

## ۱-۲- مقدمه

در فصل یک به تشریح عنوان تحقیق، اهداف و فرضیه های تحقیق پرداخته شد و در این فصل سعی خواهد شد علاوه بر مروری کوتاه بر پیشینه تحقیق، خلاصه ای از نتایج تحقیقات انجام شده را نیز ارائه دهیم. مباحث این فصل به دو بخش کلی تقسیم می شوند: ۱- زمینه های نظری تحقیق و اصول کاربردی آن ۲- پیشینه تحقیق

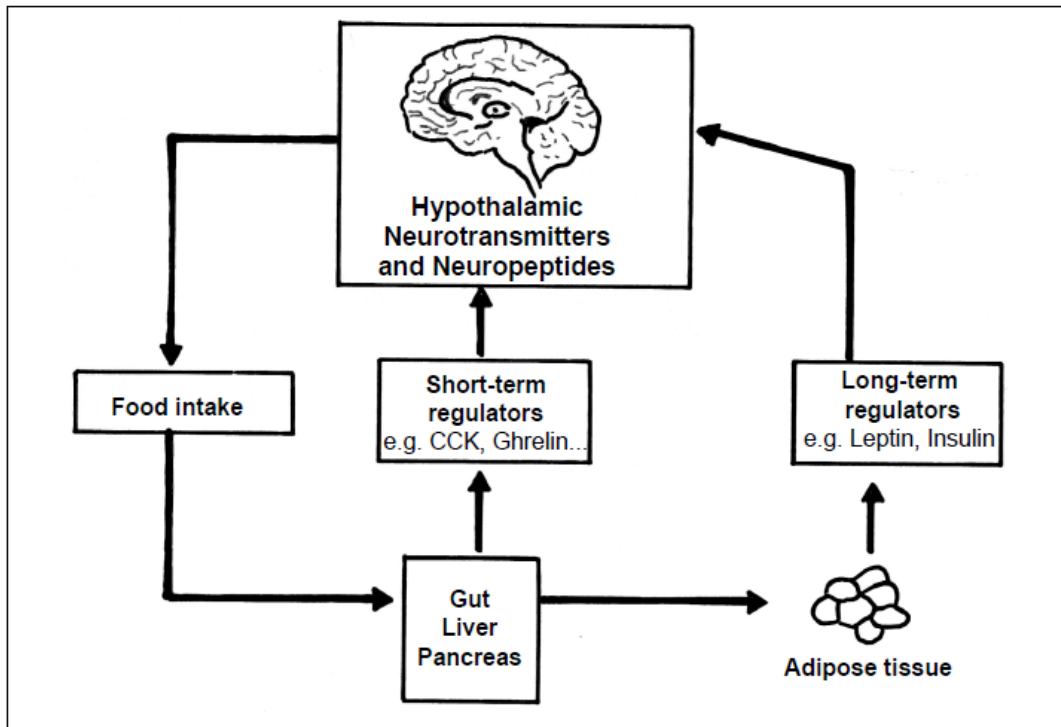
## ۲-۲- تنظیم اشتها

به طور معمول دو سیستم در تنظیم مقدار مصرف غذا دخالت می کنند. تنظیم کوتاه مدت که مربوط به جلوگیری یا مصرف بیش از حد غذا و تنظیم بلند مدت که مربوط به حفظ مقادیر نرمال انرژی ذخیره شده به شکل جدی در بدن می باشد. تنظیم وزن بدن اساس سیستم هموستاتیک بدن است، این سیستم به سوی افزایش وزن و ذخیره ی چربی تنظیم شده است. مکانیسم های معده در اختلال خوردن و چاقی در آغاز قرن بیستم به هیپوتالاموس نسبت داده شد که در ناحیه ی سیستم عصبی مرکزی در کنترل فید بکی اشتها و مصرف غذا شرکت دارد. همچنین آمیگدال<sup>۱</sup> و غشای مغز<sup>۲</sup> نیز مسئول اختلالات تغذیه ای و حفظ ناکافی ذخیره انرژی هستند. به طور مجموع هسته های کمانی و هسته های پاراونیریکولار مراکز مهم کنترل مصرف غذا هستند (۴۷).

اشتها در انسان توسط دو سیستم عصبی و هورمونی کنترل می شود و هیپوتالاموس مسئول تنظیم متابولیک و هموستاز انرژی است (۷۷).

---

<sup>۱</sup> amigdal  
<sup>۲</sup> cortex



شکل ۱-۲ نمایش شماتیک از تنظیم طولانی و کوتاه مدت اشتها و دریافت غذا (۵۳)

## ۲-۳- هیپوتالاموس

اگر چه نواحی مختلفی از مغز، کورتکس تا ساقه مغز در رفتار غذا، دریافت غذا و هموستاز انرژی دخالت دارند با این حال هیپوتالاموس به عنوان یک مرکز کلیدی در غذا خوردن، سیری و هموستاز انرژی تلقی شده و بیشتر توجهات بر روی این مرکز، متمرکز شده است (۱۷).

هیپوتالاموس جنبه های بسیاری از هموستاز انرژی از جمله دریافت غذا و هزینه انرژی را در پاسخ به طیف گسترده ای از علائم تغذیه ای و دیگر علائم تنظیم می کند، به عبارتی سیگنالهایی که هموستاز انرژی را کنترل می کنند شامل درون داده های حسی و سیگنالهای محیطی در هیپوتالاموس یکپارچه شده تا بر حسب نیاز، دریافت غذا یا هزینه انرژی را تغییر دهند و این تنظیم هماهنگ دریافت غذا و هزینه انرژی در نواحی خاصی صورت می گیرد (۲۸،۹).

در حدود نیم قرن پیش نشان داده شد که تنظیمات مصرف غذا توسط دو عامل در مرکز هیپو تالاموس انجام می شود. با توجه به مشاهدات الکترو فیزیولوژیکی و آسیبهای مختلف ساختار هیپو تالاموس، مرکز گرسنگی مسئول مصرف غذا می باشد که در منطقه ی لترال هیپو تالاموس تمرکز یافته اند چون آسیب<sup>۱</sup> VMN باعث پرخوری و بدست آوردن وزن نامطلوب می شود این هسته را به عنوان مرکز سیری نامگذاری کرده اند. نشان داده شد VMN توسط درونداهای عصبی هورمونی و متابولیکی معده ای روده ای پس از خوردن غذا فعال می شود. هیپوتالاموس شامل چندین هسته می باشد که در دریافت غذا دخالت دارند، هسته های کمانی (ARC)، هسته های مجاور بطنی (PVN)، بخش جانبی هیپوتالاموس (LHA)، هسته های بطنی میانی (VMH) و هسته های خلفی میانی (DMH) این نرونها نه تنها هیپوتالاموس و هسته های سیستم عصبی مرکزی که در تنظیم مصرف غذا نقش دارند را طراحی می کنند بلکه متقابلاً از فعالیت خودشان که تا حدود زیادی وابسته به تحرکات محیطی است جلوگیری می کنند (۷۷).

