مجله تحقیقات دامپزشکی
دوره ۷۶، شماره۴، ۱۴۰۰، ۴۶۶-۴۵۹
مقاله پژوهشی

نقش گیرنده‌های MC3 و MC4 ملانوکورتینی در تنظیم اخذ غذا و آب جوجه‌های گوشتی

شیبا یوسفوند[۱]، فرشید حمیدی[۱]، مرتضی زنده دل[۲]

[۱] گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۲] گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۲۴ مهر ماه ۱۴۰۰، تاریخ پذیرش: ۲۰ آذر ۱۴۰۰
10.22059/jvr.2021.285656.2949 20.1001.1.20082525.1400.76.4.9.3

چکیده

زمینهٔ مطالعه: در طی اصلاح نژادهای متعددی که بر روی جوجه‌ها صورت گرفته است، تغییرات متعددی در عملکرد مسیرهای نورونی و تراکم گیرنده‌های درگیر در کنترل اخذ غذا و اشتها بوجود آمده است. سیستم ملانوکورتینی و گیرنده‌های آن در تنظیم مرکزی رفتارهای تغذیه‌ای و تعادل انرژی نقش دارند. به‌همین دلیل برای بررسی نقش این سیستم در کنترل مرکزی اخذ غذا و آب در پرندگان، مطالعه حاضر طراحی شده است.

هدف: بررسی نقش گیرنده‌های MCR3 و MCR4 در کنترل اخذ آب و غذا در پرندگان.

روش‌کار: مطالعه حاضر بر روی ۴۸ قطعه جوجه خروس نژاد گوشتی سویه راس ۳۰۸، طی دو آزمایش (در هر آزمایش چهار گروه) انجام شد. ابتدا در جوجه‌ها با استفاده از جراحی استریوتاکسی کانول راهنما کاشته شد. سپس در آزمایش اول جوجه‌ها به‌ترتیب در چهار گروه، محلول کنترل و دوزهای ۰/۲، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر از SHU9119 (آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4) و در آزمایش دوم هم به‌ترتیب در چهار گروه، محلول کنترل و دوزهای ۰/۲، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر از MCL0020 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده MCR4) را به‌صورت تزریق داخل بطن مغزی دریافت کردند. سپس میزان اخذ آب و غذای تجمعی در زمان‌های ۱۸۰ و ۱۵۰، ۱۲۰، ۹۰، ۶۰، ۳۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد.

نتایج: تزریق داخل بطن مغزی SHU9119 و MCL0020 باعث افزایش اخذ غذای تجمعی شده ($P<0/05$)، ولی اثری روی اخذ آب تجمعی نداشته است ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری نهایی: سیستم ملانوکورتینی مرکزی یکی از سیستم‌های درگیر در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان می‌باشد.

کلمات کلیدی: اخذ غذا، اخذ آب، گیرنده MC3، گیرنده MC4، جوجه خروس گوشتی

کپی‌رایت © تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است.

نویسنده مسئول: فرشید حمیدی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
پست الکترونیکی: farshidhamidi@um.ac.ir

مقدمه

مجموعه‌ای از مکانیسم‌های فیزیولوژیک در سطوح مختلف دستگاه اعصاب مرکزی و همچنین محل‌هایی در خارج از این دستگاه عمل می‌کنند تا تنظیم دریافت غذا و آب صورت گیرد. عوامل گوناگونی مانند پپتیدها، هورمون‌ها، میانجی‌ها، شبکه‌ها، مسیرها، هسته‌ها و مراکز مغزی، دستگاه عصبی خودمختار و نیازهای متابولیکی در این پدیده نقش دارند و ده‌ها فرضیه برای تبیین سازوکارهای تنظیم اشتها ارائه شده است (۲۵). ساختمان‌های مغز که در مطالعات مختلف به عنوان محل اثر نورون‌های ملانوکورتین در تنظیم رفتار تغذیه‌ای بررسی شده‌اند شامل هسته مرکزی آمیگدال، هسته مجاور بطنی، هسته دستجات منزوی، ناحیه پوسترما و هسته قوسی می‌باشند؛ که جهت تجویز مواد بیولوژیک به داخل این هسته‌ها در تحقیقات از روش داخل بطن مغزی استفاده می‌شود (۱۰،۱۵،۱۹).

