اثرات هم افزایی ال-دوپا و دوپامین با آگونیست گیرنده‌های MC3/MC4 ملانوکورتینی بر اخذ غذا در جوجه ها

محمد بامری[۱]، مرتضی زنده دل*[۲]، بیتا وزیر[۱]، نگار پناهی[۱]، احمد اصغری[۳]

چکیده

تعدیل اشتها شامل مجموعه‌ای از سازوکارهای پیچیده فیزیولوژیک است که نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. پیش از این نقش سیستم‌های دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان به اثبات رسیده است. مطالعه کنونی با هدف بررسی اثرات هم‌افزایی سیستم دوپامینرژیک و سیستم ملانوکورتینرژیک بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه‌های تخمگذار صورت گرفته است. این مطالعه در سه آزمایش انجام گرفت، به طوریکه هر آزمایش از یک گروه کنترل و سه گروه تیمار تشکیل شده بود (۱۲ جوجه در هر گروه). در تمامی گروه‌ها، پرندگان تزریق داخل بطنی مغزی محلول رقیق کننده یا محلول دارویی را پس از ۳ ساعت محرومیت غذایی دریافت کردند. در آزمایش اول به منظور تعیین دوز تحت اثر دوپامین، در گروه‌های آزمایش به ترتیب سرم فیزیولوژی و دوپامین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ٤٠ نانومول تزریق گشت. در آزمایش دوم، سرم فیزیولوژی، ال-دوپا (پیش‌ساز دوپامین، ۲۵۰ نانومول)، MTII (۲/٤٥ پیکومول، آگونیست گیرنده‌های MC3/4 ملانوکورتینی) و ال-دوپا + MTII تزریق شد و آزمایش سوم مطابق با آزمایش دوم انجام گرفت با این تفاوت که دوپامین (۱۰ نانومول) جایگزین ال- دوپا شد. پس از تزریق، آب و غذا بدون محدودیت در دسترس پرندگان قرار گرفت و مصرف غذا (گرم) بر اساس درصد وزن بدن اندازه گیری شد. بر اساس نتایج بدست آمده دوز ۱۰ نانومول دوپامین به عنوان دوز تحت اثر آن تعیین گشت. همچنین مشاهده شد که تزریق دوزهای تحت اثر دوپامین ، ال-دوپا و MTII به تنهایی اثری بر اخذ غذا جوجه‌ها نداشته ($p> ۰/۰۵$) و تنها تزریق‌های ال-دوپا + MTII و دوپامین + MTII سبب کاهش معنی دار اخذ غذا در جوجه‌ها شدند ($p< ۰/۰۵$). بر اساس یافته‌ها، به نظر می‌رسد احتمالا یک اثر هم‌افزایی میان سیستم دوپامینرژیک و سیستم ملانوکورتینرژیک در کنترل اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار وجود دارد.

واژگان کلیدی: اخذ غذا، دوپامین، ملانوکورتین، جوجه

تاریخ دریافت: ۱٤۰۱/۱۰/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۲/۱/۳۰

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران zendedel@ut.ac.ir

۳- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

کنترل اشتها در سیستم اعصاب مرکزی توسط میانجی‌ها و مدارهای عصبی انجام می‌گیرد. در مغز پرندگان و پستانداران نوروپپتیدهای متنوعی در تنظیم اخذ غذا و کنترل وزن بدن موثر هستند که این نوروپپتیدها در نواحی مختلفی از مغز حضور داشته و با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی خود و یا با اثر بر آزاد سازی سایر میانجی های عصبی در کنترل اشتها نقش دارند (۱،۲). بنابراین تعامل بین میانجی های عصبی برای درک مکانیسم های اساسی تنظیم مصرف خوراک، یک فرآیند برجسته باید در نظر گرفته شود (۳). بخش عظیمی از دانش کنونی ما در خصوص تنظیم عصبی اشتها در پستانداران، حاصل مطالعات انجام شده روی موش صحرایی (رت) است. به لحاظ آنکه مراکز تنظیم دریافت غذا در پستانداران در سطوح پایینی مغز قرارگرفته‌اند (بصل النخاع، پل مغزی، دیانسفال) و نیز به این خاطر که صرف غذا یکی از نیازهای اساسی جهت ادامه‌ی حیات تمام مهره داران است، لذا به نظر می‌رسد که اساس سازوکارهای تنظیم اشتها در پستانداران و پرندگان با یکدیگر مشابه باشد (٤). از طرفی علیرغم شباهت‌های موجود میان پستانداران و پرندگان تفاوت‌هایی نیز در مکانیسم های کنترل کننده اخذ غذا میان آن‌ها مشاهده شده است. بنابراین شناخت مکانیسم های کنترل کننده اخذ غذا در پرندگان نه تنها از نقطه نظر فیزیولوژی مقایسه‌ای بین پستانداران و پرندگان حائز اهمیت است بلکه شناخت این مکانیسم‌ها حتی بین سویه های مختلف از یک گونه نیز

