

اثر رتینوئیک اسید تزریقی در پوسته هسته اکومبیس بر دریافت غذا و وزن بدن

موشهای صحرائی نر

نرگس شجاعی، مهدی عباس نژاد* و ایران پورابولی

کرمان، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱/۶

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۴

چکیده

رتینوئیدها، ترکیبات چربی دوست مشتق از ویتامین A هستند که بر بسیاری از فرآیندهای متابولیسمی و تکاملی اثر می‌گذارند و اعمال فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی خود را با تنظیم نسخه برداری از ژنهای هدف ویژه انجام می‌دهند. هیپوتالاموس، مرکز اصلی کنترل دریافت غذا در بدن می‌باشد و نواحی دیگر از جمله هسته اکومبیس از طریق هیپوتالاموس بر این پدیده تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه اثر تزریق رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومبیس بر دریافت غذا و وزن بدن مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از مخلوط کتامین-گزیلازین بیهوش و بکمک دستگاه استریوتاکس، کانول گذاری دو طرفه در ناحیه پوسته هسته اکومبیس صورت گرفت و پس از بهبودی (یک هفته)، رتینوئیک اسید، آگونست گیرنده های رتینوئیدی با غلظتهای ۱/۵، ۳، ۶ میکروگرم بصورت دو طرفه در پوسته هسته اکومبیس بمدت ۴ روز تزریق شد و تغییرات روزانه وزن و غذای مصرفی اندازه گیری شد. نتایج نشان می‌دهد، تزریق رتینوئیک اسید بداخل هسته اکومبیس، بمقدار ۱/۵ میکروگرم سبب کاهش معنی دار وزن بدن موشهای صحرائی می‌شود ولی بطور متوسط هیچکدام از مقادیر فوق بر دریافت غذا اثر معنی داری ندارد، اگر چه بطور نسبی دریافت غذا را کاهش داده است. بنابراین بنظر می‌رسد رتینوئیدها در پوسته هسته اکومبیس با اثر بر میانجیهای عصبی مرتبط با متابولیسم انرژی و مراکز کنترل سیری و گرسنگی در هیپوتالاموس، و از طریق گیرنده های هسته ای، نقش خود را در کنترل وزن و دریافت غذا ایفا می‌کنند.

واژه های کلیدی: رتینوئیک اسید، دریافت غذا، وزن بدن، هسته اکومبیس

* نویسنده مسئول، تلفن تماس: ۰۳۴۱-۳۲۲۲۰۳۲، پست الکترونیک: mabbas@mail.uk.ac.ir

مقدمه

تنظیم رفتارهای تغذیه ای اهمیت دارند که از مهمترین آنها هیپوتالاموس جانبی (LH) و هسته شکمی میانی هیپوتالاموس (VMN) می‌باشد که با توجه به وجود نورونهای حساس به گلوکز در نواحی VMN و LH و ارتباط سطح گلوکز خون با رفتارهای تغذیه ای مشخص می‌شود که این دو ناحیه در تنظیم متابولیسم اهمیت دارد. بعلاوه طبیعت خاص پاداش غذایی حتی در عدم نقصان انرژی ممکن است بعنوان محرک خوردن، عمل کند. سیستم دوپامینرژیک در رفتار تغذیه ای مربوط به پاداش

امروزه تلاشهای بسیاری در زمینه کشف ساز و کار پدیده های چاقی و اشتها در جریان است با این وجود هنوز درک کاملی از روند چاقی و عوامل مؤثر که بر اشتها، حاصل نشده است. در این میان نوع رژیم غذایی که افراد در طول زندگی از آن بهره مند می‌شوند، نقش بسیار مهمی بر وزن بدن آنها داشته و در جلوگیری از پیشرفت چاقی یا بروز آن تأثیر می‌گذارد. آشکار شده است که تنظیم دراز مدت وزن بدن نتیجه یک تداخل پیچیده هورمونی، متابولیسمی، و عصبی است (۵). بخشهای زیادی از سیستم عصبی در

نقش دارد بطوریکه موشهای با نقص سیستم دوپامینی کم اشتغالی کننده دارند (۲۱).

