IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۱۳۴-۱۲۷

مقاله پژوهشی

نقش سیستم نیترارژیک بر پرخوری القایی توسط نوسی‌سپتین/اورفانین اف کیو در جوجه‌های نوزاد

شکوفه ابوالقاسم‌پور[۱]، نگار پناهی[۱*]، حسن گیلانپور[۱]، مرتضی زنده دل[۲]، علیرضا جهاندیده[۳]

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت: ۱۰ تیر ۱۴۰۰ پذیرش: ۳ آبان ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: مسیرهای مختلف شیمیایی عصبی در تنظیم مصرف غذا در پستانداران و پرندگان نقش دارند. نوسی‌سپتین/ اورفانین اف کیو (N/OFQ) در سیستم عصبی مرکزی در کنترل تغذیه دخالت دارد و پس از تجویز، اخذ غذا را افزایش می‌دهد. از طرفی اکسید نیتریک (NO) اخذ غذا در پرندگان را کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات مرکزی N/OFQ و تعامل آن با سیستم نیترارژیک بر اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد صورت گرفته است.

روش‌ها: تعداد ۷۲ جوجه‌ی نر نژاد گوشتی راس ۳۰۸ در دو آزمایش و در هر آزمایش در چهار گروه شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار دسته بندی شدند (۱۲ جوجه ۵ روزه). در تمام آزمایشات، پرندگان پس از ۳ ساعت محرومیت از غذا (FD3) با تزریق داخل مغزی-بطنی (ICV) محلول رقیق کننده یا محلول دارویی را دریافت کردند. سپس به پرندگان اجازه دسترسی بدون محدودیت به غذا و آب شیرین داده شد. مصرف غذا (گرم) بر اساس درصد وزن بدن (%BW) اندازه گیری شد. در آزمایش اول، تزریق داخل بطنی ال-آرژینین (پیش ساز NO، ۴۰۰ نانومول)، N/OFQ (۱۶ نانومول) و ال-آرژینین به همراه N/OFQ تزریق شد. در آزمایش دوم، L-NAME (مهارکننده سنتز NO، ۲۰۰ نانومول)، N/OFQ (۱۶ نانومول) و N/OFQ + L-NAME تزریق شد.

یافته‌ها: تزریق N/OFQ سبب افزایش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < ۰/۰۵$). تزریق هم‌زمان N/OFQ و ال-آرژینین موجب افزایش پرخوری ناشی از N/OFQ شد ($p < ۰/۰۵$). تزریق هم‌زمان نوسی‌سپتین و L-NAME موجب کاهش پرخوری ناشی از N/OFQ گردید ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج احتمالا پرخوری ناشی از N/OFQ از طریق نیتریک اکساید در جوجه نوزاد FD3 میانجی‌گری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اخذ غذا، ال-آرژینین، مرغ گوشتی

مقدمه

تحقیقات فراوانی از سال ۱۹۸۰ میلادی تاکنون در جهت شناسایی نواحی ویژه و همچنین میانجی‌های عصبی درگیر تنظیم دریافت غذا در مغز پرندگان صورت گرفته است و هرچه اطلاعات بیش‌تری در این زمینه کسب گردد امکان دست‌کاری سیستم‌های فوق بیشتر می‌شود. اکثر این بررسی‌ها با استفاده از تزریق داخل بطن مغزی[۱] (ICV) میانجی‌های عصبی انجام شده است. به نظر می‌رسد اشتها توسط شبکه‌های عصبی تنظیم می‌شود که در این شبکه‌ها از نوروپپتیدهای ویژه‌ای به‌عنوان سیگنال استفاده می‌گردد. میونیر[۲] و همکاران در سال ۱۹۹۵ پپتیدی را از مغز موش جدا نموده و آن را نوسی‌سپتین نام‌گذاری کردند [۱]. زیرا هنگامی‌که بصورت درون بطن مغزی در موش تزریق شود آستانه‌ی درد را کاهش می‌دهد. رینشید[۳] و همکاران نیز به‌طور هم‌زمان این پپتید را از مغز خوک کشف کرده و آن را اورفانین FQ[۴] نام‌گذاری کردند [۲]. نام FQ اشاره به اولین اسید آمینه فنیل آلانین (ph یا F) و آخرین اسید آمینه