دارای اهمیت است(۵). تحقیقات فراوانی از چهار دهه پیش تا کنون در جهت شناسایی مناطق ویژه و همچنین میانجی-های عصبی درگیر در تنظیم دریافت غذا در مغز پرندگان صورت گرفته است. دوپامین یکی از کاتکول آمین‌های غالب در مغز است که از نورون‌های مزانسفالیک در جسم سیاه (SN) و ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) آزاد می‌شود و در فعالیت‌های حرکتی، شناخت، احساسات و تنظیم غذای مصرفی شرکت می‌کند (۵). تاکنون حداقل ۵ گیرنده دوپامنی (D1-D5) شناسایی شده‌اند (٦). دوپامین مستقیماً مراکز لذت را از طریق مسیر سیگنال‌دهی گیرنده دوپامینی فعال می‌کند و از این طریق بر مصرف خوراک و کنترل خلق و خوی انسان، جوندگان و پرندگان تأثیر می گذارد (۷،۸). مطالعات مختلف اثرات هیپوفاژیک گیرنده‌های D1 و D2 را در جوجه‌های گوشتی، جوجه‌های لگهورن و بوقلمون‌ها نشان داده است (۹،۱۰). سیستم ملانوکورتینی نیز یکی از سیستم‌های انتقال دهنده عصبی مرکزی است و تا به امروز پنج زیرگروه از گیرنده‌های آن (MC1-MC5) شناسایی شده است (۱۱). نقش برجسته این سیستم در چندین عملکرد فیزیولوژیکی مانند نظافت، تنظیم حرارت، یادگیری و تنظیم تعادل انرژی مشاهده شده است (۱۲). در مغز پرندگان، نیز گیرنده های ملانوکورتینی شناسایی شده‌اند (۱۳). در بین گیرنده‌های ملانوکورتینی تنها زیرگروه‌های MC3 و MC4 مسئول تنظیم مرکزی مصرف خوراک هستند (۱۲) که عمدتاً در هسته کمانی (ARC) ، هیپوتالاموس شکمی- میانی (VMH) و هسته مجاور بطنی هیپوتالاموس (PVN) یافت می‌شوند (١٤). گزارش شده است که تزریق درون بطن مغزی (ICV) آگونیست‌های گیرنده‌های MC3/MC4 باعث کاهش مصرف خوراک در رت‌ها می‌گردد (۱۵).

با توجه به مطالب ذکر شده در خصوص نقش‌آفرینی سیستم‌های دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک در تنظیم اخذ غذا و با علم به این امر که تا کنون هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات هم‌افزایی این سیستم‌ها در رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکار سازی اثرات هم‌افزایی سیستم دوپامینرژیک و سیستم ملانوکورتینرژیک در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار انجام شد.

مواد و روش‌کار

نگهداری جوجه ها

این مطالعه در ۳ آزمایش و هر آزمایش بر روی ٤ گروه (شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار) صورت پذیرفت. لازم به ذکر است از ۱۲ قطعه جوجه یک‌روزه تخمگذار(هایلاین) در هر گروه استفاده شد. جوجه‌ها در دمای ۱±۳۰ (گرمای الکتریکی) و رطوبت ۵±۵۰٪ درصد و نور ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا (جیره‌ی استارتر استاندارد ۲۱٪ پروتئین خام و ۲۸۵۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم انرژی قابل متابولیزه، شرکت چینه تهران، ایران) نگهداری شدند. کلیه‌ی مراحل نگهداری، جابه‌جایی، تزریق، انجام آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده‌ی آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، انجام گرفته است. در هر مرحله از آزمایش ابتدا جوجه‌های یکروزه به مدت ۳ روز به صورت گروهی و سپس به مدت ۲ روز در قفس‌های انفرادی که دارای دانخوری و آبخوری مجزا بودند، نگهداری شدند. برای انجام آزمایشات جوجه‌ها همواره تا ۳ ساعت قبل از انجام تزریقات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و اما ۳ ساعت قبل از انجام اولین تزریق از اخذ غذا محروم شدند و در تمام طول آزمایش به آب تازه دسترسی داشتند.

داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل دوپامین، ال-دوپا (پیش‌ساز دوپامین) و MTII (آگونیست گیرنده‌های MC3/4 ملانوکورتینی) بود. این داروها در دی متیل سولفوکساید حل شده و سپس با سالین ۰/۸۵ ٪، حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ به نسبت ۱:۲۵۰ رقیق شدند. دی متیل سولفوکساید با غلظت استفاده شده در این مطالعه دارای اثر سمیت سلولی نمی باشد (۱۶). در تمامی گروه‌های آزمایشی از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در تزریق داخل بطنی مغزی به عنوان گروه کنترل استفاده شد. همچنین، تمام دوزهای دارو بر اساس مطالعات قبلی تعیین شده است (۱۷،۱۸).

روش تزریق داخل بطنی مغزی

جهت تزریق ICV در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله آکریلیک که زاویه نوک آن ٤٥ درجه می‌باشد نگه داشته شد و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار قرار گرفت (۱۹). یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه بطن راست قرار گرفت. سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق گشت (۲۰). لازم به ذکر است سر سوزن تنها به اندازه ٤ میلی‌متر در پوست و جمجمه فرو رفت. این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد (۲۱). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر بود. بلافاصله بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده شده و به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. سپس میزان اخذ غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ٦۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا به‌عنوان درصدی از وزن بدن بیان گردید تا تأثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در پایان هر مرحله از آزمایش، جوجه‌ها با روش پیچاندن سریع گردن یوتانایز شده و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت. تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی دیده شد مورد آنالیز قرار گرفت. زیرا رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد در نرمال سالین ۰/۸۵ ٪، به عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده شد و دیگر داروهای مدنظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند.

طراحی آزمون و اندازه گیری اخذ غذای تجمعی

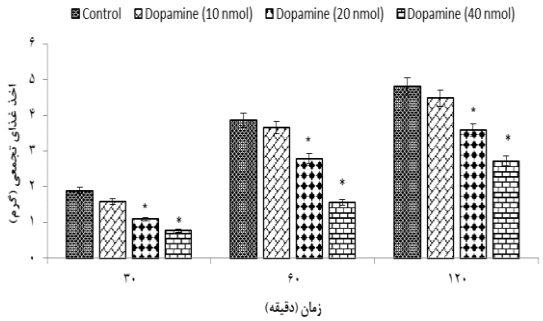
آزمایش اول شامل تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل)، دوپامین با دوز ۱۰ نانومول در گروه (ب)، دوپامین با دوز ۲۰ نانومول در گروه (ج) و دوپامین با دوز ٤۰ نانومول در گروه (د) بود. آزمایش دوم شامل تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل)، ال-دوپا با دوز ۲۵۰ نانومول در گروه (ب)، MTII با دوز ۲/٤٥ پیکومول گروه (ج) و ال-دوپا به همراه MTII در گروه (د) بود. آزمایش سوم نیز شامل تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل) ، دوپامین با دوز ۱۰ نانومول در گروه (ب)، MTII با دوز ۲/٤٥ پیکومول در گروه (ج) و دوپامین به همراه MTI در گروه (د) بود.

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات، در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم افزار SPSS16 (نسخه ۱٦/۰۰) انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی از روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. در تمام مقایسه‌ها $p<۰/۰۵$ به عنوان معیار اختلاف معنی‌دار مدنظر بود. نمودارها در نرم افزار سیگما پلات (نسخه ۱٤/۰۰) رسم شد.

