



Orexina

Las **orexinas**, también llamadas hipocretinas, son los nombres comunes puestos a un par de hormonas neuropéptidas excitantes que fueron simultáneamente descubiertas por dos investigadores en cerebros de rata.^{1 2}

El nombre original, hipocretina (*hypocretin*, en inglés), derivó del hecho, en 1998 cuando se descubrieron,³ de querer reflejar la localización primaria de células productoras de hipocretina en el **hipotálamo**⁴ y una similitud de secuencia con la hormona *secretina*.⁵ El término "hipocreatina" no es correcto y ha sido una traducción desafortunada que aparece en algunos artículos y libros, lo que origina confusión ya que parece derivar la palabra hipocretina de la creatina, un ácido orgánico nitrogenado que se encuentra en los músculos y células nerviosas de algunos organismos vivos.⁶

Los dos péptidos en cuestión (Orexina-A y -B, o hipocretinas-1 y-2), son producidos por una hendidura en una única proteína precursora aproximadamente en un 50% de la secuencia de identidad. La orexina-A/hipocretina-1 contiene 33 residuos de aminoácidos y tiene dos puentes disulfuro, mientras que la orexina-B/hipocretina-2 está formada por una cadena lineal de 28 residuos de aminoácidos. Algunos estudios sugieren que la orexina-A/hipocretina-1 podría tener una importancia biológica mayor que la orexina-B/hipocretina-2. Aunque estos péptidos son producidos por una muy pequeña cantidad de células en el hipotálamo lateral y posterior, envían proyecciones a todas partes del cerebro. Los péptidos de orexina se ligan a las dos proteínas receptoras de orexinas acopladas a proteínas G, OX1 y OX2. La orexina-A se liga en ambos receptores OX1 y OX2 con aproximadamente la misma afinidad, mientras que la orexina-B se liga principalmente con la OX2, siendo 5 veces menos potente el enlace con OX1.⁷

Las orexinas/hipocretinas son proteínas fuertemente conservadas, que se encuentran en la mayoría de los vertebrados.

Función

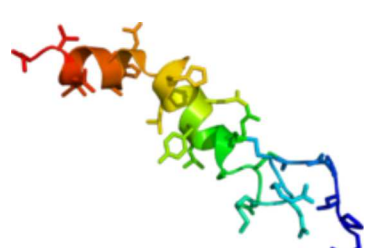
Se sugirió inicialmente que el sistema orexina/hipocretina estaba implicado en la estimulación de toma de alimentos. Esta opinión se basó en el descubrimiento de que la administración central de la orexina-A/hipocretina-1 incrementa la toma de alimentos. Además, estimula el insomnio y el gasto de energía.

Vigilia (estado de alerta)

La orexina parece promover el estado de vigilia. Recientes estudios indican que un papel importante del sistema orexina/hipocretina es de integrar las influencias metabólicas del ritmo circadiano y de la deuda de sueño para determinar si un animal debe estar dormido o despierto y activo. Las neuronas orexina/hipocretina excitan fuertemente varios núcleos del cerebro que tienen roles importantes en el insomnio, cómo son los sistemas de dopamina, norepinefrina, histamina y acetilcolina, y parecen jugar un papel importante en la estabilización del insomnio y del sueño.

El descubrimiento que una mutación del receptor de la orexina/hipocretina causa trastornos del sueño caninos cómo la narcolepsia⁸ en dóbermans pinscher indicó posteriormente el papel mayor de este sistema en la regulación del sueño. La carencia en el gen de la orexina producida por knockout genético en ratones también causó narcolepsia.⁹ Permutando

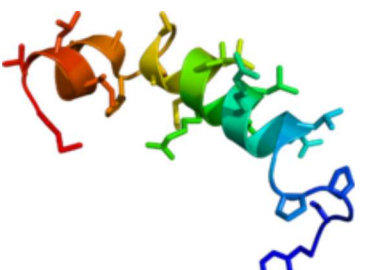
Prepo-orexina



Estructura de la fase soluble de la orexina A por RMN basada en PDB

Símbolo	Orexina
Pfam	PF02072
InterPro	IPR001704
SCOP	1cq0

Neuropéptido precursor de la hipocretina (Orexina)



