

مقاله پژوهشی

نقش سیستم دوپامینرژیک مرکزی در میانجیگری اشتها آور نوروپپتید W در جوجه‌های گوشته‌ی

محمد نعمتی^۱، مرتضی زنده‌دل^{۲*}، کیوان حسنی^۱، وحید حامدیان اصل^۱، حامد زارعی^۳، کیمیا مهدوی^۲

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران

۲. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

پذیرش: ۱۴۰۳ بهمن

دریافت: ۱۴۰۳ بهمن

چکیده

زمینه و هدف: سیستم دوپامینرژیک مرکزی نقشی حیاتی در تنظیم اشتها ایفا می‌کند، اما تعامل آن با نوروپپتید W (NPW) در پرندگان هنوز به خوبی روش نشده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینرژیک در پُرخوری ناشی از تزریق مرکزی NPW23 در جوجه‌های گوشته‌ی طراحی و اجرا شد.

روش‌ها: در این مطالعه، مجموعاً ۲۰ قطعه جوجه گوشته‌ی (راس-۳۰۸) در پنج آزمایش شرکت داده شدند. در هر آزمایش، محلول کنترل، NPW23 آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینرژیک (D1: SCH23390، D2: NGB2904، D3: AMI-193، D4: L-741,742)، یا نوروتوکسین دوپامینرژیک (6-OHDA)، به ترتیب به طور مستقل یا به صورت ترکیبی با NPW23 تزریق شد. سپس مصرف غذایی تجمعی، ۳۰ و ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تزریق NPW23 با دوز ۳ نانومول به طور معناداری مصرف غذای جوجه‌ها را افزایش داد ($p < 0.05$). تزریق همزمان آنتاگونیست گیرنده D1 با NPW23 این اثر را تقویت کرد ($p < 0.05$)، در حالی که تزریق ترکیبی آنتاگونیست‌های گیرنده D2، D3 و D4 با NPW23 تأثیر معناداری بر هایپرفازی ناشی از NPW23 نداشت ($p > 0.05$). همچنین، اگرچه تجویز 6-OHDA به تنهایی تأثیری بر اشتها جوجه‌ها نداشت، اما هنگامی که به طور همزمان با NPW23 تزریق شد، هایپرفازی ناشی از NPW23 را به طور معناداری افزایش داد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهند که افزایش اشتها ناشی از NPW23 از طریق تعاملات با سیستم دوپامینرژیک مرکزی، به ویژه از طریق گیرنده‌های D1، در جوجه‌های گوشته‌ی میانجیگری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اشتها، جوجه گوشته‌ی، سیستم دوپامینرژیک، نوروپپتید W

مقدمه

خاص و نقش آن‌ها در اکوسیستم، فرایندی حیاتی است [۳]. علاوه بر این، مطالعه مکانیسم‌های تنظیم اشتها در پرندگان می‌تواند به درک عمیق‌تری از تفاوت‌ها و شباهت‌های بین گونه‌های مهره‌داران کمک کند و کاربردهای عملی در مدیریت تغذیه طیور و حفاظت از گونه‌های وحشی داشته باشد.

یکی از میانجی‌های مهم دخیل در تنظیم اشتها نوروپپتید W^۲ (NPW)^۳ است که تاکنون دو ایزوفورم اصلی آن،

تنظیم مصرف غذا یک فرآیند پیچیده و چندعاملی است که توسط تعاملات بین سیگنال‌های محیطی، هورمونی و عصبی کنترل می‌شود [۱]. در این میان، سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۴ نقشی محوری در هماهنگی این سیگنال‌ها ایفا می‌کند و مناطق مختلفی مانند هیپوталاموس، ساقه مغز و سیستم لیمبیک در این فرآیند دخیل هستند [۲]. در پرندگان، تنظیم اشتها به دلیل نیازهای انرژی بالا، الگوهای تغذیه‌ای

² Neuropeptide W

¹ Central nervous system

ارائه شده است [۱۱]. مطالعات متعدد ضمن گزارش کاهش اخذ غذای ناشی از تزریق مرکزی دوپامین در جوجه‌ها، نقش میانجی‌گری گیرنده‌های D1 در بروز این اثرات را نشان داده‌اند [۱۲]. علاوه بر این نقش میانجی‌گری گیرنده‌های D2 در بروز اثرات سیستم کاتابینوئیدی بر اخذ غذای جوجه‌های تخمگذار نیز به اثبات رسیده است [۱۳].

با وجود پیشرفت‌هایی که در شناسایی نقش NPW و سیستم دوپامینرژیک در تنظیم اشتها حاصل شده است، تعاملات احتمالی بین این دو سیستم تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده‌اند. تاکنون هیچ مطالعه‌ای به طور جامع بررسی نکرده است که آیا NPW و سیستم دوپامینرژیک ممکن است به صورت هم‌افزا یا متقابل بر رفتارهای تغذیه‌ای تأثیر بگذارند یا خیر. هدف مطالعه حاضر بررسی این تعاملات بالقوه در پرنده‌گان است تا خلاء موجود را برطرف نموده و دیدگاه جدیدی درباره مکانیسم‌های عصبی-هورمونی دخیل در تنظیم اشتها ارائه دهد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

در این پژوهش، تعداد ۲۲۰ قطعه جوجه گوشتی یک روزه نژاد راس-۳۰-۸ از شرکت ماهان (تهران، ایران) تهیه شد. پیش از آغاز فرآیند تزریقات، جوجه‌ها ابتدا به مدت دو روز در قفس‌های گروهی نگهداری شدند و سپس تا سن پنج روزگی به قفس‌های انفرادی منتقل شدند. شرایط محیطی در طول دوره آزمایش به طور دقیق کنترل شد؛ دمای محیط در محدوده ۳۰-۳۰ درجه سانتی‌گراد با نوسان ± 2 درجه، رطوبت نسبی بین ۴۰-۵۰ درصد و چرخه نوری شامل ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی تنظیم گردید. همچنین، در تمام مراحل آزمایش، آب و خوراک به صورت آزاد در دسترس جوجه‌ها قرار داشت. لازم به ذکر است که تمامی مراحل این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مندرج در راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا و بر اساس مصوبات کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران (IR.UT.VET.REC.1403.901) انجام شده است. رعایت این اصول اخلاقی تضمین کننده رفاه حیوانات و دقت علمی نتایج پژوهش بوده است.