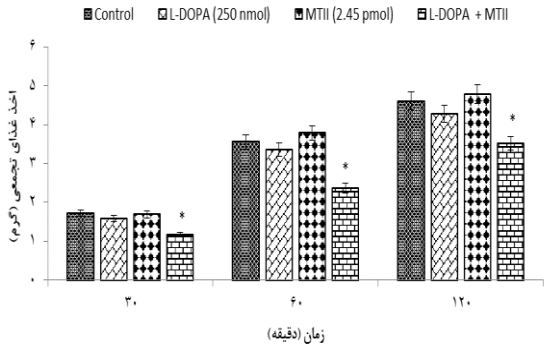
نتایج

اثرات مرکزی دوپامین، ال-دوپا و MTII (آگونیست گیرنده‌های MC3/MC4 ملانوکورتینی) بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط هم‌افزایی میان آن‌ها در جوجه‌های نوزاد

مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ ارائه شده است. آزمایش اول به منظور تعیین دوز تحت اثر دوپامین انجام شد. طی این آزمایش، تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای ۲۰ و ٤٠ نانومول دوپامین بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ٦٠ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (p<۰/۰۵)، اما تزریق با دوز ۱۰ نانومول (دوز تحت اثر) در همه‌ی زمان‌های آزمایش تغییری در دریافت خوراک جوجه‌های تخمگذار در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود (p> ۰/۰۵، نمودار-۱). در آزمایش دوم، تزریق دوزهای تحت اثر ال – دوپا (۲۵۰ نانومول) و MTII(۲/٤٥ پیکومول) به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد (p> ۰/۰۵)، اما تزریق توامان آن‌ها بطور معنی داری در همه زمان‌های آزمایش موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (p<۰/۰۵، نمودار-۲).

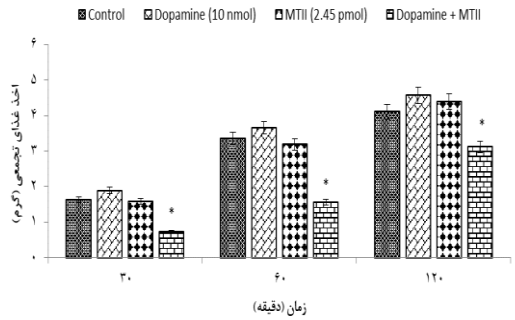


نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی دوپامین(۱۰، ۲۰ و ٤٠ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخمگذار تحت محرومیت غذایی به مدت ۳ ساعت. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است(تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). علامت ستاره(*) در هر زمان نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (p<۰/۰۵).



نمودار ۲- اثر تزریق درون بطنی مغزی ال- دوپا (۲۵۰ نانومول، پیش ساز دوپامین) و MTII (۲/٤٥ پیکومول، آگونیست گیرنده MC3/4) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخمگذار تحت محرومیت غذایی به مدت ۳ ساعت. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است(تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). علامت ستاره(*) در هر زمان نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (p<۰/۰۵).

در آزمایش سوم نیز تزریق جداگانه دوزهای تحت اثر دوپامین (۱۰ نانومول) و MTII (۲/٤٥ پیکومول) در همه‌ی زمان‌های آزمایش تغییری در دریافت خوراک جوجه‌های نوزاد در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود (p> ۰/۰۵)، در حالیکه تزریق همزمان آن‌ها کاهش اخذ غذا معناداری در مقایسه با گروه کنترل و در همه زمان‌های آزمایش در پی داشت (p<۰/۰۵، نمودار-۳).



نمودار ۳- اثر تزریق درون بطنی مغزی دوپامین(۱۰ نانومول) و MTII (۲/٤٥ پیکومول، آگونیست گیرنده MC3/4) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخمگذار تحت محرومیت غذایی به مدت ۳ ساعت. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است(تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). علامت ستاره(*) در هر زمان نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است (p<۰/۰۵).

