IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

۲ (۱)، ۲۳-۱۷ بهار ۱۳۹۷

مقاله پژوهشی

دوپامین اثرات تحرکی کیس‌پپتین بر غلظت سرمی هورمون LH را در موش‌های صحرایی نر کاهش می‌دهد

فاطمه خسروی[۱]، همایون خزعلی[۱*]، فریبا محمودی[۲]، وحید عزیزی[۱]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل

دریافت: ۶ مرداد ۹۵ پذیرش: ۱ آبان ۹۵

چکیده

مقدمه: دوپامین فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادها (HPG) را مهار می‌کند. مسیر پیام‌رسانی کیس پپتین /GPR54 سبب افزایش آزادسازی GnRH/LH و تستوسترون می‌گردد. در این تحقیق اثرات برهم‌کنش دوپامین و کیس‌پپتین بر میانگین غلظت سرمی هورمون LH در موش‌های صحرایی بررسی شد.

روش‌ها: چهل و پنج موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۵۰-۲۳۰g در ۹ گروه ۵تایی به ترتیب سالین، کیس‌پپتین (۰/۱، یا ۱ nmol)، پپتید۲۳۴ (۱ nmol)، دوپامین هیدروکلراید (۲ یا ۵ µg/kg)، تزریق همزمان کیس‌پپتین و پپتید۲۳۴، دوپامین و کیس‌پپتین یا دوپامین و پپتید۲۳۴ را از طریق بطن سوم مغزی دریافت کردند. نمونه-های خونی در یک ساعت بعد از تزریق جمع‌آوری شدند. میانگین غلظت سرمی LH با روش رادیوایمنواسی تعیین شد.

یافته‌ها: کیس‌پپتین سبب افزایش معنی‌دار غلظت سرمی LH و دوپامین سبب کاهش معنی‌دار آن در مقایسه با سالین شد. پپتید۲۳۴ اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر ترشح LH را مهار کرد. میانگین غلظت سرمی LH با تزریق همزمان دوپامین و کیس‌پپتین در مقایسه با کیس‌پپتین کاهش معنی‌دار و در مقایسه با تزریق دوپامین افزایش معنی‌داری نشان داد. تزریق همزمان دوپامین و پپتید۲۳۴ غلظت سرمی LH را در مقایسه با کیس‌پپتین یا تزریق همزمان کیس‌پپتین و دوپامین به طور معنی‌داری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: دوپامین اثرات مهاری بر فعالیت مسیر پیام‌رسانی کیس‌پپتین در سطح هیپوتالاموسی اعمال کرده و بدین وسیله اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر فعالیت محور تولیدمثلی را کاهش می‌دهد.

واژه های کلیدی: پپتید۲۳۴، دوپامین، کیس پپتین، هورمون LH

مقدمه

در سال‌های اخیر، مطالعه نقش مسیر پیام رسانی کیس پپتین برفعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد (HPG) بسیار مورد توجه محققان بوده است. مطالعات تخریب الکترولیتیکی، تحریک الکتریکی، کاشت هورمونی و قطع آوران های وارده به هسته های هیپوتالاموسی در پریمات‌ها، جوندگان و نشخوارکنندگان نشان می دهند که آزادسازی پالسی تونیک هورمون GnRH و گنادوتروپین‌ها در جنس نر و ماده تحت کنترل نورون های GnRH واقع در هسته قوسی (ARC) در ناحیه هیپوتالاموس میانی جانبی (MBH) می‌باشد [۱].