دو جمعیت نورونی درون هسته قوسی سیگنال‌های تنظیم وضعیت تغذیه‌ای بدن را تلفیق می‌کنند (۱۸)، یکی از شبکه‌ها دریافت غذا را عمدتاً از طریق بیان ژن پپتید پرواپیوملانوکورتین

(POMC) مهار و دیگری دریافت غذا را از طریق تنظیم نوروپپتید Y (NPY) و پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP) تحریک می‌کند. ملانوکورتین‌ها اثرات خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های خانواده ملانوکورتینی اعمال می‌کنند. میزان بیان پرواپیوملانوکورتین تابعی از وضعیت انرژی بدن است و تحقیقات نشان داده‌اند که میزان mRNA پرواپیوملانوکورتین به‌طور قابل توجهی در حیوانات گرسنه کاهش می‌یابد. گیرنده‌های ملانوکورتین ۳ (MCR3) و ملانوکورتین ۴ (MCR4) در نواحی هیپوتالاموس مثل هسته قوسی، هسته شکمی میانی و هسته مجاور بطنی که درگیر تنظیم انرژی بدن هستند، یافت می‌شوند. بروز موتاسیون در ژن پرواپیوملانو کورتین و یا بروز نقص در فرآورده‌های ناشی از این ژن همچنین در گیرنده‌های MCR3 و MCR4 منجر به چاقی زودرس و یا چاقی دیررس در انسان می‌گردند (۶). مهم‌ترین لیگاند داخلی برای گیرنده MCR3 و MCR4 هورمون تحریک‌کننده ملانوسیت آلفا (α-MSH) است که در بخش جانبی هسته قوسی بیان می‌گردد. تزریق داخل بطن مغزی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های MCR4 به‌ترتیب سبب کاهش و افزایش دریافت غذا می‌گردند.

پپتید مرتبط با آگوتی که آنتاگونیست طبیعی گیرنده‌های MCR3 و MCR4 می‌باشد به همراه NPY در نورون‌های هسته قوس قرار دارند. این پپتید کاهش دریافت غذای ناشی از تزریق درون بطن مغزی α-MSH را سرکوب می‌کند. علاوه بر نقش افزایش‌دهندگی اشتهای AgRP، همچنین مشخص شده است که این پپتید مصرف انرژی را در بدن کاهش می‌دهد (۷،۱۸). NPY یکی از فراوان‌ترین پپتیدهای سیگنالینگ در سیستم عصبی مرکزی مهره‌داران و یکی از قوی‌ترین محرک‌های درونزاد رفتارهای تغذیه‌ای است (۳). NPY در همه جای سیستم عصبی مرکزی و بخصوص در هیپوتالاموس، قشر و لیمبیک توزیع شده است (۲). نورون‌های هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرااپتیک در حالت عادی NPY mRNA را سنتز نمی‌کنند، اما طی تحریک اسمزی شدید یا محرومیت از آب و بخصوص در گرسنگی و محرومیت از غذا، NPY را سنتز می‌کنند و باعث افزایش اخذ آب و غذا می‌شوند. بنابراین، NPY درونزاد در کنترل اخذ آب و غذا نقش دارد (۹).

در جوندگان و پستانداران نیز عمل مهاری نورون‌های ملانوکورتین بر رفتار تغذیه‌ای از طریق گیرنده MC_4 به اثبات رسیده است. استفاده از اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مشترک MCR3 و MCR4 که به ترتیب موجب کاهش و افزایش غذای طیور شده‌اند از رایج‌ترین راهکارها در ارزیابی عملکرد نورون‌های ملانوکورتینی در طیور بوده است (۱۶،۲۲).

در طی چهار دهه اخیر به‌واسطه اصلاح نژاد جوجه‌ها، تغییراتی در عملکرد مسیرهای نورونی و تراکم گیرنده‌های مختلف بخصوص در مناطق درگیر در اخذ غذا و کنترل اشتها بوجود آمده است و موجب شده همواره با موجود جدیدی از نظر خصوصیات فیزیولوژیک روبه‌رو باشیم. در جوجه‌های نژادهای گوشتی، اصلاح نژاد به‌سمت تقویت مسیرهای نورونی درگیر افزایش اخذ غذا می‌باشد. بنابراین الزاماً نمی‌توان به یافته‌های نورونی ۱۰ سال قبل بسنده کرد و ممکن است تغییراتی در یافته‌های مربوط به گیرنده‌ها و نوروترانسمیترها ایجاد شده باشد، بنابراین لزوم پایش مستمر این مسیرها از الزامات کشف عملکردها در حیوانات اصلاح نژاد شده ضروری می‌باشد، این پایش اگر چه در حیواناتی مثل موش و رت زیاد موضوعیت ندارد ولی در زمینه جوجه‌های گوشتی و تخم‌گذار که از منابع تأمین غذای پروتئینی جوامع انسانی می‌باشند و دائماً مورد اصلاح نژاد قرار می‌گیرند، ضروری است (۸). بنابراین فهمیدن سازوکارهای تنظیم دریافت غذا هم از نظر بهبود روش‌های افزایش اشتها در جوجه‌های گوشتی اهمیت دارد و هم از طرف دیگر از جنبه توسعه روش‌های عملی محدودیت در مصرف غذاها در مرغان مادر حائز اهمیت است، زیرا افزایش بیش از حد وزن بدن سبب کاهش تولید تخم‌های قابل لقاح می‌گردد، لذا به تنظیم وزن بدن و چاقی در این گروه از مرغان نیز بایستی توجه نمود (۵). به همین جهت مطالعه حاضر جهت کشف و پایش نقش سیستم ملانوکورتینی در اخذ غذا و آب و گیرنده مؤثر آن در پرندگان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای کلیدی کنترل اخذ غذا طراحی شده است.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر بر روی ۴۸ قطعه جوجه خروس نژاد گوشتی سویه راس ۳۰۸ صورت پذیرفته است. جوجه خروس‌ها در قفس گروهی تحت شرایط استاندارد پرورش یافته و سپس به قفس‌های انفرادی که دارای دان خوری و آب خوری ویژه و مجزا بودند، منتقل شدند. آب و غذا به طور آزاد در اختیار پرندگان قرار گرفت، پرندگان در معرض نور مداوم قرارگرفته و درجه حرارت در هفته