بحث

در طول چند دهه اخیر تحقیقات فراوانی پیرامون شناسایی عوامل موثر بر تنظیم اخذ غذا صورت گرفته است و در کنار معرفی و شناخت عملکرد این فاکتورها، بررسی تداخلات و تعاملات آن‌ها نیز بیش از پیش اهمیت یافته است. دوپامین یک انتقال دهنده عصبی کاتکول آمینی در سیستم عصبی مرکزی است که چندین عملکرد فیزیولوژیکی مهم مانند احساسات، حرکت، شناخت و دریافت غذا را کنترل می‌کند. دوپامین را می‌توان یک انتقال دهنده عصبی با اثرات کاهنده اشتها در نظر گرفت که عملکرد پاداش را از طریق انشعابات نورونی خود از هسته شکمی – میانی هیپوتالاموس به هسته آکومبنس و هسته کمانی تنظیم می‌کند (۲۲). تا به امروز، پنج زیرگروه مختلف از گیرنده‌های دوپامینی (D1-D5) شناسایی شده‌اند (۵). گیرنده‌های D1 و D2 در قیاس با سایر گیرنده‌های دوپامینی در نواحی مغزی فراوان‌تر هستند (۲۳). مشخص شده است که دوپامین مصرف غذا را از طریق گیرنده D1 کاهش می دهد (۲٤)، بر اساس مطالعات نقش واسطه‌ای گیرنده D2 نیز در تنظیم اشتها ثابت شده است (۲۵). همچنین تحقیقات صورت گرفته، بیانگر نقش میانجی‌گری گیرنده‌های D1 و D2 در عملگرد سایر سیستم‌های مرکزی دخیل در اخذ غذا بوده است (۷). مطالعات پیشین تعامل دوپامین با سایر واسطه های مغز را نشان داده است. در این رابطه گزارش شده است که هیپوفاژی ناشی از دوپامین از طریق گیرنده‌های گلوتاماترژیک NMDA و mGlu1 در جوجه‌ها میانجی‌گری می‌شود (۲٦). در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داده شد که دوپامین اثر خود بر اخذ غذا را از طریق گیرنده سروتونینی 5HT2C اعمال می‌کند (۲٤). بر اساس مطالعات اخیر یوهیمبین (آنتاگونیست گیرنده α2 آدرنرژیک) و ICI 118551 (آنتاگونیست گیرنده β2 آدرنرژیک) به ترتیب هیپوفاژی ناشی از دوپامین را تقویت و مهار می‌کنند (۲۷). لازم به ذکر است اثر هیپوفاژی آگونیست‌های دوپامین توسط پیش‌ساز اکسید نیتریک افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده ارتباط میان آن‌ها است (۲۸). علاوه بر این، یک تداخل عصبی بین گیرنده‌های μ اپیوئیدی و D1 نیز در تنظیم اشتها مشاهده شده است (۱). همچنین بر اساس نتایج یک مطالعه آنتاگونیست گیرنده های هیستامینی H1 و H2 به ترتیب اثر کاهشی دوپامین بر مصرف غذا را تضعیف و تقویت می کنند (۲۹).

نتایج مطالعات فوق بیانگر نقش سیستم دوپامینرژیک در فرآیند اخذ غذا می‌باشد. در مطالعه حاضر به منظور تعیین دوز تحت اثر، در آزمایش اول دوپامین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ٤۰ نانومول در جوجه‌های تخمگذار تزریق شد و در نهایت با توجه به عدم اثرگذاری دوپامین با دوز ۱۰ نانومول بر میزان اخذ غذا جوجه‌ها، این دوز به عنوان دوز تحت اثر تعیین گشت. در آزمایش دوم و سوم، تجویز ICV دوپامین (۱۰ نانومول) و ال-دوپا به عنوان پیش‌ساز دوپامین (۲۵۰ نانومول) به تنهایی اثری بر اخذا در پی نداشت، که این نتایج با توجه به دوزهای انتخابی (تحت اثر) قابل پیش‌بینی بوده است.

ملانوکورتین‌ها، هورمون‌های پپتیدی هستند که از پرواپیوملانوکورتین (POMC) مشتق می‌شوند، از جمله هورمون‌های محرک ملانوسیت (α-، β- و γ-) (MSH) و هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و در پستانداران اغلب از نورون‌های هسته کمانی آزاد می‌گردند (۳۰). این پپتیدها می‌توانند بر پنج زیرگروه مختلف گیرنده ملانوکورتینی که در سراسر بدن توزیع شده اند، عمل کنند. بیان گیرنده‌های MC3 و MC4 در مغز پستانداران اثبات شده است. به نظر می رسد MC3 مصرف انرژی را تنظیم می‌کند، در حالی که MC4 با مصرف غذا درگیر است. همچنین حضور گیرنده‌های زیرگروه ۳ و ٤ در مغز پرندگان نیز تایید شده است (۳۱) و بر اساس تحقیقات

