مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

نقش هسته قوسی هیپوتالاموس در تنظیم اخذ غذا (مطالعه مروری)

فرشید حمیدی*[1]، شیبا یوسفوند[2]

۱- نوروفیزیولوژیست، بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۶
تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۲

***نویسنده مسئول:** فرشید حمیدی، نوروفیزیولوژیست، بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۰۹۱۵۵۱۱۲۷۹۲
پست الکترونیک:
Farshidhamidi@um.ac.ir

چکیده

مقدمه

هسته قوسی محل همگرایی نورون‌هایی در قاعده هیپوتالاموس و مجاورت بطن سوم و برجستگی میانی است، که نقش محوری در جامعیت دهندگی به پیام‌های مربوط به تنظیم اخذ غذا دارد. بر پایه نقش ویژه هیپوتالاموس در کنترل اخذ غذا، هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی نقش واسط هسته قوسی در تنظیم اخذ غذا بوده است.

مواد و روش‌ها

در سال ۲۰۱۶ در مطالعه حاضر، مقالات مرتبط منتشر شده با موضوع در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر PubMed, Web of Science Scopus, Elsevier, Springer, Science Direct, SID با استفاده از جستجوی سیستماتیک با کلیدواژه‌های استاندارد، در بازه زمانی ۱۹۹۸-۲۰۱۶ استخراج و فهرست منابع مقالات شناسایی شده جهت یافتن مقاله‌های بیشتر بررسی گردید.

یافته‌ها

هسته قوسی شامل جمعیت‌های نورونی حاوی نوروپپتید Y، پپتید مرتبط با آگوتی، گابا و هورمون محرک ملانوسیتی است. این نورون‌ها که عمدتاً در بخش شکمی میانی واقع شده-اند، تا سایر هسته‌های هیپوتالاموس کشیده شده و در کنترل تغذیه و افزایش یا کاهش اخذ غذا مؤثرند. هسته قوسی از طریق برجستگی میانی به پیام‌های محیطی تعادل انرژی دسترسی دارد زیرا این ناحیه توسط سد خونی-مغزی، محافظت کامل نمی‌شود.

نتیجه‌گیری

طبق مطالعات، هسته قوسی مکانی است که برخی نوروترانسمیترها اثرات افزاینده یا کاهنده بر اخذ غذا را در پستانداران و پرندگان ایجاد می‌کنند. لپتین، انسولین، هورمون محرک ملانوسیتی و سروتونین دریافت غذا را مهار و نوروپپتید Y، پپتید مرتبط با آگوتی، نوسیسپتین ارفانین FQ و گابا اخذ غذا را تحریک می‌نمایند. البته بعضی مانند Ghrelin عملکرد دوگانه دارند بصورتیکه در پستانداران اخذ غذا را تحریک و در پرندگان مهار می-کند.

کلیدواژه‌ها

هسته قوسی، هیپوتالاموس، اخذ غذا

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

مقدمه

در اغلب موجودات علی‌رغم تغییرات زیاد مصرف روزانه غذا و انرژی، میزان چربی و وزن بدن در حد ثابتی باقی می‌ماند. سیستم‌های فیزیولوژیک پیچیده و قدرتمند مغزی همراه با هورمون‌های موجود در گردش خون در شروع و پایان یک وعده غذایی نقش دارند. سیگنال‌های محیطی و مغزی در هیپوتالاموس با هم تلفیق می‌گردند و میزان نوروپپتیدهای مرکزی را تنظیم کرده تا مصرف انرژی و غذا تصحیح شود (۱، ۲).

برخی هسته‌های هیپوتالاموسی شامل مجاور بطنی، شکمی میانی، پشتی میانی و هسته قوسی مؤثر در کنترل جامع اخذ غذا هستند. علاوه بر پیام‌های محیطی، نوروپپتیدها و نوروترانسمیترهایی که در نورون‌های هیپوتالاموسی، سنتز و آزاد می‌شوند تولید سیگنال‌های اورکسیژنیک و آنورکسیژنیک می‌نمایند (۳).

هسته قوسی هیپوتالاموس نقش مرکزی در برخی مدارهای نورونی هومئوستاتیک دارد و بویژه مکان مهمی برای تنظیم مرکزی اخذ غذا، مصرف انرژی و وزن بدن است. تجویز سیستماتیک آنالوگ گلوکز نوروتوکسیک، منجر به آسیب عصبی شدید در هسته قوسی می‌شود که با سندرم‌های چاقی همراه با پرخوری مرتبط است. هسته قوسی مکان اصلی جهت همگرایی سیگنال‌های محیطی با دیگر اطلاعات حسی است و همچنین رله کردن سینگال‌های لپتین به دیگر بخش‌های هیپوتالاموس از دیگر وظایف آن می‌باشد (۴).

تحقیقات نوروشیمی در مورد کنترل رفتار تغذیه‌ای در پستانداران از چندین دهه قبل صورت پذیرفته است و در سال‌های اخیر به جهت جهشی که در رشد طیور جهت مصرف غذایی انسان صورت پذیرفته و ضرورت انجام اصلاح نژاد در طیور، همواره این سوال مطرح بوده است که تحقیقات صورت گرفته در مورد پستانداران و جوندگان تا چه میزان قابل بسط به پرندگان است؟ بدین ترتیب از یک سو ضرورت انجام تحقیقات مستقل در طیور و از سوی دیگر شناسایی تفاوت‌ها و تشابهات میان گونه‌های مختلف جانوری جهت استفاده از صفات مطلوب در روند اصلاح نژاد ضروری گردید.

مثلاً آنچه موجب فعالیت برخی نورون‌های کاهنده اخذ غذا در هسته قوسی هیپوتالاموس شده و همچنین تحریک این مسیر، صفتی مطلوب جهت کاهش وزن در انسان است، ولی در طیور گوشتی و یا پستانداران پرواری تأمین کننده غذای انسان، یک صفت مضر به شمار می‌آید که در اصلاح نژاد بایستی حذف گردد. در حالیکه همین صفت در طیور تخمگذار یک صفت مفید محسوب می گردد. لذا شناسایی، جمع‌بندی و مقایسه عملکرد هسته قوسی میان گونه‌ها جهت انجام اصلاح نژاد بر اساس صفات مطلوب تغذیه‌ای و حذف صفات نامطلوب است. در این راستا هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی نقش واسط هسته قوسی و نوروترانسمیترهای مؤثر بر آن در تنظیم اخذ غذا و تفاوت‌ها و تشابهات در گونه‌ها بوده است.