Estructura de la fase soluble de la orexina B por RMN basada en PDB<

Símbolo	HCRT
Símbolos alternativos	PPOX, OX
Entrez	3060
HUGO	4847
OMIM	602358
NCBI	NM_001524
UniProt	043612

frecuentemente y rápidamente entre el sueño y la vigilia, estos ratones mostraron muchos de los síntomas de la narcolepsia. Investigadores están usando este modelo animal de narcolepsia para estudiar la enfermedad.¹⁰ La narcolepsia resulta en una excesiva falta de sueño diaria, incapacidad para mantener la vigilia durante el día (y el sueño por la noche), y la cataplejía, que es la pérdida del tonus muscular en respuesta a las emociones fuertes, generalmente positivas. Los perros que carecen de un receptor funcional para la orexina/hipocretina tienen narcolepsia, mientras que los animales y la gente falta del neuropéptido mismo de la orexina/hipocretina también tienen narcolepsia.

La administración central de la orexina-A/hipocretina-1 promueve fuertemente el estado de vigilia, aumenta la temperatura corporal y la locomoción y obtiene un fuerte incremento en el gasto de energía. La privación de sueño también incrementa la transmisión de orexina-A/hipocretina-1. El sistema orexina/hipocretina podría así pues ser más importante en la regulación del gasto de energía que en la toma de alimentos. De hecho, los pacientes narcolépticos deficientes en orexina/hipocretina aumentaron más bien los niveles de obesidad que disminuyeron el IMC, lo que hubiese podido ser lo esperado si la orexina/hipocretina hubiese sido primeramente un péptido de estimulación del apetito. Otra indicación que el déficit de orexina/hipocretina causa narcolepsia es que privando monos de sueño durante 30-36 horas y luego inyectándoles orexina-A, se observó un alivio de las deficiencias cognitivas generalmente observadas con tan gran cantidad de pérdida de sueño.^{11 12}

En los humanos, la narcolepsia está asociada con una variante específica del complejo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA).¹³ Por otro lado, un amplio análisis de genoma mostró que, además de la variante HLA, la narcolepsia humana también exhibe una mutación genética específica del locus alpha de los receptores de linfocito T.¹⁴ En definitiva, estas anomalías genéticas causan que el sistema autoinmune ataque y mate las neuronas críticas de hipocretina. De ahí que la ausencia de neuronas productoras de hipocretinas en narcolépticos humanos podría ser el resultado de un trastorno autoinmune.¹⁵

Estado de alerta (vigilia), Beta-amiloide y enfermedad de Alzheimer

Una relación entre la orexina y la enfermedad de Alzheimer ha sido sugerida recientemente.¹⁶ La enigmática proteína Beta-amiloide se propaga con el tiempo en el cerebro y está correlacionada con la enfermedad de Alzheimer. El reciente estudio muestra que la expresión de la Beta-amiloide aumenta durante el día y decae por la noche, siendo estos hechos controlados por la orexina.¹⁶ La privación de sueño es posiblemente una causa del desarrollo de placas de Beta-amiloide.¹⁶ Se sugiere que algunas drogas que bloquean los receptores de orexina podrían ser usados para modular el aumento de Beta-amiloide.¹⁶ Esta investigación también sugiere que manteniendo apropiados periodos de sueño o de vigilia se podría prevenir la enfermedad de Alzheimer, asumiendo que 1) la Beta-amiloide es la causa de la enfermedad de Alzheimer y 2) que los ciclos sueño-vigilia influyen más en el incremento de Beta-amiloide en los cerebros de los enfermos de Alzheimer que otros factores- dos hechos que no han sido probados.

Toma de alimentos

La orexina incrementa el ansia por la comida, e interactúa con sustancias que promueven su producción.

La leptina es una hormona producida por las células adiposas y actúa como una regulación interna a largo plazo del estado de energía. La ghrelina es un factor a corto plazo secretado por el estómago justo antes de una comida esperada, y promueve fuertemente la toma de alimentos.

Recientemente se ha demostrado que las células que producen orexina/hipocretina están inhibidas por la leptina (mediante el receptor de leptina), pero son activadas por la grelina y la hipoglucemia (la glucosa inhibe la producción de orexina). La orexina/hipocretina, en 2007, es sospechosa de ser un importante enlace entre el metabolismo y la regulación del sueño. Tal relación ha sido sospechada desde hace mucho tiempo. Esta opinión se basaba en la observación que privaciones de largos plazos de sueño en roedores incrementaban dramáticamente la toma de alimentos y el metabolismo energético, i.e., catabolismo, con unas consecuencias letales a largo plazo.

