

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۸۷/۱/۱۰۸۳۴۲  
۸۸/۱/۵۶



دانشگاه شهید بهشتی  
دانشکده علوم زیستی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد  
زیست شناسی (فیزیولوژی جانوری)

عنوان:

اثر ارکسین A- بر روی غلظت های پلاسمایی هورمون رشد (GH) و  
هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در رت های نر و ماده نابالغ

پژوهش و نگارش:

رقیه چشمه نوشی

مراکز خدمات درمانی  
توسعه و آموزش  
پزشکی

استاد راهنما:

دکتر همایون خزعلی

۱۳۸۸ / ۱ / ۲۱

بهمن ماه ۸۷

۱۱۱۱۶۱

تقدیم به:

**پدرم بزرگوارم**

که در سایه سار پتر همت والایش، ساقه های نازک آرزوهایم بارور شد

و

**مادر عزیزم**

که با ترنم مهربانی هایش وجودم را لبریز از عطر اقاقی ها نمود.

## پروردگارا!

سپاس بی پایان تو را به خاطر همه موهبت هایی که بی آنکه بدانها علم داشته باشم، ارزانی ام داشتی. ابتدا از موهبت انسان بودن برخوردارم نمودی و سپس در دل سیاهی ندانستن نشان از قلم دادی و منت آموختن بر من نهادی و اینگونه مرا در میان کائنات بر افراشتی. اینک که به این نعمات خویش مفتخرم ساختی، یاریم ده تا بتوانم آنگونه که دوست داری از همه بهره برم و آنگونه که رضای توست زندگی کنم. یاریم ده بیاموزم، هر آنچه مرا مصداق "علم الاسماء الحسنی" گرداند و یاریم ده تا قذردان تو و تمام کسانی باشم که رهنمون من در هزاران راه نا آشنا شدند.

اینک که برگی دیگر از زندگانی تحصیلی من به همت راهنمایی های استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر خزعلی ورق خورده، پس تا نهایت عمر قدردانش خواهم بود و برای ایشان از خدای متعال بهترین ها را خواستارم.

همچنین از اساتید ارجمند جناب آقای محمد رضا بیگدلی و جناب آقای دکتر امامی که زحمت داوری این پایان نامه را پذیرفتند، سپاسگزارم.

از همکلاسی هایم خانم مریم بهزاد فر و آقای علی موسوی و دوستانم خانم ها فریبا محمودی و مژده منصوری که در انجام پروژه پایان نامه مرا همراهی نمودند و از همه کسانی که به نوعی، صمیمانه، راهگشای من بودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

## چکیده

ارکسین ها پپتیدهایی هستند که در نوروں هایی در ناحیه هیپوتالاموس جانبی تولید می شوند. رسپتورهای ارکسین در هیپوتالاموس و هیپوفیز پیشین حضور دارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر دوزهای مختلف ارکسین A- بر روی غلظت های پلاسمایی هورمون رشد و ACTH در رت های نر و ماده نابالغ نژاد ویستار می باشد. برای این منظور ۱۲ گروه ۶ تایی (۳ رت نر و ۳ رت ماده) مورد آزمایش قرار گرفتند. در طرح این آزمایش ۴ تیمار به کار رفت. تیمار اول ۱/۵ میکرولیتر سالین، و تیمار دوم تا چهارم به ترتیب ۱، ۲ و ۴ میکروگرم ارکسین-A به ازاء ۱/۵ میکرولیتر سالین به صورت درون بطنی از طریق بطن راست دریافت کردند. در هر تیمار ۳ گروه مورد استفاده قرار گرفتند. نمونه های خونی با روش سربریدن پس از زمان های تعیین شده (۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه) از هر گروه جمع آوری شدند و پس از جداسازی پلازما برای تعیین غلظت های پلاسمایی هورمون رشد و ACTH با روش رادیوایمنواسی<sup>۱</sup> مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مجموع تزریق دوزهای ۲ و ۴ میکروگرم ارکسین-A به صورت وابسته به دوز و معنادار باعث کاهش در میزان هورمون رشد پلازما و افزایش غلظت ACTH نسبت به گروه کنترل گردید ( $P < 0.05$ ). از یافته های فوق می توان چنین استنباط کرد که احتمالاً ارکسین باعث کاهش ترشح GHRH هیپوتالاموس در رت های نابالغ شده و همچنین از طریق افزایش CRH ترشح ACTH را افزایش داده است.