اول زندگی در دمای ۳۲-۳۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود و پس از آن دما هر هفته ۳-۲ درجه کاهش داده شد تا این که در هنگام انجام آزمایشات دما بین ۲۴-۲۱ درجه تنظیم گردید (۲۳). پرندگان در سن ۱۸ روزگی و در وزن تقریبی ۷۵۰ گرم تحت یک عمل جراحی آسپتیک قرار گرفتند. پرندگان پس از ۶ ساعت محرومیت از غذا و پس از قطع پرهای روی سر، به‌وسیله تزریق داخل عضلانی داروی زایلازین با دوز ۲mg/kg و داروی کتامین با دوز ۱۰mg/kg بیهوش شدند (۲۳)، سپس در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند، پس از تثبیت سر در دستگاه، از فاصله بین دو چشم پرنده روی خط وسط به طرف عقب، شکافی به طول تقریبی ۲ سانتی‌متر ایجاد شد و بعد از تمیز کردن بافت‌های همبند و خشک شدن سطح جمجمه، برگما مشخص گردید، برگما محل اتصال استخوان‌های پیشانی و آهیانه است. پس از مشخص کردن نقطه برگما، اهرم دستگاه از این نقطه ۶/۷ میلی‌متر در امتداد خط میانی به طرف قدام برگما و ۰/۷ میلی‌متر از خط میانی به طرف جانب جمجمه حرکت داده شد تا محل کانول‌گذاری در بطن جانبی راست آشکار شود (۱)، سپس نقطه مورد نظر روی جمجمه حیوان علامت‌گذاری شد (۱۹). آنگاه سوراخی به قطر تقریبی ۲ میلی‌متر با استفاده از مته برقی دندان‌پزشکی با دقت زیاد در جمجمه ایجاد شد، پس از آن کانول راهنما از جنس استیل با شماره ۲۳ و طول ۱۶ میلی‌متر به میله عمودی دستگاه وصل شد و تا عمق ۳/۷ میلی‌متری از سطح سخت شامه در داخل مغز فرو برده شد، سپس آکریل دندان‌پزشکی آماده شده در اطراف کانول کار گذاشته شده روی جمجمه حیوان ریخته شد، پس از خشک و سفت شدن آکریل از یک درپوش جهت جلوگیری از ورود عوامل عفونی به درون بطن‌ها یا مسدود شدن توسط مایع مغزی نخاعی در فواصل بین تزریقات استفاده شد. سپس پوست بخیه زده شد و در خاتمه عمل جراحی از آنتی بیوتیک لینکواسپکتین استفاده شد و پس از طی ۵ تا ۷ روز دوره بهبودی، آزمایشات انجام شدند (۱،۲۴). ترکیبات بیولوژیک مورد استفاده در مطالعه حاضر شامل: MCL0020 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده MCR4) و SHU9119 (آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4) و متیلن بلو (Tocris, United kingdom) بودند. MCL0020 به‌صورت ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در اتانول ۲۵ درصد و SHU9119 به‌صورت ۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در آب مقطر حل شد. این مطالعه در ۲ مرحله انجام گرفت و در هر مرحله آزمایشات بر روی چهار گروه آزمایشی شامل یک گروه کنترل و سه گروه تیمار انجام شد، حجم تزریقی در هر بار به میزان ۵ میکرولیتر بود، بنابراین غلظت‌های مورد استفاده در مطالعه حاضر در حجم ۵ میکرولیتر محاسبه و بیان شد. ۶ ساعت قبل از مطالعه جوجه‌ها از غذا و آب محروم شدند. در مطالعه حاضر، پرندگان مقادیر مختلف از محلول آنتاگونیست غیرانتخابی MCR3 و MCR4 با دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر و آنتاگونیست انتخابی MCR4 با دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر را پس از آماده سازی با حلال (سرم فیزیولوژی) از طریق تزریق داخل بطن مغزی (injection Intracerebroventricular) دریافت کردند (۲۲). هر تزریق توسط سرنگ هامیلتون، به‌صورت آهسته و یکنواخت و در ۳۰ ثانیه انجام می‌گرفت و حجم هر تزریق ۵ میکرولیتر بود. در مطالعات سالین نرمال (سرم فیزیولوژی) جهت تزریق در گروه کنترل استفاده شد. پس از تزریق، بلافاصله آب و غذا در اختیار جوجه‌ها قرار گرفت و میزان اخذ غذا و اخذ آب تجمعی در زمان‌های ۳۰ ، ۶۰ ، ۹۰، ۱۲۰ ، ۱۵۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از تزریق ثبت شد (۱۳،۱۶،۲۶،۲۷). در پایان مطالعه برای تأیید صحت تزریقات، میزان ۱۰ میکرولیتر متیلن بلو به داخل بطن مغز تزریق شد. فقط داده‌های حاصل از تزریق صحیح در آنالیز آماری وارد شدند. برای تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده از مطالعات، از آنالیز یک‌طرفه واریانس برای مقایسه اخذ غذای تجمعی (گرم) و اخذ آب تجمعی (میلی‌لیتر) دوزهای مختلف هر ترکیب با گروه کنترل و از تست Repeated Measures برای بررسی وجود اختلاف معنی‌دار میان زمان‌های مختلف استفاده شد. درجه معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد. نتایج در همه موارد به‌صورت Mean±SEM بیان گردید.