صورت گرفته اثرات کاهنده اشتها ناشی از عملکرد این گیرنده‌ها در جوجه‌ها نیز مشاهده شده است (۹). همچنین مشخص شده است که میزان mRNA پرواپیوملانوکورتین به‌طور قابل‌توجهی در حیوانات گرسنه کاهش و شش ساعت پس از تغذیه بازیابی می‌گردد (۳۲). نورون‌های POMC، با فعالسازی نورون‌های دارای گیرنده‌ی ٤ ملانوکورتینی (MC_4R)، اخذ غذا را کاهش و مصرف انرژی را افزایش می دهد (۱۲). همچنین ثابت شده است که تزریق ICV آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های MC_4R به‌ترتیب سبب کاهش و افزایش دریافت غذا می‌گردد (۱۵). در مطالعه حاضر، تزریق MTII به عنوان آگونیست گیرنده MC3/4 با دوز تحت اثر (۲/٤٥ پیکومول) تغییر معنی داری در اخذ غذا جوجه‌های تخمگذار ایجاد نکرد که مجدداً با توجه به استفاده از دوز تحت اثر این نتیجه نیز دور از انتظار نبوده است.

مطالعات متعددی بیانگر تداخلات موجود بین دو سیستم مرکزی ملانوکورتینرژیک و دوپامینرژیک در تنظیم مرکزی اخذ غذا است. در این میان میتوان به مطالعه کوی و همکارانش که در سال ۲۰۱۳ روی رت انجام گرفت اشاره کرد. در این مطالعه نقش میانجی‌گری سیستم ملانوکورتینی بواسطه گیرنده MC_4 در تنظیم اخذ غذای ناشی از گیرنده D_1 دوپامینرژیک بخوبی نشان داده شد (۳۳). نتایج این مطالعه حاکی از آن است که بیان ژن مربوط به گیرنده‌های MC_4 روی نورون‌های حاوی گیرنده D_1 دوپامینرژیک برای القای نقش تنظیمی این گیرنده دوپامینرژیک در تنظیم اخذ غذا ضروری است (۳۳). همچنین پیش‌تر در مطالعاتی که در زمینه بررسی احتمال وجود تداخل دو سیستم دوپامینرژیک و ملانوکورتینی در مغز در شرایط بروز استرس انجام شده بود، تداخلی از نوع سینرژیستیک با اثر کاهش اخذ غذا (کاهش میزان غذای دریافتی) مشاهده گردید (۳٤). بعلاوه محققین بر این باورند که بیش از یک سوم نورون‌های دوپامینرژیک مغزی دارای بیان همزمان گیرنده‌های MC_3 و گیرنده‌های دوپامینرژیک می باشند (۳۳) لذا وجود نقش میانجی‌گری این گیرنده ملانوکوتینی بر تنظیم فعالیت‌های ناشی از تحریک گیرنده‌های دوپامینرژیک از قبیل تنظیم اخذ غذا چندان دور از ذهن به نظر نمی‌رسد. در این مطالعه که بر روی رت انجام گرفت نقش میانجی‌گری سیستم ملانوکورتین بواسطه گیرنده‌های MC_3 و MC_4 بر تنظیم هومئوستازی دوپامین در ناحیه تگمنتوم شکمی در مغز به اثبات رسید و همچنین نقش میانجی‌گری گیرنده‌های سیستم ملانوکورتینی در تنظیم فعالیت‌های پاداش در مغز (چرخه پاداش مغزی) نشان داده شد. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که ٤۳ الی ۷۲ درصد (بسته به محل قرارگیری در مغز) از نورون‌های حاوی گیرنده MC_3 دارای بیان همزمان مارکرهای دوپامینرژیک نیز می‌باشند. این مشاهده فرضیه نقش میانجی‌گری گیرنده MC_3 را در تنظیم برون ده بیوشیمیایی و عملکردی مغزی ناشی از سیستم دوپامینرژیک و نیز فعالیت نورون های دوپامینرژیک به اثبات رساند. بعلاوه در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط یون و همکارانش روی مدل پستاندار (رت) انجام شد، تداخل سیستم‌های دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک در تنظیم مرکزی اخذ غذا بواسطه گیرنده های D_2 و MC_4 به اثبات رسید (۳۵). اما در ارتباط با تداخل اثر میان این دو سیستم به واسطه گیرنده‌های D_3 و D_4 دوپامینرژیک با سیستم ملانوکورتین مطالعات چندانی انجام نشده است.

در مطالعه کنونی نیز هم‌راستا با تحقیقات پیشین ارتباط میان سیستم‌های دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک نشان داده شد. در این رابطه، با توجه به نتایج بدست آمده، اگرچه تزریق دوزهای تحت اثر ال-دوپا (۲۵۰ نانومول)، دوپامین (۱۰ نانومول) و MTII (۲/٤٥ پیکومول) به تنهایی تغییری در میزان اخذ غذا اعمال نکردند، اما تزریق همزمان ال-

دوپا با MTII در آزمایش دوم و تزریق هم‌زمان دوپامین و MTII در آزمایش سوم بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه های نوزاد شد. بنابراین احتمالا یک اثر هم افزایی میان سیستم دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های تخمگذار وجود دارد.

با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالا یک اثر سینرژیستی و هم افزایی بین سیستم‌های دوپامینرژیک و ملانوکورتینرژیک در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های تخمگذار وجود دارد.

تشکر و سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران(آزمایشگاه مرکزی دکتر رستگار) و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می‌نمایند.

فهرست منابع

1. Zendehdel, M., Ghashghayi, E., Hassanpour, S., Baghbanzadeh, A. and Jonaidi, H. Interaction between opioidergic and dopaminergic systems on food intake in neonatal layer type chicken. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2016; 2: 283-92.
2. Zendehdel, M., Sardari, F., Hassanpour, S., Rahnema, M., Adeli, A. and Ghashghayi, E. Serotonin-induced hypophagia is mediated via α2 and β2 adrenergic receptors in neonatal layer-type chickens. British Poultry Science, 2017; 58: 298-304.
3. Rahmani, B., Ghashghayi, E., Zendehdel, M., Khodadadi, M. and Hamidi, B. The Crosstalk Between Brain Mediators Regulating Food Intake Behavior in Birds: A Review. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2021; 27: 2349-2370.
4. McCarthy, J.C. and Siegel, P.B. A review of genetic and physiological Effects of selection in meat-type poultry. Anim. Breed, 1983; 51: 87-94.
5. Ikemoto, S. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. Brain Research Reviews, 2007; 56: 27-78.
6. Strange, P.G. The binding of agonists and antagonists to dopamine receptors. Biochemical Society Transactions, 1996; 24: 188-92.
7. Mahzouni, M., Zendehdel, M., Babapour, V. and Chackkar, S. Methylamine induced hypophagia is mediated via dopamine via D1 and D2 receptors in neonatal meat chick. Veterinary Research Communications, 2016; 40: 21-7.
8. Zendehdel, M. and Hassanpour, S. Ghrelin induced hypophagia is mediated by the B2 adrenergic receptor in chicken. The Journal of Physiological Sciences, 2014; 64: 383-391.
9. Zendehdel, M., Hamidi, F., Babapour, V., Mokhtarpouriani, K. and Mazaherinezhad fard, R. The effect of melanocortin (Mc3 and Mc4) antagonists on serotonin-induced food and water intake of broiler cockerels. Veterinary Sciences, 2012;13: 229-234.
10. Denbow, D.M., Van Krey, H.P., Lacy, M.P. and Dietrick, T.J. feeding, drinking and temperature of leghorn chickens: effects of ICVinjections of biogenic amine. Physiology & Behavior, 1983; 31: 85–90.
11. Alvaro, J. D., Taylor, J. R. and Duman, R. S. Molecular and behavioral interactions between central melanocortins and cocaine. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2003; 304(1): 391–399.
12. Schneeberger, M., Gomis, R. and Claret, M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. The Journal of endocrinology, 2014 220(2): T25–T46.
13.

