Physiology and Pharmacology, 18 (4), 397-405

Winter 2015 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Intrahypothalamic paraventricular nucleus-microinjected SKF 38393, D1 receptor agonist, reduces food intake in 24 hours food-deprived rats

Zahra Mir Mohammad Sadeghi[1], Afsaneh Eliassi[2,3*], Abbas Haghparast[4]

1. Dept. of physiology, Intenational Branch of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dept. of Physiology, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 3 Sept 2014 **Accepted: 10 Jan 2015**

Abstract

Introduction: Dopamine plays an important role in the central nervous system for modulating food intake. Dopamine receptors are distributed within the hypothalamus, and expression of D1 receptors is significant in hypothalamic paraventricular nucleus (PVN). Therefore, the aim of this study was to find if PVN-microinjected SKF38393, D1 receptor agonist, may modulate food intake.

Methods: Guide cannula directed to the PVN were implanted in male Wistar rats (220-250 g). Stereotaxic coordinates were: lateral: +0.4 mm from midline; dorsoventral: 7 mm from skull surface; anteroposterior: -1.8 mm from the bregma. Intra-PVN microinjections of SKF38393, SCH23390 (D1 receptor antagonist) and saline were performed after a 5-7 day recovery period. Hourly over a 3 hours period, the weight of food pellets was measured. Assessment of spontaneous activity in rat was performed in standard activity chambers interfaced with a Digiscan animal. Feeding trials were done normally from Saturday to Wednesday between 9:00 am and 12:00 on rats which were deprived of food for 24 hours. All drugs were administered in 0.9% saline.

Results: Intraparaventricular injections of SKF38393 (0.06, 0.01 µg) decreased food intake in a dose-dependent manner. The PVN injection of SCH23390, D1 receptor antagonist, did not affect food intake decreased by PVN-microinjected SKF38393 (0.01 µg). Analysis of the physical activity revealed that PVN microinjection of SKF38393 (0.01 µg) did not affect locomotor activity.

Conclusion: Our results showed that PVN-microinjected SKF38393 decreases food intake. This suppressive effect is probably not mediated through D1 receptors.

Key words: SKF38393, SCH23390, PVN, Food intake, D1 dopaminergic receptors

* Corresponding author e-mail: af.eliassi@sbmu.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۸ (٤)، ۳۹۷ – ٤٠٥
زمستان ۱۳۹۳

فیزیولوژی و فارماکولوژی

تزریق SKF38393، آگونیست گیرنده D1 ، بداخل هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس سبب کاهش دریافت غذا در موش‌های ۲۴ ساعت محروم از غذا می‌گردد

زهرا میرمحمدصادقی[۱]، افسانه الیاسی[۲،۳*]، عباس حق پرست[۴]
۱. شعبه بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۳. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۴. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دریافت: ۱۲ شهریور ۹۳ پذیرش: ۲۰ دی ۹۳

چکیده

مقدمه: دوپامین در سیستم اعصاب مرکزی نقش مهمی بر تعادل دریافت غذا دارد. از طرفی، گیرنده‌های دوپامین در هیپوتالاموس توزیع شده و بیان گیرنده D1 دوپامین در هسته پاراونتریکولار (PVN) هیپوتالاموس قابل توجه است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر آن بود که آیا تزریق آگونیست گیرنده D1 دوپامین، SKF3833، به داخل PVN ممکن است در کنترل دریافت غذا دخالت داشته باشد.

روش ها: کانول‌ها بداخل PVN در موش های صحرایی نر نژاد ویستار (وزن ۲۵۰–۲۲۰ گرم) کاشته می‌شدند. مختصات استرئوتاکس شامل لترال (L): ۰/۴+ میلی متر از خط وسط، دورسوونترال (DV): ۷ میلی‌متر از سطح جمجمه و آنتروپوستریور (AP): ۱/۸– میلی‌متر از برگما بود. SKF38393 (آگونیست گیرنده D1)، SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1) و سالین ۵–۷ روز پس از جراحی به داخل PVN تزریق گردیدند. وزن غذا هر یک ساعت و در طی یک دوره ۳ ساعته اندازه‌گیری می‌گردید. اندازه‌گیری فعالیت خود به خود موش در اطاقک‌های استاندارد مربوط به فعالیت اندازه‌گیری می‌شد. آزمایشات از شنبه تا چهارشنبه بین ساعت ۱۲–۹ بر روی حیواناتی که ۲۴ ساعت محروم از غذا بودند انجام می‌گرفت. همه داروهای تجویزی در سالین ۰/۹٪ حل می‌شدند.

یافته ها: تزریق SKF38393 (۰/۰۶ و ۰/۰۱ میکروگرم) بداخل PVN، تغذیه را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. نتایج ما نشان داد تزریق SCH23390، آنتاگونیست گیرنده D1، بداخل PVN کاهش دریافت غذا ناشی از تزریق SKF38393 (۰/۰۱ میکرو گرم) بداخل PVN را تغییر نمی‌دهد. تجزیه و تحلیل نتایج فعالیت حرکتی نشان داد که تزریق SKF38393 (۰/۰۱ میکروگرم) بداخل PVN تاثیری بر فعالیت حرکتی نداشت.

