa M, Shioda S, Imoto K, Minokoshi Y, Hypothalamic orexin stimulates feeding-associated glucose utilization in skeletal muscle via sympathetic nervous system. *Cell Metab* 10(2009) 466-480.
- [67] Silveyra P, Lux-Lantos V, Libertun C, Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293(2007) E977-985.
- [68] Saffar M, Liang A, Rajput SA, Abbas N, Zubair M, Shaukat A, Rehman AU, Jamil H, Guo Y, Ullah F, Yang L, Orexin-A Regulates Follicular Growth, Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Mouse Primary Granulosa Cells via the AKT/ERK Signaling Pathway. *Molecules* 26(2021).
- [69] Liguori G, Pavone LM, Assisi L, Langella E, Tafuri S, Mirabella N, Costagliola A, Vittoria A, Expression of orexin B and its receptor 2 in rat testis. *Gen Comp Endocrinol* 242(2017) 66-73.
- [70] Liguori G, Tafuri S, Miyoshi C, Yanagisawa M, Squillacioti C, De Pasquale V, Mirabella N, Vittoria A, Costagliola A, Localization of orexin B and orexin-2 receptor in the rat epididymis. *Acta Histochem* 120(2018) 292-297.
- [71] Assisi L, Tafuri S, Liguori G, Paino S, Pavone LM, Staiano N, Vittoria A, Expression and role of receptor 1 for orexins in seminiferous tubules of rat testis. *Cell Tissue Res* 348(2012) 601-607.
- [72] So M, Hashimoto H, Saito R, Yamamoto Y, Motojima Y, Ueno H, Sonoda S, Yoshimura M, Maruyama T, Kusunoha K, Ueta Y, Inhibition of ghrelin-induced feeding in rats by pretreatment with a novel dual orexin receptor antagonist. *J Physiol Sci* 68(2018) 129-136.
- [73] Heinonen MV, Purhonen AK, Makela KA, Herzig KH, Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol (Oxf)* 192(2008) 471-485.
- [74] Okumura T, Takakusaki K, Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *J Gastroenterol* 43(2008) 652-660.
- [75] Mediavilla C, Bidirectional gut-brain communication: A role for orexin-A. *Neurochem Int* 141(2020) 104882.

## Review paper

## Evaluation of the role of orexinergic function in stress response

Mahmoud Elahdadi Salmani<sup>1\*</sup>, Masoumeh Sarfi*School of Biology, Damghan University, Damghan, Iran*

Received: 26 December 2021

Accepted: 22 January 2022

**Abstract**

Orexin or Hypocretin is a neuropeptide, produced in the lateral hypothalamic neurons. The neurons send their projections throughout the brain and apply region-specific modulatory functions. Two discovered primary functions of orexin are the involvement of orexin in food intake and sleep regulation. The regulation of neurobiological mechanisms involved in the stress response is one of the most important orexin functions. Orexin terminals and receptors are distributed in many memory and stress-related areas such as the hippocampus. Stress, as a homeostatic challenge, leads to the malfunction of learning and memory processes. Orexin affects the behavioral and physiologic signs of stress by enhancing the activity of the paraventricular nucleus and secretion of corticotropin-releasing hormone, which in turn reinforces the function of orexin neurons, as a reciprocal circuitry. This mutual activation establishes a kind of positive feedback mechanism and a form of stress memory in the circuitry. Further studies are necessary for a better understanding of central and peripheral orexin functions and these results may help treat diseases especially anxiety disorders. We will review the recent findings regarding orexin and its role in stress response.

**Keywords:** Stress, Orexin, HPA axis, Brain regions

Please cite this article as follows:

Elahdadi Salmani M, Sarfi M, Evaluation of the role of orexinergic function in stress response. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2022) 239-252.

\*Corresponding author: elahdadi@du.ac.ir; elahdadi@gmail.com (ORCID ID: 0000-0001-5237-3958)