هسته اکومبسن یکی از اجزاء مهم در مسیر پاداش و یکی از نواحی مغزی مهم در تنظیم انگیزش خوردن و اشتهاست (۱۶). مطالعه آناتومیکی هسته اکومبسن نشان می‌دهد که سه ناحیه عمده شامل مرکز، پوسته و بخش منقاری در این هسته وجود دارد. تحقیقات نشان می‌دهد که پوسته هسته اکومبسن در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای (بلع و خوردن) مؤثر است. این تأثیر بوسیله ارتباطات آناتومیکی مستقیم و غیر مستقیمی است که با هیپوتالاموس جانی دارد. زانگ و گوسنل پیشنهاد کردند که رابطه‌ای بین مزه دلپذیر و سیستم اپیوئیدی درونزا، تحت کنترل هسته اکومبسن، وجود دارد. اخیراً نشان داده شده است که تحریک رسپتور اپیوئیدی μ در پوسته اکومبسن، دریافت غذای با چربی زیاد مورد استفاده در یک تست انتخابی را در مقایسه با غذای آزمایشگاهی بالا می‌برد (۲۱ و ۱۶). همچنین تجویز آمیلین یا دکستین (گروهی از ترکیبات با همان فرمول تجربی نشاسته) به هسته اکومبسن، نه تنها میزان دریافت غذا، بلکه میزان دریافت آب مصرفی را نیز کاهش می‌دهد (۵).

هسته اکومبسن یک ناحیه جلوی مغزی می‌باشد که در بخش قدامی هیپوتالاموس واقع شده است، بنابراین ورودیهای واگی را بعد از پردازش انجام شده در هیپوتالاموس دریافت می‌کند. سیگنالها از هیپوتالاموس به نواحی جلوی مغزی از جمله هسته اکومبسن ارسال می‌شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که هسته اکومبسن در تنظیم اتونومیکی مرکزی تغذیه نقش دارد (۱۷) و این کنترل عمدتاً بوسیله اثرات اتونومیکی بر جزایر لانگرهانس، هپاتوسیتها و آدیپوسیتها صورت می‌گیرد (۱۸). بخش جانی هیپوتالاموس، ناحیه پاراسمپاتیک هیپوتالاموس است و اغلب ورودیهای واگی معده متمایل به هیپوتالاموس می‌شود که مرکز تنظیمی اتونومیک عمده است و پیشنهاد شده

است که بعضی سیگنالهای وابسته به معده پردازش شده در هیپوتالاموس، به هسته اکومبسن انتقال می‌یابد. بنابر این هسته اکومبسن می‌تواند در تداخل سیگنالهای معدی وابسته به پردازش هضمی مناسب باشد (۱۷). ناحیه پاراسمپاتیک هیپوتالاموس بر ترشحات اندوکرین نیز اثر می‌گذارد (۴). سیگنالهای محیطی از مسیر گوارشی و بافت چربی نیز بر هومئوستاز انرژی و دریافت غذا تأثیر می‌گذارند. بعنوان مثال، لپتین یک هورمون پپتیدی مترشح از بافت چربی است، آدیپونکتین و رزیستین نیز پپتیدهای مترشح از بافت چربی هستند که در تنظیم هومئوستاز انرژی اهمیت دارند. انسولین محیطی با اثر بر هسته‌های هیپوتالاموسی در کنترل هومئوستاز انرژی نقش دارد. فاکتورهای رها شده از مجرای گوارشی شامل: گرلین، پلی پپتید مشتق از پانکراس (PP)، پلی پپتید YY (ترشح شده از انتهای مجرای گوارشی بویژه ایلئوم، کولون و رکتوم)، کوله سیستوکینین (CCK) نیز بر مراکز مغزی اثر کرده و اثرات این مراکز را تعدیل می‌کنند. تجویز CCK به حیوانات و انسان دریافت غذا را از طریق کاهش مقدار غذا و کاهش طول مدت آن، مهار می‌کند (۲۱). شواهدی وجود دارد که در بعضی شرایط، یک همکاری بین CCK و لپتین بمنظور کاهش وزن بدن، همراه با کاهش جذب کالری وجود دارد (۵).

رتینوئیدها ترکیبات مشتق از ویتامین A هستند که در بسیاری از مسیرهای هومئوستاتیک کلیدی نقش تنظیمی دارند (۱۲). در سالهای اخیر نشان داده شده که رتینوئیدها و گیرنده‌های رتینوئیک اسید در کنترل زیستی چاقی و مکانیسمهای مصرف انرژی درگیر هستند، که بیانگر پتانسیل زیاد این ترکیبات در فرآیندهای مانند چاقی و دیابت نوع II می‌باشد (۳ و ۱۹). از طرفی فعال سازی گیرنده‌های رتینوئیک اسید، بیان ژن پروتئین غیر مزدوج میتوکندریائی درگیر در تنظیم مصرف انرژی و متابولیسم اسیدهای چرب را القاء می‌کند (۱۹). تحقیقات نشان داده است که فعال کردن گیرنده‌های رتینوئیدی بوسیله

نر از نژاد wistar با وزن تقریبی ۳۵۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت تنظیم شده 3 ± 25 درجه سانتی‌گراد و بدون محدودیت در مصرف آب و غذا نگهداری شدند.