نتیجه گیری: نتایج ما نشان داد که تزریق SKF38393 به داخل PVN، دریافت غذا را کاهش می‌دهد. این اثر مهاری احتمالاً از طریق گیرنده‌های D1 وساطت نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: SKF38393، SCH23390، PVN، دریافت غذا، گیرنده D1 دوپامینرژیک

مقدمه

با پیشرفت تکنولوژی و به دنبال کاهش فعالیتهای بدنی و نیز تمایل نسل جدید به نوع خاصی از گروههای غذایی که مجموعه این عوامل باعث افزایش وزن و بیماریهای وابسته به آن می‌شود، دستیابی به مکانیزم‌های دخیل در فرایند تغذیه کمک به یافتن راهکارهایی برای درمان بیماریهای وابسته به وزن می شود. عوامل متعددی شامل عوامل محیطی و مرکزی رفتار تغذیه‌ای را کنترل می‌کنند [۱۹، ۳۳]. در بین عوامل

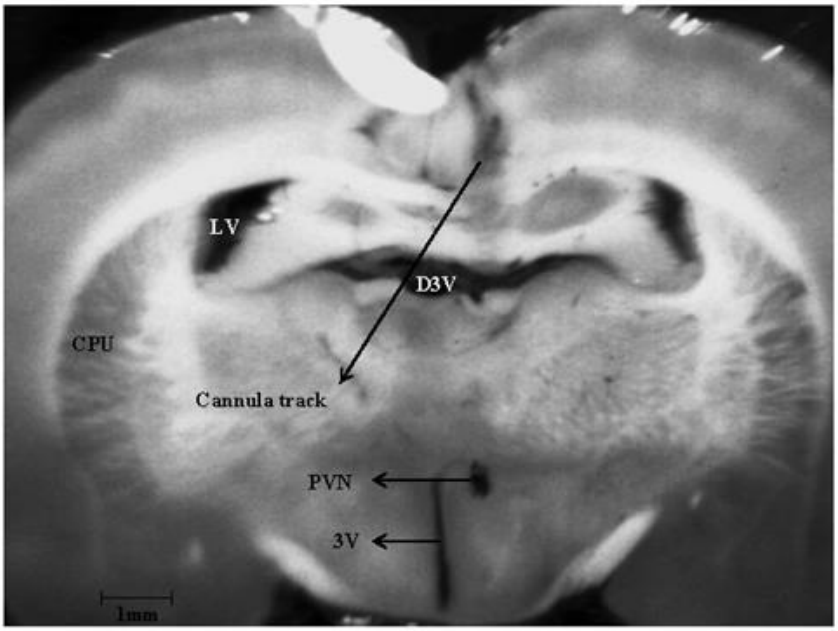
* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: af.eliassi@sbmu.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

مرکزی، نوروپپتیدها و نوروترانسمیترهای متعددی در کنترل تغذیه دخالت دارند که از جمله آن‌ها دوپامین حائز اهمیت است [۳]. یک رابطه خطی معکوس بین در دسترس بودن گیرنده دوپامینی و شاخص توده بدن وجود دارد، به طوریکه در سی تی اسکن افراد چاق، کاهش گیرنده‌های دوپامینی مغز در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است [۲۵]. دوپامین اعمال خود را از طریق گیرنده‌های دوپامینی شامل D1, D2, D3, D4, D5 اعمال می کند [۱۸]. مطالعات نشان می‌دهندکه بکار بردن آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی نقش تعدیل‌کننده در تغذیه دارند [۲۴،۵]. در بین اگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی، SKF38393 آگونیست گیرنده D1 بوده [۲] و حذف ژنتیکی این گیرنده سبب حذف توانایی انتخابی آگونیست آن می‌شود [۴]. مطالعات چندی اثر SKF38393 را در فرایند تغذیه نشان می‌دهند. برای مثال، بکارگیری محیطی SKF38393 باعث کاهش مصرف غذا گشته [۷]، در حالیکه تزریق داخل بطنی (ICV)[1] آن سبب پاسخ‌های تقویتی در موشهای محروم از غذا می‌گردد [۱]. علی‌رغم مطالعاتی که در خصوص SKF38393 بر روی تغذیه وجود دارد مکان اثر آن در مغز مشخص نمی‌باشد. مطالعات ژنتیکی و مولکولی اهمیت هیپوتالاموس را در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای و متابولیسم تایید نموده و نشان می‌دهند هیپوتالاموس مکان اصلی برای عمل فاکتورها و هورمون‌های موجود در گردش خون جهت تنظیم فرایند تغذیه می‌باشد [۲۳،۳۱]. هیپوتالاموس حاوی هسته‌های قوسی (ARC)[2]، پاراونتریکولار (PVN)[3]، ونترومدیال (VMN)[4]، دورسومدیال (DMN)[5] و لترال (LH)[6] بوده که مسیرهای نورونی بین این هسته‌ها در یک شبکه پیچیده محتوی مدارهای ارکسینرژیک و آنورکسینرژیک سازماندهی شده‌اند و بر دریافت غذا و مصرف انرژی تاثیر گذار می‌باشند. در بین این هسته‌ها، PVN دارای اهمیت ویژه‌ای بوده و مکان هماهنگ سازی رفتارهای تغذیه‌ای در هیپوتالاموس است [۱۲]. با توجه به اینکه مطالعات حاصل از روش ایمونوهیستوشیمی حضور گیرنده D1 را در PVN نشان میدهد [۶] این احتمال وجود دارد که یکی از مکان‌های اثر SKF38393، اگونیست گیرنده D1، جهت اثر بر روی دریافت غذا در PVN باشد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر تزریق SKF38393 بداخل هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس بر دریافت غذا در موشهای صحرایی ۲۴ ساعت محروم از غذا بود.