[1] Intracerebroventricular (ICV)

[2] Meunier
[3] Reinscheid
[4] Nociceptin/Orphanin FQ

* نویسنده مسئول مکاتبات: n.panahi@srbiau.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-2261-3388)

گلوتامین (Glu یا Q) دارد و به همین علت امروز دانشمندان از آن به‌عنوان نوسی‌سپتین/ اورفانین اف کیو[۴] (N/OFQ) نام می‌برند [۳]. مشاهدات نشان می‌دهد که نوسی‌سپتین در نواحی دخیل در کنترل تغذیه در سیستم عصبی مرکزی وجود دارد. پومونیس[۵] و همکاران گزارش نموده‌اند که تزریق نوسی‌سپتین به میزان ۱ تا ۱۰ نانومول به درون بطن‌های جانبی، هسته اکومبنس، هسته پارابطنی و هسته قوس دار هیپوتالاموس موش‌های صحرایی، دریافت غذا را در شرایط دسترسی آزادانه به آب و غذا[۶] افزایش می‌دهد [۴]. N/OFQ یک نوروپپتید ۱۷ اسید آمینه است که به گیرنده نوسی‌سپتین اپیوئید پپتید (NOP)، چهارمین عضو از خانواده گیرنده های افیونی متصل می‌شود [۴]. لیگاند درون زا N/OFQ با گیرایی بسیار کم به گیرنده های افیونی متصل می‌شود [۴]. N/OFQ در انواع عملکردهای فیزیولوژیکی شامل آسیب پذیری استرس، اضطراب، حرکت و حافظه نقش مهمی ایفا می‌کند [۴]. اطلاعات محدودی برای تعامل N/OFQ و سیستم نیترارژیک وجود دارد. گزارش شده است که N/OFQ آزادسازی نورآدرنالین در قشر موش از طریق گیرنده های NOP[7] را مهار می کند [۴].

نیتریک اکسید نیز در بسیاری از سلول‌ها و بافت‌های محیطی و مرکزی بدن، در طی فرایند اکسیداسیون، از اسید آمینه ال-آرژینین (L-Arg)[۸] توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (NOS)[۹] ساخته می‌شود. ال-آرژینین که سوبسترای آنزیم NOS است، در طی اکسیداسیون به سیترولین[۱۰] و NO تبدیل می‌شود. سیترولین ساخته شده مجدداً وارد چرخه شده و با وارد شدن یک نیتروژن در ساختمان آن به ال-آرژینین تبدیل می‌گردد [۵]. اولین استراتژی کاهش تولید NO در سلول‌ها، استفاده از مهارکننده‌های ساخت NO است. از آن‌جایی که سنتز NO از ال-آرژینین یک واکنش اختصاصی است، اغلب مهارکننده‌های سنتز NO، یا آنالوگ‌های[۱۱] ال-آرژینین بوده یا حاوی گوانید هستند. آنالوگ‌های ال-آرژینین از جمله ان- نیترو ال- آرژینین متیل استر (L-NAME)[۱۲]، ان- نیترو ال- آرژینین (L-NNA)[۱۳] و ان- مونومتیل ال- آرژینین (L-NMMA)[۱۴]؛ مهارکننده‌های رقابتی غیرانتخابی NOS هستند [۶]. تزریق داخل صفاقی L-NAME (مهارکننده ساخت نیتریک اکسید) به شکل معنی‌داری اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی و تخم‌گذار را کاهش می‌دهد؛ در حالی که تزریق D-NAME تاثیری ندارد. همچنین تزریق داخل بطن مغزی L-NAME در جوجه‌های گوشتی بر اخذ غذا تاثیری نداشته است در صورتی که اخذ غذا را در جوجه‌های تخم‌گذار افزایش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهد که تزریق مهار کننده‌های آنزیم سنتز کننده اکسید نیتریک اخذ غذا در جوجه‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد و آن چه مسلم است این است که تاثیرات ایجاد شده بسته به سویه جوجه و محل تزریق متفاوت خواهند بود [۷]. تمام مطالب فوق نشان دهنده تأثیر سیستم نیترارژیک و نوسی‌سپتینرژیک بر اخذ غذا می‌باشد اما در خصوص ارتباط بین این دو سیستم بر کنترل اخذ غذا در جوجه‌ها تا به حال مطالعه‌ای انجام نشده است. لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکار سازی تداخل عمل بین سیستم‌های نیترارژیک و نوسی‌سپتینرژیک در تنظیم مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های نژاد گوشتی انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

