

نقش گیرنده‌های محیطی گلیسین در اخذ غذای وابسته به گیرنده‌های کانابینوئیدی

محمدرضا حاجی نژاد^۱، عباس جمشیدیان^{۲*}، محمد ابراهیم اکبری^۱

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: گیرنده‌های محیطی کانابینوئید و گلیسین در کنترل اخذ غذا نقش دارند. در این بررسی تداخل احتمالی این دو گیرنده در اخذ غذا بررسی شد.

روش‌ها: این تحقیق تجربی بر روی چهل سر موش صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. در مرحله اول، اثر تجویز همزمان گلیسین (۱۰۰ mg/kg) و آراشیدونیل-۲-کلراتیل امید (ACEA) آگونیست گیرنده‌های CB1 (۱ mg/kg)، در مرحله دوم اثر پیش تزریق استریکنین هیدروکلرید (آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های پس سیناپسی گلیسین) با دوز ۰/۰۱ بر اخذ غذای ناشی از ACEA، در مرحله سوم اثر پیش تزریق AM۲۸۱ (آنتا-گونیست گیرنده‌های CB1) با دوز ۰/۵ mg/kg بر رفتار تغذیه‌ای ناشی از گلیسین بررسی شد و نهایتاً در مرحله چهارم اثر متقابل AM۲۸۱ و استریکنین هیدروکلرید مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: در مرحله اول، تزریق داخل صفاقی گلیسین اخذ غذا را به‌طور معنی‌دار افزایش داد. همچنین متعاقب تجویز افزایش معنی‌دار اخذ غذا حاصل شد (۰/۰۵ < p). تجویز همزمان گلیسین و ACEA نسبت به تجویز هر کدام به تنهایی، اثر معنی‌داری بر اخذ غذا نداشت (p > ۰/۰۵). در مرحله دوم، پیش تزریق استریکنین نتوانست از اثر افزایشدهنده اشتها ACEA جلوگیری کند. همچنین پیش تزریق AM۲۸۱ تاثیر معنی‌داری بر اخذ غذای ناشی از گلیسین نداشت. در مرحله چهارم، تجویز همزمان AM۲۸۱ و استریکنین، اخذ غذای تجمعی را به‌طور معنی‌دار در مقایسه با تجویز هر کدام به تنهایی کاهش داد (p < ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تاکنون اثر گیرنده‌های کانابینوئید CB1 بر رفتار تغذیه‌ای ناشی از گلیسین بررسی نشده است. در بررسی حاضر با وجود برخی اثرات هم‌افزایی، به‌نظر می‌رسد گلیسین و کانابینوئیدها هر کدام از مسیرهای عصبی جداگانه اشتها را افزایش می‌دهند.

کلمات کلیدی: گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1، موش صحرایی، گیرنده‌های گلیسین

*آدرس نویسنده مسئول: دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران. تلفن: ۰۵۴۲۲۳۲۳۵۶۷

آدرس پست الکترونیک: jamshidian@uoz.ac.ir

مقدمه

کانابیس بعد از تنباکو و الکل سومین ماده مخدر پر مصرف در جهان می‌باشد (۱). کانابینوئیدها و اوبیوئیدها از بسیاری جهات مشابه هم می‌باشند، زیرا در هر دو مورد، مطالعات صورت گرفته روی گیاهان تولید کننده این مواد، به کشف سیستم درون‌زاد مرتبط با آنها منجر شده است (۲).

کانابیس اثرات خود را با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 و CB2 اعمال می‌کند (۳). گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 به‌طور عمده در عقده‌های پایه (۴) مخچه (۵) و هیپوکمپ (۶) یافت می‌گردد. علاوه بر این گیرنده‌های CB1 در نواحی اولیه اوران شاخ خلفی نخاع قرار گرفته‌اند که بخشی از راه‌های درد را تشکیل می‌دهند. تراکم این گیرنده‌ها در ساقه مغز که مسئول کنترل بسیاری از فرآیندهای اتونوم می‌باشد، بیشتر است (۷). نقش گیرنده‌های مرکزی CB1 در کنترل اشتها از سال ۱۹۹۶ به اثبات رسیده است. گیرنده‌های کانابینوئید با کاهش سطح هورمون لپتین در پلازما اشتها را افزایش می‌دهند. همچنین این گیرنده‌ها از رسیدن پیامهای سیری از دستگاه گوارش به مغز جلوگیری می‌کنند (۸). گیرنده‌های محیطی CB1 نقش مهمی در تنظیم متابولیسم دارند (۹). گیرنده‌های کانابینوئیدی CB2 روی لوکوسیت‌ها قرار گرفته‌اند و بر خلاف گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 به کانال‌های یونی متصل نمی‌باشند. تاکنون هیچ نقشی برای گیرنده کانابینوئیدی CB2 در دستگاه عصبی تعریف نشده است (۱۰). گلیسین یک نوروترانسمیتر مهاری و تعدیل کننده عصبی است که نقش مهمی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک بر عهده دارد (۱۱).