مواد و روش ها

جهت انجام آزمایشات از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت ۲ ± ۲۲ درجه سانتی گراد نگه‌داری می‌شدند. حیوانات به آب و غذا دسترسی داشتند. در این مطالعه از داروهای SKF38393 (شرکت Sigma)، SCH23390 (شرکت Sigma)، کتامین (شرکت Rotex)، و زایلازین (شرکت Alfasen) استفاده شد. پس از تزریق مخلوط کتامین و زایلازین به داخل صفاق و اطمینان از القای کامل بیهوشی، حیوان در دستگاه استرئوتاکس قرار داده می‌شد و بر اساس اطلس پاکسینوس [۲۰] کانول (gauge ۲۳) با مختصات لترال (L): ۰/۴ میلی متر از خط وسط، دورسوونترال (DV)[7] : ۷ میلی متر از سطح جمجمه و آنتروپوستریور (AP)[8] : ۱/۸- میلی متر از برگما کاشته می‌شد. در زمان تزریق، نوک سرنگ همیلتون به میزان ۱ میلی متر بیشتر از انتهای کانول وارد PVN می‌گردید. یک هفته پس از بهبودی حیوان از جراحی، داروها در حجم ۰/۳ میکرو لیتری توسط سرنگ همیلتون در طول ۳۰ ثانیه تزریق می‌گردید و نوک سوزن ۳۰ ثانیه بعد، از داخل هسته خارج می‌شد. بعد از انجام آزمایشات جهت تعیین مکان صحیح کانول و مکان تزریق، برش‌های ۱۰۰ میکرومتری از مغز تهیه و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار می‌گرفت. اطلاعاتی که در این مطالعه

1. Intra cerebro ventricular
2. arcuate nucleus of hypothalamus
3. praventricular nucleus
4. ventromedial nucleus
5. dorsomedial nucleus
6. lateral hypothalamus area
7. dorsoventral
8. antroposterior



شکل ۱- کانول گذاری داخل PVN. فتومیکروگراف مقطع عرضی نشان دهنده مکان تزریق داخل PVN است.
D3V, dorsal third ventricle, LV, lateral ventricle, PVN, paraventricular hypothalamic nucleus, 3V, Third Ventricle.

گزارش شده است از حیواناتی است که کانول در مکان صحیح خود قرار گرفته است. شکل ۱ فوتومیکروگراف مقطع عرضی از تزریق داخل PVN را نشان می‌دهد.

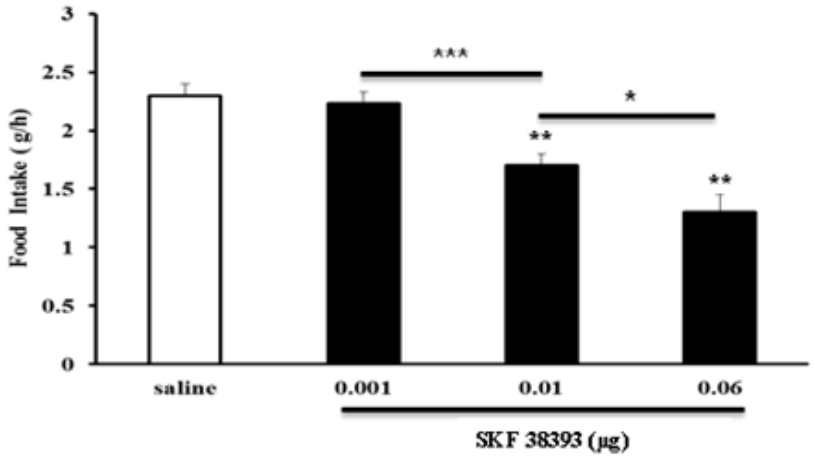
گروه‌هایی که تحت آزمایش قرار می‌گرفتند به ترتیب نرمال سالین، SKF38393 در مقادیر ۰/۰۰۱، ۰/۰۱، ۰/۰۶ میکروگرم حل شده در ۰/۳ میکرولیتر نرمال سالین، SKF38393 در حضور SCH23390 با غلظت ۰/۰۱ میکروگرم (غلظت بی اثر) دریافت نمودند. غلظت SCH23390 بر اساس منحنی دوز-پاسخ در مطالعه دیگری بدست آمده است (اطلاعات در حال آماده شدن جهت مقاله می‌باشد). جهت انجام آزمایش، حیوان به مدت ۲۴ ساعت قبل از تزریق دارو از غذا محروم اما به آب کافی دسترسی داشت. در روز آزمایش، یک ساعت حیوان در آزمایشگاه قرار داده می‌شد و راس ساعت ۹ صبح تزریق انجام و پس از طی یک ساعت حیوان از قفسی به قفس دیگری منتقل، و میزان غذای باقی مانده در قفس اندازه گرفته می‌شد. این عمل برای ۳ ساعت متوالی تکرار می‌شد. جهت اندازه‌گیری غذای حیوان از ترازو با حساسیت ۰/۱ mg استفاده می‌شد.