بررسی حیوانی

این مطالعه روی ۷۲ قطعه جوجه گوشتی نر یک روزه نژاد راس ۳۰۸ خریداری شده از شرکت مرغک (ایران) انجام شد (۱۲ جوجه در هر گروه). 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

[5] Pomonis
[6] Ad Libitum
[7] Nociceptin Opioid Receptor
[8] L-Arginine (L-Arg)
[9] Nitric Oxide Synthases (NOS)
[10] Citruline
[11] L-arginine analog

[12] NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)
[13] NG-nitro-L-arginine (L-NNA)
[14] N-Mono Methyl L-arginine (L-NMMA)

همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، انجام گرفته است. در ابتدا جوجه‌ها به مدت ۳ روز به صورت گروهی و سپس به مدت ۲ روز در قفس‌های انفرادی نگهداری شدند. برای انجام آزمون‌ها 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 لیکن در تمام طول آزمایش به آب تازه دسترسی داشتند.

داروهای مصرفی

داروهای مصرفی عبارتند از: نوسی سپتین با دوز ۱۶ نانومول، پیش ساز نیتریک اکساید (ال-آرژینین) با دوز ۴۰۰ نانومول و مهارکننده‌ی اکسید نیتریک (L-NAME) با دوز ۲۰۰ نانومول. 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. لازم به ذکر است دی متیل سولفوکساید با غلظت مصرفی در این مطالعه دارای اثر سمیت سلولی نمی باشد [۸]. در تمامی گروه‌های آزمایشی از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در تزریق داخل بطنی مغزی به عنوان گروه کنترل استفاده شد. تمام داروهای مصرفی از شرکت سیگما کشور امریکا تهیه شدند.

روش تزریق داخل بطنی مغزی

جهت تزریق داخل بطن مغزی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله آکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته می‌شود و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار است [۹]. یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه بطن راست قرار می‌گیرد. بعداً با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق می‌گردد [۱۰]. سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی‌متر در پوست و جمجه فرو می‌رود. این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد [۱۱]. حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر می‌باشد. بلافاصله بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده شده و به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. سپس میزان اخذ غذای تجمعی[15] در زمان‌های ۳۰، ۶۰ 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٪ به‌عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده می‌شود و دیگر داروهای مدنظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق می‌شوند.

طراحی آزمون و اندازه گیری اخذ غذای تجمعی

آزمایش اول شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی ال-آرژینین به میزان ۴۰۰ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی N/OFQ با دوز ۱۶ نانومول و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی ال-آرژینین به همراه N/OFQ بود. آزمایش دوم شامل گروه (الف) و گروه (ج) از آزمایش اول، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی L-NAME به میزان ۲۰۰ نانومول و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی L-N/OFQ + NAME بود.

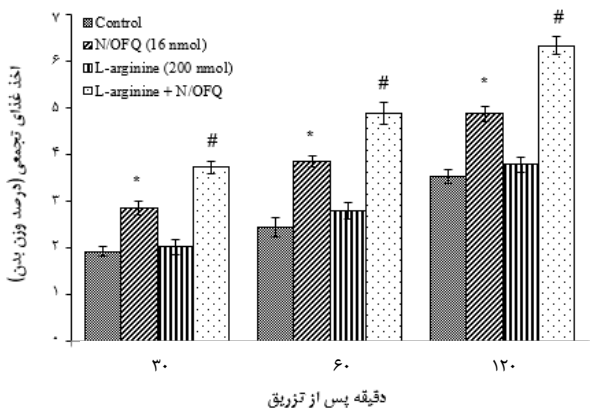
روش ارزیابی آماری

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات، در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم افزار SPSS16 (نسخه ۱۶/۰۰) 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 ۱۴/۰۰) رسم شد.

