مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره بیستم، شمارهٔ ۴، فروردین ۱۳۹۷، صفحه ۶۷-۵۹

کیس پپتین: تنظیم کننده کلیدی محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–غدد جنسی

رحمت اله پرندین (PhD)[۱*]، مرتضی بهنام رسولی (PhD)[۲]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۹۶/۷/۲۳، اصلاح: ۹۶/۱۱/۳، پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: نورونهای هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) هیپوتالاموس بعنوان محل خروجی نهایی مغز در تنظیم آغاز بلوغ و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی (HPG) در پستانداران مطرح می باشند. با این وجود، مکانیسمهای دخیل در تنظیم تراوش نورونهای GnRH به درستی شناسایی نشده اند. تاکنون نقش تعدادی از نوروترانسمیترها، نوروپپتیدها یا سیگنالهای مختلف در تنظیم تراوش GnRH شناسایی شده است. اخیرا نورونهای کیس پپتین (kisspeptin) بعنوان تنظیم کننده های بالادستی و کلیدی نورونهای GnRH شناسایی شده اند. با توجه به اهمیت موضوع، هدف از این مطالعه مروری بررسی نوروآناتومی، پیام رسانی، عملکرد و اختلال در سیستم کیس پپتین می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی pubmed، sciencedirect، nature، springer، wiley، scopus و واژه های کلیدی کیس پپتین، غدد جنسی، هیپوتالاموس، GnRH، تولیدمثل و شواهد جدید بدست آمده، نقش نوروپپتید کیس پپتین در تولید مثل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۴۵ مقاله بدست آمده، تعداد ۶۳ مقاله بررسی گردید. سیگنالینگ نوروپپتید کیس پپتین در هیپوتالاموس برای آغاز بلوغ و عملکرد تولیدمثلی پستانداران ضروری است. نورونهای کیس پپتین موجب تحریک ترشح GnRH شده و بعنوان تنظیم کننده مرکزی سیگنالهای داخلی و خارجی عمل می کنند. نورونهای کیس پپتین به استروئیدهای جنسی، حالات متابولیکی و ترکیبات شبه استروئیدی حساسیت دارند.

نتیجه گیری: نورونهای کیس پپتین نقش حیاتی را در بلوغ و عملکرد محور HPG شامل تمایز جنسیتی در مغز، تنظیم آغاز بلوغ، تنظیم تراوش گنادوتروپینها و در نهایت کنترل باروری توسط پیامهای هورمونی و محیطی ایفا می کند.

واژه های کلیدی: کیس پپتین، غدد جنسی، هیپوتالاموس، هورمون آزاد کننده گنادوتروپین.

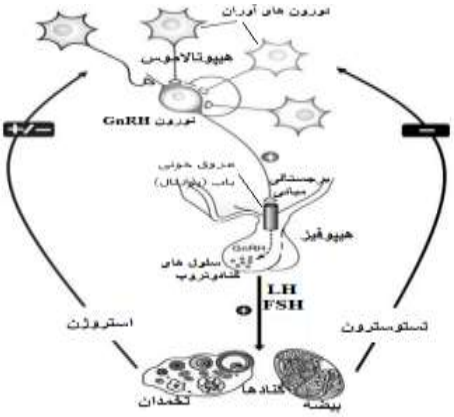
مقدمه

کسب توانایی تولیدمثل برای ادامه حیات همه گونه ها از جمله پستانداران ضروری می باشد. تنظیم اعمال دستگاه تولیدمثل در پستانداران از جمله تنظیم آغاز بلوغ، چرخه عادت ماهیانه، گامت زایی، باروری و در نهایت یائسگی همگی از مغز منشا می گیرند (۱). مغز، عملکرد تولیدمثلی را از راه محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی (Hypothalamic-Pituitary-Gonadal =HPG) تنظیم می‌کند. مجموعه ای از نورونهای واقع در هیپوتالاموس بنام نورونهای هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin-Releasing Hormone =GnRH)، پیامهای مختلفی را از سایر مسیرهای عصبی دریافت می کنند. این پیامهای آوران، حالات فیزیولوژیکی مختلف از جمله فیدبک استروئیدهای جنسی، استرس، تغذیه و دیگر حالات متابولیکی، انرژی و ریتمهای سیرکادین به نورونهای GnRH را هدایت می کنند و در نهایت در تنظیم تراوش GnRH نقش اساسی ایفا می کنند (۲). در اغلب گونه های پستانداران، نورونهای GnRH در حدفاصل بخش سری- دمی ناحیه پیش بینائی (Preoptic Area=POA) هیپوتالاموس پراکنده هستند. نورونهای GnRH، آکسون های خود را به برجستگی میانی می فرستند، که بعنوان محل خروجی نهایی مغز در کنترل محور تولیدمثل مطرح می باشد (۳و۴). در برجستگی میانی، GnRH به عروق خونی باب هیپوفیز تراوش شده و در آنجا از راه جریان خون به هیپوفیز قدامی منتقل می گردد (شکل۱). در هیپوفیز قدامی، نوروهورمون GnRH بر سلولهای گنادوتروپ اثر گذاشته و با کمک سایر هورمونها از جمله استروئیدهای جنسی، ترشح گنادوتروپینها یعنی هورمون لوتئینی (Luteinizing Hormone=LH) و هورمون محرک فولیکولی (Follicle-Stimulating Hormone=FSH) را تنظیم می‌کند (۵). گنادوتروپینها از راه خون به غدد جنسی (تخمدان ها و بیضه ها) رسیده و در آنجا موجب تنظیم رشد فولیکولها و تخمک گذاری در ماده ها و اسپرماتوژنز و بلوغ اسپرم در نرها می شوند. گنادوتروپینها همینطور موجب تحریک تولید و ترشح استروئیدهای جنسی یعنی استرادیول و پروژسترون در ماده ها و تستوسترون در نرها می شوند (شکل۱) (۶و۱). تنظیم ترشح GnRH مکانیسم اصلی می باشد که طی آن بدن قادر به کنترل وضعیت تولیدمثلی خود در طی فرآیند بلوغ و توانایی باروری پس از آن می باشد (۷). تاکنون تعدادی از تنظیم

