



"مقاله پژوهشی"

بررسی نقش گیرنده‌های کورتیکوتروپینی بر مصرف غذا با استفاده از آگونیست گیرنده‌های  $M_3$  و  $M_4$  ملانوکورتینی در جوجه‌های گوشتی

فریبا احمدی دشتیانی<sup>۱</sup>، مرتضی زنده دل<sup>۲</sup>، وهاب باباپور<sup>۳</sup> و نگار پناهی<sup>۴</sup>

۱- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

۲- دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران، (نویسنده مسوول : zendedel@ut.ac.ir)

۳- استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- استادیار دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۹/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۲۹

صفحه: ۶۶ تا ۷۳

چکیده

شواهد به دست آمده از پژوهش‌های حیوانی حاکی از نقش سیستم‌های کورتیکوتروپینی و ملانوکورتینی در مصرف خوراک دارد، اما ارتباط آنها تاکنون در پرندگان بررسی نشده است. در این پژوهش سه آزمایش با هدف بررسی گیرنده‌های کورتیکوتروپینی بر مصرف غذا با استفاده از آگونیست گیرنده‌های  $M_3$  و  $M_4$  ملانوکورتینی در جوجه‌های تازه از تخم درآمده انجام شد (هر آزمایش شامل چهار گروه و ۱۱ جوجه در هر گروه بود). در آزمایش اول، جوجه‌های محروم از غذا به مدت سه ساعت، تزریقات داخل بطن مغزی (ICV) را به شکل زیر دریافت کردند: سالین، MTHI (آگونیست گیرنده‌های  $MC_3/MC_4$  (۲/۴۵، ۴/۹ و ۹/۸ پیکومول). در آزمایش دوم، سالین، MTHI (۹/۸ پیکومول)، astressin-B (آنتاگونیست گیرنده‌های  $CRF_1/CRF_2$ ، ۳۰ میکروگرم) و astressin-B + MTHI تزریق شدند. در آزمایش سوم، جوجه‌ها با سالین، MTHI (۹/۸ پیکومول)، astressin-2B (آنتاگونیست گیرنده‌های  $CRF_2$ ، ۳۰ میکروگرم) و astressin-B + MTHI تزریق شدند. سپس مصرف تجمعی غذا تا ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. با توجه به نتایج به دست آمده، کاهش وابسته به دوز بر مصرف غذا بعد از MTHI دیده شد ( $p < 0.05$ ). تزریق داخل بطنی مغزی MTHI (۹/۸ پیکومول) + astressin-2B موجب مهار هیپوفازای ناشی از MTHI شد ( $p < 0.05$ ). نتایج نشان‌دهنده این بود که هیپوفازای ناشی از سیستم ملانوکورتینی از طریق گیرنده‌های  $CRF_2$  کورتیکوتروپینی در جوجه‌های گوشتی میانجی‌گری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: جوجه‌های گوشتی، سیستم ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی، مصرف غذا

مقدمه

که درگیر تنظیم انرژی بدن هستند، یافت می‌شوند. بروز جهش در ژن پرواپیوملانوکورتین و یا بروز نقص در فرآورده‌های ناشی از این ژن همچنین در گیرنده‌های  $MC_3R$  و  $MC_4R$  موجب چاقی زودرس و یا چاقی دیررس در انسان می‌شوند. مهم‌ترین لیگاند داخلی برای گیرنده  $MC_3R$  و  $MC_4R$  هورمون تحریک کننده ملانوسیت  $\alpha$ -MSH است که در بخش جانبی هسته‌ی قوسی بیان می‌شود. تزریق درون‌بطنی مغزی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های  $MC_4R$  به ترتیب سبب کاهش و افزایش مصرف غذا می‌گردد. پپتید مرتبط با آگوتی AgRP که آنتاگونیست طبیعی گیرنده‌های  $MC_3R$  و  $MC_4R$  است به همراه نروپپتید Y به میزان نود درصد در نورون‌های هسته‌ی قوسی قرار دارند. این پپتید کاهش دریافت غذای ناشی از تزریق درون بطن مغزی  $\alpha$ -MSH را سرکوب می‌کند (۲۳). علاوه بر نقش افزایش دهنده‌ی اشتها، AgRP، همچنین مشخص شده است که این پپتید مصرف انرژی را در بدن کاهش می‌دهد (۲۳). هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپیک پپتید ۴۱ اسید آمینه‌ای است و نقش مهمی در تنظیم جنبه‌های مرکزی پاسخ به تنش دارد (۲۱). گیرنده‌های کورتیکوتروپین ( $CRF_1$  و  $CRF_2$ ) گیرنده‌های همراه پروتئین G و در بسیاری از فعالیت‌های سیستم عصبی مرکزی مثل عملکرد هیپوفیز در اضطراب و تنش نقش دارند (۲۵). فعال شدن گیرنده‌های  $CRF_1$  و  $CRF_2$  باعث کاهش مصرف مواد غذایی می‌شود (۱۷). مشخص شده است که تزریق درون بطنی مغزی آنتاگونیست

