

فیزیولوژی تغذیه

جلسه سوم

1

Mohsen Karamati

Department of Nutrition Sciences, Varastegan Institute for Medical Sciences, Mashhad, Iran

E-mail: karamatim@varastegan.ac.ir

نوروترانسمیتورهای نورکسیجنیک

هورمون محرک ملانوسیتی نوع آلفا (α -MSH)

هورمون محرک ملانوسیتی نوع آلفا (α -MSH)

- هورمون α -MSH که به آن ملانوکورتین نیز می گویند، یک پپتید حاوی ۱۳ اسید آمینه است که در مغز توسط نورون های POMC به عنوان یک نورترانسmitter ترشح می شود.
- این نورون ها ابتدا یک پروهورمون به نام پرواوپیوملانوکورتین یا POMC سنتز می نمایند و سپس POMC در این نورون ها به چند بخش تجزیه می شود که یکی از آنها هورمون α -MSH می باشد.

هورمون محرک ملانوسیتی نوع آلفا (α -MSH)

➡ جسم سلولی نورون های POMC منحصر در هسته های ARC وجود دارد و آکسون های آنها به مناطق دیگر هیپوتالاموس از جمله هسته های VMN، DMN و PVN فرستاده می شود.

➡ برای هورمون α -MSH پنج نوع رسپتور ملانوکورتینی به نام های MC1-R تا MC5-R وجود دارد. از این پنج نوع رسپتور، تنها رسپتورهای MC3-R و MC4-R در مغز وجود دارند.

هورمون محرک ملانوسیتی نوع آلفا (α -MSH)

➡ به نظر می رسد که α -MSH اثر خود را در کاهش اشتها به واسطه مهار نورون های اورکسیجنیک، از طریق اتصال به این دو نوع رسپتور و به ویژه MC4-R که بر روی نورون های اورکسیجنیک قرار دارد، اعمال می کند.

هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)

هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)

- هورمون CRH یک پپتید حاوی ۴۱ اسید آمینه است که نورمون های سنتز کننده آن به طور عمده در هسته های PVN قرار دارند.
- مطالعات مختلف نشان داده اند که تزریق CRH در هسته های PVN هیپوتالاموس باعث کاهش اشتها می شود.
- نوروترانسمیتر CRH اعمال خود را از طریق اتصال به رسپتورهای CRHR1 و CRHR2 انجام می دهد.

هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)

➡ به نظر می رسد که این هورمون از طریق اتصال به رسپتورهای خود بر روی نورون های اورکسیجنیک باعث مهار این نورون ها و کاهش آزاد شدن نوروترانسمیترهای اورکسیجنیک و در نتیجه کاهش اشتها می گردد.

هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)

➡ تقریباً کلیه استرس های فیزیکی و روانی می توانند باعث افزایش ترشح هورمون CRH و در نتیجه سبب کاهش اشتها و کاهش دریافت مواد غذایی شوند.

هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)

➡ لازم به ذکر است که هورمون CRH علاوه بر این که در هیپوتالاموس به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می نماید، بعد از ترشح از نورون های تولید کننده CRH، از طریق شبکه مویرگی سیستم باب هیپوتالاموسی- هیپوفیزی به غده هیپوفیز قدامی رفته و باعث آزاد شدن هورمون آدرنوکورتیکوتروپین ACTH از سلول های کورتیکوتروپیک هیپوفیز قدامی می شود.

➡ هورمون ACTH نیز از طریق جریان خون به بخش قشری غده فوق کلیوی رفته و سبب ترشح هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی از جمله کورتیزول می گردد.

يوروكورتين

■ یوروکورتین یک نوروترانسمیتر پتیدی است که توالی ۴۵٪ اسیدآمینه های موجود در ساختمان آن مشابه با هورمون CRH است.

■ نورون های سنتز کننده این نوروترانسمیتر در مناطق جانبی هیپوتالاموس (LHA) و هسته های فوق بصری یا SON هیپوتالاموس و برخی از مناطق دیگر مغز وجود دارند، اما تا کنون در هسته های PVN هیپوتالاموس یافت نگردیده اند.

یوروکورتین

■ مطالعات مختلف نشان داده اند که تزریق یوروکورتین در هسته های VMN هیپوتالاموس باعث کاهش اشتها می گردد.

