Archive of SID

اثر تزریق درون بطن مغزی نوروپپتید گالانین بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد

- **ملیحه طالب‌الحسینی***: گروه جانورشناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران
- **همایون خزعلی**: گروه جانورشناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

تاریخ دریافت: مهر ۱۳۹۴ تاریخ پذیرش: دی ۱۳۹۴

چکیده

ارتباط نزدیکی بین متابولیسم و محور تولیدمثلی هیپوتالاموس-هیپوفیز- گناد وجود دارد و اغلب هورمون‌های پپتیدی کنترل‌کننده متابولیسم در تنظیم محور تولیدمثل نیز نقش مهمی دارند. گالانین پپتیدی است که در هسته‌های هیپوتالاموس بیان می‌شود و در کنترل تغذیه، شناخت، وضعیت روانی و تولیدمثل درگیر می‌باشد. در مطالعه حاضر اثر تزریق درون بطن مغزی گالانین بر میزان بیان ژن LH، میانگین غلظت LH و تستوسترون مورد بررسی قرار گرفت. بیست و پنج راس موش نر نژاد ویستار در ۵ گروه (هر گروه ۵ راس) سالین، گالانین (۰/۶۳ نانومول)، گالانین (۱ نانومول)، گالانتید و گالانین+گالانتید از طریق بطن سوم مغز دریافت کردند. ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق خون‌گیری انجام شد. ٤ ساعت پس از تزریق غده هیپوفیز خارج و میزان βLHmRNA جهت بررسی بیان هورمون لوتئینه‌کننده (LH) توسط پی‌سی‌آر نیمه‌کمی اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی هورمون LH و تستوسترون توسط کیت رت و با استفاده از روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد. گالانین باعث افزایش معنی‌دار (p<۰/۰۵) میانگین غلظت LH و تستوسترون در مقایسه با سالین گردید. تزریق گالانین +گالانتید باعث افزایش معنی‌دار میانگین غلظت LH و تستوسترون در مقایسه با سالین و گالانتید نگردید. میزان بیان βLHmRNA توسط گالانین در مقایسه با سالین افزایش یافت. در تزریق گالانین+گالانتید افزایش معنی‌داری در بیان βLHmRNA در مقایسه با سالین و گالانتید مشاهده نگردید. گالانین نقش مهمی در کنترل هورمونی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد دارد. گالانین احتمالا ترشح و بیان LH را از طریق مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم تنظیم می‌کند.

کلمات کلیدی: گالانین، LH، تستوسترون، بیان LHmRNA

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول: m.t.hosseini5@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

تولیدمثل یک فرآیند پیچیده است که نیازمند سازگاری محیط داخلی و خارجی برای زادآوری موفق در همه گونه‌های جانوری می‌باشد. از جمله فاکتورهای مهم میزان انرژی بدن است و یک سطح انرژی حیاتی ذخیره برای بلوغ جنسی، ابقاء سیکل و باروری در جانوران لازم است. هماهنگی بین متابولیسم انرژی و تولیدمثل یک فرآیند پیچیده و چند بعدی می‌باشد که نواحی متعددی از مغز و سیستم اندوکرین در آن درگیر هستند. هیپوتالاموس اصلی‌ترین مرکز در تنظیم هومئوستازی انرژی و محور تولیدمثلی هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادها می‌باشد. به‌خوبی شناخته شده است که نوروپپتیدهای متعددی در تنظیم فعالیت محور تولیدمثل نقش دارند و در این بین گالانین یک عضو مهم و کم‌تر شناخته شده می‌باشد (Fang و همکاران، ۲۰۱۵؛ Boland و همکاران، ۲۰۰۱).

گالانین یک نورو پپتید ۲۹ (در انسان ۳۰) اسید آمینه‌ای است که ابتدا در سال ۱۹۸۳ از روده خوک جداسازی شد و به‌طور گسترده‌ای در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی بسیاری از گونه‌های پستانداران بیان می‌شود (Tatemoto و همکاران، ۱۹۸۳). این نوروپپتید ابتدا به‌صورت پروتئین پیش‌ساز ۱۲۳ اسیدآمینه‌ای پری‌پروگالانین سنتز می‌شود. ۱۵ اسیدآمینه N-ترمینال که فعالیت بیولوژیکی نوروپپتید را به‌عهده دارند و هم‌چنین جایگاه‌های اتصال گالانین در گونه‌های مختلف از جمله موش‌های صحرایی و پریمات‌ها در طی تکامل تا درجه بالایی حفظ شده است (Lang و همکاران، ۲۰۰۷). شواهد قابل قبولی وجود دارد که گالانین یک پیام‌آور سلولی مهم در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و یک نوروپپتید با عملکرد چندگانه است که در بسیاری از اعمال فیزیولوژیکی و روانشناختی ازجمله کنترل ترشح هورمون، درد، تغذیه، رفتارهای جنسی، تمرکز، یادگیری، افسردگی، صرع، آلزایمر و حافظه درگیر می‌باشد (Merchentaler و همکاران، ۱۹۹۳).