دریافت غذا مجموعه‌ای از سازوکارهای فیزیولوژیک با سطوح مختلف تنظیم‌کننده را شامل می‌شود که نواحی مختلفی از دستگاه عصبی مرکزی و همچنین محل‌هایی در خارج این دستگاه را درگیر می‌نماید. عوامل گوناگونی مانند پپتیدها، هورمون‌ها، میانجی‌ها و تعدیل‌کننده‌های عصبی، 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. با این همه و علی‌رغم تحقیقات بسیار گسترده‌ای که در چند دهه‌ی اخیر در این زمینه صورت گرفته است، هنوز ناشناخته‌های فراوانی پیرامون چگونگی دریافت اختیاری غذا وجود دارد (۱۵). ملانوکورتین‌ها هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپ و هورمون‌های محرک ملانویت را شامل می‌شوند که از شکسته‌شدن مولکول بزرگ پرواپیوملانوکورتین به دست آمده و اثرات خود را از طریق اتصال به خانواده گیرنده‌های ملانوکورتین اعمال می‌کنند. میزان بیان پرواپیوملانوکورتین تابعی از وضعیت انرژی بدن است. میزان mRNA پرواپیوملانوکورتین به‌طور قابل توجهی در حیوانات گرسنه کاهش و به‌وسیله تزریق لپتین افزایش می‌یابد و همچنین شش ساعت پس از تغذیه بازبایی می‌گردد (۲۳). گیرنده‌های ملانوکورتین ( $MC_3R$ ) و ملانوکورتین ۴ ( $MC_4R$ ) در نواحی هیپوتالاموس مثل هسته‌ی قوسی، هسته شکمی میانی و هسته‌ی مجاور بطنی

### مواد و روش‌ها

این پژوهش در تابستان سال ۱۳۹۵ در آزمایشگاه فیزیولوژی و بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران انجام گرفت. این طرح در سه مرحله (جدول ۱ تا ۳) و در هر گروه آزمایشی از ۱۱ قطعه جوجه یک روزه گوشتی استفاده شد. به منظور کاهش مرگ و میر جوجه‌ها کسب غذای کافی در روز اول تغذیه‌ای توسط آن‌ها بسیار مهم است (۱۹). در هر مرحله جوجه‌ها تحت شرایط محیطی استاندارد (نور- دما- رطوبت) و جیره مناسب پرورش یافتند. جوجه‌ها به مدت دو روز به طور گروهی نگهداری شده و پس از آن به قفس‌های انفرادی انتقال داده شدند. غذای مصرفی آن‌ها شامل پیش‌دان حاوی ۲۱ درصد پروتئین و ۲۸۵۰ کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود. پرندگان در معرض نور مداوم قرار گرفته و دمای داخل قفس در ۳۲-۳۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود (۱۶). جوجه‌ها به مدت ۲ روز به صورت گروهی نگهداری شده و بعد در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند.

گیرنده‌های کورتیکوتروپین (Astressin-B یا Astressin-2) باعث کاهش مصرف مواد غذایی در موش صحرایی می‌شود (۲۲). همچنین، محققین بیان کردند که تزریق داخل بطنی مغزی Astressin-2-B موجب کاهش مصرف مواد غذایی در پرندگان شد (۵). به تازگی، حیدرزاده و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند تزریق درون بطنی مغزی Astressin-B بر هیپوفیزی ناشی از نسفاتین-۱<sup>۱</sup> در مرغ گوشتی تأثیر می‌گذارد (۷). علی‌رغم مطالعات انجام شده تاکنون پژوهشی در خصوص اثر متقابل این دو سیستم در تنظیم مرکزی اشتها در پرندگان صورت نگرفته است. شناسایی این مسیرها در بهبود ژنتیک و تغذیه طیور و افزایش راندمان و بهره‌وری پرندگان دارای اهمیت است. از طرفی مشخص شده است که وضعیت تغذیه‌ای (سیر یا گرسنه بودن حیوان) نقش مهمی در تعیین اشتها بازی می‌کند (۱۵). جوجه‌های گوشتی امروزی به پر خوری و سرعت رشد بالا معروف هستند (۹). پژوهش حاضر به منظور مشخص کردن نقش گیرنده‌های کورتیکوتروپینی بر مصرف غذای ناشی از آگونیست گیرنده‌های M<sub>3</sub> و M<sub>4</sub> ملانوکورتینی در جوجه‌های گوشتی انجام شد.