■ باید توجه داشت که یوروکورتین اعمال خود را همانند CRH از طریق رسپتورهای CRHR1 و CRHR2 انجام می دهد.

یوروکورتین

➡ اگرچه به نظر می رسد مکانیسم اثر یوروکورتین مشابه با هورمون CRH است، اما اثرات یوروکورتین در کاهش اشتها قوی تر از اثرات CRH می باشد، زیرا تمایل یوروکورتین برای باند شدن به رسپتور CRHR2 نسبت به هورمون CRH بیشتر است.

نوروتنسين

نوروتنسین

■ نورتنسین یک پلی پپتید حاوی ۱۳ اسید آمینه است که به عنوان یک نورترانسمیتر انورکسیجینیک در هیپوتالاموس انجام وظیفه می نماید.

■ جسم سلولی نورون های تولید کننده نوروتنسین در هسته های ARC، PVN و DMN و برخی از مناطق دیگر مغز وجود داشته و آکسون این نورون ها به مناطق دیگر هیپوتالاموس فرستاده می شود.

➡ مطالعات مختلف نشان داده اند که تزریق نوروتنسین در هسته های PVN هیپوتالاموس سبب کاهش اشتها و کاهش دریافت مواد غذایی می گردد.

پیتید شبہ گلوکاگونی نوع ۱ (GLP-1)

پپتید شبه گلوکاگونی نوع ۱ (GLP-1)

- پپتید شبه گلوکاگونی نوع ۱، حاوی ۳۰ اسید آمینه است و به عنوان یک نورترانسمیتر انورکسیجینیک از انتهای برخی از نورون های موجود در مناطق مختلف مغز از جمله هیپوتالاموس و همچنین به عنوان یک هورمون از مناطقی از روده ترشح می شود.
- مطالعات مختلف نشان داده اند که تزریق GLP-1 در مناطقی از هیپوتالاموس از جمله PVN باعث کاهش اشتها و کاهش دریافت مواد غذایی می شود.

پپتید شبه گلوکاگونی نوع ۱ (GLP-1)

➡ به نظر می رسد که GLP-1 این اثرات را از طریق اتصال به رسپتورهای خود، که بر روی نورون های سنتز کننده NPY قرار دارند، انجام می دهد.

➡ **GLP-1** از این طریق مانع تحریک نورون های **NPY** و در نتیجه مانع ترشح نوروترانسمیتر اورکسیجینیک **NPY** شده و در نتیجه باعث کاهش اشتها می گردد.

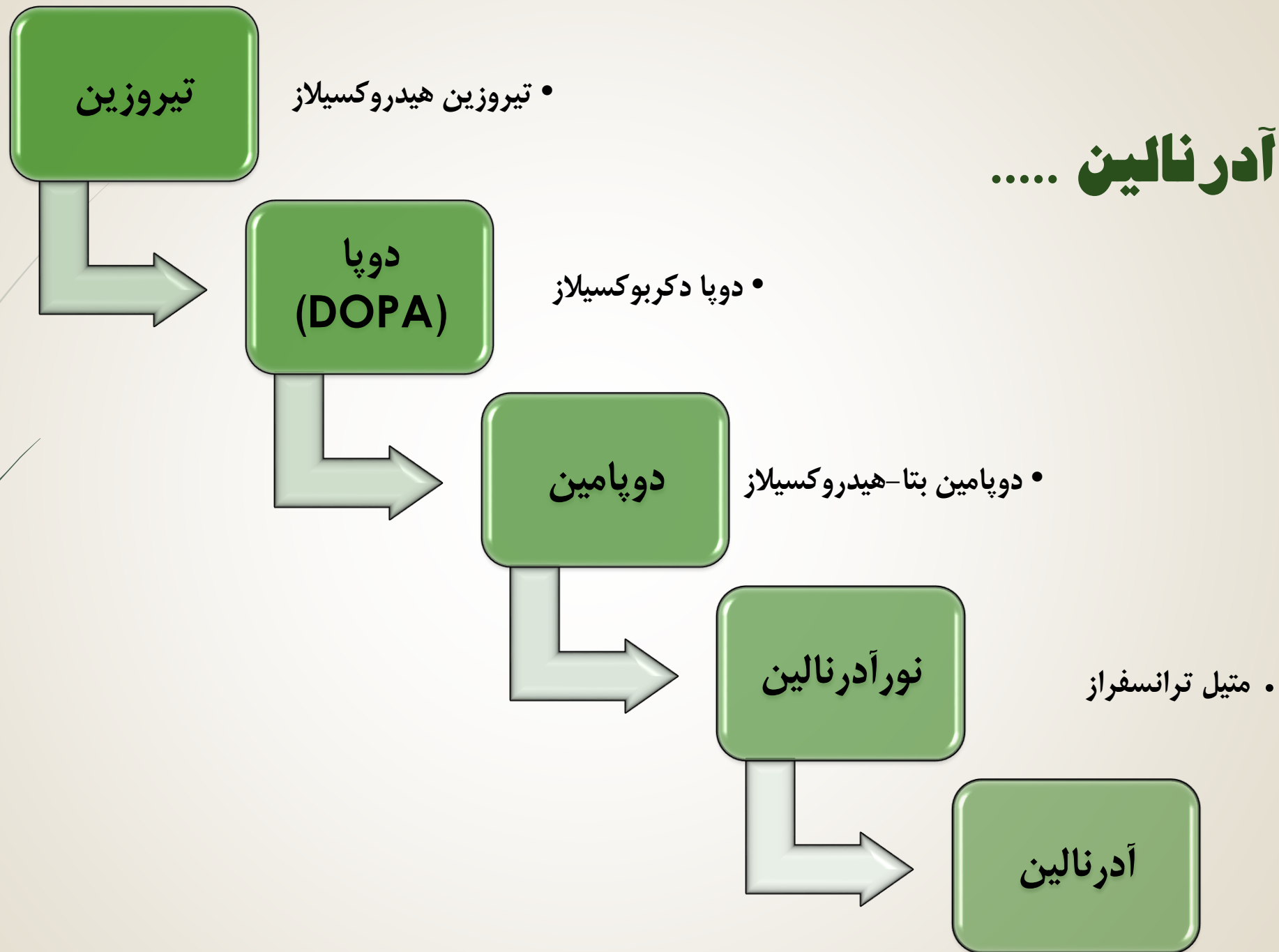
➡ از سوی دیگر، برخی مطالعات نشان داده اند که تزریق آنتاگونیست GLP-1 در مغز باعث افزایش اشتها می شود.

نور آدرنالین

نور آدرنالین

- نور آدرنالین یا نوراپی نفرین، نوروترانسمیتری است که طی چند مرحله از اسید آمینه تیروزین سنتز می شود. بدین منظور، ابتدا تیروزین توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز به دوپا (DOPA) و سپس توسط آنزیم دوپا دکربوکسیلاز به دوپامین و آنگاه توسط آنزیم دوپامین بتا- هیدروکسیلاز به نور آدرنالین تبدیل می شود. نور آدرنالین نیز می تواند تحت تأثیر آنزیم متیل ترانسفراز به آدرنالین مبدل گردد.
- مسیر مذکور، مسیر سنتز کاته کولامین ها یا به عبارتی دوپامین، نور آدرنالین و آدرنالین نامیده می شود.

نور آدرنالین



نور آدرنالین

➤ نور آدرنالین از انتهای نورون های نور آدرنرژیک ترشح می شود.

➤ تقریباً کلیه نورون های پس عقده ای در سیستم عصبی سمپاتیک از نوع نورون های نور آدرنرژیک می باشند که از انتهای آن ها نور آدرنالین ترشح می شود، اما آدرنالین یا اپی نفرین از انتهای نورون های نور آدرنرژیک ترشح نمی شود.

نور آدرنالین

➤ به طور کلی، برای نوروترانسمیتر نورآدرنالین دو نوع رسپتور آلفا- آدرنرژیک و بتا- آدرنرژیک وجود دارد.

➤ رسپتورهای آلفا- آدرنرژیک خود به دو گروه رسپتورهای α_1 و α_2 و رسپتورهای بتا- آدرنرژیک به سه گروه رسپتورهای β_1 ، β_2 و β_3 تقسیم می گردند.