مجموعه های نرونی زیادی در هیپوتالاموس شناسائی شده اند که تعدادی از این هسته های نرونی بعنوان مراکز گرسنگی و سیری در نظر گرفته می شوند (۱۷). هسته های کمانی هیپوتالاموس (ARC)<sup>۲</sup> یکی از مراکز نرونی هیپوتالاموس می باشد که نروپپتیدهای ویژه ای را تولید و ترشح کرده که بر روی رفتار غذا خوردن اثر می گذارد. هسته های کمانی در اطراف پایه بطن سوم و بلافاصله بر روی برجستگی میانی قرار گرفته اند (۲۹، ۷۵).

این بخش از هیپوتالاموس عمل تنظیمی خود را از طریق دو دسته از نروپپتیدها اعمال می کند که این دو گروه از هورمونها بطور دائم در تعامل با یکدیگرند، فعالیت گروهی از آنها موجب ترشح هورمونهایی از جمله: <sup>۳</sup>CRH, <sup>۴</sup>POMC, <sup>۵</sup>CART شده که منجر به مصرف انرژی و کاهش چربی بدن می شود که نروپپتیدهای ضد اشتها نامیده می شوند، در حالیکه فعالیت گروهی دیگر از آنها موجب ترشح هورمونهایی

<sup>۱</sup> ventromedial hypothalamus nucleus  
<sup>۲</sup> - Arcuate Nucleus  
<sup>۳</sup> - Corticotrophin – releasing transcript  
<sup>۴</sup> - Pro- Opiomelanocortine  
<sup>۵</sup> -Corticotrophine – releasing transcript

همانند:  $^1$  MCH , AGRP,  $^2$  NPY<sup>۱</sup> اورکسین و گالانین شده که نروپپتیدهای اشتها آور نامیده می شوند و موجب جذب غذا و افزایش چربی بدن می گردند(۶،۹،۱۳). به طور کلی دو سیستم در تنظیم کمیت دریافت غذا دخالت دارند، تنظیم کوتاه مدت که اساسا مانع از دریافت بیش از حد غذا در هر وعده ی غذایی می شود و تنظیم بلند مدت که اساسا ذخایر انرژی را به شکل چربی در بدن حفظ می کند. هسته های کمانی و هسته های اطراف بطنی هیپوتالاموس هر دو مراکز مهمی در کنترل دریافت غذا هستند. آزمایشات اولیه انجام شده روی حیوانات با آسیب های هیپوتالاموسی و آزمایشات کالبد شکافی بر روی نمونه های انسانی با چاقی غیر عادی (بیمار گونه) موجب طرح فرضیه مرکز دوگانه در هیپوتالاموس شده است، این فرضیه بیان می کند که هسته های میان بطنی به عنوان مرکز سیری و نواحی جانبی هیپوتالاموس به عنوان مرکز گرسنگی و غذا خوردن عمل می کند، که به هنگام تحریک منجر به پراشتهائی و در نتیجه تنظیم تعادل انرژی تحت تاثیر هیپوتالاموس می گردد، همچنین هسته های کمانی هیپوتالاموس بطور گسترده ای در ارتباط دو جانبه با دیگر نواحی هیپوتالاموس از جمله هسته های پاراونتیکولار ( $^3$  PVN)، هسته های دورسومدیال ( $^4$  DMH)، هسته های ونترومدیال ( $^5$  VMH) و هسته های جانبی هیپوتالاموس ( $^6$  LH) می باشند. شبکه مویرگی که در برجستگی میانی قرار گرفته با عث می شود نرونهای هسته کمانی هیپوتالاموس به سهولت به پیام رسانی های گردش خون شامل لپتین و انسولین دسترسی داشته باشد و این علائم و علائم دیگر همچون گلوکز ممکن است با انتشار در اطراف پوشش درونی بطن های مغز و پوشش مرکزی نخاع در بطن سوم به هسته کمانی هیپوتالاموس دسترسی پیدا کنند(۴۶).

---

<sup>۱</sup> - Melanin – Concentrating hormone  
<sup>۲</sup> - Neuro Peptid Y  
<sup>۳</sup> - Paraventricular nucleus  
<sup>۴</sup> - Dorsomedial nucleus  
<sup>۵</sup> - Ventromedial nucleus  
<sup>۶</sup> - Lateral hypothalamus

## ۲-۴- تنظیم تعادل انرژی

عقیده کلی بر این است که تعادل انرژی و بنابراین وزن بدن پدیده ای است که بایستی تنظیم شود این عقیده از آنجا ناشی می شود که اثر بالقوه عدم تعادل بین هزینه انرژی و دریافت آن بر وزن بدن مشاهده می شود، به عنوان مثال یک شکلات معمولی حدود ۲۵۰ کیلو کالری (۱MJ) انرژی دارد حال چنانچه طی ۲۳ سال فردی فقط یک شکلات بیش از انرژی مصرفی روزانه اش بخورد در آن صورت KJ ۱۰۰\*۳۶۵\*۲۳ یعنی ۸۳۹۵MJ انرژی اضافی دریافت می کند. با توجه به اینکه ۱ کیلوگرم چربی حاوی ۳۳MJ انرژی است، بنابراین ۸۳۹۵MJ معادل ذخیره حدود ۲۵۴ کیلوگرم بافت چربی در بدن است. در صورتی که فرد فقط هفته ای یک شکلات بیشتر از نیاز روزانه اش بخورد در آن صورت ۳۶ کیلوگرم چربی به بدن اضافه خواهد شد. بنابراین مشاهده می شود که اندکی عدم تعادل در دریافت و یا مصرف انرژی اثرات بزرگی بر وزن بدن دارد، لذا وزن بدن بایستی به طریقی تنظیم گردد (۶۲). به همین منظور هموستاز انرژی از طریق سیستم عصبی پیچیده ای تنظیم می شود که اثر فراز و نشیب های کوتاه مدت در تعادل انرژی را بر روی توده چربی بدن به حداقل می رساند. اخیراً مولکول های میانجی و مسیرهای تنظیمی غذا خوردن و تنظیم وزن در مغز شناسایی شده اند (۷۳).