NPW23 و NPW30، شناسایی شده‌اند [۴]. اگرچه این ایزوفورم‌ها از نظر طول زنجیره آمینواسیدی متفاوت هستند اما هر دو از یک پیش‌ساز پروتئینی مشترک مشتق می‌شوند [۵]. NPW از طریق اتصال به گیرنده‌های GPR7^۱ (به عنوان NPBWR1 نیز شناخته می‌شود) و GPR8^۲ (به عنوان NPBWR2 نیز شناخته می‌شود) عمل می‌کند که هر دو جزو خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G هستند [۶]. مطالعات نشان داده‌اند که NPW نقش‌های متنوعی از جمله تنظیم چرخه خواب-بیداری، پاسخ به استرس، متابولیسم انرژی و رفتار تغذیه‌ای را ایفا می‌کند [۴]. در پستانداران، NPW به طور عمده اثرات اورکسینرژیک^۳ (افزاینده اشتها) دارد؛ با این حال، اطلاعات محدودی درباره عملکرد آن در پرنده‌گان در دست است. اخیراً مهدوی و همکارن (۲۰۲۳)، برای نخستین بار افزایش اخذ غذای متعاقب تزریق درون بطن مغزی (ICV)^۴ NPW را در جوجه‌های گوشتی گزارش نمودند [۷]. بررسی NPW در گونه‌های مختلف می‌تواند به شناسایی مسیرهای مولکولی مشترک یا اختصاصی مرتبط با تنظیم مصرف غذا کمک کند.

علاوه بر NPW، سیستم دوپامینرژیک نیز یکی از اجزای کلیدی در تنظیم اشتها است. این سیستم از نورون‌های تشکیل شده است که دوپامین تولید می‌کنند و از طریق گیرنده‌های دوپامینرژیک (شبه-D1 شامل گیرنده‌های D1 و D5؛ شبه-D2 شامل گیرنده‌های D2، D3 و D4) عمل می‌کنند [۸]. سیستم دوپامینرژیک نه تنها در تنظیم رفتارهای پاداش‌دهنده مانند اخذ غذا نقش دارد بلکه بر جنبه‌های انگیزشی و لذت‌بخش مصرف غذا نیز تأثیرگذار است [۹]. در پستانداران، افزایش فعالیت دوپامینرژیک معمولاً با افزایش مصرف غذا مرتبط است. بر اساس نتایج یک مطالعه بر روی موش‌های دچار کمبود دوپامین، این نقصان منجر به عدم دریافت غذا شد و افزایش تولید دوپامین در پوتامن دمی^۵، و نه هسته آکومبنس^۶، توانست رفتار تغذیه در این حیوانات را به سطح طبیعی خود بازگرداند [۱۰]. در پرنده‌گان نیز شواهدی مبنی بر اثرگذاری سیستم دوپامینرژیک بر رفتارهای تغذیه‌ای

¹ G protein-coupled receptor 7

² G protein-coupled Receptor 8

³ Orexinergic

⁴ Intracerebroventricular

⁵ Caudate-putamen

⁶ Nucleus accumbens

سنجهش اخذ غذای تجمعی

در این مطالعه، جوجه‌ها بلا فاصله پس از دریافت تزریق به قفس‌های انفرادی منتقل شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا برای آن‌ها فراهم گردید. پس از این مرحله، میزان اخذ غذای تجمعی در بازه‌های زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق شامل اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری با استفاده از توزین مقدار جیره مصرفی جوجه‌ها انجام گرفت و نتایج به عنوان درصدی از وزن بدن آن‌ها محاسبه شد تا تأثیر وزن بر مصرف غذا به حداقل برسد (شکل ۱). تمامی مراحل (از اولین نوبت تزریق تا آخرین مرحله سنجهش اخذ غذای تجمعی مربوط به آخرین تزریق) در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۳:۳۰ بعد از ظهر انجام شدند. لازم به ذکر است پس از ثبت نتایج، جوجه‌ها با رعایت اصول اخلاقی یوتانایز^۲ شدند. پس از جداسازی مغزها، نواحی تزریق از نظر وجود رنگ نشانگر (اونس بلو) بررسی شدند و تنها داده‌های مربوط به جوجه‌هایی که صحت تزریق در آن‌ها تائید شد، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

آنالیز آماری داده‌ها

تحلیل نتایج حاصل از آزمایشات در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار میان گروه‌های آزمایشی، از روش تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی-کرمن بهره گرفته شد. در تمامی مقایسه‌ها، $p \leq 0.05$ به عنوان سطح معیار برای تشخیص اختلاف معنادار مذکور قرار گرفت. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار SigmaPlot ترسیم گردیدند.

یافته‌ها

تجویز دوز اثرگذار NPW23 در گروه‌های ج هر پنج آزمایش منجر به افزایش معنی‌دار در میزان غذای مصرفی جوجه‌های گوشتی گردید ($p \leq 0.05$). بر اساس نتایج ارائه شده در نمودار ۱، هرچند تجویز دوز تحت اثر آنتاگونیست گیرنده D1 (SCH23390) تغییر معنی‌داری در میزان مصرف غذا ایجاد نکرد، اما تزریق هم‌زمان آن با NPW23 به طور قابل توجهی هایپرفائزی ناشی از NPW23 را تقویت نمود ($p \leq 0.05$). در آزمایش دوم، تجویز مستقل دوز تحت اثر آنتاگونیست