* مسئول مقاله: دکتر رحمت اله پرندین
آدرس: تهران، بلوار ارتش، خیابان نخل، دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی. تلفن: ۰۲۱-۲۳۳۲۲۲۳۸
E-mail: rahmatparandin@pnu.ac.ir

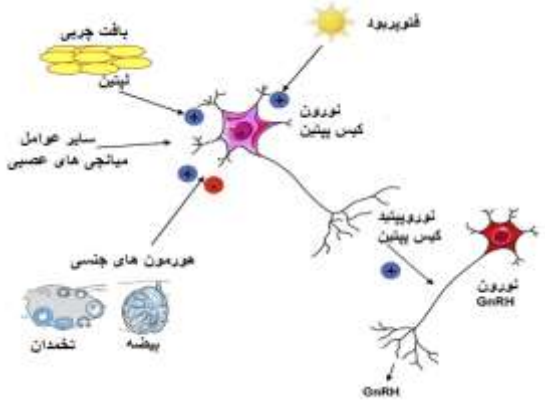
[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

کننده‌های موثر بر میزان ترشح GnRH، از جمله هورمونهای جنسی، میانجیهای عصبی (نوروترانسمیتر)، نوروپپتیدها، استرس، پیامهای متابولیکی و محیطی شناسایی شده اند که قادر به تغییر در عملکرد محور HPG می باشند (۹و۸). چند جمعیت نوروترانسمیتری و نوروپپتیدی آوران (شکل۱) از جمله گابا، دوپامین، گلوتامات، بتا-اندروفین، دینورفین، گالانین و غیره بواسطه داشتن ارتباطات سیناپسی با نورونهای GnRH و توانائی شان در تنظیم رونویسی ژن، ساخت پروتئین و در نهایت در تنظیم ترشح GnRH به سیستم پورتال هیپوفیز شناسایی شده اند. اما یکی از مهمترین شبکه های نورونی که در اوایل قرن حاضر شناسائی شده و نقش کلیدی آن در تنظیم و فعالیت تولیدمثلی نشان داده شده، سیستم کیس پپتین می باشد (۱۳-۱۰).



شکل ۱. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی در پستانداران. نوروپپتید GnRH بر هیپوفیز قدامی به منظور تحریک ترشح گنادوتروپینها (LH و FSH) تاثیر می گذارد. گنادوتروپینها از راه جریان خون به غدد جنسی (تخمدان و بیضه) رسیده و موجب ترشح هورمون های جنسی می شوند. در سطح هیپوتالاموس، استروژن از راه فیدبک های منفی و مثبت و تستوسترون با فیدبک منفی در جهت تنظیم ترشح GnRH اثرات خود را اعمال می‌کنند. نورونهای آوران مختلفی نیز در هدایت پیام های استروئیدی و سایر حالات محیطی و مرکزی به نورونهای GnRH شرکت می کنند (۶).

پیشرفتهای یک دهه گذشته، در درک ما از مکانیسمهای عصبی کنترل ترشح GnRH، ناشی از کشف کیس پپتین و نقش حیاتی آن در تولیدمثل می باشد (۶). شبکه نورونی کیس پپتین با یکی سازی پیامهای محیطی و مرکزی از جمله سیگنالهای فتوپریودیک، هورمون لپتین مترشحه از بافتهای چربی، هورمونهای جنسی و سایر عوامل از جمله میانجیهای عصبی (شکل۲)، بعنوان یک تنظیم کننده بالادستی کلیدی برای فعالسازی نورونهای GnRH و تراوشات آن شناسائی شده است (۱۶-۱۴). در حال حاضر، سیستم کیس پپتین با هدایت اثرات بازخوردی استروئیدهای جنسی به نورونهای GnRH، بعنوان یک تنظیم کننده محوری و کلیدی در ترشح GnRH در بلوغ و بزرگسالی مطرح می‌باشد (۱۶و۱۴). یکی از شواهد اصلی برای این نقش کیس پپتین در محور HPG، بیان زیاد گیرنده هورمونهای استرادیول، پروژسترون و تستوسترون در نورونهای کیس پپتین می باشد (۱۸و۱۷). با توجه به اهمیت موضوع، لذا در این مطالعه با استفاده از مطالعات گوناگون و منابع اطلاعاتی مختلف، عملکرد کیس پپتین در محور تولیدمثل مورد بررسی قرار گرفت.



شکل۲. نقش سیستم کیس پپتین در یکی سازی پیامهای محیطی و مرکزی در محور تولیدمثلی (۱۴)

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی pubmed، Sciencedirect، nature، springer، wiley، scopus و واژه های کلیدی کیس پپتین، غدد جنسی، هیپوتالاموس، GnRH، تولیدمثل، ترکیبات مداخله گر اندوکرینی، شواهد بدست آمده جدید در رابطه با ساختمان، ساخت، فیلوژنی، نوروآناتومی، دوشکلی جنسی و تاثیر استروئیدهای جنسی بر نورونهای کیس پپتین، نحوه پیام رسانی و گیرنده کیس پپتین، نقش کیس پپتین در محور تولیدمثلی و تاثیر ترکیبات مداخله گر اندوکرینی بر سیستم کیس پپتین مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

از مجموع ۱۴۵ مقاله بدست آمده از پایگاه های اطلاعاتی مختلف، ۶۳ مقاله مرتبط بررسی گردید و سایر مقالات که ارتباط چندانی با موضوع این مطالعه نداشتند از مطالعه حذف شدند. نتایج مطالعه ما نشان داد که کیس پپتین بعنوان یک بازیگر مهم و کلیدی در تنظیم آغاز بلوغ جنسی و عملکرد طبیعی محور تولیدمثل عمل می کند.

ساختمان، ساخت و فیلوژنی کیس پپتین: ژن کیس پپتین بنام kiss1 در ابتدا، پپتید پیشرو پرو کیس پپتین با ۱۴۵ اسید آمینه را کدگزاری می‌کند. این پپتید پس از طی فرآیند پروتئولیتیکی به فرم فعال زیستی کیس پپتین که دارای ۵۲ تا ۵۴ اسید آمینه (Kp52، Kp53 و Kp54) است تبدیل می شود (۱۹). پروتئولیز بعدی کیس پپتین، پپتیدهای کوتاهتری (Kp14, Kp13, Kp10) را ایجاد می کند، که همگی دارای یک ناحیه یکسان ۱۰ اسیدآمینه ای در انتهای کربوکسیل می باشند. کیس پپتین های کوتاه شده، مشابه کیس پپتین های فعال Kp53، Kp52 و Kp54، قادر به فعال کردن GPR54 هستند (۲۱و۲۰). توالی اسیدآمینه کیس پپتین بخوبی در بین پستانداران حفظ شده است. بعنوان نمونه توالی کیس پپتین بز ۹۸٪، ۹۱٪ و ۷۷٪ یکسانی توالی اسیدآمینه را بویژه در ۱۰ اسیدآمینه انتهای کربوکسیلی بترتیب با کیس پپتین گوسفندی، گاوی و خوکی نشان می دهد (۲۳و۲۲). با این وجود باید توجه کرد که کیس پپتین با طول کامل

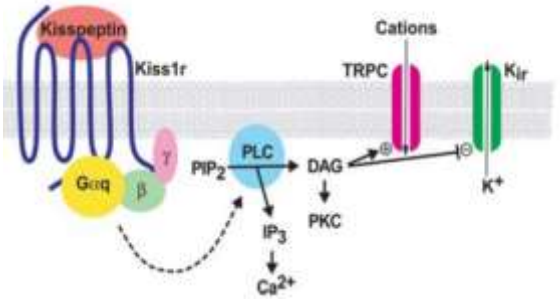
[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

در هر یک از انواع موشهای صحرایی (Kp52)، گوسفند (Kp53) یا نوع انسانی (Kp54) بنظر می رسد دارای فعالیت زیستی بالقوه تری نسبت به Kp10 می باشند (۲۴و۲۳).

نوروآناتومی نورونهای کیس پپتین: توزیع نورونهای کیس پپتین در هیپوتالاموس بین گونه های مختلف متفاوت می باشد (۲۵و۲۲). نتایج حاصل از مطالعات هیبریدسازی درجا و ایمونوهیستوشیمی در جوندگان، تجمع نورونهای کیس پپتین را در دو هسته مشخص و مجزای هیپوتالاموس نشان داده است. یکی از این مراکز حضور نورونهای کیس پپتین در هسته قوسی (Arcuate Nucleus=ARC) و دیگری در بخشی از POA در هسته پیش بطنی جلوئی شکمی (Anteroventral Periventricular nucleus =AVPV) نشان داده شده است (۲۸–۲۶و۲۲). انسانها، میمونهای رسوس و گوسفندان با نسبت بیشتری نورونهای کیس پپتین را در هسته ARC نسبت به AVPV نشان می دهند (۳۱–۲۹). در جوندگان و میمونها، بیان کیس پپتین در هسته های ARC و AVPV در دوره پیش از بلوغ افزایش می یابد، که هماهنگ با پیام رسانی کیس پپتین بعنوان آغاز کننده بلوغ است(۳۲و۳۱و۲۷). در جوندگان ماده بالغ، بیشتر نورونهای کیس پپتین در هسته POA در هسته AVPV یافت می شوند و پایانه های آکسونی این نورونها دارای سیناپس با جسم سلولی نورونهای GnRH هستند (۲۷و۲۲). این ارتباطات سیناپسی از نورونهای کیس پپتینی AVPV به احتمال زیاد در تعدیل سرج GnRH/LH پیش از تخمک گذاری در ماده ها نقش دارند (۳۳و۲۲). اما پایانه های عصبی کیس پپتین با منشا از ARC دارای سیناپس با آکسون نورونهای GnRH در برجستگی میانی میمونها هستند و احتمالا در تعدیل ترشح پالسی GnRH نقش ایفا می کنند (۳۴و۲۲).

