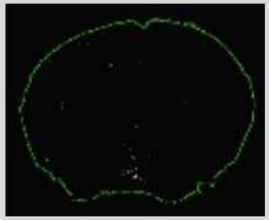
Neuropeptidek szerepe a szexuális funkciók és az utódgondozás szabályozásában

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH)

Gene (gene symbol)	Chromosomal localization	Gene expression	Precursor	Active peptide(s)
GnRH family				
Gonadotropin-releasing hormone gene (GnRH1)	8p21.2		Prepro-GnRH1	GnRH (LHRH, gonadoliberin)

Adalberto Merighi (ed.), *Neuropeptides: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 789, DOI 10.1007/978-1-61779-310-3_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2011

Figure 10.10
Two neighboring gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the monkey hypothalamus appear to have numerous bridges. (From Hoffman et al., 1992.)

Fleur L Strand: *Neuropeptides* - Regulators of Physiological Processes (MIT Press, 1999)

- dekapeptid (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2)
- GnRH sejtek:
  - egyszerű morfológia; ovális-fuziform alak
  - szóma átmérő: 10 – 20 μm
  - 1 axon, egyszerű dendritek, nincs dendritfa
  - a dendritek kezdetben sima felszínűek, majd pubertáskorban „betüskésednek"
  - egyes neuronok komplexebbek, axodendritikus, axoszomatikus szinapszisok egymással (más források szerint csak dendro-dendritikus) → szinkronizált működés
  - dendritek szoros kapcsolatban agyi kapillárisok alaphártyájával → gonadalis szteroidok átjutása → GnRH-felszabadulás szabályozása
  - peptidek: GnRH, de $ACTH_{17-39}$ és β-endorfin is ARC-ben és POA-ban → ópiátok regulációs szerepe

GnRH neuronok lokalizációja

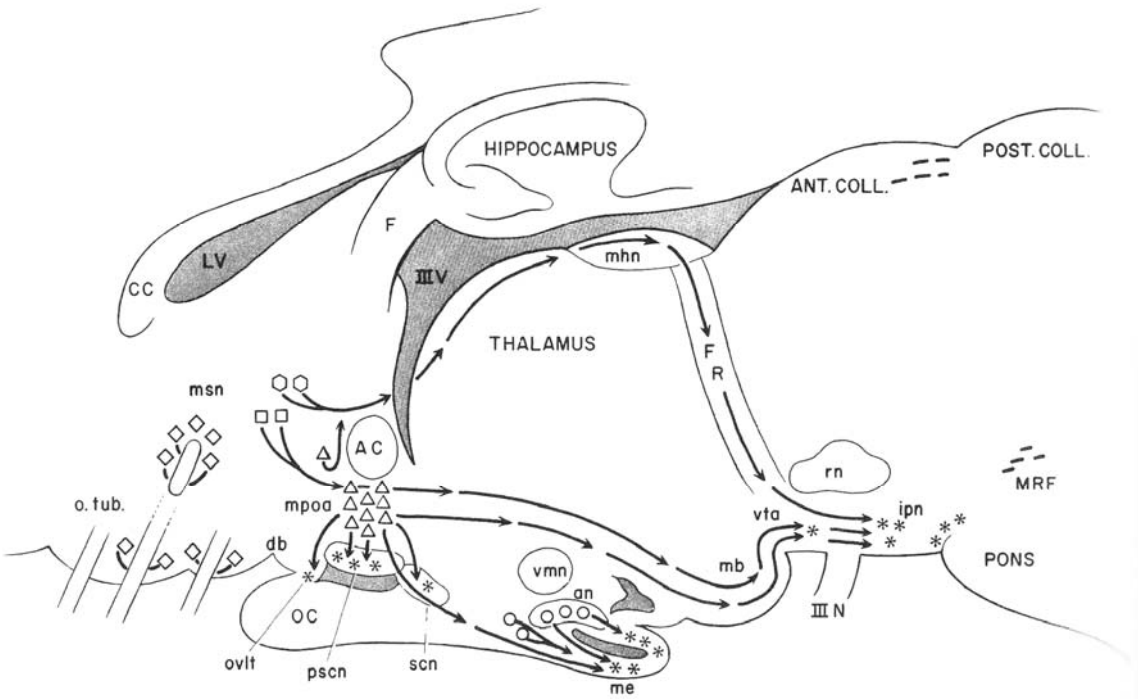


Figure 10.9
Midsagittal plane of the guinea pig brain from the level of the septum rostrally to the pons posteriorly. Different groups of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) cells are indicated by the geometric symbols, fiber pathways are indicated by arrows, and terminal fields are indicated by asterisks. The subchiasmatic pathway is not indicated. It is not known whether any GnRH cells have more than one projection. AC, anterior commissure; an, arcuate nucleus; ANT. COLL., anterior colliculus; CC, corpus callosum; db, diagonal band of Broca; F, fornix; FR, fasciculus retroflexus; ipn, interpeduncular nucleus; LV, lateral mb, mammillary body, medial division; me, median eminence; mhn, medial habenula; mpoa, medial preoptic area; MRF, medial reticular formation; msn, medial septum; OC, optic chiasm; o.tub., olfactory tubercle; ovlt, organum vasculosum of the lamina terminalis; POST. COLL., posterior colliculus; pscn, preoptic suprachiasmatic nucleus; rn, red nucleus; vmn, ventromedial nucleus; vta, ventral tegmental area; IIIV, third ventricle; III N, oculomotor nerve. (From Silverman, 1988.)

- sejtek laza hálózata
- **<u>főemlős</u>**: mediobazális hipotalamusz + ARC
- **<u>rágcsálók</u>**:
  - ✓ hálózat a szepto-preoptiko-infundibuláris vonalon (telencefalikus-diencefalikus kontinuum)
  - ✓ egér: 800 - 1000 neuron
- **fontos kapcsolat a szaglással** → GnRH szómák számos szagló struktúrában
  i. bulbus olfactorius
  ii. anterior olfactory nucleus
  iii. limbikus rendszer szaglással kapcsolatos részei

Fleur L Strand: *Neuropeptides* - Regulators of Physiological Processes (MIT Press, 1999)

GnRH-gonadotrop tengely fejlődése

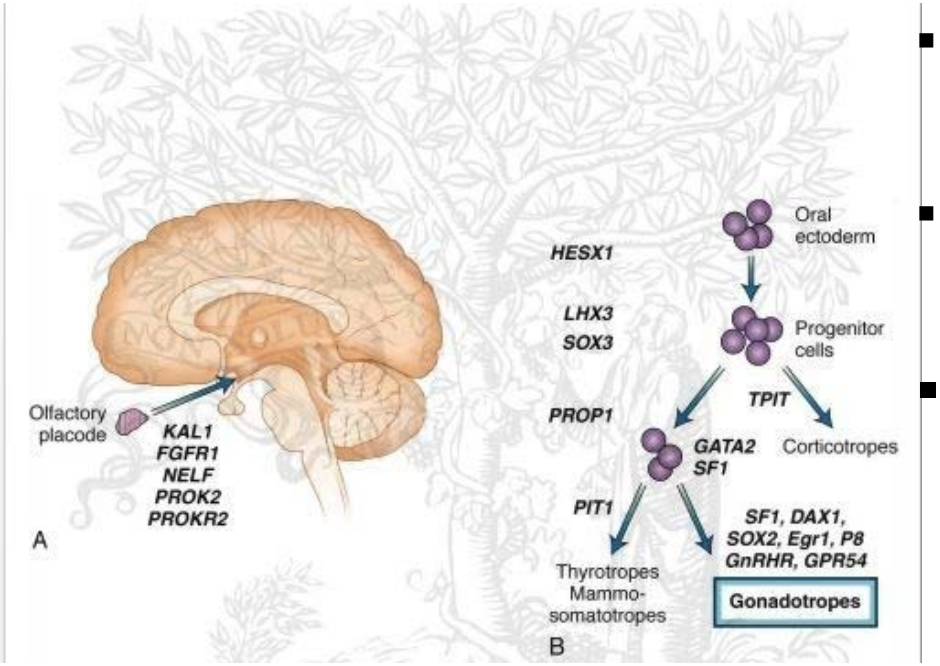


Figure 22-15 • Development of the hypothalamic-gonadotrope axis in humans. **A**, Migration of GnRH neurons from the olfactory placode to the fetal hypothalamus is facilitated by proteins such as anosmin-1 (*KAL1*), FGFR1, NELF, PROK2 and PROKR2. Defects in these factors have been reported in association with Kallmann syndrome (hypogonadotropic hypogonadism and anosmia). **B**, Differentiation of the anterior pituitary gland. The gradient of factors such as GATA2/SF1 and TPIT may provide a "switch" for gonadotrope differentiation. Variations in several transcription factors are associated with multiple pituitary hormone deficiency in humans (HESX1, LHX3, SOX3, PROP1). Mutations affecting isolated gonadotrope factors have not yet been described, except as part of complex phenotypes associated with mutations in SF1, DAX1, and SOX2. Defects in the GnRH receptor and GPR54 have also been reported in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism.

