مطالعه اثر تزریق میکرونی آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات بر میزان اشتها

دکتر علی باغبان زاده[۱]، دکتر جواد چراغی[۲*]، دکتر گیتا امام[۱] ، دکتر وهاب بابا پور[۱]

۱- بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۲- آموزشکده دامپزشکی، دانشگاه ایلام

تاریخ دریافت: ۸۵/۷/۱۷ **تاریخ پذیرش:** : ۸۵/۱۲/۵

چکیده

مقدمه: تاکنون در رابطه با نقش گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات در تنظیم اشتها تحقیقات بسیار کمی انجام شده است. دراین مطالعه به ارتباط گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و اهمیت آنها در تنظیم دریافت غذا در جوجه خروس های گوشتی پرداخته شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۱۲ قطعه جوجه با وزن ۷۵۰-۷۰۰ گرم پرورش داده شد. با استفاده از دستگاه استریو تاکس در بطن راست مغزی پرندگان کانول گذاری انجام شد. سپس با تزریق داخل بطن مغزی (*ICV*) آگونیست(*DHPG*) و آنتاگونیست (*AIDA*) گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات بترتیب در دوز های ۱ میکرومول و ۲ میلی مول، دریافت تجمعی غذا در زمانهای مختلف پس از تزریق، با استفاده از کامپیوتر محاسبه گردید. در این تحقیق پرندگان به روش مربع لاتین تکراری در ٤ گروه و در روزهای ۱ ، ۳ ، ۵ و ۷ داروهای مورد نظر را دریافت نمودند.

یافته های پژوهش: تجویز داخل بطن مغزی *DHPG* (آگونیست گیرنده گلوتاماتی گروه *I*)، دریافت غذا را بطور معنی‌داری افزایش (بطور متوسط ۲۸/۷ درصد) داد. در حالیکه *AIDA* (آنتاگونیست گیرنده گلوتاماتی گروه *I*)، دریافت غذا را بطور معنی داری کاهش (بطور متوسط ۳۰ درصد) داد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه گیری نهایی: بر اساس نتایج بدست آمده ، گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات اثرات مرکزی قابل ملاحظه ای بر دریافت غذا در جوجه خروس های گوشتی داشته و در این پروسه با اهمیت تلقی می شوند.

واژه های کلیدی: اشتها، گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات، جوجه گوشتی

* **نویسنده مسئول:** آموزشکده دامپزشکی، دانشگاه ایلام

J_cheraghi77@yahoo.com E-mail:

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

مقدمه

گلوتامات یک میانجی تحریکی عمده در مغز و طناب نخاعی است و مسئول بیش از ۷۵ درصد انتقالات سیناپسی تحریکی در مغز می باشد و در وزیکولهای پیش سیناپسی لوکالیزه شده، در پاسخ به محرکهای فیزیولوژیکی بر اساس روند اگزوسیتوز از غشاء نورون پیش سیناپسی آزاد می گردد.

تاکنون از گلوتامات بصورت تزریق داخل ناحیه هیپوتالاموس جانبی در موش صحرایی۱ (۱) و در جوجه خروس گوشتی (۲) بصورت داخل بطن مغزی استفاده شده است،که تزریق در ناحیه هیپوتالاموس جانبی موجب تحریک اخذ غذا و تزریق داخل بطن مغزی باعث کاهش اشتها شده اشت.

گیرنده های گلوتامات بطور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱- گیرندههای یونوتروپیک

۲- گیرنده های متابوتروپیک

گیـــرنده هـای یونوتروپیک کانال هـــای دریچه دار لیگـاندی هستند و در انتقال سیناپسی سـریع در بـخـش وسیعـی از سینـاپس های *CNS* شرکت دارند.

گیـــرنده های متابوتروپیک براساس شباهـــت سکانس آمینو اسیدی، خواص فارماکولوژیکی و مکانیسم های انتقال سیناپسی سه گروه هستند .