روش جراحی و کانول گذاری دو طرفه: حیوانات مورد آزمایش بطور تصادفی به ۵ گروه کنترل (کانول گذاری شده ولی بدون دریافت دارو یا حلال)، شاهد (دریافت کننده حلال رتینوئیک اسید یعنی دی متیل سولفوکساید و اتانول به نسبت ۲ به ۱) و گروه‌های دریافت کننده رتینوئیک اسید با مقادیر ۱/۵، ۳ و ۶ میکروگرم تقسیم شدند. از مخلوط کتامین- گزیلازین (کتامین، ۶۰ میلی‌گرم و گزیلازین ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) با تزریق صفاقی بعنوان داروی بیهوشی استفاده شد. بمنظور کانول گذاری دو طرفه در پوسته هسته اکومبسن با مختصات (DV=5/6 mm, AP=1.7mm, LA=0.8mm) دستگاه استریوتاگس مورد استفاده قرار گرفت (۱۵). از سر سوزن شماره ۲۲ بعنوان کانول راهنما و از سر سوزن ۲۷ بعنوان درپوش و سوزن تزریق استفاده شد.

داروی مورد استفاده و روش تزریق: تزریق بکمک تکنیک پیش راندن حباب و با استفاده از سرنگ هامپلتون و لوله پلی اتیلن شماره ۱۰ صورت گرفت. مقادیر ۱/۵، ۳ و ۶ میکروگرم رتینوئیک اسید (شرکت توکریس (Tocris) انگلیس) با حجم تزریقی ۰/۵ میکرولیتر و بصورت دو طرفه در پوسته هسته اکومبسن تزریق شد. از مخلوط دی متیل سولفوکساید و اتانول با نسبت ۲ به ۱ بعنوان حلال دارو استفاده شد. حیوانات گروه شاهد فقط مخلوط فوق را در هسته اکومبسن به حجم ۰/۵ میکرولیتر دریافت نمودند. طول مدت زمان تزریق ۱ دقیقه و دوره تزریق بصورت هر روزه و بمدت ۴ روز متوالی بود. برای اطمینان از صحت جراحی و موضع کانول از دو روش زیر استفاده شد.

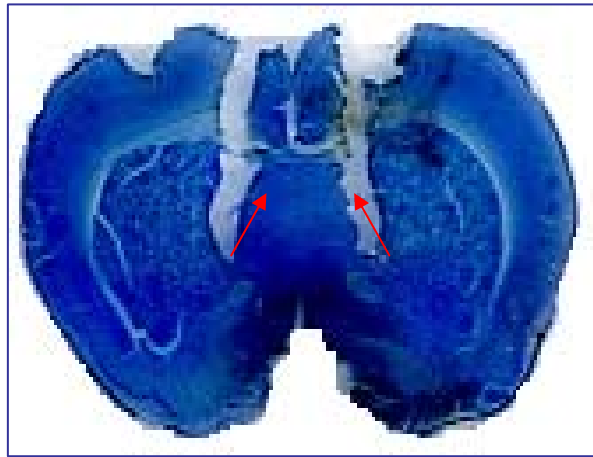
آگونیستهای آن، اشتها را در جوندگان چاق مهار کرده و در نتیجه، میزان غذای مصرفی را کاهش داده است. پاسخهای مشابهی هم در تجویز خوراکی سایر لیگاندهای گیرنده های رتینوئیک اسیدی RXR (بدست آمده است. ضمناً نشان داده شده است که غالباً تجویز یک آگونیست مستقیماً بدرون بطن مغز، بر مصرف غذا و وزن بدن اثر می‌گذارد، لذا پیشنهاد شده است، این گیرنده های هسته ای هورمونها در تنظیم رفتارهای تغذیه ای و هومئوستاز انرژی، از طریق سیستم عصبی مرکزی و نواحی درگیر در کنترل سیری و گرسنگی سهمیم باشند. حضور هر سه نوع گیرنده (α, β, γ) RXR در نواحی مغزی موثر بر رفتارهای تغذیه، ایده اهمیت آگونیستهای RXR بعنوان عامل درونزای مهم در تنظیم سیری را، تقویت می‌کند (۱۴). بافت چربی سفید و قهوه ای محل های عمده ذخیره مشتقات ویتامین A از جمله رتینوئیک اسید است، که در تمایز سلولهای چربی مشارکت می‌کند. این ماده اثر ویژه خود را بر بافت چربی با فعال کردن نسخه برداری از ژن پروتئین غیر مزدوج میتوکندریایی، مسئول حرارت زائی چربی قهوه ای، ایفا می‌کند (۱۹). تجویز رتینوئیدها، بر توده چربی بدن و ساختار بافت چربی در جوندگان نیز تأثیر می‌گذارد. همچنین مشاهده شده است که در تغییرات اولیه اندازه سلول و شیوع آپوپتوز در سلولهای بافت چربی، آگونیستهای RXR دخالت دارند (۱۴). از آنجا که هسته اکومبسن یکی از نواحی کنترل کننده رفتارهای تغذیه ای است که دارای گیرنده های رتینوئیدی می‌باشد (۲۰) و تا بحال نقش گیرنده های رتینوئیدی این منطقه عصبی بر رفتارهای تغذیه ای مورد مطالعه قرار نگرفته است، در این مطالعه نقش رتینوئیک اسید در هسته اکومبسن بر تغییرات وزن و اخذ غذا مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه بمنظور بررسی اثر رتینوئیک اسید بر دریافت غذا و تغییرات وزن بدن از ۳۵ سر موش صحرائی