Williams Textbook of Endocrinology
Chapter: Disorders of Sex Development
Page: 799

- GnRH sejtek a 6-8 hetes embrió „primitív orr" régiójából vándorolnak fel a hypothalamusba
- feltétel: a megfelelő migrációs útvonal, a bulbus- és tractus olfactorius kialakulása
- **Kallmann–szindróma**:
  - ✓ az embrionális fejlődés első heteiben a szaglórendszer kialakulása zavart → a tractus- és bulbus olfactorius hiányzik → **anosmia**
  - ✓ GnRH sejtek nem tudnak a helyükre vándorolni → **pubertás előtt kialakuló centrális hypogonadismus**
  - ✓ genetika: KAL1 gén deléciója az X kromoszóma rövid karjának közeléből

Kallmann–szindróma tünetei és kezelése

- **fiúkban eunuchismus:**
  - magasnövés széles csípő és keskenyebb váll
  - fejletlenebb izomzat
  - vékonyabb, selymes bőr
  - dús hajzat
  - csökevényes penis
  - kis herék
  - magas hang
  - pubertas tarda
  - infertilitas

lányokban:

- ❖ infertilitás ritka
- ❖ pubertas tarda
- ❖ amenorrhoea sterilitas

mindkét nemben:

- ➢ szagérzet teljes vagy részleges hiánya
- ➢ GnRH hiány mértéke változó, melyet a klinikai kép is tükröz

Kezelés:

- ❑ pulzusos GnRH beadás az ideális (60-90 percenként) → hordozható pumpa
- ❑ „pellet" beültetése 4-8 havonta, a hasbőr alá
- ❑ **fiúk:**
  - ✓ testoszteron tapaszok → másodlagos nemi jellegek fejlődése, de fertilitás nem lesz
  - ✓ hCG kezelés: LH analóg, a here Leydig-sejtjeinek tesztoszteron termelését fokozza; tesztoszteron kezelés mellett, a here nagyobbítására
- ❑ **lányok:**
  - ✓ naponta ethinyloestradiol, emelkedő adagban → emlőnövekedés, nemi- és hónaljszőrzet növekedése
  - ✓ 2-2,5 év után második fázis: menstruációs ciklus felépítése gesztagén (pl. medroxyprogesterone) hozzáadásával

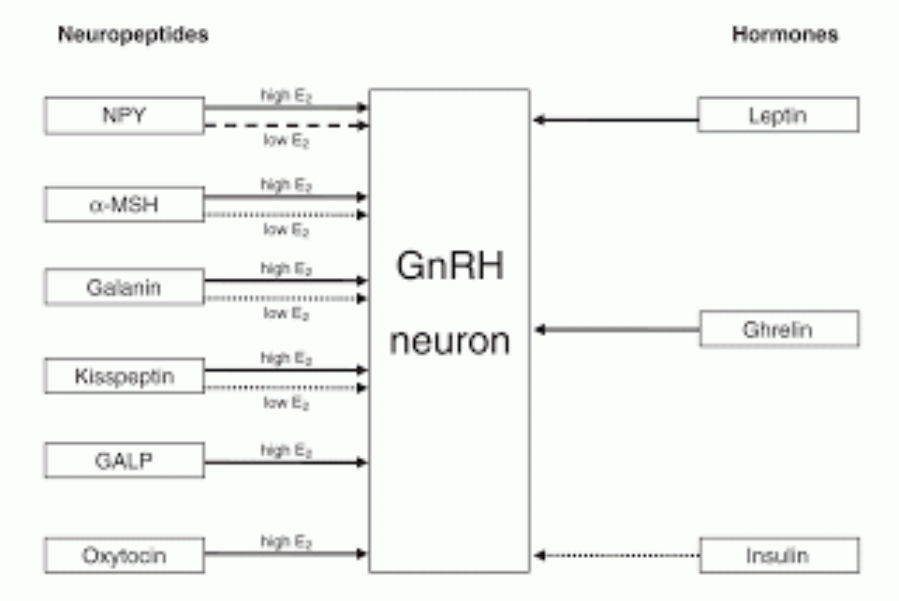
GnRH sejtek kapcsolatai

Kimenetek:

- eminentia mediana főképp,
  de néhány rost a neurohipofízisben végződik
- számos extrahipotalamikus terminális
  - epitalamusz (tobozmirigyhez)
  - stria terminalison keresztül:
    - amigdalához
    - mamilláris magvakhoz
    - ventrális tegmentális area-hoz (VTA)

Bemenetek: viszonylag kevés

- katekolaminerg (A, NA)
- 5-HTerg
- GABAerg
- glutamáterg
- peptidek:
  - ✓ RFamid peptidek (kisspeptin és RFRP-3)
  - ✓ gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH)
  - ✓ ARC orexigén/anorexigén peptidjei
    (NPY/AgRP; alfa-MSH/CART)
  - ✓ laterális hipotalamusz orexigén peptidjei (orexin és MCH)
  - ✓ SCN felőli peptiderg bemenet (VIP)
  - ✓ CRH
  - ✓ neurotenzin
  - ✓ substance P, neurokinin B
  - ✓ ACTH
  - ✓ béta-endorfin

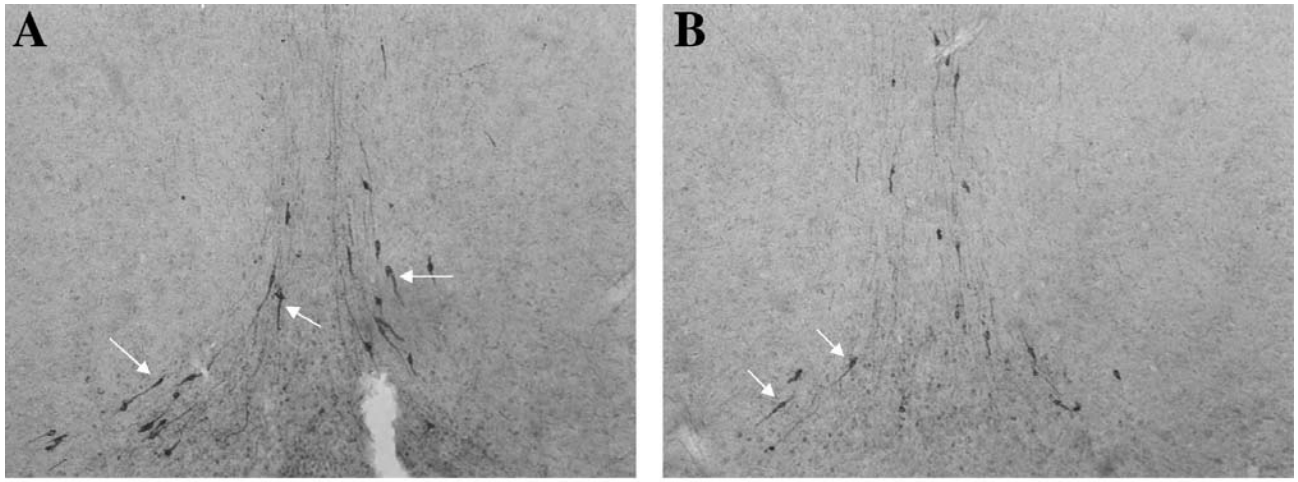


http://michaelscally.blogspot.hu/2013/07/interaction-between-reproductive-axis_13.html

GnRH neuronok működésének szinkronitása

dendritikus peptid-felszabadulás szerepe

- kb. 1000 neuron termel GnRH-t a preoptikus/septalis területen, szétszórtan
- legtöbb axon az eminentia mediana-ban végződik, GnRH szekréció a portalis keringésbe
- **de**!: LHRH centrálisan is felszabadul (LHRH koncentráció nagyobb a CSF-ben, mint a portális vérben!), jelentős viselkedési hatás ösztrusz-ban lévő nőstényekben
- hosszú dendritek, bennük sok LDCV
- közvetlen kapcsolat a sejtek között: csak dendro-dendritikus
- a szinkronizációt mutatja, hogy **noha a sejtek szétszórtan lokalizáltak, az LHRH felszabadulás pulzusos**



$CaR^{+/+}$,$PTH^{-/-}$ $CaR^{-/-}$,$PTH^{-/-}$

CaR-null mice have a reduced population of anterior hypothalamic GnRH neurons. Representative sections showing GnRH neurons from the POA of the anterior hypothalamus of the brain of CaR+/+;PTH−/− (A) and CaR−/−;PTH−/− (B) mice stained with GnRH antibody as described in materials and methods. Pooled data from 4 mice in each group showing that CaR−/−;PTH−/− mice had 27 ± 4% fewer GnRH neurons than did CaR+/+;PTH−/− mice. $P < 0.05$.

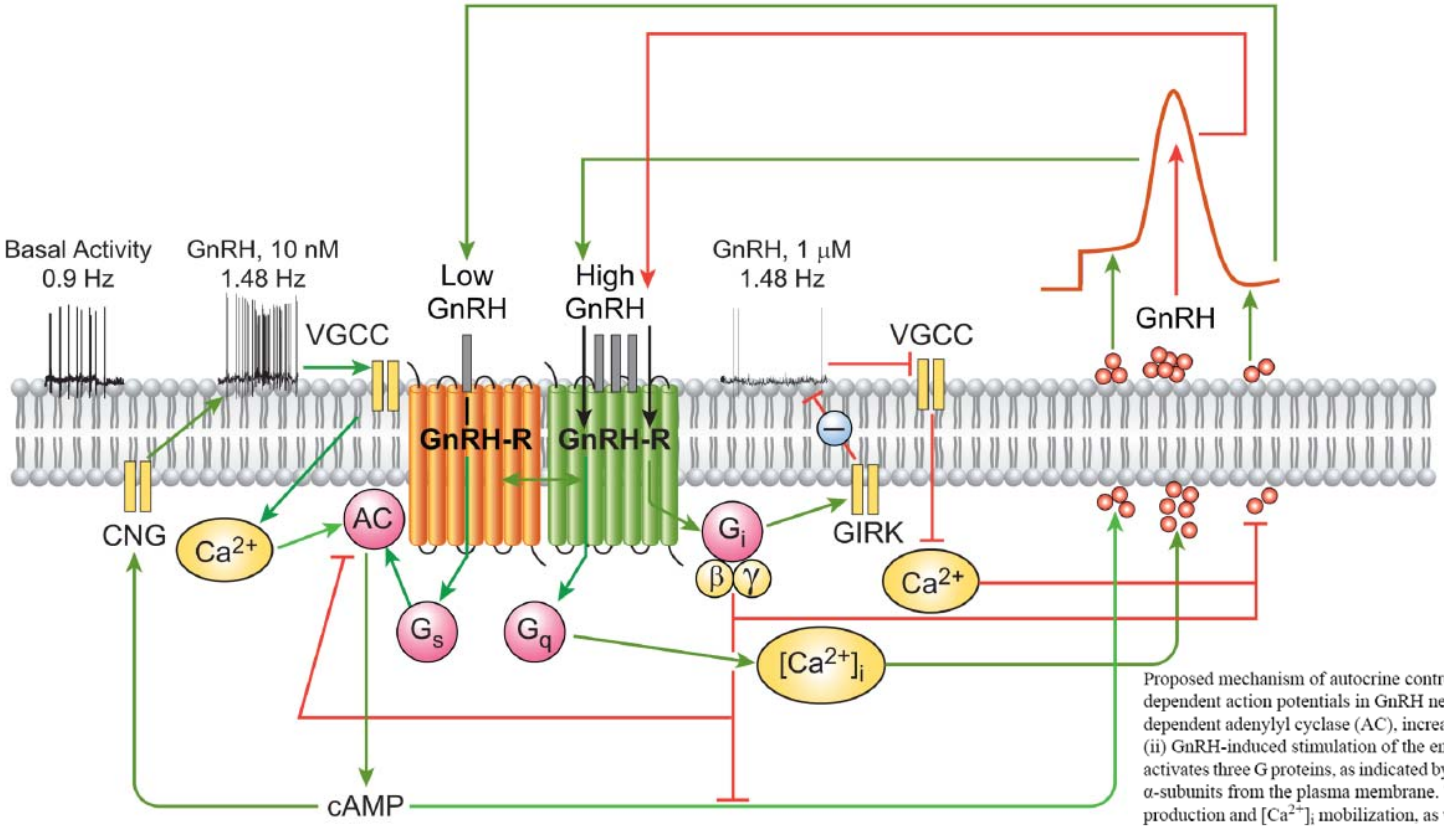
Am J Physiol Endocrinol Metab 292: E523–E532, 2007.

GnRH neuronok pulzusos működése I.

- nőknél a **GnRH neuronok aktivitása hullámzó → 28 napos periódusok**
- a GnRH neuronok aktivitásának hullámzása pubertás előtt nem jelenik meg a hormontermelésben
- hímek: embernél a magzati élet 2.-3. hónapjában tesztoszteron csúcs → GnRH aktivitás havi ciklusa eltörlődik
- ultradián ritmus: 60-90 perces periódusidejű pulzusok
- pulzusos FSH/LH felszabadulás → célsejtek hormonérzékenységének fenntartása

GnRH neuronok pulzusos működése II.

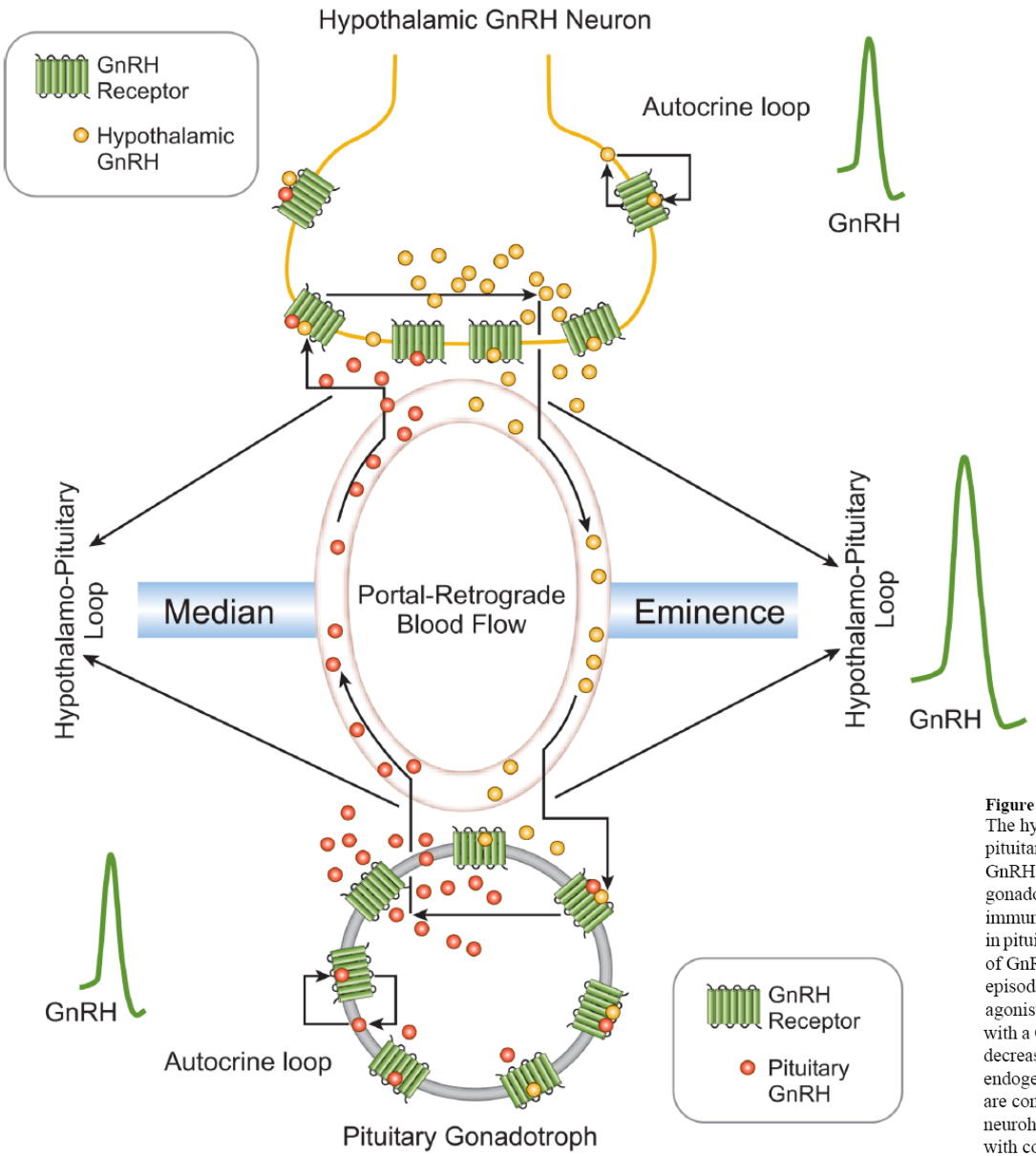
- immortalizált GnRH neuronok is epizodikusan szabadítják fel a GnRH-t → intrinsic faktorok szerepe → autokrin szabályozás
- lokális GnRH koncentrációtól függően G_s vagy G_i fehérje aktiválódik
- már magzati neuronok is mutatják ezt az epizodikus működést



Trends Endocrinol Metab. 2009 October ; 20(8): 402–408.

Proposed mechanism of autocrine control of pulsatile GnRH secretion. (i) Firing of Ca^{2+}-dependent action potentials in GnRH neurons promotes Ca^{2+} influx, activation of Ca^{2+}-dependent adenylyl cyclase (AC), increased cAMP production, and elevated GnRH secretion. (ii) GnRH-induced stimulation of the endogenous GnRH-R expressed in GnRH neurons activates three G proteins, as indicated by the time- and dose-dependent release of their specific α-subunits from the plasma membrane. This is associated with increased inositol phosphate production and $[Ca^{2+}]_i$ mobilization, as well as prominent increases in GnRH peak amplitude. Agonist activation of GnRH-Rs in GnRH neurons regulates AC activity in a biphasic manner, such that cAMP production is stimulated at nanomolar agonist levels and decreased by micromolar concentrations. (iii) Neuronal GnRH-Rs also interact with G_i proteins. The autocrine switch from G_s to G_i at high local GnRH concentrations interrupts the rise in neurosecretion and is followed by a fall to baseline and subsequent reactivation of secretion via the resurgent Ca^{2+}/cAMP signaling pathways. VSCC, voltage-sensitive calcium channels; AC, adenylyl cyclase; CNG, cyclic nucleotide gated channels; GIRK, G protein-activated inwardly rectifying potassium channels. Green and red lines indicate stimulatory and inhibitory actions, respectively.

GnRH neuronok pulzusos működése III.



Trends Endocrinol Metab. 2009 October ; 20(8): 402–408.

- GnRH neuronok a hipotalamuszban, de az adenohipofízisben is
- mindkét helyen GnRH receptor expresszió is
- mindkét helyen autokrin hurok
- a két rendszer a portális keringésen át van kapcsolatban: retrográd véráram is van a hipotalamusz felé

Figure 2.
The hypothalamo-pituitary GnRH system. Rat hypothalamic GnRH neurons and anterior pituitary cells express both GnRH and specific GnRH receptors that mediate the actions of GnRH agonist and antagonist analogs on intracellular signaling, GnRH secretion, and gonadotropin secretion. Identified pituitary gonadotrophs also exhibited positive immunostaining for GnRH and GnRH receptors, and mRNA transcripts for GnRH were found in pituitary cells as well as hypothalamic neurons. Temporal analysis of the pulsatile production of GnRH and LH in perifused pituitary cells revealed that release of GnRH preceded the episodes of LH secretion. Furthermore, perifused pituitary cells exposed to pulsatile GnRH agonist treatment exhibited increased release of both LH and GnRH. In contrast, treatment with a GnRH antagonist abolished spontaneous $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in pituitary gonadotrophs, decreased both basal and agonist-stimulated LH release, and converted the pulsatile pattern of endogenous GnRH release to a monotonic non-pulsatile profile. *In vivo*, the two GnRH systems are connected by the hypothalamo-pituitary portal vessels and potentially by retrograde neurohypophysial blood flow, leading to synchronous pulsatile or episodic discharges of GnRH with consequent increases in LH release.

GnRH neuronok pulzusos működése IV.

- **ösztrogén: pozitív és negatív visszajelzést is közvetíthet**
- ösztrogén receptorok expressziója a GnRH neuronokon
- **ERα**:
  - bizonytalan expresszió
  - **gátló hatás** (Gi-mediált GIRK csatorna aktiváció)
- **ERβ:**
  - biztos expresszió
  - **serkentő hatás** (fokozott tüzelés, cAMP emelkedik, GnRH ürül stb.)

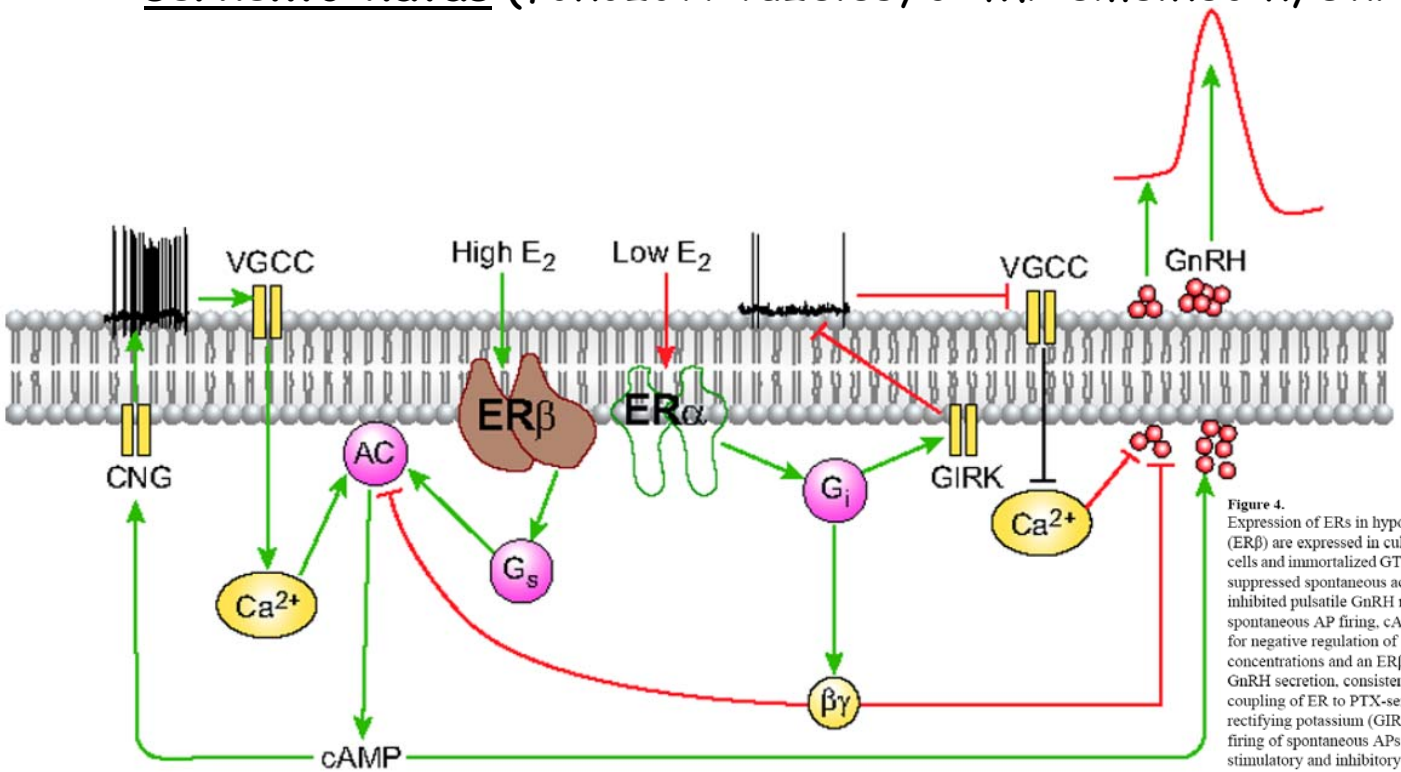
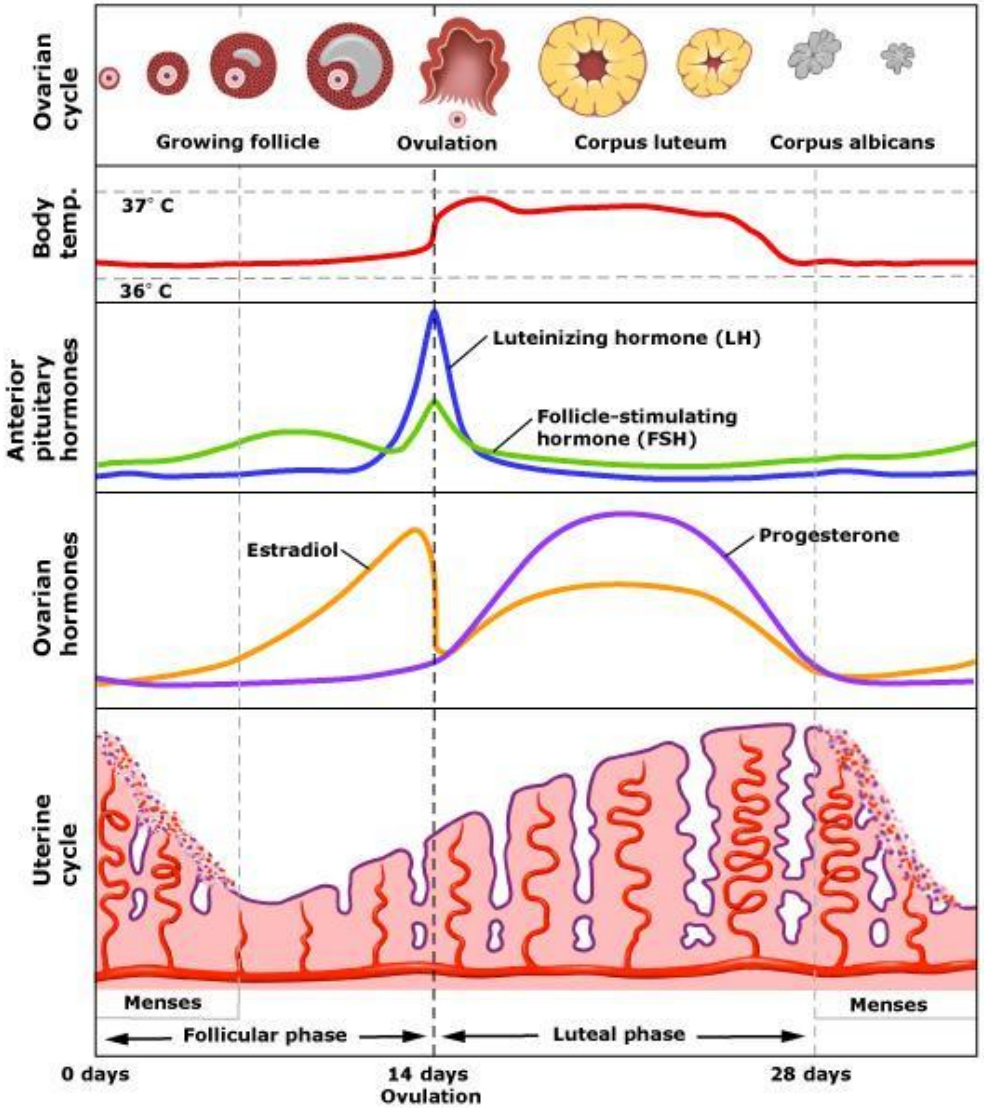


Figure 4.
Expression of ERs in hypothalamic GnRH neurons. Estrogen receptor alpha (ERα) and beta (ERβ) are expressed in cultured hypothalamic GnRH neurons. (i) In cultured hypothalamic cells and immortalized GT1–7 neurons, low (picomolar) E_2 concentrations and an ERα agonist suppressed spontaneous action potential (AP) firing, decreased cAMP production, and inhibited pulsatile GnRH release. The marked inhibitory effects of G_i-coupled ERα on spontaneous AP firing, cAMP production, and pulsatile GnRH secretion, indicate its capacity for negative regulation of GnRH neuronal function. (ii) In contrast, higher (nanomolar) E_2 concentrations and an ERβ agonist increased the rate of AP firing, cAMP production, and GnRH secretion, consistent with positive regulation of GnRH secretion. In accord with the coupling of ER to PTX-sensitive $G_{i/o}$ proteins, E_2 also activates G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels, decreasing membrane excitability and slowing the firing of spontaneous APs in hypothalamic GnRH neurons. Green and red lines indicate stimulatory and inhibitory actions, respectively.

Trends Endocrinol Metab. 2009 October ; 20(8): 402–408.