جدول ۱- نحوه انجام تزریقات در مرحله اول

گروه	کنترل
گروه ۱	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۲	MTII (آگونیست گیرنده‌های MC3/MC4 ۲/۴۵ پیکومول)
گروه ۳	MTII (آگونیست گیرنده‌های MC3/MC4 ۴/۹ پیکومول) MTII (آگونیست گیرنده‌های MC3/MC4 ۹/۸ پیکومول)

جدول ۲- نحوه انجام تزریقات در مرحله دوم

گروه آزمایشی	تزریق
کنترل	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۱	MTII (۹/۸ پیکومول)
گروه ۲	astressin-B (۳۰ میکروگرم)
گروه ۳	astressin-B + MTII

جدول ۳- نحوه انجام تزریقات در مرحله سوم

گروه آزمایشی	تزریق
کنترل	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪
گروه ۱	MTII (۹/۸ پیکومول)
گروه ۲	astressin-2B (۳۰ میکروگرم)
گروه ۳	astressin-2B + MTII

بطن جانبی بود مورد آنالیز قرار گرفت. زیرا رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد در نرمال سالین ۰/۸۵ درصد به عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده شد و دیگر داروهای مد نظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند. مقادیر داروهای تزریقی با استفاده از مطالعات قبلی انتخاب شدند (۲۴، ۱۱، ۱۵، ۷). سپس مقدار غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین مصرف غذا به عنوان درصدی از وزن بدن بیان شد تا تأثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان مصرف غذا به حداقل برسد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل از هر مرحله و برای هر دوره زمانی توسط آنالیز واریانس دو طرفه بر پایه اندازه‌گیری‌های تکراری مورد تجزیه

تزریق درون بطنی مغزی در پنج روزگی جوجه انجام شد. جهت تزریق بطنی مغزی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله اکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته می‌شود و سطح مجسمه موازی با سطح میز کار است. یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه بطن راست قرار می‌گرفت. با استفاده از سرنگ هاملتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق شد. سر سوزن تنها به اندازه چهار میلی‌متر در پوست و مجسمه فرو می‌رود (۳). این پروسه در جوجه‌ها تنش‌زا نمی‌باشد (۱۸).

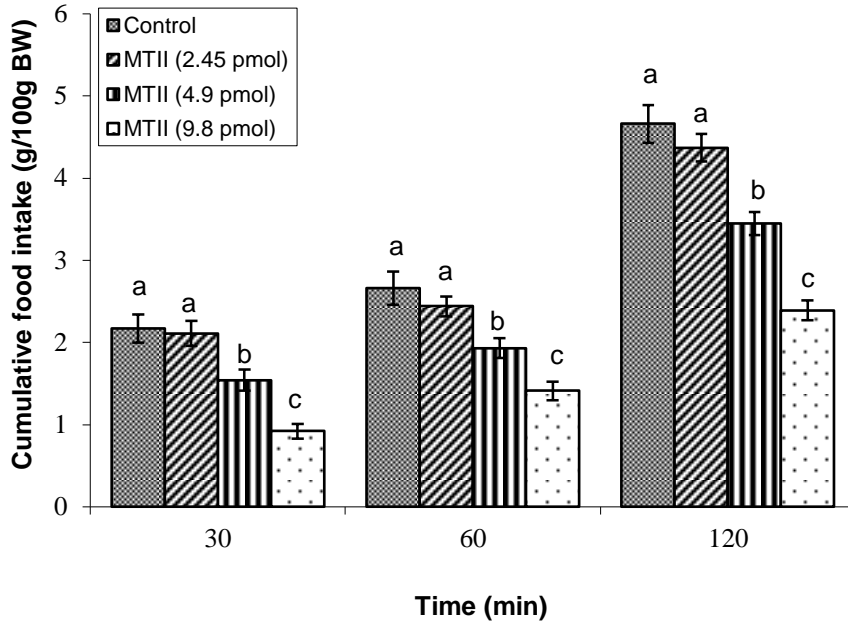
در پایان آزمایش جوجه‌ها با اتر کشته و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت و تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در

۴/۹ و ۹/۸ نانوگرم)، به‌طور معنی‌داری موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی شد ( $p \leq 0.05$ ). همچنین تفاوت معنی‌داری بین سطوح ۲/۴۵ و ۴/۹ نانوگرم دیده نشد ( $p > 0.05$ ).