۱۰ درصد فیکس شد و با استفاده از دستگاه ویبرواسلایس برشهایی ۶۰ میکرونی از موضع کانول گذاری تهیه تا از موضع کانول در محل هسته مطمئن شویم (شکل ۱).

۱- پس از آخرین تزریق و قبل از کشتن حیوان، از طریق کانولها رنگ آبی متیلن به حجم ۰/۵ میکرولیتر تزریق شد و حدود ۵ دقیقه بعد، مغز حیوان خارج، در محلول فرمالین



شکل ۱- مقطع عرضی مغز در منطقه مورد نظر (هسته اکومینس). فلشها محل هسته را نشان می دهند.

دارو، حیوانات با استفاده از ترازویی با دقت ۰/۱ گرم وزن شد.

روش آماری: داده های حاصل از این آزمایش با آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) تجزیه و تحلیل شد و آزمون LSD برای تعیین گروههای دارای اختلاف، استفاده شد. $p < 0.05$ بعنوان ملاک معنی دار بودن اختلاف بین گروه های آزمایش در نظر گرفته و مقادیر بدست آمده بصورت (میانگین \pm خطای استاندارد) گزارش شد.

نتایج

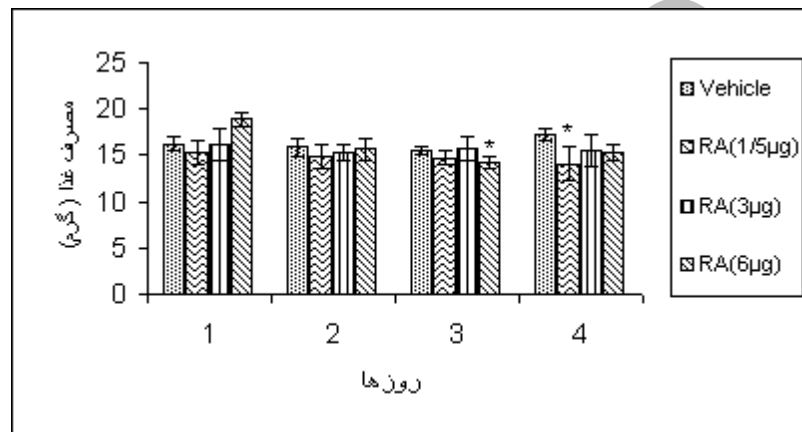
مقایسه گروههای کنترل (کانول گذاری شده) و شاهد (دریافت کننده حلال) نمایانگر عدم وجوداختلاف معنی دار بین آنها در متغیرهای مورد بررسی (مصرف غذا و وزن بدن) بود لذا نقش مخدوش کنندگی حلال در نتایج منتفی می باشد. همچنین نتایج نشان داد که رتینوئیک اسید در روز اول در هیچ کدام از مقادیر تزریق شده به داخل پوسته هسته اکومینس، نتوانست بر مصرف غذا اثر معنی داری ایجاد کند اگر چه تمایل به کاهش در دوزهای پائین

۲- با استفاده از دستگاه ویبرواسلایس برشهایی ۲۰۰-۱۴۰ میکرونی از موضع کانول گذاری تهیه و پس از رنگ آمیزی نیسل، با استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. داده های مربوط به حیوانهایی که احیاناً کانول در منطقه مورد نظر نبود حذف و حیوان دیگری جایگزین گردید.