کیس‌پپتین، نوروپپتید ۵۴ اسیدآمینه‌ای در انسان (۵۲ اسیدآمینه‌ای در موش صحرایی) است که از طریق اتصال به گیرنده GPR54 سبب تحریک فعالیت محور HPG می‌شود. نشان داده شده است که نورون‌های کیس‌پپتین به طور

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: khazali@yahoo.com
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

مستقیم نورون های GnRH را عصب‌دهی می‌کنند و ۸۵٪ نورون های GnRH در موش صحرایی گیرنده GPR54 را بیان می‌کنند [۲]. نورون‌های کیس‌پپتین در هسته ARC هیپوتالاموس در کنترل آزادسازی پالسی تونیک GnRH/LH در هر دو جنس نر و ماده و نورون های بیان‌کننده آن در هسته شکمی- قدامی دور بطنی (AVPV) در کنترل آزادسازی فازیک GnRH/LH در جنس ماده نقش مهمی ایفا می‌کنند و ایجاد جهش در ژن کیس‌پپتین یا گیرنده آن سبب ایجاد ناباروری و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک می‌شود [۳]. همچنین مطالعات متعدد نشان داده است که تزریق مرکزی و محیطی کیس‌پپتین اثرات تحریکی بر آزادسازی GnRH/LH و هورمون‌های جنسی اعمال می‌کند [۴] و تزریق آنتاگونیست گیرنده GPR54 به نام پپتید۲۳۴ اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر آزادسازی GnRH/LH را به طور کامل مهار می‌کند [۵].

دوپامین یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهای مغزی است که از اسید آمینه تیروزین ساخته می‌شود. هنگام تزریق محیطی، دوپامین به علت عدم توانایی عبور از سد خونی-مغزی نمی‌تواند مستقیما برروی دستگاه عصبی مرکزی اثر بگذارد در حالی که پیش سازهای دوپامین (تیروزین یا ال-دوپا) توانایی عبور از سد خونی مغزی را دارند [۶]. نورون‌های دوپامینرژیک در ۱۷ گروه مختف A1-A17 در نواحی مختف مغز قرار گرفته‌اند و اثرات فیزیولوژیکی دوپامین بر فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف از طریق دو گروه گیرنده D1-like (D1 and D5) و D2-like (D2, D3, and D4) اعمال می‌گردد [۷]. جسم سلولی نورون‌های دوپامینرژیکی در هیپوتالاموس در هسته‌های دور بطنی (A11) و قوسی (A12) قرار گرفته‌اند [۷]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند هر دو گروه گیرنده D1-Like و D2-like دوپامین بر روی ۵۰٪ نورون‌های GnRH بیان می‌شود و دوپامین و آگونیست‌های دوپامین از طریق هر دو گروه گیرنده سبب مهار مستقیم فعالیت هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادها می‌گردند [۷، ۸]. همچنین مطالعات پیشین نشان داده‌اند که دوپامین از طریق مسیرهای واسطه‌ای نظیر مسیرهای گلوتامات و گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) به طور غیرمستقیم در مهار فعالیت نورون‌های GnRH دخالت دارد [۷]. در سال‌های اخیر، در نشخوارکنندگان نشان داده شده است که اثرات مهاری دوپامین از طریق کاهش فعالیت نورون‌های کیس‌پپتین نقش مهمی در کنترل خاموشی فعالیت محور تولیدمثلی در فصول غیر تولیدمثلی ایفا می‌کند [۹]. در موش‌ها نشان داده شده است که جمعیتی از نورون های کیس پپتین واقع در نواحی دور بطنی در اطراف بطن سوم آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز را بیان می‌کنند و آکسون این نورون‌ها در نزدیکی جسم سلولی و دندریت های نورون های GnRH قرار گرفته اند [۶]. نتایج این یافته نشان می‌هد که آکسون گروهی از نورون‌های کیس‌پپتین که دوپامین را سنتز می‌کنند بر روی نورون‌های GnRH ارسال می‌شوند [۶]. با توجه به این که کیس پپتین و دوپامین هر دو از تنظیم کننده‌های مهم فعالیت محور HPG هستند در این تحقیق برای اولین بار اثرات تزریق همزمان کیس پپتین و دوپامین بر میانگین غلظت سرمی هورمون LH در موش‌های صحرایی نر بررسی شد.