و تحلیل قرار گرفته و برای بررسی سطح معنی‌داری از تست بونفرونی استفاده شد.

### نتایج و بحث

همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، تزریق سطوح مختلف MTII (آگونیست گیرنده‌های  $MC_3/MC_4$  (۲/۴۵،

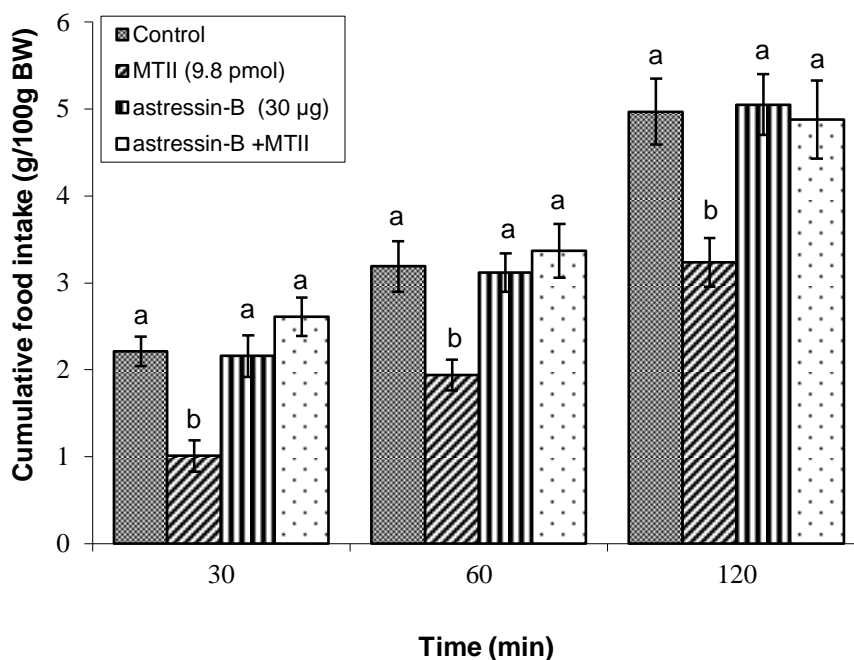


شکل ۱- اثر تزریق MTII آگونیست گیرنده‌های  $MC_3/MC_4$  (۲/۴۵، ۴/۹ و ۹/۸ نانوگرم) بر مصرف غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. حروف نامشابه (a, b, c) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است ( $p \leq 0.05$ ).

Figure 1. Effects of intracerebroventricular injection MTII ( $MC_3/MC_4$  receptors agonist; 2.45, 4.9 and 9.8 ngr) on cumulative food intake in neonatal meat-type chicks. Different letters (a, b and c) indicate significant differences between treatments at each time ( $P \leq 0.05$ ).

پیکومول) + *astressin-B* اثری بر هیپوفازی ناشی از MTII نداشت ( $p > 0.05$ ). احتمالاً اثرات MTII از طریق مسیر عصبی *astressin-B* میانجی‌گری نمی‌شود.

با توجه به شکل ۲، تزریق MTII (۹/۸ پیکومول) به‌طور معنی‌داری موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی شد ( $p \leq 0.05$ ). تزریق درون بطنی مغزی MTII (۹/۸

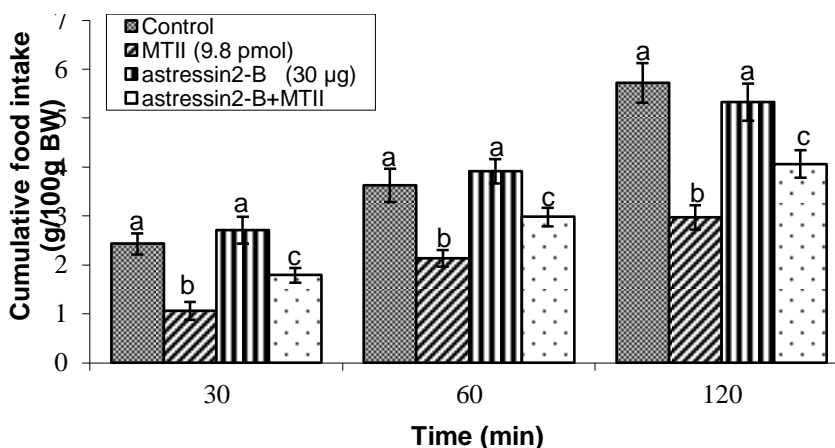


شکل ۲- اثر تزریق سالیین، MTII (۹/۸ پیکومول)، astressin-B (آنتاگونیست گیرنده‌های CRF1/۳۰ میکروگرم) و MTII + astressin-B بر مصرف غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. حروف نامشابه (a و b، c) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است ( $p \leq 0.05$ ).