یافته‌ها

اثرات نوسی‌سپتین بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط آن با سیستم نیترارژیک در جوجه‌های نوزاد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در نمودارهای ۱ و ۲ قابل مشاهده است. در آزمون نخست تزریق داخل بطنی مغزی نوسی‌سپتین با دوز ۱۶ نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق سبب افزایش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < ۰/۰۵$). در صورتی که تزریق درون بطن مغزی ال-آرژینین با دوز ۲۰۰

[15] Cumulative food intake

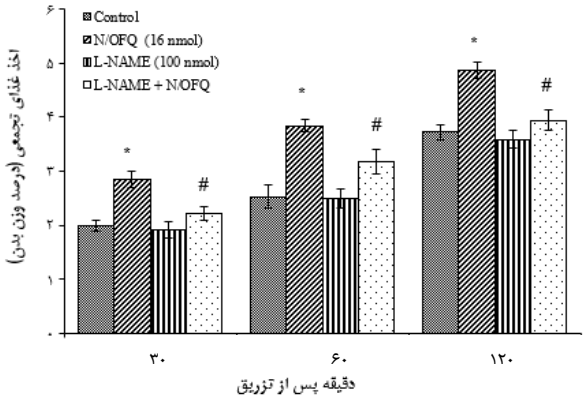


نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی نوسی‌سپتین (N/OFQ)، ال-آرژینین و نوسی‌سپتین + ال-آرژینین بر اخذ غذای تجمعی بر اساس درصد وزن بدن در جوجه‌های گوشتی محروم از غذا به مدت ۳ ساعت. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده‌اند (تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه). *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$، #: تفاوت معنی‌دار با گروه N/OFQ با $p < ۰/۰۵$.

نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تأثیری بر اخذ غذا توسط جوجه‌ها در مقایسه با کنترل نداشت ($p > ۰/۰۵$). همچنین تزریق هم‌زمان نوسی‌سپتین با دوز ۱۶ نانومول و ال-آرژینین با دوز ۲۰۰ نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب افزایش پرخوری ناشی از نوسی‌سپتین شد ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). در آزمون دوم نتایج حاصل نشان داد که تزریق درون بطنی مغزی نوسی‌سپتین با دوز ۱۶ نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق سبب افزایش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < ۰/۰۵$). در صورتی که تزریق درون بطن مغزی L-NAME با دوز ۱۰۰ نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تأثیری بر اخذ غذا توسط جوجه‌ها در مقایسه با کنترل نداشت ($p > ۰/۰۵$). همچنین تزریق هم‌زمان نوسی‌سپتین با دوز ۱۶ نانومول و L-NAME با دوز ۱۰۰ نانومول در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش پرخوری ناشی از نوسی‌سپتین شد ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۲).