گروه*I*(*mGluR5,MGlu*)،گروه*II* (*mGluR3* , *MGluR2*) و گروه *III* (*mGluR4*، *mGluR7* و *mGluR8*)تحـریک گیرنده های متـــابو تروپیک گروه *I* که معمولا در غشاء پس سیناپسی نورونهـا متمرکز شده اند ، موجب فعال شدن فسفـــولیپاز *C* گـــردیده، با تشکیل*IP3*، کلسیم را از مخازن داخل سلولی آزاد می کننـد. این گیـرنده‌هـــا با پروتئین *G* از نوع *Gq/11*، *Gs* و *Gi/o* اتصال برقـــرار کرده، مکانیسم هـــای متفاوتی را در نورون ها راه‌انـدازی مـی کنند و پـس از فعـال شـــدن این نـوع گیرنده‌هـــا *cAMP* تولیـــد می شود. در بعـضی شرایط ویژه، فعال شدن این گیرنده هـــا باعث آزادسازی گلـوتامات می شود(۳،٤).

تنظیم دریافت غذا در پستانداران و پرندگان از سه الی چهـار دهه گذشته مورد بررسی و مطالعـــه قرار گـــرفته است. بسیاری از جنبه های دریافت غذا در پرندگان مشابه پستانداران است و تا کنون قسمت اعظم تحقیقات انجام گرفته در این راستا بر روی مـوش صحرائی صورت گرفته است. عوامل عصبی مرکزی و محیطی بر روی پروســـه اشتهـا تاثیر میگذارند. بسیـاری از مراکز مغزی تاثیرگـذار شامـل هستـــه هیپوتالامـــوسی جانبی، هستـــه هیپوتالاموسی شکمی– میانی، استریاتوم، هسته قوسی، آمیگـدال و غیـــره می باشند.

از عوامل محیطی می توان به کبد و دستگاه گوارش پرندگان اشاره نمود که بعنوان مراکز مهم کنترل دریافت غـذا بشمـــار می‌روند. با تحقیقات انجام شده مشخص شده است که هرگاه نوروترانسمیترها و عوامل تغذیه ای بصورت داخل مغزی و یا بصورت سیستمیک تزریق شوند بر روی اشتهای حیوان مؤثر خواهند بود. از جمله این عوامل می توان به موارد زیر اشاره نمود: لپتین (۵)، گرلین (۷،٦) و*NPY* (۸). زیرگروه گیرنده های گروه *I* (*mGluR5*) (۹)، پلی پپتید پانکراسی طیور، *GABA* (۱۰)، اپیوئیدها (۱۱)، پرولاکتین (۱۲)، هورمون رشد و کلونیدین (۱۱) می‌توان نام بـــرد که مـوجب افـزایش دریافت غـــذا در پرندگـان می گردند. از عوامل کاهش دهنده غذا نیز می توان به کوله‌سیستوکینین ، بومبزین و نوراپی نفرین اشاره کرد (۱۳).

تزریق مستقیم نور اپی نفرین، آمینو اسید، گلوکز و اسیدهای چرب به سیستم پورتال کبدی پرندگان موجب کاهش دریافت غذا گردیده است (۱۱).

بسیـــاری از نورون هـــای حسی (آوران) واگ، از نـوع گلوتامینرژیک هستند. گیرنده هـای *NMDA* گلـــوتامـــات، در فـــرآیـــنـــد سیـری یپـوتـالامـوسی

1-rat

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

کـه توسـط اعصـاب واگ منتقـل می‌شوند سهم مهمـی دارند (١٤). احتمـالاً گیـرنـده هـای متابوتروپیک گروه *I* نیز با سیگنال های فیدبک منفی دستگـاه گـوارش که در خـاتمـه غـذا خـوردن (سیـری) ایجـاد می شوند، مداخلـه می نمـایند ولـی محـل اثـر آگونیست و آنتاگونیست هایی که در دریافت غذا موثرند، مشخص نشده است (١٤).