گلیسین در کنترل رفتار تغذیه‌ای پستانداران نقش دارد (۱۲). گلیسین یک میانجی عصبی مهاری عمده در نواحی خلفی سیستم عصبی مرکزی است. در نخاع، ساقه مغز و هیپوتالاموس سیناپس‌های گلیسینرژیک تراکم بالایی دارند. نقش مدارهای عصبی ساقه مغز و هیپوتالاموس در کنترل اشتها به اثبات رسیده است (۱۳، ۱۴).

گلیسین هنگام آزاد سازی از پایانه پیش سیناپسی، به گیرنده‌های حساس به استریکینین گلیسین که در غشای پس سیناپسی قرار دارند، متصل می‌شود. گلیسین با اتصال به گیرنده اختصاصی خود، کانال‌های یون کلر را باز می‌کند و با هیپرپلاریزه کردن نورون پس سیناپسی سبب تعدیل آلوستریک

آزادسازی نوروترانسمیترهایی مانند گابا، گلوتامات و اندوکانابینوئیدها می‌شود (۱۵). در مقابل، کانابینوئیدها سبب تقویت اثر گیرنده‌های پس سیناپسی گلیسین می‌شوند. به‌نظر می‌رسد بخشی از اثرات کاهنده درد کانابینوئیدها با واسطه گیرنده‌های گلیسین اعمال می‌شود، زیرا موش‌هایی که فاقد ژن گیرنده‌های حساس به استریکینین گلیسین هستند به کانابینوئیدها پاسخ نمی‌دهند. گیرنده‌های گلیسین از نوع کانال‌های یونی وابسته به لیگاند (یونوتروپیک) هستند که ورود یون‌های کلر به درون سلول را افزایش می‌دهند. پژوهش‌های جدید نشان داده است. بخشی از اثرات کانابینوئیدها بر دستگاه عصبی محیطی مانند اثرات کاهنده درد، از راه گیرنده‌های یونوتروپیک انجام می‌شود (۱۶). تاکنون تداخل گیرنده‌های کانابینوئید و گلیسین در کنترل اخذ غذا در موش‌های صحرایی بررسی نشده است، لذا در این مطالعه سعی شده تا تداخل احتمالی این دو گیرنده در تنظیم اخذ غذا در موش صحرایی مشخص شود.

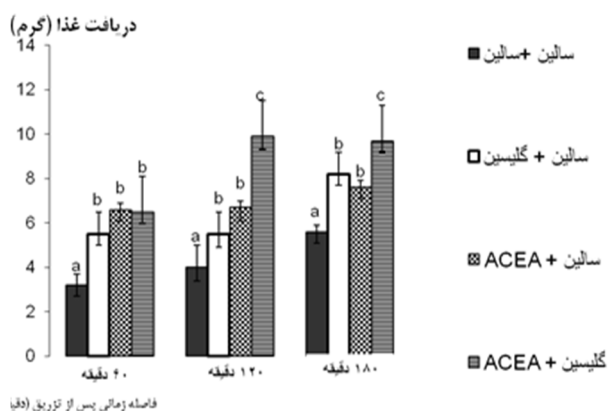
روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی می‌باشد. در این تحقیق ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۴۰-۲۲۱ گرم مورد استفاده قرار گرفت. موش‌ها به‌صورت تصادفی به چهار گروه ده تایی شامل یک گروه کنترل و سه گروه تحت تیمار تقسیم شدند. تحقیق حاضر در چهار مرحله انجام شد و فاصله بین هر مرحله سه روز بود. هر موش در یک قفس مجزا و در شرایط استاندارد دمایی و نور نگهداری شد. قبل از شروع هر مرحله موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت در شرایط محرومیت غذایی قرار گرفتند، ولی به آب دسترسی داشتند. ظرف غذای هر حیوان در فواصل ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از تزریق با استفاده از ترازوی دیجیتال توزین شد.

داروهای مورد استفاده در این بررسی شامل، گلیسین (آگونست گیرنده گلیسین) و استریکینین هیدروکلرید (آنتاگونیست گیرنده گلیسین)، آراشیدونیل-۲- کلراتیل آمید یا ACEA^۱ (آگونست گیرنده CB1) و AM۲۸۱ (آنتاگونیست گیرنده CB1) بودند. محلول‌های گلیسین و استریکینین با استفاده از سالین جهت تهیه دوزهای تزریقی مورد نظر تهیه شدند. ACEA و AM۲۸۱، ابتدا در محلول اتانول حل و سپس در سرم

^۱ - Arachidonyl-2 chloroethylamide

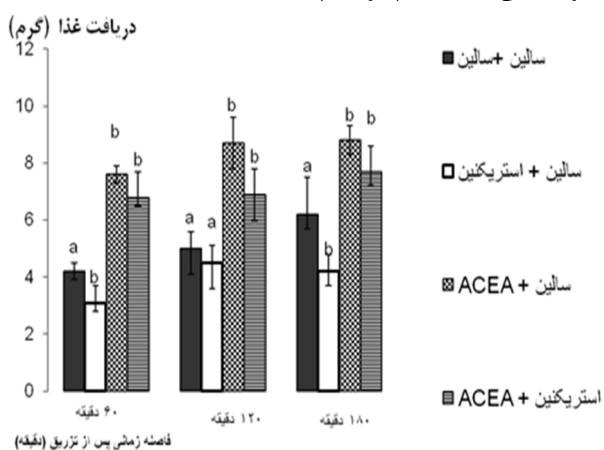
اخذ غذای تجمعی شد. تجویز همزمان گلیسین و ACEA سبب افزایش مصرف غذا نسبت به گروه کنترل شد اما نسبت به تجویز هر کدام به تنهایی، اثر معنی‌داری بر اخذ غذا نداشت ($p > 0.05$) (نمودار ۱).



*abc ستون‌های دارای حروف نامتشابه با هم تفاوت معنی‌دار دارند ($p < 0.05$).

نمودار ۱- میانگین اخذ غذای تجمعی پس از تزریق تجویز داخل صفاقی همزمان گلیسین و آگونیست گیرنده‌های CBI (ACEA) گلیسین در زمان‌های مختلف (دقیقه).

در مرحله دوم پیش تزریق استریکنین با وجود اینکه سبب کاهش اخذ غذای تجمعی شد، اما نتوانست از اثر افزایشدهنده اشتها ACEA جلوگیری کند. به طوری که میانگین غذای مصرف شده در گروهی که استریکنین و ACEA را دریافت کرده بودند با گروهی که ACEA را به تنهایی دریافت کرده بود تفاوت معنی‌دار نداشت (نمودار ۲).



*Abc ستون‌های دارای حروف نامتشابه با هم تفاوت معنی‌دار دارند ($p < 0.05$).

نمودار ۲- اثر پیش تزریق استریکنین هیدروکلرید (آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های پس سیناپسی گلیسین) بر اخذ غذای ناشی از ACEA در زمان‌های مختلف (دقیقه).

فیزیولوژی رقیق شدند تا دوز مناسب برای انجام تزریقات تهیه شود (۱۷). دوز تزریقی محلول‌ها بر اساس مطالعات قبلی و بررسی‌های اولیه انتخاب شد (۲۰-۱۸).

در اولین مرحله، اثر تجویز همزمان گلیسین و ACEA بر اخذ غذا ارزیابی شد. به موش‌های گروه شاهد دو حجم نیم میلی‌لیتری از سالیین در ناحیه یک چهارم پایینی سمت راست شکم تزریق شد. موش‌های گروه دوم ابتدا نیم میلی‌لیتر سالیین به صورت داخل صفاقی و سپس نیم میلی‌لیتر گلیسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه سوم ابتدا نیم میلی‌لیتر سالیین به صورت داخل صفاقی و سپس معادل همان حجم ACEA با دوز ۱ mg/kg را دریافت کردند. به موش‌های صحرایی گروه چهارم نیم میلی‌لیتر از محلول حاوی ACEA و نیم میلی‌لیتر گلیسین به صورت داخل صفاقی ۱۰۰ mg/kg تزریق شد.

در مرحله دوم اثر پیش تزریق استریکنین هیدروکلرید بر اخذ غذای ناشی از بررسی شد. روش آزمایش مشابه مرحله قبل بود با این تفاوت که گروه دوم ابتدا، نیم میلی‌لیتر سالیین به صورت داخل صفاقی و سپس نیم میلی‌لیتر استریکنین هیدروکلرید با دوز ۰/۱ mg/kg دریافت کردند. گروه سوم ابتدا نیم میلی‌لیتر سالیین به صورت داخل صفاقی و سپس نیم میکرولیتر ACEA با دوز ۱ mg/kg را دریافت کردند. به موش‌های گروه چهارم، نیم میکرولیتر از محلول حاوی ACEA و نیم میلی‌لیتر استریکنین هیدروکلرید به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در سومین مرحله اثر پیش تزریق AM۲۸۱ بر رفتار تغذیه‌ای ناشی از گلیسین بررسی شد. روش تزریق مشابه مرحله قبل بود. در مرحله چهارم آزمایش اثر متقابل AM۲۸۱ و استریکنین هیدروکلرید ارزیابی شد. برای تزریق محلول‌ها از سرنگ انسولین استفاده شد. سپس میزان مصرف غذا در فواصل ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. نتایج حاصله جهت تعیین میانگین داده‌ها در هر زمان از آنالیز واریانس یک طرفه توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و برای تعیین جایگاه اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون توکی استفاده گردید. درجه معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

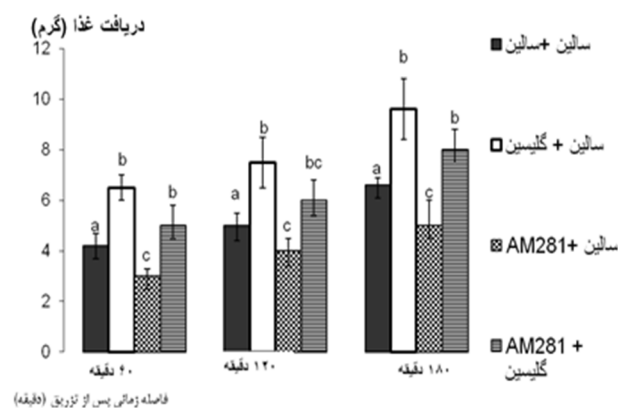
در مرحله اول آزمایش، تجویز داخل صفاقی گلیسین اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد ($p < 0.05$). همچنین تزریق داخل صفاقی ACEA سبب افزایش

موثره کانابیس (Δ^9 THC) حتی در حیوانات سیر مصرف غذا را افزایش می‌دهد (۱۹). در بررسی حاضر نیز تجویز آگونیست اختصاصی گیرنده‌های CB1 دریافت غذا را به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه شاهد افزایش داد. در مطالعات قبلی مسدود کردن گیرنده‌های CB1 با استفاده از نخستین آنتاگونیست انتخابی این گیرنده یعنی ریمونابنت^۱ سبب کاهش اشتها گردید و به شدت مصرف غذاهای خوشمزه مانند غذاهای شیرین را کاهش داد (۲۱).

در مطالعه حاضر تجویز داخل صفاقی آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CB1 سبب کاهش معنی‌دار مصرف غذا شد. نتایج حاصل از این بررسی با نتایج بررسی تامسون و همکاران در سال ۲۰۱۶ همسو بود (۲۲). در بررسی حاضر این فرضیه آزمایش شد که آیا تحریک یا مسدود کردن گیرنده‌های گلیسین بر اخذ غذای ناشی از کانابینوئید تاثیر دارد یا خیر. گلیسین ارتباط سیناپسی بین قسمت‌های مختلف مغز و نخاع را برقرار می‌کند. این نوروترانسمیتر همچنین نقش مهمی در کنترل دریافت غذا در پستانداران بر عهده دارد (۲۳). در این پژوهش، تزریق داخل صفاقی گلیسین دریافت خوراک را افزایش داد که با یافته‌های پژوهش‌های پیشین همسو بود (۲۴). همچنین در بررسی حاضر، مهار گیرنده‌های پس سیناپسی گلیسین به‌وسیله استریکین هیدروکلرید سبب کاهش اخذ غذای تجمعی شد. نتایج این بررسی با نتایج بررسی شهره و همکاران همسو است (۲۵).

مرحله سوم این پژوهش به‌گونه‌ای طراحی شد تا تداخل احتمالی گیرنده‌های کانابینوئیدرژیک و گلیسینرژیک بر میزان اخذ غذا در موش صحرائی بررسی شود. بدین صورت که با تزریق داخل صفاقی استریکین در حقیقت گیرنده‌های پس سیناپسی گلیسین مهار گردید تا بدین ترتیب اثر افزایش اشتهای آگونیست گیرنده‌های CB1 مهار شود. ولی در عمل این تزریق هیچ اثر معنی‌داری روی اخذ غذای موش‌های صحرائی نداشت. در بررسی‌های قبلی، تداخل گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 و گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات در کنترل اخذ غذای موش صحرائی ثابت شده است (۲۶). می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که مهار کانال‌های یون کلر حساس به گلیسین توسط استریکین اثری بر رفتار تغذیه‌ای ناشی از آگونیست

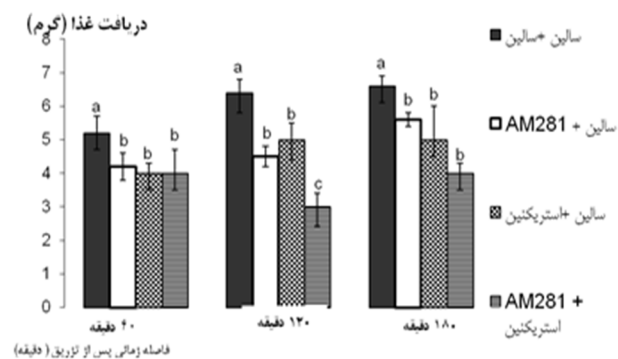
همچنین پیش تزریق AM281، اثر معنی‌داری بر افزایش اشتهای ناشی از گلیسین نداشت (نمودار ۳).



abc* ستون‌های دارای حروف نامتشابه با هم تفاوت معنی‌دار دارند ($p < 0.05$)

نمودار ۳- اثر پیش تزریق AM281 بر اخذ غذای ناشی از تزریق داخل صفاقی گلیسین در زمان‌های مختلف (دقیقه).

در مرحله چهارم آزمایش، تجویز همزمان AM281 و استریکین به‌طور معنی‌دار اخذ غذای تجمعی کاهش داد. در دقایق ۱۲۰ و ۱۸۰ بعد از تزریق، تجویز همزمان AM281 و استریکین سبب کاهش معنی‌دار مصرف غذا نسبت به گروه‌هایی شد که AM281 و استریکین را به تنهایی دریافت کرده بودند ($p < 0.05$) (نمودار ۴).



abc* ستون‌های دارای حروف نامتشابه با هم تفاوت معنی‌دار دارند ($p < 0.05$).

نمودار ۴- اثر تزریق همزمان AM281 و استریکین بر اخذ غذای تجمعی در زمان‌های مختلف (دقیقه).

بحث

گیرنده‌های CB1 و لیگاندهای اندورژن آنها یعنی اندوکانابینوئیدها در تنظیم تعادل انرژی مهم هستند. در ابتدا تصور می‌شد که کانابینوئیدها تنها از طریق مکانیسم‌های مرکزی تعادل انرژی در بدن را تنظیم می‌کنند. در مطالعات پیشین، تحریک گیرنده CB1 از طریق تجویز عمومی اندوکانابینوئیدها سبب افزایش مصرف غذا شد. تجویز ماده

¹ - Rimonabant

گلیسین بر اشتها مربوط به نقش تعدیل کننده عصبی گلیسین است که از طریق اثر کوآگونیستی بر روی گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات بخصوص NMDA در نرون‌های پس سیناپسی اعمال می‌شود (۲۷).

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه زابل انجام شد و نویسندگان این مقاله تشکر خود را اعلام می‌دارند.

References

- 1- Ross JM, Graziano P, Duperrouzel JC, Gonzalez I, Gonzalez R. Moderating effects of decision-making on cannabis use and body mass index among adolescents. *Drug Alcohol Depen.* 2015; 156- 193.
- 2- Lockie SH, Stefanidis A, Tschöp MH, Oldfield BJ. Combination cannabinoid and opioid receptor antagonists improves metabolic outcomes in obese mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; (5):417:10-9.
- 3- Ferre S, Sebastiao AM. Dissecting striatal adenosine cannabinoid receptor interactions. New clues from rats over expressing adenosine A2A receptors. *J Neurochem* 2016;136(5):897-9.
- 4- Sierra S, Luquin N, Rico AJ, Gómez-Bautista V, Roda E, Dopeso-Reyes IG, Vázquez A, Martínez-Pinilla E, Labandeira-García JL, Franco R, Lanciego JL. Detection of cannabinoid receptors CB1 and CB2 within basal ganglia output neurons in macaques: changes following experimental Parkinsonism. *Brain Struct Funct.* 2015; 220(5):2721-38.
- 5- Marcaggi P. Cerebellar endocannabinoids: retrograde signaling from purkinje cells. *The Cerebellum.* 2015; 14(3):341-353.
- 6- Monory K, Polack M, Remus A, Lutz B, Korte M. Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. *J Neurosci.* 2015; 35(9):3842-50.

کانابینوئیدی ندارد. از طرف دیگر در بررسی حاضر، تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئید تاثیر معنی‌داری بر رفتار تغذیه‌ای ناشی از گلیسین نداشت. این نتیجه ثابت نمود که نقش تحریکی گیرنده‌های کانابینوئید بر اخذ غذا در موش صحرائی به‌طور مستقل از گیرنده‌های گلیسین انجام می‌شود.

در بررسی‌های قبلی پیش تزریق AP5 -DL به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA توانست اثرات کاهنده اشتها گلیسین را در پرندگان مهار کند که نشان می‌دهد اثر

- 7- Soni N, Kohlmeier KA. Endocannabinoid CB1 receptor-mediated rises in Ca²⁺ and depolarization-induced suppression of inhibition within the laterodorsal tegmental nucleus. *Brain Struct. Funct.* 2015:1-23.
- 8- Tam J, Vemuri VK, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, Osei-Hyiaman D, Ohnuma S, Ambudkar SV, Pickel J, Makriyannis A. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest.* 2010; 120(8):2953-66.
- 9- Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacolog.* 1999 143(3):315-7.
- 10- Pettig GR, Shanks BC, Caldwell JD, Bax AL, Bartimus HL, DeOrnellis CA, Boeckmann CL, Markway JJ, Kramer MJ. 404 Effects of copper oxide bolus supplementation on performance of stocker calves grazing endophyte infected tall fescue. *Journal of Animal Science.* 2016; 94 (2):189-189.
- 11- Meunier CN, Dallérac G, Le Roux N, Sacchi S, Levasseur G, Amar M, Pollegioni L, Mothet JP, Fossier P. D-Serine and Glycine Differentially Control Neurotransmission during Visual Cortex Critical Period. *PloS one.* 2016;11(3):e0151233.