بحث

با توجه به اطلاعات موجود، نقش سیستم نیترارژیک بر افزایش اخذ غذای ناشی از نوسی‌سپتین/ارفانین اف کیو در جوجه‌های گوشتی تاکنون انجام نشده است. در تحقیقات مشابه زنده‌دل و همکاران بیان کردند که تزریق نوسی‌سپتین/ارفانین اف کیو با دوز ۱۶ نانومول موجب افزایش اخذ تجمعی غذا در جوجه‌های گوشتی می‌شود [۱۲] و تجویز L-NAME به عنوان مهارکننده سنتز نیتریک اکسید در مقایسه با گروه کنترل هیچ تأثیری بر اخذ غذا نداشت. تزریق توأم N/OFQ و L-NAME موجب کاهش پرخوری ناشی از نوسی‌سپتین/ارفانین اف کیو شد. همچنین تزریق هم‌زمان نوسی‌سپتین و ال-آرژینین به عنوان پیش ساز سنتز نیتریک اکسید، موجب افزایش پرخوری ناشی از نوسی‌سپتین شد. پژوهش‌های اخیر مشخص نموده است که نوسی‌سپتین/ارفانین اف کیو نه تنها در آغاز خورانش، بلکه در مهار خاتمه رفتار خورانشی و طولانی کردن مدت زمان وعده غذایی نیز نقش دارد [۱۳]. در تحقیق اولزسکی[16] و همکاران مشخص شد که هسته آرکوات هیپوتالاموس و بطن سوم محلهایی بودند که N/OFQ بیشترین اثرات افزایش اشتها را اعمال کرد [۱۳]. همانطور که در این مطالعه مشاهده شد، تجویز پیش ساز نیتریک اکسید در مقایسه با گروه کنترل هیچ تأثیری بر اخذ غذا نداشت، در حالی که پرخوری ناشی از N/OFQ با تجویز ال-آرژینین بعنوان پیش ساز نیتریک اکسید افزایش یافت. تحقیقات متعدد، نقش نیتریک اکسید را در تنظیم دریافت غذا در چندین گونه حیوانی مانند موش نشان اده‌اند [۱۵، ۱۴، ۷، ۶]. در هسته‌هایی از هیپوتالاموس



نمودار ۲ - اثر تزریق درون بطن مغزی N/OFQ، L-NAME و L-NAME +N/OFQ بر اخذ غذای تجمعی بر اساس درصد وزن بدن در جوجه‌های گوشتی محروم از غذا به مدت ۳ ساعت. در دوره‌های زمانی مختلف، داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار میانگین ارائه شده‌اند (تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه). *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$، #: تفاوت معنی‌دار با گروه N/OFQ با $p < ۰/۰۵$.