جهت اندازه گیری فعالیت حرکتی حیوان از سیستم اتوویژن استفاده گردید. جهت بررسی حرکت، پس از تزریق دوز موثر SKF38393، حیوان در اتاقک اتوویژن قرار گرفته می شد و فعالیت خود به خود برای مدت زمان ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار می‌گرفت. فعالیت حرکتی حیوان به صورت تعداد کل حرکت در طول ۳۰ دقیقه اندازه گیری می‌شد و به صورت cm/s گزارش گردید.

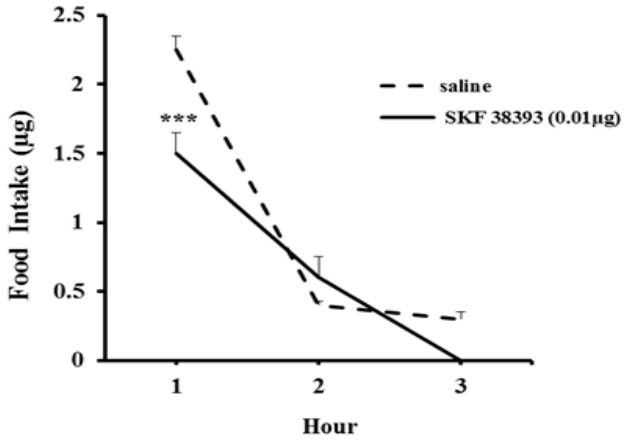
جهت رسم نمودارهای مورد نیاز از برنامه نرم افزار Excel و جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از برنامه SPSS 19 و ملاکهای آماری unpaired t-test و repeated measurement و در صورت معنی‌دار بودن نقاط از post test Tukey استفاده شد. داده‌ها به صورت Mean ±SEM نمایش داده شده و در همه آزمونها سطح معنی داری اختلاف P <۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. جهت آنالیز اطلاعات مربوط به اثر داروها (منحنی دوز- پاسخ) در ساعت اول از روش one way ANOVA، جهت بررسی سیر زمانی اثر دوز موثر دارو در سه ساعت از روش repeated measurement و در زمان مقایسه اثر گروه دریافت کننده دارو با گروه کنترل در ساعت اول از روش unpaired T-test استفاده شد.

یافته ها

جهت بررسی اثر تزریق SKF38393 بر روی میزان



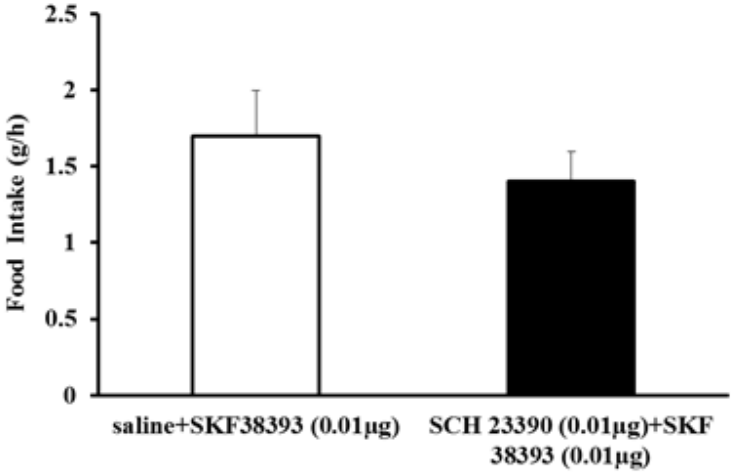
شکل ۲- میزان دریافت غذا در مدت یک ساعت پس از تزریق مقادیر مختلف SKF38393 ،آگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک ،به داخل PVN.
SKF38393 به طور وابسته به دوز نسبت به گروه سالین باعث کاهش میزان دریافت غذا گردید. هر ستون نمایانگرMean ± SEM در n = ۶ می‌باشد. داده‌ها توسط one way ANOVA آنالیز گردیدند.
*P < ۰/۰۵، **P < ۰/۰۱، ***P < ۰/ ۰۰۱. نسبت به گروه سالین و بین گروهی



