

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki işlevi vardır. Birincisi reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarını fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise döllerin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aksın türler ve cinsler arasında farklılıklar göstermesi, yaşamın değişik dönemlerinde fonksiyonlarının artma ve azalma göstermesi, mevsimsel değişkenlerden etkilenmesi ve günün değişik saatlerinde fonksiyonel aktivitede değişiklik göstermesi (Sirkadiyen ritim), aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Klasik bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşım ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salgılanmaktadır. Ön hipofiz ile testisler arasında portal bir dolaşım olmadığından LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron (T) salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyarak başta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış negatif ve pozitif feed-back'ler olduğu gibi hücreler arası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz konusudur. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki başdöndürücü gelişmeler ileride HHG aks ile ilgili klasik bilgilerimizin kısmen de olsa değişeceğini göstermektedir. Buna bir örnek olarak FSH salınımında GnRH'dan bağımsız bir şe-

kilde etkili olan inhibin-aktivin-follistatin sistemi verilebilir. Literatürde HHG aks ile ilgili inanılmayacak derecede fazla sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmaların çoğunun deney hayvanlarında ve/veya in-vitro yapılmış olması, sirkadiyen bir ritimle çalışan aksın monitörizasyonunun insanlarda oldukça güç olması, insanlarda yapılmış olan araştırmalar arasında birçok çelişkinin bulunması, değişik türlerde aksın işlevinin birebir aynı olmaması bu araştırma bilgilerinin klasik bir kitap bilgisi olarak verilmesini sakıncalı kılmaktadır. T'nin kemirgenlerde FSH salınımını artırması yanında primat ve insanlarda azaltmasını bu karışıklıklara bir örnek olarak verebiliriz.

Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu

İki gonadotropik hormon olan LH ve FSH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve salınır. Bu iki hormonun ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmektedir. Erkeklerde testislerde steroid sentezi ve spermatogenez kontrol etmektedirler (1). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta hipofiz bezi merkezde yer alıp, hipotalamik gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) kontrolünde fonksiyon yapmakta ve testiküler fonksiyonları düzenlemektedir. GnRH pulzatil bir şekilde salgılandığı için LH'da daha belirgin olmak üzere gonadotropinler de buna paralel olarak pulzatil bir şekilde salgılanmaktadır. Hipofizer fonksiyon, hem direk hem de hipotalamik negatif feed-back etkisi ile gonadal steroidlerin kontrolü altında işlemektedir. Sıkı anatomik ve fonksiyonel ilişkiden dolayı hipotalamus ve hipofiz hemen daima tek fonksiyonel ünite olarak değerlendirilir. Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitudinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluşturmaktadır. Ventral parçasındaki median emminens bö-

lümündeki hormon salgılayan nöronların aksonal terminaleri hipofizer portal kapiller plexuslar ile birleşerek salgılarını buraya bırakmaktadır. Median eminens kanbeyin bariyeri dışında kaldığından, bu dolaşımdan etkilenmemekte ve superior hipofizer arterlerden beslenmektedir.

Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörlerinde görme bozuklukları erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Gonadotropik hücreler ektodermden kaynaklanan hipofiz glandının adenohipofiz olarak da bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Adenohipofiz ise anatomik ve fonksiyonel en önemli parça olan pars distalis (anterior lob), pars intermedia ve pars tuberalis bölümlerinden oluşmaktadır. Gonadotropin üreten hücreler, adenohipofizin %15'ini oluşturan, bazofilik ve PAS-pozitif boyanan gonadotropik hücrelerdir. LH ve FSH aynı hücrelerden salgılanmaktadır. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir (2). Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir golgi kompleksi ve zengin sekretuar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte hipofiz bezi yaklaşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde vaküol sayısı artıp, hücreler büyüdüğü için kastrasyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Gonadotropik hücreler ile prolaktin salgılayan hücreler arasında sıkı bağlantılar olduğundan iki hücre arasında parakrin etkileşimler olmaktadır (3-5).

GnRH'nin Yapısı:

GnRH, hipotalamustaki GnRH nöronlarından üretilen bir decapeptittir. Bu nöronlar embriyolojik gelişim döneminde olfaktör nöronlardan kaynaklanmakta ve bazal ön beyin boyunca hipotalamusa migrate olmaktadır. Bu nöronal migrasyon, bir adezyon molekülü olan N-CAM kılavuzluğunda olmaktadır. Kallmann sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda X kromozomu üzerinde bulunan Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon saptanmıştır. Bu gen anosmin-1 proteinini kodlar ve anosmin-1 yokluğunda olfaktör nöronların diferansiyasyonu ve migrasyonu yetersiz kalarak Kallmann sendromundaki anozmi veya hipozmiye yol açar (16). Son yıllarda klasik GnRH dışında iki GnRH molekülü daha izole edilmiş olmasına rağmen, fizyolojik

rolleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır (17). GnRH'nin yanlanma ömrü çok kısa olup (<10 dk), hipofiz bezine sekrete edildikten sonra burada bazı peptidaz sistemleri ile parçalanır. GnRH'nin aminoasit sekanslarının tanımlanması, sentetik GnRH analogu ve antagonistlerinin üretilmesine olanak sağlamış ve A.Schally'e nobel barış ödülü kazandırmıştır. GnRH'yı kodlayan gen 8p21-p11.2 kromozomal bölgede olup 4 exon ve 3 intron içerir. Östrojen reseptörleri 5. yan bölgesine yapışır (18). Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda hiç bir canlı türünde GnRH nöronları üzerinde östrojen ve progesteron reseptörü saptanmamıştır. Bu reseptörlerin galanin, gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat salgılayan hücrelerde saptanması gonadal hormonların GnRH üzerindeki negatif feed-back etkilerini parakrin etki ile gerçekleştirebilecekleri görüşünü doğurmuştur (19).

GnRH'nin Sekresyonu:

Hipotalamus ile ön hipofiz arasında iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım olduğundan, GnRH sistemik dolaşıma geçmeden yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize ulaşabilmektedir (5). Hipofizden hipotalamusa doğru akım olmasına rağmen LH ve FSH'nin bu yolla GnRH üzerine negatif feed-back etkilerinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (20). Ayrıca hayvan çalışmalarında hipofiz salgılarının direk olarak kavernoöz sinüse, karotis arterlerine ve beyin-omurilik sıvısına yüksek konsantrasyonlarda geçebildiği gösterilmiştir. İnsanlarda pratik olmamakla birlikte bazı hormon salgılayan hipofiz tümörlerinde bu bölgelerden bakılacak kan örneklerinin tanıda yararlı olacağı teorik olarak olasıdır. Hipotalamustan GnRH dışında, somatostatin, galanin, norepinefrin, nöropeptid-Y, nörotensin, beta-endorfin ve dopamin gibi daha birçok molekülün salgılandığı ve bu moleküllerin büyük olasılıkla etkilerini GnRH üzerinden gerçekleştirdikleri sanılmaktadır (21-23). GnRH 1970 yılında identifiye edilmiş, hipotalamus dışındaki bazı beyin bölgelerinden de salındığı en azından hayvanlarda gösterilebilmiştir. Hipotalamus dışından salgılanan GnRH'nin LH ve T'den bağımsız olarak seksüel davranışı kontrol ettiği ve bu etkilerini olasılıkla limbik sistem üzerinden gerçekleştirdiği speküle edilmiştir (5). Bazı çalışmalarda GnRH'nin kendi salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (otonegatif etki). Ayrıca beyinde LH reseptörünü kodlayan m-RNA'nın gösteril-

mesi LH'nın da GnRH salınımını negatif etkileyebileceği görüşünü doğurmuştur (24).

GnRH, başta amigdal, olfaktör ve vizüel korteks olmak üzere beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla esas olarak hipotalamustan salgılanmaktadır. GnRH üç değişik ritmiteden etkilenmektedir. Birincisi mevsimsel olup, Haziran-Temmuz aylarında pik yapar ve kış-erken ilkbahar aylarında en düşük düzeye inmektedir. Buradaki olası etkinin güneş ışığından çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir (25). İkincisi sirkadiyen ritimdir ve sabahın erken saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeylerine ulaşmasından sorumludur. Bu mekanizmadan pineal glanddan salgılanan melatonin hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır. Üçüncüsü ise pulzatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır (5). Pulzatil salınımın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak galanin ve nitrik oksit (NO) gibi noradrenerjik uyarıların rolü olabileceği speküle edilmiştir (26). GnRH'nın bu üç mekanizmadan etkilenmeyen düşük düzeylerde bazal salınımı da mevcut olup, bu bazal GnRH, LH'dan çok FSH salınımını etkilemektedir. Erkeklerde GnRH salınımını kontrol eden majör hormon T olup, negatif feed-back etkisini hem hipotalamik hem de hipofizer düzeylerde göstermektedir. T'nun negatif feed-back etkisi direkt veya metabolitleri olan DHT ve östradiol yoluyla olmaktadır. T ve metabolitlerinin negatif feed-back etki bölgeleri literatürde çok çelişkili olmakla birlikte, son çalışmalar T ve DHT'nun esas olarak hipotalamik düzeyde etkili olduğunu ve GnRH'nın salınım sıklığını (frekansını) inhibe ettiğini, östrojenlerin ise daha çok hipofizer düzeyde LH ve FSH'nın salınım amplitüdünü azalttığını göstermektedir (27).

GnRH'nın Etki Mekanizması:

GnRH hipofiz düzeyindeki etkilerini spesifik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerin steroidojenik faktör (SF-1) olduğu saptanmıştır (28). HHG aksın gelişimi ve matürasyonu için SF-1, Pit-1, ve Pro-Pit-1 gibi transkripsiyon faktörlerine gereksinim vardır. Son zamanlarda ikinci bir GnRH reseptör geni tanımlanmış, ancak rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (29). Hipofiz düzeyinde GnRH-reseptör etkileşiminden sonra hormon-reseptör kompleksi oluşur, bu etkileşim sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) açığa çıkarak intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyum mobilizasyonuna

ve ekstrasellüler kalsiyumun hücre içerisine girişinde artışa yol açar. Daha sonra DAG ve kalsiyum, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek, protein fosforilasyonuna ve kalsiyum kanallarının aktivasyonuna yol açmaktadır. İntrasellüler kalsiyum artışı egzozitoz yoluyla hızlı bir şekilde gonadotropin serbestleşmesine yol açar ve daha sonra hormon-reseptör kompleksi lizozomda parçalanarak fonksiyonsuz hale gelir. GnRH pulzatil bir şekilde verildiğinde kendi reseptörlerini hızla artırarak etki eder, infüzyon kesildiğinde ise hemen reseptör sayısını azaltabilmektedir. Buna GnRH'nın otonegatif etkisi denilmektedir. Kontinü GnRH infüzyonu yapıldığında ise, başlangıçta reseptör sayısı artmakta, devamında ise desensitizasyon oluşmaktadır. GnRH reseptörünün bu özelliğinden dolayı, GnRH agonistleri klinikte medikal kastrasyon amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Ancak desensitizasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (1).

Gonadotropinler

Glikoprotein yapısında hormonlar olan LH ve FSH, ön hipofizden salgılanmakta ve gonadların gelişimini, matürasyonunu ve fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve hCG gibi alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid zincir içermektedirler. Bu glikoprotein yapısındaki hormonların tümünün alfa alt ünitleri benzerdir, ancak beta alt ünitleri yapısal benzerlik göstermesine rağmen fonksiyonları tamamen farklıdır. Bütün alt ünitleri kodlayan genler farklıdır (30). FSH-beta alt ünitesinin geni 11. kromozomun üzerinde, LH-beta alt ünitesinin geni ise, 19. kromozomun üzerinde bulunmaktadır. LH ve hCG-beta alt ünitleri oldukça benzer yapıda olup aynı reseptör üzerinden etkilerini göstermektedirler. LH ve FSH farklı terminal glikolizasyonlara sahip olduklarından dolayı, yarılanma ömürleri de farklıdır. LH, N-asetil glikozamin sülfat bakımından zengin olduğundan spesifik karaciğer reseptörleri ile etkileşime girerek kısa sürede sirkülasyondan uzaklaştırılır.

Aksine FSH predominant olarak siyalizedir ve karaciğerin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir. Bunun sonucunda LH'nın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 dakika, FSH'ninki ise 2 saat olmaktadır (31). Bu nedenle, her iki gonadotropin de GnRH'nın pulzatil uyarısı ile eşzamanlı olarak salgılanırlar, ancak LH oldukça pulzatil, FSH ise daha az pulzatil ritim göstermektedir (32).

Gonadotropinlerin Sekresyonu:

Adenohipofizde LH ve FSH salgılandıktan sonra farklı sekresyon granülleri içerisinde depolanır ve GnRH stimülasyonu ile hızlı bir şekilde serbestleşirler. Bununla birlikte, bu moleküllerin belli bir miktarı sekresyon granüllerinde depolanmayıp, direk olarak sistemik dolaşıma salınır. FSH'da bu ikinci yol daha belirgindir. Her iki gonadotropinin farklı granüllerde depolanması ve farklı reseptörlere sahip olmaları yanında, FSH'nın daha çok düşük frekanslı GnRH'ya yanıt vermesi ve aynı zamanda kısmen de olsa aktivin molekülünün kontrolünde olması, bu iki gonadotropinin farklı pulzatilitede salınımlarını açıklamaktadır (33). LH ve FSH gebeliğin 10. haftasında hipofizde, 12. haftasında ise periferik kanda ölçülebilmektedir. Fetal ve infantil dönemde FSH, LH'dan daha fazla salgılanır ve yaşamın bu evrelerinde FSH/LH oranı kızlarda erkeklerden daha yüksektir. T, fetal testisten gebeliğin 10. haftasından itibaren maternal hCG ve fetal LH'nın etkisi ile salgılanmaya başlar. LH-beta alt üniti geninde mutasyon sonucu biyolojik inaktivasyon olan fütüslerde normal seksüel matürasyon olması, maternal hCG'nin ne kadar önemli role sahip olduğunu göstermektedir (34). Ayrıca androjen reseptörü mutasyonlarında testiküler feminizasyonun ortaya çıkması da, bu görüşü desteklemektedir (35).Gün içerisinde serum FSH ve LH düzeylerinde dalgalanmalar olmaktadır, bu dalgalanma oranları LH için %50-70 iken, FSH için %5-10 oranında kalmaktadır. Bu nedenle serum hormon düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğinde, FSH için tek kan örneği yeterli iken, LH için sabah 20'şer dakika arayla alınan üç kan örneğinin karıştırılarak ölçüm yapılması daha uygundur. Prepubertal dönemde HHG aksın dinamik olmayıp sessiz kalması, hipotalamusun steroidlere aşırı duyarlı olması sonucu GnRH salınımının aşırı azalmasının yanı sıra, santral sinir sistemi ve leptinin de rolleri olduğu sanılmaktadır (4).

Gonadotropinlerin Etki Mekanizması

FSH ve LH etkilerini spesifik reseptörleri aracılığıyla oluştururlar. Her iki gonadotropinin reseptör genleri 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Gonadotropinlerin reseptörlerine bağlanması ile G protein aktivasyonu, cAMP artışı ve protein kinaz aktivasyonu oluşur. Ancak, asıl etkilerini intrasellüler cAMP artışı yoluyla gerçekleştirirler. Son çalışmalarda FSH ve LH'nın hedef hücrelerde kalsiyumun hücre içeri-

sine girişini artırdıklarının saptanmasına rağmen, bu mekanizmanın fizyolojik önemi kesin olarak bilinmemektedir (36).

İnhibin-aktivin-follistatin sistemi

İnhibinin nonsteroid selektif bir FSH inhibitörü olduğu 6 dekad öncesinden bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan yoğun çalışmalarla inhibin dışında aktivin ve follistatin gibi benzer yapıya sahip moleküllerin de HHG aksın regülasyonunda rol oynadığı saptanmıştır. İnhibin, aktivin, follistatin, transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) yapısal olarak birbirlerine çok benzeyen aynı glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. İnhibinin alfa ve beta olmak üzere dört prekürsörü vardır ve bu prekürsörlerin değişik kombinasyonlarından inhibin A, inhibin B ve aktivin oluşmaktadır. Asıl etkili olan molekül inhibin B'dir. Bazı çalışmalarda inhibinin yalnızca puberte öncesi dönemde bazal FSH salınımını inhibe ettiği ileri sürülmesine rağmen (37,38), daha sonraki çalışmalar bu molekülün erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir (39,40). Bir çalışmada inhibin etkisinin nötralize edilmesi ile LH'nın GnRH'ya yanıtının arttığı gösterilmiştir (41). Bu bulgu klinikte serum FSH düzeyi yüksek, T düzeyi normal olan infertil hastalara uygulanan GnRH'ya LH yanıtının artmasına benzerlik göstermektedir. Buna rağmen inhibinin LH üzerindeki negatif etkisi spekülatif kalmıştır. İnhibin, erkeklerde esas olarak Sertoli hücrelerinden salınmasına rağmen, Leydig ve germ hücreleri, hipofiz ve beyin hücrelerinden de salındığını gösteren çalışmalar vardır.

Bu nedenle inhibinin intragonadal steroidogenez ve spermatogenezde rolü olabileceği speküle edilmiştir (42). İnhibin Sertoli hücresinden FSH uyarısı ile salındığından, Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Aktivin, Sertoli hücresi ve hipofizden salınıp FSH sekresyonunu stimüle eden bir moleküldür ve etkisi GnRH'dan bağımsız olup, GnRH reseptör antagonistleri ile inhibe edilememektedir. GnRH'dan farklı olarak pulzatil salınımdan çok bazal salınımı uyarmaktadır (43).

Follistatin, gonadlardan ve hipofizden salınarak, yüksek etkili aktivin bağlayan bir protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle follistatin, aktivin-bağlayıcı protein olarak adlandırılmıştır. Böylece follistatin indirek olarak FSH salınımını inhibe etmektedir (44). İleride bu her üç molekülün rekombinant formlarının üretilmesi infertilite alanında çığır açacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

- Weinbauer GF, Nieschlag E: The role of testosterone in spermatogenesis. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1998, pp 143-168.
- Schlatt S, Weinbauer GF, Nieschlag E: Inhibin-like and gonadotropin-like immunoreactivity in pituitary cells of male monkeys. *Cell Tissue Res* 1991; 265: 203-209.
- Veldhuis JD: Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In Lipshultz, Howards SS (eds): *Infertility in the male*. Missouri, Mosby 1997, Third edition, pp 23-58.
- Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Andrology*, Berlin, Springer, 2000, Second edition, pp 23-61.
- Schlegel PN, Hardy M: Male reproductive physiology. In Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, Saunders, 2002, Eighth edition, Vol.2, pp 1437-1474.
- El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod*. 1998 Jan;58(1):116-23.
- Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoreexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha-hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Reprod*. 1998 Feb;58(2):520-5.
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4905-7.
- Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals? *Steroids*. 1999 Sep;64(9):598-604.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998 Mar 26;392(6674):398-401.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999 Nov;140(11):4939-47.
- Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, Yang Y, Muller G, Kratzsch J. A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm Res*. 1999;51 Suppl 3:55-63.
- Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walters S, Postel-Vinay MC, Blakemore AI, Ross RJ. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2336-41.
- Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides*. 2000 Mar;21(3):387-92.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down-regulation of leptin receptor messenger ribonucleic acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol*. 2000 Dec; 167(3): 479-86.
- Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn*. 1999 May; 215(1):26-44.
- Fernald RD, White RB. Gonadotropin-releasing hormone genes: phylogeny, structure, and functions. *Front Neuroendocrinol*. 1999 Jul;20(3):224-40.
- Sherwood NM, Lovejoy DA, Coe IR. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocr Rev*. 1993 Apr; 14(2):241-54.
- McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999 Jun; 20(3):279-307.
- Bergland RM, Page RB: Can the pituitary secrete directly to the brain? (Affirmative anatomical evidence). *Endocrinology* 1978;102:1325-1338.
- Kalra SP, Crowley WR: Norepinephrine-like effects of neuropeptide-Y on LH release in the rat. *Life Sci*. 1984;35:1173-1176.
- Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P: Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 1987;120:1083-1088.
- Vale W, Rivier C, Brown M: Regulatory peptides of the hypothalamus. *Annu Rev Physiol* 1977;39:473-527.
- Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES: Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology* 1993;132:2262-2270.
- Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):932-7.
- Lopez FJ, Merchenthaler IJ, Moretto M, Negro-Vilar A. Modulating mechanisms of neuroendocrine cell activity: the LHRH pulse generator. *Cell Mol Neurobiol*. 1998 Feb;18(1):125-46.
- Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res*. 1998;49(3-4):163-8.
- Ngan ES, Cheng PK, Leung PC, Chow BK. Steroidogenic factor-1 interacts with a gonadotrope-specific element within the first exon of the human gonadotropin-releasing hormone receptor gene to mediate gonadotrope-specific expression. *Endocrinology*. 1999 Jun;140(6):2452-62.
- Millar R, Conklin D, Lofton-Day C, Hutchinson E, Troskie B, Illing N, Sealton SC, Haggood J. A novel human GnRH receptor homolog gene: abundant and wide tissue distribution of the antisense transcript. *J Endocrinol*. 1999 Jul; 162(1): 11-26.
- Gharib SD, Leung PC, Carroll RS, Chin WW. Androgens positively regulate follicle-stimulating hormone beta-subunit mRNA levels in rat pituitary cells. *Mol Endocrinol*. 1990 Nov;4(11):1620-6.
- Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E. Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Nov; 33(5): 573-84.
- Moyle WR, Campbell RK, Rao SN, Ayad NG, Bernard MP, Han Y, Wang Y. Model of human chorionic gonadotropin and lutropin receptor interaction that explains signal transduction of the glycoprotein hormones. *J Biol Chem*. 1995 Aug 25;270(34):20020-31.
- Kaiser UB. Molecular mechanisms of the regulation of gonadotropin gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cells*. 1998 Dec 31;8(6):647-56.
- Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 May 25;151(1-2):89-94.
- Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Activating and inactivating mutations in LH receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 Oct 25;145(1-2):137-42.
- Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):739-73.
- Culler MD, Negro-Vilar A: Passive immunoneutralization of endogenous inhibin: sex-related differences in the role of inhibin during development. *Mol Cell Endocrinol* 1988;58:263-273.
- Robertson DM, Prisk M, McMaster JW, Irby DC, Findlay JK, de Kretser DM: Serum FSH-suppressing activity of human recombinant inhibin A in male and female rats. *J Reprod Fertil* 1991;91:321-328.
- Medhamurthy R, Abeyawardene SA, Culler MD, Negro-Vilar A, Plant TM: Immunoneutralization of circulating inhibin in the hypophysiotropically clamped male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results in a selective hypersecretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 1990;126:2116-2124.
- Medhamurthy R, Culler MD, Gay VL, Negro-Vilar A, Plant TM: Evidence that inhibin plays a major role in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the fully adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1991; 129:389-395.
- Rivier C, Cajander S, Vaughan J, Hsueh AJ, Vale W: Age-dependent changes in physiological action, content, and immunostaining of inhibin in male rats. *Endocrinology* 1988;123:120-126.

42. Corrigan AZ, Bilezikjian LM, Carroll RS, Bald LN, Schmelzer CH, Fendly BM, Mason AJ, Chin WW, Schwall RH, Vale W: Evidence for an autocrine role of activin B within rat anterior pituitary cultures. *Endocrinology* 1991;128: 1682-1684.
43. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R : Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Genes Dev* 1994; 8:414-427.
44. Ying SY: Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988;9:267-293.