[16] Olszewski

در تنظیم اشتها نقش دارند، نورون‌های سنتز کننده نیتریک آزمایشگاهی[17]، جوجه گوشتی، جوجه تخم‌گذار، رت و سگ که اکساید تداخلی با سایر میانجی‌های اشتها مثل نوروپپتید Y دارند [۱۴]. گزارش شده است که تزریق داخل بطنی مغزی مهار کننده نیتریک اکساید[18] موجب مهار اشتها در موش می‌شود [۱۵]، درحالی‌که موجب افزایش اشتها در پرندگان می‌شود. به نظر می‌رسد نیتریک اکساید اثر مهاری بر اشتها در پرندگان دارد [۷]. در رت‌های چاق نیتریک اکساید مهار دریافت غذا را موجب می‌شود درحالی‌که مهار کننده سنتز نیتریک اکساید موجب افزایش مصرف غذا می‌شود [۷]. به نظر می‌رسد نیتریک اکساید مصرف غذا را بواسطه تأثیر در آزاد سازی سایر نوروترانسمیترها کنترل می‌کند به‌طوری‌که تزریق داخل بطنی مغزی آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک (کلونیدین[19])، موجب مصرف غذا در جوجه‌ها می‌شود، اما تزریق توأم کلونیدین و مهار کننده سنتز نیتریک اکساید موجب مهار افزایش غذا ناشی از گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک می‌شود. با این حال ، هیچ ارتباطی برای گیرنده های آدرنرژیک آلفا یک و دو با تجویز N/OFQ تشخیص داده نشد، در عین حال انسداد گیرنده‌های بتا۲ هایپرفاژی ناشی از N/OFQ در جوجه گوشتی را افزایش می‌دهد [۱۶]. در رت کاهش اشتها ناشی از نیتریک اکساید سنتتاز از طریق نوروپپتیدY میانجی‌گری می‌شود [۱۶]. تزریق داخل بطنی مغزی مهار کننده سنتز نیتریک اکساید (L-NAME) موجب افزایش مصرف غذا در جوجه‌های سویه گوشتی و تخم‌گذار می‌شود. ال-آرژینین موجب کاهش اشتها در جوجه‌های تخم‌گذار [۷] و جوجه گوشتی می‌شود [۱۶]. در تحقیقی حسن پور و همکاران بیان کردند که تزریق ال-آرژینین (۲۰۰ نانومول) موجب کاهش اشتها و تزریق L-NAME (۱۰۰ نانومول) موجب افزایش مصرف خوراک در جوجه‌ها می‌شود [۱۷]. اگر از آنتاگونیست گیرنده NMDA[20] گلوتامات به عنوان پیش دارو استفاده شود، دیگر نوسی‌سپتین موجب فعال سازی آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز نورونی نمی‌شود. در تمام گونه های جوندگان، تجویز N/OFQ آزاد سازی نوراپی‌نفرین را مهار می‌کند [۱۷]. استفاده از آنتاگونیست گیرنده نوسی‌سپتین موجب تضعیف فعال سازی نیتریک اکساید سنتتاز نورونی می‌شود [۱۸]. بنابراین می‌توان گفت نوسی‌سپتین با فعال سازی گیرنده NMDA گلوتامات موجب فعال سازی نیتریک اکساید سنتتاز نورونی می‌شود. N/OFQ با انسداد گیرنده‌های CRF2[21] هیپوتالاموس، بی اشتهایی ناشی از استرس را مهار می کند [۱۸]. گیرنده های CRF، بتا-آدرنرژیک و N / OFQ به گیرنده با واسطه جی پروتئین[22] (GPCR) ها تعلق دارند. از آنجا که گیرنده‌هایCRF مانند گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک بر فعالیت آدنیلات سیکلاز و تجمع cAMP[23] درون سلولی تأثیر دارند، احتمالاً فعال شدن گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک باعث افزایش سطح CRF در مغز می‌شود. از طرف دیگر، تزریق کم N/OFQ به قسمت شکمی هیپوتالاموس باعث افزایش مصرف غذا با انسداد CRF می‌شود [۱۸]. کاهش آزاد سازی N/OFQ از نورونهای هسته آرکوات از طریق گیرنده NOP[24]، بر روی CART[25] بر مصرف غذا تأثیر بگذارد و نورون های CART و AgRP[26] در ARC[27] گیرنده های NOP را بیان می کنند [۱۸]. N/OFQ از طریق گیرنده های NOP به ترتیب باعث کاهش و افزایش آزاد سازی CART و AgRP می شود [۱۸]. انسداد گیرنده های آدرنرژیک بتا-۲، پرخوری ناشی از N/OFQ را در جوجه های گوشتی نوزاد FD3 تقویت کرد [۱۸]. بین افزایش غلظت یون کلسیم درون سلولی و تشکیل نیتریک اکساید ناشی از NMDA در مخچه، فاصله زمانی ۱ تا ۲ دقیقه است [۱۸]. نشان داده شد که بیش از ۵ دقیقه برای فعال شدن nNOS توسط N/OFQ در نخاع به طول می‌انجامد [۱۸]. N/OFQ سبب فعال سازی nNOS از طریق گیرنده های NMDA از طریق گیرنده NOP می‌شود. بر اساس تحقیقات پیشین، هسته ارکوآت محلی است که N/OFQ بیشترین اثر افزایش اشتها را اعمال می‌کند [۱۹]. N/OFQ با فعال سازی جریان رو به داخل پتاسیم، نقش هایپرفاژیک را در سلول های عصبی ARC ایجاد می‌کند [۱۹]. گیرنده NOP از طریق مسیری وابسته به نیتریک اکساید موجب گشاد شدن قطر عروقی می‌شود [۲۰]. بیان شده است که نیمی از سلول‌هایی که حاوی نوسی‌سپتین

[17] Rat
[18] N^G-nitro-L-Arginine methyl ester (L-NAME)
[19] Clonidine
[20] N-Methyl-D-Aspartate receptors

[21] Corticotrophin Releasing Factor
[22] G-Protein-Coupled Receptors
[23] cyclic AMP
[24] Nociceptin Opioid Peptide Receptor
[25] Cocaine- And Amphetamine-Regulated Transcript
[26] Agouti-related protein
[27] arcuate nucleus of the hypothalamus