Figure 2. Effects of intracerebroventricular injection of control solution (PBS), MTII (9.8 pmol), astressin-B (CRF1/CRF2 receptors antagonist; 30 µg) and MTII+ astressin-B on cumulative food intake in neonatal meat-type chicks. Different letters (a and b) indicate significant differences between treatments at each time ( $P \leq 0.05$ ).

در شکل ۳، تزریق MTII (۹/۸ پیکومول) به‌طور معنی‌داری موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی شد ( $p \leq 0.05$ ). از طرفی تزریق درون بطنی مغزی MTII (۹/۸ پیکومول) + astressin-2B موجب مهار هیپوفازای ناشی از

شکل ۳- اثر تزریق سالیین، MTII (۹/۸ پیکومول)، astressin-2B (آنتاگونیست گیرنده‌های CRF2/۳۰ میکروگرم) و MTII + astressin-2B بر مصرف غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. حروف نامشابه (a و b، c) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است ( $p \leq 0.05$ ).



شکل ۳- اثر تزریق سالیین، MTII (۹/۸ پیکومول)، astressin-2B (آنتاگونیست گیرنده‌های CRF2/۳۰ میکروگرم) و MTII + astressin-2B بر مصرف غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. حروف نامشابه (a و b، c) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف در هر زمان است ( $p \leq 0.05$ ).

Figure 3. Effects of intracerebroventricular injection of control solution (PBS), MTII (9.8 pmol), astressin-2B (CRF1/CRF2 receptors antagonist; 30 µg) and MTII+ astressin-2B on cumulative food intake in neonatal meat-type chicks. Different letters (a, b and c) indicate significant differences between treatments at each time ( $P \leq 0.05$ ).

پیشین در جوندگان (۲۳) و پرندگان بود (۲۰). هر دو گیرنده MC4R و MC3R در مغز موش بیان می‌شوند، ولی احتمال

با توجه به نتایج به‌دست آمده، کاهش وابسته به دوز بر مصرف غذا بعد از MTII دیده شد که همسو با پژوهش‌های

مشخص شده است که تزریق داخل مغزی آگونیست ملانوکورتین موجب بروز بی‌اشتهایی و افزایش غلظت کورتیکواسترون به صورت وابسته به دوز می‌شود. هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین اولین عامل تنظیم کننده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه می‌باشد. رونویسی و بیان ژن هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین در هسته پاراونتریکلار و غلظت کورتیکواسترون توسط آگونیست ملانو کورتین (MTII) افزایش می‌یابد که نشان دهنده نقش سیستم ملانوکورتینی در تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه می‌باشد (۱۳). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نیز نشان دهنده اثر متقابل سیستم ملانوکورتینی و کورتیکوتروپین در تنظیم مرکزی جوجه‌های گوستی بود.

اثرات هیپوفازیک نورون‌های ملانوکورتین ممکن است از طریق اثر POMC<sup>1</sup> بر NMDA<sup>1</sup> انجام شود که جزیی از اثرات سیستم ملانوکورتینی بر تنظیم انرژی به آزاد شدن POMC از هیپوتالاموس مرتبط است (۱۴). همچنین مشخص است که POMC و گیرنده‌های MC<sub>4</sub>R و MC<sub>3</sub>R در ARC و NTS پراکنش دارد که با NPY و AgRP بیان می‌شود (۸). در حقیقت نورون‌های POMC و AgRP در کنار همدیگر در نزدیکی گیرنده‌های MC<sub>4</sub>R و MC<sub>3</sub>R در ARC بیان می‌شوند. این نورون‌ها با مسیرهای نورونی دیگری مثل گلوتامات تقابل عمل دارند که موجب اثر بر آزاد شدن نوروترانسمیترهایی می‌شوند که در تنظیم اشتها، سوخت و ساز و متابولیسم ایفای نقش دارند. علی‌رغم اینکه مکانیسم دقیق سلولی مؤثر در عمل سیستم ملانوکورتینی مغز مشخص نیست، اما پیشنهاداتی در مسیرهای احتمالی داده شده است. به‌عنوان مثال، محققین بیان کرده‌اند که فعال شدن پیش سیناپسی گیرنده‌های Gαs MC<sub>4</sub>R از طریق پایانه‌های cAMP/PKA انجام می‌شود (۲۳) که از طریق پایانه‌های آوران واگ بواسطه MTII موجب کاهش مصرف غذا در موش می‌شود (۱۰). همچنین گزارش شده است که کاهش اشتها ناشی از MTII به‌وسیله مهارکننده پروتیین کیناز A مهار می‌شود (۲۳)، درحالی‌که رها شدن گلوتامات نیازمند فسفریلاسیون سیناپسین (۱۵) در انتهای آوران واگ است (۲۳). فعال شدن سیناپسین (۱۵) یکی از مولکول‌های اصلی محرک در آزاد شدن نوروترانسمیتر است (۱۰). بنابراین آزاد شدن گلوتامات به واسطه سیناپسین (۱۵) برای هیپوفازی ناشی از MTII در موش ضروری است. بنابراین بلوک گیرنده‌های NMDA موجب تقلیل اثرات هیپوفازیک ناشی از MTII می‌شود. فسفریلاسیون سیناپسین وابسته به گیرنده NMDA در پایانه‌های آوران واگ مکانیسمی است که به‌واسطه فعال شدن گیرنده‌های NMDA در طی هیپوفازی ناشی از MTII رخ می‌دهد (۶).