نتایج

در مطالعه حاضر اثر آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4 و آنتاگونیست انتخابی گیرنده MCR4 بر اخذ غذا و آب تجمعی در جوجه خروس‌های گوشتی راس ۳۰۸ بررسی و نتایج در تصویرهای ۱، ۲، ۳ و ۴ ارائه شده‌اند.

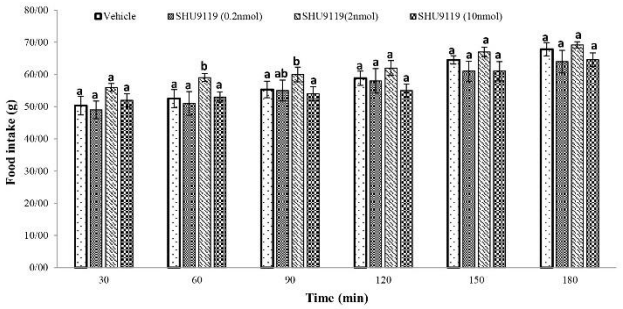
اثر آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4 بر اخذ غذا و آب: نتایج حاصل از مرحله اول مطالعه بر روی اخذ غذا نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی مقادیر مختلف SHU9119 (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4) با دوز ۲ نانومول در تمام زمان‌های اندازه‌گیری شده پس از تزریق، میانگین اخذ غذا را نسبت به سایر گروه‌ها در تمام زمان‌های اندازه‌گیری شده افزایش داد، ولی این اثر افزایشی فقط

در زمان‌های ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به گروه کنترل و گروه با دوز ۱۰ نانومول و تنها در زمان ۶۰ دقیقه نسبت به گروه با دوز ۰/۲ نانومول معنی‌دار بوده است ($P<۰/۰۵$) (تصویر ۱).

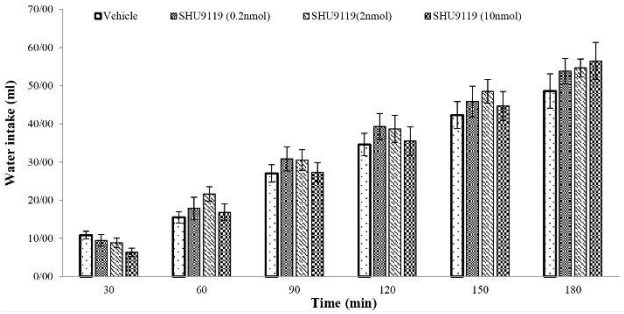
نتایج حاصل از مرحله اول مطالعه بر اخذ آب نشان داد که تزریق درون بطن مغزی مقادیر مختلف SHU9119 (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های MCR3 و MCR4) با دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در زمان‌های اندازه‌گیری شده پس از تزریق تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداده است ($P>۰/۰۵$) (تصویر ۲).

اثر آنتاگونیست انتخابی گیرنده MCR4 بر اخذ غذا و آب: نتایج حاصل از مرحله دوم مطالعه بر اخذ غذا نشان داد که تزریق درون بطن مغزی مقادیر مختلف MCL0020 (آنتاگونیست انتخابی MCR4) با دوز ۲ نانومول در تمام زمان‌های اندازه‌گیری شده پس از تزریق، باعث افزایش اخذ غذا نسبت به سایر گروه‌ها شد، ولی این اثر افزایشی فقط در زمان‌های ۱۵۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به گروه کنترل و همچنین نسبت به گروه با دوز ۱۰ نانومول معنی‌دار بوده است ($P<۰/۰۵$) (تصویر ۳).

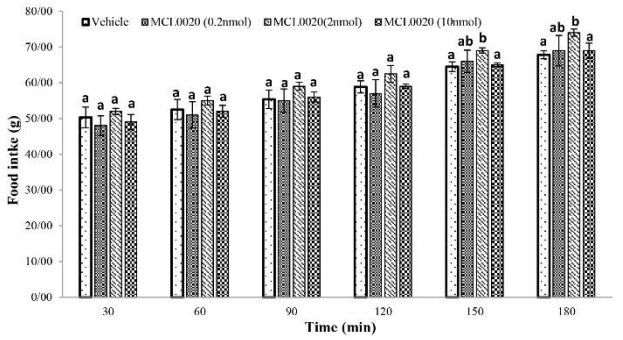
نتایج حاصل از مرحله دوم مطالعه بر اخذ آب نشان داد که تزریق درون بطن مغزی مقادیر مختلف MCL0020 (آنتاگونیست انتخابی MCR4) با دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در زمان‌های اندازه‌گیری شده پس از تزریق تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداده است ($P>۰/۰۵$) (تصویر ۴).



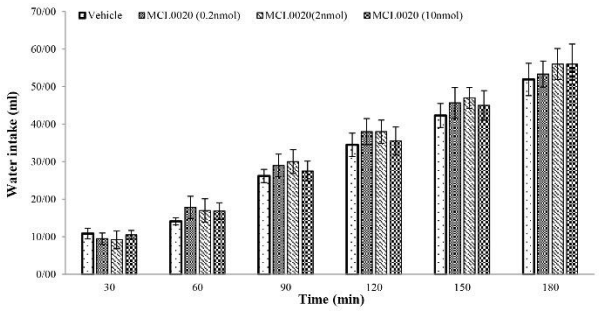
تصویر ۱. میانگین و انحراف معیار (Mean±SEM) مقدار اخذ غذای تجمعی (گرم) پس از تزریق داخل بطن مغزی دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر SHU9119 نسبت به گروه کنترل در جوجه خروس‌های گوشتی سویه راس در دوره‌های زمانی مختلف. حروف متفاوت (a, b) نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها است ($P<۰/۰۵$).



تصویر ۲. میانگین و انحراف معیار (Mean±SEM) مقدار اخذ آب تجمعی (میلی لیتر) پس از تزریق داخل بطن مغزی دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر SHU9119 نسبت به گروه کنترل در جوجه خروس‌های گوشتی سویه راس در دوره‌های زمانی مختلف. (در هیچ یک از زمان‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد) ($P>۰/۰۵$).



تصویر ۳. میانگین و انحراف معیار (Mean±SEM) مقدار اخذ غذای تجمعی (گرم) پس از تزریق داخل بطن مغزی دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر MCL0020 نسبت به گروه کنترل در جوجه خروس‌های گوشتی سویه راس در دوره‌های زمانی مختلف. حروف متفاوت (a, b) نشان دهنده



تصویر ۴. میانگین و انحراف معیار (Mean±SEM) مقدار اخذ آب تجمعی (میلی لیتر) پس از تزریق داخل بطن مغزی دوزهای ۰/۲ ، ۲ و ۱۰ نانومول در ۵ میکرولیتر MCL0020 نسبت به گروه کنترل در جوجه خروس‌های گوشتی سویه راس در دوره‌های زمانی مختلف. (در هیچ یک از زمان‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد) ($P>۰/۰۵$).

بحث

ملانوکورتین‌ها اثرات خود را بر تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای از طریق اتصال به گیرنده‌های MCR3 و MCR4 اعمال می‌کنند. α-MSH به عنوان لیگاند مترشحه از نورون‌های POMC بر روی گیرنده‌های MCR4 عمل کرده و موجب کاهش اخذ غذا می‌گردد و از طرف دیگر AgRP مترشحه از نورون‌های NPY در هسته قوسی موجب مهار α-MSH می‌گردد و از این طریق اثر خود بر اخذ غذا را اعمال می‌کند؛ همچنین تزریق AgRP اخذ غذا را در جوجه‌های تخم‌گذار افزایش داده ولی در جوجه‌های گوشتی تغییری مشاهده نشده است (۱۷).

Shiraishi و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثر مرکزی انسولین در کاهش اشتهای جوجه‌ها از طریق نورون‌های ملانوکورتینی را مورد ارزیابی قرار دادند و نقش واسطه‌گری نورون‌های ملانوکورتینی را در کاهش اشتهای ایجاد شده توسط انسولین گزارش کردند که به جهت تحریک گیرنده‌های MCR4 بوده است (۱۴).