هستند حاوی آنزیم سازنده نیتریک اکساید نیز هستند [۲۱]. بر اساس یافته های جدید، رابطه ای بین گیرنده های N/OFQ و گیرنده های بتا آدرنرژیک با میانجی CRF بر تنظیم مرکزی اخذ غذا در مرغ های گوشتی وجود دارد [۱۵]. بر اساس مطالعات پیشین، هیچ گزارشی از تعامل سلولی و مولکولی بین سیستم نیترارژیک و N/OFQ وجود ندارد. بنابراین، به نظر می‌رسد، تحقیقات بیشتری برای تعیین مسیر (های) مولکولی برای این تعامل مورد نیاز است. نکته مهم این است که اطلاعات بسیار کمی در مورد این موضوع حتی در پستانداران وجود دارد. احتمالاً، نتایج بدست آمده می تواند برای اولین بار به عنوان اطلاعات پایه مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات بیشتر برای بررسی مشارکت احتمالی N/OFQ و سیستم نیترارژیک با سایر انتقال دهنده های عصبی در تنظیم تغذیه ضروری است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج احتمالا پرخوری ناشی از N/OFQ از طریق اکسید نیتریک در جوجه نوزاد FD3 میانجی‌گری می‌شود. بنابراین احتمالاً بین نوسی‌سپتین/اورفانین اف کیو و سیستم اکسید نیتریک تعاملی بر تنظیم مرکزی اشتها وجود دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می‌نمایند.

ملاحظات مالی

برای اجرای پژوهش حاضر حمایت مالی دریافت نشده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ش.ا: انجام تمام مراحل کار و نگارش مقاله؛ ن.پ: ایده پردازی، نظارت بر حسن اجرای کار و ویرایش مقاله؛ ح.گ: نظارت بر حسن اجرای کار م.ز: طراحی مطالعه، نظارت بر حسن اجرای کار و ویرایش مقاله؛ ع.ج: نظارت بر حسن اجرای کار و ویرایش مقاله.

فهرست منابع

[1] Meunier J-C, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour J-L, Guillemot J-C, Ferrara P, Monsarrat B, Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL 1 receptor. ***Nature*** 377 (1995) 532-535.

[2] Reinscheid RK, Nothacker H-P, Bourson A, Arditi A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ, Civelli O, Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. ***Science*** 270 (1995) 792-794.

[3] Zaveri N, Peptide and nonpeptide ligands for the nociceptin/orphanin FQ receptor ORL1: research tools and potential therapeutic agents. ***Life Sci*** 73 (2003) 663-678.

[4] Polidori C, de Caro G, Massi M, The hyperphagic effect of nociceptin/orphanin FQ in rats. ***Peptides*** 21 (2000) 1051-1062.

[5] Vargas F, Moreno JM, Wangensteen R, Rodríguez-Gómez I,García-Estañ Jn, The endocrine system in chronic nitric oxide deficiency. ***Eur J Endocrinol*** 156 (2007) 1-12.

[6] Vozzo R, Wittert GA, Horowitz M, Morley JE, Chapman IM, Effect of nitric oxide synthase inhibitors on short-term appetite and food intake in humans. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physio*** 276 (1999) 1562-1568.

[7] Khan MSI, Tachibana T, Hasebe Y, Masuda N, Ueda H, Peripheral or central administration of nitric oxide synthase inhibitor affects feeding behavior in chicks. ***Comp Biochem Physiol Part A Mol Integr Physiol*** 148 (2007) 458-462.

[8] Qi W, Ding D, Salvi RJ, Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. ***Hear Res*** 236 (2008) 52-60.

[9] Alimohammadi S, Zendehdel M, Babapour V, Modulation of opioid-induced feeding behavior by endogenous nitric oxide in neonatal layer-type chicks. ***Vet Res Commun*** 39 (2015) 105-113.

[10] Tienhoven At, Juhasz L, The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. ***J Comp Neurol*** 118 (1962) 185-197.

[11] Saito E-S, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow DM, Kanagawa K, Furuse M, Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the

corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. ***Regul Pept*** 125 (2005) 201-208.

[12] 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*** 21 (2015) 179-186.

[13] Olszewski PK, Levine AS, Minireview: characterization of influence of central nociceptin/orphanin FQ on consummatory behavior. ***Endocrinology*** 145 (2004) 2627-2632.