کلید واژه ها: ارکسین-A، هورمون رشد، ACTH، رت نابالغ

<sup>۱</sup>. Radioimmunoassay (RIA)

فصل اول : مقدمه

مقدمه..... ۲

فصل دوم : مروری بر منابع علمی

۱-۲- مروری بر مطالعات گذشته ارکسین..... ۶

۱-۱-۲- ساختمان و سنتز ارکسین..... ۶

۲-۱-۲- ساختار گیرنده های ارکسین A و ارکسین B..... ۹

۳-۱-۲- مکانیسم های درون سلولی فعال شده توسط رسپتورهای ارکسین A و ارکسین B..... ۱۰

۴-۱-۲- سیستم ارکسینرژیک در مغز..... ۱۱

۱-۴-۱-۲- اجسام سلولی نورون های ارکسینرژیک..... ۱۱

۲-۴-۱-۲- توزیع فیبر نورون های ارکسینرژیک در مغز..... ۱۲

۳-۴-۱-۲- توزیع رسپتور های ارکسین در مغز..... ۱۲

۵-۱-۲- پاسخ نورون های ارکسین به سیگنال های متابولیک..... ۱۴

۶-۱-۲- اثرات ارکسین..... ۱۴

۱-۶-۱-۲- اثر ارکسین بر رفتار تغذیه..... ۱۵

۲-۶-۱-۲- پاسخ های رفتاری..... ۱۵

۳-۶-۱-۲- سیستم قلبی - عروقی..... ۱۶

۴-۶-۱-۲- خواب و بیداری..... ۱۶

۵-۶-۱-۲- فعالیت اندوکرینی و اتونومی..... ۱۶

۲-۲- هورمون رشد..... ۱۷

۱-۲-۲- سنتز و ساختمان هورمون رشد..... ۱۷

۲-۲-۲- تنظیم سنتز و ترشح هورمون رشد..... ۱۷

۳-۲-۲- غلظت های پلاسمایی، اتصال و متابولیسم..... ۱۹

- ۱۹-۲-۲-۴- رسپتورهای هورمون رشد .....
- ۲۰-۲-۲-۵- سوماتومدین ها ( فاکتورهای رشد شبه انسولینی IGF) .....
- ۲۱-۲-۲-۶- اعمال فیزیولوژیک هورمون رشد .....
- ۲۱-۲-۲-۷- آثار متابولیک هورمون رشد .....
- ۲۱-۲-۲-۸- الگوی ترشح هورمون رشد .....
- ۲۲-۲-۲-۹- محرک هایی که بر ترشح هورمون رشد تاثیر دارند .....
- ۲۳-۲-۲-۱۰- مراحل رشد .....
- ۲۴-۲-۲-۱۱- اثر جنس (هورمون های جنسی) بر هورمون رشد .....
- ۲۵-۲-۲-۱۲- بیان رسپتورهای GHRH و سوماتوستاتین در طی تکوین رت .....
- ۲۶-۲-۲-۱۳- اثر هورمونها و نوروترانسمیترهای دیگر بر ترشح GH .....
- ۲۷-۲-۲-۱۴- اثر ارکسین بر ترشح هورمون رشد .....
- ۲-۳- ACTH (آدرنو کورتیکوتروپین هورمون)
- ۲۹-۳-۲-۱- ساختمان شیمیایی و سنتز کورتیکوتروپین HACT .....
- ۳۰-۳-۲-۲- کنترل ترشح ACTH بوسیله هورمون آزاد کننده .....
- ۳۱-۳-۳- عمل ACTH .....
- ۳۲-۳-۲-۴- فیزیولوژی ترشح ACTH .....
- ۳۴-۳-۲-۵- غده فوق کلیه (آدرنال) .....
- ۳۵-۳-۲-۶- پاسخ استرس .....
- ۳۷-۳-۲-۷- پاسخ استرس و محور HPA .....
- ۳۷-۳-۲-۸- نقش و اثرات مرکزی CRH در تغذیه .....
- ۳۸-۳-۲-۹- تغییرات محور HPA (از نابالغ تا بالغ) .....
- ۳۹-۳-۲-۱۰- اختلافات وابسته به جنس محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) .....
- ۴۰-۳-۲-۱۱- اثر هورمون های دیگر بر ACTH .....
- ۴۱-۳-۲-۱۲- اثر ارکسین بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال .....
- ۴۳-۳-۲-۱۳- سیستم ارکسین و استرس و هیجانان .....