گالانین از طریق ۳نوع گیرنده متصل شونده به G پروتئین اثرات خود را اعمال می‌کند که توزیع این گیرنده‌ها تا حد زیادی در مطالعات متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. فعالیت نورون‌های گالانین در هسته‌های پاراونتریکولار و آرکوئت نوکلئوس هیپوتالاموس، دریافت غذا و وزن بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این نوروپپتید موجب افزایش تغذیه به‌ویژه دریافت چربی و الکل می‌شود و در حالت گرسنگی میزان گالانین همانند لپتین و نوروپپتید Y کاهش می‌یابد، بنابراین در تعدیل همئوستازی و بالانس انرژی نقش دارد (Baranowska و همکاران، ۲۰۰۱؛ Barson و همکاران، ۲۰۱۰؛ Mitsukava و همکاران، ۲۰۱۰). امروزه ثابت شده است که گالانین دریافت انرژی را مطابق با مقدار لازم جهت تولیدمثل تنظیم می‌کند چنانچه تیمار با گالانین و یا آگونیست‌های آن در هسته‌های پاراونتریکولار و هسته‌های مرکزی آمیگدال موجب افزایش دریافت غذا و وزن حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. این اثر از طریق گیرنده GalR1 اعمال می‌شود چنان‌چه در موش صحرایی تزریق آگونیست انتخابی GalR1 به‌صورت داخل بطن مغزی (Icv) دریافت غذا را افزایش می‌دهد درصورتی‌که آگونیست‌های انتخابی GalR2 و GalR3 چنین تاثیری ندارند (Fang و همکاران، ۲۰۱۲؛ Lang و همکاران، ۲۰۱۵).

وجود نورون‌های بیان‌کننده گالانین در هسته‌های پره‌اپتیک، پاراونتریکولار و برجستگی‌های میانی مشخص کننده نقش آن در سیستم اندوکرین می‌باشد. هم‌چنین بیان گالانین در نورون‌های غول پیکر هسته‌های پاراونتریکولار وسوپرااپتیک هیپوتالاموس و انشعابات این هسته‌ها به لب خلفی هیپوفیز، نشان می‌دهد که گالانین در تنظیم اعمال تولیدمثلی نقش مستقیم دارد. ثابت شده است که گالانین یک فاکتور مهم برای ترشح پالسی GnRH در هر دو جنس نر و ماده می‌باشد و نقش تعدیلی در تنظیم ترشح گنادوتروپین‌ها ایفا می‌کند (Jacobowitz و همکاران، ۲۰۰۴؛ Gundlach و همکاران، ۲۰۰۱؛). از آن‌جایی‌که بیش‌ترین مطالعات بر روی جانوران ماده انجام شده است و تاکنون اثر گالانین بر میزان بیان ژن LH انجام نشده است هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر تزریق درون بطن مغزی دوز واحد گالانین بر روی بیان ژن βLH، میزان LH و تستوسترون سرم در موش‌های صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این به‌منظور انجام این مطالعه از موش‌های صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم و محدوده سنی ۶۵ الی ۷۵ روز، تهیه شده از مرکز پرورش و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید بهشتی استفاده شد. بیست و پنج رأس موش نر در قفس‌های ۵ تایی تحت شرایط کنترل شده با دمای ۲± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۲±۳۵ درصد، نور در مرکز اتاق ۳۰۰ لوکس و دوره‌های متوالی ۱۲ ساعته نور و تاریکی در اتاق حیوانات دانشکده علوم زیستی شهید بهشتی نگه‌داری شدند. آب و غذای استاندارد به اندازه کافی در اختیار