مواد و روش ها

۱- حیوانات مورد مطالعه: جهت انجام این تحقیق از جوجه خروس گوشتی یک روزه نژاد *Ross 308* استفاده شد. این جوجه ها تا ۳ ساعت پس از هچ شدن در جوجه کشی باقی مانده، سپس به سرعت به آزمایشگاه فیزیولوژی دریافت آب و غذا در موسسه تحقیقاتی امین آباد (وابسته به دانشگاه تهران) انتقال داده شدند.

۲- شرایط نگهداری: جوجه ها در ۳ روز اول در دمای ۳۰ تا ۳۱ درجه سانتی گراد، نگهداری، سپس درجه حرارت به ازای هر یک روز، ۱ درجه کاهش و از روز ۱۲ به بعد در دمای ۲۲ درجه سانتی گراد ثابت باقی ماند. تنظیم دمای آزمایشگاه با استفاده از دستگاه های گرم کننده و خنک کننده صورت گرفت. مقدار رطوبت نسبی، حدود ٤٠ درصد و روشنایی ٢٤ ساعته بود. در ابتدا تعداد ۲۵-۲۰ قطعه جوجه برای هر تجربه در نظـر گرفته می شد. از این تعداد،۱۲ قطعه که دارای وزن یکسانی (۷۰۰ تا ۷۵۰ گـرم) بودند (۲ و ۱۵)، در روز آزمـایش انتخـاب و شماره‌گذاری شده، به قفس های انفرادی منتقل شدند.

۳- جیره غذایی: جیره غذایی جوجه های تحت آزمایش، جیره استارتر کرامبل شماره ۲۰۱ بود، که در کل دوره آزمایش در اختیار جوجه ها قرار گرفت. میزان پروتئین این جیره ۲۱/۵ درصد، انرژی ۲۹۵۰ کیلوکالری محاسبه شده بود.

٤- روش جراحی: بمنظور مهیا شدن برای جراحی، ابتدا با تزریق داروی پنتوباربیتال سدیم۱ با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن (۵) و از طریق ورید بال، پـرندگان کاملاً بیهـوش شده، سپس از طرف سـر در دستگـاه استـریوتاکس (*Stoelting , USA*) قرار داده شدند.

کـانول گـذاری به صورت یکطـرفه در مختصات *AP:6.7 mm* ، *0.7mm L:* و *Depth:3.75mm* (۱۵) انجـام شد. قبل از شروع تزریقـات، پـرندگان جهت استراحت به قفس های انفرادی به مدت ۵ تا ۷ روز انتقال داده شدند.

۵- روش آزمایش: در مجموع از ٣٦ قطعه جوجه در سه تجربه برای بدست آوردن دوز موثر دارو ها استفاده گردید. در هر تجربه ۱۲ قطعه پرنده را به ٤ گروه سه تایی تقسیم کرده، در ۱۲ قفس انفرادی نگهداری شدند. با استفاده از روش مربع لاتین تکراری۲ (که در آن پرندگان و روزها فاکتور های بلوک کننده هستند)، محلول های مورد نظر (تمامی محلول های مورد استفاده از شرکت توکریس *Tocris [Co.]* خریداری شدند) را دریافت کردند. آب و غذا بطور مداوم و ٢٤ ساعته در اختیار پرندگان قرار داده شد، در تجربه اول از *DHPG* در سه دوز مختلف *0.5μM*، *13M* و *2μM* (محلـول در سرم فیـزیولوژی) و در گروه کنترل (گروه چهارم) مایع مغزی – نخاعی مصنوعی استفاده شد. در تجربه دوم از *AIDA* در سه دوز مختلف *2mM*، *4mM* و *8mM* (ابتدا در *NaOH*, ۱۱ اکی والان حل کرده سپس با سرم فیزیولوژی رقیق شد) بصورت تزریق داخل بطن مغز راست و در گروه کنترل از مایع مغزی-نخاعی مصنوعی استفاده گردید. در تجربه سوم، از دوزهای موثر *1μM* آگونیست، *2mM* آنتاگونیست و تزریق توأم آگـونیست و آنتاگونیست در سه گروه و همچنین از مایع مغزی – نخاعی مصنوعی بعنوان کنترل (گروه چهارم) استفاده