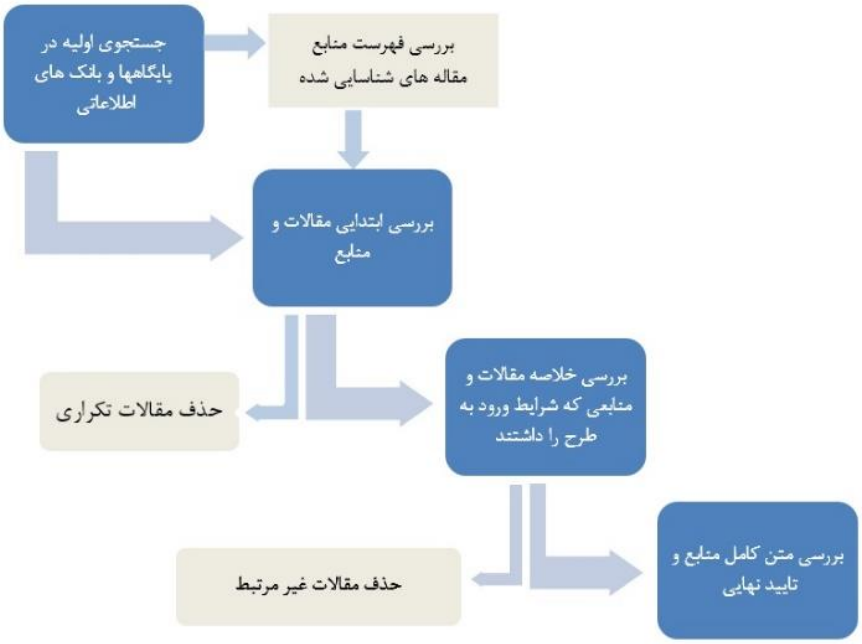
مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر حاصل یک مطالعه مروری نظام‌مند (سیستماتیک) در سال ۲۰۱۶ است که شامل چندین بخش تعیین هدف و مسأله مورد تحقیق، جمع‌آوری داده-ها و تفسیر یافته‌ها می‌باشد. روش جستجوی مقالات و منابع عمدتاً با استفاده از جستجوی سیستماتیک کلیدواژه‌های فارسی هیپوتالاموس، هسته قوسی، اخذ غذا، اشتها، جمعیت‌های نورونی مستقر در هسته قوسی و

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

نوروترانسمیترهای مرتبط (نوروپپتید Y و پرو اپیوملانوکورتین) و گیرنده‌هایشان و واژه‌های انگلیسی معادل آنها با همه ترکیبات احتمالی انجام شد. همچنین فهرست منابع مقاله‌های شناسایی شده برای یافتن مطالعات مرتبط بیشتر بررسی شد.

یافته‌های این پژوهش بر اساس مطالعات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Elsevier, Science Direct, SID می‌باشد به نحویکه تعداد زیادی مقاله برای مطالعه مروری حاضر جمع گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل مکانیسم‌های مغزی تنظیم اخذ غذا، نوروترانسمیترها و نوروپپتیدهای تزریق شده در هسته قوسی یا بطن‌های مغزی و ویژگی‌های هسته قوسی بود. مطالعات بر اساس فلوچارت شکل ۱ و طی مراحل متوالی و نظام‌مند انتخاب شده و پس از حذف مقالات تکراری و غیر مرتبط، طبق جداول شماره ۱ ، ۲ و ۳ در سه گروه مقالات مروری، مقالات آزمایش بنیان اثرات نوروترانسمیترها بر هیپوتالاموس و مقالات آزمایش بنیان تداخل مسیرهای نورونی با یکدیگر، تقسیم شدند. مقالات انتخابی در بازه زمانی ۱۹۹۸-۲۰۱۶ تهیه شدند.



شکل ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور نظام‌مند

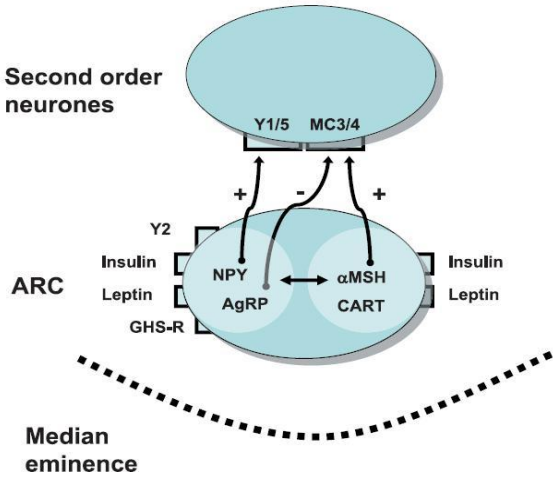
یافته‌ها

هسته قوسی که در مجاورت بطن سوم مغز قرار دارد (۵) از اهمیت ویژه‌ای در تنظیم اشتها برخوردار است و نقش کلیدی در تلفیق سیگنال‌های تنظیم کننده اشتها به عهده دارد. این ناحیه از مغز در برجستگی میانی توسط سد خونی مغزی پوشش داده نمی‌شود. دو جمعیت نورونی درون هسته قوسی (POMC/CART[۱] و NPY/AgRP[۲]) سیگنال‌های وارده را تلفیق می‌کنند. یکی از این شبکه‌ها دریافت غذا را از طریق بیان پرواپیوملانوکورتین (POMC[۳]) مهار و دیگری اخذ غذا را از طریق بیان

[۱] Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
[۲] Neuropeptide Y/ Agouti-related peptide
[۳] Pro-opiomelanocortin

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

نوروپپتید Y تحریک می‌کند (۱، ۲، ۶). پروجکشن‌های هسته قوسی در ناحیه پری ونتریکولار هیپوتالاموس گسترش می‌یابد، شکل ۲ جمعیت‌های نورونی کاهنده و افزاینده اخذ غذا را در هسته قوسی نشان می‌دهد (۲، ۴، ۷، ۸).



شکل ۲- هسته قوسی و کنترل تغذیه (اقتباس از منبع ۹)

نورون‌های هسته قوسی به هسته‌های پایین دستی[۱] در داخل هیپوتالاموس پروجکت کرده، و با سایر اطلاعات از ساقه مغز و قشر یکپارچه می‌شود. تارگت‌های هیپوتالاموسی هسته قوسی، نورون‌های هسته‌های مجاور بطنی (PVN[۲])، پشتی میانی (DMH[۳])، جانبی (LHA[۴]) و شکمی میانی (VMN[۵]) می‌باشند. جهت شناسایی مسیرهای نورونی و نقش پپتیدها، تحقیقات مختلف بوسیله جراحی‌های استرئوتاکسیک و کاشت کانولا در جمجمه و ایجاد رهیافت مستقیم به هسته قوسی و یا بطن مغز در حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است (۱۰، ۱۱). بدین ترتیب تا کنون اثرات نوروترانسمیترهای متعددی در این زمینه بررسی شده است و برخی تحقیقات مروری بر روی تنظیم اشتها (بدون مقایسه گونه‌ای و یا تفکیک هسته‌ای) صورت گرفته است که در جداول شماره ۱ ، ۲ و ۳ آورده شده است.