## فصل سوم : مواد و روشها

- ۳-۱- وسایل مورد نیاز برای آزمایش ..... ۴۸
- ۳-۲- مواد مورد نیاز برای آزمایش ..... ۴۹
- ۳-۳- دستگاه های استفاده شده ..... ۵۰
- ۳-۴- محل آزمایش ..... ۵۰
- ۳-۵- واحد های آزمایشی ..... ۵۰
- ۳-۶- تیمارهای آزمایش ..... ۵۰
- ۳-۷- روش آزمایش ..... ۵۲
- ۳-۷-۱- مرحله بیهوش کردن حیوان ..... ۵۲
- ۳-۷-۲- مرحله تثبیت حیوان در دستگاه استریوتاکسیک ..... ۵۲
- ۳-۷-۳- مرحله جراحی ..... ۵۲
- ۳-۷-۴- مرحله کانول گذاری ..... ۵۳
- ۳-۷-۵- مرحله تزریق ..... ۵۳
- ۳-۷-۶- مرحله خون گیری ..... ۵۴
- ۳-۷-۷- خارج کردن مغز از داخل جمجمه ..... ۵۴
- ۳-۷-۸- مرحله تهیه برش از نمونه ها ..... ۵۴
- ۳-۸- سنجش هورمونی نمونه های خونی در آزمایشگاه ..... ۵۵
- ۳-۸-۱- اجزاء کیت GH ..... ۵۵
- ۳-۸-۲- اجزاء کیت ACTH ..... ۵۵
- ۳-۹- طرح آماری و تجزیه و تحلیل داده ها ..... ۵۶

## فصل چهارم : نتایج

- ۴-۱- غلظت هورمون ها در پلاسمای خون ..... ۵۸
- ۴-۱-۱- هورمون رشد ..... ۵۸
- ۴-۱-۱-۱- اثرات وابسته به دوز ارکسین ..... ۵۸
- ۴-۱-۱-۲- اثرات وابسته به زمان ارکسین بر GH ..... ۶۴



- ۷۰ ..... GH اثرات وابسته به جنسیت ارکسین بر
- ۷۲ ..... ACTH
- ۷۲ ..... ACTH اثرات وابسته به دوز ارکسین بر غلظت
- ۷۸ ..... ACTH اثرات وابسته به زمان ارکسین بر
- ۸۴ ..... ACTH اثرات وابسته به جنسیت ارکسین بر

#### فصل پنجم : بحث و پیشنهادات

- ۸۷ ..... ۱-۵-هورمون رشد
- ۹۰ ..... ACTH-۲-۵
- ۹۳ ..... ۳-۵-پیشنهادات
- ۹۵ ..... منابع علمی

چکیده انگلیسی

### فهرست اشکال

۷.....	شکل ۱-۲.....
۹.....	شکل ۲-۲.....
۱۰.....	شکل ۳-۲.....
۱۱.....	شکل ۴-۲.....
۱۳.....	شکل ۵-۲.....
۱۸.....	شکل ۶-۲.....
۳۴.....	شکل ۷-۲.....
۴۳.....	شکل ۸-۲.....