## ۲-۵- کنترل اشتها و هموستاز انرژی

در بیشتر بزرگسالان ذخایر چربی و وزن بدن علیرغم تغییرات بسیار گسترده مصرف غذای روزانه و مصرف انرژی به طور چشمگیری ثابت است. برای برقراری تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی یک سیستم فیزیولوژیکی پیچیده شامل سیگنال های آوران و وابران فعالیت می کند (۲۱)، این سیستم شامل مسیرهای چندانگانه ای است که در تعامل با هم وزن را کنترل می نمایند. در گردش خون هورمون هایی وجود دارند که به صورت حاد و موقت غذا خوردن را شروع و یا خاتمه می دهند و همان هورمون هایی هستند که منعکس کننده چاقی و تعادل انرژی بدن می باشند. این سیگنال ها به وسیله اعصاب محیطی و مراکز مغزی از جمله

هیپوتالاموس و ساقه مغز یکپارچه می شوند، هنگامی که سیگنال ها یکپارچه شوند نروپیتاید های مرکزی را که غذا خوردن و هزینه انرژی را تغییر می دهند، تنظیم می کنند(۲۱).

دریافت غذا شامل چندین رفتار مختلف مثل جستجو برای غذا و تصمیم گیری است. پیچیدگی رفتار دریافت غذا منعکس کننده تعدد نواحی درگیر در مغز است. به عنوان مثال قشر پیشانی چشمی درگیر در سیری، ویژه حسی است، در حالیکه آمیگدال در ارزیابی مزه و طعم غذا دخالت دارد. بنابراین رفتار دریافت غذا را می توان به فازهای مختلفی از جمله فاز اشتها که شامل جستجو برای غذا است، فاز مصرف که شامل خوردن واقعی غذا است، تقسیم بندی کرد، در کنار اثرات مرکزی ذکر شده در بالا رفتار تغذیه ای همچنین تحت تاثیر سیستم محیطی (به عنوان مثال علائم حسی و معده ای - روده ای برای خاتمه غذا خوردن) هم قرار دارد(۲۸).

علیرغم درگیری نقاط مختلفی از مغز در رفتار غذا خوردن، هیپوتالاموس به عنوان مرکز اصلی غذا خوردن مطرح می باشد. تحقیقات تجربی بر روی هیپوتالاموس مدل مرکز دوگانه را برای تنظیم غذا خوردن مطرح کرد که به موجب آن بخش های جانبی هیپوتالاموس به عنوان مرکز غذا خوردن و بخش های بطنی میانی آن به عنوان مرکز سیری عمل می کنند(۲۸).

## ۲-۶- سیستم کنترل مرکزی

سیگنال های نماینده تعادل انرژی در CNS یکپارچه می شوند، در داخل CNS دریافت غذا و تنظیم وزن به طور مؤثری انجام می شود، همچنین در CNS و به طور اختصاصی در هیپوتالاموس دو سیستم مؤثر آنابولیک و کاتابولیک ( شکل ۲-۲ و جدول ۲-۱) وجود دارد که وزن بدن و توده چربی را تنظیم می نمایند.

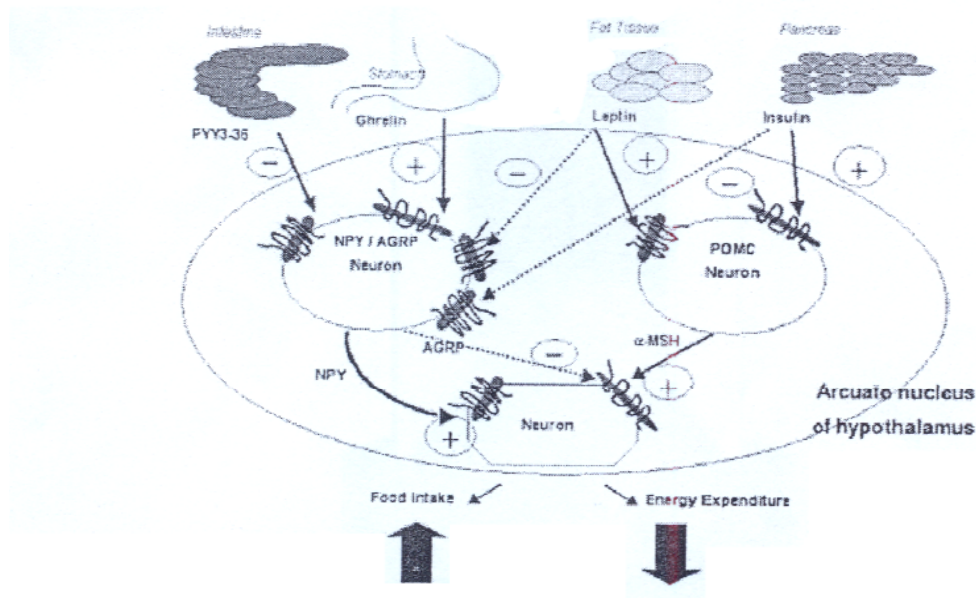
سیستم مؤثر آنابولیک<sup>۱</sup> باعث افزایش دریافت غذا، اکتساب وزن، کاهش هزینه انرژی و برعکس سیستم مؤثر کاتابولیک باعث کاهش دریافت غذا، از دست دادن وزن و افزایش هزینه انرژی می شود(۴۱).

هیپو تالاموس شامل چندین نروپپتید در زمینه انرژی مصرفی و تنظیم مصرف غذا می باشد که به دو گروه اصلی پپتیدهای آنابولیک و کاتابولیک تقسیم می شوند(۴۱).