مواد و روش‌ها

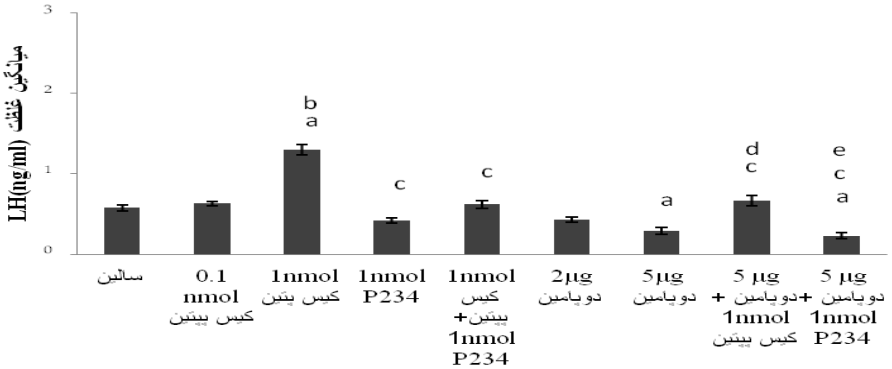
در این پژوهش ۴۵ موش صحرایی نر بالغ، از نژاد ویستار (تهیه شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) به وزن ۲۳۰ الی ۲۵۰ گرم که در شرایط استاندارد (دمای ۲ ± ۲۲ °C و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی با شروع روشنایی در ساعت ۷ صبح) نگهداری می شدند برای آزمایش انتخاب شدند. حیوانات در تمام مدت آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. موش ها تحت عمل کانول گذاری داخل بطنی قرار گرفتند. عمل جراحی تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (۸۰ mg/ kg BW) و زایلازین (۱۰ mg/ kg BW) انجام شد. کانول ساخته شده از سرسرنگ تزریقی شماره ۲۲ با استفاده از دستگاه استرئوتاکسیک (Stoelting Co, USA) و با کمک سه عدد پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی (شرکت مارلیک، ایران) در سطح جمجمه تثبیت شد. بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس، نوک کانول در مختصات بطن سوم (AP = - 2.3, ML = 0.0, DV = 6.5) قرار گرفت. حیوانات بعد از جراحی به قفسهای انفرادی برگردانده شدند و به آنها یک هفته اجازه بهبودی داده شد. بعد از یک هفته دوره بهبودی ۴۵ موش صحرایی نر در ۹ گروه (در هر گروه ۵ موش) به صورت تصادفی قرار گرفتند. حیوانات به ترتیب سالین، مقادیر ۰/۱ یا ۱ نانومول کیس‌پپتین ۱۰ (AnaSpec Co, USA) ۱ nmol پپتید۲۳۴

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

(Phoenix Pharmaceutical Co, USA)، مقادیر ۲ یا ۵ میکروگرم دوپامین هیدروکلراید (Sigma Co, USA)، تزریق همزمان کیس‌پپتین (۱ nmol) و پپتید۲۳۴ (۱ nmol)، دوپامین (۵ میکروگرم) و کیس‌پپتین (۱ nmol) یا دوپامین (۵ میکروگرم) و پپتید۲۳۴ (۱ nmol) را در حجم ۳ µl در مدت یک دقیقه یا در حجم ۱/۵ میکرولیتر در مدت ۳۰ ثانیه (در گروه‌های تزریق همزمان) با استفاده از سرسرنگ دندانپزشکی gauge ۲۷ که از طریق لوله رابط پلی اتیلنی به سرنگ هامیلتون ۵ µl وصل شده بود از طریق بطن سوم مغزی (ICV) در بازه زمانی ۹:۳۰– ۹:۰۰ دریافت کردند. در این تحقیق زمان خونگیری و مقادیر دوپامین [۸] ، کیس‌پپتین و پپتید ۲۳۴ [۴، ۵] بر اساس مطالعات پیشین انتخاب شد. نمونه‌های خونی یک ساعت بعد از تزریق با بریدن سر حیوانات جمع‌آوری شد. نمونه‌های سرمی با استفاده از دستگاه سانتریفوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ rpm جدا شده و در دمای ۲۰ °C– تا زمان تعیین غلظت هورمون LH نگهداری شدند. میانگین غلظت سرمی LH با استفاده از کیت سنجش ویژه LH موش صحرایی (Institute of Isotopes Co, LT'D, Hungary) با استفاده از روش RIA رادیوایمنواسی تعیین گردید. حساسیت کیت LH برابر با ۰/۰۹ ng/tube و درون آزمونی و برون آزمونی به ترتیب برابر ۸/۵٪ و ۶٪ بود. داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه آنالیز شدند و مقایسه میانگین داده ها با پست آزمون توکی و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ بررسی شد. در تمام آنالیزهای آماری نتایج با $p < ۰/۰۵$ معنی‌دار گزارش گردید و نمودارها با استفاده از نرم افزار Excell 2007 رسم شدند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