### فهرست نمودارها

۵۸.....	نمودار ۱-۴.....
۵۹.....	نمودار ۲-۴.....
۶۰.....	نمودار ۳-۴.....
۶۱.....	نمودار ۴-۴.....
۶۲.....	نمودار ۵-۴.....
۶۳.....	نمودار ۶-۴.....
۶۴.....	نمودار ۷-۴.....
۶۵.....	نمودار ۸-۴.....
۶۶.....	نمودار ۹-۴.....
۶۷.....	نمودار ۱۰-۴.....
۶۸.....	نمودار ۱۱-۴.....
۶۹.....	نمودار ۱۲-۴.....
۷۰.....	نمودار ۱۳-۴.....
۷۱.....	نمودار ۱۴-۴.....
۷۲.....	نمودار ۱۵-۴.....

۷۳ .....	نمودار ۴-۱۶
۷۴ .....	نمودار ۴-۱۷
۷۵ .....	نمودار ۴-۱۸
۷۶ .....	نمودار ۴-۱۹
۷۷ .....	نمودار ۴-۲۰
۷۸ .....	نمودار ۴-۲۱
۷۹ .....	نمودار ۴-۲۲
۸۰ .....	نمودار ۴-۲۳
۸۱ .....	نمودار ۴-۲۴
۸۲ .....	نمودار ۴-۲۵
۸۳ .....	نمودار ۴-۲۶
۸۴ .....	نمودار ۴-۲۷
۸۵ .....	نمودار ۴-۲۸

فصل اول

مقدمه

در سال ۱۹۹۸ گروه جدیدی از نوروپپتیدها تحت عنوان ارکسین کشف شدند، که دو گروه ارکسین A- (OXA) با ۳۳ اسید آمینه و ارکسین B- (OXB) با ۲۸ اسید آمینه تقسیم گردیدند. بررسی عمل ارکسین ها در پدیده های مختلف فیزیولوژیک بطور وسیع در حال انجام است و این تحقیقات نشان می دهد که ارکسین ها در تعدیل عمل سیستم های مختلف بدن، مانند فرایند تغذیه و تعادل انرژی، سیکل خواب و بیداری نقش داشته و اثر آنها بر روی فعالیت سیستم اتونوم به صورت افزایش فشار خون، ضربان قلب، موتیلیتی روده و ترشح اسید معده می باشد.

منبع اصلی تولید ارکسین در مغز گروه کوچکی از نورون های موجود در هیپوتالاموس جانبی (LH) می باشد، که با وجود تعداد محدود در سراسر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به ویژه در هسته های هیپوتالاموس، لوکوس سرلئوس و هسته های پشتی حرکتی (DMN) توزیع می شوند. این دوپپتید دارای دو نوع رسپتور می باشند، رسپتور شماره ۱ (OXR1) و رسپتور شماره ۲ (OXR2)، که این رسپتورها در مغز پراکنش متفاوتی دارند. جدا از بیان فراوان در سیستم اعصاب مرکزی، رسپتورهای ارکسین به مقدار زیاد در اندام های پستانداران نیز وجود دارند، از جمله در قشر و مدولای آدرنال، بیضه ها و کلیه. ساختار ارکسین ها در پستانداران به میزان زیادی حفاظت شده است.

هورمون رشد از سلول های سوماتوتروپ غده هیپوفیز ترشح می شود. ناقلین عصبی موجود در مغز نیز ترشح و مهار آن را تحت کنترل دارند. علاوه بر تحریک رشد بدن، هورمون رشد نقش مهمی

در متابولیسم بازی می کند. تغییر در حالت های تغذیه ای، مانند چاقی یا محرومیت غذایی به مقدار زیاد بر ترشح هورمون رشد اثر می گذارند. هورمون رشد اثرات فیزیولوژیکی متعددی در بدن ایفا می کند و بیشتر عمل فیزیولوژیکی خود را از طریق IGF<sup>1</sup> ها انجام می دهد. هورمون رشد بر متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها و پروتئین ها و همچنین جذب مواد معدنی در بدن موثر است. ترشح GH در انسان و حیوانات از نظر جنسی دو شکلی<sup>2</sup> است. در هنگام بلوغ و اوایل بزرگسالی میزان ترشح هورمون رشد افزایش یافته و پس از آن کاهش تا دوران پیری کاهش می یابد. تنظیم ترشح خودبخودی GH یا ترشح تحریک شده آن از دوران بلوغ و بعد از آن تحت تأثیر هورمون (استروئید) های جنسی قرار می گیرد.