جدول ۱- مشخصات مطالعات مروری وارد شده به مرحله تحلیلی

ردیف	نویسنده/ گان	چاپ	مورد مطالعه	موضوع
۱	Denbow et al(۱)	۲۰۱۵	رفتار تغذیه‌ای	تنظیم اخذ غذا
۲	Wynne et al(۲)	۲۰۰۵	هیپوتالاموس	تنظیم اشتها
۳	Jensen(۳)	۲۰۰۱	هیپوتالاموس	تنظیم اخذ غذا
۴	Zendehdel (۵)	۲۰۱۴	نوروپپتیدها	تنظیم اخذ غذا
۵	Kim et al(۸)	۲۰۱۴	هیپوتالاموس	تنظیم هورمونی غذا
۶	Joost (۱۲)	۲۰۱۲	هیپوتالاموس	تنظیم اشتها
۷	Plum et al(۱۳)	۲۰۰۵	انسولین	مکانیسم اثر
۸	Krashes et al(۱۴)	۲۰۱۶	ملانوکورتین	هومئوستاز انرژی
۹	Levens et al(۱۵)	۲۰۰۴	نوروپپتید Y	اخذ غذا و متابولیسم

[۱] Second_order
[۲] Paraventricular nucleus
[۳] Dorsomedial hypothalamic nucleus
[۴] Lateral hypothalamic area
[۵] Ventromedial nucleus

۱۰	Salaneck(۱۶)	۲۰۰۱	نوروپپتید Y	گیرنده‌های NPY

جدول شماره ۲- مشخصات مطالعات آزمایش بنیان وارد شده به تحلیل مروری (بر روی نوروترانسمیترها)

ردیف	نویسنده/ گان	چاپ	موجود زنده	میانجی مغزی	ناحیه مغزی	اخذ غذا	موضوع
۱	Bouret et al (۴)	۲۰۰۴	موش	لپتین	هسته قوسی	_	تنظیم اخذ غذا
۲	Zendehdel et al(۶)	۲۰۰۹	طیور	انسولین	بطن مغزی	.....	بی تاثیر بر اشتها
۳	Bi et al(۷)	۲۰۱۲	رت	نوروپپتید Y	هسته پشتی میانی	+	تعادل انرژی
۴	Hamidi et al(۱۰)	۲۰۱۶	طیور	.....	بطن مغزی	.....	محرومیت غذایی
۵	Meister(۱۷)	۲۰۰۰	پستانداران	لپتین	هیپوتالاموس	_	تنظیم اخذ غذا
۶	Tachibana et al(۱۸)	۲۰۰۱	طیور	مونوآمین ها	هیپوتالاموس	_ ، +	تنظیم اخذ غذا
۷	Zendehdel et al(۱۹)	۲۰۱۲	طیور	سروتونین	بطن مغزی	_	اخذ غذا و اب
۸	Zendehdel et al(۲۰)	۲۰۱۳	طیور	سروتونین	بطن مغزی	_	تنظیم اخذ غذا
۹	Harrold et al(۲۱)	۱۹۹۹	رت	ملانوکورتین	هیپوتالاموس	_	گیرنده MC_4
۱۰	Strader et al(۲۲)	۲۰۰۳	قمری	ملانوکورتین	هیپوتالاموس	_	تنظیم اخذ غذا
۱۱	Maolood & Meister(۲۳)	۲۰۱۰	رت	N/O FQ	هیپوتالاموس	+	تنظیم اخذ غذا
۱۲	Olszewski et al(۲۴)	۲۰۱۰	رت	N/O FQ	بطن مغزی	+	مصرف انرژی
۱۳	Zendehdel et al(۲۵)	۲۰۰۹	طیور	گلوتامات	بطن مغزی	_	تنظیم اخذ غذا
۱۴	Shiraishi et al(۲۶)	۲۰۰۹	طیور	انسولین	بطن مغزی	_	مقایسه گونه ای
۱۵	Shiraishi et al(۲۷)	۲۰۱۱	طیور	انسولین	بطن مغزی	_	مقاومت گیرنده
۱۶	Kageyama et al(۲۸)	۲۰۱۲	رت	نوروپپتید Y	هسته قوسی	+	تنظیم اخذ غذا
۱۷	Bromée et al(۲۹)	۲۰۰۶	طیور	نوروپپتید Y	هسته قوسی	+	گیرنده NPY6-7
۱۸	Silverstein et al(۳۰)	۲۰۰۰	ماهی	نوروپپتید Y، انسولین	بطن مغزی	_ ، +	تنظیم اخذ غذا
۱۹	Ando et al(۳۱)	۲۰۰۱	طیور	نوروپپتید Y	بطن مغزی	+	تنظیم اخذ غذا
۲۰	Denbow et al(۳۲)	۲۰۰۰	طیور	لپتین	بطن مغزی	_	تنظیم اخذ غذا
۲۱	Kawakami et al(۳۳)	۲۰۰۰	طیور	هیستامین	بطن مغزی	_	تنظیم اخذ غذا
۲۲	Stengel et al(۳۴)	۲۰۱۳	رت	سوماتوستاتین	بطن مغزی	+	اخذ غذا و آب
۲۳	Tachibana et al(۳۵)	۲۰۱۱	طیور	سوماتوستاتین	بطن مغزی	+	تنظیم اخذ غذا

علامت منفی (-) به معنی کاهش می‌باشد.
علامت مثبت (+) به معنی افزایش می‌باشد.
N/O FQ اختصار نوسیسپتین ارفانین اف کیو است.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

جدول ۳- مشخصات مطالعات آزمایش بنیان وارد شده به تحلیل مروری (مطالعات تداخلی میان نوروترانسمیترها)

ردیف	نویسنده/ گان	چاپ	موجود زنده	میانجی مغزی	ناحیه مغزی	اخذ غذا	با میانجیگری	موضوع
۱	Zendehdel et al(۱۱)	۲۰۱۲	طیور	سروتونین	بطن مغزی	_	ملانوکورتین	اخذ غذا و آب
۲	Kotz et al(۳۶)	۱۹۹۸	رت	لپتین	هسته قوسی	_	نوروپپتید Y	تنظیم اخذ غذا
۳	Cone et al(۳۷)	۲۰۰۱	رت	لپتین	هسته قوسی	_	ملانوکورتین	تعادل انرژی
۴	Heisler et al(۳۸)	۲۰۰۶	رت	سروتونین	هسته قوسی	_	ملانوکورتین	تنظیم اخذ غذا
۵	Meister et al(۳۹)	۲۰۰۶	رت	استیل کولین	هسته قوسی	_	ملانوکورتین	تنظیم اخذ غذا
۶	Hamidi(۹)	۲۰۱۱	طیور	سروتونین	بطن مغزی	_	ملانوکورتین	اخذ غذا و آب
۷	Tajalli et al(۴۰)	۲۰۰۶	طیور	گابا	بطن مغزی	+	N/O FQ[1]	تنظیم اخذ غذا
۸	Zendehdel et al(۴۱)	۲۰۱۵	طیور	N/O FQ	بطن مغزی	+	نوراپینفرین	تنظیم اخذ غذا
۹	Zendehdel et al(۴۲)	۲۰۱۳	طیور	سروتونین	بطن مغزی	_	N/O FQ	تنظیم اخذ غذا
۱۰	Zendehdel et al(۴۳)	۲۰۱۵	طیور	N/O FQ	بطن مغزی	+	هیستامین	تنظیم اخذ غذا
۱۱	Shiraishi et al(۴۴)	۲۰۰۸	طیور	انسولین	بطن مغزی	_	ملانوکورتین	تنظیم اخذ غذا
۱۲	Jonaidi et al(۴۵)	۲۰۱۲	طیور	گابا	بطن مغزی	+	گرلین	تنظیم اخذ غذا
۱۳	Levin et al(۴۶)	۱۹۹۸	رت	انسولین	هسته قوسی	_	نوراپینفرین	تنظیم اخذ غذا
۱۴	Lundell et al(۴۷)	۲۰۰۲	طیور	نوروپپتید Y	in vitro	+	پپتید YY	گیرنده NPY4
۱۵	Toftegaard et al(۴۸)	۲۰۰۳	رت	لپتین	بطن مغزی	_	هیستامین	تنظیم اخذ غذا
۱۶	Itoh et al(۴۹)	۱۹۹۸	رت	هیستامین	بطن مغزی	_	نوروپپتید Y	تنظیم اخذ غذا
۱۷	Amoorajabi et al(۵۰)	۲۰۱۲	رت	گرلین	بطن مغزی	+	لپتین	اثر بر T3 و T4
۱۸	Taati et al(۵۱)	۲۰۱۰	طیور	گرلین	بطن مغزی	_	هیستامین	تنظیم اخذ غذا
۱۹	Zendehdel et al(۵۲)	۲۰۱۳	طیور	گرلین	بطن مغزی	_	سروتونین	تنظیم اخذ غذا
۲۰	Gaskin et al(۵۳)	۲۰۰۳	موش	گرلین	بطن مغزی	+	نیتریک اکساید	تنظیم اخذ غذا
۲۱	Tachibana et al(۵۴)	۲۰۰۹	طیور	سوماتواستاتین	بطن مغزی	+	نوراپینفرین	تنظیم اخذ غذا