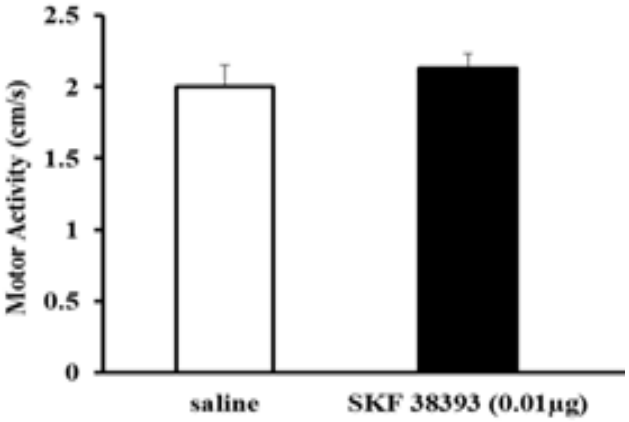
شکل ۳- منحنی سیر زمانی اثر تزریق دوز پایین SKF38393 ، آگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک، به داخل PVN بر روی میزان دریافت غذا در طی سه ساعت.
میزان دریافت غذا طی ساعت اول نسبت به گروه سالین کاهش معنی‌داری نشان داد. نقاط نمایانگر Mean ± SEM در n = ۶ می باشد. داده‌ها توسط repeated measurement آنالیز گردیده و جهت تعیین نقاط معنی دار از آزمون student t-test استفاده گردید.
***P <۰/۰۰۱ نسبت به گروه سالین.

دریافت غذا و نیز به دست آوردن منحنی دوز- پاسخ آن، مقادیر ۰/۰۰۱ ، ۰/۰۱ و ۰/۰۶ میکروگرم از دارو به داخل PVN تزریق گردید. همانطور که شکل ۲ نشان می‌دهد میزان دریافت غذا با دوز ۰/۰۰۱ میکروگرم SKF38393 (۲/۱ ±۰/۲ g/h) نسبت به گروه سالین (۲/۳ ± ۰/۱ g/h) تغییر معنی‌داری را نشان نداد، در حالیکه دوز ۰/۰۱ میکروگرم SKF38393 (۱/۷ ± ۰/۱ g/h) و دوز ۰/۰۶ میکروگرم SKF38393 (۱/۳ ± ۰/۱۵ g/h) با P <۰/۰۱ نسبت به گروه سالین (۲/۳ ± ۰/۱ g/h) معنی دار و سبب کاهش میزان دریافت غذا گردیده است. همچنین مقایسه بین گروهی نتایج نشان داد بین دوز ۰/۰۱ (۱/۷ ± ۰/۱ g/h) و ۰/۰۶ میکروگرم SKF38393 (۱/۳ ± ۰/۱۵ g/h) با P <۰/۰۵ و نسبت به دوز ۰/۰۰۱ میکروگرم (۲/۱ ± ۰/۲ g/h) با P <۰/۰۰۱ معنی دار و سبب کاهش میزان دریافت غذا گردیده است.

جهت بررسی سیر زمانی اثرکاهشیSKF38393 آگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک بر روی میزان دریافت غذا، دوز، ۰/۰۱ میکروگرم SKF38393 ، به داخل PVN تزریق گردید. میزان دریافت غذا طی ساعت اول (۱/۵ ± ۰/۱۵ g/h) با P< ۰/۰۰۱ نسبت به گروه سالین در همان ساعت (۲/۲۵ ±۰/۱ g/h) کاهش معنی‌داری یافت. در حالیکه دریافت



شکل ٤- میزان دریافت غذا در مدت یک ساعت پس از تزریق دوز موثر SKF38393، آگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک، در حضور SCH23390، آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک به داخلPVN .
SCH23390 (۰/۰۱ میکروگرم) تاثیری بر پاسخ SKF38393 (۰/۰۱ میکروگرم) در مقایسه با گروه کنترل نداشت. هر ستون نمایانگر Mean ± SEM در n = ۶ می‌باشد. اطلاعات بر اساس آزمون آماری student t-test آنالیز گردید.



شکل۵- اثرتزریق داخل PVN دوز موثر SKF38393، آگونیست گیرنده D1 دوپامینرژیک، بر روی فعالیت حرکتی. میزان حرکت طی ۳۰ دقیقه پس از تزریق ۰/۰۱ میکروگرم SKF38393 نسبت به گروه سالین تفاوت معنی داری نداشت. هر ستون نمایانگر Mean ± SEM در n = ۶ می‌باشد. اطلاعات بر اساس آزمون آماری student t-test آنالیز گردید.