نحوه تزریق درون بطن مغزی

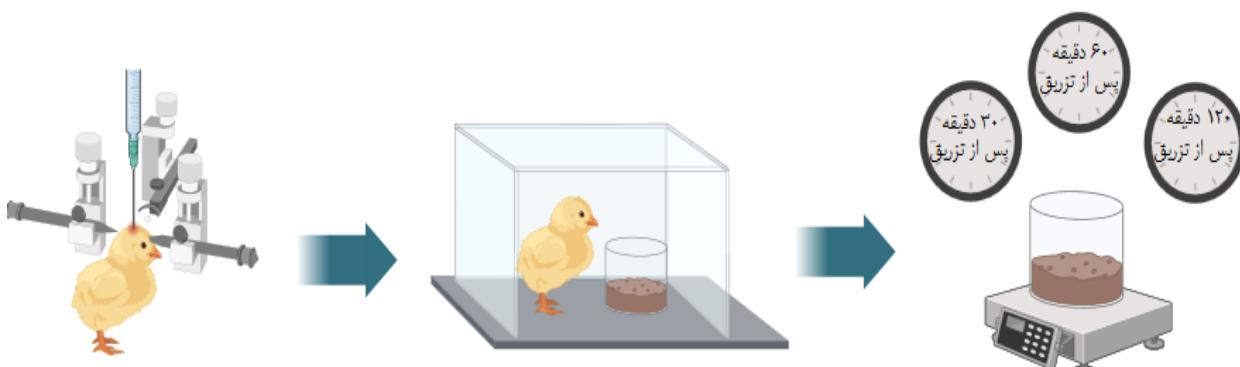
در این مطالعه، در روز پنجم زندگی جوجه‌ها، تزریق ICV داروها و اندازه‌گیری مصرف غذای تجمعی انجام شد. برای این منظور، مجموعاً ۵ آزمایش طراحی شد و هر آزمایش شامل ۴ گروه آزمایشی بود. در هر گروه آزمایشی نیز ۱۱ قطعه جوجه گوشتی قرار داده شد. داروهای مورد استفاده شامل AMI-23390، NPW23 (آنتاگونیست گیرنده D1)، SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D2)، NGB2904 (آنتاگونیست گیرنده D3)، L-741,742 (آنتاگونیست گیرنده D4) و OHDA (نوروتوکسین دوپامینزیک) بودند که همگی از شرکت سیگما (آمریکا) تهیه شدند. در آزمایش اول به ترتیب گروه الف: محلول کنترل، گروه ب: SCH23390 (۵ نانومول)، گروه ج: NPW (۳ نانومول) و گروه د: تزریق هم‌زمان NPW + SCH23390 را دریافت نمودند. آزمایشات دو تا پنج نیز مشابه آزمایش یک بودند، با این تفاوت که به جای SCH23390، به ترتیب AMI-193 (۵ نانومول)، NGB2904 (۶ نانومول)، L-741,742 (۶ نانومول) و OHDA (۲/۵ نانومول) تزریق شدند. جزئیات مربوط به گروه‌های آزمایشی و داروهای تجویزی در جدول ۱ ارائه شده است. حجم تزریقی تمامی داروها برابر با ۱۰ میکرولیتر بود و دوز آن‌ها بر اساس مطالعات پیشین تعیین گردید [۱۴, ۷]. در تمامی آزمایش‌ها، سرم فیزیولوژی به همراه اونس بلو^۱ درصد برای گروه‌های کنترل استفاده شد و سایر داروها نیز با همین محلول رقیق شدند. لازم به ذکر است که پیش از انجام تزریق، تمامی جوجه‌ها به مدت سه ساعت از غذا محروم شدند تا اثرات مداخله به‌طور دقیق‌تری ارزیابی شود. برای انجام تزریق ICV، سر هر جوجه با استفاده از دستگاه اکریلیک ثابت شد تا امكان تزریق دقیق به صورت دستی فراهم گردد. در این روش، میکروسرنگ همیلتون (ساخت سوئیس) به عمق ۴ میلی‌متر در بطن جانبی راست جوجه‌ها وارد شد. هر جوجه تنها یک بار مورد تزریق قرار گرفت و بین تزریقات فاصله زمانی ۳ دقیقه رعایت شد. شایان ذکر است که این روش تزریق بدون ایجاد استرس فیزیولوژیکی قابل توجه در جوجه‌ها انجام شد و شرایط طبیعی آن‌ها را حفظ کرد [۱۵].

² Euthanasia

جدول ۱- نحوه انجام تزریقات در گروه‌های آزمایشی مختلف

گروه‌های آزمایشی				شماره آزمایش
د	ج	ب	الف	
NPW23+ SCH23390	NPW23 (۳ نانومول)	SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1 ۵ نانومول)	محلول کنترل*	۱
NPW23 + AMI-193	NPW23 (۳ نانومول)	AMI-193 (آنتاگونیست گیرنده D2 ۵ نانومول)	محلول کنترل	۲
NPW23 + NGB2904	NPW23 (۳ نانومول)	NGB2904 (آنتاگونیست گیرنده D3 ۶/۴ نانومول)	محلول کنترل	۳
NPW23 + L-741,742	NPW23 (۳ نانومول)	L-741,742 (آنتاگونیست گیرنده D4 ۶ نانومول)	محلول کنترل	۴
NPW23 + 6-OHDA	NPW23 (۳ نانومول)	6-OHDA (نوروتوكسین، دوپامینرژیک ۲/۵ نانومول)	محلول کنترل	۵

* سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۱٪ درصد

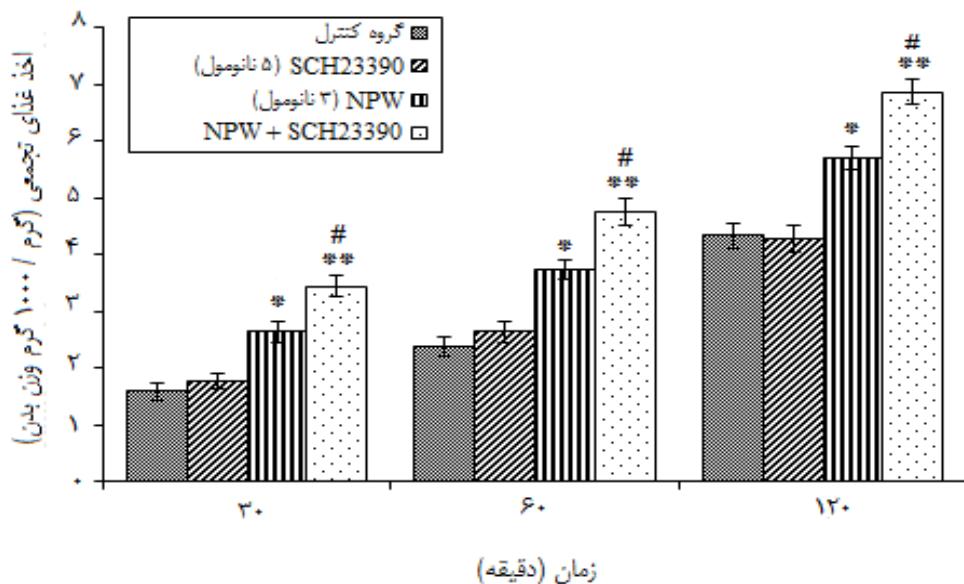


تزریق درون بطن مغزی داروها بر حسب گروه آزمایشی در پنج روزگی جوجهها انجام شد. هر جوجه تنها یک بار مورد تزریق قرار گرفت.