www.SID.ir

Archive of SID

حیوانات قرار داده شد. داروهای به‌کار رفته در این آزمایش شامل گالانین (Phoenix Pharmaceuticals USA) زایلازین و کتامین، (Rotex) بود. غلظت داروها و حجم محلول‌های تزریقی براساس مقالات موجود در این زمینه انتخاب شد. موش‌های صحرائی نر پس از بی‌هوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط زایلازین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و کتامین با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تحت جراحی کانول گذاری بطن سوم مغز قرار گرفتند. کانول ساخته شده از سرسرنگ تزریقی ۲۲ gauge به‌کمک دستگاه استرئوتاکسی و بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس در یک میلی‌متری بالای بطن سوم مغز (DV=۷/۵، ML=۰، AP=-۲/۳) قرار گرفت و با استفاده از سه پیچ کوچک و سیمان دندانپزشکی در سطح جمجمه تثبیت شد (Lewis و همکاران، ۲۰۰۴). حیوانات بعد از جراحی به قفس‌های انفرادی برگردانده شدند و پس از طی دوره بهبودی به‌مدت ۷ روز به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی شامل گروه‌های سالین، گالانین ۰/۶۳ نانومول، گالانین ۱ نانومول، گالانتید (۱ نانومول) و گالانین+ گالانتید تقسیم شدند (Pandit و همکاران، ۲۰۱۰؛ Dube و همکاران، ۱۹۹۴) . تمامی تزریق‌ها در حجم ۳ میکرولیتر انجام شد و هر یک از حیوانات گروه کنترل ۳ میکرولیتر سالین دریافت کردند. تزریق محلول‌ها با استفاده از سرنگ همیلتون (Reno, NA, USA) متصل به یک تیوب پلی اتیلن، به‌صورت داخل بطن مغزی (Icv) و در طول مدت ۳۰ ثانیه در هر موش در ساعات اولیه صبح (۸-۷) انجام شد. ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق، خون‌گیری از دم انجام شد و سرم جهت آزمایشات هورمونی جداسازی گردید. ۴ساعت پس از تزریق حیوانات بی‌هوش شده و پس از بریدن سر، هیپوفیز خارج و بلافاصله در دمای ۸۰- نگه‌داری شد.

جهت بررسی بیان ژن با استفاده از تکنیک RT-PCR، ابتدا RNA تام سلولی استخراج شد و پس از اطمینان از سالم بودن RNA، واکنش رونویسی معکوس (Reverse Transcription) انجام شد و cDNA تولید شده به‌عنوان الگو جهت انجام واکنش PCR مورد استفاده قرار گرفت.

نمونه‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی با استفاده از پیورزول (PureZol,Bio-rad, USA) ، هوموژن شدند و طبق دستورالعمل کیت براساس روش گوانیدین تیوسیانات- فنل- کلروفرم (Acid gaunidinium thiocyanate- phenol- chloroform) استخراج شد. پس از استخراج RNA، غلظت و خلوص آن با استفاده از دستگاه نانودراپ اندازه‌گیری و سپس mRNA حاصله با استفاده از کیت سنتز cDNA شرکت Vivantis و با استفاده از پرایمر Oligo-dt به cDNA تبدیل گردید. جهت انجام واکنش PCR از کیت پی‌سی‌آر دو مرحله‌ای شرکت Vivantis، پرایمرهای ساخت شرکت تکاپو زیست و دستگاه ترمال سایکلر Bio-rad استفاده شد. برنامه زمانی جهت انجام PCR طبق دستورالعمل کیت اجرا شد. محصولات حاصل از واکنش پی‌سی‌آر کمی توسط ژل آگارز ۱/۵٪ و دستگاه الکتروفورز بررسی شدند و سپس از ژل‌های آگارز با استفاده از Gel documentation Uvitech عکسبرداری شد و توسط نرم‌افزار Imge J بیان ژن اندازه‌گیری گردید. ژن GAPDH به‌عنوان ژن کنترل مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۱: ترادف و مشخصات پرایمرهای مورد استفاده جهت واکنش PCR

ژن	پرایمر	ترادف	دمای انیلینگ	طول قطعه حاصل (جفت باز)
LHβ	سنس *LHβ*	AGAGAATGAGTTCTGCCCAGTCTG	۵۹	۲۸۵
	آنتی‌سنس *LHβ*	AGGTCATTGGTTGAGTCCTGGG		
GAPDH	سنس *GAPDH*	AAGAAGGTGGTGAAGCAGGCATC	۵۸	۱۱۱
	آنتی‌سنس *GAPDH*	CGAAGGTGGAAGAGTGGGAGTTG		

جهت اندازه‌گیری هورمون‌ها، پس از خون‌گیری، سرم جداسازی و در فریزر ۲۰- نگه‌داری شد. با استفاده از کیت rLH[125I]RIA شرکت Izotop و Testo RIA شرکت Izotop هورمون‌های LH و تستوسترون مطابق دستورالعمل کیت و با استفاده از دستگاه گاما کانتر Berthoid اندازه‌گیری شد.