نور آدرنالین

- ▶ مطالعات مختلف نشان داده اند که نورآدرنالین از طریق اتصال به گیرنده های β_2 موجود بر روی نورو ن های مراکز تنظیم دریافت مواد غذایی در هیپوتالاموس باعث کاهش اشتها و از طریق اتصال به گیرنده های α باعث افزایش اشتها می گردد.
- ▶ از آنجایی که به طور کلی بالا رفتن غلظت نورآدرنالین در مغز باعث کاهش اشتها می گردد، به نظر می رسد که نورآدرنالین در مغز اثر بیشتری بر روی گیرنده های β_2 نسبت به گیرنده های α می گذارد (احتمالا به دلیل تعداد بیشتر گیرنده های β_2 نسبت به گیرنده های α در مغز).

نور آدرنالین

■ علاوه بر این، افزایش اشتها مشاهده شده پس از مهار آنزیم دوپامین بتا- هیدروکسیلاز در موش های آزمایشگاهی و همچنین کاهش اشتهای مشاهده شده پس از دریافت داروهای مقلد سمپاتیک نظیر آمفتامین ها (که باعث افزایش ترشح نورآدرنالین در مغز می گردند) نیز به طور کلی مؤید نقش انورکسیجنیک نورآدرنالین می باشد.

➡ مطالعات مختلف نشان داده اند که افزایش نورآدرنالین در مغز موجب کاهش دریافت مواد غذایی به ویژه پروتئین ها می گردد، اما تمایل به دریافت کربوهیدرات ها را افزایش می دهد.

نور آدرنالین

- شایان ذکر است که جسم سلولی برخی از نورون های آدرنرژیک ترشح کننده آدرنالین (که از متیلاسیون نورآدرنالین حاصل می شود) در بصل النخاع قرار داشته و آکسون های آنها به مناطق دیگر مغز از جمله هیپوتالاموس فرستاده می شود.
- اتصال آدرنالین مترشحه از این نورون ها به رسپتورهای α یا β ، با مکانیسمی مشابه نورآدرنالین، در کاهش کلی دریافت مواد غذایی مؤثر است.

نور آدرنالین

➡ اگرچه سلول های بخش مرکزی غدد فوق کلیوی نیز قادر به سنتز نورآدرنالین و به ویژه آدرنالین به داخل جریان خون می باشند، اما نورآدرنالین و آدرنالین مترشحه از این غدد نمی توانند از سد خونی- مغزی یا BBB عبور نمایند و در نتیجه بر شبکه تنظیم اشتها بی تأثیر می باشند.

دو پامین

دوپامین

- دوپامین نوروترانسمیتری است که طی دو مرحله از اسید آمینه تیروزین سنتز می گردد.
- بدین منظور، ابتدا تیروزین توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز به دوپا (DOPA) و سپس توسط آنزیم دوپا دکربوکسیلاز به دوپامین مبدل می گردد.
- در نورون های دوپامینرژیک، دوپامین بعد از سنتز شدن از اسید آمینه تیروزین دیگر تبدیل به نورآدرنالین و یا آدرنالین نگردیده و سنتز کاتکولامین ها در مرحله دوپامین متوقف می گردد. به همین دلیل، از انتهای اعصاب دوپامینرژیک نوروترانسمیتر دوپامین ترشح می شود.

دوپامین

➡ برای دوپامین پنج نوع رسپتور دوپامینی D_1 تا D_5 وجود دارد و دوپامین اعمال خود را از طریق اتصال به این رسپتورها انجام می دهد.

دوپامین

➤ برخی مطالعات نشان داده اند که دوپامین از طریق اتصال به رسپتورهای خود بر روی نورون های مراکز تنظیم دریافت مواد غذایی (به ویژه مناطق LHA) سبب کاهش اشتها و دریافت مواد غذایی می گردد.

➤ به همین دلیل، داروی L-DOPA (که در مغز تبدیل به دوپامین می گردد) و همچنین آگونیست های دوپامین نظیر داروی پرگولید که هر دو برای درمان افراد مبتلا به پارکینسون استفاده می شوند، موجب کاهش اشتها به عنوان یک عارضه جانبی می گردند.