نتایج نشان دهنده این بود که هیپوفازی ناشی از سیستم ملانوکورتینی از طریق گیرنده‌های CRF<sub>2</sub> کورتیکوتروپینی در جوجه‌های گوستی میانجی‌گری می‌شود. نتایج به دست آمده از این پژوهش می‌تواند پایه‌ای بر مطالعات بعدی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌های گوستی باشد. براساس پژوهش‌های انجام شده برای روشن شدن مکانیسم

داده می‌شود که MC<sub>4</sub>R تنها گیرنده ملانوکورتینی مغز پرندگان باشد (۱۴). تزریق داخل بطنی مغزی MTII (۹/۸ پیکومول) + astressin-B اثری بر هیپوفازی ناشی از MTII نداشت. تزریق داخل بطنی مغزی MTII (۹/۸ پیکومول) + astressin-2B موجب مهار هیپوفازی ناشی از MTII شد. بانگو و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثر مرکزی انسولین در کاهش اشتها جوجه‌ها از طریق نورون‌های ملانوکورتینی مورد بررسی قرار دادند و نقش واسطه‌گری نورون‌های ملانوکورتینی را در کاهش اشتها ایجاد شده توسط انسولین گزارش کردند که به دلیل تحریک گیرنده‌های MC<sub>4</sub> بوده است، به طوری که با تجویز ICV آنتاگونیست انتخابی MC<sub>4</sub>R (HS014) و آنتاگونیست غیرانتخابی MC<sub>3</sub>R و MC<sub>4</sub>R (SHU9119) این عمل انسولین متوقف شده است. این پژوهش تشابه زیادی با پژوهش‌های موجود دارد که نقش واسطه‌گری سیستم ملانوکورتینی در تنظیم اشتها ناشی از اثر مرکزی سروتونین را بررسی کرده است (۲). لام و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند αMSH به‌عنوان لیگاند از نورون‌های POMC بر روی گیرنده‌های MC<sub>4</sub> عمل کرده و موجب کاهش مصرف غذا و از طرف دیگر AgRP موجب مهار αMSH می‌شود (۱۲). همچنین تزریق AgRP مصرف غذا را در جوجه‌های تخم‌گذار افزایش داده است، ولی در جوجه‌های گوستی تغییری مشاهده نشده است (۲۴). در زمینه اثر سیستم ملانوکورتین بر مصرف آب تحقیقات بسیار کمی موجود است، در یک پژوهش تزریق ICV داروی MTII که آگونیست MC<sub>3</sub>R و MC<sub>4</sub>R می‌باشد در دوزهای بالاتر از ۵۰ نانوگرم موجب کاهش معنی‌دار مصرف آب در موش‌های صحرایی شده است (۱۱).