نتایج

میانگین غلظت هورمون LH در گروه دریافت‌کننده ۰/۱ nmol کیس‌پپتین در مقایسه با تزریق سالین به میزان ۰/۰۹ برابر افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱). در حالی که تزریق ۱ nmol کیس‌پپتین میانگین غلظت LH را در مقایسه با گروه سالین یا گروه دریافت‌کننده ۰/۱ nmol کیس‌پپتین به ترتیب به میزان ۱/۲۴ و ۱/۰۶ برابر افزایش داد که این میزان افزایش در مقایسه با هر دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). میانگین غلظت هورمون LH با تزریق پپتید ۲۳۴ در مقایسه با گروه‌های سالین به میزان ۰/۲۷ کاهش یافت که این میزان کاهش در مقایسه با گروه سالین از نظر آماری معنی‌دار نبود. تزریق همزمان کیس‌پپتین و پپتید۲۳۴ میانگین غلظت LH را در مقایسه با تزریق کیس‌پپتین به میزان ۰/۵۲ برابر کاهش داد که این میزان کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). به عبارت دیگر تزریق پپتید۲۳۴ اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر میانگین غلظت LH را بلوکه کرد ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). میانگین غلظت LH با تزریق مقادیر ۲ یا ۵ میکروگرم دوپامین هیدروکلراید به ترتیب به میزان ۰/۲۵ و ۰/۵ برابر در مقایسه با گروه سالین کاهش یافت که



نمودار **۱**– میانگین غلظت سرمی هورمون LH در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده کیس‌پپتین ۱۰، پپتید۲۳۴، دوپامین هیدروکلراید، تزریق همزمان کیس‌پپتین و پپتید۲۳۴، تزریق همزمان کیس‌پپتین و دوپامین هیدروکلراید یا تزریق همزمان پپتید۲۳۴ و دوپامین هیدروکلراید. نتایج به صورت میانگین ± SEM ارایه شده‌اند. در هر گروه n = ۵ و $p < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار گزارش شده است. در مقایسه با a : سالین، b: ۰/۱ nmol کیس‌پپتین، c: ۱ nmol کیس‌پپتین، d: ۵ میکروگرم دوپامین و e: تزریق همزمان دوپامین و کیس‌پپتین.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

این میزان کاهش تنها در گروه دریافت کننده ۵ میکروگرم دوپامین هیدروکلراید در مقایسه با گروه سالین از نظر آماری معنی‌دار بود. میانگین غلظت هورمون LH در گروه دریافت‌کننده تزریق همزمان nmol ۱ کیس‌پپتین و ۵ میکروگرم دوپامین در مقایسه با تزریق سالین یا گروه ۵ میکروگرم دوپامین به ترتیب به میزان ۰/۱۵ یا ۰/۴۸ برابر افزایش یافت که این میزان افزایش تنها در مقایسه با گروه ۵ میکروگرم دوپامین از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). میانگین غلظت هورمون LH در گروه دریافت‌کننده تزریق همزمان nmol ۱ کیس‌پپتین و ۵ میکروگرم دوپامین در مقایسه با گروه nmol ۱ کیس‌پپتین به میزان ۱/۳۱ برابر کاهش یافت که این میزان کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱). میانگین غلظت هورمون LH در گروه دریافت‌کننده تزریق همزمان nmol ۱ پپتید۲۳۴ و ۵ میکروگرم دوپامین در مقایسه با تزریق سالین، nmol ۱ کیس‌پپتین، پپتید۲۳۴، گروه ۵ میکروگرم دوپامین یا تزریق همزمان کیس-پپتین و دوپامین به ترتیب به میزان ۰/۶، ۰/۸۲، ۰/۴، ۰/۲۱ یا ۰/۶۶ برابر کاهش یافت که این میزان کاهش در مقایسه با گروه سالین، کیس‌پپتین یا تزریق همزمان کیس‌پپتین و دوپامین از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۱).