علامت منفی (-) به معنی کاهش می باشد.
علامت مثبت (+) به معنی افزایش می باشد.
N/O FQ اختصار نوسیسپتین ارفانین اف کیو است.

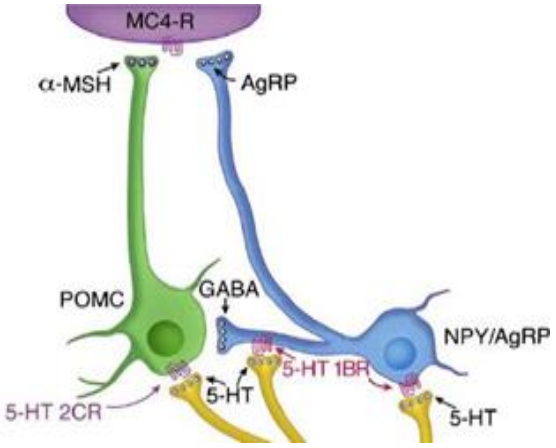
[1] Nociceptin/orphanin FQ

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

لپتین اگرچه از بافت چربی مشتق می‌شود ولی نقش نوروترانسمیتری آن نیز برجسته است و به عنوان مهار کننده اخذ غذا عمل می‌کند و رسپتورهای آن در هسته قوسی بیان می‌شوند (۴). در افراد بالغ سطوح در گردش این هورمون وابسته به توده بدنی است و ارتباط نزدیکی با میزان چاقی دارد. لپتین مانند انسولین از سد خونی مغزی با یک مکانیسم اشباع‌پذیر منتقل می‌شود و در مناطقی از مغز که تنظیم رفتار تغذیه‌ای را بر عهده دارد عمل می‌کند. در داخل هسته قوسی اتصال لپتین به رسپتورهایش، محرک نورون‌های آنورکسیژنیک با فعال-سازی $MC_{3/4}R$[۱] است و نوروپپتیدهای اورکسیژنیک NPY/AgRP را مهار می‌کند (۱۲). تحقیقات نشان می-دهند که نورون‌های هسته قوسی دارای رسپتورهای لپتین هستند (۱۷، ۳۶).

پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP) پپتیدی با ۱۳۱ آمینو اسید که در داخل هسته قوسی هیپوتالاموس بیان می‌شود به عنوان یک آنتاگونیست، گیرنده‌های MC_4R را مهار و اخذ غذا را افزایش می‌دهد (۳۷، ۳۸). نورون‌های حاوی این پپتید که فقط در داخل هسته قوسی بیان می‌شوند، نوروپپتید Y و گابا را ترشح می‌کند. در موش بیان mRNA، جهت تولید AgRp در طی گرسنگی افزایش می‌یابد. در جوجه‌های نژاد تخم‌گذار نیز تزریق این پپتید موجب افزایش اخذ غذا با اثر بر هسته قوسی می‌شود، همچنین در تزریق همزمان، AgRP می‌تواند اثر بی-اشتهایی αMSH[۲] را از بین ببرد (۱۸).

ملانووکورتین‌ها و گیرنده‌های آن (MC_3R و MC_4R) در نواحی هیپوتالاموس مثل هسته قوسی، هسته شکمی میانی و هسته مجاور بطنی که درگیر تنظیم انرژی بدن هستند، یافت می‌شوند و ماهیتاً کولینرژیک هم می‌باشند (۳۹). بروز موتاسیون در ژن پرواپیوملانوکورتین یا گیرنده‌های آن، منجر به چاقی در انسان می‌گردند. مهم‌ترین لیگاند داخلی برای MC_3R و MC_4R هورمون محرک ملانوسیتی آلفا αMSH است که در هسته‌ی قوسی بیان می‌گردد. تزریق داخل بطنی مغزی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ها، به‌ترتیب سبب کاهش و افزایش دریافت غذا می‌گردد. میانجی‌های مختلفی با واسطه سیستم ملانوکورتینی بر اخذ غذا تأثیرگذارند، مانند سروتونین که تأثیر آن بر کاهش اخذ غذا در پستانداران و پرندگان به اثبات رسیده است (۱۹، ۲۰) و با تحریک گیرنده MC_4، عمل کاهشی خود را در اخذ غذای جوجه‌ها اعمال می‌کند (شکل۳) (۹، ۱۱). ولی در پرندگان وجود گیرنده MC_3 تأیید نشده است و نقش کاهندگی اخذ غذا فقط به تحریک گیرنده MC_4 منتسب است (۲۱، ۲۲).



شکل ۳- اثر نورون‌های سروتونرژیک در هسته قوسی (اقتباس از منبع ۹)

[۱] Melanocortin receptors 3/4
[۲] Alpha-melanocyte-stimulating hormone

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

نوسیسپتین ارفانین اف کیو (N/O-FQ) یک پپتید اورکسیژنیک است که در هسته قوسی شناسایی شده است (۲۳). تزریق آن در بطن مغز رت و تأثیر بر هسته قوسی موجب افزایش اخذ غذا می‌شود (۲۴). از طرفی تأیید شده است که این اثر با واسطه نورون‌های گابائرژیک در جوجه‌ها و از طریق تحریک گیرنده‌های یونوتروپیک $GABA_A$[1] انجام می‌گردد. زیرا با استفاده از آنتاگونیست $GABA_A$ (Bicuculline)، این اثر مهار می‌شود (۲۵، ۴۰). واسطه‌گری گیرنده‌های بتا دو آدرنرژیک، گیرنده $5HT_{2C}$ سروتونینی و گیرنده‌های هیستامینی نیز جهت اثر بر اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی تأیید شده است (۴۱-۴۳).