غذا طی ساعت دوم (۱۵ g/h ۰/ ± ۰/ ۶) نسبت به گروه سالین در همان ساعت (۰/۰۳ g/h ± ۰/۴) و دریافت غذا طی ساعت سوم (۰ g/h ±۰) نسبت به گروه سالین ساعت سوم (۰/۰۵ g/h ± ۰/۳) تغییر معنی داری نداشت (شکل۳).

جهت بررسی آن که آیا اثر SKF38393 از طریق گیرنده D1 دوپامینی صورت گرفته است SCH23390، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D1، پنج دقیقه قبل از SKF38393 بداخل PVN تزریق گردید. همانطور که شکل۴ نشان می‌دهد. بدنبال تزریق ۰/۰۱ میکروگرم (دوز موثر) SKF38393، آگونیست گیرنده D1 در حضور تزریق دوز ۰/۰۱ میکروگرم (دوز بی‌اثر) SCH23390، آنتاگونیست گیرنده D1، میزان برداشت غذا در ساعت اول (۰/۲ g/h ±۱/۳) کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل (۰/۳ g/h ±۱/ ۷) نشان نداد. در این آزمایش، گروه کنترل گروهی بود که ۵ دقیقه بعد از دریافت سالین، میزان ۰/۰۱ میکروگرم SKF38393 به داخل PVN تزریق شد.

از آنجایی که سیستم دوپامین بر روی فعالیت حرکتی تاثیر گذار است جهت بررسی اثر SKF38393 بر روی حرکت، به یک گروه دوز موثر SKF38393، به میزان ۰/۰۱ میکروگرم و به گروه دیگر سالین بداخل PVN تزریق و میزان حرکت آنها به مدت ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شد. همانطور که شکل ۵ نشان می‌دهد میزان فعالیتهای حرکتی در گروه دریافت کننده

SKF38393 (۲/۱ ± ۰/۳ cm/s) بـــا گـــروه ســـالین (۲/۱ ±۰/۳cm/s) تفاوت معنی داری نداشت (P ≤۰/۱).

بحث

دوپامین یک نروترانسمیتر مهم در کنترل مرکزی رفتار تغذیه‌ای است [۱۳، ۲۱، ۲۶]. برخی شواهد حاکی از نقش سیستم دوپامینرزیک در تنظیم نورونی هیپوتالاموس در دریافت غذاست. برای مثال، مطالعات دارویی با استفاده از آگونیست و آنتاگونیستهای گیرنده‌های D1 و D2 نشان دادند که تعدیل فعالیت گیرنده دوپامین هیپوتالاموس می‌تواند دریافت غذا را تنظیم کنند [۲۲]. با این حال مکان عمل و مکانیسم نوروترانسمیتر دوپامینرژیک بر تنظیم هیپوتالاموسی دریافت غذا هنوز ناشناخته است. نتایج ما نشان داد تجویز SKF38393 (آگونیست گیرنده D1) به داخل PVN بصورت وابسته به دوز باعث کاهش قابل توجهی در دریافت غذا تا ۱ ساعت بعد از تزریق می‌شود. اهمیت PVN در تنظیم تعادل انرژی به خوبی اثبات شده است [۸، ۲۷]. تخریب PVN در جوندگان، تولید هایپرفاژی و چاقی می‌کند [۱۶]. در این خصوص نشان داده شده است بدنبال فعال شدن بیش از حد SIM1[1] که یک فاکتور رونویسی کلیدی برای رشد و تکامل PVN است، اختلال عملکرد و تخریب در PVN ایجاد شده و منجر به چاقی هایپرفاژیک همراه با اختلال در تنظیم گلوکز در انسان و جوندگان می‌شود[۳۰]. این داده‌ها نقش بالقوه برای PVN به عنوان یک مرکز سیری در دریافت غذا را نشان می دهند. در راستای این مطالعات، نتایج ما نشان دهنده مهار دریافت غذا توسط SKF38393 بود. جزییات مکانیزم‌های مولکولی و مسیرهای عصبی که PVN جهت تنظیم هومئواستاز انرژی استفاده می‌نماید بسیار پیچیده و ناشناخته است. برای تایید اختصاصی بودن اثر SKF38393 ابتدا اثر SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D1) به تنهایی روی رفتار تغذیه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. بر خلاف انتظار مشاهده شد تجویز SCH23390 بداخل PVN نیز سبب مهار برداشت غذا می‌گردد. احتمالاً این اثر از طریق مهار آزاد سازی دوپامین می‌باشد (اطلاعات نشان داده نشده است). نتایج پیشنهاد می‌کند که دوپامین PVN ممکن است در تقویت دریافت غذا احتمالا بواسطه به تاخیر انداختن سیری از طریق تحریک گیرنده‌های D1 داخل PVN نقش داشته باشد. در مطالعه حاضر اثر مهاری آگونیست D1 (SKF38393) پیشنهاد می‌کند که تاثیر SKF38393 بر دریافت غذا ممکن است از طریق مسیرهای عصبی غیر از سیستم دوپامینرژیک باشد، زیرا ما مشاهده کردیم که پیش درمانی SCH23390 تاثیری بر اثر مهاری SKF38393 بر دریافت غذا ندارد. شواهد نشان می‌دهد که SKF38393 برداشت سرتونین توسط نورون را مستقل از گیرنده های دوپامین کاهش می‌دهد. برای مثال نشان داده شده SKF38393 با گیرنده 5HT2C[2] سرتونرژیکی تعامل دارد [۱۴،۲۸]. به نحوی که SKF38393 ، فعالیت سیستم سروتونرژیکی مغز را بواسطه مهار بازجدب سروتونین توسط تغییرات نوروترانسمیتری در سیناپسهای هیپوتالاموس افزایش می دهد [۹،۳۴]، از طرفی، گیرنده سرتونینی 5HT2C به شدت در هیپوتالاموس بیان می‌شود [۳۲]. عملکرد آنورکتیکی گیرنده 5HT2C از طریق مطالعات بر روی موش‌هایی با حذف این گیرنده و فقدان عملکرد آن به اثبات رسیده است. این حیوانات هایپرفاژی مزمن را نشان داده و متعاقب آن چاقی شروع شده است [۱۷، ۲۹]. مکانیسم‌های بکار رفته توسط SKF38393 در داخل PVN جهت مهار دریافت غذا مشخص نیست. اما این احتمال وجود دارد که تغییر فعالیت سیستم سروتونرژیک هیپوتالاموس بعد از یک دوره محرومیت از غذا سبب تعدیل موقت سطح فعالیت واسطه‌های آنورکسینرژیک و یا ارکسینرژیک شود. در این راستا، مطالعات نشان داده‌اند که نورون‌های POMC هسته قوسی هیپوتالاموس گیرنده 5HT2C را بیان می‌نمایند [۱۰،۱۵] و سرتونین با اتصال به این گیرنده مستقیماً نورون‌های POMC را تحریک کرده و سبب تحریک ملانوکورتین می‌گردند [۱۱]. بنابراین، ممکن است SKF38393 با تأثیر بر روی گیرنده 5HT1C سبب افزایش سرتونین و سرتونین از طریق تاثیر بر روی 5HT2C سبب افزایش POMC (عامل سیری) گردد. مطالعات بیشتری جهت