Potencial farmacológico

La investigación en orexina/hipocretina aún está en una fase inicial, aunque varios científicos creen que las drogas basadas en orexina/hipocretina podrían ayudar a los narcolépticos e incrementar la vigilancia en el cerebro sin los efectos secundarios de las anfetaminas.

La investigación preliminar fue conducida para mostrar el potencial de los bloqueadores de las orexinas en el tratamiento del alcoholismo. Ratas de laboratorio a quienes se dio drogas que apuntan al sistema de las orexinas perdieron interés en el alcohol a pesar de que se les dio acceso libre en los experimentos.^{17 18}

Un estudio ha reportado que el trasplante de neuronas de orexina/hipocretina en la formación pontina reticulada es factible, indicando el desarrollo de las estrategias alternativas terapéuticas además de las intervenciones farmacológicas que tratan la narcolepsia.¹⁹

Ya se había observado que los receptores de la hipocretina-1 regulan la recaída en la búsqueda de la cocaína, pero ahora un nuevo estudio investiga su relación con la nicotina gracias a unas experiencias en ratas. Bloqueando el receptor de la hipocretina-1 con bajas dosis de los antagonistas selectivos SB-334,867, la auto administración de nicotina disminuye, al igual

que la motivación para buscar y obtener la droga. El estudio mostró que bloqueando los receptores en la ínsula disminuía la auto administración, pero no bloqueando los receptores en el adyacente córtex somatosensor. La más fuerte disminución en la auto administración fue encontrada cuando se bloquearon todos los receptores de hipocretina-1 del cerebro cómo si fuera un todo. Una explicación razonada de este estudio es el hecho de que la ínsula esté implicada en la regulación de los sentimientos de ansia. La ínsula contiene los receptores de la hipocretina-1. Ha sido recogido que los fumadores que sufren daños en la ínsula pierden el deseo de fumar.²⁰

Historia y nomenclatura

En 1996, V.T. Gautvik, Luis de Lecea y colegas suyos informaron del descubrimiento de algunos genes en el cerebro de ratas, incluyendo uno que apodaron “clon 35”. Trabajaron mostrando que la expresión del clon 35 se limitaba al hipotálamo lateral.²¹ Dos años después identificarían los dos productos genéticos del clon 35 cómo las hipocretina.

Masashi Yanagisawa y colegas suyos de la Universidad de Texas del Centro Médico del Suroeste en Dallas, acuñaron el término orexina para reflejar la actividad orexigénica(estimulación del apetito) de estas hormonas. En su ensayo de 1998 (con los derechos atribuidos a Sakurai y sus colegas), en el que describen estas hormonas, también informaron sobre el descubrimiento de los dos receptores de orexina, apodados OX1R y OX2R.

Luis de Lecea, Thomas Kilduff y otros compañeros también informaron sobre el descubrimiento de estos mismos péptidos, apodándolos hipocretina para indicar que son sintetizados en el hipotálamo y para reflejar su estructura similar a la hormona secretina (i.e., secretina hipotalámica). Ese era el mismo grupo que había identificado inicialmente el clon 35 dos años atrás.²¹

El nombre de esta familia de péptidos es actualmente inestable. El nombre “orexina” ha sido rechazado por algunos por causa de la evidencia que los efectos orexigénicos de estos péptidos podrían ser secundarios o triviales (i.e., la hipocretina induce a los sujetos a comer más porque están más despiertos), aunque esta cuestión tampoco ha quedado resuelta, mientras que otros grupos mantienen que el nombre “hipocretina” es inapropiado, apuntando que muchos neuropéptidos tienen nombres que no están relacionados con sus funciones más importantes, y que el hecho de estar despierto es uno de los factores importantes del comportamiento alimentario. Ambos nombres, “orexina” y “hipocretina” persistirán seguramente apareciendo en los trabajos publicados hasta que un nombre preferente sea aceptado por la comunidad científica.

Ligandos selectivos

Varias drogas que actúan en el sistema orexinérgico están en desarrollo, cómo pueden ser los agonistas orexinérgicos para el tratamiento de algunas condiciones como la narcolepsia o bien los antagonistas de las orexinas para el insomnio. Ningún agonista no-péptido está aún disponible, aunque el polipéptido sintético de la orexina-A ya está disponible en forma de spray nasal y ha sido testado en monos. Sin embargo, algunos antagonistas no-péptidos están en desarrollo; SB-649,868 está bajo desarrollo de GlaxoSmithKline para tratar trastornos del sueño y es un antagonista no-selectivo del receptor de la orexina. Otro antagonista de los receptores OX1 y OX2 (ACT-078573, almorexante) es un compuesto similar bajo desarrollo de Actelion que también trata el insomnio primario.

Muchos ligandos que actúan en el sistema orexinérgico de manera tan rápida son polipéptidos modificados a partir de los agonistas de la orexina-A y la orexina-b, pero aun así, existen algunos antagonistas de subtipos selectivos de no-péptidos disponibles para objetivos de investigación.

- SB-334,867 – antagonista selectivo del OX1
- SB-408,124 – antagonista selectivo del OX1
- TCS-OX2-29 – antagonista selectivo del OX2

Interacciones con otros sistemas de neurotransmisión

Ha sido mostrado que las neuronas orexinérgicas son sensibles a la entrada de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo III,²² de receptores de adenosina A1,²³ de receptores muscarínicos M3,²⁴ de receptores de serotonina 5-HT1A,²⁵ de receptores de los neuropéptidos Y,²⁶ de los receptores de la colecistoquinina A,²⁷ de las catecolaminas,^{28 29} y también de la ghrelina, la leptina y la glucosa.³⁰ Las neuronas orexinérgicas mismas regulan la liberación de la acetilcolina,^{31 32} de la serotonina y de la noradrenalina,³³ por lo que a pesar de la relativa pequeña cantidad de neuronas orexinérgicas en comparación con otros sistemas de neurotransmisión del cerebro, este sistema juega un papel regulador clave y se requiere una extensa investigación para revelar sus detalles. Las orexinas actúan en los receptores de las proteínas-acopladas Gq señalizando las vías de transducción a través de la fosfolipasa C (PLC), tanto las dependientes como las independientes de calcio. Esta transducción incluye la activación de los intercambiadores electrogénicos sodio-calcio (NCX), probablemente la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L, el cierre de la proteína G activada hacia dentro que permite rectificar los canales de potasio, y la activación de las proteínas quinasas, incluidas la quinasa C (PKC), la quinasa A (PKA) y una quinasa asociada a los mitógenos(MAPK). Las acciones postsinápticas de las orexinas en las numerosas células blanco neuronales a través del CNS son casi solo excitantes.³⁴

Véase también

- Leptina
- Neurotransmisor

Referencias

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 (1998). "Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior". *Cell* 92 (4): 573–85.
2. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG (1998). "The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95 (1): 322–7.
3. Baumann, Christian R.; Bassetti, Claudio L. (Agosto de 2005). «Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter». *Sleep Medicine Reviews* 9 (4): 253-268. doi:10.1016/j.smr.2005.01.005 (https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.smr.2005.01.005).
4. Ebrahim, IO; Howard, RS; Kopelman, MD; [Et al] (Mayo de 2002). «The hypocretin/orexin system.» (http://journals.sagepub.com/doi/abs/). *Journal of the Royal Society of Medicine* 95 (5): 227-230. doi:10.1177/014107680209500503 (https://dx.doi.org/10.1177%2F014107680209500503).
5. Nishino, Seiji; Sakurai, Takeshi (2006). «History and Overview of Orexin/Hypocretin Research» (https://link.springer.com/chapter/10.1385%2F1-59259-950-8%3A1) (PDF [extracto de capítulo]). *The orexin/hypocretin system physiology and pathophysiology*. Totowa, N.J: Humana Press. p. 3. ISBN 978-1-59259-950-9. Consultado el 21 de abril de 2018. «Because these predicted peptides were expressed in the hypothalamus and had similarity to secretin, they named them hypocretin-1 and -2».
6. Stolerman, Ian P. (2010). *Encyclopedia of Psychopharmacology* (PDF) (en inglés) (Online-Ausg. edición). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 614. ISBN 978-3-540-68706-1.
7. ^ Langmead CJ, Jerman JC, Brough SJ, Scott C, Porter RA, Herdon HJ (January 2004). "Characterisation of the binding of [3H-SB-674042, a novel nonpeptide antagonist, to the human orexin-1 receptor]". *Br. J. Pharmacol.* 141 (2): 340–6
8. Lin L, Faraco J, et. al. (1999). «The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene.». *Cell* 98 (3): 365-376. PMID 10458611 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458611).
9. Chemelli RM, Willie JT, et. al. (1999). «Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation.». *Cell* 98 (4): 437-451. PMID 10481909 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10481909).
10. Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE (julio de 2004). «Behavioral state instability in orexin knock-out mice». *J. Neurosci.* 24 (28): 6291-300. PMID 15254084 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254084). doi:10.1523/JNEUROSCI.0586-04.2004 (https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.0586-04.2004).
11. Alexis Madriga (28 de diciembre de 2007). «Snorting a Brain Chemical Could Replace Sleep» (https://web.archive.org/web/20080513123233/http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/12/sleep_deprivation). *Wired News*, Condé Nast. Archivado desde el original (http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/12/sleep_deprivation) el 13 de mayo de 2008. Consultado el 5 de febrero de 2008.
12. Deadwyler SA, Porrino L, Siegel JM, Hampson RE (2007). «Systemic and nasal delivery of orexin-A (Hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates». *J. Neurosci.* 27 (52): 14239-47. PMID 18160631 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160631). doi:10.1523/JNEUROSCI.3878-07.2007 (https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.3878-07.2007).
13. Klein J, Sato A (septiembre de 2000). «The HLA system. Second of two parts». *N. Engl. J. Med.* 343 (11): 782-6. PMID 10984567 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984567).
14. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. (junio de 2009). «Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus». *Nat. Genet.* 41 (6): 708-11. PMID 19412176 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412176). doi:10.1038/ng.372 (https://dx.doi.org/10.1038%2Fng.372).
15. «Narcolepsy is an autoimmune disorder, Stanford researcher says» (http://www.eurekalert.org/pub_releases/2009-05/sumc-nia042809.php). *EurekaAlert*. American Association for the Advancement of Science. 3 de mayo de 2009. Consultado el 31 de mayo de 2009.
16. J. E. Kang, M. M. Lim, R. J. Bateman, J. J. Lee, L. P. Smyth, J. R. Cirrito, N. Fujiki, S. Nishino and D. M. Holtzman (2009). «Amyloid- β Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle». *Science*. doi:10.1126/science.1180962 (https://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.1180962).
17. Helen Puttick (26 de diciembre de 2006). «Hope in fight against alcoholism» (https://web.archive.org/web/20120210214128/http://www.worldcampaign.net/forum/view.php?id=1707). *The Herald*. Archivado desde el original (http://www.worldcampaign.net/forum/view.php?id=1707) el 10 de febrero de 2012. Consultado el 15 de diciembre de 2009.
18. Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ, Chen F, Oldfield B (2006). «The orexin system regulates alcohol-seeking in rats» (https://archive.org/details/sim_british-journal-of-pharmacology_2006-07_148_6/page/752). *Br. J. Pharmacol.* 148 (6): 752-9. PMID 16751790 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751790). doi:10.1038/sj.bjp.0706789 (https://dx.doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0706789).
19. Arias-Carrión O, Murillo-Rodríguez E, Xu M, Blanco-Centurion C, Drucker-Colín R, Shiromani PJ (2004). «Transplantation of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results» (https://web.archive.org/web/20160303180701/http://www.journalsleep.org/Articles/270802.pdf). *Sleep* 27 (8): 1465-70. PMID 15683135 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15683135). Archivado desde el original (http://www.journalsleep.org/Articles/270802.pdf) el 3 de marzo de 2016.

20. «Blocking A Neuropeptide Receptor Decreases Nicotine Addiction» (<https://www.sciencedaily.com/releases/2008/11/081124174851.htm>). ScienceDaily LLC. 1 de diciembre de 2008. Consultado el 11 de febrero de 2009.
21. Gautvik KM, de Lecea L, et al. (1996). «Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction.». *PNAS* **93** (16): 8733-8738. PMID 8710940 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8710940>).
22. Acuna-Goycolea C, Li Y, Van Den Pol AN (marzo de 2004). «Group III metabotropic glutamate receptors maintain tonic inhibition of excitatory synaptic input to hypocretin/orexin neurons». *J. Neurosci.* **24** (12): 3013-22. PMID 15044540 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044540>). doi:10.1523/JNEUROSCI.5416-03.2004 (<https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.5416-03.2004>).
23. Liu ZW, Gao XB (enero de 2007). «Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1783688>). *J. Neurophysiol.* **97** (1): 837-48. PMC 1783688 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1783688>). PMID 17093123 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17093123>). doi:10.1152/jn.00873.2006 (<https://dx.doi.org/10.1152%2Fjn.00873.2006>).
24. Ohno K, Hondo M, Sakurai T (marzo de 2008). «Cholinergic regulation of orexin/hypocretin neurons through M(3) muscarinic receptor in mice» (<https://archive.is/20121219051258/http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jphs/FP0071986?from=PubMed>). *J. Pharmacol. Sci.* **106** (3): 485-91. PMID 18344611 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344611>). Archivado desde el original (<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jphs/FP0071986?from=PubMed>) el 19 de diciembre de 2012. Consultado el 15 de diciembre de 2009.
25. Muraki Y, Yamanaka A, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T (agosto de 2004). «Serotonergic regulation of the orexin/hypocretin neurons through the 5-HT1A receptor». *J. Neurosci.* **24** (32): 7159-66. PMID 15306649 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306649>). doi:10.1523/JNEUROSCI.1027-04.2004 (<https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.1027-04.2004>).
26. Fu LY, Acuna-Goycolea C, van den Pol AN (octubre de 2004). «Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by múltiple presynaptic and postsynaptic mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system». *J. Neurosci.* **24** (40): 8741-51. PMID 15470140 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470140>). doi:10.1523/JNEUROSCI.2268-04.2004 (<https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.2268-04.2004>).
27. Tsujino N, Yamanaka A, Ichiki K, Muraki Y, Kilduff TS, Yagami K, Takahashi S, Goto K, Sakurai T (agosto de 2005). «Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor». *J. Neurosci.* **25** (32): 7459-69. PMID 16093397 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093397>). doi:10.1523/JNEUROSCI.1193-05.2005 (<https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.1193-05.2005>).
28. Li Y, van den Pol AN (enero de 2005). «Direct and indirect inhibition by catecholamines of hypocretin/orexin neurons». *J. Neurosci.* **25** (1): 173-83. PMID 15634779 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634779>). doi:10.1523/JNEUROSCI.4015-04.2005 (<https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.4015-04.2005>).
29. Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T (julio de 2006). «Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner». *J. Neurophysiol.* **96** (1): 284-98. PMID 16611835 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611835>). doi:10.1152/jn.01361.2005 (<https://dx.doi.org/10.1152%2Fjn.01361.2005>).
30. Ohno K, Sakurai T (enero de 2008). «Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness». *Front Neuroendocrinol* **29** (1): 70-87. PMID 17910982 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910982>). doi:10.1016/j.yfrne.2007.08.001 (<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.yfrne.2007.08.001>).
31. Bernard R, Lydic R, Baghdoyan HA (octubre de 2003). «Hypocretin-1 causes G protein activation and increases ACh release in rat pons». *Eur. J. Neurosci.* **18** (7): 1775-85. PMID 14622212 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622212>). doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02905.x (<https://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1460-9568.2003.02905.x>).
32. Frederick-Duus D, Guyton MF, Fadel J (noviembre de 2007). «Food-elicited increases in cortical acetylcholine release require orexin transmission». *Neuroscience* **149** (3): 499-507. PMID 17928158 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928158>). doi:10.1016/j.neuroscience.2007.07.061 (<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neuroscience.2007.07.061>).
33. Soffin EM, Gill CH, Brough SJ, Jerman JC, Davies CH (junio de 2004). «Pharmacological characterisation of the orexin receptor subtype mediating postsynaptic excitation in the rat dorsal raphe nucleus». *Neuropharmacology* **46** (8): 1168-76. PMID 15111023 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111023>). doi:10.1016/j.neuropharm.2004.02.014 (<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neuropharm.2004.02.014>).
34. Selbach O, Haas HL (2006). «Hypocretins: the timing of sleep and waking» (https://archive.org/details/sim_chronobiology-international_2006_23_1-2/page/63). *Chronobiology International* **23** (1-2): 63-70. PMID 16687280 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687280>). doi:10.1080/07420520500545961 (<https://dx.doi.org/10.1080%2F07420520500545961>).

Enlaces externos

- http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?mode=&term=orexins, desde National Library of Medicine, National Institutes of Health

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Orexina&oldid=148138967>»