انسولین علاوه بر نقش هورمونی، به عنوان یک میانجی عصبی محسوب و رسپتورهای آن در سیستم عصبی مرکزی بطور گسترده‌ای توزیع شده‌اند (۱۳). ساختمان انسولین اگرچه بین گونه‌ها مختصری تفاوت دارد ولی تا حدودی اثرات مشابهی اعمال می‌کند، بطوریکه انسولین خوکی موجب کاهش اخذ غذای طیور می‌گردد (۲۶).

انسولینی که به دنبال تغذیه افزایش می‌یابد، از طریق برجستگی میانی وارد مغز شده و مشابه لپتین بر روی رسپتورها عمل کرده (۱۲) نورون‌های ملانوکورتینی را تحریک (۱۴) و موجب کاهش بیان آزادسازی نوروپپتید Y می‌شود. مطالعات متعددی در حمایت از این فرضیه که انسولین پانکراسی به عنوان یک سیگنال چاقی به سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند و اخذ غذا را در جوجه‌ها کاهش می‌دهد، وجود دارد (۲۷، ۴۴، ۴۵). سیگنال مذکور در مغز رت نیز تأثیرات کوتاه و بلند مدت را بر تنظیم اخذ غذا و وزن بدن القاء می‌کند (۲۱، ۴۶).

نوروپپتید Y نوروپپتیدی ۳۶ اسید آمینه‌ای است و بین نوروپپتید Y انسان و جوجه تنها در یک آمینو اسید اختلاف است (۴۷). در هر دو انتهای N و C ترمینال در ساختار اولیه‌اش اسید آمینه تایروزین دارد (۲۸) و متعلق به خانواده پلی‌پپتید پانکراتیک (۷) و یکی از فراوان‌ترین پپتیدهای سیگنالینگ در سیستم عصبی مرکزی مهره-داران است (۲۹).

نوروپپتید Y به عنوان یکی از قوی‌ترین محرک‌های اندوژنوس تغذیه در پستانداران است. همچنین اخذ غذا را در پرندگان تحریک می‌کند. گرسنگی منجر به افزایش سطوح mRNA نوروپپتید Y در هیپوتالاموس جوجه‌ها می‌شود (۷). در ماهی‌ها (۳۰) و جوجه ها با محدودیت غذایی، بیان ژن نوروپپتید Y در هیپوتالاموس افزایش می‌یابد (۴۶).

در داخل هسته قوسی، نورون‌های حاوی نوروپپتید Y، ترشح AgRP را که موجب تحریک اخذ غذا می‌شود، انجام می‌دهند. در هیپوتالاموس نورون‌های نوروپپتید Y از هسته قوسی به هسته‌های مجاور بطنی پیش می‌روند، که مکان‌هایی برای یکپارچه‌سازی بالانس انرژی است (۹). علاوه بر آن نورون‌هایی را که در خود هسته قوسی پرواپیوملانوکورتین سنتز و ترشح می‌کنند، را عصب‌دهی می‌کنند (۱۵). ۵ رسپتور برای نوروپپتید Y در اخذ غذا بررسی شده است که همگی متعلق به فوق خانواده رسپتور جفت شونده با پروتئین G هستند (۳۱). مکانیسم فعال‌سازی پروتئین G با رسپتورهای نوروپپتید Y احتمالاً از طریق مهار cAMP و بالا بردن کلیسم داخل سلولی می‌باشد (۱۶).

دو رسپتور Y_1 و Y_5 در پاسخ اخذ غذا بوسیله نوروپپتید Y نقش دارند. تزریق آنالوگ انتخابی

[1] Gamma-aminobutyric acid A

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

رسپتور Y_1 به داخل مغز اخذ غذا را تحریک می‌کند. همچنین تأثیرات پپتیدی گرلین معدی می‌توانند بطور کامل با آنتاگونیست Y_1 مهار شوند. در نتیجه، عمل نوروپپتید Y بوسیله رسپتور Y_1 برای تنظیم کوتاه مدت اخذ غذا مهم است (۱۵) و لپتین و انسولین از طریق تأثیر بر آزادی نوروپپتید Y موجب کاهش اخذ غذا می‌شوند (۳۲، ۴۸). هیستامین نیز از طریق تأثیر مهاری بر نوروپپتید Y موجب کاهش اخذ غذا در پستانداران و پرندگان می‌گردد (۳۳، ۴۹).

Ghrelin به عنوان یکی از نوروترانسمیترهای مؤثر و با تجویز داخل بطن مغزی، آزاد شدن هورمون رشد و اخذ غذا را در رت‌ها تحریک می‌کند (۵۰). در طیور اثر Ghrelin به عنوان یک مهار کننده اخذ غذا شناسایی شده است (۵۱-۵۳).

سوماتوستاتین، پپتیدی دارای ۵ رسپتور از SST_1[1] تا SST_5 است (۳۴). سوماتوستاتین در فیبرها و جسم سلولی هسته‌های هیپوتالاموس حضور دارد و این مکان‌ها اخذ غذا و بالانس انرژی را تنظیم می‌کنند (۳۵). تزریق داخل بطن مغزی سوماتوستاتین موجب افزایش اخذ غذا در رت-ها می‌شود. تزریق ICV سوماتوستاتین در جوجه‌ها نیز تحت شرایط گرسنگی و در شرایط تغذیه آزاد موجب افزایش مصرف غذا شده است (۵۳، ۵۴).

بحث

هسته قوسی در مجاورت بطن سوم و در قاعده هیپوتالاموس واقع شده و دارای دو مجموعه نورونی (POMC/CART و NPY/AgRP) مؤثر بر اخذ غذا است، البته هسته قوسی به سیگنال‌های تنظیم انرژی با منشاء گردش خون از طریق برجستگی میانی دسترسی پیدا می-کند (۶) در تحقیقات آزمایشگاهی، رهیافت‌های نوروترانسمیترها به هسته قوسی یا به روش تزریق داخل هسته‌ای است و یا تزریق داخل بطن مغزی در مجاورت هسته قوسی است که با انتشار از دیواره بطن بر روی گیرنده ها اثر می گذارد. در مطالعه حاضر با جمع‌بندی تحقیقات مختلف بر روی هسته قوسی به هدف شناسایی مسیرهای نورونی درگیر در اخذ غذا مشخص گردید، در بسیاری موارد تشابه میان گونه‌های مختلف برقرار است و البته در معدودی از موارد نیز تفاوت در عملکرد نوروترانسمیترها مشهود بود.