دوشکلی جنسی و تاثیر استروئیدهای جنسی بر نورونهای کیس پپتین: در برخی گونه ها، تفاوتهای آناتومیکی در تراکم نورونی و در اندازه برخی هسته های هیپوتالاموس بین جنسهای نر و ماده وجود دارد (۳۵). در جوندگان ناحیه AVPV از لحاظ جنسیتی دوشکلی است و دارای تعداد نورونهای بیشتر و اندازه هسته بزرگتر در ماده ها نسبت به نرها می باشد. این دوشکلی جنسی با تجویز نوزادی تستوسترون که در مغز به استروژن آروماتیزه می شود، موجب ماده زدایی (نرشدن) ناحیه AVPV می شود (۳۰و۲۷). موشهای نوزاد ماده که با آندروژن یا استرادیول تیمار شده اند با تعداد نورون کمتری در AVPV تکوین پیدا می کنند، اما اخته سازی رتهای نر نوزاد، تعداد نورونهای کیس پپتین در AVPV را افزایش می دهد (۳۵و۳۴). همین طور در موشهای نر ترانسژن فاقد گیرنده GPR54مشابه با موشهای ماده، دارای یک ناحیه AVPV با تعداد بیشتری از نورونهای کیس پپتین نسبت به نرهای نوع وحشی می باشند (۳۶). این یافته ها پیشنهاد می کنند که در دوره نوزادی جوندگان نر، پیام رسانی کیس پپتین برای نرینه سازی AVPV، نیازمند تولید تستوسترون می باشد. بر خلاف AVPV، هسته ARC، دیمورفیک جنسیتی را در تراکم یا توزیع نورونهای کیس پپتین در جوندگان بالغ نشان نمی دهد (۳۶و۳۴).

پیام رسانی و گیرنده کیس پپتین: گیرنده کیس پپتین بنام Kiss1r (GPR54) نوعی گیرنده سطح سلول می باشد که به خانواده گیرنده های جفت شونده با جی–پروتئین تعلق دارند. اتصال کیس پپتین به Kiss1r منجر به فعالسازی فسفولیپاز C نوع بتا (PLCβ) و بدنبال آن موجب هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس فسفات (PIP2) و تولید انتقال دهنده های ثانویه داخل سلولی یعنی، اینوزیتول تری فسفات (IP3) و دی آسیل گلیسرول (DAG) می شود، که این انتقال دهنده ها، بترتیب منجر به آزاد سازی مقادیر قابل توجهی از کلسیم داخل سلولی و فعالسازی پروتئین کیناز C (PKC) می شوند. تصور می شود که کیس پپتین در نهایت از دو راه موجب تحریک ترشح GnRH می گردد. یکی از راههای فعال سازی کانالهای کاتیونی بالقوه گیرنده زودگذر (Transient receptor potential cation channels=TRPC) و ورود کاتیون ها به درون نورونها و دیگری از راه بستن کانالهای پتاسیمی نوع Kir و جلوگیری از خروج یونهای پتاسیم از نورونها، که احتمالا به واسطه DAG و/یا Ca^{2+} انجام می شوند (شکل۳) (۳۷و۲۰و۱۹).



شکل۳. مکانیسم تحریک نورونهای GnRH توسط اتصال کیس پپتین به گیرنده اختصاصی Kiss1r (۲۱).

نقش کیس پپتین در محور تولیدمثلی: ایفای نقش حیاتی کیس پپتین در تنظیم عملکرد محور تولیدمثلی با بررسی موتاسیونهای مسیر پیام رسانی کیس پپتین در جوندگان و انسانها نشان داده شده است. موشهای تراریخته (transgenic) با فقدان ژن گیرنده کیس پپتین(kiss1r) یا با فقدان ژن Kiss1 تکوین بلوغ جنسی را طی نمی‌کنند و در هردو جنس نر و ماده نابارور هستند (۴۰–۳۶).

این موشها دارای نقص در رشد غدد جنسی و نقص در گامت زائی هستند. همین طور موشهای نر تعداد اسپرم کمتری تولید کرده و موشهای ماده چرخه استروس طبیعی را نشان نمی دهند و نقص در تخمک گذاری و کمبود جسم زرد در تخمدان آنها مشاهده می‌گردد (۳۸و۳۶و۲۲). بعلاوه، در این موشها، مقادیر پایین گنادوتروپینها و استروئیدهای جنسی در جریان خون نیز مشاهده شده است (۴۰و۳۹و۳۶). در انسان، بطور مشابهی وجود موتاسیون در GPR54/Kiss1r منجر به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک می‌شود (۴۰و۳۹و۲۲).

وجود موتاسیون از نوع missense (نوعی موتاسیون نقطه ای که در آن تغییر یک نوکلئوتید می تواند سبب تغییر در بوجود آمدن یک اسید آمینه دیگر به جای اسید آمینه اصلی در زنجیره پلی پپتیدی گردد)، در پروتئین پیش ساز کیس پپتین در یک پسر بچه برزیلی با بلوغ زودرس مرکزی یافته شده است (۴۱). این نقایص تولیدمثلی ممکن است مستقیما با عملکرد کیس پپتین در هیپوتالاموس مرتبط باشند. در انسان و برخی گونه ها، تزریق مرکزی یا محیطی کیس پپتین ترشح گنادوتروپینها را تحریک می کند. هماهنگ با این یافته، اغلب نورونهای GnRH گیرنده کیس پپتین را بیان می کنند (۲۳و۲۲). ترشح GnRH با میانجی گری کیس پپتین در میشها و میمونهای رسوس و توسط مهار پاسخهای کیس پپتین در جوندگان با تجویز آنتاگونیست های GnRH نشان داده شده است (۴۳). بعلاوه موشهای با ژن مختل شده GPR54/Kiss1r، پس از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

تحریک کیس پپتین قادر به ترشح GnRH نیستند (۴۳). همان گونه که قبلا گفته شد، استروئیدهای جنسی، حلقه های فیدبکی را فراهم می کنند و به غدد جنسی این اجازه را می دهند تا بر هیپوتالاموس در جهت تنظیم ترشح GnRH اثر گذار باشند (شکل۱). بدلیل اینکه نورونهای GnRH گیرنده های آندروژن یا استروژنی آلفا را بیان نمی کنند، استروئیدهای جنسی این کار را بطور غیر مستقیم انجام می دهند (۴۵و۴۴).

اکنون تصور می شود که نورونهای کیس پپتین، اعمال استروئیدهای جنسی را بر نورونهای GnRH میانجیگری می کنند. اغلب نورونهای کیس پپتین (۹۰٪)، گیرنده های استروژنی نوع آلفا، گیرنده های آندروژنی (۶۵٪) و گیرنده های پروژسترونی (۸۶٪) را بیان می کنند، که هماهنگ با نقش آنها بعنوان میانجیهای فیدبک استروئیدی در محور تولیدمثلی است (۴۶و۲۳و۲۲). در جوندگان استروئیدهای جنسی، بطور متفاوتی بیان کیس پپتین را در هسته های ARC و AVPV تنظیم می کنند. این تغییرات توسط هر دو نوع تیمار با تستوسترون یا استرادیول برعکس می شود. مطالعات در گونه های دیگر، اثرات استروئیدهای جنسی را بر بیان کیس پپتین تایید کرده اند (۴۶و۲۲و۱).

در گوسفند نورونهای کیس پپتین هسته ARC هر دو اعمال فیدبک منفی پروژسترون بر ترشح GnRH در طول فاز لوتئال و عمل فیدبک مثبت استرادیول در زمان تخمک گذاری را میانجی گری می کنند (۲۳و۲۲). مکانیسمی که بوسیله آن استروئیدهای جنسی بطور متفاوتی بیان کیس پپتین را در هسته های ARC و AVPV تنظیم می کنند بدرستی روشن نشده است. در جوندگان، استرادیول اثرات فیدبکی اش را از طریق هر دو پیام رسانی ERE-dependent و ERE-independent میانجی گری می کند. این وضعیت بررسی اثرات استرادیول بر بیان *Kiss1* در موشهای موتانت با مولکولهای ERα که قادر به اتصال با توالی ERE نیستند بررسی شده است. این مطالعات نشان داده اند که تحریک بیان *Kiss1* توسط استرادیول در AVPV نیازمند مسیر ERE-dependent است. در مقابل، مهار بیان Kiss1 توسط استرادیول در هسته قوسی نیازمند مسیر ERE-independent است (۴۷و۲۳).

بعلاوه، فاکتور رشد شبه انسولین-۱، در حضور استرادیول بیان *Kiss1* در موشهای ماده در سن پیش از بلوغ در AVPV را افزایش داده، اما در هسته ARC را افزایش نمی‌دهد. این تغییرات در بیان کیس پپتین در هسته ARC هماهنگ با اثرات تنظیم کننده فیدبک منفی استروئیدهای جنسی بر آزادسازی GnRH و در AVPV هماهنگ با پاسخگویی برای سرج پیش از تخمک گذاری LH می باشد (۲۲).

ترکیبات مداخله گر اندوکرینی و سیستم کیس پپتین: ترکیبات مداخله گر اندوکرینی (EDCs= endocrine disrupting compounds)، گروهی نامتجانس از ترکیبات طبیعی یا ساخت بشر را تشکیل می دهند، که توانایی تقلید یا مداخله در فعالیتهای بیولوژیکی و اندوکرینی هورمونهای درونزاد را دارا هستند (۴۸). این ترکیبات با فعالیتهای استروژنیکی، آندروژنیکی، آنتی استروژنیک یا آنتی آندروژنیک، به وفور در برخی از مصنوعات ساخت بشر از جمله، محصولات پلاستیکی، محصولات آرایشی و بهداشتی، بطری های نوشیدنی، ظروف یکبار مصرف، تجهیزات دندانپزشکی و همین طور در ترکیبات گیاهی از جمله فیتواستروژنها یافت می شوند (۴۹و۴۸). تاکنون برخی ترکیبات ساخت بشر یا ترکیبات طبیعی با داشتن فعالیت مختل کنندگی محور HPG و عملکرد تولیدمثلی شناسایی شده اند. ترکیبات ساخت بشر شامل مواردی از جمله برخی حشره کش ها، بیس فنول آ (Bisphenol A)، فتالاتها (phethalates) و داروهای شیمیایی مثل تاموکسیفن و ترکیبات طبیعی از جمله فیتواستروژنها و استروژنهای قارچی (مایکواستروژن ها) می باشند (۵۲-۵۰). مطالعات نشان دادند، EDCs با فعالیتهای شبه استروئیدی، علاوه بر تاثیر بر سطوح مختلف محور HPG از جمله هیپوفیز و غدد جنسی ممکن است در سطح هیپوتالاموس نیز در تمایز جنسیتی نامناسب شبکه های عصبی از جمله سیستم کیس پپتین مداخله کنند (۵۶-۵۳ و۴۹و۴۸).

مطالعات اخیر نشان داده اند که سیستم کیس پپتین، یک هدف عمده و غالب برای EDCs استروژنیک است، که منجر به اختلالات تولید مثلی متفاوتی در پستانداران می گردد (۵۱و۴۸). این مطالعات نشان داده اند که سیر تکاملی سیستم کیس پپتین در دوره های رشد و نمو بدن بویژه در دوره نوزادی به شدت نسبت به استروژنها و EDCs استروژنیک حساس است. طوری که هرگونه تغییرات در محتوی استروژنی نوزاد جوندگان منجر به تغییرات اساسی و دائمی در آغاز بلوغ، اختلال در ترشح و سرج GnRH/گنادوتروپینها، اختلال در چرخه استروس و در نهایت اختلال در عملکرد تولیدمثلی و باروری می شود (۵۶و۴۸).

در مطالعات دیگری نشان داده شد که تجویز نوزادی مایکو استروژن زیرالنون (Zearalenone) در موشهای ماده قادر به اختلال در پیام رسانی کیس پپتین و کاهش تراکم نورونی در هسته های هیپوتالاموسی ARC و AVPV بوده و در نهایت باعث بلوغ جنسی زودرس، اختلال در چرخه استروس و کاهش فولیکولهای تخمدانی می گردد (۵۸و۵۷). Patisaul و همکاران نشان دادند که تجویز ترکیبات استروژنیک (propyl pyrazole triol =PPT)، بیس فنول آ و فیتواستروژن جنیستین در ۴ روز اول پس از تولد، منجر به کاهش تعداد نورونهای کیس پپتین، اختلال در سازماندهی فیبرهای کیس پپتین و در نتیجه اختلال تولیدمثلی در رتهای بالغ می گردد (۵۹). Losa و همکارانش نشان دادند که تیمار نوزادی رتهای ماده با جنیستین، باعث ایجاد اختلال در رشد شناسی مسیرهای پیام رسانی کیس پپتین و همینطور نقصان در تکوین تخمدان موشهای بالغ می گردد (۶۰).

همینطور Hu و همکارانش نشان دادند که تیمار موشهای ماده با دی بوتیل فتالات، در دوره های نوزادی و پیش از بلوغ منجر به بلوغ زودرس و بروز اختلال در بیان کیس پپتین و GPRG54 می شود (۶۱). همچنین در تحقیقی نشان داده شد که تجویز داروی تاموکسیفن (یک داروی تعدیل کننده گیرنده های استروژن در درمان سرطان پستان) به نوزاد موشهای ماده در ۵ روز اول پس از تولد منجر به کاهش بیان کیس پپتین و کاهش تراکم نورونی در هسته های AVPV و ARC شده و همگام با آن تسریع در بازشدن واژن (نشانه آغاز بلوغ)، اختلال در چرخه استروس، کاهش محتوی پروفایل فولیکولهای تخمدان، کاهش اجسام زرد، افزایش تعداد فولیکولهای تحلیل یافته و اختلال در ترشح استرادیول و LH در موشهای بالغ مشاهده گردید (۶۲).

بحث و نتیجه گیری

در مجموع مطالب بیان شده در اینجا نشان می دهند که پیام رسانی کیس پپتین برای تنظیم آغاز بلوغ جنسی، عملکرد مناسب محور تولیدمثلی و باروری

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

موفقیت آمیز ضروری می باشد. نورونهای کیس پپتین بعنوان یک کانون مرکزی دریافت کننده پیام های محیطی و درونی در هیپوتالاموس عمل کرده و سپس مجموعه این پیام ها را بر نورونهای GnRH همگرا می کنند، اما عملکرد این پیامها بر نورونهای کیس پپتین هنوز بخوبی روشن نشده است. همینطور مطالعات نشان دادند که سیستم کیس پپتین بویژه در دوره نوزادی به شدت نسبت به تغییرات استروژنها و ترکیبات مداخله گر اندوکرینی محیطی شبه استروژنیک حساس و آسیب پذیر می باشد، طوریکه بسیاری از اختلالات تولیدمثلی و ناباروری ها ممکن است ناشی از اختلال در سیستم کیس پپتین باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

Kisspeptin: Key Regulator of Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axis

R. Parandin (PhD)[•1], M. Behnam-Rassouli (PhD)[2]

1.Department of Biology, Faculty of Sciences, Payame Noor University, Tehran, I.R.Iran
2.Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(4); Apr 2018; PP: 59-67
Received: Oct 15th 2017, Revised: Jan 23th 2018, Accepted: Mar 3rd 2018.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) neurons of hypothalamus are final output of brain for regulation of puberty onset and hypothalamic pituitary gonadal (HPG) axis functions in mammals. However, *the mechanisms responsible* for release of GnRH neurons are unknown. A number of various factors including neurotransmitters, neuropeptides or different signals have been identified to be involved in the regulation of the secretion of GnRH neurons. Neuronal set of kisspeptin have been recognized recently as critical upstream regulators of GnRH neurons. Given the importance of this issue, in this study a review of various studies and sources about biosynthesis, neuroanatomy, signaling, function and dysfunction of kisspeptin was performed.