داده‌های حاصل به‌صورت Mean ± SE بیان شد. آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بیانگر توزیع نرمال پارامترهای مورد بررسی بود، بنابراین تحلیل داده‌ها در گروه‌های آزمایشی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و متعاقب آن آزمون توکی در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت. اختلاف با احتمال کم‌تر از ۰۵/۰ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

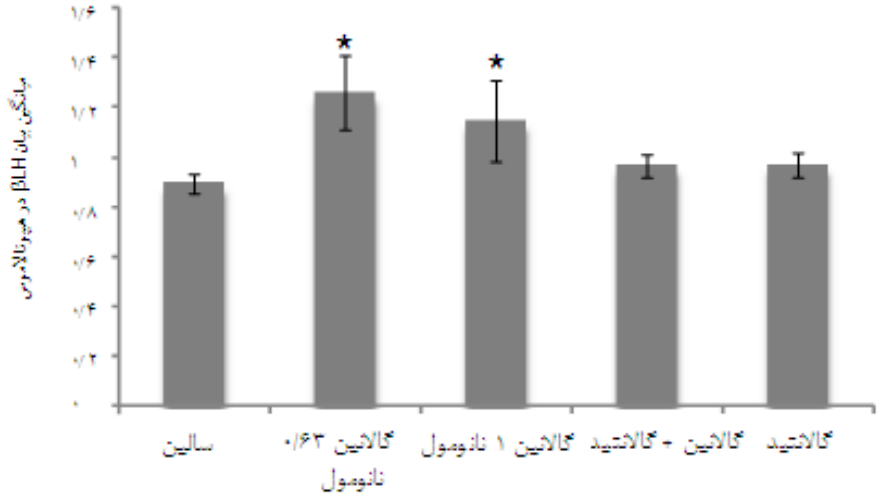
www.SID.ir

Archive of SID

نتایج

مطابق با شکل‌های ۱ و ۲ اختلاف معنی‌داری در میزان بیان LH mRNA در گروه‌های دریافت‌کننده گالانین در دوزهای ۰/۶۳ و ۱ نانومول نسبت به گروه سالین مشاهده شد (p<۰/۰۵). این اختلاف بین دوزهای مختلف گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول تفاوت معنی‌داری نداشت. هم‌چنین در مقایسه گروه‌های گالانتید و گالانین+گالانتید با گروه سالین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بیان ژن در گروه‌های گالانتید و گالانین+گالانتید در مقایسه با گروه‌های گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول اختلاف معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵).

شکل ۱: الکتروفورز محصولات پی‌سی‌آر برای ژن‌های *LH* و *GAPDH*



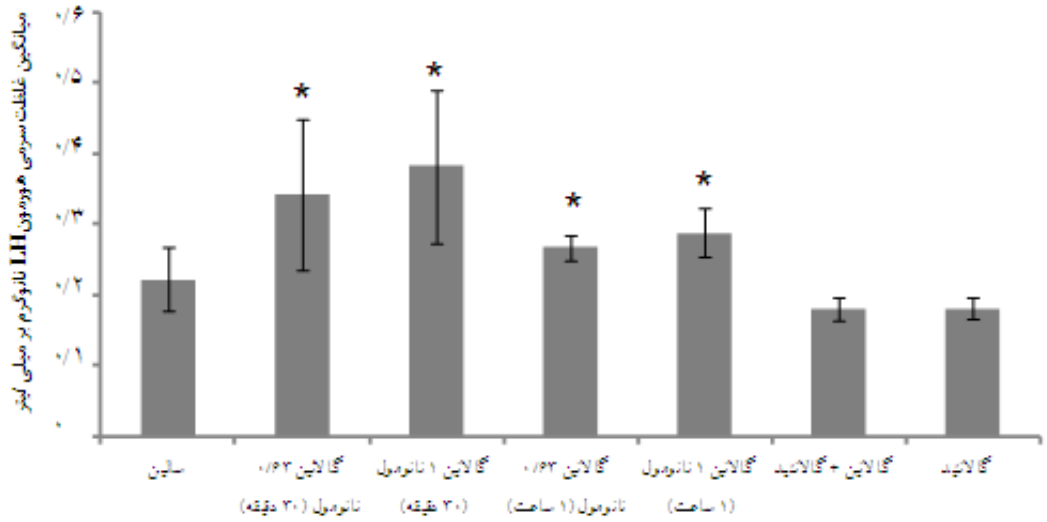
شکل ۲: اثر گالانین، گالانتید و گالانین/گالانتید بر میزان بیان βLH mRNA در هیپوتالاموس، ۴ ساعت پس از تزریق درون بطن مغزی