هورمون آدرنوکورتیکوتروپین و فرم‌های مختلف هورمون تحریک کننده ملانوسیتی از مولکول POMC در غده هیپوفیز تشکیل می‌شوند که تحت عنوان ملانوکورتین شناخته می‌شود (۲۳). اثر α-MSH و پیش‌ساز آن POMC بر مصرف خوراک به خوبی مشخص شده است (۴). α-MSH مهم‌ترین لیگاند برای گیرنده‌های MC<sub>4</sub>R و MC<sub>3</sub>R در مغز است. همچنین AgRP آنتاگونیست اصلی گیرنده‌های MC<sub>3</sub>R و MC<sub>4</sub>R است. AgRP اغلب به‌همراه NPY بیان می‌شود، درحالی‌که تزریق هم‌زمان آنها موجب مهار اثرات α-MSH می‌شود (۱). گزارش شده است که اثرات سیستم ملانوکورتینی مغز تحت تاثیر سایر سیستم‌های عصبی می‌باشد. تحریک سیستم ملانوکورتینی بواسطه هورمون‌های مختلفی مثل گرلین، انسولین، لپتین، گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون‌های تیروئیدی میانجی‌گری می‌شود. بنابراین ممکن است اثر متقابل نورواندوکرینی بین هورمون‌های اشاره شده و ملانوکورتین مغزی وجود داشته باشد که وظیفه تعادل مصرف غذا و سوخت و ساز را بر عهده دارند. بنابراین مطالعاتی نیاز بود تا مسیرهای درگیر در تنظیم اثرات سایر مسیرهای سیگنالینگ بر آزادسازی ملانوکورتین مشخص شود. علی‌رغم این‌که مسیرهای سیگنالینگ در تنظیم مصرف غذا در پستاندارن انجام شده است (۲۳).

با توجه به اختلافات موجود بین پرندگان و پستانداران، نقش این سیستم به‌طور کامل در پرندگان مشخص گردد.

دقیق اثرات سیستم ملانوکورتینی و سایر سیستم‌ها در تنظیم مرکزی مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی پیشنهاد می‌شود ارتباط سایر سیستم‌های عصبی نیز مورد بررسی قرار گیرند تا

### منابع

1. Atsuchi, K., A. Asakawa, M. Ushikai, K. Ataka, M. Tsai and K. Koyama. 2010. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*, 21(15): 1008-1011.
2. Bungo, T., K. Yahata, T. Izumi, K.I. Dodo, K. Yanagita and J.I. Shiraiishi. 2008. Centrally administered tryptophan suppresses food intake in free fed chicks through the serotonergic system. *The Journal of Poultry Science*, 45(3): 215-219.
3. Davis, J.L., D.T. Masuoka, L.K. Gerbrandt and A. Cherkin. 1979. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *Physiology & Behavior*, 22(4): 693-695.
4. Dong, J., H. Xu, P.F. Wang, G.J. Cai, H.F. Song and C.C. Wang. 2013. Nesfatin-1 stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in STZ-induced type 2 diabetic mice. *PLoS One*, 8(12): e83397.
5. Furuse, M., M. Matsumoto, N. Saito, K. Sugahara and S. Hasegawa. 1997. The central corticotropin-releasing factor and glucagon-like peptide-1 in food intake of the neonatal chick. *European Journal of Pharmacology*, 339(2-3): 211-213.
6. Guo, F.F., L. Xu, S.I. Gao, X. Sun, Z. Li and Y. Gong. 2015. The effects of nesfatin-1 in the paraventricular nucleus on gastric motility and its potential regulation by the lateral hypothalamic area in rats. *Journal of Neurochemistry*, 132(3): 266-275.
7. Heidarzadeh, H., M. Zendehtdel, V. Babapour and H. Gilanpour. 2018. The effect of nesfatin-1 on food intake in neonatal chicks: role of CRF 1/CRF2 and H1/H3 receptors. *Veterinary Research Communications*, 42(1): 39-47.
8. Iwasaki, Y., H. Nakabayashi, M. Kakei, H. Shimizu, M. Mori and T. Yada. 2009. Nesfatin-1 evokes Ca<sup>2+</sup> signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca<sup>2+</sup> influx through N-type channels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 390(3): 958-962.
9. Khazari, B., M. Rezaei and M. Kazemifard. 2019. The effect of different sources of insoluble fiber on performance, nutrient digestibility and blood parameters in broiler chicks. *Rap*, 10(24): 1-9
10. Kohno, D., M. Nakata, Y. Maejima, H. Shimizu, U. Sedbazar and N. Yoshida. 2007. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*, 149(3): 1295-1301.
11. Kumar, K.G., G.M. Sutton, J.Z. Dong, P. Roubert, P. Plas and H.A. Halem. 2009. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. *Peptides*, 30(10): 1892-1900.
12. Lam, D.D., M.J. Przydzial, S.H. Ridley, G.S. Yeo, J.J. Rochford and S.O'Rahilly. 2007. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology*, 149(3): 1323-1328.
13. Lu, X.Y., G.S. Barsh, H. Akil and S.J. Watson. 2003. Interaction between  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and corticotropin-releasing hormone in the regulation of feeding and hypothalamo-pituitary-adrenal responses. *Journal of Neuroscience*, 23(21): 7863-7872.
14. Mortazavi, S., R. Gonzalez, R. Ceddia and S. Unniappan. 2015. Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 3: 22.
15. Novoseletsky, N., A. Nussinovitch and M. Friedman-Einat. 2011. Attenuation of food intake in chicks by an inverse agonist of cannabinoid receptor 1 administered by either injection or ingestion in hydrocolloid carriers. *General and Comparative Endocrinology*, 70 (3): 522-527.
16. Olanrewaju, H., J. Thaxton, W. Dozier, J. Purswell, W. Roush and S. Branton. 2006. A review of lighting programs for broiler production. *International Journal of Poultry Science*, 5(4): 301-308.
17. Richard, D., Q. Lin and E. Timofeeva. 2002. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *European Journal of Pharmacology*, 440(2-3): 189-197.
18. Saito, E.S., H. Kaiya, T. Tachibana, S. Tomonaga, D.M. Denbow and K. Kangawa. 2005. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regulatory Peptides*, 125(1-3): 201-208.
19. Samadian F, M.J. Eskandari and M.R. Bahreini Behzadi. 2019. Preference of broiler chickens for feed color. *Rap*, 10(25): 1-7.
20. Shousha, S., D. Kirat and T. Naso. 2015. Effect of central and peripheral nesfatin-1 on food intake in Japanese quail. *AASCIT Journal of Biology*, 1(1): 1-9.

