ترجمه:
دکترمحمدحسن هدایتی اُمامی
متخصص داخلی –غدد
دیماه ۱۴۰۴

یاخته های مغز؛ درک گرسنگی

ما انسان ها در هر وقت از شبانه روز می توانیم با واژه هایی مانند "سیر" و "گرسنه" بیان کنیم نیاز به غذا داریم یا نداریم. اما موش‌ها، که معمولاً برای مطالعه‌ی رفتارها ی تغذیه‌ای درآزمایشگاه از آنها استفاده می‌شود، نمی‌توانند احساس خود را به ما بگویند. ما موش ها را آموزش دادیم تا به ما نشان دهند که آیا گرسنه اند یا سیر. سپس، سلول‌های خاصی را دربخشی از مغز به نام هیپوتالاموس روشن و خاموش کردیم تا ببینیم آیا این نوع سلول‌ها می توانند باعث شوند موش احساس گرسنگی یا سیری کند. پژوهش ما نشان داد که روشن کردن سلولهای خاصی در ناحیه ای از هیپوتالاموس به نام"هسته ی کمانی" (Arcuate) باعث شد موش‌ها نشان بدهند گرسنه اند؛ این واکنش حتی زمانی دیده میشد که تازه غذا خورده بودند و می باید احساس می‌کردند معده شان پر است.
با این نتایج، درباره ی اینکه مغز چگونه گرسنگی را کنترل می کند، سرنخ هایی به دست آوردیم.

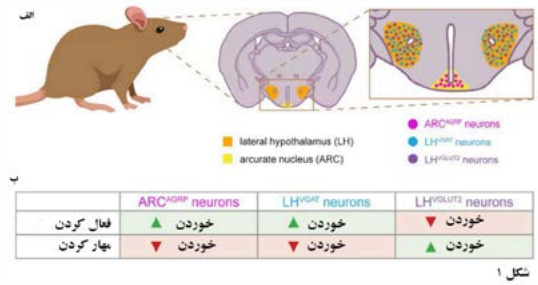
چرا غذا میخوریم؟

بیشتر ما در زندگی خود گرسنگی را تجربه کرده ایم؛ آن احساس ناخوشایند و آزاردهنده در معده پس از به تاخیر افتادن یک وعده غذا یا پس از فعالیت بدنی یا ورزشی. چرا این احساس به وجود می آید؟ به این دلیل که دستگاه گوارش شما هورمون‌هایی را به مغز می فرستد و اعلام می کند که بدن به مواد مغذی و انرژی بیشتری نیاز دارد. برای از بین بردن این احساس، ممکن است به سراغ یک میان وعده یا یک وعده‌ی غذایی بروید. سپس، حواس شما و هورمون های بیشتری که از روده ترشح می‌شوند دوباره به مغز پیام می دهند که زمان توقف غذا خوردن فرا رسیده است و شما احساس سیری می کنید. این فرایند "خوردن هُموستاتیک" نام دارد، یعنی خوردن غذا به این دلیل که بدن برای ادامه ی عملکرد درست خود به انرژی بیشتری نیاز دارد.

شاید شما هم موافق باشید که دلیل متفاوت دیگری برای خوردن غذا وجود دارد. برای مثال، وقتی پس از صرف شام، دسر مورد علاقه تان را جلوی شما قرار می دهند، با آنکه پس از خوردن شام دیگر احساس گرسنگی ندارید، ولی بازهم تمایل پیدا می کنید آن دسر را هم بخورید، زیرا می دانید طعم خوبی دارد. به این نوع غذاخوردن " خوردن برای لذت" (Hedonic eating) می‌نامند. یعنی خوردن فقط به خاطر خوش‌طعم یا لذتبخش بودن، نه به خاطر گرسنگی. این موضوع نشان می دهد که انسان‌ها به دلایل گوناگونی غذا می خورند. در پروژه پژوهشی ما، هدف این بود که بفهمیم مغز چگونه گرسنگی را کنترل می کند.

خوردن و مغز

هیپوتالاموس بخشی از مغز است که برای تنظیم بسیاری از کارکردهای مهم مانند غذا خوردن، خوابیدن و تنظیم دمای بدن ضروری است. ما آن بخش‌ها و سلول‌های مغزی را که در کار تنظیم خوردن غذا دخالت دارند، مورد مطالعه قرارمی‌دهیم.



	ARCAGRP neurons	LHVGAT neurons	LHVGLUT2 neurons
فعال کردن	خوردن ▲	خوردن ▲	خوردن ▼
مهار کردن	خوردن ▼	خوردن ▼	خوردن ▲

شکل ۱- ،نورون‌های شناسایی‌شده ژنتیکی، در هیپوتالاموس در رفتارهای تغذیه‌ای نقش دارند. (الف)- مغز موش دارای بخش‌هایی به نام هیپوتالاموس جانبی (نارنجی) و هسته‌ی کمانی هیپوتالاموس (زرد) است. این بخش‌ها شامل نورون‌های شناسایی‌شده ژنتیکی هستند که تنظیم رفتار تغذیه‌ای را بر عهده دارند. ما نورون‌های ARCAGRP ، LHVGAT و LHVGLUT2 را مطالعه کردیم. (ب) این نمودار نشان می‌دهد که این جمعیت‌های نورونی چگونه بر رفتار تغذیه‌ای اثر می‌گذارند. وقتی یک نورون فعال می‌شود، پیام‌هایی را به سلول‌های دیگر می‌فرستد. وقتی یک نورون مهار می‌شود، ارتباط با سلول‌های دیگر را متوقف می‌کند. نورون‌ها بسته به نیاز، روشن و خاموش می‌شوند تا رفتار تغذیه‌ای را تنظیم کنند.

مجموعه های مختلفی از نورون ها در هیپوتالاموس شناسایی شده اند؛ آنها براساس ژن‌هایی که بیان می کنند دسته بندی می‌شود. ما این مجموعه‌ها را"نورون‌های شناسایی شده ژنتیکی" می نامیم. علاوه براین، می توان نورون‌ها را براساس ناحیه ی خاصی

از هیپوتالاموس که در آن قرار دارند دسته بندی کرد. با دانستن ناحیه و هویت ژنتیکی نورون ها، می توانیم اختصاصاً این سلول‌ها را روشن (فعال) یا خاموش (مهار) کنیم. ما می توانیم این کار را انجام دهیم چون با موش ها کار می کنیم نه با انسان‌ها.

نورون های موش را می توان با استفاده از ویروس‌های ویژه‌ای که به حیوانات آسیب نمی‌زنند تغییر داد. با دستکاری نورون های شناسایی شده ژنتیکی به این روش، می توانیم بفهمیم که نورون ها و بخش های خاص مغز چگونه بر رفتارهای تغذیه ای تأثیر می گذارند.

بسیاری از مجموعه های نورونی در هیپوتالاموس برای تغذیه پُراهمیتند.(تمرکز ما بر سه مجموعه از این نورون‌ها است). (شکل۱الف). اولین گروه درهسته‌ی کمانی هیپوتالاموس (ARC) قرار دارد که ژنی به نام Agrp را بیان می کند. این نورون‌ها را ARCAGRP می‌نامیم. در بخشی دیگر از هیپوتالاموس به نام هیپوتالاموس جانبی(LH)، دو گروه نورون وجود دارند که ژن های Vgat یا Vglut2 را بیان می کنند. اینها را به ترتیب LHVGAT و LHVGLUT۲ می نامیم. دانشمندان نشان داده اند که فعالسازی یا مهار این سه مجموعه ی سلولی می تواند باعث شود موش ها غذا بخورند یا نخورند. به طور مشخص، فعال کردن نورون‌های ARCAGRP و LHVGAT در موش‌های سیر باعث می شود آن‌ها بسیار بیشتر از حد معمول غذا بخورند، حتی زمانی که نباید گرسنه باشند.(شکل ۱ ب). [۱ - ۳] مهار این نورون ها در موش‌های گرسنه باعث می شود آنها بسیار کمتر از حد معمول غذا بخورند، حتی زمانی که باید گرسنه باشند. [۲ ، ۳] جالب اینجاست که نورون‌های LHVGLUT2 برعکس عمل می کنند. فعال کردن نورون های LHVGLUT2، مقدار غذایی را که موش های گرسنه می خورند کاهش می دهد، در حالی که مهار این نورون ها مقدار غذایی را که موش های سیر می خورند افزایش می دهد. [۴]