جدول ۱-۲ مولکول های سیگنالی کاندید در هموستاز انرژی در CNS (۷۳)

کاتابولیک	آنابولیک
CRH	NPY
a-MSH	AGRP
CCK	MCH
بومیزین	ارکسین A و B (=هیپوکرتین ۱ و ۲)
سوماتواستاتین	گالانین
هورمون ترشح کننده تیروتروپین(trh)	بنا-آندروفین
cgtp	دینورفین
نوروتنسین	نوراپی نفرین
GLP-۱	هورمون ترشح کننده هورمون رشد (GHRH)
سروتونین	

<sup>۱</sup> - Anabolic effector system



شکل ۲-۲- هورمون ها و پپتیدهای درگیر در هموستاز انرژی و عمل آنها در هیپوتالاموس. خط های پیوسته نشان دهنده اثرات تحریکی و خط های منقطع نشان دهنده اثرات مهارتی است (۹).

## ۲-۷- تنظیم کننده های وزن و هموستاز انرژی

تحقیقات بیان می کنند که وزن بدن و هموستاز انرژی توسط نروپپتایدها و هورمون های متعددی کنترل و تنظیم می شود در این قسمت به اختصار به توضیح برخی از مهم ترین آنها پرداخته می شود:

### ۲-۷-۱- نروپپتایدها

**نروپپتاید Y (NPY) :** NPY یک پپتید ۳۶ اسید آمینه ای و یکی از فراوان ترین و گسترده ترین از لحاظ توزیع مواد انتقال دهنده عصبی در مغز پستانداران می باشد که هم در عصب محیطی و هم در عصب مرکزی سنتز می شود. مهم ترین جایگاه محرک NPY بر روی مصرف غذا در هیپو تالاموس می باشد.



NPY یکی از اولین و قویترین نوروپپتیدهای اشتها آور است که شناخته شده است (۲۶). هسته های کمانی محل اصلی بیان NPY در داخل نرون های هیپوتالاموس می باشد هرچند NPY پس از تزریق مرکزی اثرات گوناگونی روی رفتار و عملکرد به جا می گذارد، ولی قابل توجه ترین اثر آن تحریک غذا خوردن است. تزریق چند باره NPY به داخل PVN یا دهلیزهای مغزی باعث چاقی می شود، که نشان دهنده آن است که NPY قادر به مهار سیگنال های مهار کننده دریافت غذا می باشد. تزریق بسیار کم داخل بطنی آن محرک بسیار قوی مصرف غذا در جوندگان و دیگر پستانداران از قبیل میمون و گوسفند می شود. گزارش شده تزریق NPY در PVN بیش از چند روز سبب پرخوری و افزایش وزن و تجمع چربی بدن شده است، همچنین چند اثر آنابولیکی NPY شامل کاهش گرما تولیدی در بافت چربی قهوه ای با جلوگیری از سیستم عصبی سمپاتیک می باشد. بنابراین تحریک NPY در یک زمان هم باعث افزایش دریافت انرژی و هم کاهش انرژی مصرفی می شود (۲۶).

عملکرد طولانی مدت NPY مرکزی بر روی بافتها ی محیطی به خصوص بافت چربی تأثیر گذار است که این تأثیر شامل فعالیت استیل کولین کوآنزیم A کربوکسیلاز و سنتز مجدد اسید چرب و تری گلیسرید در بافت سفید چربی و کبد می شود. تأثیرات دیگر NPY ممکن است سبب افزایش ترشح گلوکوکور تیکوئید از غده فوق کلیوی، افزایش شدت مقاومت انسولینی، هایپو تری گلیسریدمیا و هایپر انسولینی در دراز مدت شود. تحقیقات نشان داده اند کاهش NPY در CNS بوسیله تزریق الیگو نوکلئوتید سبب کاهش مصرف غذا، میزان غذا و کاهش وزن بدن در موش ها شده است که این مورد در تحقیقات مشابه به اثبات رسیده است (۲۶).

NPY در هسته های کمانی سنتز شده و به داخل هسته های مجاور بطنی ترشح می شود و توسط سیگنال هایی مثل لپتین، انسولین (هر دو مهار کننده) و گلوکوکور تیکوئیدها (فعال کننده) تنظیم می شود، سنتز و ترشح NPY در مدل های با شرایط کمبود انرژی یا افزایش نیازهای متابولیکی از قبیل گرسنگی، دیابت وابسته به انسولین، شیردهی و فعالیت بدنی افزایش می یابد (۳۰).

**ارکسین** : ارکسین اخیراً به عنوان دسته ای از نروپپتایدها شناخته شده که تحت عنوان هیپوکرتینز

نامگذاری می شود. ارکسین A و B به ترتیب دارای ۳۳ و ۲۸ اسید آمینه بوده و ۴۶ درصد مشابهت دارند. هر دو پپتاید توسط یک کدگذاری شده و در نرون های خلفی و جانبی هیپوتالاموس قرار دارند. تزریق ارکسین A و B غذا خوردن را طبق یک الگوی وابسته به مقدار، تحریک می کند و ارکسین A به طور معنی داری مؤثرتر از ارکسین B می باشد.

البته اثر ارکسین بر تحریک غذا خوردن از اثر NPY خفیف تر است. ارکسین احتمالاً بیشتر درگیر کنترل متابولیسم انرژی است تا دریافت غذا. ناشتایی باعث تظاهر افزایش ژن ارکسین در هیپوتالاموس می شود (۳۰).

**MCH (هورمون ملانوکورتین):** گروهی از نرون ها در LH و ناحیه اینسرتا یک پپتاید حلقوی

۱۹ اسید آمینه ای به نام MCH را تولید می کنند. ملانوکورتین ها جزو خانواده پپتیدها که شامل  $MSH\alpha$  و هورمون آدرنو کورتیکو تروپین ACTH هستند که از شکستن پلی پپتید POMC بوجود آمده اند، که اولین بار در هیپوفیز ماهی آزاد به عنوان یک تنظیم کننده رنگ پوست کشف شد، پس از تزریق مرکزی، MCH باعث غذا خوردن شبانه می شود، تظاهر ژن MCH به وسیله ناشتایی در موش افزایش می یابد. البته غذا خوردن ناشی از MCH نسبت به NPY کمتر و کوتاه مدت تر بوده و تزریق طولانی مدت آن اثری بر روی دریافت غذا و وزن روزانه بدن ندارد. حذف ژن MCH منجر به فنوتیپ لاغری و کاهش رفتار دریافت غذا می شود که نشان دهنده نقش MCH در هموستاز انرژی است (۳۰).