محققان گزارش کردند که تزریق ارکسین به صورت درون بطنی، هورمون GH پلازما را به صورت معنادار سرکوب می کند. همچنین مشخص شد که تزریق درون بطنی ارکسین A در رت های بالغ موجب کاهش ترشح خودبخودی GH و نیز کاهش میانجی پاسخ GH با GHRH و همین طور باعث کاهش اثر گرلین بر ترشح GH می شود.

هورمون آدرنوکورتیکوتروپین<sup>3</sup> از کورتیکوتروف های هیپوفیز پیشین ترشح می شود که عملکرد آن تنظیم کردن رشد و ترشح بخش قشری فوق کلیه می باشد. تنظیم ترشح ACTH در بین همه الگوهای تنظیمی هورمون هیپوفیز از پیچیده ترین الگوهاست. ACTH ریتم های سیرکادین، انفجارهای چرخه ای، و کنترل فیدبکی را به نمایش می گذارد و به انواع وسیعی از تحریکات پاسخ می دهد. یک عامل آزاد کننده مهم (CRF) نیز کنترل کورتیکوتروپین را کنترل می کند.

استرس حالت ارگانسیم را تحت تأثیر نیروهای داخلی و خارجی، یا استرس زا ها، شرح می دهد، که از تغییر تعادل پویا یا هومئوستازی خبر می دهد. استرس همچنین تغییرات هیجانی مثل ترس، همچنین تغییراتی در عملکرد سیستم اعصاب خودمختار، مانند افزایش ضربان قلب و فشار خون سرخرگی و پاسخ های اندوکرینی، بویژه فعال شدن محور HPA را القاء می کند.

<sup>1</sup> . Insulin-Like Growth Factor

<sup>2</sup> . sexual dimorphism

<sup>3</sup> . Adrenocorticotropin Hormone

فعالیت محور HPA به عنوان تابعی از جنس، سن، تولیدمثل، حالت های اجتماعی و بیداری متنوع است.

در سرتاسر زندگی یک موجود اندازه و طول مدت پاسخ هورمونی استرس به طور برجسته تغییر می کند. موجود در اوایل زندگی اش واکنش استرسی کمی در پاسخ به استرس زاهایی که نوعاً باعث ایجاد پاسخ های استرسی قوی در بالغ ها می شوند، نشان می دهند. برعکس بزرگسالان مسن پاسخ های استرسی طولانی تر و قوی تری را در مقایسه با بالغین جوانتر بروز می دهند.

موجود بالغ از نظر فیزیولوژی ترشح هورمون های مختلف با موجود نابالغ متفاوت است، که از دلایل آن می توانیم به اثر استروئید های جنسی بر ترشح هورمون ها در دوران بعد از بلوغ اشاره کنیم.

هورمون رشد نقش مهمی در رشد و تمایز بافت ها در دوران بلوغ دارد، و ACTH نیز در برقراری حالت تعادل و تامین انرژی در هنگام بروز استرس در موجود بالغ و نابالغ ایفای نقش می کند. از طرفی هردوی این هورمون ها با حالت های تغذیه ای و متابولیک بدن مرتبط هستند.

اثر ارکسین - A در موجودات نابالغ تاکنون بررسی نشده است. لذا ما بر اساس یک طرح آزمایشی اثر دوزهای مختلف ارکسین - A را بر غلظت های پلاسمایی هورمون رشد و ACTH در موجودات نر و ماده نابالغ مورد مطالعه قرار دادیم، که حاصل این تحقیق در این مجموعه پیش روی شماست.

