

Çiftleşen ve seksüel tembel erkek ratların değişik beyin alanlarında steroid reseptör ve aromataz gen ekspresyonu

Antaramian A., González-Gallardo A., García-Ugalde C., et al
J Sex Med 2015;12:2267–2275

Seksüel davranış, türler arasında farklı şekillerde dışa vurulmaktadır. Erkek ratlar seksüel deneyim kazandıktan sonra, daha kısa aralıklarla ve intromisyon süreleriyle çiftleşmekte ve 10–15 intromisyon sonrası boşalmaktadırlar. Bazı erkeklerin testlerde geç boşaldığı ya da hiç boşalmadığı gözlenmiştir. Bu erkeklerin seksüel tembel (SS) olduğu belirtilmiştir. Uygun dişilerle test edilmelerine rağmen az sayıda çiftleşmeyen erkek mevcuttur; bunlar çiftleşmeyen erkek (NC) olarak tanımlanmıştır. Çiftleşen ratlar (C, sürekli olarak 30 dakikadan önce boşalanlar) ve SS erkek ratlar arasında davranış yönündeki farklılıklar plazma testosteron (T) veya estradiol (E2) seviyelerine bağlı değildir.

Farklı türlerde değişik düzeyde seksüel davranış gösteren erkeklerde hormonal reseptör sayısının değişmekte olduğu belirtilmiştir. Örneğin, en az bir kez boşalan erkeklerle karşılaştırıldığında başarısız erkek ratların (15 dakikalık 2 test boyunca hiç ilişkiye giremeyen hiç intromisyon gerçekleştiremeyen veya boşalamayanlar) medial preoptik alanında (MPOA) düşük düzeyde östrojen reseptör (ER) seviyeleri gözlenmiştir. C erkek ratların MPOA'sında yüksek sayıda androjen reseptörü (AR) ve düşük sayıda östrojen reseptör alfa (ER α) gözlenmekte benzer farklılıklar NC erkek ratlarda da bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki amaç C ve SS erkek ratların MPOA, amigdala (AMG), olfaktor bulb (OB) ve kontrol merkezi olarak korteksinde (CTX); AR, ER α , aromataz enzimi (ARO) ve progesteron reseptörü (PR) gen ekspresyonlarını belirlemektir.

Saf erkek Wistar ratlar akrilik kafeslerde barındırıldı. Aynı türdeki dişiler bilateral overektomize edildi ve duyarlılığı artırmak için çiftleşme testinden 48 saat önce 25 gr/rat estradiol benzoat ve 4 saat önce 1 mg/rat progesteron enjekte edildi.

Çiftleşme sayısı (NM), intromisyon sayısı (IN), ilk çiftleşmeye, intromisyona ve boşalmaya kadarki süre (ML, IL ve EL) ve postejakulatuar interval kaydedildi.

Testler herhangi biri gerçekleşmesi kaydıyla 30 dakika ya da erkeğin bir kez boşalmasına kadar sürdü. C erkekleri 3 davranışsal testin herhangi birinde bir kez boşalan ratlardı (n=8). SS erkekleri boşalmayan ancak çiftleşen ve intromisyon gösteren ya da 4 davranışsal testin sadece birinde boşalan ratlardı (n=8).

Ratlar son testten bir hafta sonra beyinleri elde edilmek için testosteron sentezinin sirkadien ritmine bağlı olarak ışıklar söndürüldükten 3 saat sonra başları kesilerek sakrifiye edildi. MPOA, AMG, OB ve CTX dissekte edildi. Dissekte edilen farklı bölgeler -70°C'de donduruldu. Total RNA ekstrakte edildi. RNA konsantrasyonu spektrofotometrik analizle ölçüldü. Belirtilen bölgelerden RNA izolasyonu ve cDNA sentezinden sonra ARO, AR, ER α ve PR gen ekspresyonu qPCR ile tespit edildi.