METHODS: In this review study, new evidence in relation to role of kisspeptin neuropeptide in the reproductive system were investigated by using various databases including pubmed, sciencedirect, nature, springer, wiley, scopus and key words such as kisspeptin, gonads, hypothalamus, GnRH and reproduction were used.

FINDINGS: From 145 gained articles, 63 articles were reviewed. Kisspeptin neuropeptide signaling in hypothalamus is required for initiation of puberty and mammalian reproductive function. Kisspeptin neurons stimulate GnRH release and act as central integrator of external and internal signals. Neurones kisspeptin are sensitive to sex steroids, metabolic cues estrogen like compounds.

CONCLUSION: Kisspeptin neurons play a vital role in the maturation and function of the HPG axis, including the sexual differentiation of the brain, the timing of puberty, the regulation of gonadotropin secretion and the control of fertility by hormonal and environmental cues.

KEY WORDS: *Kisspeptin, Gonads, Hypothalamus, Gonadotropin-Releasing Hormone*.

Please cite this article as follows:

Parandin R, Behnam-Rassouli M. Kisspeptin: Key Regulator of Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axis. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(4):59-67.

•Corresponding Author; R. Parandin (PhD)
Address: Department of Biology, Faculty of Science, Payame Noor University, Nakhl St, Artesh Highway, Tehran, I.R.Iran.
Tel: +98 21 2332 2238.
E-mail: rahmatparandin@pnu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

References

1.Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, et al. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. Endocrinology. 2007;148(4):1774-83.
2.Smith JT. Kisspeptin signalling in the brain: steroid regulation in the rodent and ewe. Brain Res Rev. 2008;57(2):288-98.
3.Goodman RL. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle In: Knobil E, Neill JD editors. The physiology of reproduction, 2nd Edition, Vol. 2 New York: Raven Press; 1994. pp. 659-709.
4.Simerly RB. Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. Behav Brain Res. 1998;92(2):195-203.
5.Fink G. Neuroendocrine regulation of putuitary function: general principles. In: Conn PM, Freeman ME eds. Neuroendocrinol Physiol Med. Avaible From: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-707-9_7
6.Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. Physiol Rev. 2012;92(3):1235-316.
7.Walker JJ, Terry JR, Tsaneva-Atanasova K, Armstrong SP, McArdle CA, Lightman SL. Encoding and decoding mechanisms of pulsatile hormone secretion. J Neuroendocrinol. 2010;22(12):1226-38.
8.Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach. Endocrinology. 2006;147(3):1166-74.
9.Marques P, Skorupskaite K, Rozario KS, Anderson RA, George JT. Physiology of gnrh and gonadotropin secretion. Avaible From: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905297.
10.Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(6):2129-34.
11.Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. Endocr Rev. 2001;22(1):111-51.
12.Plant TM. Leptin, Growth hormone, and the onset of primate puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):458-60.
13.Seminara SB, Kaiser UB. New gatekeepers of reproduction: GPR54 and its cognate ligand, KiSS-1. Endocrinol. 2005;146(4):1686-8.
14.Sonigo C, Binart N. Overview of the impact of kisspeptin on reproductive function. Ann Endocrinol (Paris). 2012;73(5):448-58.
15.Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptins and gpr54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. Annu Rev Physiol. 2008;70:213-38.
16.Lehman M, Hileman S, Goodman R. Neuroanatomy of the Kisspeptin Signaling System in Mammals: Comparative and Developmental Aspects. In: Kauffman AS, Smith JT eds. Adv Exp Med Biol. 2013;784:27-62.
17.Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. Hum Reprod Update. 2009;15(2):203-12.
18.Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) Cells of the Arcuate Nucleus: A Central Node in the Control of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. Endocrinology. 2010;151(8):3479-89.
19.Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. Endocr Rev. 2009;30(6):713-43.
20.Gutierrez-Pascual E, Leprince J, Martinez-Fuentes AJ, Segalas-Milazzo I, Pineda R, Roa J, et al. In vivo and in vitro structure activity relationships and structural conformation of Kisspeptin-10-related peptides. Mol Pharmacol. 2009;76(1):58-67.
21.Orsini MJ, Klein MA, Beavers MP, Connolly PJ, Middleton SA, Mayo KH. Metastin (KiSS-1) mimetics identified from peptide structure-activity relationship-derived pharmacophores and directed small molecule database screening. J Med Chem 2007;50:462-71.
22.d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. Physiol (Bethesda). 2010;25(4):207-17.
23.Okamura H, Yamamura T, Wakabayashi Y. Kisspeptin as a master player in the central control of reproduction in mammals: an overview of kisspeptin research in domestic animals. Anim Sci J. 2013;84(5):369-381.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

24.Kanda S, Akazome Y, Matsunaga T, Yamamoto N, Yamada S, Tsukamura H, et al. Identification of KiSS-1 product kisspeptin and steroid-sensitive sexually dimorphic kisspeptin neurons in medaka (Oryzias latipes). Endocrinol. 2008;149(5):2467-76.
25.Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(5):1761-6.
26.Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH, Caraty A, Herbison AE. Distribution of kisspeptin neurones in the adult female mouse brain. J J Neuroendocrinol. 2009;21(8):673-82.
27.Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinol. 2006;147(12):5817-25.
28.Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. Endocrinol. 2004;145(9):4073-7
29.Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. Neurosci Lett. 2006;401(3):225-30.
30.Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2744-50.
31.Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. Endocrinol. 2007;148(3):1150-7.
32.Takase K, Uenoyama Y, Inoue N, Matsui H, Yamada S, Shimizu M, et al. Possible role of oestrogen in pubertal increase of Kiss1/kisspeptin expression in discrete hypothalamic areas of female rats. J Neuroendocrinol. 2009;21(6):527-37.
33.Gu GB, Simerly RB. Projections of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. J Comp Neurol. 1997;384(1):142-64.
34.Homma T, Sakakibara M, Yamada S, Kinoshita M, Iwata K, Tomikawa J, et al. Significance of Neonatal Testicular Sex Steroids to Defeminize Anteroventral Periventricular Kisspeptin Neurons and the GnRH/LH Surge System in Male Rats. Biol Reprod. 2009;81(6):1216-25.
35.Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (Macaca mulatta) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. Endocrinology. 2008;149(9):4387-95.
36.Kauffman AS, Park JH, McPhie-Lalmansingh AA, Gottsch ML, Bodo C, Hohmann JG, et al. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior. J Neurosci. 2007;27(33):8826-35.
37.Zhang C, Roepke TA, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Kisspeptin depolarizes gonadotropin-releasing hormone neurons through activation of TRPC-like cationic channels. J Neurosci. 2008;28(17):4423-34.
38.Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. Biochem Biophys Res Commun. 2003;312(4):1357-63.
39.d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JP, Day K, Leitch HG, Hendrick AG, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(25):10714-9.
40.Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, et al. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. J Neurosci. 2007;27(44):12088-95.
41.Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2276-80.
42.Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. Neuroendocrinol. 2004;80(4):264-72.
43.d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MB, Colledge WH. Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a direct action at GnRH nerve terminals. Endocrinology. 2008;149(8):3926-32.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]

44.Herbison AE, Theodosis DT. Localization of oestrogen receptors in preoptic neurons containing neurotensin but not tyrosine hydroxylase, cholecystokinin or luteinizing hormone-releasing hormone in the male and female rat. Neurosci. 1992;50(2):283-98
45.Huang X, Harlan RE. Absence of androgen receptors in LHRH immunoreactive neurons. Brain Res. 1993;624(1-2):309-11
46.Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. Endocrinology. 200;146(9):3686-92.
47.Gottsch ML, Navarro VM, Zhao Z, Glidewell-Kenney C, Weiss J, Jameson JL, et al. Regulation of Kiss1 and dynorphin gene expression in the murine brain by classical and nonclassical estrogen receptor pathways. J Neurosci. 2009;29(29):9390-5.
48.Tena-Sempere M. Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function. Int J Androl. 2010;33(2):360-8.
49.Martin OV, Voulvoulis N. Sustainable risk management of emerging contaminants in municipal wastewaters. Philos Trans R Soc A-Math Phys Eng Sci. 2009;367:3895-922.
50.Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect. 1993;101(5):378-84.
51.Parandin RA, Behnam-Rassouli M. Effects of endocrine disrupting compounds on hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproductive health A review. *Iran* J Endocrinol Metabol. 2017;18(6):455-69. [In Persian].
52.Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. Reprod Biomed Online. 2013;26(5):440-8.
53.Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. Front Neuroendocrinol. 2008;29(3):358-74.
54.Gore AC. Neuroendocrine systems as targets for environmental endocrine-disrupting chemicals. Fertil Steril. 2008;89(2):e101-2
55.Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. Endocr Rev. 2009;30:293-342.
56.Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, Pocar P, Fischer B, et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. Mol Cell Endocrinol. 2012;355(2):231-9.
57.Parandin RA, Behnam-Rassouli M, Mahdavi-Shahri N. Effects of neonatal exposure to Zearalenone on puberty timing, hypothalamic nuclei of AVPV and ARC, and reproductive functions in female mice. Reprod Sci. 2017;24(9):1293-1303.
58.Parandin R, Behnam-RassouliM, Mahdavi-Shahri N. Evaluation of neonatal exposure to mycoestrogens zearalenone and alpha-zearalenol on puberty and reproductive function in female mice. J Ilam Univ Med Sci. 2017;24:11-22. [In Persian].
59.Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB. Impact of neonatal exposure to the ERα agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. Neurotoxicology. 2009;30(3):350-7.
60.Losa SM, Todd KL, Sullivan AW, Cao J, Mickens JA, Patisaul HB. Neonatal exposure to genistein adversely impacts the ontogeny of hypothalamic kisspeptin signaling pathways and ovarian development in the peripubertal female rat. Reprod Toxicol. 2011;31(3):280-9.
61.Hu J, Du G, Zhang W, Huang H, Chen D, Wu D, Wang X. Short-term neonatal/prepubertal exposure of dibutyl phthalate (DBP) advanced pubertal timing and affected hypothalamic kisspeptin/GPR54 expression differently in female rats. Toxicol. 2013;314(1):65-75.
62.Parandin R, Behnam-Rassouli M, Mahdavi , Shahri N. Oestrogenic action of neonatal tamoxifen on the hypothalamus and reproductive system in female mice. Reprod Fertil Dev. 2016;11.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.4.9.3]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.4.59]