داده‌ها به‌صورت Mean ±SE می‌باشد (اختلاف معنی‌دار * در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد)

مطابق با شکل ۳ اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی هورمون LH در گروه‌های دریافت‌کننده گالانین در دوزهای ۰/۶۳ و ۱ نانومول در هر دو بازه زمانی ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق، نسبت به گروه سالین مشاهده شد (p<۰/۰۵). این اختلاف بین دوزهای مختلف گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول تفاوت معنی‌داری نداشت. هم‌چنین در مقایسه گروه‌های گالانتید و گالانین+گالانتید با گروه سالین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. غلظت هورمون در گروه‌های گالانتید و گالانین+ گالانتید در مقایسه با گروه‌های گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول اختلاف معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). میانگین غلظت هورمون در بازه زمانی ۶۰ دقیقه نسبت به ۳۰ دقیقه کاهش یافت ولی این کاهش تفاوت معنی‌داری نداشت.

www.SID.ir

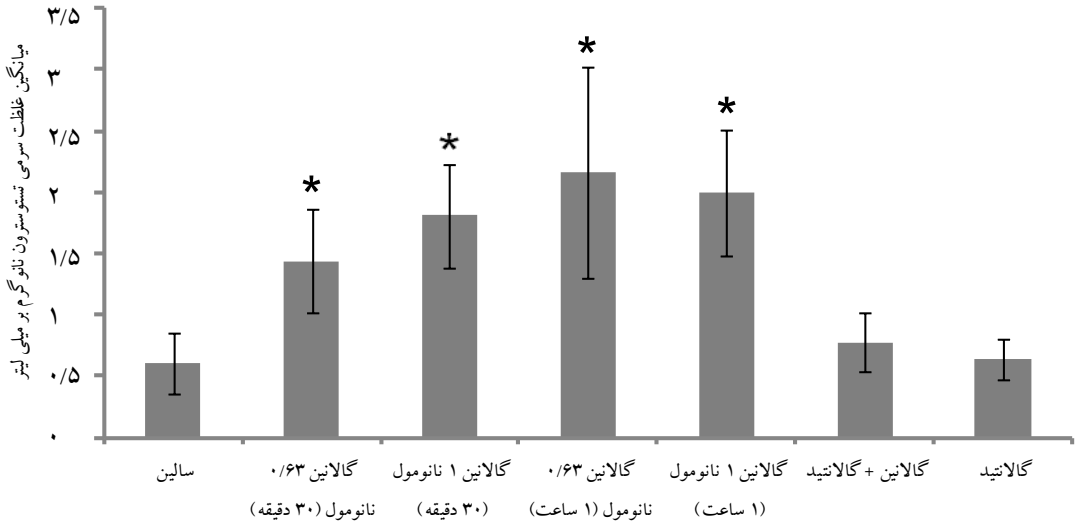
Archive of SID



شکل ۳: اثر گالانین، گالانتید و گالانین/گالانتید بر میانگین غلظت سرمی هورمون LH پس از تزریق درون بطن مغزی

داده‌ها به‌صورت Mean ±SE می‌باشد (اختلاف معنی‌دار * در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد)

مطابق با شکل ۴ اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون سرمی در گروه‌های دریافت کننده گالانین در دوزهای ۰/۶۳ و ۱ نانومول در هر دو بازه زمانی ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق، نسبت به گروه سالین مشاهده شد ($p<0/05$). این اختلاف بین دوزهای مختلف گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین در مقایسه گروه‌های گالانتید و گالانین+گالانتید با گروه سالین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. غلظت هورمون درگروه‌های گالانتید و گالانین+ گالانتید در مقایسه با گروه‌های گالانین ۰/۶۳ و ۱ نانومول اختلاف معنی‌داری داشت. میانگین غلظت هورمون در بازه زمانی ۶۰ دقیقه نسبت به ۳۰ دقیقه افزایش یافت ولی این افزایش تفاوت معنی‌داری نداشت.