Çiftleşme, intromisyon ve ejakulasyon gösteren hayvan yüzdesi SS grubunda C grubuna kıyasla daha azdı. SS erkekleri ayrıca C grubuna göre daha düşük sayıda çiftleşme ($U=87$; $P=0.038$) daha uzun çiftleşme ($U=94$; $P=0.005$), intromisyon ($U=95$; $P=0.003$) ve ejakulasyon ($U=51$; $P=0.019$) latent periyoduna sahipti. Gen ekspresyonundaki en büyük değişiklikler MPOA'da izlendi. SS erkeklerin MPOA'sında AR ve ARO mRNA; AMG'sında ARO mRNA artışı gözlemlendi. SS erkeklerin OB'de AR mRNA azken ER α mRNA artmıştı. CTX'de herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Bu çalışmanın sonuçları C erkekleriyle karşılaştırıldığında SS erkeklerinin MPOA'sındaki gen ekspresyonunda önemli değişiklikleri ortaya koymaktadır. AR mRNA ve ARO mRNA ekspresyonu SS erkeklerde önemli derecede artmıştı. Testlerde boşalmayan yaşlı (25 ay) erkek ratlardaki düşük AR düzeylerini belirten kanıtlar, kastrasyon sonrasında da gözlenmiştir. Dolaşımdaki T düzeyleri AR ekspresyonunu regüle eder; örneğin, beyindeki AR ekspresyonu kastrasyonla elimine edilip T replasmanı tarafından eski haline getirilebilir. Ayrıca kastre edilmiş erkek

ratlarda uygulanan E tedavisinin BNST ve MPOA'da yüksek AR mRNA düzeylerini sürdürdüğüne dair kanıtlar vardır ve östrojen tedavisi MPOA ve medial AMG'deki AR'yi artırmaktadır. Bu çalışmada gözlenen yüksek AR mRNA ekspresyonu plazma hormon seviyelerindeki değişikliklere bağlı değildir çünkü SS ya da NC erkeklerdeki serum E ya da T düzeylerinin farklı olmadığı defalarca kere gösterilmiştir.

Yüksek dominans ve agresyona sahip hayvanların değişik beyin bölgelerinde yüksek AR, ER- α , ve/veya ARO mRNA düzeylerine sahip olmasının, davranışsal varyasyonlarının farklı beyin bölgelerindeki değişik gen ekspresyonlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, SS erkeklerin MPOA ve AMG'sinde ARO mRNA ve MPOA'sında AR mRNA seviyelerinde artış gözlemledik. Başarısız erkeklerin (15 dakikalık 2 testte çiftleşme, intromisyon ya da ejakulasyon gösteremeyenler) en az bir kez boşalan erkeklerle karşılaştırıldıklarında MPOA'sında düşük düzeyde nükleer ER mevcuttur. Bu çalışmada yüksek seviyede ER α mRNA sadece SS erkeklerinin OB'sinde gözlenmiştir. C erkekleriyle karşılaştırıldığında NC erkelerinin

MPOA'sında azalmış ARO aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu azalma MPOA'ya spesifiktir çünkü BNST, anterior hipotalamus, VMH ya da AMG da dahil diğer beyin bölgelerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada SS erkeklerin AMG ve MPOA'sında yüksek düzeylerde ARO mRNA saptandı. Değişik kanıtlar göstermektedir ki farklı beyin bölgelerinde testosteronun E2'ye aromatisasyonu; çiftleşme için önemlidir. MPOA'daki T ya da E2 implantlarının NC erkek ratlarda seksüel davranışı indüklediğini ortaya koyduk. İmplanttan 5 ay sonra bile NC erkek ratlar tam çiftleşme paternini sürdürmektedirler. Erkek ratlarda gözlenen seksüel davranış ekspresyonundaki değişiklikler insanlar da dahil diğer türlerde de gözlenmektedir ve bu değişiklikler agresif davranışta belirtildiği gibi hormon ve reseptörlerin, hücrel ve moleküler özelliklerindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Çeviri

Dr. Volkan Selmi, Prof. Dr. M. Abdurrahim İmamoğlu
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği