فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۳۵، جلد ۹، شماره ۴، پائیز ۹۵، صفحه ۵۵ تا ۶۳

بررسی نقش گیرنده‌های نوع ۱ کانابینوئیدی در تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌های نژاد هایلاین با دسترسی آزاد به غذا

عباس علیزاده [۱]، مرتضی زنده دل [۲]، وهاب باباپور [۲]، سعید چرخکار [۱]، شاهین حسن پور [۱]
۱- بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران. ایران.
۲- بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران. ایران. zendedel@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۸/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: مکانیسم‌هایی که اشتها را تنظیم می کنند در بین جانداران متفاوت بوده و مشخص شده که وضعیت تغذیه‌ای(سیر یا گرسنه بودن حیوان) نقش مهمی در تعیین اشتها بازی می کند. اندوکانابینوئیدها نقش مهمی بر تنظیم مرکزی اخذ غذا در پرندگان دارند، اما نقش آن ها در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور آزاد(ad libitum) تا کنون بررسی نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه با ۳ آزمایش بررسی اثرات تزریق داخل بطنی مغزی (ICV) آگونیست انتخابی گیرنده CB_1 کانابینوئیدی(2-AG)، آنتاگونیست انتخابی گیرنده CB_1 کانابینوئیدی (SR141716A) و اثر توام آن ها است.

روش کار: در آزمایش اول جوجه‌ها تزریق ICV محلول کنترل، 2-AG (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم) را دریافت کردند. در آزمایش ۲: جوجه‌ها تزریق ICV محلول کنترل، SR141716A(۶/۲۵، ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم) را دریافت کردند. در آزمایش ۳: گروه‌های آزمایشی با محلول کنترل، SR141716A (۶/۲۵)، 2-AG(۱ میکروگرم) و تزریق توام SR141716A + 2-AG تزریق انجام شد. سپس، مصرف غذا تا ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق بررسی شد.

یافته ها: با توجه به نتایج، 2-AG به صورت وابسته به دز موجب افزایش مصرف غذا شد درحالی‌که SR141716A موجب کاهش مصرف غذا در مقایسه با گروه شاهد گردید($p\leq ۰/۰۵$). همچنین افزایش اخذ غذای ناشی از تزریق 2-AG(۱ میکروگرم) به وسیله SR141716A (۶/۲۵) تضعیف شد($p\leq ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: این نتایج حاکی از این بود که گیرنده‌های CB_1 در جوجه های تخم گذار با دسترسی آزاد به غذا موجب افزایش اخذ غذا می شود و وضعیت تغذیه ای حیوان(سیر یا گرسنه بودن) اثری بر اخذ غذای ناشی از گیرنده CB_1 در جوجه ها ندارد.

واژه های کلیدی: سیستم کانابینوئیدی، غذا، جوجه نژاد تخم گذار.

مقدمه

دریافت غذا مجموعه‌ای ازسازوکارهای فیزیولوژیک با سطوح مختلف تنظیم کننده را شامل می‌شود که نواحی مختلفی از دستگاه عصبی مرکزی و هم چنین محل‌هایی در خارج این دستگاه را درگیر می‌نماید. عوامل گوناگونی مانند پپتیدها، هورمون‌ها، میانجی‌ها و تعدیل کننده‌های عصبی، شبکه‌ها، مسیرها، هسته‌ها و مراکز مغزی، دستگاه عصبی خودمختار و نیازهای متابولیکی در این پدیده نقش دارند(۳) و ده‌ها فرضیه برای تبیین سازوکارهای تنظیم اشتها ارائه شده است. با این همه و علی رغم تحقیقات بسیارگسترده‌ای که در چند دهه‌ی اخیر در این زمینه صورت گرفته است، هنوز ناشناخته‌های فراوانی پیرامون چگونگی دریافت اختیاری غذا وجود دارد. کانابینوئیدها(ماده موثر ماری جوانا) از قدیمی‌ترین ترکیبات دارویی شناخته شده می‌باشد که نقش‌های فیزیولوژیک مهمی مثل کاهش درد، تنظیم سیستم حرکتی، یادگیری، حافظه و سیستم پاداش ایفا می‌کند. تتراهیدروکانابینول ماده موثره ماری جوانا می‌باشد. کانابینوئید با منشا درونی و گیرنده‌های آن در هیپوتالاموس شناسایی شده‌اند که نقش مهمی در تنظیم اخذ غذا بازی می‌کنند(۲۰). در سیستم عصبی مرکزی