بحث

نتایج حاصل نشان داد که تزریق nmol ۱ کیس‌پپتین سبب افزایش معنی‌دار میانگین غلظت پلاسمایی LH در یک ساعت بعد از تزریق در مقایسه با سالین شد و تزریق مرکزی nmol ۱ پپتید ۲۳۴ اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر ترشح این هورمون را بلوکه کرد. نتایج حاصل از تزریق کیس‌پپتین بر ترشح LH در این تحقیق منطبق بر یافته‌های تحقیقات پیشین است که اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر آزادسازی GnRH/LH و هورمون‌های استروئیدی را در گونه‌های مختلف جانوری گزارش کرده‌اند [۵-۲، ۹]. در سال‌های اخیر، اکثر تحقیقات در زمینه فعالیت محور HPG بر مسیر کیس پپتین/GPR54 متمرکز شده‌اند که در بالادست نورون‌های GnRH عمل می‌کنند. ثابت شده است که یک ارتباط آناتومیکی قوی بین ۹۰-۷۰ درصد نورون‌های کیس‌پپتین و GnRH وجود داشته و بیش از ۸۵ درصد نورون‌های GnRH در پایانه آکسونی خود در ناحیه برجستگی میانی گیرنده GPR54 را بیان می‌کنند [۲].

مطالعات متعدد انجام شده در شرایط *in vitro* و *in vivo*، مطالعات الکتروفیزیولوژیکی و بررسی‌کننده بیان ژن c-fos به عنوان مارکری از فعالیت عصبی نورون‌های GnRH تاکید می‌کنند که کیس‌پپتین فعالیت محور نوروآندوکرینی تولیدمثل را از طریق مکانیسم وابسته به GnRH تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲] و با تزریق آنتاگونیست‌های GnRH اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر آزادسازی LH به طور کامل از بین می‌رود [۵].

همچنین نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها نشان داد که تزریق داخل بطن سوم مغزی دوپامین هیدروکلراید میانگین غلظت سرمی LH را در یک ساعت بعد از تزریق در مقایسه با گروه سالین به طور معنی‌داری کاهش داد. یافته‌های حاصل از این تحقیق منطبق بر یافته‌های پیشین است که و تزریق داخل مغزی دوپامین و آگونیست‌های دوپامین اثرات مهاری بر آزادسازی GnRH/LH و هورمون‌های جنسی اعمال می‌کنند [۷] و میزان تخلیه یک سوم نورون‌های GnRH بعد از تزریق آنتاگونیست‌های هر دو گروه گیرنده D1-Like و D2-like دوپامین افزایش می‌یابد [۷].

نتایج حاصل نشان داد که میانگین غلظت سرمی LH با تزریق همزمان دوپامین و کیس‌پپتین در مقایسه با کیس‌پپتین کاهش معنی‌دار و در مقایسه با تزریق دوپامین افزایش معنی‌داری نشان داد. همچنین تزریق همزمان دوپامین و پپتید۲۳۴ میانگین غلظت سرمی LH را در مقایسه کیس‌پپتین یا تزریق همزمان کیس‌پپتین و دوپامین به طور معنی‌داری کاهش داد.

در سال ۲۰۱۲، محققان گزارش کردند که در گوسفند نورون‌های دوپامینرژیکی از ناحیه رتروکیاسمای مغزی به هسته ARC هیپوتالاموس ارسال شده است. در فصل غیر تولید مثلی این نورون‌های دوپامینرزیکی فعال بوده و در میانجیگری اثرات فیدبک منفی استروئیدهای جنسی بر فعالیت محور تولیدمثلی نقش دارند در حالی که در فصل تولیدمثلی این نورون‌ها غیرفعال هستند. آنها گزارش دادند که این نورون‌های دوپامینرژیکی بر روی گروهی از نورون‌های کیس‌پپتین در هسته ARC به نام نورون‌های کیس‌پپتین-نوروکینین-دینورفین موسوم به نورون‌های KNDy ارسال شده‌اند و فعالیت نورون‌های کیس‌پپتین را مهار می‌کنند و بدین ترتیب سبب خاموشی فعالیت محور تولیدمثلی در فصول غیر تولیدمثلی گوسفندان می‌شوند [۹]. آن‌ها برای اثبات نتایج خود با تزریق

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

آنتاگونیست دوپامین به هسته ARC نشان دادند که آزادسازی GnRH/LH افزایش یافت در حالی که با تزریق آنتاگونیست گیرنده کیس‌پپتین وقتی مسیر پیام رسانی کیس‌پپتین/GPR54 بلوکه شد تزریق آنتاگونیست دوپامین سبب افزایش آزادسازی GnRH/LH نگردید [۹]. همچنین تحقیقات پیشین در موش‌های صحرایی نشان دادند که آکسون‌های نورون‌های کیس‌پپتین با تراکم بالایی در قسمت پشتی هسته ARC متمرکز شده‌اند و این آکسون‌ها در مجاورت نزدیک نورون‌های GnRH و نورون‌های دوپامینرژیکی توبروانفوندیبولار هستند [۶]. به طور کلی این یافته‌ها نشان‌دهنده ارتباط بین مسیر پیام رسانی کیس پپتین و مسیر پیام رسانی دوپامینرژیکی می‌باشند.

در این تحقیق برای اولین بار اثرات برهم‌کنش کیس‌پپتین و دوپامین بر میانگین غلظت سرمی LH در موش‌های صحرایی نر بررسی شد. نتایج نشان دادند که با تزریق داخل بطن سوم مغزی دوپامین اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر ترشح هورمون‌های LH کاهش یافت. هر چند در این تحقیق برای اولین بار اثرات برهم کنش دوپامین و کیس‌پپتین بر ترشح هورمون LH در جوندگان بررسی شده است و نمی توان نتایج حاصل را با یافته‌های پیشین مقایسه کرد ولی چند مکانیسم احتمالی را می‌توان در میانجیگری اثرات مهاری دوپامین بر اثرات کیس‌پپتین فرض کرد. در واقع حضور گیرنده‌های دوپامین تقریبا در ۵۰ درصد نورون‌های GnRH و بیش از ۸۰ درصد نورون‌های KNDy کیس‌پپتین هسته ARC حاکی از مهار مستقیم و غیر مستقیم نورون‌های GnRH توسط ورودی‌های دوپامینرژیکی است [۹]. از آنجا که تمام نورون‌های کیس‌پپتین هسته ARC که در تنظیم آزادسازی تونیک GnRH/LH دخالت دارند از نوع KNDy نیستند بنابراین احتمال دارد دوپامین علاوه بر تاثیر مستقیم بر روی نورون‌های KNDy از طریق مسیرهای واسطه‌ای داخل هیپوتالاموسی نیز در تنظیم اثرات کیس‌پپتین بر ترشح GnRH/LH دخالت داشته باشد.