1. Sodium Pentobarbital
2. Replicated latin sequare

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

گردید. بر اساس مربع لاتین تکراری در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ تمامی مواد مذکور بصورت چرخشی تجویز شد. حجم کلی هر تزریق ۱۰ μL بود، که با استفاده از سرنگ هامیلتون انجام گرفت. ۲٤ ساعت قبل از تزریق محلول‌ها، پرندگان را از آب و غذا محروم کرده (گرسنگی و تشنگی ۲٤ ساعته) و در فواصل بین هر مرحله تزریق یک روز استراحت داده شد. در دقایق ۱۵،۳۰، ٦۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲٤۰ پس از تزریق محلول های مورد نظر در بطن راست مغز، میزان غذای برداشت شده توسط هر پرنده بر حسب گرم توسط کامپیوتر محاسبه و اندازه گیری شد.

٦- تست آماری: جهت تعیین وجود اختلاف معنی دار در بین گروه های تحت آزمایش از نرم افزار *SPSS* ابتدا از آنالیز واریانس دوطرفه استفاده گردید و سپس از تست *Bonferroni* جهت پی بردن به فهرست این گروه‌ها استفاده شد .

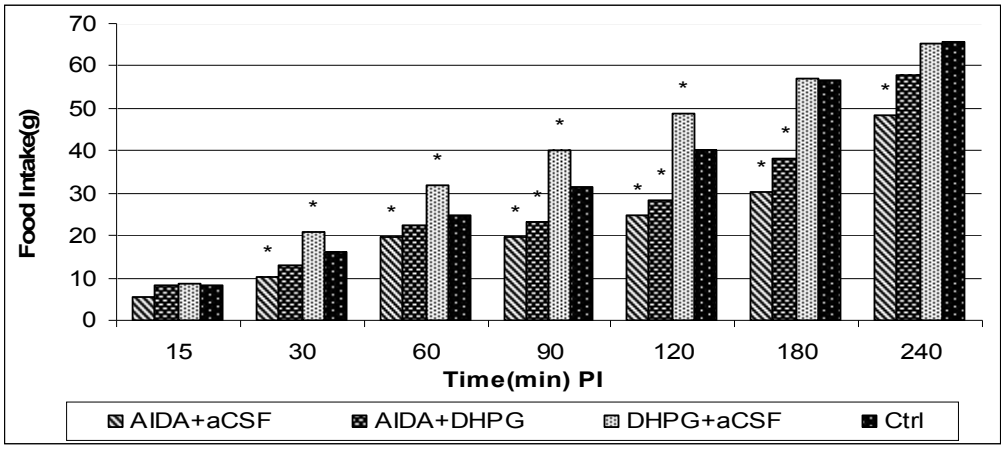
یافته های پژوهش

به منظور بررسی اثر گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات، در دریافت غذا توسط جوجه خروس گوشتی، تزریق داخل بطن مغزی با آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های گروه *I* در طی ۷ روز (بصورت یک روز در میان) انجام شد.

نتایج حاصل از تزریق داخل بطن مغزی آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات در جوجه خروس گوشتی در نمودار (۱) و جدول (۱) نشان داده می‌شود.

