SS-58

Beyin Sapı Noradrenerjik Modülasyonunun GnRH Puls Jeneratörü Olan Kisspeptin Nöronları Üzerindeki Etkisi

Szilvia Vas[1], Paul G. Morris[1], Zulfiye Gul[2], Miguel Ruiz Cruz[1], Su Young Han[1], Allan E. Herbison[1]
[1]Cambridge Üniversitesi, Fizyoloji, Gelişim ve Sinirbilim Bölümü, Cambridge CB2 3EG, İngiltere
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı, İzmir, Türkiye

AMAÇ: Üreme hormonlarının düzenlenmesinde temel rol oynayan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) ritmik salınımı, arkuat çekirdekte (ARC) lokalize olan kisspeptin nöronları tarafından düzenlenmektedir. Bu nöronlar, steroid hormonlardan gelen negatif geri bildirim sinyalleri ile hormonal, metabolik ve stresle ilişkili fizyolojik süreçleri modüle eden merkezi bir kontrol noktası olarak görev yapar. Beyin sapındaki noradrenalin (NA) nöronları, GnRH puls jeneratörünün frekansını ve doğurganlığı düzenleyen nöral ağları modüle eder; ancak bu etkilerin mekanizmaları ve işlevsel rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı NA'nin GnRH puls jenatörü olan arkuat çekirdekte lokalize kisspeptin nöronları üzerindeki doğrudan modüle edici etkilerini açıklamaktır.
YÖNTEM: Bu çalışmada, NA'nin kisspeptin nöronları üzerindeki doğrudan etkilerini incelemek amacıyla ex vivo kalsiyum görüntüleme teknikleri kullanılmıştır. NA sinyalinin anatomik kaynağını haritalamak için ise kesişimsel Cre-lox ve FLP-FRT rekombinasyon yöntemleri uygulanmıştır. Beyin sapındaki NA nöronlarına yönelik viral transfeksiyon, ARN'ye unilateral FLP-bağımlı retrograd viral vektör enjeksiyonu yapılan dişi ve erkek farelerde nicel olarak değerlendirilmiştir. Görüntüler A1, A2, A5, A6 ve SubCV bölgeleri dahil olmak üzere her NA çekirdeğinin rostro-kaudal ekseni boyunca toplanmıştır.
BULGULAR: Kalsiyum görüntüleme yöntemi ile noradrenalinin ARC'teki kisspeptin nöronları üzerinde doğrudan inhibitör bir etki yarattığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, NA'nın GnRH puls jeneratör nöronlarının aktivitesini baskılayarak üreme nöroendokrin sinyalini hücresel düzeyde modüle edebileceğini ortaya koymaktadır. Haritalama çalışmalarında ise lokus sereleus'un dorsal alt biriminin ARC'e yönelen NA projeksiyonlarının ana kaynağını oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Ayrıca bu projeksiyonların yoğunluğu dişi farelerde erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, bu durum bu düzenleyici yolakta cinsiyete özgü bir organizasyonun varlığına işaret etmektedir.
SONUÇ: Bu çalışmada, NA sinyalinin GnRH puls jeneratörü kisspeptin nöronları üzerinde doğrudan baskılayıcı bir yolak olduğu tanımlanmıştır. Bu yolak, stres kaynaklı artan NA aktivitesinin, üreme fonksiyonlarını bireyin doğurganlık açısından daha uygun zamanlara sınırladağına dair potansiyel bir mekanizma sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Arkuat çekirdek, Fertilite, GnRH, Kisspeptin, Noradrenalin

YAYINLANMIŞTIR