Takeuchi, S. and Takahashi, S. Melanocortin receptor genes in the chicken--tissue distributions. General and comparative endocrinology, 1998; 112(2): 220–231.
14. Liu, H., Kishi, T., Roseberry, A. G., Cai, X., Lee, C. E., Montez, J. M., Friedman, J. M. and Elmquist, J. K. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2003; 23(18): 7143–7154.
15. Strader, A. D., Schiöth, H. B. and Buntin, J. D. The role of the melanocortin system and the melanocortin-4 receptor in ring dove (Streptopelia risoria) feeding behavior. Brain research, 2003; 960(1-2): 112–121.
16. Qi, W., Ding, D. and Salvi, R. J. Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. Hearing research, 2008; 236(1-2): 52–60.
17. Zendehdel, M., Hasani, K., Babapour, V., Mortezaei, S. S., Khoshbakht, Y. and Hassanpour, S. Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. Veterinary research communications, 2014; 38(1): 11–19.
18. Bameri, M., Zendedel kheybari, M., Vazir, B., Asghari, A. and Panahi, N. Evidence for an interaction between cannabinoidergic and dopaminergic systems with melanocortin MC3/ MC4 receptors in regulating food intake of neonatal chick. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology, 2021; 13(2): 37-45 .
19. Rahmani, B., Mahdavi, K., Zendedel kheybari, M., Khodadadi, M., Keshavarz, M., Shahabi, M. and Baghbanzadeh, A. Role of central opioid receptors on serotonin-Induced hypophagia in the neonatal broilers. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology, 2022; 14(1): 9-19 .
20. Van Tienhoven, A.T. and Juhasz, L. The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. Journal of Comparative Neurology, 1962; 118: 185-197.
21. Saito, E.-S., Kaiya, H., Tachibana, T., Tomonaga, S., Denbow, D.M., Kangawa, K. and Furuse, M. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. Regulatory peptides, 2005; 125: 201-208.
22. Volkow, N. D., Wang, G. J. and Baler, R. D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. Trends in cognitive sciences, 2011; 15(1): 37–46.
23. Cadet, J. L., Jayanthi, S., McCoy, M. T., Beauvais, G. and Cai, N. S. Dopamine D1 receptors, regulation of gene expression in the brain, and neurodegeneration. CNS & neurological disorders drug targets, 2010; 9(5): 526–538.
24. Zendehdel, M. and Hassanpour, S. Central regulation of food intake in mammals and birds: a review. Neurotransmitter, 2014; 1: e251.
25. Khodadadi, M., Zendehdel, M., Baghbanzadeh, A. and Babapour, V. Consequence of dopamine D2 receptor blockade on the hyperphagic effect induced by cannabinoid CB1 and CB2 receptors in layers. British poultry science, 2017; 58(5): 585–593.
26. Taherian, M., Baghbanzadeh, A. and zendehdel, M. Dopamine- induced hypophagia is mediated via NMDA and mGlu1 receptors in chicken. Iranian Journal of Veterinary Medicine, 2016; 10(3): 191-199.
27. Zanganeh, F., Zendehdel, M., Panahi, N. and Asghari, A. Interconnection between Adrenergic and Dopaminergic Systems in Feeding Behavior in Neonatal Chicks. Archives of Razi Institute, 2021; 76(2): 345–358.
28. Zendehdel, M., Moosadoost, Y., Masoumi, R., Rostami, B., Shahir, M. and Hassanpour, S. Endogenous Nitric Oxide and Dopamine Regulate Feeding Behavior in Neonatal

Layer-type Chickens. Annals of Animal Science, 2017; 17(4): 1029-1042.
29. GhandForoushan, M., Zendehdel, M. and Babpour, V. Interactions between Histamine H1 and H3 and Dopamine D1 Receptors on feeding behavior in chicken. Iranian Journal of Veterinary Medicine, 2017; 11(1): 63-73 .
30. Wang, W., Guo, D. Y., Lin, Y. J. and Tao, Y. X. Melanocortin Regulation of Inflammation. Frontiers in endocrinology, 2019; 10: 683.
31. Takeuchi, S. and Takahashi, S. Melanocortin receptor genes in the chicken--tissue distributions. General and comparative endocrinology, 1988; 112(2): 220–231.
32. Greenman, Y., Kuperman, Y., Drori, Y., Asa, S. L., Navon, I., Forkosh, O., Gil, S., Stern, N. and Chen, A. Postnatal ablation of POMC neurons induces an obese phenotype characterized by decreased food intake and enhanced anxiety-like behavior. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 2013; 27(7): 1091–1102.
33. Cui, H. and Lutter, M. The expression of MC4Rs in D1R neurons regulates food intake and locomotor sensitization to cocaine. Genes, brain, and behavior, 2013;12(6): 658–665.
34. Cooper, S. J., Al-Naser, H. A. and Clifton, P. G. The anorectic effect of the selective dopamine D1-receptor agonist A-77636 determined by meal pattern analysis in free-feeding rats. European journal of pharmacology, 2006; 532(3): 253–257.
35. Yoon, Y. R. and Baik, J. H. Melanocortin 4 Receptor and Dopamine D2 Receptor Expression in Brain Areas Involved in Food Intake. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea), 2015; 30(4): 576–583.