بر اساس مطالعات صورت گرفته در موش صحرائی و موش سوری در مورد تداخل دو سیستم سروتونینی و ملانوکورتینی در اخذ غذا، نشان داده شده است که در موش صحرائی سروتونین برای ایجاد بی‌اشتهایی احتیاج به واسطه‌گری نورون‌های پرواپیوملانوکورتین دارد که از طریق اثر لیگاندی α-MSH بر MCR4 (و نه MCR3) به‌وجود آمده است (۲۲). از آنجا که گیرنده‌های $5HT_{2C}$ بر روی نورون‌های پرواپیوملانوکورتین واقع شده‌اند، لذا وقتی‌که اگونیست‌های $5HT_{2C}$ تجویز گردید موجب دپلاریزه شدن غشاء و تحریک نورون پرواپیوملانوکورتین شده و با تحریک گیرنده‌های MCR4، کاهش اشتها ایجاد شد. بنابراین ممکن است نورن‌های ملانوکورتینی نورون‌های واسطه‌ای برای سیستم سرتونرژیک باشند (۱۱،۲۲).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که دوز ۲ نانومول برای هر کدام از آنتاگونیست‌های ذکر شده بیشترین اثر افزایشی بر اخذ غذا را اعمال کرده و بنابراین می‌تواند به عنوان دوز مؤثر در این مطالعه در نظر گرفته شود. در همین راستا گزارش شده است که دوز ۲ نانومول آنتاگونیست‌های ملانوکورتینی به‌عنوان دوز مؤثر برای ارزیابی اثرات آن در اخذ غذای قمری در نظر گرفته شده است (۱۶)، البته در مطالعه حاضر در یک روند کلی مشاهده شد که دوزهای آنتاگونیست‌های ملانوکورتینی بکار رفته در بیشتر زمان‌های اندازه‌گیری شده دارای مقادیری تقریباً هم سطح و نزدیک به گروه کنترل بوده که در این خصوص نتایج مطالعه Shiraishi در سال ۲۰۰۸ نیز مشابه یافته‌های ذکر شده است (۱۴).

با توجه به عدم افزایش اخذ غذا در اثر تزریق آنتاگونیست‌های ملانوکورتینی در بیشتر زمان‌های اندازه‌گیری نسبت به گروه کنترل و تأیید آن توسط مطالعات قبلی می‌توان احتمالاتی در این مورد مطرح نمود:

۱) با توجه به محرومیت از غذای ۶ ساعت قبل از شروع تزریقات و گرسنگی جوجه‌ها، احتمال آن‌که نورون‌های ملانوکورتینی غیر فعال بوده باشند وجود دارد. ۲) با توجه به محرومیت از غذای ذکر شده قبل از شروع تزریقات و فعال شدن مکانیسم‌های دخیل در ایجاد گرسنگی، ممکن است فعالیت سیستم سروتونرژیک و همچنین انسولین مغزی به حداقل رسیده و احتمالاً تحریک بر روی نورون‌های ملانوکورتینی برداشته شده، لذا نورون‌های مذکور در این وضعیت، حداقل فعالیت را داشته‌اند. ۳) می‌توان احتمال وجود مسیرهای نورونی دیگری را داد که با عمل خود نورون‌های ملانوکورتینی را مهار می‌کنند، البته اثبات این مورد نیز نیازمند مطالعات بیشتر و جامع‌تر در زمینه اثرات تداخلی سیستم‌های مغزی با نورون‌های ملانوکورتینی است.

NPY در بالانس انرژی سیر تکاملی بسیار قدیمی دارد و یکی از قوی‌ترین نوروپپتیدهای محرک رفتارهای تغذیه‌ای در پرندگان و پستانداران است (۱۲). NPY در نورن‌های NPY/AgRP سنتز می‌شود. این نورون‌ها در زمان گرسنگی برای اعمال اثر افزایشی مرکزی بر اخذ غذا گیرنده‌های MCR3 و MCR4 را مهار و به‌علاوه به‌واسطه سنتز AgRP باعث مهار سنتز α-MSH که لیگاند طبیعی گیرنده‌های ملانوکورتینی است، می‌شوند و اخذ غذا را افزایش می‌دهند (۴). این نتایج، تأیید کننده نتایج مطالعه حاضر هستند؛ چون در واقع با مهار گیرنده‌های MCR3 و MCR4 باعث افزایش مرکزی اخذ غذا شده‌اند.

درباره اثر احتمالی سیستم ملانوکورتینی بر اخذ آب همان‌طور که تا کنون یافته‌های اندکی وجود داشته است در مطالعه حاضر نیز یافته‌ای در مورد این تأثیر به‌دست نیامد. با توجه به عدم وجود تحقیقات و دلایل محکم مبنی بر تأثیر مستقل سیستم ملانوکورتینی بر اخذ آب و نحوه اثر آن و همچنین نتایج حاصل در

مطالعه حاضر، نمی‌توان در این خصوص اظهار نظر قطعی نمود و مطالعات بیشتر با استفاده از اگونیست‌ها در کنار آنتاگونیست‌های ملانوکورتینی جهت تأیید اثر مستقل آن پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری نهایی: نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دادند سیستم ملانوکورتینی مرکزی یکی از سیستم‌های دخیل در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان است، این سیستم ممکن است اثرات خود بر اخذ غذا را از طریق مسیرهای نورونی NPY/AgRP اعمال کند.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر در قالب فرصت مطالعاتی داخلی نویسنده اول در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و با حمایت مالی دانشگاه فردوسی مشهد انجام شده است که بدینوسیله از زحمات پرسنل آزمایشگاه فیزیولوژی تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