1. Single minded 1

2. 5-hydroxy-tryptamine

تعیین دقیق مکانیزم لازم است. در نهایت ما اثر آگونیست گیرنده D1 بر روی فعالیت حرکتی را بررسی کردیم. برخی شواهد بیان می‌کنند که آگونیستهای D1 و D2 پس از تجویز داخل بطنی توانایی تحریک برخی از اعمال با کنترل مرکزی مانند اثر بر حرکت را دارند. نتایج ما نشان داد تزریق SKF38393 بداخل PVN در محدوده دوز بکار گرفته شده بر دریافت غذا، بی‌تاثیر بر فعالیت حرکتی است.

بطور خلاصه، مطالعه حاضر بیان می‌کند که تزریق SKF38393 بداخل PVN سبب کاهش دریافت غذا می‌گردد که احتمالاً این اثر از طریق مسیرهای عصبی غیر از سیستم دوپامینرژیک وساطت می‌شود. علاوه بر این مطالعات ما نشان داد که اثر مهاری تجویز SKF38393 به داخل PVN بر دریافت غذا بدون هیچ تأثیری بر فعالیت حرکتی رخ داده است.

سپاسگزاری

از همکاری گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و تمامی دوستان سپاسگزاری می‌کنم.

References

[1] Alberto CO, Trask RB, Quinlan ME, Hirasawa M, Bidirectional Dopaminergic Modulation of Excitatory Synaptic Transmission in Orexin Neurons. ***J Neurosci*** 26 (2006) 10043-50.

[2] Andersen PH, Jansen JA, Dopamine receptor agonists: selectivity and dopamine D1 receptor efficacy. ***Eur J Pharmacol*** 188 (1990) 335-347.

[3] Bello NT, Hajnal A, Dopamine and binge eating behaviors. ***Pharmacol Biochem Behav*** 97 (2010) 25-33.

[4] Bender M, Bender M, Drago J, Rivkees SA, D1 receptors mediate dopamine action in the fetal suprachiasmatic nuclei: studies of mice with targeted deletion of the D1 dopamine receptor gene. ***Brain Res Mol*** 49 (1997) 271-277.

[5] Cadet JL, Cadet JL, Jayanthi S, McCoy MT, Beauvais G, Cai NS, Dopamine D1 receptors, regulation of gene expression in the brain, and neurodegeneration. ***CNS Neurol Disord Drug Targets*** 9 (2010) 526-38.