## ۲-۷-۲ - هورمون ها

### لپتین

لپتین، یک هورمون مشتق شده از آدیپوسیت که برای تنظیم طبیعی وزن بدن ضروری است. لپتین پروتئینی با ساختاری شبیه سایتوکین ها است که در تنظیم وزن و هموستاز انرژی دخالت دارد (۲۱). بافت چربی عمده ترین منبع ترشح لپتین است هرچند جاهای دیگری از جمله عضله اسکلتی، اپی تلیوم پستان، جفت و مغز هم تولید کننده آن هستند. گفته می شود که نقش اصلی لپتین مخابره اطلاعاتی به گیرنده های هیپوتالاموس در مورد وضعیت ذخایر انرژی بدن است و بنابراین کمک به کاهش غذا خوردن است (۲۳).

لپتین هنگامی که به صورت محیطی یا به صورت ICV تزریق شود اشتها را کاهش و هزینه انرژی را افزایش می دهد و این اثرات خود را از طریق سیستم عصبی مرکزی اعمال می کند (۲۳). لپتین در همکاری با سیستم لیپواستاتیک برای کنترل وزن عمل می کند به طوری که چنین پیشنهاد شده که ثبات نسبی وزن در یک زمان طولانی در بسیاری از گونه های حیوانات و توانایی شان برای حفظ وزن بدن با وجود فراز و نشیب های کوتاه مدت در توازن انرژی از اعمال لپتین است. لپتین یک سیگنال آوران از محیط به مغز بوده و در یک حلقه بازخوردی هموستاتیک که توده بافت چربی را تنظیم می کند قرار دارد. سطح لپتین همبستگی مثبتی با توده چربی داشته و تغییرات دینامیک غلظت پلاسمایی لپتین در هر جهت مسیر تنظیم انرژی را فعال می کند. افزایش سطح لپتین، سیگنالی به مغز مخابره می کند که انرژی اضافی را ذخیره نماید و این سیگنال سازگاری های را به وجود می آورد که اشتها کاهش و هزینه انرژی افزایش یابد که علیه چاقی مقاومت نماید. تظاهر بیش از حد لپتین در کبد به وسیله استفاده از پروموتور آمیوئید P سرم انسان منجر به کاهش چشم گیر دریافت غذا و وزن بدن به همراه ناپدید شدن کامل بافت سفید چربی و بافت قهوه ای چربی می شود. برعکس از دست دادن چربی بدن منجر به کاهش لپتین شده که پاسخ فیزیولوژیکی آن عبارت است از افزایش اشتها و کاهش هزینه انرژی که هر دو باعث تعادل مثبت انرژی و اکتساب وزن می شوند. مدت کوتاهی پس از کشف لپتین، مشخص شد که به جز موش ها جوندگان چاق هم دارای سطح

سرمی بالای لپتین هستند. بنابراین این مفهوم که حیوانات و انسان های چاق دارای مقاومت در برابر لپتین درون زا هستند به وجود آمد. تحقیقات اخیر نشان می دهند که مقاومت لپتینی همچنین اشاره به کاهش حساسیت به لپتین دارد که ممکن است نقش مهمی در بروز چاقی داشته باشد (۳۰)

## انسولین

**انسولین:** انسولین اولین هورمونی است که نقش آن در دریافت غذا و وزن بدن شناخته شده است. انسولین کنترل کننده اصلی سطح گلوکز خون بوده که ترشح آن از پانکراس به میزان زیادی وابسته به گلوکز خون است با این حال پاسخ دهی سلول های بتا به گلوکز بستگی به چربی بدن دارد (۷۳).

یک فرد چاق به نسبت، انسولین بیشتری در برابر افزایش مقدار معینی گلوکز نسبت به یک فرد لاغر ترشح می کند. انسولین همانند لپتین مستقیماً با تغییرات چاقی تغییر می کند به طوری که در شرایط تعادل مثبت انرژی افزایش و در تعادل منفی انرژی کاهش می یابد. سطح انسولین به میزان زیادی به وسیله حساسیت انسولین محیطی، که وابسته به مجموع ذخایر چربی و توزیع چربی بدن است تعیین می شود و چربی احشایی تعیین کننده کلیدی حساسیت انسولین است. انسولین از طریق یک فرایند قابل اشباع به وسیله گیرنده از سد خونی مغزی می گذرد. یافته های اخیر بیان می کنند که انسولین یا در مغز تولید نمی شود یا به میزان بسیار کمی در خود مغز هم تولید می شود (۷۴). گیرنده های انسولین در مغز در نواحی که در کنترل هموستاز انرژی دخالت دارند از جمله بطن هیپوتالاموس وجود دارند. در داخل هیپوتالاموس هسته های کمانی دارای بیشترین تراکم گیرنده های انسولینی هستند. هنگامی که انسولین خروجی مستقیماً به داخل مغز تزریق شود حیوانات کمتر غذا می خورند و دچار کاهش وزن می شوند. این پاسخ تا چندین ساعت ادامه یافته و به مقدار انسولین تزریقی بستگی دارد. هنگامی که عملی عکس انجام شود یعنی غلظت انسولین موضعی کاهش یابد حیوانات بیشتر غذا می خورند و وزنشان زیاد می شود (۷۳).

## گرلین

گرلین یک پپتاید حاوی ۲۷ یا ۲۸ اسیدآمینو بوده که توالی آن بین گونه های مختلف به خوبی حفظ شده است. گرلین عمدتاً در معده و از سلول های غده اکسینتیک موکوس فوندوس معده ترشح می شود. گرلین به داخل گردش خون ترشح شده و در کنترل رهایی GH شرکت می کند. از طرف دیگر GH در تنظیم گرلین از طریق مهار فیدبک معده ای-هیپوفیزی دخالت کند. نشان داده شده که GH تظاهر گرلین را در معده مهار می کند. به علاوه سطح گرلین گردش خون در موش های صحرایی با تزریق GH کاهش می یابد. در کنار اثرات گرلین بر ترشح GH گرلین در تنظیم غذا خوردن هم دخالت دارد. مطالعات بر روی حیوانات نشان داد که کاهش قند خون ترشح گرلین را تحریک می کند. بر عکس مصرف غذا سریعاً ترشح گرلین را سرکوب می کند. در جوندگان نشان داده شده که تزریق زیر پوستی باعث اکتساب وزن از طریق افزایش دریافت غذا و کاهش مصرف چربی می شود. همین طور تزریق داخل وریدی گرلین در انسان به طور مشهودی اشتها و دریافت غذا را افزایش می دهد (۱۷).

## ۲-۸- آگوتی و پروتئین وابسته به آگوتی AGRP

آگوتی چندین دهه قبل شناسایی و نقش آن در رنگدانه شدن پوست پستانداران مشخص گردید. آگوتی پروتئینی است که به صورت نرمال در فولیکول های مو تولید می شود و به صورت پاراکرین که از سلول های پاپیلاری پوستی، در مجاورت ملانوسیت ها، ترشح شده و بر فولیکول مو اثر می گذارد و از فعالیت هورمون محرک ملانوسایت  $MSH\alpha$  که سبب سیاهی می شود جلوگیری می کند و به این وسیله به زرد شدن رنگ مو کمک می کند و این کار را بوسیله ی رقابت آنتاگونیستی با گیرنده ملانوکورتین ۱ انجام می دهد، اما AGRP نقش خود در هموستاز انرژی را بوسیله رقابت آنتاگونیستی با گیرنده های ملانوکورتین ۳ و ۴ انجام می دهد. در جوندگان، آگوتی فقط در پوست تظاهر می یابد. در موش های وحشی پروتئین آگوتی رنگ پوست را از طریق اتصال و مهار گیرنده ملانوکورتین یک MCR، تنظیم می کند. در

موش های چاق زرد  $A^y$  جهش در نواحی تنظیمی آگوتی باعث تظاهر خارج از محل طبیعی<sup>۱</sup> آن و بنابراین چاقی می شود (۷۲).

در انسان آگوتی توزیع گسترده ای دارد و در بافت چربی بیضه تخمدان قلب و در سطوح کمتر در کلیه و کبد تظاهر می یابد. آگوتی در انسان نقشی در رنگدانه سازی نداشته و بنابراین نقش آن در انسان ناشناخته مانده است. مدتی بعد پروتئین شبه آگوتی در مغز شناسایی شد که قادر است گیرنده های  $MC_4R, MC_3R$  را مهار کند. بر این اساس در سال ۱۹۹۷ پروتئین وابسته به آگوتی براساس شباهت بسیار به آگوتی کشف گردید. هم آگوتی و هم AGRP پروتئین هایی با ۱۳۱ اسید آمینه می باشد. علیرغم شباهت های بسیار آگوتی و AGRP اما الگوی توزیع آنها کاملاً متفاوت است. در حالی که تظاهر آگوتی منحصر به فولیکول می شود، AGRP در هیپوتالاموس، غده آدرنال و سایر بافت هایی چون بیضه، کلیه و کبد تظاهر می یابد. برخلاف آگوتی، الگوی مکانی AGRP در موش و انسان بسیار مشابه است و نشان دهنده نقش مشابه AGRP در هر دو گونه انسان و موش می باشد (۷۲).

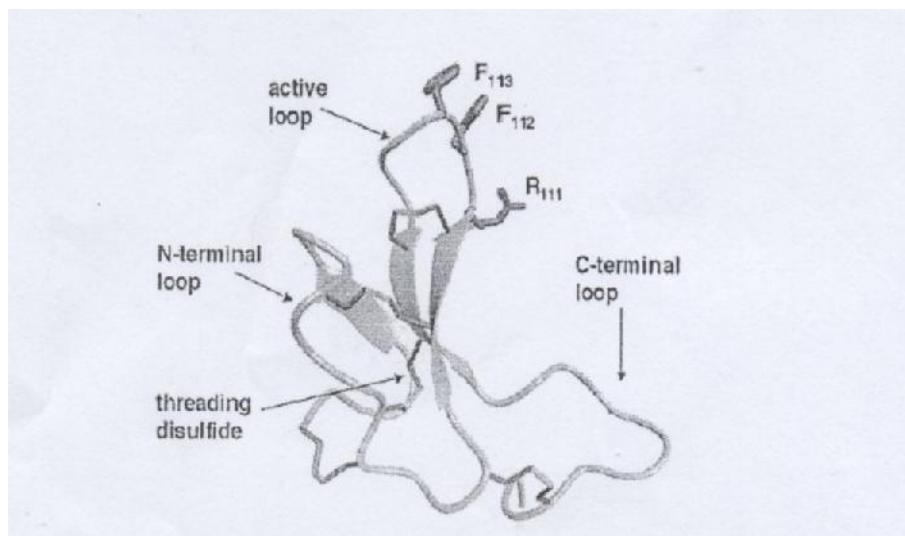
## ۹-۲- شناسائی و ساختار AGRP

AGRP اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط شاتر<sup>۲</sup> کشف گردید. مطالعات گذشته نشان داد که نرونهای موجود در هیپوتالاموس که AGRP را بیان می کند برای کنترل هموستاز انرژی بسیار ضروری هستند. ژن AGRP یک انسانی ژن کوتاه به طول ۱ kb / روی کروموزوم ۲۲q۱۶ قرار دارد. دارای ۴ اگزون می باشد و یک پروتئین ۱۳۲ اسید آمینه را کد گذاری می کند که در موشهای دارای ۱۳۱ اسید آمینه است. AGRP انسان و موش غالباً در هیپوتالاموس بیان می شود البته مقداری از آن در کلیه، بیضه و شش نیز بیان می شود (۴۵). به نظر می رسد در انسان پس از هسته های کمانی هیپوتالاموس، AGRP در غده فوق کلیوی که بیشترین مقدار تظاهر mRNA این مولکول را دارد (۵۸،۳۴،۳۳). AGRP در حیواناتی مانند

<sup>۱</sup> - Ectopic expression

<sup>۲</sup> - Shutter

خوک و گوسفند ، ماهی قرمز ، ماهی راه راه، بلدر چین ژاپنی و قمری نیز یافت می شود. در بسیاری از این گونه ها سطح AGRP با روزه داری افزایش می یابد(۴۵). AGRP یک ژن کاندید برای افزایش چربی انسان، یک پپتید اشتها آور و محرک قوی اشتهاست که در رفتار دریافت غذا، انتخاب غذا، تنظیم وزن و هموستاز انرژی نقش دارد(۶۷،۱۵). بطوری که سطح پلاسمایی آن در افراد چاق بیشتر از افراد معمولی است و ترشح بیش از حد آن باعث تحریرک اشتها، افزایش وزن، چاقی و برخی از بیماریهای وابسته به چاقی از قبیل دیابت، فشار خون و سرطان می گردد( ۴۹،۵). مقادیر AGRP در موشهای چاق و دیابتی بالاتر است در حالیکه موشهای ترانسژنیک با بیان AGRP بالا در همه حال چاق و پر اشتها هستند(۴۵). تمرکز بر روی AGRP نشان داده است که عملکرد AGRP بوسیله ی کربوکسیلهای انتهایی آن صورت می گیرد. این نشان می دهد پپتید های ترکیبی مانند AGRP با ۵۱- ۲۵ اسید آمینه یا AGRP با ۵۴ تا ۸۲ اسید آمینه فاقد عملکرد مخالف با  $MSH\alpha$  می باشد در حالیکه AGRP ترکیبی در ترمینالهای باقیمانده یعنی ۸۷ تا ۱۳۱ اسید آمینه دارای اثرات مشابه در موشها هستند(شکل ۲-۳). تزریق AGRP با ۸۷- ۱۳۲ اسید آمینه سبب افزایش مصرف غذا شد در حالیکه تزریق AGRP با ۲۵-۵۱ اسید آمینه و ۵۴-۸۲ اسید آمینه تغییری در میزان مصرف غذا بوجود نیاورد(۴۵).



شکل ۲-۳- ساختار نواری (۸۶-۱۳۲) AGRP. حلقه پایانی N نماینده اسیدهای آمینه ۸۶ تا ۱۰۵ می باشد. حلقه فعال نماینده اسیدهای آمینه ۱۰۶ تا ۱۱۹ و حلقه پایانی C بیانگر اسیدهای آمینه ۱۲۰ تا ۱۳۲ می باشد. حلقه فعال شامل سه گانه Arg-Phe-Phe عقیده بر این است که برای فعالیت آنتاگونیستی AGRP بسیار مهم است (۷۶).

## ۱۰-۲- مکانسیم عمل AGRP

در تلاش جهت شناسائی مکانسیم عمل AGRP تحقیقاتی بسیاری صورت گرفت است اما هنوز مکانسیم دقیق آن ناشناخته مانده است. مکانسیم اول مربوط به گیرنده های ملانوکورتین ۳ و ۴ (MC<sub>3/4R</sub>) می باشد و اعتقاد براین است که AGRP در پستانداران عمل آنتاگونیستی (مهارى) بر روی گیرنده های ملانوکورتین ۳ و ۴ در مغز دارد به عبارتی AGRP به عنوان آنتاگونیست رقابتی هورمون محرک ملانوکورتین (MSH- $\alpha$ ) می باشد (۱۶،۲۵،۲۱). MSH- $\alpha$  یک عامل قوی ایجاد کننده سیری است که از هیپوتالاموس ترشح می شود. عقیده بر این است که AGRP به رقابت با این هورمون پرداخته، به گیرنده های ملانوکورتین در مغز متصل شده و آنها را مسدود می کند (۷۵،۶۰). مکانسیم دوم، AGRP از طریق کاهش تظاهر پروتئین جفت نشده یک (UCP1) و کاهش درجه حرارت در بافت قهوه ای چربی (BAT) هزینه انرژی مصرفی را سرکوب می کند (۶۰). مکانسیم سوم، AGRP از طریق تنظیم محور هیپوفیز - هیپوتالاموس بر عملکرد نرواندوکراین اثر می گذارد و از طرفی اثر مهارى بر محور هیپوتالاموس -



هیپوفیز - تیروئید داشته و باعث کاهش سطوح پلاسمائی هورمون های تیروئیدی می شود (۶۰). مکانسیم چهارم و بسیار متفاوت دیگر AGRP مربوط به ارتباط ژن آگوتی با یون کلسیم می باشد به طوری که تظاهر AGRP باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و در نتیجه فعال شدن روند لیپوژنز در سلول می شود و ذخایر چربی بدن تحت تاثیر کلسیم داخل سلولی قرار می گیرد. بانی این نظریه را بایستی زمل<sup>۱</sup> (۱۹۹۸) دانست وی معتقد است که کلسیم داخل سلولی فرایندهای لیپولیز و لیپوژنز را در سلول تنظیم می کند، به طوریکه افزایش کلسیم داخل سلولی در بافت چربی باعث تحریک همزمان لیپوژنز و مهار لیپولیز می شود. افراد چاق نسبت به افراد غیر چاق دارای غلظت کلسیم داخل سلولی بیشتر می باشند. همچنین عنوان شده که بین کلسیم دریافتی روزانه انسان، LDL و کلسترول تام پلازما ارتباط معکوسی وجود دارد (۴۹،۴۸).

## ۲-۱۱ - نقش فیزیولوژیک AGRP

AGRP نقش های فیزیولوژیک متعددی بر عهده دارد که در زیر به اختصار به آنها اشاره می شود:

۱- **تعادل منفی انرژی:** تظاهر بیان درون زا AGRP ، NPY در شرایط مختلف فیزیولوژیک تغییر می کند. این شرایط عبارتند از: تعادل منفی انرژی یا افزایش نیاز به انرژی، از قبیل محرومیت غذایی یا در حین شیردهی، که طی آنها سطح لپتین و انسولین کاهش و سطح گرلین افزایش می یابد و ترشح AGRP و همچنین NPY را تحریک می کند (۳۸).

هم AGRP و هم NPY تحت شرایط تعادل مثبت انرژی که لپتین و انسولین افزایش و گرلین کاهش می یابد سرکوب می شود. از طرفی تظاهر ژن AGRP و NPY در موش های صحرایی با رژیم کم انرژی در مقایسه با رژیم پر چربی بیشتر است. همچنین تظاهر ژن AGRP در شرایطی مثل پس از تزریق

---

<sup>۱</sup> Zemel

۲-DG یا دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین که در آنها مصرف گلوکز کاهش می یابد افزایش پیدا می کند (۳۸).

این شواهد در مجموع بیان می کنند که AGRP در ARC در پاسخ به کمبود انرژی ترشح شده در شرایط محرومیت از غذا رژیم کم کالری یا افزایش نیاز به انرژی تولید AGRP افزایش می یابد تا دریافت غذا تحریک شده اکسیداسیون چربی همراه با کربوهیدرات کاهش یافت و سنتز چربی افزایش یابد.

**۲- انتخاب غذا:** نشان داده شده که AGRP نه تنها در دریافت کالری بلکه در انتخاب غذا و ویژگی های پاداش دهندگی دریافت غذا هم دخالت دارد (۴۲). AGRP به ویژه دریافت غذاهای پر چرب را در جوندگان افزایش می دهد. همچنین موش های صحرایی که به غذا حاوی ۲۰ درصد محلول ساکروز دسترسی داشتند غذای بیشتری نسبت به موش هایی که به غذای استاندارد دسترسی داشتن مصرف کردند (۴۳).