References

1. Abbasnejad, M., Jonaidi, H., Pourrahimi, A.M. (2005). Feeding and locomotion responses to centrally injected nociceptine/orphanin FQ in chicks. Physiol Behav, 85(4), 383-386. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.03.016
2. Bi, S., Kim, Y.J., Zheng, F. (2012). Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control. Neuropeptides, 46(6), 309-314. https://doi.org/10.1016/j.npep.2012.09.002
3. Bromée, T., Sjödin, P., Fredriksson, R., Boswell, T., Larsson, T.A., Salaneck, E., Zoorob, R., Mohell, N., Larhammar, D. (2006). Neuropeptide Y-family receptors Y6 and Y7 in chicken. FEBS J, 273(9), 2048-2063. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05221.x
4. Chaudhri, O., Small, C., Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 361(1471), 1187-1209. PMID: 16815798
5. Denbow, D.M. (1989). Peripheral and central control of food intake. Poult Sci, 68(7), 938-947. https://doi.org/10.1515/enr-2017-0006
6. Ganong, W.F. (2001). Review of Medical Physiology. (20th ed). Lange Medical Books/ Mcgraw-Hill. USA. p. 104-105.
7. Hamidi, F., Yousefvand, S. (2017). Role of the hypothalamic arcuate nucleus in regulation of food intake (Review study). J Neyshabur Univ Med Sci, 5(1), 52-65.
8. Havenstein, J.B., Ferket, P.R., Scheideler, S.E., Larson, B.T. (1994). Growth, livability, and feed conversion of 1957 versus 1991 broilers when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. Poult Sci, 73, 1758-1794.
9. Kameda, Y., Miura, M., Nishimaki, T. (2001). Localization of neuropeptide Y mRNA and peptide in the chicken hypothalamus and their alterations after food deprivation, dehydration, and castration. J Comp Neurol, 436(3), 376-388. https://doi.org/10.1002/cne.1074
10. Kawakami, S., Bungo, T., Ohgushi, A., Masuda, Y., Denbow, D.M. and Furuse, M. (2000). Brain drived mast cells could mediate histamine-induced inhibition of food intake in neonatal chicks. Brain Res, 857 (1-2), 313-316. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02466-X
11. Lam, D.D., Przydzial, M.J., Ridley, SH., Yeo, G.S., Rochford, J.J., O'Rahilly, S., Heisler, LK. (2007). Serotonin 5-HT2C receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. Endocrinology, 149(3), 1323-1328. https://doi.org/10.1210/en/.2007-1321
12. Lundell, I., Boswell, T., Larhammar, D. (2002). Chicken neuropeptide Y-family receptor Y4: a receptor with equal affinity for pancreatic polypeptide, neuropeptide Y and peptide YY. J Mol Endocrinol, 1(28), 225. PMID: 12063188
13. Reis, L.C., Ramalho, M.J., Favaretto, A.L., Gutkowska, J., McCann, S.M., Antunes-Rodrigues, J. (1994). Participation of the ascending serotonergic system in the stimulation of atrial natriuretic peptide release. Proc Natl Acad Sci USA, 91(25), 12022-12026. https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.12022
14. Shiraishi, J.I., Yanagita, K., Fujita, M., Bungo, T. (2008). Central insulin suppresses feeding behavior via melanocortins in chicks. Domest Anim Endocrinol, 34(3), 223-228. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2007.05.002
15. Shohreh, B., Baghbanzadeh, A., Zendehdel, M. (2014). The role of glycine and NMDA glutamate receptor on central regulation of feed intake in broiler cockerels. Iran J Vet Res, 69(2), 197-201.
16. Strader, A.D., Schiöth, H.B., Buntin, J.D. (2003). The role of the melanocortin system and the melanocortin-4 receptor in ring dove (Streptopelia risoria) feeding behaviour. Brain Res, 960 (1-2), 112-121. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03799-x
17. Tachibana, T., Tazawa, M., Sugahara, K. (2001). Feeding increases 5-hydroxytryptamine and norepinephrine within the hypothalamus of chicks. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 130(4), 715-22. PMID: 11691607
18. Wynne, K., Stanely, S., McGown, B., Bloom, S. (2005). Apetite control. J Endocrinal, 184, 291-318.
19. Yousefvand, S., Hamidi, F., Zendehdel, M., Parham, A. (2018a). Hypophagic effects of insulin are mediated via NPY1/NPY2 receptors in broiler cockerels. Can J Physiol Pharmacol, 96(12), 1301-1307. https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0470
20. Yousefvand, S., Hamidi, F., Zendehdel, M., Parham, A. (2019). Interaction of neuropeptide Y receptors (NPY_1, NPY_2 and NPY_5) with somatostatin on somatostatin-induced feeding behaviour in neonatal chicken. Br Poult Sci, 60(1), 71-78. https://doi.org/10.1080/00071668.2018.1547359
21. Yousefvand, S., Hamidi, F., Zendehdel, M., Parham, A. (2019). Survey the effect of insulin on modulating feed intake via NPY receptors in 5-day-old chickens. Int J Pept Res Ther, 12, 1-10. https://doi.org/10.1007/s10989-019-09852-0