21. Silberman, Y. and D.G. Winder. 2013. Corticotropin releasing factor and catecholamines enhance glutamatergic neurotransmission in the lateral subdivision of the central amygdala. *Neuropharmacology*, 70: 316-23.
22. Stengel, A., M. Goebel, L. Wang, J. Rivier, P. Kobelt and H. Mönnikes. 2009. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*, 150(11): 4911-4919.
23. Stengel, A. and Y. Tache. 2013. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in the regulation of food intake. *Current Pharmaceutical Design*, 19(39): 6955-6959.
24. Tachibana, T., K. Sugahara, A. Ohgushi, R. Ando and S.I. Kawakami, T. Yoshimatsu ., et al. 2001. Intracerebroventricular injection of agouti-related protein attenuates the anorexigenic effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in neonatal chicks. *Neuroscience Letters*, 305(2): 131-134.
25. Yamada, H. and A.W. Bruijnzeel. 2011. Stimulation of  $\alpha$ 2-adrenergic receptors in the central nucleus of the amygdala attenuates stress-induced reinstatement of nicotine seeking in rats. *Neuropharmacology*, 60(2-3): 303-11.

## Evaluating the Role of Corticotropin Receptors on Feed Intake Using Melanocortin Receptor Agonists in Neonatal Broilers

Fariba Ahmadi Dashtiani<sup>1</sup>, Morteza Zendehtdel<sup>2</sup>, Vahab Babapour<sup>3</sup> and Negar Panahi<sup>1</sup>

- 1- Department of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran  
2- Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran (Corresponding author: zendedel@ut.ac.ir)  
3- Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran  
4- Assistant Professor, Department of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: December 9, 2019

Accepted: September 19, 2020

### Abstract

Evidence from animal studies suggests corticotrophin and melanocortin systems have regulatory role in feeding system in avian, but there is no evidence for their interaction. In this survey three experiments designed to investigate the role of corticotrophin receptors on food intake using melanocortin receptors agonist M3 and M4 in neonatal chicken (each experiment includes 4 groups and 11 birds in each group). In experiment 1, chickens were intracerebroventricularly (ICV) injected with control solution, MTII (MC<sub>3</sub>/MC<sub>4</sub> receptors agonist; 2.45, 4.8 and 9.8 pmol). In experiment 2, control solution, MTII (9.8 pmol), astressin-B (CRF<sub>1</sub>/CRF<sub>2</sub> receptors antagonist; 30 µg), and MTII + astressin-B were injected. In experiment 3, control solution, MTII (9.8 pmol), astressin-2B (CRF<sub>2</sub> receptors antagonist; 30 µg), and MTII + astressin-2B were injected. Then, cumulative feed intake was recorded until 120 min after injection. According to the results, dose dependent hypophagia observed after ICV injection of the MTII (p<0.05). ICV injection of MTII (9.8 pmol) + astressin-B had no effect on the hypophagic effect of the MTII (p> 0.05). ICV injection of MTII (9.8 pmol) + astressin-2B significantly diminished MTII-induced hypophagia (p<0.05). These results suggest that inducing hypophagia by melanocortin mediates via corticotropin CRF<sub>2</sub> receptors in broiler chicken.

**Keywords:** Broiler chicken, Corticotropin Food intake, Melanocortin