در نورون‌های هسته قوسی، به همراه نوروپپتید Y، پپتید مرتبط با آگوتی نیز حضور دارد که آنتاگونیست طبیعی گیرنده‌های MC3R و MC4R است. این پپتید کاهش دریافت غذای ناشی از تزریق درون بطن مغزی αMSH را سرکوب می‌کند (۲). سروتونین هم در رت و هم در جوجه برای ایجاد بی‌اشتهایی احتیاج به واسطه‌گری گیرنده‌های ملانوکورتینی دارد که از طریق اثر لیگاندی αMSH بوجود می‌آید. البته AgRP در مغز با αMSH بر سر اتصال به گیرنده‌ها رقابت می‌کند (۹، ۳۸). البته عملکرد گیرنده MC3 در رت (۲۱) و قمری (۲۲) تأیید نشده است و تنها تحریک گیرنده MC4 در هسته قوسی، اخذ غذا را کاهش می‌دهد.

تحقیقات نشان داده است که لپتین در رت و جوجه موجب کاهش اخذ غذا می‌گردد (۳۲، ۳۶)، که در رت تأیید شده و جهت اعمال این اثر کاهشی احتیاج به واسطه‌گری نورون‌های نوروپپتید Y، ملانوکورتینی و نورون‌های هیستامینرژیک دارد (۳۶، ۳۷، ۴۸)، ولی در طیور هنوز تحقیقات جامعی در زمینه تداخلات مربوطه در هسته قوسی صورت نگرفته است.

از آنجا که تحقیقات نشان داده در محل برجستگی میانی سد خونی مغزی ناقص است (۶) و در مطالعات دیگر وجود گیرنده‌های انسولین و لپتین در هسته قوسی ثابت شده

[1] Somatostatin receptor

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

است پس جمعیت‌های نورونی موجود در هسته قوسی تحت تأثیر تغییرات غلظت خونی انسولین و لپتین نیز قرار می‌گیرند. بدین ترتیب سطوح بالای این هورمون‌ها که بیان کننده کفایت ذخایر انرژی بدن است با اثر بر هسته قوسی موجب افزایش بیان POMC/CART شده و نهایتاً کاهش اخذ غذا را در پرندگان و پستانداران پدید می‌آورد (۱۳، ۱۷، ۳۷)، در این زمینه برخی مطالعات نشانگر عدم تأثیر انسولین بر اخذ غذای طیور بوده که علت آن استفاده از انسولین انسانی در آزمایش گزارش شده است (۶). بر اساس مطالعه دیگری انسولین انسانی کمترین اثر را بر هسته قوسی طیور در میان چند گونه آزمایش شده دارد (۲۶)، پس یافته مطالعه مذکور قابل اتکا نمی‌باشد.

از طرفی تجویز انسولین به بطن مغز رت بیان نوروپپتید Y را در هسته‌های قوسی هیپوتالاموسی کاهش می‌دهد و در مقابل با افزایش αMSH نیز تأثیرات ضد اشتهایی انسولین را میانجیگری می‌کند. زیرا استفاده از آنتاگونیست ملانوکورتین موجب خنثی شدن این اثر می‌گردد (۱۴). ولی بر خلاف رت، میانجیگری نورون‌های نوروپپتید Y برای عمل انسولین در هسته قوسی طیور هنوز مبهم است و در حال حاضر توسط نگارنده بر روی سه گیرنده آن در حال بررسی و تحقیق است. شواهدی نیز در زمینه اعمال اثر انسولین مغزی از طریق مهار ترانسپورت بازجذب کننده نوراپینفرین در هسته قوسی نیز وجود دارد (۴۶). گرچه نورون‌هایی که نوروپپتید Y تولید می‌کنند در مکان‌های زیادی از مغز حضور دارند، مهم‌ترین مکان برای کنترل اخذ غذا در هسته قوسی هیپوتالاموس است. تنظیم بیان ژن نوروپپتید Y در هسته قوسی بر خلاف DMH تحت کنترل لپتین در گردش است (۷). مجموعه این یافته‌ها تأیید می‌کنند که تأثیرات آنورکسیژنیک انسولین در CNS با تغییرات در بیان نورون‌های هسته قوسی همراه می‌شود. البته بیان ژن نوروپپتید Y در هیپوتالاموس ماهی‌ها حاکی از آن است که نقش نوروپپتید Y در تنظیم بالانس انرژی سیر تکاملی بسیار قدیمی دارد (۳۰).

در راستای تحقیقات نگارنده، نورون‌های سروتونینرژیک، همانطور که در شکل ۳ آمده است در پرندگان برای ایجاد بی‌اشتهائی نیاز به واسطه‌گری نورون‌های POMC می‌باشد. سروتونین می‌تواند از طریق گیرنده $5HT_{1B}$[1] که بر روی نورون‌های AgRP هسته قوسی واقع شده است اثری دو گانه را موجب شود. زیرا موجب تحریک همزمان جسم سلولی و شاخه فرعی اکسونی که میانجی گابا را بر روی نورون‌های پرواپیوملانوکورتین ترشح می‌کند می‌گردد. پس همزمان با صدور ایمپالس تحریکی از نورون سروتونرژیک و فعال شدن $5HT_{1B}$، با هیپرپلاریزه کردن غشاء جسم سلولی بر روند آزادسازی AgRP از پایانه تأثیر مهاری دارد و با هیپرپلاریزاسیون اتصال اکسون-اکسون دو نورون و مهار ترشح گابا، عمل نورون پرواپیوملانوکورتین را در آزادی αMSH و تحریک MC_4R تسهیل می‌نماید (۹). این اثر با مکانیسم مذکور در رت هم تأیید شده است (۳۸).

همچنین افزایش اخذ غذای ناشی از نوسیسپتین ارفانین FQ از یکطرف بوسیله مکانیسم‌های سروتونرژیک از طریق گیرنده $5HT_{2C}$ در جوجه‌ها میانجیگری می‌شود و از طرف دیگر بواسطه نورون‌های هیستامینرژیک و گیرنده‌های H_1 و H_3 اثر خود را بر روی مسیرهای پایین دست اعمال می‌کند (۴۲، ۴۳). هیستامین نیز از طریق تأثیر مهاری بر نوروپپتید Y موجب کاهش اخذ غذا در پستانداران و

[1] 5-hydroxytryptamine receptor 1B

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

پرندگان می‌گردد، بدین ترتیب باز هم انتهای مسیر مؤثر بر اخذ غذا به یکی از دو جمعیت نورونی هسته قوسی ختم می‌گردد (۳۲، ۴۸).

تأثیر Ghrelin بر اخذ غذا پیچیده‌تر از سایر میانجی‌هاست و میان گونه‌ها متفاوت است. مکانیسم عمل آن کاملاً شفاف نیست ولی تأثیر آن بر اخذ غذا میان پستانداران و پرندگان تفاوت دارد. Ghrelin در هسته قوسی نوروپپتید Y را بیان می‌کند که در رت‌ها بواسطه اکسید نیتریک و لپتین موجب افزایش غذا می‌شود (۵۰، ۵۳)، ولی این نوروترانسمیتر در پرندگان اخذ غذا را بواسطه گیرنده‌های بتا دو آدرنرژیک (۵۱) یا گیرنده‌های H_1 هیستامینی و یا $5HT_{2C}$ سروتونینی (۵۰) و همچنین نورون‌های گابائرژیک (۴۵) کاهش می‌دهد، که اثرات مذکور در تمامی موارد نهایتاً در هسته قوسی جامعیت می‌یابد. این اختلاف بین پستانداران و پرندگان ممکن است به تفاوت در گونه‌ها و یا به تأثیر تداخلات نورونی که میانجی‌های عصبی در آنجا عمل می‌کنند مربوط باشد.