گرلین پپتید ۲۸ اسیدآمینه‌ای و لیگاند آندوژن برای گیرنده سکروتاگوگ هورمون رشد (GHSR-1a) است که به طور عمده در معده و هسته ARC هیپوتالاموس بیان می‌شود و گرسنگی بیان آن را در هر دو جایگاه افزایش می‌دهد [۱۰]. همپوشانی مکانی نورون‌های گرلین، GnRH و نورون‌های دوپامین این احتمال را ایجاد می‌کند که برهم‌کنش گرلین و دوپامین در تنظیم فعالیت محور HPG نقش مهمی ایفا کند. نشان داده شده است که تزریق محیطی و مرکزی گرلین فعالیت محور HPG را مهار می‌کند و سبب ایجاد تاخیر در بلوغ جنسی می‌شود [۱۰]. تحقیقات مختلف گزارش کردند که به دنبال محرومیت غذایی که همراه با افزایش بیان و میانگین غلظت پلاسمایی گرلین همراه است یا تزریق اگزوژن گرلین میزان بیان ژن KiSS1 کاهش می‌یابد [۱۱]. از طرفی در محیط *in vitro* نشان داده شده است که دوپامین سبب افزایش ترشح گرلین می‌گردد [۱۲]. بر اساس این یافته‌ها ممکن است مسیر دوپامینرژیکی طریق مسیر گرلین و کیس‌پپتین در تنظیم آزادسازی GnRH/LH نقش داشته باشد. گالانین نوروپپتید ۶۰ اسیدآمینه‌ای است که تزریق داخل بطنی مغزی آن آزادسازی GnRH/LH را از هیپوتالاموس افزایش می‌دهد [۱۳]. گزارش شده است که تزریق دوپامین سبب کاهش ترشح گالانین و همچنین کاهش بیان ژن گالانین در در جوندگان می‌شود [۱۴]. از طرفی کالو و همکارانش در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند که گالانین و کیس‌پپتین در برخی از نورون‌های کیس‌پپتین واقع در هسته ARC هم‌مکانی دارند. بدین معنی که این دسته از نورون‌های کیس‌پپتین علاوه بر کیس‌پپتین، گالانین را نیز سنتز و آزاد می‌کنند [۱۵]. بنابراین کاهش ترشح گالانین توسط دوپامین ممکن است یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی غیر مستقیم دخیل در کاهش اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر ترشح هورمون‌های LH و تستوسترون باشد. البته، در این تحقیق نقش همپوشانی عملکرد مسیرهای عصبی گرلین یا گالانین در میانجیگری اثرات مهاری دوپامین بر کاهش اثرات تحریک کیس‌پپتین بر ترشح LH در حد یک فرضیه مطرح شد و برای ارائه مکانیسم‌های دقیق‌تر امید است طی تحقیقات آینده بررسی اثرات مقادیر مختلف دوپامین، آنتاگونیست‌های دوپامین، تزریق همزمان دوپامین و گرلین یا دوپامین و گالانین بر میانگین غلظت پلاسمایی کیس‌پپتین و بیان ژن کیس‌پپتین صورت گیرد تا با اطلاعات دقیق‌تری بتوان درباره اثرات برهم‌کنش کیس‌پپتین و دوپامین و مکانیسم اثرات دوپامین بر مسیر پیام‌رسانی کیس‌پپتین و در نتیجه میزان ترشح هورمون LH و هورمون‌های جنسی در جوندگان صحبت کرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع تزریق داخل بطن سوم مغزی دوپامین سبب

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

کاهش اثرات تحریکی کیس‌پپتین بر ترشح هورمون LH در موش‌های صحرایی نر می شود. بر اساس یافته‌های حاصل برهم‌کنش بین مسیرهای پیام‌رسانی کیس‌پپتین و دوپامینرژیکی می‌تواند در تنظیم ترشح هورمون LH نقش داشته باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه شهید بهشتی به انجام رسیده است. بدین وسیله نویسندگان از حمایت مالی دانشگاه شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ف.خ: انجام مطالعه و نگارش مقاله; ه.خ: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله; ف.م: مشاوره; و.ع: اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

[1] Constantin S, Physiology of the GnRH neuron: Studies from embryonic GnRH neurons. ***J Neuroendocrinol*** 23 (2011) 542-553.

[2] Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L Tena-Sempere M, Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. ***Endocrinology*** 145 (2004) 4565–4574.

[3] de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain J, Milgrom E, Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 100 (2003) 10972–10976.

[4] Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillo WS, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR, Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. ***J Neuroendocrinol*** 16 (2004) 850-858.

[5] Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, Morgan K, Pielecka-Fortuna J, Pineda R Gottsch ML, Tena-Sempere M, Moenter SM, Terasawa E, Clarke IJ, Steiner RA, Millar RP, Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. ***J Neurosci*** 29 (2009) 3920–3929.

[6] Clarkson J, Herbison AE, Dual phenotype kisspeptin-dopamine neurones of the rostral periventricular area of the third ventricle project to gonadotrophin-releasing hormone neurons. ***J Neuroendocrinol*** 23 (2011) 293–301.

[7] Liu X, Herbison AE, Dopamine regulation of gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male and female mice. ***Endocrinology*** 154 (2013) 340–350.

[8] Hull EM, Bitran D, Pehek EA,Warner RK, Band LC, Holmes GM, Dopaminergic control of male sex behavior in rats: Effects of an intracerebrally-infused agonist. ***Brain Res*** 370 (1986) 73-81.

[9] Goodman RL, Maltby MJ, Millar RP, Hileman SM, Nestor CC, Whited B, Tseng AS, Coolen LM, Lehman MN, Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrous ewes. ***Neuroendocrinology*** 153 (2012) 5918-5927.

[10] Fernández-Fernández R1, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L, Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. ***Neurosci Lett*** 362 (2004) 103-107.

[11] Forbes S, Li XF, Kinsey-Jones J, O'Byrne K, Effects of ghrelin on kisspeptin mRNA expression in the hypothalamic medial preoptic area and pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. ***Neurosci Lett*** 460 (2009) 143-147.

[12] Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T, Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 *in vitro*. ***Endocrinology*** 152 (2011) 2619-2625.

[13] Pandit MA, Saxena RN, Galanin regulation of LH release in male rats. ***Indian J Exp Biol*** 48 (2010) 544-548.

[14] Hyde JF, Keller BK, Howard G, Dopaminergic regulation of galanin gene expression in the rat anterior pituitary gland. ***J Neuroendocrinol*** 4 (1992) 449-454.

[15] Kalló I, Vida B, Deli L, Molnár CS, Hrabovszky E, Caraty A, Ciofi P, Coen CW, Liposits Z, Co-localisation of kisspeptin with galanin or neurokinin B in afferents to mouse GnRH neurons. ***J Neuroendocrinol*** 24 (2012) 464-476.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]

Research paper

Dopamine decreases the stimulatory effects of kisspeptin on serum LH hormone concentrations in male rats

Fatemeh Khosravi[1], Homayoun Khazali[1*], Fariba Mahmoudi[2], Vahid Azizi[1]

1. Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Department of Biology, Facualty of Basic Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Received: 27 July 2016 Accepted: 22 October 2016

Abstract

Introduction: Dopamine inhibits hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis. Kisspeptin/ GPR54 signaling pathway increases GnRH/LH release and testosterone secretion. In the present study the effects of interaction between dopamine and kisspeptin on mean serum LH concentrations in rats were investigated.

Methods: Forty-five male Wistar rats weighing 230-250g in nine groups (n = 5 in each group) received saline, kisspeptin (0.1 or 1 nmol), P234 (1nmol), dopamine (2 or 5 µg/Kg), simultaneous injection of kisspeptin and P234, dopamine and kisspeptin, or dopamine and P234, via third cerebral ventricle. Blood samples were collected 1 hour after injections. Mean serum LH concentrations were determined by radio-immuno assay (RIA).

Results: Kisspeptin significantly increased serum LH concentration while dopamine decreased LH concentration. Peptide 234 blocked the stimulatory effects of kisspeptin on LH concentration. Compared to kisspeptin, LH concentration significant decreased by kisspeptin and dopamine. However, kisspeptin and dopamine significantly increased LH concentration compared to dopamine alone. Simultaneous injections of dopamine and P234 significantly decreased LH concentration compared to kisspeptin or simultaneous injections of dopamine and kisspeptin.

Conclusion: Dopamine exerts inhibitory effects on kisspeptin signaling pathway at hypothalamic levels and thereby it decreases the stimulatory effects of kisspeptin on reproductive axis.

Keywords: Dopamine, Kisspeptin, LH hormone, Peptide234

Please cite this article as follows:
Khosravi F, Khazali H, Mahmoudi F, Azizi V, Dopamine decreases the stimulatory effects of kisspeptin on serum LH hormone concentrations in male rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 1 (2018) 17-23.

*Corresponding author e-mail: khazali@yahoo.com
Available online at: http://ijpp.phypha.ir
E-mail: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-23]