22. Zendehdel, M., Hamidi, F., Babapour, V., Mokhtarpouriani, K., Fard, R.M. (2012b). The effect of melanocortin (Mc3 and Mc4) antagonists on serotonin-induced food and water intake of broiler cockerels. J Vet Sci, 13(3), 229-234. https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.3.229
23. Zendehdel, M., Hamidi, F., Babapour, V., Taghavian, F. (2012a). The effect of intracerebroventricular injection of serotonin, parachlorophenylalanine and reserpine on food and water intake in food-deprived broiler cockerels. Iran Vet J, 8(1), 51-60.
24. Zendehdel, M., Hamidi, F., Hassanpour, S. (2015). The effect of histaminergic system on nociceptin/orphanin FQ induced food intake in chicken. Int J Pept Res Ther, 21(2), 179-186. https://doi.org/10.1007/s10989-014-9445-5
25. Zendehdel, M., Hassanpour, S. (2014). Central regulation of food intake in mammals and birds: a review. Neurotransmitter, 12(1), 1-7. https://doi.org/10.14800/nt.251
26. Zendehdel, M., Mokhtarpouriani, K., Babapour, V., Pourrahimi, M., Hamidi, F. (2013). The role of 5-HT2A and 5-HT2C receptors on harmaline induced eating behaviour in 24-h food-deprived broiler cockerels. Iran J Vet Res, 14(2), 94-99.
27. Zhang, R., Tachibana, T., Takagi, T., Koutoku, T., Denbow, D.M., Furuse, M. (2004). Serotonin modifies corticotropin-releasing factor-induced behaviors of chicks. Behav Brain Res, 151(1-2), 47-52. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.08.005

Journal of Veterinary Research
J Vet Res, Volume 76, Number 4, 2022
Original Article

The Role of MC3 and MC4 Receptors in Regulation of Food and Water Intake in Broiler Chicks

Shiba Yousefvand[1], Farshid Hamidi[1], Morteza Zendehdel[2]

[1] *Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran*
[2] *Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran*

10.22059/jvr.2021.285656.2949

Received: *16 October 2021,* ***Accepted:*** *11 December 2021*

Abstract

BACKGROUND: During the modification of several races, which has been done on chickens, there have been several changes in the function of neural pathways and receptor density involved in the control of food intake and appetite. Melanocortin system and its receptors are involved in the central regulation of nutritional behaviour and energy balance. Therefore, this study was designed to investigate the role of this system in the central control of food and water intake in birds.

OBJECTIVES: The present study aimed to evaluate the role of MCR3 and MCR4 receptors in controlling the food and water intake in birds.

METHODS: This work was performed on 48 Ross 308 broiler chicks through two experiments (each experiment in four groups). Primarily, stereotaxic surgical guide cannula was implanted in the chickens. Subsequently, in the first experiment, the chickens were divided into the four following groups: the control solution, 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of SHU9119 (Non-selective antagonist of MCR3 and MCR4 receptors) In the second experiment, the chickens were also divided in four groups: the received control solution, 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of MCL0020 (Selective MCR4 receptor antagonist) via intracerebroventricular (ICV) injection. Afterwards, cumulative food and water intake were measured at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes after the injection.

RESULTS: The results of this study showed that ICV injection of SHU9119 and MCL0020 increased cumulative food intake ($P<0.05$), but did not affect cumulative water intake ($P>0.05$).

CONCLUSIONS: According to the findings herein, central melanocortin system is one of the systems involved in central control of food intake in birds.

Keywords: Food intake, Water intake, MCR3, MCR4, Broiler chicks

Copyright © 2020. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- 4.0 International License which permits Share, copy and redistribution of the material in any medium or format or adapt, remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

Corresponding author's email: farshidhamidi@um.ac.ir Tel/Fax: 051-38805599/051-38805600

How to cite this article:

Yousefvand, S., Hamidi, F., Zendehdel, M. (2022). The Role of MC3 and MC4 Receptors in Regulation of Food and Water Intake in Broiler Chicks. J Vet Res, 76(4), 459-466. https://doi.org/10.22059/jvr.2021.285656.2949

Figure Legends and Table Captions

Figure 1. Mean and standard deviation (Mean ± SEM) of cumulative food intake (g) after ICV injection of 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of SHU9119 in comparison with the control group in the male broiler chickens (ROS) in different time periods. Different letters (a, b) represent a significant difference between the groups ($P<0.05$).

Figure 2. Mean and standard deviation (Mean ± SEM) of cumulative water intake (ml) after ICV injection of 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of SHU9119 in comparison with the control group in the male broiler chickens (ROS) in different time periods. (There was no significant difference at any time) ($P> 0.05$).

Figure 3. Mean and standard deviation (Mean ± SEM) of cumulative food intake (g) after ICV injection of 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of MCL0020 in comparison with the control group in male broiler chickens (ROS) in different time periods. Different letters (a, b) represent a significant difference between the groups ($P<0.05$).

Figure 4. Mean and standard deviation (Mean ± SEM) of cumulative water intake (ml) after ICV injection of 0.2, 2, and 10 nmol/5µl of MCL0020 in comparison with the control group in the male broiler chickens (ROS) in different time periods. (There was no significant difference at any time) ($P> 0.05$).