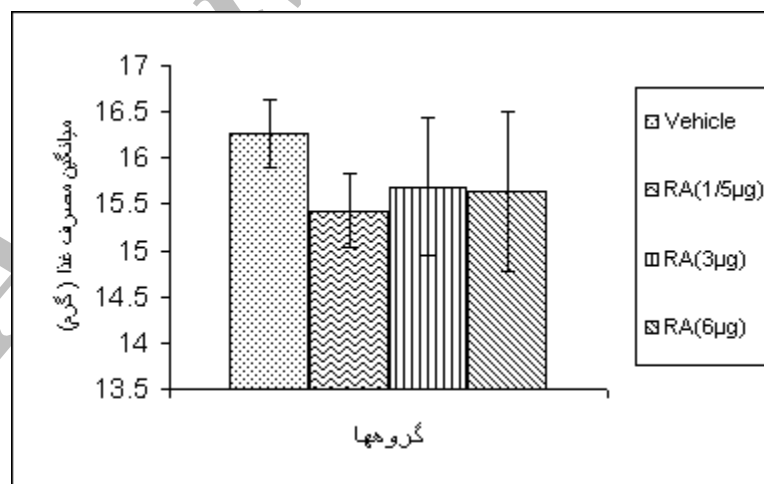
روش اندازه گیری غذای مصرفی و وزن حیوان: برای اندازه گیری غذای مصرفی در این آزمایش از قفس متابولیک (ساخت شرکت TSE، کشورآلمان) استفاده شد. کنترل غذای حیوان بدین ترتیب بود که در هر روز ظرف غذای قفس متابولیک با مقدار مشخصی از غذا پر می شد و ۲۴ ساعت بعد مقدار غذای باقیمانده و مقدار غذایی که حیوان ریخته و به ظرف زیر قفس متابولیک هدایت شده جمع آوری و وزن آن از مقدار اولیه کسر، تا مقدار غذای مصرفی حیوان محاسبه گردد. در مواردی که مدفوع حیوان و یا قطرات ادرار وارد غذای اضافی در داخل ظرف زیرین قفس می شد، پس از جدا کردن مدفوع و خشک کردن غذای اضافی محاسبه مقدار غذای مصرفی انجام می گرفت. جهت اندازه گیری وزن نیز هر روز قبل از تزریق

وزن بدن در مقایسه با گروه شاهد ایجاد کرد ولی در روزهای دوم، سوم و چهارم تغییر معنی داری در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نمود اگر چه تمایل به کاهش وزن مشاهده می شود (شکل ۴). بطور کلی بررسی و مقایسه میانگین تغییرات وزن در طی چهار روز نشان می دهد که رتینوئیک اسید بمیزان ۱/۵ میکروگرم باعث کاهش معنی دار وزن می گردد (شکل ۵).

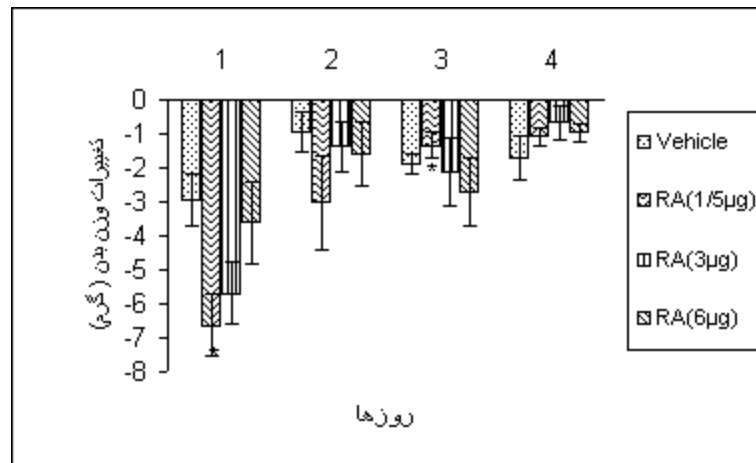
دیده می شود. در حالیکه تأثیر آن بصورت کاهش معنی دار در مصرف غذا روز سوم با مقدار ۶ میکروگرم و روز چهارم با مقدار ۱/۵ میکروگرم ($p < 0.05$) مشاهده شد (شکل ۲). بطور کلی میانگین مصرف غذا در طی چهار روز کاهش معنی داری نشان نداد (شکل ۳). همچنین تزریق درون هسته ای رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومبئس، در روز اول با مقدار ۱/۵ میکروگرم کاهش معنی داری در



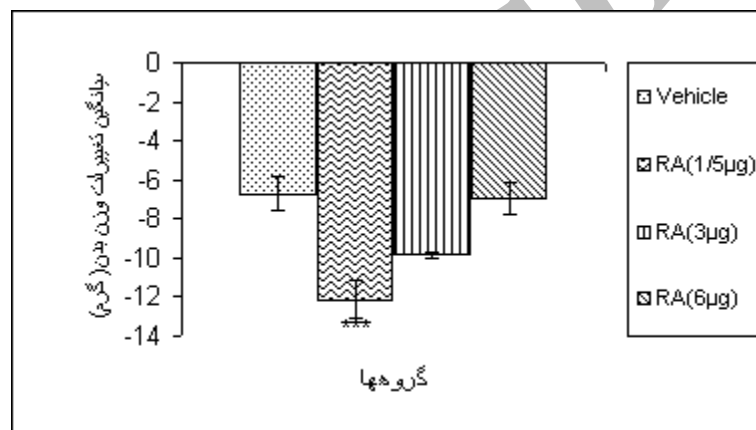
شکل ۲- اثر تزریق درون هسته اکومبئس مقادیر متفاوت رتینوئیک اسید (RA) بر میزان دریافت غذا در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال، طی ۴ روز. $P < 0.05$. (n=7)