- 12- Fromentin G, Darcel N, Chaumontet C, Marsset-Baglieri A, Nadkarni N, Tomé D. Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev.* 2012; 25(01):29-39.
- 13- Reyes López Y, Pérez-Torres I, Zúñiga-Muñoz A, Guarner Lans V, Díaz-Díaz E, Soria Castro E, Velázquez Espejel R. Effect of Glycine on Adipocyte Hypertrophy in a Metabolic Syndrome Rat Model. *Curr Drug Deliv.* 2016; 13(1):158-69.
- 14- Schwartz GJ. Integrative capacity of the caudal brainstem in the control of food intake. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biol Sciences.* 2006 Jul 29;361(1471):1275-80.
- 15- Yevenes GE, Zeilhofer HU. Allosteric modulation of glycine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(2):224-36.
- 16- Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Patwardhan A, Hargreaves KM. Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia. *Trend pharmacol sci.* 2009; 30(2):79-84.
- 17- Ho J, Cox JM, Wagner EJ. Cannabinoid-induced hyperphagia: correlation with inhibition of proopiomelanocortin neurons. *Physiol behav.* 2007; 92(3):507-19.
- 18- Baghbanzadeh A, Hajinezhad MR. The effect of intracerebroventricular injection of CB1 agonist and antagonist on feed consumption in broiler cockerels. *J Vet Res.* 2011; 66(1):31-34.
- 19- Werner NA, Koch JE. Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. *Brain Res.* 2003; 967(1):290-2.
- 20- Escartín-Pérez RE, Cendejas-Trejo NM, Cruz-Martínez AM, González-Hernández B, Mancilla-Díaz JM, Florán-Garduño B. Role of cannabinoid CB1 receptors on macronutrient selection and satiety in rats. *Physiol Behav.* 2009; (4):646-50.
- 21- Katarzyna Pomorska D, do-Rego JC, do-Rego JL, Zubrzycka M, Janecka A. Opioid and Cannabinoid System in Food Intake. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(10):1361-70.
- 22- Trillou CR, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrié P. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physio Regu Integ Com.* 2003; 284(2):R345-53.
- 23- Thompson EE, Jagielo-Miller JE, Vemuri VK, Makriyannis A, McLaughlin PJ. CB1 antagonism produces behaviors more consistent with satiety than reduced reward value in food-maintained responding in rats. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(5):482-91.
- 24- Wakita M, Kotani N, Akaike N. Effects of propofol on glycinergic neurotransmission in a single spinal nerve synapse preparation. *Brain Research.* 2016; 15; 1631:147-56.
- 25- Shohreh B, Baghbanzadeh A, Zendehtdel M. The role of glycine and NMDA glutamate receptor on central regulation of feed intake in broiler cockerels. *J Vet Re.* 2014; 69(2):197-201.
- 26- Sorrels, T.L., Bostock, E. Induction of feeding by 7-chlorokynurenic acid, a strychnine-insensitive glycine binding site antagonist. *Brain Res.* 1992; 572: 265-8.
- 27- Hajinezhad MR, Akbari M, Esmaeel Zadeh R, Jamshidian A. Evidence for an Interaction between CB1 Cannabinoid and metabotropic glutamate receptor in Regulating Food Intake in Rats. *Int J Anal Pharm Biomed Sci.* 2015; 3(5):60-65.

The Role of Peripheral glycine receptors in cannabinoid-induced feeding

Mohammad Reza Hajinezhad¹, Abbas Jamshidian^{*2}, Mohammad Ebrahim Akbari¹

1- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

2- Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

***Corresponding Address: Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran. Tel: +985422323567**

Email address: jamshidian@uoz.ac.ir

Abstract

Background & Aim: Peripheral cannabinoid and glycine receptors are involved in food intake regulation. This study was conducted to investigate the possible interaction between these two receptors in regulating food intake.

Methods: This is an experimental study which was conducted on forty male Wistar rats. In the first phase of the experiment, the rats simultaneously received intraperitoneal injections of arachidonyl-2'-chloroethylamid (ACEA), CB1 cannabinoid receptor agonist (1 mg/kg) and glycine (100 mg/kg). In the second phase, the effect of intraperitoneal pretreatment with strychnine hydrochloride (post synaptic glycine receptor antagonist) with a dose of 0.01 mg/kg on ACEA, induced feeding was investigated. In the third phase, the impact of intraperitoneal pretreatment with AM281 with a dose of 0.5 mg/kg (CB1 receptor antagonist), glycine induced feeding behaviors was surveyed. Finally, in the fourth phase, the interaction effect of AM281 and strychnine hydrochloride was evaluated.

Results: In the first step, intraperitoneal injection of glycine significantly increased food intake. Also, following the administration, food intake significantly increased ($p < 0.05$). Co-injection of glycine and ACEA had no significant effect on food intake compared to the sole injection of each agent ($p > 0.05$). In the second step, intraperitoneal pretreatment with strychnine hydrochloride had no significant effect on ACEA-induced hyperphagia. Furthermore, intraperitoneal pretreatment with AM281 did not affect glycine induced feeding. In the fourth phase, co-administration of AM281 and strychnine hydrochloride significantly decreased cumulative food intake compared to the sole administration of each agent ($p < 0.05$).

Conclusion: The interaction between peripheral CB1 cannabinoid receptors and glycine receptors has not been investigated so far. In the present study, despite some synergistic effects, it seems that glycine and cannabinoid receptors can cause hyperphagia through independent neuronal pathways.

Key words: CB1 cannabinoid receptors, rats, glycine receptors