شکل ۴: اثر گالانین، گالانتید و گالانین/گالانتید بر میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون پس از تزریق درون بطن مغزی

داده‌ها به‌صورت Mean ±SE می‌باشد (اختلاف معنی‌دار * در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد)

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان می‌دهد غلظت سرمی LH و میزان بیان ژن βLH در گروه‌های دریافت‌کننده گالانین افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه سالین نشان می‌دهد. در بررسی‌های انجام شده بر روی موش‌های صحرایی ماده نشان داده شده است آگونیست گالانین موجب بیان کامل surge LH می‌شود و آنتاگونیست آن (گالانتید) به‌طور معنی‌داری surge LH را مهار می‌کند (Sahu و همکاران، ۱۹۹۴؛ Lopez و همکاران، ۱۹۹۳).

در مطالعه انجام شده توسط Pendit و همکاران (۲۰۱۰) نشان داده شده است که تزریق گالانین به‌صورت داخل بطن مغزی موجب افزایش LH سرم و کاهش LH درون هیپوفیز در موش‌های صحرایی نر می‌شود که مطالعه حاضر نیز مشابه با این مطالعه می‌باشد.

Scheffen و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه‌ای نشان دادند که گالانین دارای اثر تحریکی بر روی ترشح LH در موش‌های صحرایی نر می‌باشد در این مطالعه هم‌چنین نشان داده شد که تستوسترون توانایی هیپوفیز برای پاسخ به اثرات تحریکی گالانین را تنظیم می‌کند. نورون‌های گالانین اعمال تولیدمثلی را در دو سطح متفاوت کنترل می‌کنند ابتدا در سطح هیپوتالاموس جایی که گالانین ترشح GnRH را در هر دو جنس نر و ماده تحریک می‌کند و سطح بعدی در هیپوفیز می‌باشد. اثر گالانین بر روی ترشح گنادوتروپین‌ها از جمله هورمون LH احتمالاً از طریق چندین مکانیسم متفاوت میانجیگری می‌شود (Merchentaler ، ۲۰۱۰؛ Merchentaler و همکاران، ۱۹۹۳).

گالانین ساخته شده در هیپوفیز قدامی می‌تواند به‌طور مستقیم ترشح LH را از طریق مکانیسم پاراکرین کنترل کند علاوه بر این گالانین سنتز شده در دین‌سفال ممکن است از طریق گردش خون پورتال هیپوفیزی به سلول‌های گونادوتروف هیپوفیز برسد و ترشح LH را تحت تاثیر قرار دهد. در حقیقت رهاسازی گالانین به گردش خون پورتال هیپوفیزی یک روش پالسی لازم برای فعالیت بیولوژیکی آن در تولیدمثل را دنبال می‌کند. گیرنده‌های گالانین به‌ویژه گیرنده GalR2 بر روی گونادوتروپ‌های هر دو جنس نر و ماده بیان می‌شوند که اثر مستقیم گالانین بر روی ترشح گالانین در سطح هیپوفیز را اثبات می‌کند، این اثر مستقیم غالبا یک اثر مهاری می‌باشد (Todd و همکاران، ۱۹۹۸).

گالانین هم‌چنین از طریق یک مسیر غیرمستقیم توسط GnRH ترشح LH را تحت تاثیر قرار می‌دهد. گالانین ترشح GnRH را به‌طور مستقیم توسط گیرنده GAL-R1 تحریک می‌کند. هر سه ایزوفرم گیرنده گالانین (GALR1, GALR2, GALR3) در هسته‌های هیپوتالاموس و بر سطح نورون‌های GnRH در هر دو جنس کشف شده‌اند. علاوه بر این مطالعات متعددی نشان داده‌اند نورون‌های بیان‌کننده گالانین به‌طور مستقیم با نورون‌های GnRH از طریق ارتباطات سیناپسی ارتباط دارند (Gundlach، ۲۰۰۲؛ Mitchell و همکاران، ۱۹۹۹).

تزریق گالانین به‌داخل بطن سوم در موش‌های صحرایی بالغ و غیربالغ نر موجب افزایش معنی‌داری در میزان ترشح GnRH از هیپوتالاموس، افزایش اتصال GnRH به گیرنده‌های سطح گونادوتروف‌ها و در نتیجه ترشح LH از هیپوفیز می‌گردد (Sheffen و همکاران، ۲۰۰۳).

جالب توجه است که میزان گالانین در نورون‌های GnRH از نظر جنسی دوشکلی می‌باشد و با استروژن تنظیم می‌شود. به‌نظر می‌رسد حساسیت بیان ژن‌های گالانین به استروژن بیش‌تر از ژن GnRH باشد (Merchenteler و همکاران، ۲۰۰۵).

با توجه به این‌که ترشح پالسی گالانین و GnRH از نظر زمانی بسیار نزدیک به‌هم رخ می‌دهند و با توجه به اثر تحریکی گالانین بر ترشح GnRH احتمالاً گالانین در تولید GnRH و سپس LH surge راه‌اندازی شده توسط استروژن از طریق مکانیسم فیدبک مثبت در طول بعدازظهر پرواستروس، شرکت می‌کند (Celika و همکاران، ۲۰۱۵؛ Whitelaw و همکاران، ۲۰۱۲).

در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که گالانین علاوه بر تحریک ترشح هورمون LH موجب تحریک بیان ژن LH در هیپوفیز می‌شود. گالانین هم‌چنین میزان تستوسترون را هم‌راستا با LH افزایش داده است. این بررسی تائیدکننده نقش تحریکی گالانین بر محور تولیدمثلی هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادها در هر سه سطح این محور می‌باشد.

به‌منظور درک کامل مکانیسم اثر گالانین بر روی محور تولیدمثل بررسی میانکنش گالانین با سایر پپتیدهای درگیر در این مسیر ضروری می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