فصل دوم

مروری بر

منابع علمی



## ۲-۱- مروری بر مطالعات گذشته ارکسین

### ۲-۱-۱- ساختمان و سنتز ارکسین

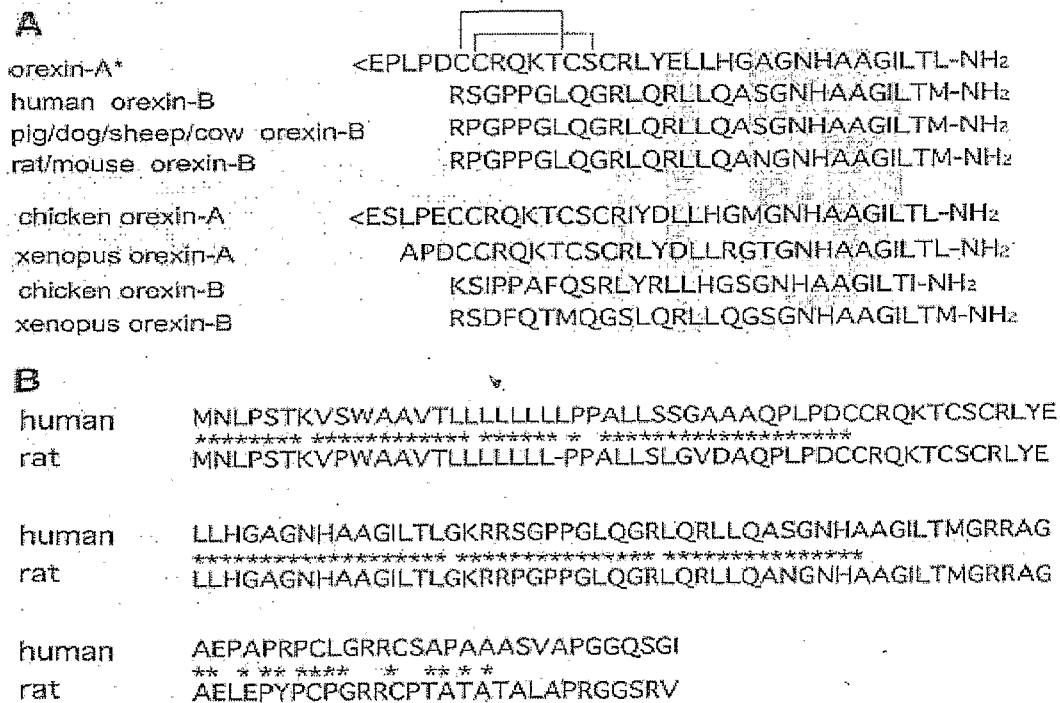
در ژانویه سال ۱۹۹۸ De lecea و همکارانش یک mRNA را در هیپو تالاموس مشخص کردند که پپتید پیش ساز ۱۳۰ اسید آمینه ای را کد می کرد (۲۰). آنها بیان کردند که از این پپتید پیش ساز دو پپتید با طول ۳۵ و ۲۹ اسید آمینه مشتق می شود. از آنجا که این پپتیدها برای نخستین بار در هیپو تالاموس لوکالیزه شدند اسم پپتید پیش ساز را پری پرو هیپوکرتین و دو پپتید مشتق شده از آنها را هیپو کرتین<sup>۱</sup> (Hcrt-1) و هیپو کرتین<sup>۲</sup> (Hcrt-2) نامیدند.

در همین زمان sakurai و گروه همکارانش یک پپتید ۲۸ اسید آمینه ای مشتق شده در هیپو تالاموس جداسازی کردند. از آنجا که تزریق این پپتیدها به داخل بطن های جانبی سبب افزایش اشتها در موش های غیر گرسنه مورد آزمایش شد، نام آنها را ارکسین<sup>۲</sup> (یک واژه یونانی به معنی اشتها) نامیدند. بعد ها مشخص گردید که پپتید های مورد بحث این دو گروه یکسان می باشند، ولی به دلیل اینکه گروه de lecea در بیان توالی اسید آمینه ها اشتباهاتی را داشتند، امروزه بیشتر به طبقه بندی و نام گذاری که توسط Sakurai و همکارانش صورت گرفته است استفاده می گردد (۵۰) و ما نیز در تمام این مطالعه از واژه ارکسین استفاده می نمائیم.