**۳- بازسازی ذخایر کربوهیدرات:** AGRP علاوه بر نقش قوی تحریک کننده دریافت غذا، ذخایر کربوهیدرات را بازسازی می کند و گلوکز های اضافی را برای ایجاد اثرات آنابولیکی از جمله لیپوژنز DE NOVO به مصرف می رساند (۳۸).

**۴- اثرات حاد و طولانی مدت بر دریافت غذا:** AGRP هم اثرات حاد و کوتاه مدت و هم اثرات دراز مدت بر روی دریافت غذا دارد. اثر حاد آن احتمالاً از طریق سیستم اوبیوئید و گیرنده های مرکزی ملانوکورتین به ویژه MC<sub>4</sub>R است، در حالیکه مکانیسم اثرات طولانی مدت آن بر رفتار دریافت غذا ناشناخته است ولی اثر دراز مدت آن احتمالاً از طریق این سیستم صورت نمی گیرد و تا حدود زیادی ناشناخته است (۵۹). AGRP بر هزینه انرژی و تولید حرارت از طریق ارتباط با سیستم TRH اثر می گذارد. به طوری که تزریق بخش انتهایی C آن منجر به کاهش TSH و T<sub>4</sub> کل پلاسما در موش های صحرایی می شود (۴۰).

## ۲-۱۲- ویژگی های فیزیولوژیکی عملکرد AGRP

شاید بارزترین جنبه از عملکرد AGRP نقش آن در تحریک شدید دریافت غذا باشد. AGRP یکی از مهم ترین و مؤثرترین نورپپتیدهای اشتها آور است که تا کنون شناخته شده است و در تاثیرات طولانی مدتش روی دریافت غذا بی همتا است در حیوانات حتی ۷ روز پس از یک بار تزریق icv پراشتهایی مشاهده شده است، در حالی که مکانسیم این تاثیر طولانی مدت هنوز روشن نشده است اما نقش AGRP در مسدود کردن پایدار ملانوکورتین رسپتورها بخوبی روشن شده است (۶). براساس شواهد اخیر AGRP با تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز عملکرد نرواندوکراین را تحت تاثیر قرار می دهد. تزریق icv- AGRP در میمونها مشابه تاثیری که روی عملکرد گیرنده های ملانوکورتین در هیپوتالاموس داشته موجب افزایش کورتیزول، آدرنوکورتیکوتروپین و هورمون پرولاکتین می شود. این مشاهدات پیشنهاد می کند که نقش تعدیل کننده AGRP در پاسخ های نرواندوکراین به التهاب، خودش می تواند چاقی و دیابت نوع دوم را ارتقا دهد (۱۸). از طرفی AGRP نقش بازدارنده روی محور هیپوتالاموس - تیروئید دارد. با تظاهر AGRP، رها سازی هورمون TSH متوقف می شود و سطوح هورمون های تیروئیدی در گردش خون کاهش می یابد (۲۲).

## ۲-۱۳- مکانسیم مولکولی عملکرد AGRP

AGRP در پستانداران عمل آنتاگونیستی (مهارى) روی گیرنده های ملانوکورتین ۳ و ۴ (MC<sub>3</sub>,<sub>4</sub>R) در مغز دارد. به عبارتی AGRP آنتاگونیست رقابتی هورمون محرک ملانوکوتین (MSH) -  $\alpha$  است. بعلاوه به عنوان آگونیست (فعال کننده) معکوس MC<sub>4</sub>R عمل می کند (۷۶). براساس مشاهدات

اولیه، بخش ترمینال N، AGRP ممکن است هموستاز انرژی را مستقل از دریافت غذا و سیگنال های ملانوکورتین تنظیم کند که باید جزئیات آن مورد بررسی بیشتری قرار گیرد (۴۹).

## ۲-۱۴- تنظیم سوپرسترائی و هومورنی AGRP

AGRP بطور عمده توسط نورون های زیر بخش داخل هسته ای کمانی هیپوتالاموس تولید می شود که تولید آن در هسته های کمانی بطور همزمان با تولید نروپپتید Y صورت می گیرد که نروپپتید Y نیز در تنظیم رفتار تغذیه ای نقش دارد. تظاهر همزمان نروپپتید Y و AGRP به نرون های AGRP / NPY معروف است که این نرون ها تعدیل کننده های کلیدی در پاسخ به تخلیه مواد تغذیه ای و تنظیمات بعدی تعدیل انرژی می باشند (۶). چندین سیگنال هومورنی روی تظاهر AGRP اثر می گذارد. هورمونهای مانند لپتین و انسولین سبب کاهش میزان AGRP و ایجاد احساس سیری می شوند. کمبود گیرنده های لپتین و انسولین در مغز سبب افزایش AGRP می شود و این در حالی است که AGRP می تواند بدون در نظر گرفتن روزه داری در صورت کاهش لپتین افزایش یابد. این یافته ها نشان می دهد این هورمون ها با جلوگیری از بیان AGRP اشتها را کاهش می دهند. تحقیقات اخیر نشان می دهد که این هورمونها به شدت می توانند پتانسیل غشاء را تغییر دهند. بعلاوه مطالعات اخیر نشان داده که این هورمون ها علاوه بر تغییر شدید و حاد پتانسیل غشاء، ثبات نرون های حاوی NPY را کاهش می دهند. لپتین و انسولین می توانند به سرعت فعالیت نرونهای AGRP/NPY را کاهش دهند (۲۶، ۴۵، ۴۷). سیگنال هائی که تاثیر طولانی مدت روی سیری دارند همانند انسولین و لپتین موجب کاهش AGRP می شوند، در حالیکه حفظ سطوح فیزیولوژیکال این هورمون ها، مانع از افزایش AGRP ناشی از گرسنگی می شود (۵۵، ۷۱). براساس این مشاهدات این هورمونها خصوصاً بوسیله جلوگیری از تظاهر AGRP و NPY موجب کاهش اشتها می شوند. اگر چه مشخص شده که لپتین باعث کاهش تظاهر AGRP از هیپوتالاموس می شود ولی مکانسیم دقیق تنظیم AGRP توسط لپتین هنوز مشخص نشده است (۵۵، ۷۱).