سروتونين

سروتونین

- سروتونین یا ۵- هیدروکسی تریپتامین (5-HT) که از انتهای نورون های سروتونینرژیک ترشح می شود، نوروترانسمیتری است که طی دو مرحله از اسید آمینه تریپتوفان سنتز می گردد.
- بدین منظور، ابتدا اسید آمینه تریپتوفان توسط آنزیم هیدروکسیلاز به ۵- هیدروکسی تریپتوفان و سپس تحت تأثر آنزیم دکربوکسیلاز به سروتونین یا ۵- هیدروکسی تریپتامین مبدل می گردد.
- تا کنون ۷ نوع رسپتور سروتونینی 5-HT1 تا 5-HT7 برای سروتونین شناخته شده است که هر یک از آنها نیز دارای چندین زیرگونه بوده و در مناطق مختلف بدن از جمله هیپوتالاموس وجود دارند.

سروتونین

تریپتوفان

• هیدروکسیلاز

۵- هیدروکسی
تریپتوفان

• دکربوکسیلاز

سروتونین یا ۵-
هیدروکسی تریپتامین

سروتونین

➤ مطالعات مختلف نشان داده اند که تزریق سروتونین در هسته های هیپوتالاموسی از جمله PVN و VMN موجب کاهش کلی دریافت مواد غذایی به ویژه کربوهیدرات ها می گردد، اما تغییری در میزان دریافت پروتئین ها به وجود نمی آورد.

➤ البته باید توجه داشت که به موازات کاهش دریافت کربوهیدرات ها، در صورتی که میزان دریافت پروتئین ثابت باشد، این امر به طور خود به خود موجب افزایش درصد پروتئین دریافتی شود.

سروتونین

➤ مطالعات مختلف نشان داده است که افزایش دریافت کربوهیدرات ها موجب افزایش سطح سروتونین در مغز می گردد.

➤ همانطور که می دانیم، اسیدهای آمینه خنثی بزرگ یا LNAA که شامل اسیدهای آمینه والین، لوسین، ایزولوسین، تیروزین، فنیل آلانین و متیونین می باشند با اسید آمینه تریپتوفان به منظور اتصال به یک حامل مشترک و عبور از BBB و رسیدن به فضای بین سلولی اطراف نورون های مغز رقابت می کنند.

سروتونین

➡ مصرف کربوهیدرات ها با افزایش ترشح انسولین، که موجب کاهش شدید و ۴۰ درصدی غلظت خونی اسیدهای آمینه شاخه دار (BCAA) والین، لوسین و ایزولوسین (به دلیل انتقال آنها به داخل سلول های عضلانی) و کاهش مختصر غلظت خونی اسید آمینه تریپتوفان می گردد، باعث افزایش میزان عبور اسید آمینه تریپتوفان از BBB و در نتیجه افزایش اسیدآمینه تریپتوفان در دسترس نورون های سروتونینرژیک جهت تولید سروتونین می گردد.

سروتونین

■ افزایش سروتونین در مغز نیز به نوبه خود موجب کاهش دریافت مواد غذایی به ویژه کربوهیدرات ها شده و این امر به واسطه کاهش ترشح انسولین و کاهش متعاقب عبور اسید آمینه تریپتوفان از BBB منجر به کاهش اسید آمینه تریپتوفان در دسترس نورون های سروتونینرژیک جهت تولید سروتونین در مغز می گردد.

سروتونین

➡ به طور خلاصه، افزایش سروتونین در مغز به واسطه افزایش مصرف کربوهیدرات ها یا تزریق آگونیست های سروتونین موجب کاهش دریافت مواد غذایی به ویژه کربوهیدرات ها می گردد، در صورتی که کاهش سروتونین در مغز به واسطه کاهش مصرف کربوهیدرات ها یا تزریق آنتاگونیست های سروتونین موجب افزایش دریافت مواد غذایی به ویژه کربوهیدرات ها می شود.

هېستامين

■ هیستامین نوروترانسمیتری است که از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه هیستیدین حاصل شده و از انتهای اعصاب هیستامینرژیک ترشح می شود.

■ برای هیستامین تا کنون ۳ نوع رسپتور هیستامینی H1، H2 و H3 شناسایی شده است.

- مطالعات مختلف نشان داده اند که افزایش غلظت هیستامین در مغز به ویژه از طریق اتصال به رسپتورهای $H1$ موجب کاهش اشتها می گردد.
- اثر آنتاگونیست های رسپتور $H1$ در افزایش اشتها نیز مؤید ایفای نقش انورکسیجنیک هیستامین از طریق اتصال به رسپتورهای $H1$ می باشد.

References

- Stipanuk, M. H., & Caudill, M. A. (2013). Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition. Elsevier Health Sciences.