<sup>1</sup> hypocretin

<sup>2</sup> orexin

پری پرو ارکسین<sup>۱</sup> پپتید پیش ساز ارکسین است که در نهایت یک پپتید ۳۳ اسید آمینه ای (ارکسین A) به همراه یک پپتید ۲۸ اسید آمینه ای (ارکسین B) از آن مشتق می شود (۸۲). ژن پری پرو ارکسین انسانی روی کروموزوم 17q قرار دارد. ارکسین-A یک پپتید ۳۳ اسید آمینه ای با وزن مولکولی حدود ۳/۵ کیلو دالتون است که در ساختمان خود دارای دو پل دی سولفیدی درون زنجیره ای می باشد و در انسان، خوک، سگ و موش یکسان می باشد. ارکسین B دارای دو ساختمان  $\alpha$ -helices می باشد (۵۳) (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲- ساختار پپتید های ارکسین A و ارکسین B. موقعیت دو پیوند دی سولفیدی در ارکسین A در قسمت بالای توالی آن نشان داده شده است. آمینو اسید های مشابه با رنگ تیره مشخص شده اند. (B) توالی اسید های آمینه پری پرو ارکسین در انسان و رت. Asterisks نشان داد اسید های آمینه مشترک بین توالی اسید آمینه انسان و رت وجود دارد (۵۰).

به نظر می رسد ارکسین A پایداری بیشتری نسبت به ارکسین B دارد (۴۱) و شاید این موضوع پیدا شدن سریع ارکسین A را نسبت به ارکسین B در مایع مغزی نخاعی توضیح دهد (۷۵). علاوه

<sup>۱</sup> Pre-pro orexin

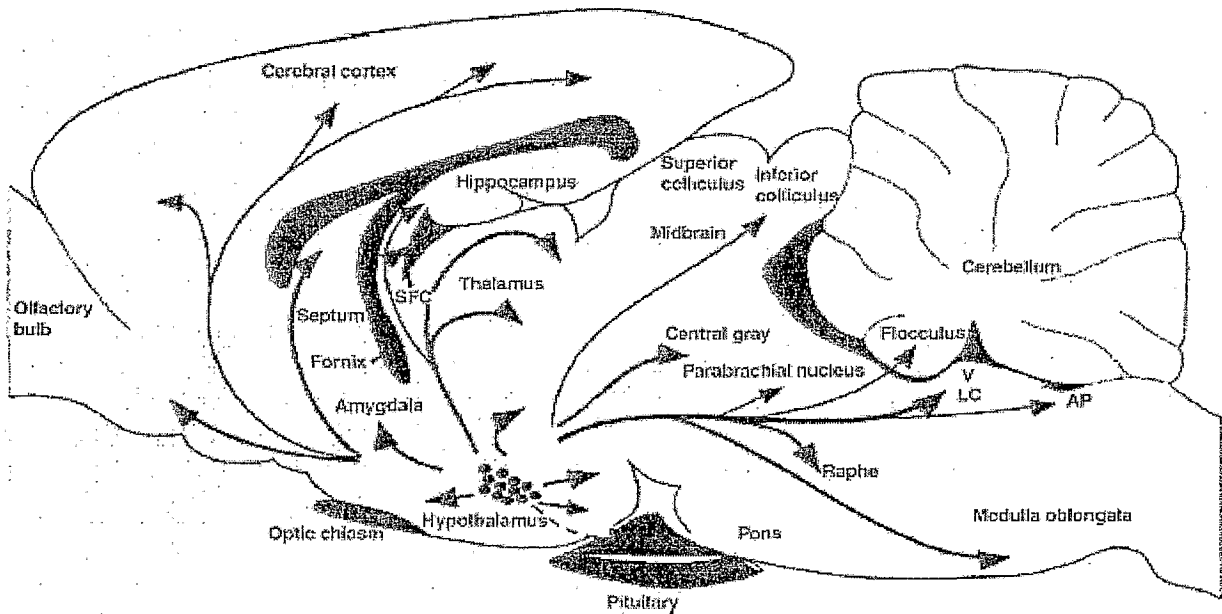
بر این، حلالیت ارکسین A در چربی بیشتر از ارکسین B می باشد، از اینرو شاید آنرا نسبت به سد مغزی نفوذپذیر تر نماید (۴۱).