DHPG، بطور معنی داری($p<$ ۰/۰۵)، اخذ غذا را در جوجه خروس های گوشتی (در مقایسه با گروه کنترل) افزایش داد. در دقایق ۳۰، ٦۰ ، ۹۰ و ۱۲۰ بترتیب ۳۷٪، ۲۸/۱٪، ۲۹٪ و ۲۱٪ افزایش میزان دریافت غذا ایجاد کرده بود. اما در دقایق آغازین و انتهایی آزمایش میزان دریافت غذا تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت. برعکس، *AIDA* اخذ غذا را بطور معنی داری کاهش داده بود ($p<$۰/۰۵). آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک گروه I در دقایق ۳۰، ٦۰ ، ۹۰ ، ۱۲۰، ۱۸۰ و۲٤۰ پس از تزریق، دریافت غذا را بترتیب به میزان ۱۷/۸٪، ۲۰/۹٪، ۳۷٪، ۲۸/۳٪، ٤۷٪ و ۲٦٪ نسبت به گروه کنترل کاهش داده بود. تزریق توام *DHPG* و *AIDA* نیز از نظر آماری کاهش معنی داری در دریافت غذا (در مقایسه با گروه کنترل) ایجاد کرده بود($p<$۰/۰۵)، بدین ترتیب که در دقایق ۹۰ ، ۱۲۰ و ۱۸۰ پس از تزریق میزان دریافت غذا را بترتیب ۲۸/۸٪ ، ۲۹٪ و ۳۳٪ کاهش داده بود.

نمودار شماره ۱: دریافت تجمعی غذا در جوجه خروس های گوشتی پس از تزریق داخل بطن مغزی(*ICV*) آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک گروه *I* گلوتامات (علامت * معنی دار بودن داده ها را در*P<0.05* نشان می دهد).



[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

بحث و نتیجه گیری

نتایج بدست آمده از تزریق داخل بطن راست مغزی آگـونیست انتخابی گیـرنده هـای متابوتروپیک گـروه *I* (*DHPG*) در جـوجـه خـروس هـای گـوشتی که ۲٤ سـاعت از آب و غـذا محـروم بـوده انـد نشـان مـی‌دهد که دریافت غذا نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری افـزایش یافتـه است (۰/۰۵ >*P*). ایـن افزایش اشتها در مدت زمان معینی اعمال شده است. بر اساس این یافته هـا شـروع افزایش دریافت غـذا از دقیقه ۳۰ بوده که تا دقیقه ۱۲۰ پس از تزریق ادامه داشته و سپس به حد طبیعی خود (گروه کنترل) برگشته بود. ترزیق *DHPG* تفاوت معنی داری بر دریافت غـذا در دقـایق ۳۰، ٦۰، ۹۰ و۱۲۰ ایجـاد کـرده است. در زمان هـای مذکـور بطور متوسط ۲۸/۷٪ افـزایش دریافت غذا نسبت به گروه کنترل در اثر تزریق *DHPG* محاسبه گردید. برادبرگ و همکـاران ، گـزارش کردند کـه تـزریق داخـل بطن مغـزی آگـونـیست*mGluR5* ازگـیرنـده‌هـای تـابوتـروپیک گروه *I*) دریافت غذا را در موش صحرائی افزایش داده است (۸) که با نتایج حاصل از این مطـالعـه در طیور مطابقت دارد(۹).

یافتـه های اخیر، نقش یکسان گیرنده های گروه *I* در افزایش اشتها در جوندگان و پرندگان را تقویت می نماید.