همچنین تراکم گیرنده‌های سوماتوستاتین در هسته قوسی و افزایش مصرف غذا در تزریق داخل مغزی آن، نشان می‌دهد که مکان محوری اثر این میانجی نیز هسته قوسی است. تزریق داخل بطن مغزی (ICV[1]) سوماتوستاتین اخذ غذا را در رت‌ها افزایش می‌دهد. ولی در دوزهای بالا در رت و موش، موجب کاهش اخذ غذا را می‌گردد و گیرنده‌های مؤثر آن در اخذ غذا در هسته قوسی، مجاور بطنی و هسته دستجات منزوی شناسایی شده که در هر سه بخش SST_2 و SST_3 بیان می‌شود. ولی افزایش غذا احتمالاً بوسیله گیرنده SST_2 وساطت می‌شود، زیرا تزریق آنتاگونیست SST_2 افزایش اخذ غذای ناشی از سوماتوستاتین را بلاک می‌کند. اگرچه علت معکوس شدن اثر آن همزمان با افزایش غلظت در تزریق ICV نامعلوم است، احتمالاً تنظیم کاهشی[2] گیرنده‌های آن در مقابل افزایش غلظت میانجی محتمل‌ترین مکانیسم می‌باشد. پاسخ اورکسیژنیک تزریق ICV سوماتوستاتین در جوجه‌ها نیز تأیید شده است و مشابه نتایج اخذ شده در رت می‌باشد (۳۵، ۵۳، ۵۴).

نتیجه‌گیری

جمع‌بندی مطالعات نشان می‌دهد که هسته قوسی نقش محوری در تنظیم اخذ غذا از طریق دو گروه جمعیت نورونی خود دارد. این نورون‌ها بواسطه میانجی‌های خود و با اثرات تحریکی و مهاری بر روی یکدیگر و همچنین اثر بر گیرنده‌هایی در سایر هسته‌های هیپوتالاموسی (مسیرهای پایین دست) موجب تنظیمات پیچیده‌ای بر رفتار تغذیه‌ای موجودات زنده می‌گردند. در این راستا تشابهات فراوانی میان پستانداران و پرندگان وجود دارد. برخی میانجی‌ها، واسطه‌ها و یا پپتیدها مانند نوروپپتید Y، AgRP، نوسیسپتین ارفانین FQ و گابا موجب افزایش اخذ غذا، و برخی دیگر مانند لپتین، انسولین، سروتونین، گلوتامات، αMSH و هیستامین موجب کاهش مصرف غذا می‌شوند. بعضی از میانجی‌ها نیز در گونه‌های مختلف نقش‌های متفاوت دارند. مانند Ghrelin که در پستانداران مصرف غذا را افزایش می‌دهد ولی در پرندگان موجب مهار اخذ غذا می‌شود.

در مطالعه حاضر مجال بررسی گروهی دیگر از میانجی‌ها مانند دوپامین، گلوتامات، متاستین، مزوتوسین، اندوکانابینوئیدها، اوپیوئیدها و ... فراهم نبود. اگر چه تأثیر موارد مذکور در خود هسته قوسی کمتر مطرح است ولی احتمالاً تأثیراتی بر روی خروجی‌های هسته قوسی و در نهایت کنترل اخذ غذا دارند و تحلیل مروری بر روی آنها

[1] Intracerebroventricular: ICV

[2] Down regulation

نیز می‌تواند اهمیت خروجی‌های هسته قوسی و گیرنده‌های آنها در سایر هسته‌های هیپوتالاموس را نمایان سازد.

References

1. Denbow DM, Cline MA. Food Intake Regulation. In: Scanes CG, editor. Sturkie's Avian Physiology. Ireland: Academic Press; 2014. p. 469-85.
2. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. J Endocrinol 2005; 184(2):291-318.
3. Jensen J. Regulatory peptides and control of food intake in non-mammalian vertebrates. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2001; 128(3):469-77.
4. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. J Neurosci 2004; 24(11):2797-805.
5. Zendehdel M, Hassanpour S. Central regulation of food intake in mammals and birds. Neurotransmitter 2014; 1:1-7.
6. Zendehdel M, Babapour V, Asadi S. Effects of intracerebroventricular injections of glucose and insulin on food intake in broiler cockerels. Animal Science Journal 2009; 22(1):6-12. [Persian]
7. Bi S, J. Kim Y, Zheng F. Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control. Neuropeptides 2012; 46(6):309-14.
8. Kim JD, Leyva S, Diano S. Hormonal regulation of the hypothalamic melanocortin system. Front physiol 2014; 5:480.
9. Hamidi F. The study of effect of central serotonin in central regulation of food and water intake and its interaction on Melanocortin system in control of feeding behavior in broiler chickens [dissertation]. Tehran: University of Tehran; 2011.
10. Hamidi F, Zendehdel M. Effect of food deprivation on the survival rate of broiler cockerels after stereotactic brain surgery. Animal Science Journal 2016; 29(3):67-72. [Persian]
11. Zendehdel M, Hamidi F, Babapour V, Mokhtarpouriani K, Fard RM. The effect of melanocortin (Mc3 and Mc4) antagonists on serotonin-induced food and water intake of broiler cockerels. J Vet Sci 2012; 13(3):229-34.
12. Joost HG. Appetite control. Germany: Springer Science & Business Media; 2012.
13. Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. Trends Endocrinol Metab 2005; 16(2):59-65.
14. Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. Nat Neurosci 2016; 19(2):206-19.
15. Levens NR, Félétou M, Galizzi JP, Fauchere JL, Della-Zuana O, Lonchampt M. NPY effects on food intake and metabolism. In: Michel MC, editor. Neuropeptide Y and Related Peptides. Germany: Springer Science & Business Media; 2004. pp. 285-315.
16. Salaneck E. Molecular evolution of neuropeptide Y receptors in vertebrates [dissertation]. Upsala: ACTA Universitatis Upsaliensis; 2001.
17. Meister B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. Vitam Horm 2000; 59:265-304.
18. Tachibana T, Tazawa M, Sugahara K. Feeding increases 5-hydroxytryptamine and norepinephrine within the hypothalamus of chicks. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2001; 130(4):715-22.
19. Zendehdel M, Hamidi F, Babapour V, Taghavian F. The effect of intracerebroventricular injection of serotonin, parachlorophenylalanine and reserpine on food and water intake in food deprived broiler cockerels. Scientific-Research Iranian Veterinary Journal 2012; 8(1):51-60. [Persian]
20. Zendehdel M, Mokhtarpouriani K, Babapour V, Pourrahimi M, Hamidi F. The role of 5-HT2A and 5-HT2C receptors on harmaline induced eating behavior in 24-h food-deprived broiler cockerels. Iranian Journal of Veterinary Research (IJVR) 2013; 14(2):94-9.
21. Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4 (MC4-R), but not melanocortin-3 (MC3-R), receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding. Diabetes 1999; 48(2):267-71.
22. Strader AD, Schiöth HB, Buntin JD. The role of the melanocortin system and the melanocortin-4 receptor in ring dove (Streptopelia risoria) feeding behavior. Brain Res 2003; 960(1-2):112-21.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