جوجهها بالاصله پس از تزریق به قفس‌های انفرادی منتقل شدند و دسترسی آزاد به غذای تویزن شده داشتند.

میزان اخذ غذای هر جوجه، با اندازه‌گیری جیره غذایی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق سنجیده و به عنوان درصدی از وزن بدنه ثبت شد.

شکل ۱- تصویر شماتیک از روند انجام مطالعه



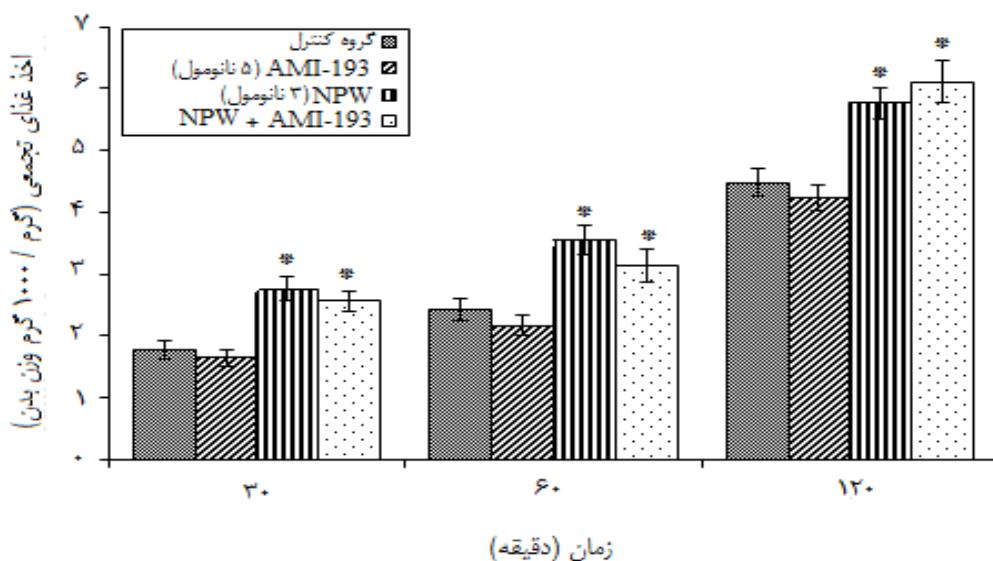
نمودار ۱ - اثر تزریق SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1، ۵ نانومول)، NPW23 (۳ نانومول) و تزریق همزمان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$; **: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.01$; #: تفاوت معنی دار با گروه دریافت‌کننده دوز مستقل NPW در سطح $p \leq 0.05$.

معنی‌داری بر هایپرفازی ناشی از NPW23 داشته باشد ($p > 0.05$)

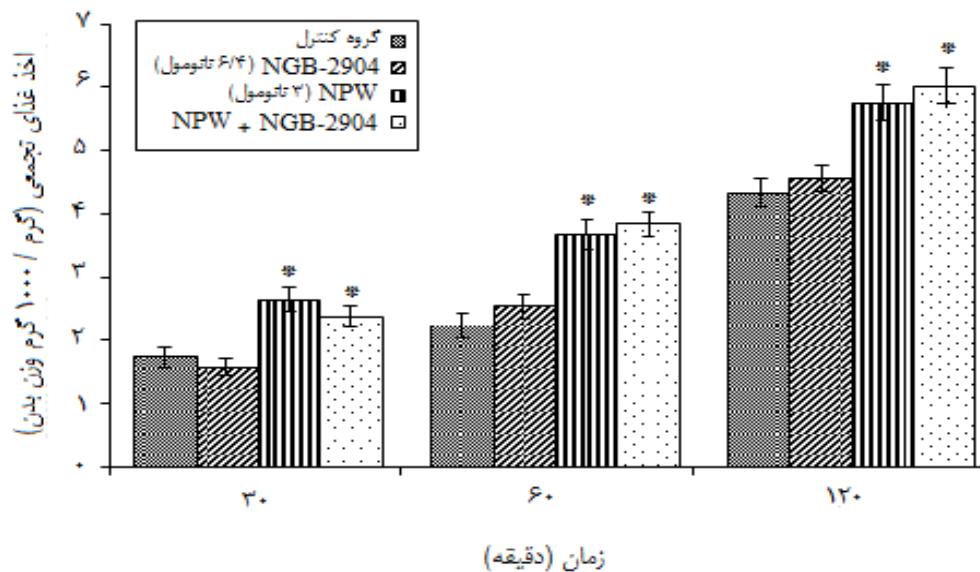
تزریق جداگانه دوز تحت اثر آنتاگونیست گیرنده D4 (L-741,742) در آزمایش چهارم نیز بر میزان دریافت خوراک جوجه‌ها بی‌اثر بود و تجویز همزمان آن با NPW23 نیز تغییر معنی‌داری در افزایش غذای ناشی از NPW23 ایجاد نکرد (نمودار ۴) ($p > 0.05$).

گیرنده D2 (AMI-193) تأثیری بر میزان دریافت خوراک جوجه‌ها نداشت و تزریق همزمان AMI-193 و NPW نیز تغییر معنی‌داری در هایپرفازی القایی توسط NPW23 ایجاد نکرد ($p > 0.05$) (نمودار ۲).

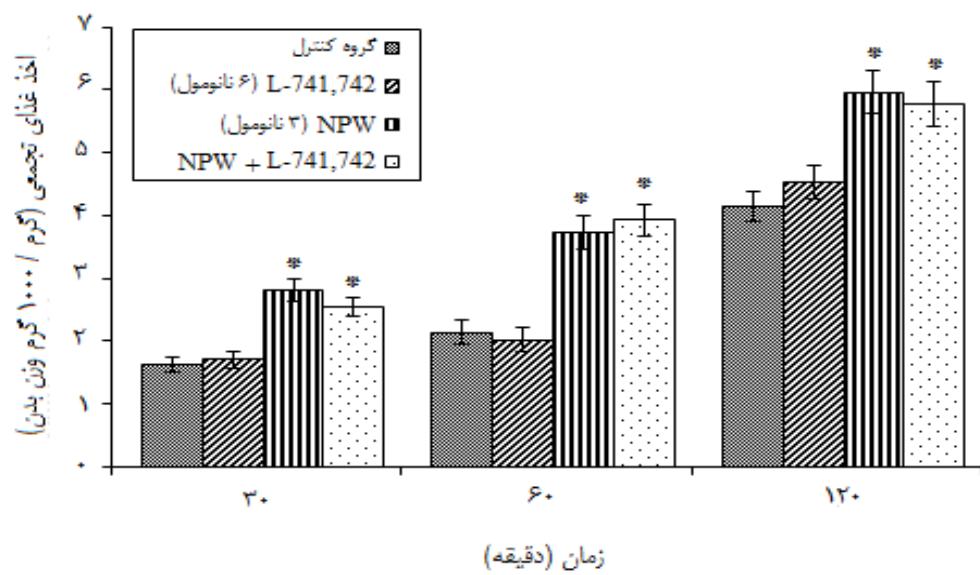
مطابق با نمودار ۳، علاوه بر عدم تأثیر تجویز مستقل دوز تحت اثر آنتاگونیست گیرنده D3 (NGB2904) بر میزان اخذ غذای جوجه‌ها، تزریق همزمان آن با NPW23 نیز نتوانست اثر



نمودار ۲ - اثر تزریق AMI-193 (آنتاگونیست گیرنده D2، ۵ نانومول)، NPW23 (۳ نانومول) و تزریق همزمان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.



نمودار ۳- اثر تزریق تزریق NGB-2904 (آنتاگونیست گیرنده D3، ۶/۴ نانومول)، NPW23 (۳ نانومول) و تزریق همزمان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.

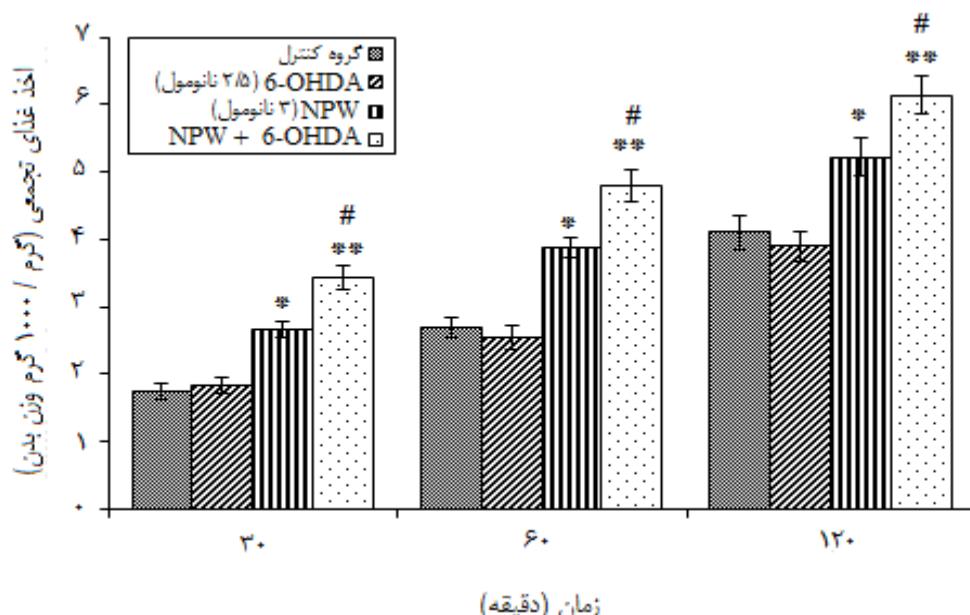


نمودار ۴- اثر تزریق L-741,742 (آنتاگونیست گیرنده D4، ۶ نانومول)، NPW23 (۳ نانومول) و تزریق همزمان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.

بحث

با توجه به شیوع روزافزون چاقی و اختلالات تغذیه‌ای در انسان‌ها و همچنین نیاز به تولید محصولات دامی با کیفیت و بازده بالا، درک مکانیسم‌های دخیل در تنظیم اشتهاهی حیوانات، به ویژه پرندگان، اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است. مطالعات نشان می‌دهند که مناطق مختلف مغز مانند ساقه مغز، مراکز

در نهایت، مطابق با نتایج نمودار ۵، اگرچه تزریق دوز تحت اثر نوروتوكسین دوپامینزیک (6-OHDA) تغییر معنی‌داری در اشتهاهی جوجه‌های گوشتشی ایجاد نکرد، اما تجویز همزمان 6-OHDA و NPW23 منجر به افزایش معنی‌دار هایپرفازی ناشی از NPW23 تا دو ساعت پس از تزریق شد ($p \leq 0.05$).



نمودار ۵ - اثر تزریق 6-OHDA (نوروتونکسین دوپامینرژیک، ۲/۵ نانومول) و تزریق همزمان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$; **: تفاوت معنی دار با گروه دریافت کننده دوز مستقل NPW در سطح $p \leq 0.05$.

اعمال می‌کند [۱۹]. بر اساس مطالعه‌ی Mondal و همکاران (۲۰۰۳)، تزریق مرکزی هر دو ایزوفرم NPW30 و NPW23 منجر به کاهش اشتها و در نتیجه کاهش مصرف غذا در موش‌های صحراوی شد [۱۸]. در مقابل، مطالعه‌ای دیگر که توسط Levine و همکاران (۲۰۰۵) انجام شده است، نشان داد که تجویز NPW23 می‌تواند باعث افزایش اشتها در موش‌های صحراوی گردد [۲۰]. در این تحقیق، تزریق NPW به نواحی خاصی از مغز موجب افزایش مصرف غذا و تحريك رفتارهای تغذیه‌ای شد. این نتایج نشان‌دهنده پیچیدگی تعاملات بین NPW و سایر سیستم‌های نوروبیپتیدی است و تأکید می‌کند که اثرات NPW ممکن است بسته به نوع مدل حیوانی و شرایط آزمایش متفاوت باشد. در مقایسه با این نتایج در پستانداران، پژوهش‌های اخیر در پرندگان، به ویژه جوجه‌های گوشتشی، نشان داده‌اند که NPW به طور معناداری باعث افزایش مصرف غذا می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط مهدوی و همکاران (۲۰۲۳) انجام شده است، تزریق NPW23 با دوزهای ۱.۵ و ۳ نانومول به طور معناداری مصرف غذا را در جوجه‌ها افزایش داد [۷]. همچنین، تزریق همزمان NPW با آنتاگونیست‌های گیرنده‌ای کورتیکوتروپینی نوع یک و دو تأثیرات اورکسینرژیک NPW را تقویت کرد، در حالی که آنتاگونیست

پاداش و هسته‌های هیپوталاموسی، از طریق واسطه‌های عصبی و پیام‌های محیطی، مصرف غذا را تنظیم می‌کند [۱۶]. با این حال، تحقیقات انجام شده بر روی فرایندهای تنظیم‌کننده تقدیه در پرندگان نسبت به پستانداران محدودتر بوده و تفاوت‌های ثبت شده در نقش برخی از واسطه‌ها مانند پلیپتید پانکراسی (PP)، هورمون تقلیل‌کننده ملانین (MCH)^۱، گرلین و گالانین در مصرف غذا میان این دو گونه، نیاز به تحقیقات بیشتر درباره پرندگان را خاطر نشان می‌کند [۱۷]. در این راستا، پژوهش حاضر برای نخستین بار به بررسی نقش میانجی‌گری سیستم دوپامینرژیک مرکزی در افزایش اشتها ناشی از تزریق NPW در جوجه‌های گوشتشی پرداخته است تا به یکی از پرسش‌های موجود در این حوزه تحقیقاتی پاسخ دهد.

مطالعات صورت‌گرفته بر روی میانجی‌های دخیل در تنظیم اشتها، در حدود دو دهه پیش NPW را به عنوان یک عامل کلیدی در تنظیم اشتها و رفتارهای تغذیه‌ای پستانداران معرفی نمودند [۱۸]. این نوروبیپتید از طریق تعامل با گیرنده‌های G پروتئینی W1 و NPB/W2 اثرات متنوعی بر روی عملکردهای بدن از جمله خواب، احساسات، استرس و تقدیه

¹ Pancreatic polypeptide

² Melanin-concentrating hormone

D1 ممکن است سیگنال‌های مهاری مرتبط با تنظیم اشتها را حذف کرده و اثرات اورکسینرژیک NPW را تقویت کند. در مقابل، تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های D2 (AMI-193)، D3 (NGB2904) و D4 (L-741,742) در ترکیب با NPW23 تأثیری بر پرخوری ناشی از NPW23 نداشتند. این نتایج با برخی مطالعات قبلی تناقض دارد؛ برای مثال، خدادادی و همکاران (۲۰۱۷) نقش واسطه‌ای گیرنده‌های D2 در تنظیم اشتها را گزارش کردند [۱۳]. تفاوت در نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در طراحی آزمایش‌ها یا حساسیت خاص گیرنده‌ها در گونه‌های مختلف (مدل حیوانی مطالعه حاضر؛ جوجه گوشته؛ مدل حیوانی مطالعه خدادادی و همکاران (۲۰۱۷)؛ جوجه تخمگذار) باشد. با این حال، یافته‌های حاضر نشان می‌دهد که گیرنده‌های D2، D3 و D4 ممکن است نقش کمتری نسبت به گیرنده‌های D1 در تنظیم اشتها ناشی از NPW داشته باشند. یکی دیگر از یافته‌های قابل توجه این پژوهش مربوط به استفاده از یک نوروتوکسین دوپامینرژیک (6-OHDA) بود. اگرچه تزریق مستقل دوز تحت اثر OHDA تأثیری بر اشتها جوجه‌ها نداشت، اما تزریق همزمان آن با NPW23 باعث افزایش معنادار پرخوری ناشی از NPW23 شد. این نتیجه نشان می‌دهد که کاهش سیگنال‌دهی دوپامینرژیک ممکن است مکانیسم‌های جبرانی را فعال کند که اثرات هایپرفائزیک NPW را تقویت می‌کند. این یافته با مطالعات قبلی سازگار است که نشان می‌دهند دوپامین به عنوان یک نوروترانسمیتر کاهنده اشتها عمل می‌کند و تضعیف فعالیت آن ممکن است منجر به افزایش مصرف غذا شود [۲۴].

در نهایت، این یافته‌ها می‌توانند به اصلاح نژاد پرندگان برای تولید گونه‌هایی با رفتارهای تغذیه‌ای بهینه و کارایی بالاتر در تبدیل غذا به گوشت کمک کنند. چنین اصلاحاتی می‌تواند بازده تولیدات را افزایش داده و هزینه‌های مرتبط با تغذیه را کاهش دهد. علاوه بر این، طراحی رژیم‌های غذایی دقیق تر و مکمل‌های تغذیه‌ای مناسب، امکان تأمین بهتر نیازهای تغذیه‌ای پرندگان و تسريع رشد آنها را فراهم می‌آورد. از سوی دیگر، این اطلاعات می‌توانند در مدیریت سلامت حیوانات نیز مؤثر باشند. تنظیم دقیق اشتها و تغذیه می‌تواند از بروز بیماری‌های متابولیکی مرتبط با تغذیه جلوگیری کرده و سلامت عمومی پرندگان را تضمین کند [۲۵]. همچنین، کاهش

گیرنده NPY1 اثرات NPW را مهار نمود [۷]. در مطالعه حاضر نیز تجویز NPW23 با دوز ۳ نانومول در تمامی گروه‌های آزمونی سبب افزایش معنی‌دار اخذ غذا در جوجه‌های گوشته شد، که این یافته هم‌راستا با مطالعات انجام شده بر روی جوجه‌ها بوده است. تفاوت‌های مشاهده شده در نوع اثرگذاری NPW بر مصرف غذا بین پستانداران و پرندگان می‌تواند ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیکی و آناتومیکی بین این دو گروه باشد. به عنوان مثال، توزیع گیرنده‌های NPW در نواحی مختلف مغز پرندگان ممکن است با پستانداران متفاوت باشد و این موضوع می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر رفتارهای تغذیه‌ای ایجاد کند. پیش از این نیز، مطالعات نوروآناتومیک تفاوت‌هایی از نظر پراکنش گیرنده‌های برخی نوروپیتیدها همچون فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF)^۱ و وازوپریسین را در میان پرندگان و پستانداران مشخص نموده‌اند [۲۱]. همچنین، وجود تعاملات پیچیده بین NPW و سایر سیستم‌های نوروپیتیدی مانند CRF و NPY در هر دو گروه حیوانی نیز می‌تواند منجر به نتایج متناقض شود.

سیستم دوپامینرژیک مرکزی نیز نقشی حیاتی در تنظیم اخذ غذا گونه‌های مختلف اعم از پرندگان و پستانداران ایفا می‌کند [۲۲]. دوپامین، به عنوان یک نوروترانسمیتر کلیدی، در نواحی مختلف مغز از جمله هسته‌های هیپوپalamوس و نواحی مرتبط با پاداش و انگیزش عمل می‌کند [۲۳]. این سیستم به طور مستقیم بر روی احساس گرسنگی و سیری تأثیر می‌گذارد و می‌تواند پاسخ‌های رفتاری مربوط به تغذیه را تعدیل کند. اگرچه مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های پستاندار مستقیماً اثرات تجویز دوپامین بر اخذ غذا را مورد بررسی قرار نداده‌اند، اما کاهش اخذ غذا در موش‌های دچار کمبود دوپامین، نشان از اثرات هایپرفائزیک این میانجی در گونه‌های پستاندار دارد. برخلاف پستانداران، نتایج آزمایشاتی که توسط زنده‌دل و همکاران (۲۰۱۴) انجام شده است، نشان می‌دهند که دوپامین از طریق گیرنده‌های D1 می‌تواند مصرف غذا را در جوجه‌ها کاهش دهد [۱۲]. در مطالعه حاضر نیز، اگرچه تزریق دوز تحت اثر آنتاگونیست گیرنده D1 (SCH23390) به تنها یک تأثیر معناداری بر مصرف غذا نداشت، اما تزریق همزمان آن با NPW23 باعث افزایش معنادار پرخوری ناشی از NPW23 شد. این یافته حاکی از آن است که مسدود کردن گیرنده‌های

^۱ Corticotropin-realising factor

NPW بر اشتها و رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها می‌تواند مورد مطالعه قرار گیرد. در نهایت، بررسی تأثیرات طولانی‌مدت NPW بر رشد و عملکرد تولیدی جوجه اینیز می‌تواند پتانسیل کاربرد آن در صنعت طیور و اصلاح نژاد را ارزیابی کند.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسنده‌گان، از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به انجام رساندن این پژوهش تشکر و فدردانی می‌کنند. لازم به ذکر است که این مطالعه بخشی از پایان نامه آقای محمد نعمتی در مقطع دکتری عمومی با شماره ثبت ۹۴۵۵ می‌باشد.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد سلامی، واحد گرمسار انجام شد.

تعارض در منافع

نویسنده‌گان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسنده‌گان

م.ن.: انجام مطالعه؛ م.ز.: ایده، طراحی، آنالیز داده‌ها و نگارش؛ ک.ح.: نظرارت بر حسن اجرای مطالعه؛ و.ح.ا.: نگارش مقاله؛ ح.ز.: نگارش مقاله؛ ک.م.: بازبینی و اصلاح مقاله.

فهرست منابع

- [1] Cifuentes L, Acosta A, Homeostatic regulation of food intake. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 46 (2022) 101794.
- [2] Campos A, Port JD, Acosta A, Integrative hedonic and homeostatic food intake regulation by the central nervous system: insights from neuroimaging. *Brain Sci* 12 (2022) 431.
- [3] Classen HL, Diet energy and feed intake in chickens. *Anim Feed Sci Technol* 233 (2017) 13-21.
- [4] Chottova Dvorakova M, Distribution and function of neuropeptides W/B signaling system. *Front Physiol* 9 (2018) 981.

صرف منابع طبیعی و افزایش بهره‌وری تولید، به توسعه پایدار در صنعت دامپروری کمک خواهد کرد. با توجه به شباهت‌های کلی مسیرهای تنظیم‌کننده اشتها، ضمن در نظر گرفتن تفاوت‌های مشاهده شده در اثرگذاری برخی میانجی‌ها بر اخذ غذای پرنده‌گان و پستانداران، می‌توان با الگوبرداری از مطالعه حاضر، آزمایشات مشابهی بر روی مدل‌های پستاندار انجام و از نتایج حاصل از آن برای بهبود بازدهی تولید دام‌ها استفاده نمود [۱۸]. علاوه بر کاربردهای دامپروری، یافته‌های این تحقیق در حوزه انسانی نیز قابل توجه است و می‌تواند به توسعه روش‌های نوین برای مدیریت اختلالات تغذیه‌ای مانند چاقی یا بی‌اشتهاای در انسان‌ها کمک کند. همچنین، این نتایج می‌توانند به طراحی راهکارهای جدید برای بهبود بهره‌وری غذایی و ارتقای سلامت عمومی منجر شوند. بنابراین، نتایج مطالعه حاضر دارای کاربردهای چندجانبه‌ای است که از اصلاح نژاد و مدیریت تغذیه گرفته تا توسعه پایدار و ارتقای سلامت انسان‌ها و حیوانات را در بر می‌گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که NPW به طور مؤثری اشتهاهای جوجه‌های گوشتی را افزایش می‌دهد و این اثر عمده‌اً از طریق گیرنده‌های D1 دوپامینرژیک میانجی‌گری می‌شود، در حالی که گیرنده‌های D2، D3 و D4 نقش قابل توجهی در بروز اثرات NPW ایفا نمی‌کنند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تعاملات پیچیده میان NPW و سایر نوروپپتیدها یا هورمون‌های مؤثر بر اشتها بررسی شود تا درک بهتری از شبکه‌های تنظیمی به دست آید. همچنین، تأثیر دوزهای مختلف

- [5] Bu G, Lin D, Cui L, Huang L, Lv C, Huang S, Wan Y, Fang C, Li J, Wang Y, Characterization of neuropeptide B (NPB), neuropeptide W (NPW), and their receptors in chickens: evidence for NPW being a novel inhibitor of pituitary GH and prolactin secretion. *Endocrinol* 157 (2016) 3562-3576.
- [6] Nguyen T, Decker AM, Snyder RW, Tonetti EC, Gamage TF, Zhang Y, Neuropeptide B/W receptor 1 peptidomimetic agonists: Structure-activity relationships and plasma stability. *Eur j Med Chem* 231 (2022) 114149.
- [7] Mahdavi K, Zendehdel M, Baghbanzadeh A, The effects of neuropeptide W on food consumption and feeding behavior in neonatal meat-type chicks: Role of CRF1/CRF2 and NPY1 receptors. *Neurosci Lett* 817 (2023) 137531.

- [8] Islam KUS, Meli N,B laess S, The development of the mesoprefrontal dopaminergic system in health and disease. *Front Neural Circuits* 15 (2021) 746582.
- [9] Volkow ND, Wise RA, Baler R, The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci* 18 (2017) 741-752.
- [10] Szczypka MS, Kwok K, Brot MD, Marck BT, Matsumoto AM, Donahue BA, Palmiter RD, Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 30 (2001) 819-828.
- [11] Zendehdel M, Ebrahimi-Yeganeh A, Hassanpour S, Koohi M, Interaction of the dopaminergic and Nociceptin/Orphanin FQ on central feed intake regulation in chicken. *Br Poult Scie* 60 (2019) 317-322.
- [12] Zendehdel M ,Hasani K, Babapour V, Mortezaei SS, Khoshbakht Y, Hassanpour S, Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Vet Res commun* 38 (2014) 11-19.
- [13] Khodadadi M, Zendehdel M, Baghbanzadeh A,Babapour V, Consequence of dopamine D2 receptor blockade on the hyperphagic effect induced by cannabinoid CB1 and CB2 receptors in layers. *Br Poult Sci* 58 (2017) 585-593
- [14] Ebrahimnejad M, Zendehdel M, Babapour V, Vazir B, Jahandideh A, Interaction between central cholecystokinin and dopaminergic system in layer-type chickens' food intake. *Behav Brain Res* 480 (2025) 115383.
- [15] Davis JL, Masuoka DT, Gerbrandt LK, Cherkin A, Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *Physiol Behav* 22 (1979) 693-695.
- [16] Mahdavi K, Zendehdel M, Zarei H, Central regulation of appetite in birds: Recent advances and future perspective *J Poult Sci Avian Dis* 1 (2023) 42-50.
- [17] Mahdavi K, Zendehdel M, Zarei H, The role of central neurotransmitters in appetite regulation of broilers and layers: similarities and differences. *Vet Res commun* (2024) 1-16.
- [18] Mondal MS, Yamaguchi H, Date Y, Shimbara T, Toshinai K, Shimomura Y, Mori M, Nakazato M, A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinol* 144 (2003) 4729-4733.
- [19] Hondo M, Ishii M, Sakurai T, The NPB/NPW neuropeptide system and its role in regulating energy homeostasis, pain, and emotion. *Results Probl Cell Differ* 46 (2008) 239-256.
- [20] Levine AS, Winsky-Sommerer R, Huitron-Resendiz S, Grace MK, De Lecea L, Injection of neuropeptide W into paraventricular nucleus of hypothalamus increases food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288 (2005) R1727-R1732.
- [21] Goodson JL, Evans AK, Wang Y, Neuropeptide binding reflects convergent and divergent evolution in species-typical group sizes. *Hormones Behav* 50 (2006) 223-236.
- [22] Palmiter RD, Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci* 30 (2007) 375-381.
- [23] Franco R, Reyes-Resina I, Navarro G, Dopamine in health and disease: much more than a neurotransmitter. *Biomedicines* 9 (2021) 109.
- [24] Farrokhi R, Babapour V, Zendehdel M, Asghari A, Gilanpour H, Role of dopaminergic and cannabinoidergic receptors on ghrelin-induced hypophagia in 5-day-old broiler chicken. *Arch Razi Inst* 76 (2021) 935.
- [25] Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW, Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 15 (2014) 367-378.

Research paper

The role of the central dopaminergic system in mediating the appetitive effects of neuropeptide W in broiler chickens

Mohammad Nemati¹, Morteza Zendehdel^{2*}, Keyvan Hasani¹,
Vahid Hamedian Asl¹, Hamed Zarei³, Kimia Mahdavi²

*1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine,
Garmsar Branch, Islamic Azad University, Garmsar, Iran*

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

3. Department of Biology, Faculty of Basic Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 1 February 2025

Accepted: 4 March 2025

Abstract

Background and Aim: The central dopaminergic system plays a crucial role in appetite regulation; however, its interaction with neuropeptide W (NPW) in birds remains poorly understood. This study was designed and conducted to investigate the role of dopaminergic receptors in hyperphagia induced by central NPW23 injection in broiler chicks.

Methods: A total of 220 broiler chicks (Ross-308) were involved in five experiments. In each experiment, the control solution, NPW23, dopaminergic receptor antagonists (D1: SCH23390, D2: AMI-193, D3: NGB2904, D4: L-741,742), or the dopaminergic neurotoxin (6-OHDA) were administered intracerebroventricularly (ICV) in sequence, either independently or in combination with NPW23. Subsequently, cumulative food intake was measured at 30, 60, and 120 minutes after injection.

Results: Injection of NPW23 at a dose of 3 nanomoles significantly increased food intake in the chicks ($p \leq 0.05$). The concurrent injection of the D1 receptor antagonist with NPW23 enhanced this effect ($p \leq 0.05$), whereas combined injections of D2, D3, and D4 receptor antagonists with NPW23 had no significant effect on NPW23-induced hyperphagia ($p > 0.05$). Furthermore, although administration of 6-OHDA alone did not affect the chicks' appetite, its simultaneous injection with NPW23 significantly increased hyperphagia induced by NPW23 ($p \leq 0.05$).

Conclusion: These findings indicate that the increase in appetite induced by NPW23 is mediated through interactions with the central dopaminergic system, particularly via D1 receptors in broiler chicks.

Keywords: Appetite, Broiler, Dopaminergic system, Neuropeptide W

Please cite this article as follows:

Nemati M, Zendehdel M, Hasani K, Hamedian Asl V, Zarei H, Mahdavi K, The role of the central dopaminergic system in mediating the appetitive effects of neuropeptide W in broiler chickens. *Iran J Physiol Pharmacol* 8 (2025) 229-249.

*Corresponding authors: zendedel@ut.ac.ir (ORCID ID 0000-0001-8252-9423)