[6] Chocyk A, Chocyk A, Czyrak A, Wedzony K, Dopamine D1-like receptors agonist SKF 38393 increases cFOS expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus--impact of acute and chronic cocaine. ***J Physiol Pharmacol*** 59 (2008) 425-40.

[7] Cooper SJ, Cooper SJ, Francis J, Rusk IN, The anorectic effect of SK&F 38393, a selective dopamine D1 receptor agonist: a microstructural analysis of feeding and related behavior. ***Psychopharmacology*** 100 (1990) 182-7.

[8] Duplan SM, Duplan SM, Boucher F, Alexandrov L, Michaud JL, Impactof Sim1 gene dos a geon the development of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. ***European Journal of Neuroscience*** 30 (2009) 2239-2249.

[9] Halford JC, Halford JC, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE, Harrold JA, Serotonergic anti-obesity agents: past experience and future prospects. ***Drugs*** 71 (2011) 2247-55.

[10] Heisler LK, Cowley MA, Kishi T, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, Rubinstein M, Tatro J, Zigman JM, Cone RD, Elmquist JK, Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis. ***Ann N Y Acad Sci*** 994 (2003) 169-174.

[11] Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, Liu HY, Zigman JM, Balthasar N, Kishi T, Lee CE, Aschkenasi CJ, Zhang CY, Yu J, Boss O, Mountjoy KG, Clifton PG, Lowell BB, Friedman JM, Horvath T, Butler AA, Elmquist JK, Cowley MA, Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. ***Neuron*** 51 (2006) 239-249.

[12] Hill JW, PVN pathways controlling energy homeostasis. ***Indian J Endocrinol Metab*** 16 (2012) 627-636.

[13] Huang XF, Yu Y, Zavitsanou K, Han M, Storlien L, Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced

Magunsuon TH, Lidor AO, Kuwabawa H, Kumar A, Brasic J, Wong DF, Alterations of Central Dopamine Receptors Before and After Gastric Bypass Surgery. ***OBES SURG*** 20 (2010) 369-374.

[26] Sudakov SK, Bashkatova VG, Effect of peripheral D2 dopamine receptor antagonist domperidone on metabolism, feeding behavior, and locomotor activity of rats. ***Bull Exp Biol Med*** 155 (2013) 705-7.

[27] Swanson LW, Sawchenko PE, Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. ***Neuroendocrinology*** 31 (1980) 410-417.

[28] Terry P, Katz JL, A comparison of the effects of the D1 receptor antagonists SCH 23390 and SCH 39166 on suppression of feeding behavior by the D1 agonist SKF38393. ***Psychopharmacology*** 113 (1994) 328-33.

[29] Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D, Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. ***Nature*** 374 (1995) 542-546.

[30] Tolson KP, Gemelli T, Gautron L, Elmquist JK, Zinn AR, Kublaoui BM Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. ***J Neurosci*** 30 (2010) 3803-3812.

[31] Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T, Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. ***Endocr J*** 59 (2012) 365-74.

[32] Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL, Karsenty G, A seroton independent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. ***Cell*** 138 (2009) 976-989.

[33] Yu JI, Kim MS, Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. ***Diabetes Metab J*** 36 (2012) 391-398.

[34] Zarrindast MR, Honardar Z, Sanea F, Owji AA, SKF 38393 and SCH 23390 inhibit reuptake of serotonin by rat hypothalamic synaptosomes. ***Pharmacology*** 87 (2011) 85-9.

obesity. ***Brain Res Mol Brain Res*** 135 (2005) 150-61.

[14] Katz JL, Kopajtic TA, Terry P, Effects of dopamine D1-like receptor agonists on food-maintained operant behavior in rats. ***Behav Pharmacol*** 17 (2006) 303-9.

[15] Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK, Serotonin 5-HT2C receptor agonist promotes hypophagia via down stream activation of melanocortin 4 receptors. ***Endocrinology*** 149 (2008) 1323-1328.

[16] Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K, Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce over eating and obesity in the rat. ***Physiol Behav*** 27 (1981) 1031-1040.

[17] Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH, Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. ***Nat Med 4*** (1998) 1152-1156.

[18] Paladini C, Roeper J, Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. ***Neuroscience*** (2014) 605-8.

[19] Palmiter RD, Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? ***Trends in neurosciences*** 30 (2007) 375-381.

[20] Paxinos G ،Watson CH ،editors. ***The Rat Brain in stereotaxic coordinates***. New York: Academic Press, 2007.

[21] Roczniak W, Assessment of dopamine (DA) synthesis rate in selected parts of the rat brain with central noradrenergic lesion after administration of 5-HT3 receptor ligands. ***Postepy Hig Med Dosw*** 67 (2013) 648-52.

[22] Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC, Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone and monoamines in food intake regulation. ***Nutrition*** 21 (2005) 269-279.

[23] Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG, Central nervous system control of food intake. ***Nature*** 404 (2000) 661-671.

[24] Simpson KA, Martin NM, Bloom SR, Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. ***Arquivos Brasileiros de Endocrinologia& Metabologia*** 53 (2009) 120-128.

[25] Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA,