

\* دکتر علی صادقی لویه

### چکیده

پس از صرف غذا و پیش از آنکه مواد غذایی هضم و جذب شوند، دریافت غذا بسرعت وقفه می‌یابد و انسان احساس سیری می‌کند. این موضوع نشان می‌دهد که اطلاعات مربوط به اعصاب حسی یا مواد هورمونی مترشحه از بخش‌های فوقانی لوله گوارش موجب سیری پیش از جذب می‌شوند. بعضی نوروترانسمیترها و مواد هورمونی به عنوان عوامل فرضی سیری شناخته شده‌اند که یکی از آنها بمبین *Bombesin* است. بمبین اعمال یک نوروترانسمیتر را در تشکیلات عصبی لوله گوارش پستانداران تقلید می‌کند.

بمبین بکار رفته در بطن‌های جانبی مغز با فعال کردن سوبستراهای عصبی پاراونتريکولار موجب وقفه دریافت غذا و هیپوانسولینمی می‌گردد. با تزریق داخل صفاقی بمبین نه تنها میزان دریافت غذا کاهش می‌یابد بلکه فاصله بین دریافت غذا نیز افزایش می‌یابد. بعلاوه بمبین و *Gastrin Releasing Peptide* سبب آزاد شدن هورمونهای در روده می‌شوند که این مواد خود بعنوان عوامل بروز سیری عمل می‌کنند.

کلید واژه‌ها: ۱- بمبین ۲- سیری ۳- نوروترانسمیتر

\* دانشیار گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

## مقدمه

هپتاپیتید انتهایی مشترک است. (شکل ۱) جالب توجه آنکه تمام جنبه‌های فعالیت بیولوژیک بمبزین *GRP* با این بخش‌های انتهایی ترکیب امکانپذیر است. یعنی بخش‌های انتهایی این ترکیبات هستند که اثرات مربوط به سیری را نیز به عهده دارند.<sup>(۵)</sup>

بمبزین از نظر ساختمانی با ماده *P* (*Substance P*) نوروکینین پستانداران نیز نزدیک است. این ماده در روده و مغز پستانداران وجود دارد که موجب وقفه دریافت مواد غذایی می‌شود. ساختمان اولیه ماده *P* در شکل ۱ با ساختمان بمبزین و *GRP* مقایسه شده است. بمبزین همچنین فعالیتی مشابه فعالیت یک آگونیست نسبی ماده *P* را در موشهای صحرایی نشان می‌دهد. مثلاً "دوزهای پایین بمبزین و ماده *P* بطور مرکزی بکار رفته‌اند به ترتیب سبب وقفه خوردن و نوشیدن می‌شود، درحالیکه دوزهای بالای هر کدام موجب وقفه همزمان خوردن و آشامیدن می‌شود.

از طرف دیگر بمبزین بعنوان یک مقلد نیرومند *GRP* بویژه در مورد کنترل خوردن موشهای صحرایی عمل می‌کند. با این ترتیب تصور می‌شود که بمبزین از نظر ساختمانی و فارماکولوژیک بیشتر به *GRP* نزدیک باشد تا ماده *P*.<sup>(۳)</sup>

بمبزین یک پپتید سنتز شده طبیعی است که از پوست نوعی قورباغه اروپایی بنام بومبینا - بومبینا - (*Bombina bombina*) جدا شده است.<sup>(۱)</sup> با وجود اینکه بمبزین در باتفاقهای دوزیستان پراکنده است، اما در بسیاری از مکانیسم‌های هموستانیک پستانداران اثرات قدرتمندی نشان می‌دهد. یکی از این اثرات که با تجربه برروی موشهای صحرایی (*Rats*) بدست آمده است مهار دریافت غذا است که هم در محرومیت‌های تجربی غذایی و هم در تغذیه کاذب حیوانات مشاهده شده است. در این اثر بمبزین به مقدار مناسب بطور مرکزی در بطن‌های مغزی، یا بطور محیطی در حفره صفاقی بکار رفته است که در هر دو مورد مهار دریافت غذا بروز کرده است.

وابطه بمبزین و *GRP*

## (Gastrin Releasing Peptide)

نوروپیتید آزاد کننده گاسترین (*GRP*) یک ترکیب مشابه بمبزین است که در سیستم عصبی - گوارشی پستانداران تولید شده و اثرات نیرومندی بر روند سیری دارد.<sup>(۲)</sup> ترکیب اولیه بمبزین و چهار شکل *GRP* از چهار نوع پستاندار در

<i>EQRLGNQ WAVGHL-NH<sub>2</sub></i>	<i>Bombesin</i>
<i>VPLPAGGGTVLTKMYPRGNH WAVGHL-NH<sub>2</sub></i>	<i>Human GRP<sub>1-27</sub></i>
<i>APVSVGGGTVLAKMYPRGNH WAVGHL-NH<sub>2</sub></i>	<i>Porcine GRP<sub>1-27</sub></i>
<i>APVPQQGTLDKMYPRGNH WAVGHL-NH<sub>2</sub></i>	<i>Canine GRP<sub>1-27</sub></i>
<i>WAVGHL-NH<sub>2</sub>APVSTGAGGGTVLAKMYPRGNH</i>	<i>Rat GRP<sub>1-29</sub></i>
<i>RPKPQQFFGLM-NH<sub>2</sub></i>	<i>Substance P</i>

شکل ۱- توالی آمینواسیدی بمبزین،<sup>۴</sup> شکل از پیتدهای آزادکننده گاسترین پستانداران (*GRP*) و ماده *P* (ازکدهای حروفی برای آمینواسیدها استفاده شده است)

تصویر روش تری از دخالت GRP در سیری با بکار بردن بمبزین در بطن چهارم مغز بدست آمده است. بطوریکه با تجویز حتی  $\frac{1}{1}$  دوز موردنیاز برای مهار تغذیه، در بطن های جانبی  $^{100\%}$  فعالیتهای تغذیه ای به یک روش وابسته به دوز مهار شده است.<sup>(۸)</sup>

اثرات مربوط به سیری بمبزین در تشکیلات مغز پسین (NTS) بدون فعالیت های رفتاری بروز می کند که با تغذیه رقابت کرده ولی آب نوشی را مهار نمی کند. برخلاف اثرات غیر اختصاصی بمبزین که در تجویز داخل بطنی - جانبی - بروز می کنند، مراکز سیری در تشکیلات مغز پسین بیشتر به تجویز GRP پاسخ می دهند.

ازاین یافته می توان نتیجه گرفت که بمبزین بکار رفته در بطن چهارم اثرات هیپوانسولینی و هیپرگلیسمی وابسته به غذ آدرنال و نیز هیپرگلوکاگونی را تشدید می کند در حالیکه ترشحات اسیدی معده وابسته به واگ را مهار می کند. متابولیتهای گردش خون (گلوكز) و هورمونهای آندوکرین (انسولين و گلوکاگون) نقش مهمی در کنترل هیپوتالامیک فعالیت تغذیه ای دارند. با این حال هر نوع تأثیری که در رفتار تغذیه ای درنتیجه تغییر میزان ترشحات درون ریز و برون ریز گوارشی بروز کند با تجویز مرکزی بمبزین به حداقل می رسد زیرا این حقیقت وجود دارد که آدرنالکتونی، واگوتومی و قادر نیستند فعالیت بمبزین بکار رفته در تشکیلات مرکزی و محیطی را کاهش دهند.<sup>(۹)</sup>

### اثرات محیطی بمبزین

تزریق داخل صفاقی بمبزین به روش وابسته به دوز میزان دریافت مواد جامد و مایعات را وقفه داده است. اگر چه دوز کافی در این روش بالاتر از دوز موردنیاز برای ایجاد وقفه به روش تجویز داخلی بطنی است اما تجویز محیطی بمبزین فعالیتهای رفتاری را که با تغذیه در رقابت باشد ایجاد نمی کند.

جالب توجه است که تجویز محیطی بمبزین نه تنها سبب

### پراکندگی مرکزی GRP و مراکز سیری

بالاترین غلظت های قابل اندازه گیری ماده شبه بمبزین یا GRP که در مغز موشهای صحرایی یافت می شود، در هیپوتالاموس و مسیر هسته های منزوی (NTS) و نیز به مقدار قابل ملاحظه ای در تشکیلات دیگر مغزی پراکنده اند که تمامی این نواحی با کنترل مرکزی دریافت غذا ارتباط دارند.<sup>(۱۰)</sup>

کلیه تغییراتی که در نتیجه آسیب های نورو آناتومیک در رفتار تغذیه ای حاصل شده است اساس تشخیص مراکز سیری را تشکیل داده است. برپایه این نوع تجربیات حداقل چهار مرکز سیری عمومی شناسایی شده است. این مراکز سیری که با یک ترتیب نزولی در محور عصبی مهار کننده تغذیه در ارتباطند، شامل سیستم لیمبیک، هیپوتالاموس، هسته های پاراپریکال و NTS است.

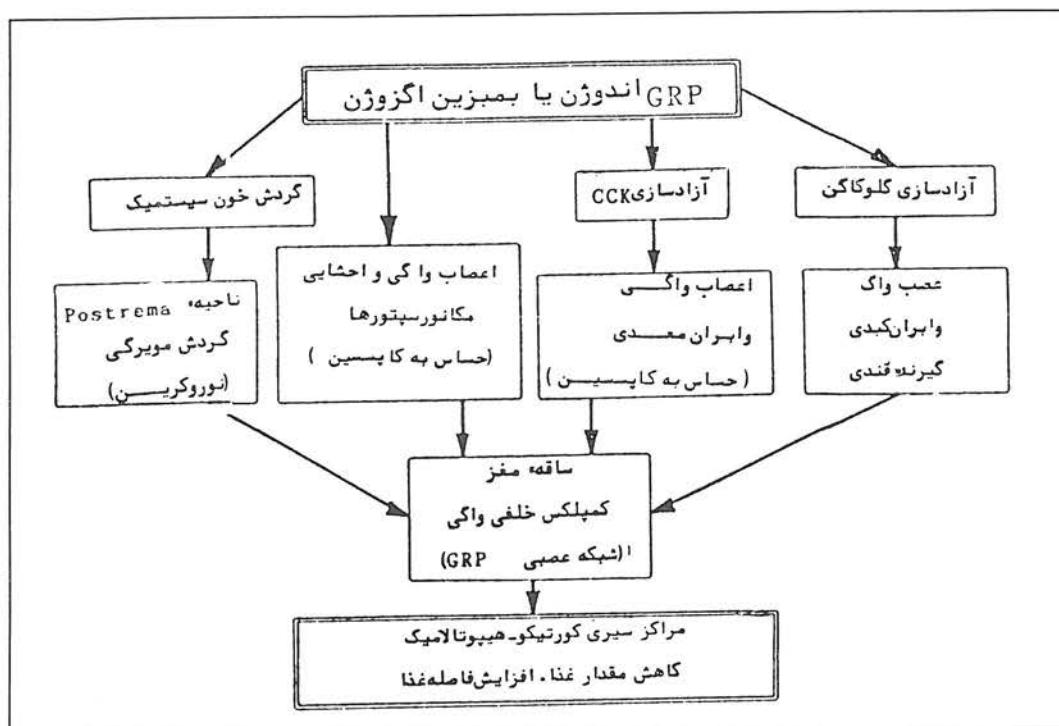
### اثرات مرکزی بمبزین

اثرات بمبزین بر مراکز سیری با افزودن این پیتید به مایع مغزی - نخاعی بطهای جانبی و بطن چهارم بررسی شده است. در پاسخ به تجویز ساده یا تکراری بمبزین در بطن های جانبی موشهای صحرایی یک وقفه تغذیه ای آشکار در رابطه با دوز بکار رفته بمبزین ایجاد گردیده است که در عین حال این وقفه تغذیه با افزایش فعالیت های حرکتی و کاهش آب نوشی همراه بوده است.

در مجموع هنگامی که بمبزین در بطن های جانبی مغز بکار رفته است بعنوان یک عامل هیپوترمی و ضد درد مقاوم در برابر نالوکسان شناخته شده است. بعضی از این اختلالات رفتاری و هومئوستاتیک با دوز های کمتری از بمبزین بروز می کند که در این دوزها وقفه تغذیه ای ایجاد نمی شود. بنابراین چنین تصور شده است که بمبزین به یک روش غیراختصاصی با فعال کردن سوبستراهای عصبی پاراونتیکولار موجب تغییر، یا قطع فعالیتهای تغذیه ای می گردد.

بمبزین اثرات مربوط به سیری را از دوراه فعال می کند: یکی مداخله اعصاب حسی روده ای موجود در رشته های واگ و اسپلانکنیک و راه دیگری تاثیر مکانیسم هومورال مستقل از اعصاب و غدد آدرنال. جالب است که میزان *GRP* جریان خون، بوضوح در طول تغذیه افزایش می یابد و به این ترتیب توانایی پیتیدهای شبه بمبزین در رفتار بعنوان یک عامل هومورال روی ساختارهای عصبی مرکزی تشدید می شود.

کاهش میزان دریافت غذا بلکه موجب افزایش فاصله بین دریافت غذاها نیز می شود. این نوع وقفه دریافت غذا با انجام اعمال واگوتومی یا قطع رابطه نخاع با روده به تنها بی ایجاد نمی شود بلکه با انجام توام این دو عمل بروز می کند. (۱۲) قطع اعصاب خارجی روده، تنها اثرات بلوک کننده بمبزین روی مقدار دریافت غذا را نشان می دهد ولی فاصله بین دریافت غذاها را طولانی نمی کند. در حالیکه تجویز محیطی



شکل ۲- راههایی که با تجویز محیطی بمبزین یا *GRP* آزاد شده از طریق اعصاب ممکن است روی ساختارهای مغز پسین جهت تنظیم سیری پیش از جذب اثر کنند. راه اول، پیتیدهای درحال گردش ممکن است به نرونهای *Postrema* بانفوذ ازراه عروق موبینه به هسته های مغز پسین انتشار پیدا کنند. دوم بمبزین موجود در جریان خون یا *GRP* آزاد شده از اعصاب می توانند با اعصاب مکانورسپتور معده موجود در مسیر اعصاب آوران واگ و اسپلانکنیک در مغز پسین تاثیر متقابل داشته باشند. سوم، بمبزین موجود در گردش خون و *GRP* آزاد شده از اعصاب، آزاد شدن *CCK* و گلواگون را تسهیل، واثر اتشان را روی اعصاب آوران معده و کبدی که به مغز پسین می روند تشدید می کند. *GRP* در نرونهای داخلی معده و همچنین در نرونهای دئودنال و اعصاب داخل جداری مربوط به پانکراس ایجاد می شود. آزاد شدن این پیتید ممکن است در نتیجه رفلکس تحریک اعصاب پیتیدرژیک محیطی بوسیله تحریک مکانیکی و شیمیایی بخش فوقانی روده باشد.

بنابراین اینک تفکیک بین اثرات سیری زایی تجویز محیطی بمبزین و CCK به ترتیب بر پایه فعال کردن رسپتورهای مکانیکی غیر حساس به کاپسین و کمورسپتورهای حساس به کاپسین امکان پذیر شده است. با اینکه بمبزین و GRP اسپاسم عضلات صاف معده را تشدید می‌کنند، اما بعد از که بمبزین مکانور رسپتورهای معده‌ای را با یک اثر میوژنیک روی تانسیون دینامیک عضله صاف فعال کند، بیشتر عضلات اسپاسموزن عوامل سیری را بعنوان یک اثر محیطی فعال نمی‌کنند با این وجود کشیدگی مکانیکی دیواره معده همانگونه که با دکنک باد شده در معده انسان سیری کوتاه مدت ایجاد می‌کند دارای اهمیت است.

یک جنبه جالب در موردنرهای میانتریک، حساسیت شناخته شده آنها در برابر کشیدگی و تغییر شکل است که موجب فعالیت این نرونها می‌شود. با یافته‌های تازه در مورد وجود کانالهای یونی فعال و غیر فعال کششی در غشاء‌های بیولوژیک، بعضی از این ابهامات روشن گردیده است. (۱۱) بخش عمده‌ای از شبکه میانتریک معده پستانداران که دارای نرونها محتوی GRP است، احتمالاً در این حساسیت نسبت به کشیدگی سهیم است.

چنین استنباط شده است که پراکنده‌گی این نرونها پیتیدرژیک در سراسر معده یکسان است. با این وجود پراکنده‌گی نرونها عصبی آنها در عضلات طولی فوندوس و بوده و فیرهای عصبی آنها در عضلات حلقی آنتروم موش صحرایی پراکنده‌اند. (۷)

این ناهمانگی تراکم ممکن است از پیامدهای فیزیولوژیک مربوط به موارد زیر باشد:

- ۱- کشیدگی ناهمانگ فوندوس و آنتروم در طول تعذیه
- ۲- فعال شدن کششی اعصاب محتوی GRP
- ۳- افزایش تحریک مکانور رسپتورهای حساس به بمبزین و GRP که در لایه‌های عضلانی طولی و حلقی قرار دارند.

## اثرات نوروژنیک بمبزین

بررسی اثرات الکتروفیزیولوژی بمبزین روی رسپتورهای مرکزی و محیطی نشان داده است که با تجویز محیطی بمبزین یک کاهش واپسنه به عصب در حجم غذای دریافتی بوجود آمده است. با این وجود هم بمبزین و هم GRP هدایت پتانسیم را در نرونها نوع دوم AH شبکه میانتریک خوکچه هندی کاهش می‌دهند و دپولاریزاسیون را تند می‌کنند. (۱۲)

این نوع سورون میانتریک در درون سیستم عصبی روده‌ای با یک عمل حسی همراه است و نظیر رشته‌های آوران اولیه و اگی و اسپلانکنیک فعالیت‌های مشابه نوروترانسمیترها را نشان می‌دهد. قابل درک است که بمبزین مستقیماً رشته‌های آوران روده‌ای را به روشه مشابه با اثرات آن روی نرونها نوع دوم AH تحریک می‌کند. جالب توجه آنکه عامل محیطی دیگر سیری، یعنی کوله سیستوتکنین (CCK) نیز با کاهش دادن قابلیت هدایت (Conductance) پتانسیم، نرونها نوع دوم AH را دپولاریزه و فیرهای نوع C و ابران و اگ را تحریک می‌کند. با این وجود ماهیت اثرات مستقیم بمبزین یا GRP بر فیرهای عصبی آوران احساسی بعنوان همچنان یک مشکل حل نشده باقی مانده است.

محققان بیمارستان لندن راهی در جهت حل این مشکل در پیش گرفته‌اند. نشان داده شده است که تزریق بمبزین به داخل جدار معده میزان فعالیت پایه نرونها ساده را در کمپلکس واگی پشتی (Postrema, NTS) و هسته‌های حرکتی واگی (Capsaicin) موش صحرایی تغییر می‌دهد، این اثر از همان راه و روی همان نرونها مغز پسین که به فعالیت رسپتورهای مکانیکی با کشیدگی معده پاسخ می‌دهند، انجام می‌شود. (۴)

پاسخهای این نرونها مغز پسین به اتساع معدی و تجویز محیطی بمبزین با استعمال قبلی کاپسین (Capsaicin) بطور واضحی ناپدید شده است. بعبارت دیگر این نوروتوكسین بعنوان عامل وقهه دهنده اثرات سیری زایی CCK روی اعصاب حسی-شیمیایی و اگ شناخته شده است.

در شکل ۲ نشان داده شده است.

نرونهاي حساس به بمبزین و *GRP* در بخش قدامی *NTS* و *AP* يافت شده‌اند. سطوح مربوط به قطع سهمی وافقی نشان می‌دهند که اين نورونها از راه طول اعصاب نزولي *NTS* با بخش‌های قدامی و خلفی شبکه واگی پشتی مربوط می‌شوند. همچنین رشته‌های حساس در کف بطن چهارم نیز يافت شده‌اند. رویهم رفت و وجود اين شبکه از اعصاب حاوي *GRP* در مغز پسین نشان دهنده اين امر است که بمبزین داخل گردن خون و داخل جمجمه‌ای، مواد عصبی کترل کننده سیری را فعال می‌کند.

### نتیجه گیری

اين سوال که چگونه بمبزین بدن دوزیستان مراکز سیری پستانداران را فعال می‌کند تاکنون فقط به بخشی از آن پاسخ داده شده است. بدون تردید اثرات سیری بمبزین با نرونهاي حاوي *GRP* در نقاط مرکزي سیری و شبکه میانزیک معده مربوط است.

آزاد شدن *GRP* از نرونهاي معده‌ای پس از صرف غذا می‌تواند تحريك پذيری نرونهاي موجود در مرکز سیری مغز پسین را تشديد کند. اين کار احتمالاً "با نفوذ *GRP* از گردن خون به مایع مغزی نخاعی، فعال شدن مکانورسپتورهای معده و با تشديد متقطع اثرات آنها و اثرات سایر عوامل محيطی سیری شامل کوله سیستوکینین و گلوکاگون صورت می‌گيرد.

### REFERENCES

- 1- Anastasi,A.,Erspamer V. Bucci. M; Isolation and structure of bombesin and alytesin, two analogous active peptides from the skin of the European amphibians *Bombina* and *Alytes*. *Experientia Basel* 1971,27:166-167
- 2- Brown,M.R.,Marki, W., Rivier J.;Is gastrin-releasing peptide mammalian bombesin? *Life Sci*. 1980,27:127-128

### اثرات هومورال بمبزین

يك راه ديگر تاثير تجويز محيطي بمبزین که موجب سيری وابسته به رشته‌های حسى می‌شود اين است که اين ماده سبب آزاد شدن هورمونهای در روده می‌شود که بعنوان عوامل سیری عمل می‌کنند. موادی مانند بمبزین و *GRP* موجب آزاد شدن *CCK* و گلوکاگون می‌گردد که هر يك از اينها به نوعه خود به ترتيب رشته‌های آوران واگی معده‌ای و کبدی را فعال کرده و دریافت غذا را وقفه می‌دهند.

گفته می‌شود که حداکثر تاثير بمبزین با کاربرد محيطي آن روی وقهه تغذيه جدا از عصب واگ است با اين وجود مقادير زير آستانه بمبزین، مقادير زير آستانه *CCK* و گلوکاگون را برای کم کردن حجم غذاي دریافتی تشديد می‌کند که به معنى مداخله عصب واگ است.<sup>(6)</sup> اينگونه تاثير متقطع اين نظريه را تقويت کرده است که سيری پيش از جذب غذا يك پاسخ جمع پندی شده سистем تنظيم کننده است و نمي تواند نتيجه اثرات يك ترکيب جدا برووي يك مكانيسم باشد. اثرات غير وابسته به اعصاب حسى مربوط به تجويز محيطي بمبزین روی فاصله بين وعده‌های غذایي مويد اين است که برای آزاد شده از نرونهاي معده‌ای يك نقش هومورال وجود دارد. حساس ترين نقاط مرکزي مربوط به سيری ناشی از مصرف داخل جمجمه‌ای بمبزین *NTS* است و احتمالاً در اين نقطه است که بمبزین اثرات خود را روی دریافت غذا اعمال می‌کند.

نفوذ بمبزین گردن خون به داخل مایع مغزی - نخاعی (CSF) از راه شبکه کوروئید بطن چهارم امکان پذير است. احتمال ديگر اين است که نفوذ مستقيم بمبزین با انتشار در منافذ بستر مویرگي (Fenestrate) در ناحيه Postrema، صورت گيرد.

يك مطالعه دقیق بر روی اعصاب حساس به بمبزین يا *GRP* با استفاده از *NH2* و *COOH* انتهایی متصل به آنتی بادی‌ها، شبکه وسیعی از اعصاب حاوي *GRP* در *NTS* و *AP* هسته‌های حرکتی واگی در ساقه مغز موش صحرایی شناسایی شده است.<sup>(7)</sup> پراکندگی اين شبکه اعصاب پپتیدرژیک

- 3- Diamond J.;*Evolutionary design of intestinal nutrient absorption : Enough but not too much;* NIPS, 1991,6:92-96
- 4- Ewart W.R., JONES M.V., Primi M.P.; *Bombesin changes excitability of rat brain stem neurons sensitive to gastric distension.* Am. J. Physiol. 1990,258 G841-847
- 5- Girard F., Bachelard, H., Pierre S.S.T, Rioux F.; *The contractile effect of bombesin, gastrin - releasing peptide and various fragments in the rat stomach strip;* Eur. J . Pharmacol. 1984,102:489-497
- 6- Hinton V.,Rosofsky M.,Granger, J., and Geary N.; *Combined injection potentiates the satiety effects of pancreatic glucagon, cholecystokinin and bombesin;* Brain Res. Bull. 1986, 17:615-619
- 7- King B.F.,Jones M.F. and Eqart W.R.; *A detailed immunohistochemical study of GRP - containing nerves in rat stomach,* Gastroenterology 1988,94:A226 (Abstract)
- 8- Ladenheim E.E.,and Ritter R.C.; *Low dose fourth ventricular bombesin selectively suppresses food intake;* Am.J.Physiol. 1988, 255:R988-R992
- 9- Makhloof G.M.,Grider I.R.; *Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut;* NIPS, 1993,8:195-199
- 10- Moody T.W.,O'Donohue T.L. Jacobowitz D.M.; *Biochemical localization and characterization of bombesin - like peptides in discrete regions of rat brain;* Peptides, 1981,2:75-79
- 11- Morris C.E., Sigurdson W.J. *Stretch-inactivated ion channels co-exist with stretch-activated ion channels.* Science Wash.DC 1989, 243:807-809
- 12- Stuckey J.A.,Gibbs J., Smith G.P.; *Neural disconnection of gut from brain blocks bombesin - induced satiety;* Peptides 1985,6:1249-1252
- 13- Zafirov D.H., Palmer J.M.,Nemeth P.R., Wood J.D.;*Bombesin, gastrin releasing peptide and vasoactive intestinal peptide excite myenteric neurons;* Eur.Pharmacol. 1985,115:103-107

---

# THE ROLE OF BOMBESIN IN PREABSORPTIVE SATIETY

A. Sadeghi Looyeh ,Ph.D.\*

## ABSTRACT

*Spontaneous cessation of eating and feeling of fullness before any digestion or absorption of food stuff begins, indicates that G.I. tract sensory nerves or hormone like secretion of upper G.I. tract can causes preabsorptive satiety.*

*Some neurotransmitters or hormonal secretions are assumed to be responsible for this phenomenon, one of them is called bombesin, which mimics neurotransmission activity in mammalian's G.I. tract. Bombesin available in lateral ventricles activates paraventricular substrates and thus causes preabsorptive satiety and hypoinsulinemia.*

*Intraperitoneal injection of bombesin reduces food intake and increases intervals between meals. Also bombesin and GRP(Gastrin Releasing Peptide) causes release of hormone which brings along feeling of fullness and as a result cessation of eating.*

*Key words :*      1- *Bombesin*  
                        2- *Satiety*  
                        3- *Neurotransmitter*

---

\* Associate Professor of Physiology, Tehran University of Medical sciences and Health Services