اندوکانابینوئیدها از آراشیدونیک اسید موجود در غشا سلولی ساخته می‌شوند. گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی در پایانه‌های نورون‌های مرکزی و محیطی و سلول‌های گلیال یافت شده‌اند(۶). دو گیرنده کانابینوئیدی شناسایی شده است. گیرنده های CB_1 و CB_2. گیرنده‌های نوع ۱ در سیستم اعصاب مرکزی شناسایی شده‌اند در حالی که نوع دوم توسط سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند که در آزاد سازی سیتوکین‌ها نقش دارند(۲۰). گزارش شده است که آگونیست گیرنده CB_1 موجب افزایش و آنتاگونیست گیرنده CB_1 موجب کاهش اخذ غذا در موش می‌شود(۱۰). بیشترین تراکم این گیرنده‌ها در هسته آکومبنس، ناحیه تگمنتوم شکمی(VTA)، کورتکس، آمیگدال و ساقه مغز است(۱۸). هم چنین گیرنده‌های CB_1 بر روی نورون‌های گاباارژیک، دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک، گلوتاماترژیک و غیره یافت می‌شوند(۷). گیرنده‌های CB_1 و CB_2 در مجاورت نورون‌های مختلفی مثل CART، CRH و MCH یافت شده است(۱۲-۵). کانابینوئیدها در مغز پستانداران و پرندگان به عنوان میانجی عصبی وجود داشته و در تنظیم و تعدیل اعمال رفتاری و آندوکرینی مهم شناخته شده‌اند. راجع به نقش سیستم کانابینوئیدی در تنظیم اشتها در موش تحقیقات زیادی انجام شده ولی در مورد عمل این سیستم روی رفتار تغذیه‌ای پرندگان نکات مبهم و قابل بررسی وجود دارد(۴). هم چنین اثر سیستم کانابینوئیدی اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی مشخص شده است(۵) بطوری‌که تزریق آگونیست گیرنده‌های CB_1 موجب افزایش مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی می‌شود(۳). از عمده تفاوت‌های فیزیولوژی مقایسه‌ای موجود در بین طیور(سویه تخم‌گذار و گوشتی) این است که پیش‌درمان با آنتاگونیست گیرنده CB_1 موجب مهار اثرات هیپرفاژی ناشی از آگونیست CB_1 در جوجه‌های تخم‌گذار می‌شود درحالی‌که نقشی در جوجه‌های گوشتی ندارد(۲۰). از طرفی مشخص شده است که وضعیت تغذیه‌ای(سیر یا گرسنه بودن حیوان) نقش مهمی در تعیین اشتها بازی می‌کند(۲۰). باتوجه به مطالعات، رابطه بین کانابینوئیدها در اخذ غذا در جوجه‌های تخم گذار محروم از غذا بررسی شده اما نقش آن ها در جوجه‌های سیر بررسی نشده است. لذا مطالعه حاضر به منظور مشخص کردن نقش سیستم کانابینوئیدی در رفتار تغذیه‌ای جوجه‌های تخمگذار که دسترسی آزاد به غذا داشتند (ad libitum) انجام شد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق در تابستان سال ۱۳۹۳ در آزمایشگاه فیزیولوژی و بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران انجام گرفت. این طرح در ۳ مرحله و هر مرحله بر روی ۵ گروه آزمایشی انجام گرفت و در هر گروه آزمایشی از ۱۲ قطعه جوجه یکروزه تخم گذار(HY-Lyine) استفاده شد. در هر مرحله جوجه‌ها تحت شرایط محیطی استاندارد(نور، دما، رطوبت) و جیره مناسب پرورش یافتند. جوجه‌ها به مدت ۲ روز به طور گروهی نگهداری شده و پس از آن به قفس‌های انفرادی انتقال داده شدند. غذای مصرفی آن ها شامل پیش دان حاوی ۲۱ درصد پروتئین و ۲۸۵۰ کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود. پرندگان در معرض نور مداوم قرار گرفته و دمای داخل قفس در ۳۲-۳۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود(۱۴). جوجه‌ها به مدت ۲ روز به صورت گروهی نگهداری شده و بعد در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند. ترزیق داخل بطنی مغزی در ۵ روزگی جوجه انجام شد. جهت تزریق بطنی مغزی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله اکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته می‌شود و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار است. یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجه در ناحیه بطن راست قرار می گرفت. با استفاده از سرنگ

هامیلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق شد. سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی‌متر در پوست و جمجمه فرو می‌رود(۷). این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد(۱۷). در پایان آزمایش جوجه‌ها با اتر کشته و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت و تنها داده-های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی بود مورد آنالیز قرار گرفت. زیرا رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد در نرمال سالین ۰/۸۵٪ به عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده و دیگر داروهای مد نظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند(۱۵، ۳).

داروهای مورد استفاده

داروهای مورد استفاده شامل آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی(2-AG)، آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی(SR141716A) و اوانس بلو از شرکت سیگما(آمریکا) تهیه شد. مطالعه در ۳ مرحله(هر کدام مشتمل بر ۴ گروه آزمایشی) انجام شد. در آزمایش اول جوجه‌ها تزریق ICV محلول کنترل، 2-AG(۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم) را دریافت کردند. در آزمایش ۲ جوجه‌ها تزریق ICV محلول کنترل، SR141716A(۶/۲۵، ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم) را دریافت کردند. در آزمایش ۳ گروه-های آزمایشی با محلول کنترل، SR141716A(۶/۲۵)، 2-AG(۱ میکروگرم) و تزریق توام SR141716A + 2-AG تزریق انجام، سپس مصرف غذا تا ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق انجام شد. مقدار غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. هم چنین اخذ غذا به عنوان درصدی از وزن بدن بیان شد تا تاثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در هر مرحله جوجه‌ها تنها یک بار مورد تزریق قرار گرفتند و در پایان هر آزمایش پس از جداسازی مغز صحت تزریق مورد بررسی قرار گرفت. تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی بود 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 مد نظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل از هر مرحله و برای هر دوره زمانی توسط آنالیز واریانس دو طرفه بر پایه اندازه‌گیری‌های تکراری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و برای بررسی سطح معنی-داری($p\leq۰/۰۵$) از تست بونفرونی استفاده گردید.

نتایج

در مرحله اول، تزریق داخل بطنی مغزی سطوح مختلف آگونیست گیرنده‌های CB_1(2-AG) به طور معنی‌داری موجب افزایش مصرف غذا در زمان های مختلف پس از تزریق در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور آزاد(ad libitum) شد($p\leq۰/۰۵$). البته سطح ۰/۲۵ میکروگرم 2-AG اثری بر اخذ غذا نداشت($p\leq۰/۰۵$). در صورتی که دوزهای ۰/۵ و ۱ میکروگرم مصرف غذا را متعاقب تزریق افزایش دادند($p\leq۰/۰۵$). نتایج حاصل از مرحله دوم آزمایش نشان داد تزریق داخل بطنی مغزی مقادیر مختلف آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1(SR141716A) به طور معنی‌داری موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور آزاد(ad libitum) شد($p\leq۰/۰۵$). از طرفی سطح تحت موثر (۶/۲۵ میکروگرم) اثری بر مصرف غذا در جوجه-های تغذیه شده به طور آزاد(ad libitum) نداشت($p\leq۰/۰۵$). در صورتی که دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ میکروگرم مصرف غذا را متعاقب تزریق بصورت معنی داری کاهش داد($p\leq۰/۰۵$).

جدول ۱- نحوه انجام تزریقات در مرحله اول

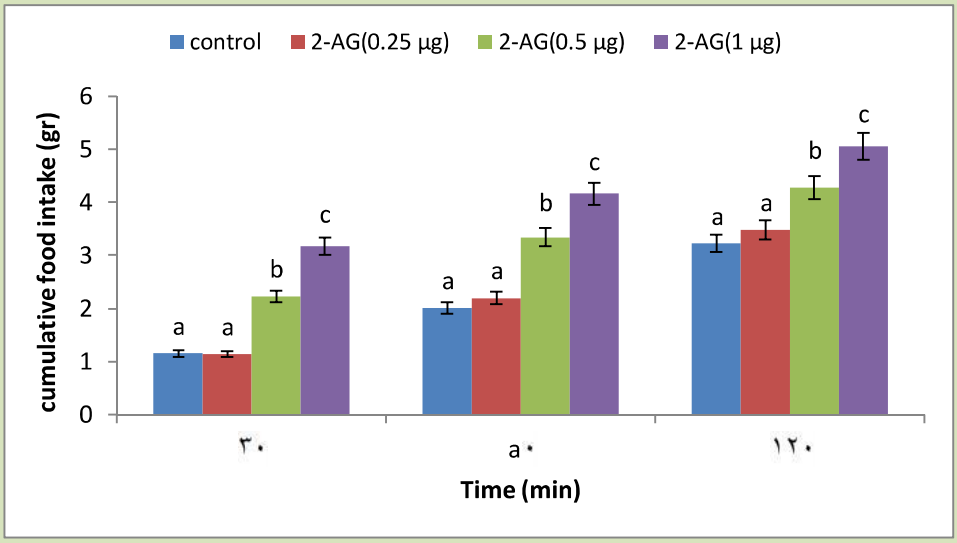
گروه آزمایشی	تزریق
کنترل	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۱	2-AG (آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۰/۲۵ میکروگرم)
گروه ۲	2-AG (آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۰/۵ میکروگرم)
گروه ۳	2-AG (آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۱ میکروگرم)

جدول ۲- نحوه انجام تزریقات در مرحله دوم

گروه آزمایشی	تزریق
کنترل	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۱	SR141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۶/۲۵میکرگرم)
گروه ۲	SR141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۱۲/۵ میکرگرم)
گروه ۳	SR141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۲۵ میکرگرم)

جدول ۳- نحوه انجام تزریقات در مرحله سوم

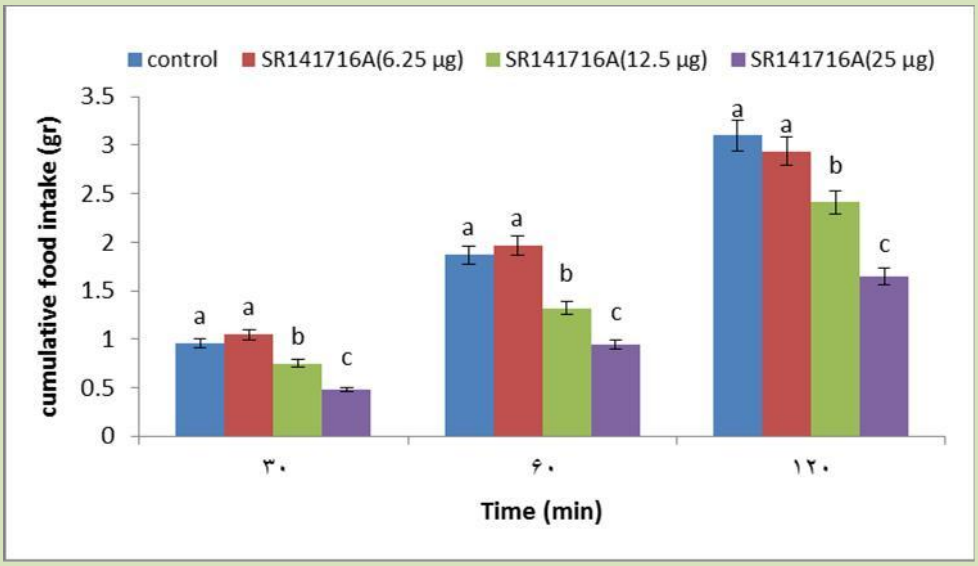
گروه آزمایشی	تزریق
کنترل	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۱	SR141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی، ۶/۲۵ میکرگرم)
گروه ۲	2-AG (آگونیست گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی ، ۱ میکروگرم)
گروه ۳	SR141716A + 2-AG



نمودار ۱- اثر تزریق سطوح مختلف آگونیست گیرنده‌های CB_1 (2-AG) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های تخم گذار (ad libitum).

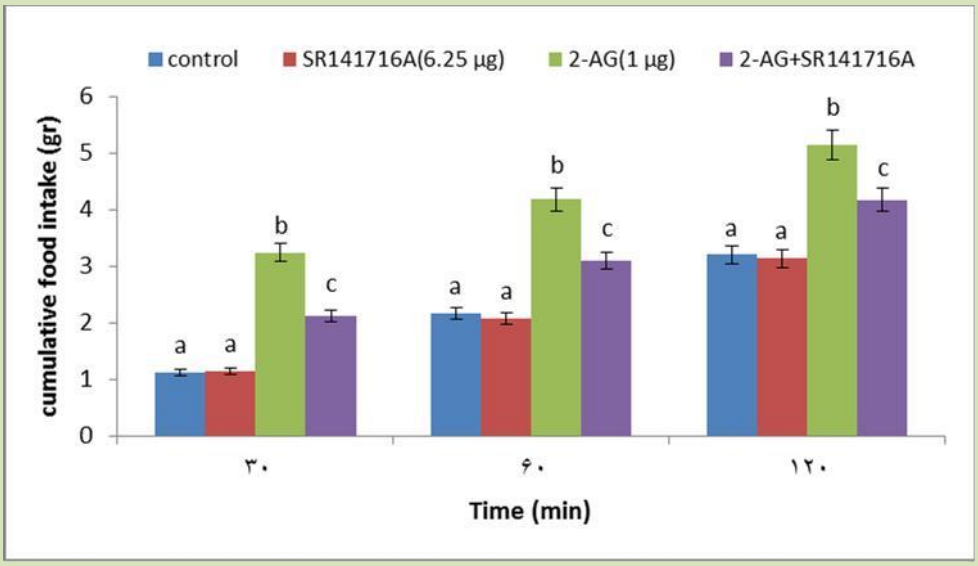
حروف نامشابه (a, b and c) نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است ($P\leq0.05$).

نتایج مرحله سوم آزمایش نشان داد که تزریق داخل بطنی مغزی آگونیست گیرنده‌های CB_1 (2-AG, 1 µg) به طور معنی‌داری موجب افزایش مصرف غذا در جوجه-های تخم گذار تغذیه شده به طور آزاد(ad libitum) شد($p\leq ۰/۰۵$). از طرفی سطح تحت موثر آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1(SR141716A, 6.25 µg) اثری بر مصرف غذا در جوجه‌ها نداشت ($p\geq ۰/۰۵$)، به علاوه، استفاده از دوز تحت اثر آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 توانست افزایش اخذ غذای ناشی از آگونیست گیرنده CB_1 را در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور آزاد (ad libitum) تضعیف کند



نمودار ۲- اثر تزریق سطوح مختلف آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 (SR141716A) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های تخمگذار

حروف نامشابه (a, b and c) نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است($p\leq ۰/۰۵$).



نمودار ۳- اثر تزریق آگونیست گیرنده‌های CB_1 (2-AG, 1 µg) ، آنتاگونیست گیرنده‌های CB_1 و تزریق توام بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های تخم گذار

حروف نامشابه (a, b and c) نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است($p\leq ۰/۰۵$)

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه برای اولین بار برای بررسی نقش دقیق گیرنده‌های کانابینوئیدی در اخذ غذا در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور ad libitum انجام شد. در این مطالعه مشخص گردید که گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی موجب افزایش غذا در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به طور ad libitum می‌شوند. در این مطالعه از دز تحت موثر آنتاگونیست‌ها استفاده گردید تا با مهار گیرنده اما بدون تاثیر بر اخذ غذا ارتباط احتمالی آن‌ها را با سایر مکانیسم‌های دخیل در اشتها بررسی شود. تفاوت ساختاری در نحوه عمل اندوکانابینوئیدها در مقایسه با سایر نوروترانسمیترها وجود دارد(۷). دپولاریزاسیون پس‌سیناپسی موجب افزایش سنتز اندوکانابینوئیدها می‌شود که به گیرنده‌های CB_1 خود در غشا پیش‌سیناپسی متصل شده و با فعال کردن پروتئین‌های G موجب مهار ورود کلسیم و آزاد سازی نوروترانسمیتر می‌شوند(۱۱). به نظر می‌رسد تغییر در فعالیت کانال‌های یونی مثل کانال‌های کلسیمی موجب بروز تغییرات آزاد شدن سایر نوروترانسمیترها بشود(۱۶). تفاوت ساختاری در نحوه عمل اندوکانابینوئیدها در مقایسه با سایر نوروترانسمیترها وجود دارد. گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی در آمیگدال و هیپوتالاموس، محلی که آگونیست‌های کانابینوئیدی موجب تحریک گیرنده‌های مزدوج شونده با پروتئین G می‌شود، یافت شده‌اند(۷). گیرنده‌های CB_1 به واسطه آدنیلیل سیکلاز موجب کاهش تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی از طریق فعال سازی پروتئین‌های G_i می‌شود(۱۵). دپولاریزاسیون پس سیناپسی موجب افزایش سنتز اندوکانابینوئیدها می‌شود که به غشای پیش سیناپسی گیرنده‌های کانابینوئیدی متصل و موجب فعال سازی پروتئین G شده و موجب مهار ورود یون کلسیم به انتهای سیناپسی شده و موجب کاهش نوروترانسمیتر می‌شود(۷). بنابراین به نظر می‌رسد اندوکانابینوئیدها تنها از طریق مستقیم خود بر اشتها اثر ندارند(۸) بلکه اثرات خود را به واسطه تاثیر بر مهار یا آزاد شدن سایر نوروترانسمیترهای دخیل بر اشتها انجام می‌دهند(۱۳، ۹، ۵). مطالعات نشان می‌دهند که تزریق داخل بطن مغزی آگونیست CB_1 به صورت وابسته به دوز موجب افزایش مصرف غذا در موش می‌شود(۱۹)، در حالی‌که تزریق صفاقی آنتاگونیست CB_1 به موجب کاهش مصرف غذا در موش می‌شود(۶). بررسی‌های آناتومیکی نشان داده‌اند که گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی در تنظیم اخذ غذا نقش دارند به طوری‌که در حیوانات سیر بیان گیرنده‌های CB_1 کم می شود درحالی‌که در حیوانات گرسنه افزایش می‌یابد(۱۹). مطالعات فیزیولوژیک مقایسه‌ای نشان دهنده این هستند که تفاوت‌های عمده‌ای در مسیرهای تنظیم اشتها در بین پرندگان و پستاندارن وجود دارد مثلاً گرلین، لپتین و آدیپونکتین اثرات متفاوتی در دو گونه جانوری دارند(۱۹). یکی از عواملی‌که می‌تواند اثرات یک نوروترانسمیتر را بر کنترل اخذ غذا تحت تاثیر قرار دهد شرایط تغذیه ای حیوان است زیرا در زمان گرسنگی هورمونی به نام گرلین(hunger hormone) آزاد می شود که خود این هورمون نیز می‌تواند روی مراکز تنظیم کننده اشتها اثر بگذارد و از طریق تعامل و یا تداخلی که با یک میانجی عصبی دیگر داشته باشد اثرات آن نوروترانسمیتر را بر اخذ غذا تحت تاثیر قرار دهد. مطالعات قبلی نشان دادند که بین گرلین(هورمون گرسنگی) و کانابینوئیدها یک تداخل عمل وجود دارد به طوری که گرلین و آگونیست گیرنده CB_1 هر دو از طریق فعال کردن پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP(AMPK) در هیپوتالاموس اثرات خود را بر اخذ غذا اعمال می کنند(۱). ضمناً AMPK یک سنسور تنظیم کننده وضعیت انرژی سلولی در بدن است که متابولیسم انرژی را در سلول های بدن تنظیم می کند(۱۷). به همین منظور در این مطالعه از حیواناتی که دسترسی آزاد به

آب و غذا داشتند استفاده شد زیرا در مطالعه قبلی، مشخص شد که گیرنده CB_1 در جوجه های که تحت ۳ ساعت محرومیت غذایی بودند اخذ غذا را افزایش می-دهد(۲). هر چند در این مطالعه نیز نتایج مشابهی با مطالعه قبلی دیده شد و این نشان می‌دهد که شرایط مختلف تغذیه‌ای مانند گرسنگی و یا سیری حیوان نمی‌تواند اثرات این گیرنده را بر اخذ غذا تغییر دهد. بیان شده است که احتمالاً قسمتی از اثرات اندوکانابینوئیدها از طریق سیستم اوپیوئیدرژیک میانجی‌گری می‌شود به طوری‌که فعال ساختن گیرنده‌های CB_1 در هسته آکومبنس موجب بروز رفتار جستجو برای غذا می‌شود. گیرنده‌های CB_1 و μ در هسته آکومبنس به واسطه مکانیسمی که احتمالاً پروتئین $G\alpha i_3$ در آن دخیل است ایفای نقش می‌کنند(۸). هرچند مکانیسم دقیق اثر این گیرنده مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد ارتباط این دو سیستم از طریق نوروترانسمیترهای دیگری میانجی-گری می‌شود. مشاهدات اخیر دلالت بر نقش دوپامینرژیک بین دو سیستم اوپیویدرژیک و کانابینوئیدرژیک دارند. پیشنهاد شده است که فعال شدن گیرنده‌های کانابینوئیدی موجب فعال شدن گیرنده‌های دوپامینرژیک و پروستاگلاندین مغزی می‌شوند(۴). آگونسیت گیرنده‌های CB_1 اثرات خود را از طریق مسیر دوپامینرژیک انجام می‌دهد(۱۶). مطالعات آناتومیکی نشان دهنده وجود گیرنده‌های دوپامینی در هسته آکومبنس و هسته قوسی است. تزریق آنتاگونیست CB_1 موجب افزایش بیان دوپامین در قشر پروفرونتال، هسته آکومبنس و قوسی می‌شود(۱۶). بنابراین اندوکانابینوئیدها نه تنها با مهار ورود کلسیم به سلول موجب مهار فعالیت سلول می‌شوند، بلکه آزادسازی سایر نوروترانسمیترها را نیز کنترل می‌کنند. گیرنده‌های CB_1 کانابینوئیدی در آمیگدال و هیپوتالاموس، محلی که آگونیست‌های کانابینوئیدی موجب تحریک گیرنده‌های مزدوج شونده با پروتئین G می‌شود، یافت شده‌اند به علاوه تزریق محیطی SR141716 موجب مهار بیان ژن fos ناشی از مورفین در نواحی دخیل بر تنظیم اشتها در هیپوتالاموس می‌شود. مشخص شده است که NPY موجب افزایش بیان گیرنده‌های CB_1 می‌گردد. سیستم کانابینوئیدرژیک با بسیاری از میانجی‌های کنترل کننده مصرف غذا و سوخت و ساز انرژی در هیپوتالاموس تداخل عمل دارد(۱۴). هر دو گیرنده به واسطه آدنیلیل سیکلاز موجب کاهش تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی از طریق فعال سازی پروتئین‌های Gi می‌شود(۲). هرچند مکانیسم دقیق اثر این گیرنده مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد اثرات این سیستم از طریق نوروترانسمیترهای دیگری نیز میانجی‌گری می شود(۴). نتایج به دست آمده از این تحقیق می‌تواند پایه‌ای بر مطالعات بعدی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌های تخم گذار تغذیه شده به صورت ad libitum باشد.

منابع

1.Adams, V.C., Kola, B., Garcia, E., Hubina, E., Dalino, P., Khalaf, S. (2005). Ghrelin and cannabinoids increase food intake via stimulation of hypothalamic amp-activated protein kinase (AMPK). Endocrine Abstr, 10 OC6.

2.Alizadeh, A., Zendehdel, M., Babapour, V., Charkhkar, S., Hassanpour, S. (2015). Role of cannabinoidergic system on food intake in neonatal layer-type chicken. Vet Res Commun, 39;151–157.

3.Blevins, JE., Stanley, BG., Reidelberger, RD. (2002). DMSO as a vehicle for central injections: tests with feeding elicited by norepinephrine injected into the paraventricular nucleus. Pharmacol Biochem Behav, 71; 277–282.

4.Chen, R.Z., Frassetto, A., Fong, T.M. (2006). Effects of the CB1 cannabinoid receptor inverse agonist AM251 on food intake and body weight in mice lacking μ-opioid receptors. Brain Res, 1108(1); 176-8.

5.Christie, M.J., Vaughan, C.W. (2001). Neurobiology: cannabinoids act backwards. Nature, 410(6828); 527-30.

6.D'Addario, C., Di Bonaventura, M.M., Pucci, M., Romano, A., Gaetani, S., Ciccocioppo, R. (2014). Endocannabinoid signaling and food addiction. Neurosci Biobehav Rev, 47; 203-24.

7.Davis, J.L., Masuoka, D.T., Gerbrandt, L.K., Cherkin, A. (1979). Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. Physiol Behav, 22(4); 693-5.

8.Emadi, L., Jonaidi, H., Abad, E.H.A. (2011). The role of central CB2 cannabinoid receptors on food intake in neonatal chicks. J. Comp. Physiol A, 197(12); 1143-7.

9.Fowler, C.J., Nilsson, O., Andersson, M., Disney, G., Jacobsson, S.O., Tiger, G. (2001). Pharmacological properties of cannabinoid receptors in the avian brain: similarity of rat and chicken cannabinoid1 receptor recognition sites and expression of cannabinoid2 receptor - like immune reactivity in the embryonic chick brain. Pharmacol Toxicol, 88(4); 213-22.

10. Jones, J.E., Corp, E.S. (2003). Effect of naltrexone on food intake and body weight in Syrian hamsters depends on metabolic status. Physiol behave, 78(1); 67-72.

11.López, H.H. (2010). Cannabinoid–hormone interactions in the regulation of motivational processes. Hormones and Behav, 58(1); 100-110.

12. McLaughlin, P., Winston, K., Swezey, L., Vemuri, V., Makriyannis, A., Salamone, J. (2010). Detailed analysis of food-reinforced operant lever pressing distinguishes effects of a cannabinoid CB1 inverse agonist and dopamine D1 and D2 antagonists. Pharmacol Biochem Behav, 96(1); 75-81.

13. Novoseletsky, N., Nussinovitch, A., Friedman-Einat, M. (2011). Attenuation of food intake in chicks by an inverse agonist of cannabinoid receptor 1 administered by either injection or ingestion in hydrocolloid carriers. General and Comparative Endocrinol, 170(3); 522-7.

14. Olanrewaju, H., Thaxton, J., Dozier, W., Purswell, J., Roush, W., Branton, S. (2006). A review of lighting programs for broiler production. Int J Poult Sci, 5(4);301-8.

15. Qi. W., Ding, D., Salvi, RJ. (2008). Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide(DMSO) on cochlear organotypic cultures. Hear Res, 236;52–60.

16. Rocchitta, G., Migheli, R., Mura, M.P., Grella, G., Esposito, G., Marchetti, B. (2005). Signaling pathways in the nitric oxide and iron-induced dopamine release in the striatum of freely moving rats: role of extracellular Ca 2+ and L-type Ca 2+ channels. Brain Res, 1047(1); 18-29.

17. Saito, E.S., Kaiya, H., Tachibana, T., Tomonaga, S., Denbow, D.M., Kangawa, K. (2005). Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. Regulatory Peptides, 125(1);201-8.

18. Werner, N.A., Koch, J.E. (2003). Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. Brain Res, 967(1); 290-2.

19. Williams, C.M., Kirkham, T.C. (2002). Observational analysis of feeding induced by Δ< sup> 9</sup>-THC and anandamide. Physiol Behav, 76(2); 241-50.

20. Zhang, J. (2005). Central cannabinoid regulation of food intake in chickens: Virginia Polytechnic Institute and State University; thesis in Ms.c of animal science.

The Role of CB_1 Receptors on Central Food Intake Regulation in *ad libitum* fed Layer-type Chicken

A. Alizadeh[1], **M. Zendehdel [2],** V. Babapour [2], S. Charkhkar [1], Sh. Hassanpour

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran. Iran.

2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran. Iran.

zendedel@ut.ac.ir

Received:2016.10.9 **Accepted: 2016.5. 11**

Abstract

Inroduction & Objective: Mechanisms that regulate appetite are different among animals. Also, nutritional status (food deprived or satisfied) has key role on appetite regulation. Endocannabinoids have crucial role on central food intake regulation in birds but its role has not been studied in layer-type chicken fed *ad libitum*. Thus, in this study 3 experiments designed to evaluate effects of intracerebroventricular (ICV) administration of 2-AG (2- Arachidonoylglycerol, selective CB_1 receptors agonist), SR141716A (selective CB_1 receptors antagonist), on feeding behavior in neonatal layer-type chickens fed *ad libitum*.

Material and Methods: In experiment 1, birds ICV injected with control solution and 2-AG (0.25, 0.5 and 1 µg). In experiment 2: control solution, SR141716A (6.25, 12.5 and 25 µg) were ICV injected to birds. In experiment 3 animals received: control solution, SR141716A (6.25 µg), 2- AG (1 µg) and co-injection of SR141716A+2-AG. Then, cumulative food intake was recorded until 120 min after injection.

Results: According to the results, 2-AG dose dependently increased cumulative food intake while SR141716A reduced appetite compared to control group ($P<0.05$). Also, hyperphagic effect of 2-AG (1 µg) was attenuated by SR141716A (6.25 µg) ($P<0.05$).

Conclusion: These results suggest CB_1 receptors have an important role on ingestive behavior in neonatal layer-type chicken fed *ad libitum* and nutritional status (food deprived or satisfied) had no effect on food intake induced by CB_1 receptors in chicken.

Keywords: Canna Binoidergic, Food Intake, Layer-Type Chicken.