سیر یا گرسنه: طراحی یک آزمایش تغذیه ای

شاید برایتان این سؤال مطرح شده باشد که چرا ما با موش‌هایی کار می‌کنیم که یا سیر هستند یا گرسنه. ما این کار را انجام می‌دهیم تا اثراتی را که هنگام فعال‌کردن یا مهار کردن نورون‌ها مشاهده می‌کنیم، به حداکثر برسانیم. اگر یک موش گرسنه باشد و غذا بخورد، نمی‌دانیم آیا این تغذیه به دلیل دستکاری ما بوده یا صرفاً به خاطر گرسنگی موش. به همین شکل، اگر یک موش سیر باشد و غذا نخورد، نمی‌توانیم تشخیص دهیم که این نتیجه‌ی دستکاری ما بوده یا فقط به این دلیل که موش گرسنه نبوده است. اما اگر بتوانیم کاری کنیم که یک موش گرسنه همچنان از خوردن غذا خودداری کند، یا یک موش سیر حتی بیشتر غذا بخورد، آنگاه با اطمینان بیشتری می توانیم بگوییم که دستکاری های ما مسئول این اثرات بوده اند. بنابراین، برای آزمایش اینکه آیا نورون‌ها باعث می‌شوند موش غذای بیشتری بخورد، کار را با یک موش سیر آغاز می‌کنیم. و برای آزمایش اینکه آیا نورون‌ها باعث می‌شوند موش کمتر غذا بخورد، ابتدا مطمئن می شویم که موش گرسنه است.

آیا یک موش می تواند بگوید گرسنه است؟

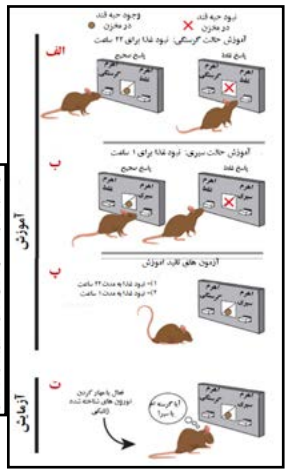
همانطور که پیشتر گفتیم، انسانها (و حتی موش ها!) به دلایل متفاوتی غذا می خورند. نباید فرض کنیم که یک حیوان چون در حال غذا خوردن است، پس گرسنه است؛ یا اگر غذا نمی خورد، پس سیر است. پس یک موش چگونه می تواند احساس گرسنگی یا سیری خود را به ما نشان دهد؟

برای پاسخ به این پرسش، ابتدا موش ها را آموزش دادیم تا وقتی گرسنه بودند یک اهرم و وقتی سیر بودند اهرم دیگری را فشار دهند.(شکل ۲ الف و ۲ ب) [۵]درست مانند انسان ها، موش ها نیز از خوراکی شیرین لذت می برند. بنابراین، به عنوان پاداش برای فشار دادن اهرم درست، به آ نها حبه قند دادیم. موش ها یاد گرفتند پس از آنکه غذا به مدت ۱ساعت در مخزن نبود، اهرم "سیر بودن" را فشار دهند. همچنین یاد گرفتند وقتی غذا را به مدت ۲۲ساعت در مخزن نبود، اهرم "گرسنه بودن" را فشار دهند. ما استدلال کردیم که محروم کردن موش ها از غذا به مدت ۲۲ساعت (تقریباً یک روز!) باعث می شود مطمئناً گرسنه شوند. برای موش این تجربه ۲۲ ساعته نبود غذا، بسیار متفاوت تر از نبود تنها ۱ساعت غذا خواهد بود؛ در این مدت یکساعته، موش ها احتمالاً احساس گرسنگی نمی کردند.

پس از چندین هفته آموزش، موش‌ها توانستند تاحد قابل اعتماد در شرایط گرسنگی و سیری، اهرم درست را فشار دهند. سپس برای آنکه مطمئن شویم خوب آموزش دیده اند، از آنها امتحان گرفتیم. آنها را آزمایش کردیم تا مطمئن شویم کاملاً آموزش دیده اند. در طول امتحان، بدون توجه به اینکه کدام اهرم را فشار می دادند، موش ها یک حبه قند به عنوان پاداش دریافت می کردند.(شکل۲). ما موش‌ها را یک بار در شرایط گرسنگی و یک بار در شرایط سیری آزمایش کردیم. انجام این آزمایش در هر دو وضعیت تغذیه ای به ما امکان داد مطمئن شویم موش ها می توانند تفاوت بین احساس خود-گرسنه بودن یا سیر بودن-را تشخیص دهند، بدون اینکه صرفاً به پاداش قندی برای هدایت به سمت اهرم درست تکیه کنند. به عبارت دیگر، ما زمانی می‌دانستیم موش ها آموزش دیده اند که بتوانند نهایتاً با دقت گزارش دهند که گرسنه هستند یا نه.

آیا دستکاری نورون ها می تواند باعث شود موش‌ها احساس گرسنگی کنند؟

آزمایش‌های قبلی نشان داده اند که فعال یا مهار کردن انواع



شکل ۲ – موق فرق گرسنگی و سیری را می‌دانند. (الف)- موش‌های بی‌غذا مانده، احساس گرسنگی می‌کنند و یاد می‌گیرند یک اهرم خاص را فشار دهند تا پاداشی شیرین دریافت کنند. (ب)- موش‌هایی که فقط به مدت ۱ ساعت بدون غذا مانده‌اند، گرسنه نیستند، اما یاد می‌گیرند اهرم «سیر» را فشار دهند تا یک حبه قند دریافت کنند. (پ)- پس از آموزش، موش‌های بیبیذامانده یا سیر می‌توانند بر اساس احساسی که دارند تصمیم بگیرند کدام اهرم را فشار دهند. موش‌های آموزش‌دیده می‌توانند تفاوت بین گرسنگی و سیری را تشخیص دهند. (ت)- پس از آن‌که موش‌ها آموزش دیدند، می‌توانیم نورون‌های شناسایی‌شده‌ی ژنتیکی را دستکاری کنیم تا ببینیم آیا این دستکاری باعث می‌شود موش‌ها احساس گرسنگی یا سیری کنند.

مختلف نورون‌های شناسایی شده‌ی ژنتیکی بر رفتار تغذیه‌ای تأثیر می‌گذارد(شکل ۲ ب). با استفاده از موش‌های آموزش دیده، می توانستیم تعیین کنیم که آیا هر یک از این فعال یا مهارکردن ها باعث می شود موش ها احساس گرسنگی یا سیری کنند. پیش از آزمایش، شرایط تغذیه لازم (سیر یا گرسنه بودن) برای بررسی یکایک انواع نورون شناسایی شدهی ژنتیکی را مشخص کردیم. سپس، موش های آموزش دیده را در حالی که ان یا آن مجموعه نورونی را فعال یا مهار می کردیم، مورد آزمایش قرار دادیم(شکل۲ ت).

ما دریافتیم که در حالت گرسنگی، مهار نورون‌های ARCAGRP باعث نشد موش‌ها اهرم مربوط به سیری را فشار دهند، به این معنا که مهار این نورون‌ها هیچ تأثیری بر احساس گرسنگی موش‌ها نداشت. اما فعال کردن نورون های LHVGLUT2 و مهار نورون های LHVGAT باعث شد موش‌های گرسنه، اهرم سیری را فشار دهند(شکل ۳).

به عبارت دیگر، حتی با وجود اینکه موش ها تقریباً یک روز غذا نخورده بودند، نشان دادند احساس سیری دارند! بنابراین، این دو مجموعه نورون می تواند باعث شود موش احساس سیری کند؛ اما در مورد ایجاد احساس گرسنگی چطور؟

ما دریافتیم که در شرایط سیری، مهار نورون های LHVGLUT2 باعث نشد موش‌ها اهرم گرسنگی را فشاردهند، به این معنا که آنها همچنان احساس سیری داشتند. جالب اینجاست که فعالسازی نورون‌های LHVGAT باعث نشد موش های سیراهرم گرسنگی را فشار دهند، هرچند موجب شد آنها بیشتر غذا بخورند. ما نتیجه گرفتیم که اگرچه فعال کردن نورون های LHVGAT باعث شد موش ها بیشتر غذا بخورند، اما این خوردن ناشی از گرسنگی نبود؛ یعنی خوردن هُموستاتیک نبود. احتمالاً نورون‌های LHVGAT در خوردن لذت‌جویانه(hedonic eating) نقش دارند. در نهایت، فعال کردن نورون های ARCAGRP باعث شد موش‌های سیر اهرم گرسنگی را فشار دهند. بنابراین، فعال کردن نورون‌های ARCAGRP موجب شد موش‌ها واکنشی نشان دهند که گویی گرسنه هستند، حتی زمانی که سیر بودند. اکنون می توانیم بگوییم نورون‌های ARCAGRP همان نورون‌های گرسنگی هستند.

این یافته ها چه اهمیتی دارند؟

بسیاری از ما هنگام گفتگو درباره‌ی گرسنگی به مغز فکر نمی کنیم. بیشتر تمایل داریم گرسنگی را با معده مرتبط بدانیم، زیرا در همانجا است که آن احساس ناخوشایند را داریم. لیکن باید این موضوع پراهمیت را همیشه به یاد داشته باشیم که مغز همراه با سایر بخش‌های بدن فعالیت می کند تا همه‌ی کارها و احساسات شما را هماهنگ سازد. مجموعه های مختلف نورونی که در این مقاله توضیح داده شدند(به همراه بسیاری نورون های دیگر که دربار هی آنها صحبت نکردیم) زمان خوردن غذا و زمان دست کشیدن از خوردن را تنظیم می کنند. گاهی بیماری ها و اختلالات روانی، عادات طبیعی غذا خوردن و عملکرد مغز را تغییر می دهد. اختلالات خوردن، بیماری‌های روانی بسیار مهمی است که می تواند منجر به محدودیت شدید در خوردن غذا، پرخوری افراطی یا خوردن بیش از حد شود. علاوه بر این، چاقی در سراسر جهان به عنوان یک نگرانی بزرگ سلامتی شناخته می شود، زیرا می‌تواند به بسیاری از مشکلات سلامتی از جمله دیابت، فشار خون بالا و بیماری قلبی منجر شود. درک اینکه مغز چگونه رفتارهای تغذیه ای را تنظیم می کند به ما کمک خواهد کرد بفهمیم مغز در شرایط بیماری و اختلال روانی چگونه ممکن است عملکردی متفاوت داشته باشد. امید است روزی این دانش به دانشمندان و پزشکان کمک کند تا درمان هایی برای اختلالات خوردن و چاقی فراهم کنند.

این مقاله برمبنای مقاله پژوهشی زیر نوشته شده است:

Siemian, J. N., Arenivar, M. A., Sarsfield, S., and Aponte, Y. 2021. Hypothalamic control of interoceptive hunger. Curr. Biol. 31:3797–3809.e5. doi: 10.1016/j.cub.2021.06.048

REFERENCES

1. Aponte, Y., Atasoy, D., and Sternson, S. M. 2011. Agrp neurons are sucient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. Nat. Neurosci. 14:351–5. doi: 10.1038/nn.2739

2. Krashes, M. J., Koda, S., Ye, C., Rogan, S. C., Adams, A. C., Cusher, D. S., et al. Rapid, reversible activation of agrp neurons drives feeding behavior in mice. J. Clin. Invest. (2011) 121:1424–8. doi: 10.1172/JCI46229

3. Jennings, J. H., Rizzi, G., Stamatakis, A. M., Ung, R. L., and Stuber, G. D. The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. Science (2013) 341:1517–21. doi: 10.1126/science.1241812

4. Stamatakis, A. M., Van Swieten, M., Basiri, M. L., Blair, G. A., Kantak, P., and Stuber, G. D. Lateral hypothalamic area glutamatergic neurons and their projections to the lateral habenula regulate feeding and reward. J. Neurosci. (2016) 36:302–11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1202-15.2016

5. Siemian, J. N., Arenivar, M. A., Sarsfield, S., and Aponte, Y. Hypothalamic control of interoceptive hunger. Curr. Biol. (2021) 31:3797–3809.e5. doi: 10.1016/j.cub.2021.06.048

Sarsfield S, Padovan-Hernandez Y and Aponte Y (2025) Brain Cells That Control When We Feel Hungry. Front. Young Minds. 13:1461680. doi: 10.3389/frym.2025.1461680

EB Home

خانه ای بی

سازمان مردم نهاد

ثبت: ۴۳۲۰۵

تنها نهاد ملی حمایت از
بیماران پروانه ای در سطح کشور

EB HOME

تنها نهاد ملی حمایت از
بیماران پروانه ای در سطح کشور

مرهمی بر زخم پروانه‌ها باشیم.

eb_home

www.ebhome.ngo

شماره کارت: ۶۱۰۴۳۳۷۶۵۰۵۴۵۸۰۷

کد دستوری: *۷۲۴*۰*۲*۱۸#

درگاه پرداخت بین‌المللی: yekpay.me/en/ebhome

تهران، خیابان ملاصدرا، خیابان شیراز جنوبی،
بن بست بهاران، پلاک ۳

۰۲۱۴۱۱۴۳