[14] Morley JE, Farr SA, Sell RL, Hileman SM, Banks WA, Nitric oxide is a central component in neuropeptide regulation of appetite. ***Peptides*** 32 (2011) 776-780.

[15] De Luca B, Monda M, Sullo A, Changes in eating behavior and thermogenic activity following inhibition of nitric oxide formation. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*** 268 (1995) 1533-1538.

[16] Choi Y-H, Furuse M, Okumura J-i, Denbow DM, The interaction of clonidine and nitric oxide on feeding behavior in the chicken. ***Brain Res*** 699 (1995) 161-164.

[17] Hassanpour S, Zendehdel M, Babapour V, Charkhkar S, Endocannabinoid and nitric oxide interaction mediates food intake in neonatal chicken. ***Br Poult Sci*** 56 (2015) 443-451.

[18] Xu L, Okuda-Ashitaka E, Matsumura S, Mabuchi T, Okamoto S, Sakimura K, Mishina M, Ito S, Signal pathways coupled to activation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord by nociceptin/orphanin FQ. ***Neuropharmacology*** 52 (2007) 1318-1325.

[19] Mabuchi T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Kitano T, Kojima H, Nagano T, Minami T, Ito S, Attenuation of neuropathic pain by the nociceptin/orphanin FQ antagonist JTC-801 is mediated by inhibition of nitric oxide production. ***Eur J Neurosci*** 17 (2003) 1384-1392.

[20] Lin B, Waterman R, Lippton H, Nociceptin receptor activation produces nitric oxide-mediated systemic hypotension. ***Life sci*** 66 (2000) 99-104.

[21] Hou M, Uddman R, Tajti J, Edvinsson L, Nociceptin immunoreactivity and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. ***Brain Res*** 964 (2003) 179-186.

Research paper

Role of nitrergic systems in feed intake induced by nociceptin/orphanin FQ in neonatal meat-type chickens

Shokoufe Abolghasempour[1], Negar Panahi[1*], Hasan Gilanpour[1], Morteza Zendedel[2], Alireza Jahandideh[3]

1. *Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
2. *Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran, Iran*
3. *Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Received: 1 June 2021 Accepted: 25 October 2021

Abstract

Background and Aim: Various neurochemical pathways participate in regulating food intake in mammals and birds. The nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) is involved in the central nervous system and increass food intake. Nitric oxide (NO) is a hypophagic agent in birds. The present study aimed to investigate the central nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) effects and its interaction with nitrergic systems on feeding behavior in neonatal chickens.

Methods: Seventy-two neonatal male broiler-type (Ross 308) chickens were divided randomly into two experimental groups. Each experiment had a control group and three treatment groups (n = 12). In all experiments, 3-hour food-deprived (FD3) birds received intracerebroventricular (ICV) injections either diluent (control) or drug solution. Then the birds had *ad libitum* access to the food and fresh water, and then cumulative food intake (g) was measured based on the percentage of the body. In the first experiment, chickens received ICV injection of L-arginine (NO precursor, 400 nmol), N/OFQ (16 nmol), and L-arginine with N/OFQ. L-NAME (NO synthase inhibitor, 200 nmol), N/OFQ (16 nmol), and L-NAME + N/OFQ were injected in the second experiment.

Results: ICV injection of N/OFQ significantly increased food intake ($p < 0.05$). Injection of the N/OFQ + L-arginine significantly attenuated the hyperphagic effect induced by N/OFQ in neonatal broilers ($p < 0.05$). Conversely, injection of the N/OFQ + L-NAME significantly decreased the hyperphagic effect induced by N/OFQ ($p < 0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that the hyperphagic effect of central N/OFQ in FD3 neonatal layer-type chicken is probably mediated by nitric oxide.

Keywords: Food Intake, L-arginine, Broiler Chicken

Please cite this article as follows:

Abolghasempour S, Panahi N, Gilanpour H, Zendedel M, Jahandideh A, Role of nitrergic systems in feed intake induced by nociceptin/orphanin FQ in neonatal meat-type chickens. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 127-134.

*Corresponding author: n.panahi@srbiau.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-2261-3388)