23. Maolood N, Meister B. Nociceptin/orphanin FQ peptide in hypothalamic neurones associated with the control of feeding behaviour. J Neuroendocrinol 2010; 22(2):75-82.
24. Olszewski PK, Grace MK, Fard SS, Le Grevès M, Klockars A, Massi M, *et al*. Central nociceptin/orphanin FQ system elevates food consumption by both increasing energy intake and reducing aversive responsiveness. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299(2):R655-63.
25. Zendehdel M, Baghbanzadeh A, Babapour V, Cheraghi J. The effects of bicuculline and muscimol on glutamate-induced feeding behavior in broiler cockerels. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 2009; 195(8):715-20.
26. Shiraishi JI, Yanagita K, Nishikawa F, Tahara Y, Fujita M, McMurtry JP, *et al*. A comparison of the anorexic effects of chicken, porcine, human and bovine insulin on the central nervous system of chicks. The Journal of Poultry Science 2009; 46(2):144-8.
27. Shiraishi JI, Yanagita K, Fukumori R, Sugino T, Fujita M, Kawakami SI, *et al*. Comparisons of insulin related parameters in commercial-type chicks: evidence for insulin resistance in broiler chicks. Physiol Behav 2011; 103(2):233-9.
28. Kageyama H, Takenoya F, Hirako S, Wada N, Kintaka Y, Inoue S, *et al*. Neuronal circuits involving neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus-mediated feeding regulation. Neuropeptides 2012; 46(6):285-9.
29. Bromée T, Sjödin P, Fredriksson R, Boswell T, Larsson TA, Salaneck E, *et al*. Neuropeptide Y-family receptors Y6 and Y7 in chicken. FEBS J 2006; 273(9):2048-63.
30. Silverstein JT, Plisetskaya EM. The effects of NPY and insulin on food intake regulation in fish. American Zoologist 2000; 40(2):296-308.
31. Ando R, Kawakami SI, Bungo T, Ohgushi A, Takagi T, Denbow DM, *et al*. Feeding responses to several neuropeptide Y receptor agonists in the neonatal chick. Eur J Pharmacol 2001; 427(1):53-9.
32. Denbow DM, Meade S, Robertson A, McMurtry JP, Richards M, Ashwell C. Leptin-induced decrease in food intake in chickens. Physiol Behav 2000; 69(3):359-62.
33. Kawakami SI, Bungo T, Ohgushi A, Ando R, Shimojo M, Masuda Y, *et al*. Brain-derived mast cells could mediate histamine-induced inhibition of food intake in neonatal chicks. Brain Res 2000; 857(1):313-6.
34. Stengel A, Karasawa H, Taché Y. The role of brain somatostatin receptor 2 in the regulation of feeding and drinking behavior. Horm behav 2015; 73:15-22.
35. Tachibana T, Cline MA, Khan MS, Ueda H, Hiramatsu K. Feeding responses to central administration of several somatostatin analogs in chicks. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2011; 158(1):47-51.
36. Kotz CM, Briggs JE, Pomonis JD, Grace MK, Levine AS, Billington CJ. Neural site of leptin influence on neuropeptide Y signaling pathways altering feeding and uncoupling protein. Am J Physiol 1998; 275(2):R478-84.
37. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 3(Suppl 5):S63-7.
38. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, *et al*. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. Neuron 2006; 51(2):239-49.
39. Meister B, Gömüç B, Suarez E, Ishii Y, Dürr K, Gillberg L. Hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) neurons have a cholinergic phenotype. Eur J Neurosci 2006; 24(10):2731-40.
40. Tajalli S, Jonaidi H, Abbasnejad M, Denbow DM. Interaction between nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) and GABA in response to feeding. Physiol Behav 2006; 89(3):410-3.
41. Zendehdel M, Parvizi Z, Hassanpour S, Baghbanzadeh A, Hamidi F. Interaction Between Nociceptin/Orphanin FQ and Adrenergic System on Food Intake in Neonatal Chicken. Int J Pept Res Ther 2017; 23(1):155-61.
42. Zendehdel M, Mokhtarpouriani K, Babapour V, Baghbanzadeh A, Pourrahimi M, Hassanpour S. The effect of serotonergic system on nociceptin/orphanin FQ induced food intake in chicken. J Physiol Sci 2013; 63(4):271-7.
43. Zendehdel M, Hamidi F, Hassanpour S. The effect of histaminergic system on nociceptin/orphanin FQ induced food intake in chicken. Int J Pept Res Ther 2015; 21(2):179-86.
44. Shiraishi JI, Yanagita K, Fujita M, Bungo T. Central insulin suppresses feeding behavior via melanocortins in chicks. Domest Anim Endocrinol 2008; 34(3):223-8.
45. Jonaidi H, Abbassi L, Yaghoobi MM, Kaiya H, Denbow DM, Kamali Y, *et al*. The role of GABAergic system on the inhibitory effect of ghrelin on food intake in neonatal chicks. Neurosci Lett 2012; 520(1):82-6.
46. Levin BE, Israel P, Lattemann DF. Insulin selectively downregulates α 2-adrenoceptors in the arcuate and dorsomedial nucleus. Brain Res Bull 1998; 45(2):179-81.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 11:42 IRST on Saturday November 18th 2017

47. Lundell I, Boswell T, Larhammar D. Chicken neuropeptide Y-family receptor Y4: a receptor with equal affinity for pancreatic polypeptide, neuropeptide Y and peptide YY. J Mol Endocrinol 2002; 28(3):225-35.
48. Toftegaard CL, Knigge U, Kjær A, Warberg J. The role of hypothalamic histamine in leptin-induced suppression of short-term food intake in fasted rats. Regul Pept 2003; 111(1-3):83-90.
49. Itoh E, Fujimiya M, Inui A. Thioperamide, a histamine H3 receptor antagonist, suppresses NPY-but not dynorphin A-induced feeding in rats. Regul Pept 1998; 75-76:373-6.
50. Amoo-Rajabi O, Moghimi A, Khazali H. Effect of ICV injection of ghrelin and leptin on T3 and T4 plasma levels in Rat. Physiol Pharmacol 2012; 16(1):70-8.
51. Taati M, Nayebzadeh H, Khosravinia H, Cheraghi J. The role of the histaminergic system on the inhibitory effect of ghrelin on feed intake in broiler chickens. IJVR 2010; 11(1):38-45.
52. Zendehdel M, Mokhtarpouriani K, Hamidi F, Montazeri R. Intracerebroventricular injection of ghrelin produces hypophagia through central serotonergic mechanisms in chicken. Vet Res Commun 2012; 37(1):37-41.
53. Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. Peptides 2003; 24(6):913-8.
54. Tachibana T, Cline MA, Sugahara K, Ueda H, Hiramatsu K. Central administration of somatostatin stimulates feeding behavior in chicks. Gen Comp Endocrinol 2009; 161(3):354-9.