اثرات آنتاگـونیست گیرنده های گروه *I* در مقایسه با آگونیست این گروه پایدارتر بود، تزریق *AIDA* به تنهایی اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل بطـور معنی‌داری کـاهش داده بود (۰/۰۵ >*P*). بطوریکه تا پایان آزمایش اثر کاهش دهنده آن ادامه داشت. پرندگان تحت آزمایش از دقیقه۳۰ تا ۲٤۰ پس از تزریق *AIDA*، بطور متوسط ۳۰٪ کاهش دریافت غذا در مقایسه با گروه کنترل داشتند. در این مطالعه اثرات کاملاً متضاد محلول هـای فـوق بر دریافت غذا مشخص شده است و نشان دهنـده اهمیت گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات در تنظیم اخذ غذا می باشد. تزریق توام و همزمان آگونیست و آنتاگونیست نیز موجب کاهش معنی داری در اخـذ غذا گردید (۰/۰۵>*P*)، ولی اثـر آنها در زمانهای محدودتری پایدار مانده بود. نتایج بدست آمده، نشـان دهنده اثر مهارکننده *AIDA* بر گیرنده های متابوتروپیک گروه *I* در ارتباط با اشتها می باشد. نکته قابل توجه در ارتباط با اثر آگونیست و آنتا گونیست گیرنده های فوق آن است که ۳۰ دقیقه پـس از تزریق، اختلاف میزان دریافـت غذا معنی دار شده بود، شاید بدلیل اثرات آهسته در انتقال سیناپسی توسط گیرنده های مذکور باشد، که نسبت به گیرنده های یونوتروپیک از روند آهستـه تری برخوردارند. بر اساس گـزارش بـاغبان زاده و بابـاپور ، تزریق

جـدول شماره۱: میانگین اخذ غـذای تجمعی در زمان های مختلف (دقیقه) با تزریق داخل بطن مغزی آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک(گروه۱) گلوتامات.

زمان / نوع ماده تزریقی	۱۵	۳۰	٦۰	۹۰	۱۲۰	۱۸۰	۲٤۰
AIDA+aCSF	۵/۵	۱۰/۴	۱۹/۷	۱۹/۷	۲۴/۸	۳۰/۴	۴۸/۵
AIDA+DHPG	۸/۲۵	۱۳	۲۲/۳	۲۳/۲	۲۸/۵	۳۸/۱	۵۷/۷
DHPG+aCSF	۸/۵	۲۲/۲	۳۱/۸	۴۰/۳	۴۸/۶	۵۶/۹	۶۵/۲
گروه کنترل	۸/۲۵	۱۶/۲	۲۴/۹	۳۱/۳	۴۰/۲	۵۶/۸	۶۵/۵

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

آنتاگونیست وسیع الطیف گیرنده های متابوتروپیک (*MSPG*) موجب افـزایش معنی داری در دریافت غذای پرندگان مورد مطالعه شده است (۲) . با توجـه به آثـار و اعمـال متفـاوت گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و مکانیسـم هـای مختلفی که به کـار می بـرند، احتمـالاً آنتـاگـونیست استفـاده شده (*MSPG*) بر روی گیرنده های خاصی (بجز گروه *I*) موثر واقع شده و افزایش دریافت غذا بدنبال تزریق آن در نتیجه اعمال اثر بر سایر گیرنده های متابوتروپیکی بوده است که نقش کاهش دهنده در دریافت غذا دارند.

سؤالی که در اینجا مطرح می شود آنست که آیا آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک مستقیماً و از طریق گیرنده ها ی اختصاصی خود عمل می نمایدو یا اینکه از طریق اثر بر گیرنده های غیر گلوتاماتی موجبات اثر بر اشتها میشوند؟ شواهـد محکمـی وجود دارد مبنی بـر این که گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات انتقال عصبی تحریکی و مهاری را در سیناپس های موجـود در سیستم عصبی مـرکـزی تنظیـم می‌کنند. برخی گزارش‌ها نقش تنظیم کنندگی گیرنده های گروه *I* بـر سـایر گیـرنده هـا از قبیل گیرنده های گابا به اثبات(*GABA*)، دوپـامینی و گیـرنـده‌هـای یونوتـروپیـک گلوتامات را به اثبـات می رساننـد (۳)، ولـی بررسی های دیگر بر عـدم دخالت این گیرنده ها در تنظیم آزادسـازی نوروترانسمیترهـای غیـر گلوتامینرژیکی فوق تاکید دارند. از طرف دیگر شواهد گویای آن است که سیگنال های فیدبک منفی توسط دستگاه گوارش به سیستم عصبی مرکزی ارسال می شوند که منجر به سیری و خاتمه تغذیه می شود (١٤) و این سیگنال های فیدبک منفی از طریق عصب واگ و با دخالت گیرنده های گلوتاماتی *NMDA* به *CNS* ارسـال می شوند (١٤). احتمالاً سایر گیرنده های گلوتامات (از قبیل گیرنده های متابوتروپیک) که در سیستم عصبی مرکزی بوفور یافت می شوند ،در این رابطه وجود داشته و منشاء اثر هستند.

با این وجود هنوز مکانیسم اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های متابوتروپیک گروه *I*، در تنظیم اخذ غذا مشخص نشده است. ولی بنظر می رسـد با توجه به پراکندگی زیاد گیرنده های گلوتامات که تقریباً در همـه جای مغز گسترش دارند. با سیستم هـای نورونی دیگر از قبیل گابا ارژیکی، دوپامینی و غیره، سیناپس برقرار کرده و برایند مکانیسم های تحریکی و مهاری ایجاد شده است که تعیین کننده کاهش یا افـزایش اشتهـا می گـردد. همچنین یافته های حاصل از تحقیقات گذشته بیان گـر نقش کاملاً پیچیده و متناقض گیرنده های متابوتروپیک می باشد که نیاز مند مطالعه بیشتر و مشخص شدن اعمال فیزیولوژیکی هر کدام از گیرنده های فوق می باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]

References :

1- Stanley BG, Ha LH, Spears LC, et al. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res 1993, 630: 41-49.*

2-Baghbanzadeh A and Babapour V. CNS glutamatergic control of food intake in domestic fowl. *Appetite 2001, 37:267-abstract.*

3-Bordi F, Ugolini A. Group I metabotropic glutamate receptors: Implications for brain diseases. *Prog in neurobiol 1999, 59: 55-79.*

4-Katayama J, Akaike N, Nabekura J. Chracterization of pre- and post-synaptic metabotropic glutamate receptor-mediated inhibitory responses in substantia nigra dopamine neurons . *Neuroscience Research 2003, 45: 101-115.*

5- Denbow DM, Meade S, Robertson A, et al. Leptin-induced decrease in food intake in chickens. *Physiology & Behavior, 69:359-362.*

6-Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight . *Physiology & Behavior 2006, 89: 71-84.*

7-Silveira PP, Benetti CS, Ayres C, et al. Satiety assessment in neonatally handled rats. Behav *Brain Res 2006, 173: 205-210 .*

8-Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, et al. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature,(1983) , 306 : 584-586.*

9-Bradburg MJ, Campbell U, Giracllo D, et al. Metabotropic glutamate receptor mGlu5 is a mediator of appetite and energy balance in rats and mice. J Pharmacol Exp *Ther 2004, 313:395-402.*

10- Denbow D M. Induction of food intake by a GABAergic mechanism in the turkey. *Physiol Behav 1991, 49: 485-488.*

11- Kuenzel WJ. Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. *J Nutr 1994,124 :1355-1370.*

12-Buntin JD, Figge GR. Prolactin and growth hormone stimulate food intake in ring doves. *Pharmacology Biochemistry and Behavior 1988, 31 :533-540.*

13-Denbow DM, Myers RD. Eating , drinking, and temperature responses to intracerebroventricular cholecystokinin in the chick. *Peptides 1982, 3 :739-743 .*

14-Denbow DM, Sheppard BJ. Food and water intake responses of the domestic fowl to norepinephrine infusion at circumscribed neural sites. *Brain Res Bull 1993, 31:121-128.*

15-Kuenzel WJ, Masson MA. Stereotaxic atlas of the brain of the chick. 1988 Johns Hopkins University press, Baltimore, MD.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-28]