شکل ۳- اثر تزریق درون هسته اکومبئس مقادیر متفاوت رتینوئیک اسید (RA) بر میانگین دریافت غذا در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال، در طی ۴ روز. (n=7)



شکل ۴- اثر تزریق درون هسته اکومبیس مقادیر متفاوت رتینوئیک اسید (RA) بر تغییرات وزن بدن در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال، در طی ۴ روز. (n=7). $P < 0.05$



شکل ۵- اثر تزریق درون هسته اکومبیس مقادیر متفاوت رتینوئیک اسید (RA) بر میانگین تغییرات وزن بدن در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال، در طی ۴ روز. (n=7). $P < 0.001$

بحث و نتیجه گیری

هر سه نوع از گیرنده های رتینوئیک اسید (α , β , γ) RXR و (α , β , γ) RAR در نواحی از مغز که در تنظیم رفتارهای تغذیه ای نقش دارد و سبب تقویت این تفکر می شود که آگونیستهای RXR ممکن است یک عامل درونزای مهم تنظیم کننده سیری باشند، از آنجائیکه تزریق رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومبیس توانست میزان دریافت غذا را بطور نسبی کاهش دهد، بنابراین می توان گفت حداقل بخشی از اثر کاهشی آن بر دریافت غذا که قبلاً در تزریق محیطی این ترکیب گزارش شده (۱۴)، از طریق گیرنده های درون هسته اکومبیس آن ایجاد می شود. در عین حال ممکن است این اثر از طریق ترکیبات مؤثر دیگر در تنظیم

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد رتینوئیک اسید، بعنوان آگونیست گیرنده های رتینوئیدی پس از تجویز در پوسته هسته اکومبیس میانگین کل مصرف غذا را کاهش نمی دهد. اما باعث کاهش معنی دار دریافت غذا با مقادیر ۶ و ۱/۵ میکروگرم در روزهای سوم و چهارم می گردد. با در نظر گرفتن ارتباط متقابل بین هیپوتالاموس جانبی و پوسته هسته اکومبیس (۱۶ و ۲۱) می توان گفت، رتینوئیک اسید حداقل بخشی از اثر خود را بر کاهش اشتها از طریق اثر بر هیپوتالاموس جانبی اعمال می کند که یکی از مراکز کنترل تغذیه است (۵) و همانطور که قبلاً ذکر شد حضور

لیپوژنیک/آدیپوژنیک و پروتئینهای غیر الحاقی در بافت چربی سفید و قهوه ای و UCP_۱ در ماهیچه چونندگان اثر می‌گذارد (۶). بنابراین تأثیر رتینوئیک اسید در تنظیم سطح mRNA پروتئینهای غیر الحاقی و تنظیم منفی سطح mRNA لپتین، یک نقش ویژه آن را در هومئوستاز انرژی و تنظیم تغذیه پیشنهاد می‌کند (۱۲). همچنین گزارش شده است که هر دو نوع متابولیت ۹-سیس رتینوئیک اسید و آل-ترانس رتینوئیک اسید، سطح mRNA رزیستین را در سلولهای بافت چربی سفید یا قهوه ای و همچنین سطح رزیستین موجود در گردش خون را کاهش می‌دهند و وزن بدن را نیز پائین می‌آورند (۶). با توجه بحضور گیرنده های CCK در هسته اکومبسنس بنظر می‌رسد که تحریک این گیرنده ها منجر به کاهش وزن بدن گردد چرا که شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه در بعضی شرایط یک همکاری بین CCK و لپتین بمنظور کاهش وزن، همراه با کاهش جذب کالری وجود دارد (۵). البته اثر طولانی مدت CCK بر وزن بدن نتیجه ارتباط آن با سیگنالهای آدیپوزیتی مثل لپتین است که اثر سیری مربوط به CCK را افزایش می‌دهد (۲۱). پیشنهاد شده است که پیامهای ایجاد شده بوسیله CCK محیطی از طریق آورانه‌های واگی به CNS مخابره شده و با اطلاعات آوران وابسته به لپتین بمنظور تنظیم وزن بدن تداخل نموده و در نتیجه سیگنالهای تداخل یافته از مراکز بالا از مسیرهای وابران، تغذیه، گرمایی، میزان متابولیسم و مصرف انرژی را کنترل می‌کند (۱۳). بنابراین می‌توان گفت هسته اکومبسنس مستقیماً و یا از طریق ارتباط با سایر نواحی کنترل کننده رفتارهای تغذیه ای (هیپوتالاموس جانبی و هسته قوسی) و متابولیسم (هیپوتالاموس) اثرات خود را بر تغذیه اعمال کند. علاوه بر این نقش این هسته و اثر رتینوئیک اسید در تغذیه، بدلیل ارتباط متقابل آن با نواحی کنترل کننده حرکات و ترشحات دستگاه گوارش از جمله ترشحات اندوکرین است (۱۷).

اشتها از جمله لپتین نیز باشد. بطوریکه بیان گیرنده های لپتین در نواحی مختلف درگیر در تحریک اشتها و پاداش مثل: هیپوتالاموس جانبی، و هسته اکومبسنس گزارش شده است (۹). در نتیجه هنگامی که بیان لپتین توسط رتینوئیک اسید کاهش یابد، این مهار از نورونهای دوپامینرژیک برداشته شده و فعال شدن نورونهای دوپامینرژیک سبب کاهش دریافت غذا می‌گردد (۱، ۲ و ۶). از سوی دیگر بنظر میرسد رتینوئیک اسید با تشکیل دایمر بین گیرنده های رتینوئیدی و گیرنده های اورفان بصورت (-OR RAR)، قادر است غلظت مونوآمینها از جمله دوپامین را افزایش داده و از این طریق باعث کاهش دریافت غذا گردد (۸ و ۱۹). با عنایت به اینکه در هسته اکومبسنس گیرنده های کوله سیستوکینین وجود دارد (۱۹)، ممکن است رتینوئیک اسید از طریق هسته اکومبسنس، سیستم عصبی پاراسمپاتیکی را تحت تأثیر قرار دهد و در نتیجه از طریق رهایش مواد موجود در شبکه انتریک از جمله CCK اثر خود را بر مراکز کنترل کننده دریافت غذا اعمال کند. چرا که مطابق گزارشهای قبلی CCK رها شده از طریق دستگاه گوارش می‌تواند بروش مرکزی تغذیه را مهار کند (۵ و ۱۷). با توجه به کاهش مصرف غذای القاء شده توسط رتینوئیک اسید، یکی از دلایل کاهش وزن حیوان می‌تواند همین موضوع بوده و علت دیگر آن نیز می‌تواند تغییرات متابولیکی اعمال شده از طرف رتینوئیک اسید باشد که در این رابطه فیلیپ و سایر محققین اعلام می‌دارند اثر رتینوئیک اسید در کاهش وزن ممکن است ناشی از افزایش بیان ژن لپتین در بافت چربی و در نتیجه کاهش توده چربی در بافت چربی باشد (۷، ۸ و ۱۰). همچنین مشخص شده است که رتینوئیک اسید باعث تنظیم افزایشی بیان پروتئین غیر مزدوج میتوکندریائی (UCP) می‌شود که در حرارت زائی بافت چربی قهوه ای، تنظیم مصرف انرژی و متابولیسم اسیدهای چرب نقش دارد (۶ و ۱۹). همچنین او عقیده دارد که رتینوئیک اسید و سایر متابولیت‌های ویتامین A بر چربی بدن و فاکتورهای نسخه برداری

منابع

- ۲- عباس نژاد مهدی، ۱۳۸۱، بررسی اثر تزریق سولپیراید (آنتاگونیست انتخابی D2) در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بر تغذیه، آب نوشی و وزن موشهای صحرائی. مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، شماره ۱، صفحات ۹۹-۱۰۵.
- ۱- عباس نژاد مهدی، ۱۳۸۰، بررسی اثر تزریق بروموکریپتین در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بر تغذیه، آب نوشی و وزن موشهای صحرائی. مجله پزشکی یاخته، شماره ۱۰، صفحات ۹۷-۱۰۲.
- 3-Akiyama, T.E., Lambert, G., Nicol, C.H.J., Matsusue, K., Peters, J.M., Brewer, H.B., Gonzales, F.J. (2002), Peroxisome proliferators-activated receptor β, δ regulates very low density lipoprotein production and catabolism in mice on a western diet. *J. Biochemical. Chemistry* 270 (20): 20331-20374.
- 4-Bernardis, L.L., Bellinger, L.L. (1993), The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *J. Neurosci. Biobehav. Rev.* 17(2):141-193.
- 5- Cupples, W.A. (2002), Regulation of body weight. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 28(5):R1264-R1266.
- 6- Felipe, F., Bonet, M.L., Ribot, J., Palou, A. (2004), Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status. *J. Diabetes.* 53:882-889.
- 7- Felipe, F., Mercader, J., Ribot, J., Palou, A., Bonet, M.L. (2005), Effect of retinoic acid administration and dietary vitamin A supplementation on leptin expression in mice: lack of correlation with food intake. *J. Biochem. Biophys. Acta.* 40(2):258-265.
- 8-Hanlon, E. C., Baldo, B. A., Sadeghian, K., Kelly, A. E. (2004), Increased in food intake or food-seeking behavior induced by GABAergic, opioid, or dopaminergic stimulation of the nucleus accumbens: is it hunger? *Psychopharmacology* 172: 241-247.
- 9-Hao, J., Vaca, S.C., Pan, Y., Carr, K.D. (2006), Effect of central leptin infusion on the reward-potentiating effect of D-amphetamine. *J. Brain. Res.* 4:1-11.
- 10-Hollung, K., Cecilie, P., Rise, C., Drevon and Janne, E. (2004), Tissue-specific regulation of leptin expression and secretion by all-trans retinoic acid. *J. cell. Biochem.* 92: 307-315.
- 11-Krugel, S. T., Kittne, H., Kiess, W., Illes, P. (2003), Basal and feeding evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *J. Eur. Pharmacol.* 482:185-187.
- 12-Kumar, M., Scarpace, P.J. (1998), Differential effect of retinoic acid on uncoupling protein -1 and leptin gene expression. *Endocrinology* 157(2):237-243.
- 13- Matson, C.A., Reid, D.F., Ritter, R.C. (2002), Daily CCK injection enhances reduction of body weight by chronic intracerebroventricular leptin infusion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 282:1368-1373.
- 14- Ogilvie, K.M., Saladin, R., Nagy, T.R., Urcan, M.S., Heyman, R.A., Leiwitz, M.D. (2004), Activation of the retinoid X receptor suppresses appetite in the rat. *J. Endocrinology* 145(2):565-573.
- 15- Paxino, G., Watson, C. (1999), The brain in stereotaxic, New York.; Academic Press.
- 16- Robinson, S.D. (1998). The effect of hypothalamus and nucleus accumbens on orosensory fat preferences in rat: A literature review. *Pharmacology and Experimental*. 258:208-214.
- 17- Sangeeta, M., Jing-tian, X., Han, H.A., Xiong-fei, G., Chun-su, Y. (2004), Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta. Pharmacol. Sin.* 25(3):271-275.
- 18- Steffens, A.B., Strubbe, J.H., Balkan, B., Scheurink, J.W. (1990), Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake and metabolism. *J. Neurosci. Biobehav. Res.* 14(3): 305-313.
- 19- Villarroya, F., Iglesias, R., Giral, M. (2004), Retinoids and retinoic receptors in the control of energy balance: Novel pharmacological strategies in obesity and diabetes. *Curr. Med. Chem.* 11(6):795-805.
- 20- Werner, E.A., Delusa, H.F. (2002), Retinoic acid is detected at relatively high levels in the CNS of adult rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282: 672-678.
- 21- Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., Bloom, S. (2005). Appetite control. *J. Endocrinology* 184:291-318.

The effect of intranucleus accumbens shell injection of Retinoic acid on foodintake and body weight in rats

Shojaei N., Abbasnejad M. and Pouraboli I.

Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Shaheed Bahonar University, Kerman, I.R. of Iran

Abstract

Retinoids are lipophilic compounds derived from vitamin A that affect many metabolic and developmental processes. They do physiological and pharmacological functions by regulating transcription of specific target genes. As we know central nervous system controls foodintake and body weight through hypothalamus. Nucleus accumbens also regulate foodintake, body weight and metabolism by connection with hypothalamus. In this study we investigated the effect of retinoic acid (RA) microinjection into Nucleus accumbens shell on body weight and foodintake . Rats were anaesthetized with ketamin-xylazine (60mg/kg -4mg/kg,i.p) and cannulae were implanted bilaterally in the nucleus accumbens shell (AP=1.7mm from bregma, LA=0/8mm, DM=5/6mm from scale) .After recovery period retinoic acid (1/5 , 3 , 6 μ g/Rat) were injected daily (volum 0/5 μ l) for 4 successive days and body weight and foodintake were measured daily . The results showed that centrally injected retinoic acid in nucleus accumbens didn't affect food intake but decreased body weight significantly .It shows relationship between nucleus accumbens and hypothalamic area that regulate foodintake and body weight. Therefore RA can change foodintake and body weight via the nucleus accumbens shell .

Key words: Retinoic acid(RA), Foodintake, Body weight, Nucleus accumbens