با وجود اینکه ارکسین A از سد خونی مغزی عبور کرده و immunoreactivity آن در هیپوفیز پسین، هیپوتالاموس و پانکراس پیدا شده است (و این شاید مبنی بر یک نقش ارتباطی بین سیستم اعصاب مرکزی و محیط باشد) ولی مدارک نشان می دهند که منبع ارکسین پلازما از محیط بوده و ارکسین داخل وریدی به مغز عبور نمی کند (۱۲).

مطالعات ایمونوهیستوشیمی<sup>۱</sup> در مغز نشان می دهد که، نورون های تولید کننده ارکسین تنها در تعداد اندکی از هسته های هیپوتالاموس، شامل هسته فرنیکال لترال<sup>۲</sup> هیپوتالاموس و ونترومدیال هیپوتالاموس<sup>۳</sup> حضور دارند که با استفاده از آنتی بادی پری پرو ارکسین تعداد آنها را حدوداً ۱۱۰۰ جسم سلولی در مغز موش تخمین زده اند (۴۵ و ۴۶). علی رغم تعداد محدود فیبر این نورون ها در سراسر مغز و به میزان بیشتری در پیاز بویایی، کرتکس مغز<sup>۴</sup>، تالاموس<sup>۵</sup>، هیپوتالاموس، ساقه مغز<sup>۶</sup> و تمام سطوح نخاع<sup>۷</sup> دیده می شود (۶۱) (شکل ۲-۲).

این نورون ها به صورت دو طرفه در تمام گونه هایی که تا کنون بررسی شده اند مانند انسان، رت، خوک و میمون سازماندهی یافته است (۴۵ و ۴۶). توزیع وسیع فیبر های ارکسینرژیک در سراسر محور ها از جمله آنهایی که در ارتباط با تنظیم ورودی غذا هستند پیشنهاد می کند که شاید ارکسین نقش تعدیلی را بر آنها داشته باشد. به این ترتیب که ارکسین ها می توانند سبب افزایش رها شدن نوروترانسمیترهای تحریکی یا مهارتی شده و از اینرو فعالیت مدارهایی را که عصب دهی می کند تحت تاثیر قرار می دهد (۹۹).

1. Immunohistochemistry  
2. Fornical - Lateral nucleus  
3. Ventromedial hypothalamus  
4. Cerebral cortex  
5. Thalamus  
6. brain stem  
7. spinal cord



شکل ۲-۲- تصویرری از توزیع نورون های ارکسین در مغز. فیبر های ارکسینرژیک (پیکان های سیاه) اساساً از قسمت جانبی هیپوتالاموس منشأ می گیرند.

### ۲-۱-۲- ساختار گیرنده های ارکسین A و ارکسین B:

تاکنون دو رسپتور برای سیستم ارکسینرژیک شناخته شده است که تمایل آنها برای ارکسین A و ارکسین B متفاوت می باشد. به این ترتیب که تمایل  $OX_1R$  بیشتر برای ارکسین A بوده، در حالیکه  $OX_2R$  برای هر دو ارکسین A و ارکسین B تمایل یکسانی را دارا می باشد (۵۷) (شکل ۲-۳).

رسپتور شماره ۱ ارکسین ( $OX_1R$ )، ۴۲۵ و رسپتور شماره ۲ ارکسین ( $OX_2R$ )، ۴۴۴ اسید آمینه در توالی خود دارند که ۶۴٪ با هم مشابهت نشان می دهند. علاوه بر آن  $OX_1R$  و  $OX_2R$  رت با رسپتور نوع انسانی بترتیب ۹۴ و ۹۵ درصد تشابه دارند (۸۲).