تشکر و قدردانی

نویسندگان ازکلیه پرسنل مرکز تحقیقاتی علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به‌خاطر همکاری صمیمانه در انجام برخی مراحل آزمایش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. **Baranowska, B.; Chmielowska, M.; Wolinska Witort, E.; Roguski, K. and Wasilewska Dziubinska, E., 2001.** The relationship between neuropeptides and hormones in starvation. Neuro Endocrinol Lett. Vol. 22, pp: 349-55.
2. **Barson, J.R.; Morganstern, I. and Leibowitz, S.F., 2010.** Galanin and consummatory behavior: special relationship with dietary fat, alcohol and circulating lipids. EXS. Vol. 102, pp: 87-111.
3. **Boland, M.P.; Lonergan, P. and O'Callaghan, D., 2001.** Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology and oocyte and embryo development. Theriogenology. Vol. 55, No. 6, pp: 1323-1340.
4. **Celika, O.; Aydinb, S.; Celikc, N. and Yilmaz, M., 2015.** Peptides: Basic determinants of reproductive functions. Peptides. Epub ahead of print. 187 p.
5. **Dube, M.G.; Horvath, T.L.; Leranth, C.; Kalra, P.S. and Kalra, S.P., 1994.** Naloxone reduces the feeding evoked by intracerebroventricular galanin injection. Physiology & Behavior. Vol. 56, No. 4, pp: 811-813.
6. **Fang, P.; He, B.; Shi, M.; Kong, G.; Dong, X.; Zhu, Y.; Bo, P. and Zhang, Z., 2015.** The regulative effect of galanin family members on link of energy metabolism and reproduction. Peptides. Vol. 71, pp: 240-249.
7. **Fang, P.; Yua, M.; Guoc, L.; Boc, P.; Zhangc, Z. and Shia, M., 2012.** Galanin and its receptors: A novel strategy for appetite control and obesity therapy. Peptides. Vol. 36, No. 2, pp: 331-339.
8. **Gundlach, A.L., 2002.** Galanin/GALP and galanin receptors: role in central control of feeding, body weight/obesity and reproduction? Eur J Pharmacol. Vol. 440, No.2-3, pp: 255-268.
9. **Gundlach, A.L.; Burazin, T.C.D. and Larm, J.A., 2001.** Distribution, regulation and role of hypothalamic galanin systems: renewed interest in a pleiotropic peptide family.. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. Vol. 28, No. 1-2, pp: 100-105.
10. **Jacobowitz, D.M.; Kressec, A. and Skofitsch, G., 2004.** Galanin in the brain: chemoarchitectonics and brain cartography-a historical review. Peptides. Vol. 25, No. 3, pp: 433-464.
11. **Lang, R.; Gundlach, A.L.; Holmes, F.E.; Hobson, S.A.; Wynick, D.; Hökfelt, T. and Kofler, B., 2015.** Physiology, Signaling, and Pharmacology of Galanin Peptides and Receptors: Three Decades of Emerging Diversity.Pharmacol Rev. Vol. 67, pp: 118-175.
12. **Lang, R.; Gundlachc, A.L. and Koflera, B., 2007.** The galanin peptide family: Receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. Pharmacology & Therapeutics. Vol. 11, No. 2, pp: 177-207.
13. **Lewis, M.J.; Johnson, D.F.; Waldman, D.; Leibowitz, S.F. and Hoebel, B.G., 2004.** Galanin microinjection in the third ventricle increases voluntary ethanol intake. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 28, No. 12, pp: 1822-1828.
14. **Lopez, F.J.; Meade, EH. and Negro-Vilar, A., 1993.** Endogenous galanin modulates the gonadotropin and prolactin proestrous surges in the rat. Endocrinology. Vol. 132, No. 2, pp: 795-800.
15. **Merchenthaler, I., 2010.** Galanin and the neuroendocrine axes. Experientia Supplementum. Vol. 102, pp: 71-85.
16. **Merchenthaler, I.; Hoffman, G.E. and Lane, M.V., 2005.** Estrogen and Estrogen Receptor- (ER)-Selective Ligands Induce Galanin Expression within Gonadotropin Hormone-Releasing HormoneImmunoreactive Neurons in the Female Rat Brain. Endocrinology. Vol. 146, No.6, pp: 2760-2765.
17. **Merchenthaler, I.; Lopez, F.J. and Negro Vilar, A., 1993.** The physiology of galanin containing pathways in the central nervous system. Prog Neurobiol. Vol. 40, pp: 711-769.
18. **Mitchell, V.; Bouret, S.; Prévot, V.; Jennes, L. and Beauvillain, J.C., 1999.** Evidence for expression of galanin receptor Gal-R1 mRNA in certain gonadotropin releasing hormone neurones of the rostral preoptic area. J Neuroendocrinol. Vol. 11, No. 10, pp: 805-812.
19. **Mitsukawa, K.; Lu, X. and Bartfai, T., 2010.** Galanin, galanin receptors and drug targets. Experientia Supplementum. Vol. 102, pp: 7-23.
20. **Pandit, M.A. and Saxena, R.N., 2010.** Galanin regulation of LH release in male rats. Indian Journal of Experimental Biology. Vol. 48, pp: 544-548.
21. **Sahu, A.; Xu, B. and Kalra, S.P., 1994.** Role of galanin in stimulation of pituitary luteinizing hormone secretion as revealed by a specific receptor antagonist, galantide. Endocrinology. Vol. 134, No. 2, pp: 529-536.
22. **Scheffen, J.R.; Splett, C.L.; Desotelle, J.A. and Bauer Dantoin, A.C., 2003.** Testosterone dependent Effects of Galanin on Pituitary Luteinizing Hormone Secretion in Male Rats. Biology of Reproduc. Vol. 68, pp: 363-369.
23. **Tatemoto, K.; Rökaeus, A.; Jörnvall, H.; McDonald, T.J. and Mutt, V., 1983.** Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine. FEBS Lett. Vol. 164, No. 1, pp: 124-128.

www.SID.ir

Archive of SID

24. **Todd, J.F.; Small, C.J.; Akinsanya, K.O.; Stanley, S.A.; Smith, D.M. and Bloom, S.R., 1998.** Galanin is a paracrine inhibitor of gonadotroph function in the female rat. Endocrinology. Vol. 139, No. 10, pp: 4222-4229.

25. **Whitelaw, C.M.; Robinson, J.E.; Hastie, P.M.; Padmanabhan, V. and Evans, N.P., 2012.** Effects of cycle stage on regionalised galanin, galanin receptors 1-3, GNRH and GNRH receptor mRNA expression in the ovine hypothalamus Christine Margaret. Journal of Endocrinology. Vol. 212, pp: 353-361.

www.SID.ir