Ovuláció és LH surge



- GnRH neuronok kulcsszerepűek
- **probléma**: az ösztrogén negatív és pozitív visszacsatolással befolyásolja a GnRH felszabadulást
- **De hogyan**? A GnRH neuronokon nincsenek (vagy legalábbis kérdéses, hogy vannak-e) ösztrogén-alfa receptorok (ERα)

✓ **megoldás: kisspeptin**

Kisspeptin

- gén: KISS1
- gén felfedezése: tumor szupresszív hatás malignus melanománál
- peptid: kisspeptin (Kp)
  - RF-amide neuropeptid család
  - prekurzor peptid: 145 as
  - bioaktív peptidek:
    - Kp54 (metastin)
    - degradációs termékek, de teljesen aktívak: Kp16; Kp14; Kp13; Kp10
  - receptor: KISS1R (GPR54; AXOR12; hOT7T175; HH8)

Hogyan jött egyáltalán szóba a Kp a szexuális funkciók szabályozásában?

KISS1R loss of function mutációja (L148S mutáció, amely a második IC hurkot érinti a receptornál, ez lép kölcsönhatásba a G fehérjével) **hipoganodtróp hipoganadizmust** okoz (2003)

⇩

a hipotalamusz-hipofízis-gonád tengely fő stimulátora a Kp

Kisspeptin neuronok populációi

- fajok közti különbségek, szexuális dimorfizmus
- a Kp expresszió jelentősen nő a pubertással
- alapvetően minden fajban két populáció van
- **nucleus arcuatus**
  - ez minden eddig vizsgált emlősben megvan
  - Kp-n kívül dinorfint és neurokinin B-t is expresszálnak
  - szexuális dimorfizmus jellemző juhokban (kosokban fele annyi Kp neuron, mint anyajuhokban)
  - GnRH tartalmú axonokkal szinaptizálnak az eminentia mediana-ban: ösztogén/tesztoszteron gátolja a Kp neuronokat és így negatívan visszacsatol a GnRH felszabadulásra
- **AVPV (anteroventral periventricular nucleus)**
  - rágcsálókban jellemző
  - nőstényekben itt sokkal több KP-pozitív neuron van, mint hímekben
  - neonatális tesztoszteron expozíció: aromatizáció ösztogénné, amely „defeminizálja" az AVPV régiót
  - ösztrogén serkenti a Kp neuronokat → GnRH felszabadulás (pozitív visszacsatolás)
  - tesztoszteron gátolja a Kp neuronokat → GnRH felszabadulás csökken (negatív visszacsatolás)
  - POA (preoptic area): ez felel meg az AVPV populációnak bárányban és főemlősökben

KISS1R szignalizáció

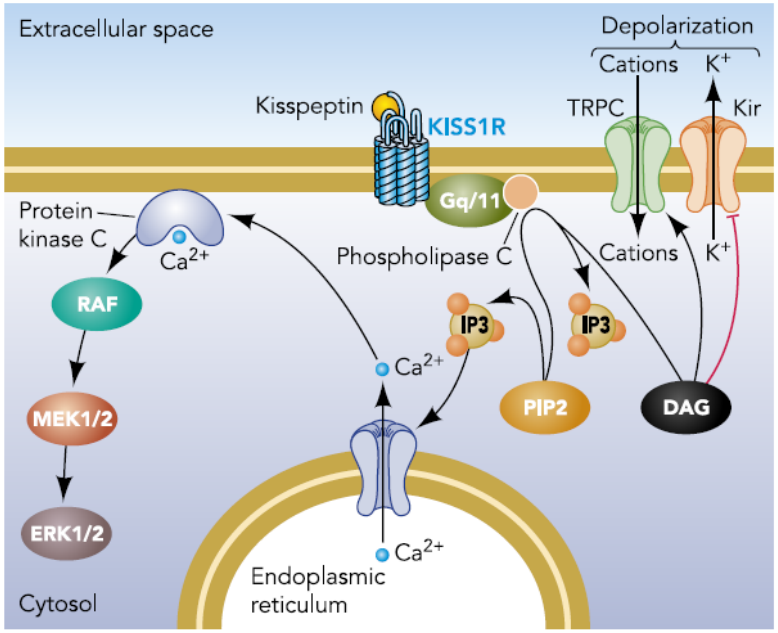


FIGURE 3. **Cellular action of kisspeptins on GnRH neurons** Kisspeptin binding to its receptor, GPR54/KISS1R, activates the G-protein $G_{q/11}$ and phospholipase C to cleave 4,5-bisphosphate (PIP2) into inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG). IP3 causes intracellular Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum, which activates protein kinase C and a kinase phosphorylation cascade (RAF, MEK1/2, ERK1/2). GnRH depolarization is caused by activation of a nonselective cation channel (TRPC) and inhibition of an inwardly rectifying potassium channel (Kir) by DAG.

Physiology 25:207-217, 2010.

KISS1R folyamatos stimulációja Kp-vel: a válasz (LH/FSH felszabadulás) csökken

⇩

ERK1/2 aktiváció →β-arrestin aktiváció→GPCR homológ deszenzitizáció és internalizáció

(β-arrestin kihelyeződik a membránba, aztán KISS1R-el közös vezikulában internalizálódik)

Ez lehet a mechanizmus arra is, hogy a Kp a KISS1R-en keresztül hosszan tartó depolarizációt vált ki (mindig „friss", nem-deszenzitizált receptorok vannak a membránban)

A receptornak van csekély konstitutív aktivitása is (kb. 5% a válasz a KP stimulációval kiváltotthoz képest)

A Kp neuronok mediálják az ösztrogén pozitív/negatív visszacsatolását a GnRH felszabadulásra

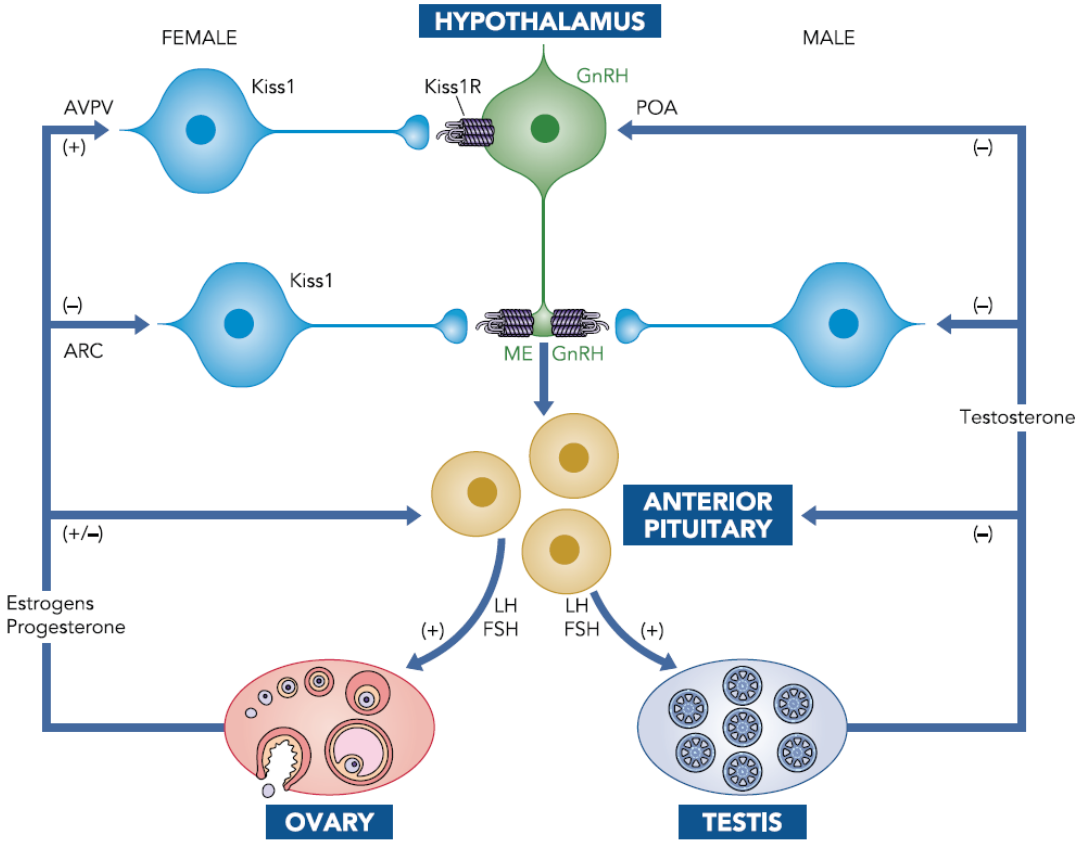
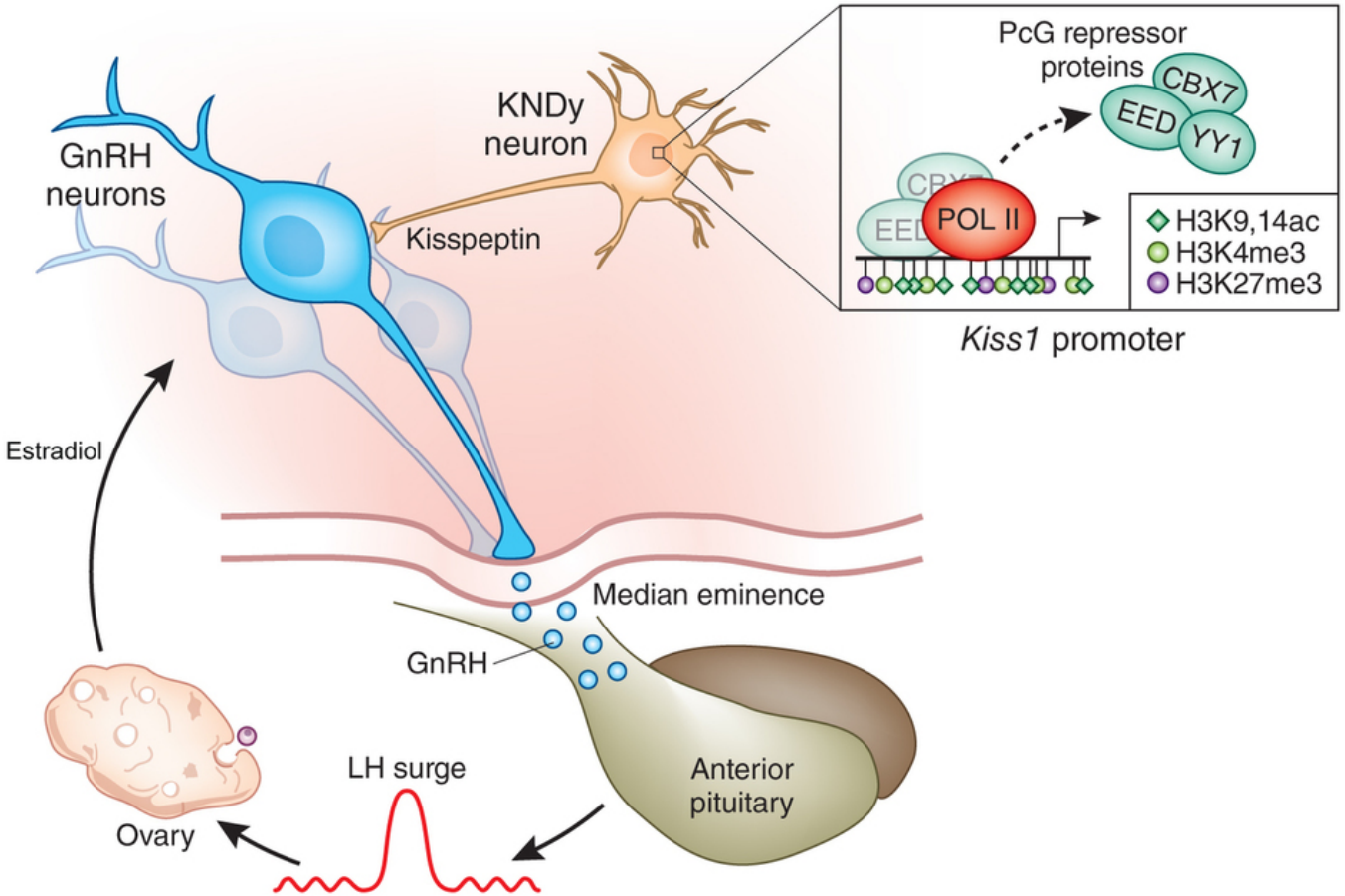


FIGURE 1. **The mammalian hypothalamic pituitary gonadal axis**
At puberty, pulsatile secretion of gonadotrophic releasing hormone (GnRH) stimulates the anterior pituitary to release the gonadotrophic hormones, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH). These act on the gonads to promote gamete formation and the production of gonadal steroid hormones, which form feedback loops to regulate GnRH, LH, and FSH release. Kisspeptin (Kiss1) neurons act as a principal relay for steroid feedback on GnRH secretion. In females, high levels of estrogens and progesterone stimulate kisspeptin neurons of the AVPV to induce the preovulatory surge of GnRH/LH, whereas they inhibit KISS1 expression in the arcuate nucleus (ARC). In the male, GnRH and gonadotrophic hormone release are negatively regulated by circulating testosterone, partly through the activity of kisspeptin neurons of the ARC. POA, preoptic area; AVPV, anteroventral periventricular nucleus; ME, median eminence

Physiology 25:207-217, 2010.

Kisspeptin nélkül nincs pubertás



Puberty onset requires finely tuned temporal control of GnRH release from neurons in the preoptic area and hypothalamus to the median eminence, inducing the release of luteinizing hormone (LH) from the anterior pituitary to stimulate the gonads. In females, a surge of LH release is required to induce ovulation, and subsequent estradiol production feeds back to the hypothalamus to close the axis. Kisspeptin from KNDy neurons stimulates the GnRH neurons. Expression of the *Kiss1* gene, however, is repressed by PcG proteins (EED, CBX7, YY1). Permissive changes to the histones surrounding the *Kiss1* promoter release the transcriptionally repressive proteins and allow transcription by RNA polymerase II (Pol II) to proceed, initiating puberty.

Nature Neuroscience 16, 251–253 (2013)

A KP neuronok egyaránt „piszkálják” egymást és a GnRH neuronokat is

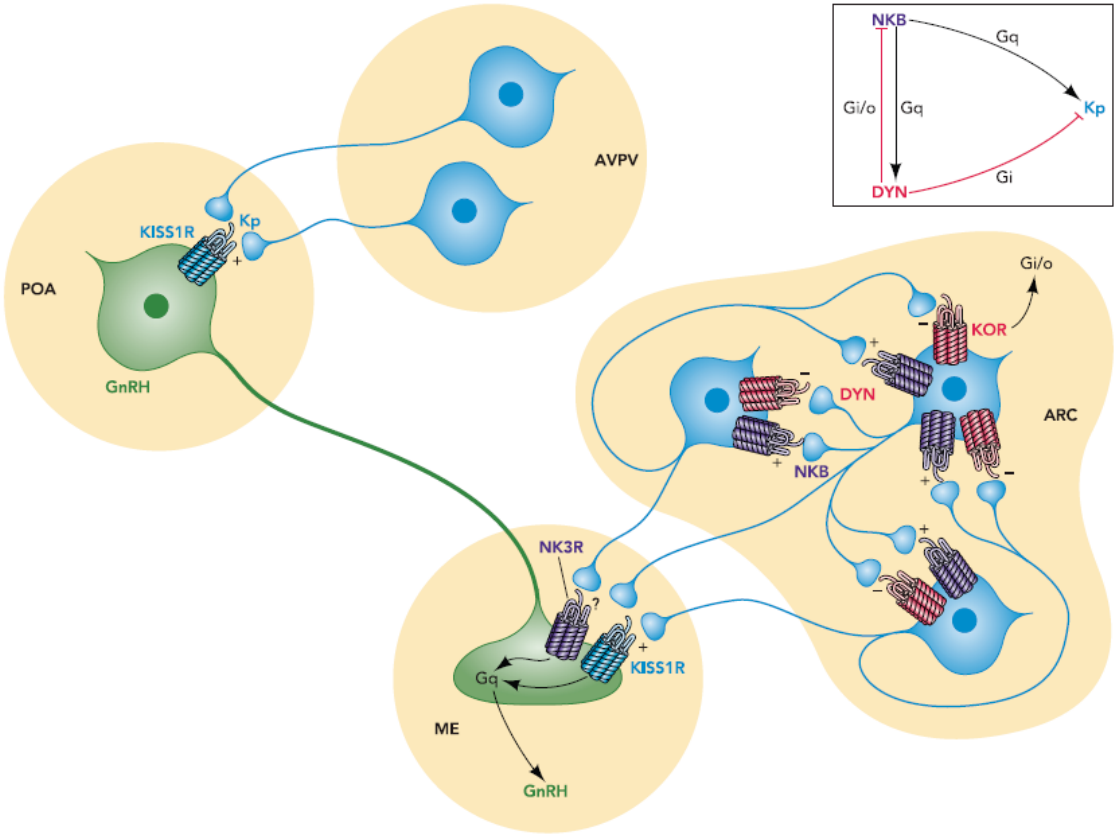


FIGURE 4. **Interaction of kisspeptin neurons with GnRH neurons in rodents**
Kisspeptin neurons are found mainly in the anteroventral periventricular (AVPV) and arcuate (ARC) regions of the rodent hypothalamus. Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) neurons are located in the preoptic area (POA) and send fibers to the median eminence (ME). Kisspeptin neurons in the AVPV are sexually dimorphic with greater numbers in females and are thought to regulate the preovulatory GnRH/LH surge. Kisspeptin neurons in the ARC co-express neurokinin B (NKB) and dynorphin (DYN). The kisspeptin receptor (GPR54/KISS1R) and the neurokinin B receptor (NK3R) are both expressed at GnRH nerve terminals. The kisspeptin neurons from the ARC form close appositions with GnRH terminals in the inner zone of the median eminence and also project to each other. NK3R and GPR54/KISS1R are coupled to $G_{q/11}$ whereas the DYN receptor (KOR) is coupled to a $G_{i/o}$. *Inset*: dynorphin and neurokinin B signaling between kisspeptin neurons may be involved in synchronizing kisspeptin release to generate GnRH pulsatility. +, Stimulatory activities; −, inhibitory activities. NKB and DYN receptors signal through different G-proteins, which may allow differential regulation of kisspeptin release.

Physiology 25:207-217, 2010.

Az időzítés kérdése: mikor legyen ovuláció cirkadián szempontból?

- nőstény rágcsálók:
  - az „LH surge" közvetlenül azelőtt legyen, hogy az állat viselkedésileg aktiválódik (tehát a sötét szakasz kezdetekor)
  - ez a viselkedési aktiváció az ún. ösztrusz viselkedés: a nőstény fogékony a hím közeledésére, készen áll az aktusra

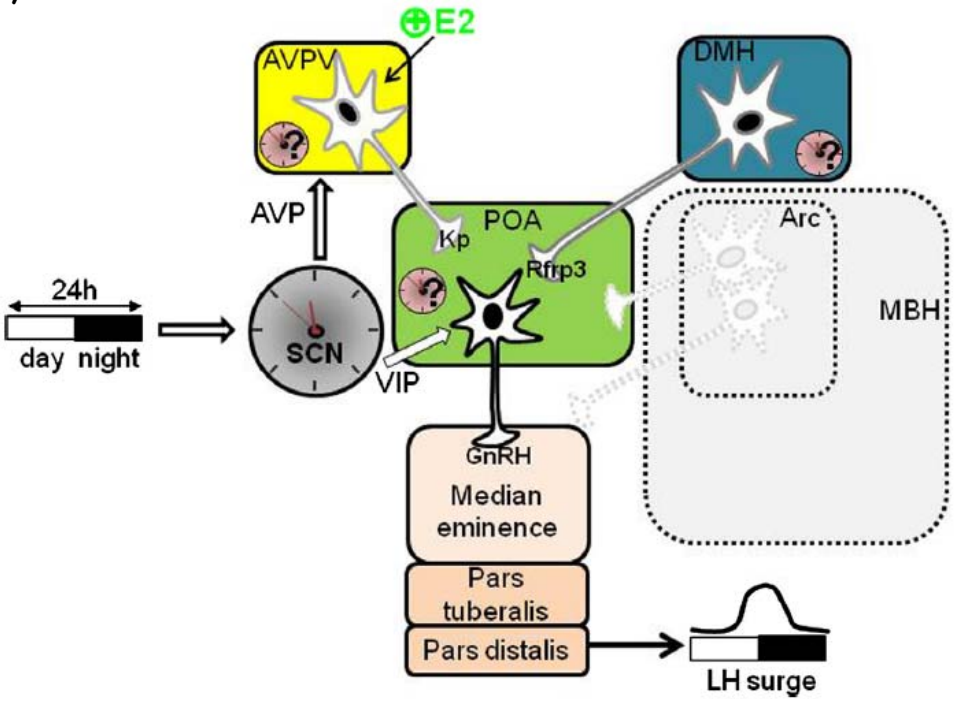


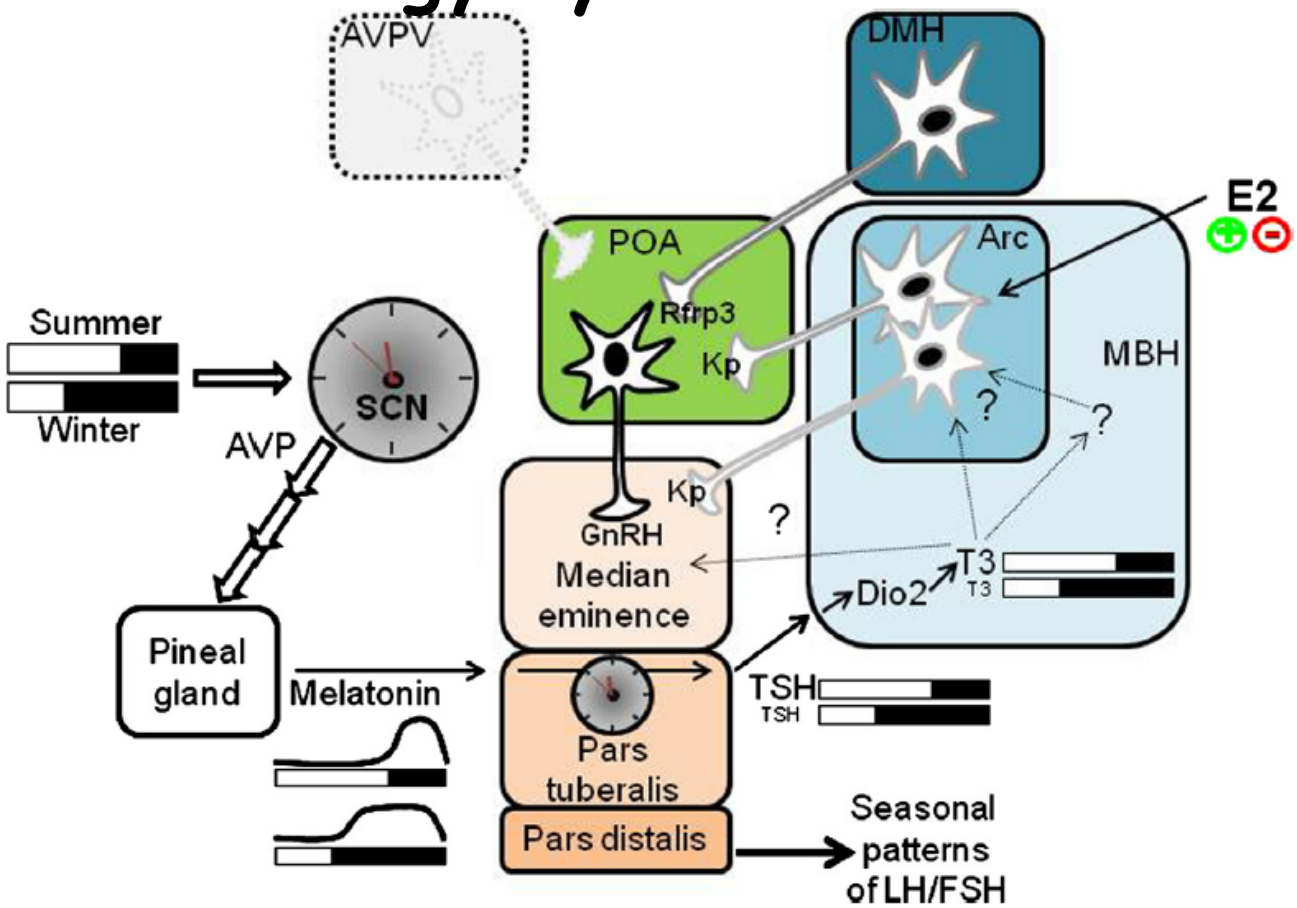
Fig. 2. Schematic summary of the circadian control of the pre-ovulatory GnRH surge in rodents. The circadian clock located within the hypothalamic SCN receives photic information and temporally coordinates the release of VIP directly onto GnRH neurons and that of AVP onto Kp neurons located in the AVPV. Upon combined stimulation by AVP from the SCN and E2 the latter release Kp onto GnRH neurons to trigger the pre-ovulatory surge of GnRH/LH. Concomitantly, the inhibitory effect exerted by RFRP3 released by *Rfrp*-expressing neurons of the DMH relaxes, which facilitates Kp stimulation. Note that Kp cells within the MBH do not seem to play a major role and are therefore indicated in light gray and broken lines. Question marks for Kp cells of the AVPV, GnRH neurons of the POA and RFRP cells of the DMH indicate that the existence and functional role of circadian clocks in these structures awaits clarification. See text for additional explanations. Abbreviations: AVP, arginine vasopressin; AVPV, anteroventral periventricular nucleus; DMH, dorsomedail hypothalamus; E2, estradiol; GnRH, gonadotropin releasing hormone; Kp, kisspeptin; LH, luteinizing hormone; MBH, mediobasal hypothalamus; POA, preoptic area; RFRP3, RFamide related peptide 3; SCN, suprachiasmatic nucleus; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

Mol Cell Endocrinol. 2014;382(1):387-99.

Az időzítés kérdése évszak szintjén: téli vagy nyári szex?

- juh: ellés késő nyár-kora tél között (rövidnappalos ellők)
- hörcsög: ellés tavasszal és nyáron (hosszúnappalos ellők)
- melatonin szerepe:
  - éjjel szekretálódik, így a szekréció hossza az évszaktól függ
  - a szekréciót direkt módon kontrollálja a nucleus suprachiasmaticus (SCN)
  - a fotoperiódus hosszát közvetíti tehát a melatonin, amely befolyásolja az ARC Kp neuronjait
- az ARC Kp neuronjainak közvetítésével változik a szex-szteroid miliő → ami aztán felelős az AVPV-ben a fotoperiodikus változásokért

Az időzítés kérdése évszak szintjén: téli vagy nyári szex?



Mol Cell Endocrinol. 2014 Jan 25;382(1):387-99.

- ARC nem expresszál nagy affinitású MT1 melatonin receptort, a pars tuberalis viszont igen
- pars tuberalis thyrotrop sejtjei több TSH-t termelnek hosszú nappalok estén
- TSH receptorok a tanicitákon (harmadik agykamra alja), ezek fokozzák a Dio2 gén (**Type II iodothyronine deiodinase**) expresszióját → T3 expresszió a mediobazális hipotalamuszban

Nesfatin-1 és reprodukció

- nesfatin-1 expresszió a hipotalamuszban az ivaréréssel párhuzamosan nő és a 20-35 napok között maximális patkányban
- icv nesfatin-1 beadás 2X-re növeli az LH szintjét a szérumban nőstény patkányokban
- rövid távú éheztetés után a nesfatin-1 beadás után 15 percen belül (!) 9X-re (!) nőtt az LH szint
- pubertás alatt gátolva a nesfatin-1 rendszert a hipotalmuszban:
  - külső nemi jellegek megjelenése késik (pl. vagina nyitás)
  - csökken a petefészek nagysága
  - szérum LH szint csökken

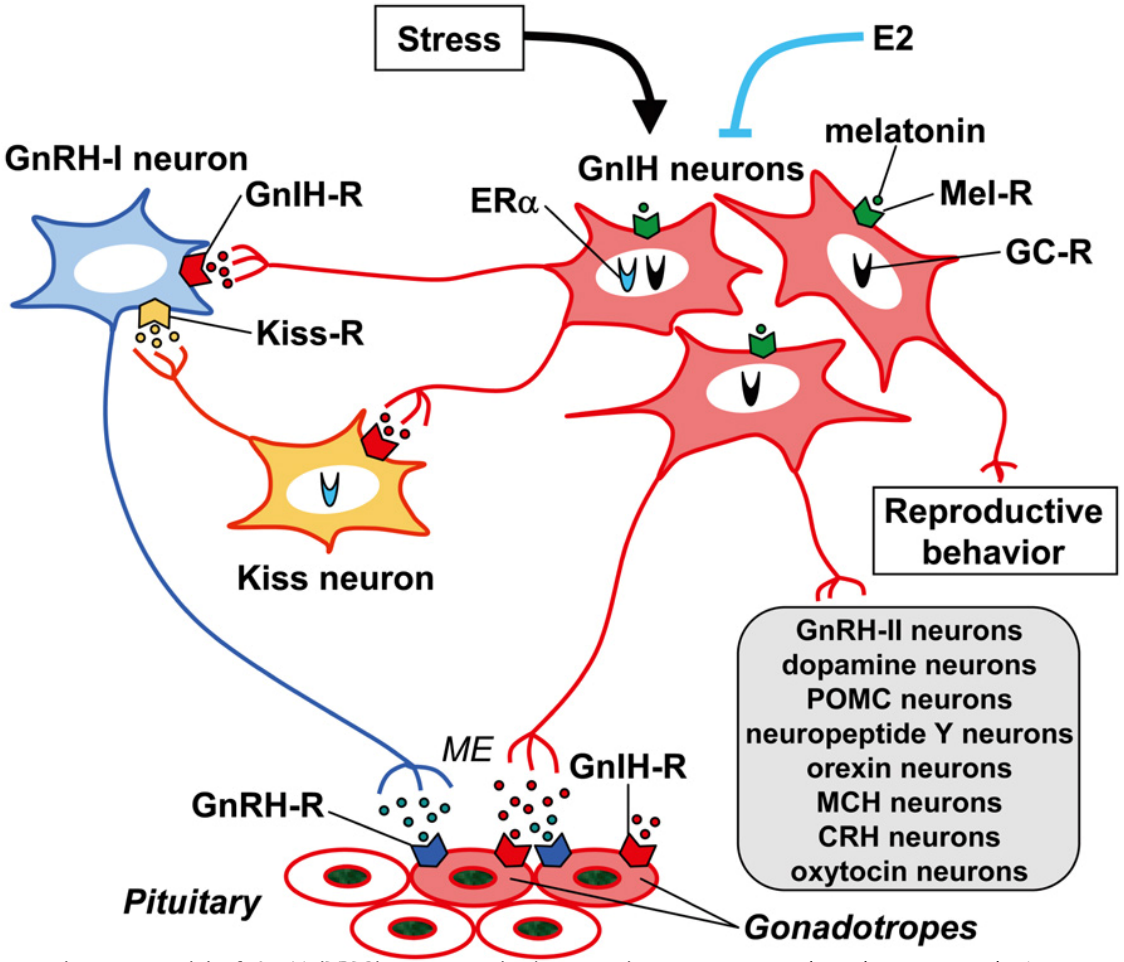
Prolactin-releasing peptid (PrRP) és reprodukció

- PrRP centrális beadása növeli a szérum LH és FSH szinteket hím patkányokban
- LH (és PRL) „surge" asszociált a fokozott PrRP felszabadulással
- noha a peptid nevét arról kapta, hogy prolaktint (PRL) szabadít fel, hatása ellentmondásos
  - ✓ a TRH potens PRL-felszabadító, de a PrRP hatása ennél kisebb
  - ✓ hatása azonban nemfüggő és korrelál az ösztrusz ciklussal
  - ⊖ nem a hipofízis szintjén szabadítja fel a PRL-t, nem hat a hipofízis PRL sejtjeire (nincsenek PrRP-pozitív rostok az eminentia mediana külső rétegében)
  - ⊖ nincsen fokozott PrRP mRNS expresszió szoptatás alatt

Amylin

- kalcitonin gén rokon peptidcsalád
- legnagyobb mértékben a hasnyálmirigyben termelődik, együtt szabadul fel a B-sejtekből az inzulinnal
- a szérum amylin fő funkciója: táplálékfelvétel gátlása, jóllakottság közvetítése
- nősény patkányokban expresszálódik POA-ban amely központi szerepű az anyai viselkedésben
- az expresszió minimális mértékű terhesség alatt, de drasztikusan megnő az utódgondozás idején (post-partum)
- az amylin mRNS expresszió magas szintű volt mindaddig, amíg a kicsinyek jelen voltak
- az amylin mRNS expresszió akkor is megemelkedett, ha utódokkal nem rendelkező szűz, de szenzitizált nőstényeket vizsgáltak, amelyek mellé kölyköket raktak és így anyai viselkedést váltottak ki
- az amylin neuronok c-fos aktivációjára nem volt hatással a petefészek irtása, a hatás tehát szexuális szteroidoktól független

Gonadotropin-inhibitory hormon (GnIH)



- emlős analóg: RFamide-related peptide-3 (RFRP3)
- GnIH szómák a dorzomediális hipotalamuszban, projekció a POA GnRH neuronjaira
- GnIH beadás → LH-felszabadulás azonnal csökken
- direkt posztszinaptikus gátló hatás GnRH neuronokon *in vitro* (kálium-csatornák nyitása)
- csak kevés GnIH rost fut a portalis rendszerhez → valószínűleg nincs direkt hatása az adenohipofízisben a gonadotrop hormonok felszabadulására
- **SCN bemenet a GnIH sejteken: LH csúcs idején az SCN gátol → GnRH csúcs bekövetkezhet**

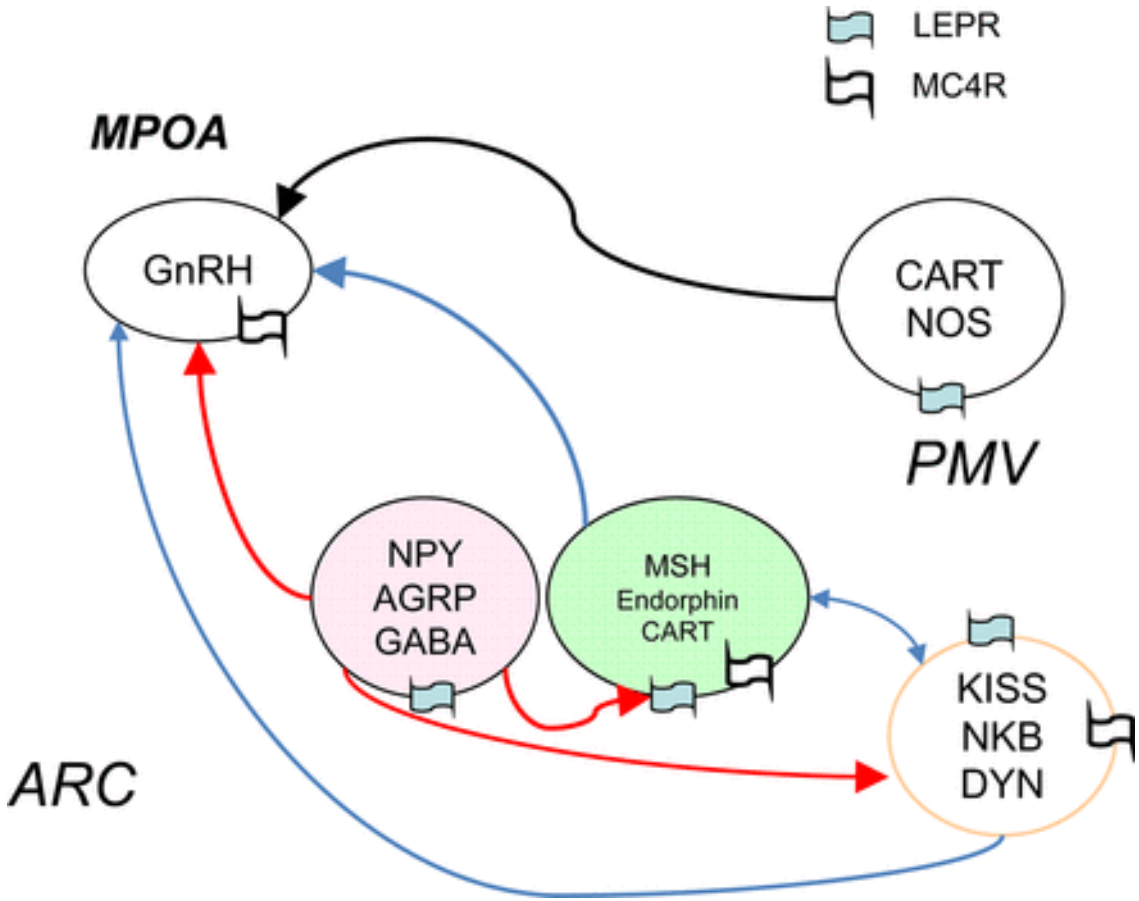
Schematic model of GnIH (RFRP) action in the brain and pituitary. GnIH (RFRP) neurons in the brain project their axons to GnRH-I neurons as well as to the median eminence (ME). GnIH receptor (GnIH-R; GPR147) is expressed on GnRH-I neurons as well as gonadotropes. GnIH may thus inhibit gonadotropin synthesis and release by inhibiting the activity of GnRH-I neurons as well as directly inhibiting the pituitary gonadotrope. GnIH (RFRP) neurons may also regulate GnRH-I neurons by regulating the activity of kisspeptin (Kiss) neurons that project to GnRH-I neurons. There are also reports showing that GnIH (RFRP) neurons project their axons to GnRH-II, dopamine, pro-opiomelanocortin (POMC), neuropeptide Y, orexin, melanin-concentrating hormone (MCH), corticotrophin-releasing hormone (CRH) and oxytocin neurons in the brain. GnIH (RFRP) inhibits reproductive behaviors of birds and mammals by possibly acting within the brain. The expression of GnIH (RFRP) is regulated by melatonin, stress, and estradiol-17β (E2). Expressions of melatonin receptor (Mel-R), glucocorticoid receptor (GC-R), or estrogen receptor α (ERα) in GnIH (RFRP) neurons were shown in several species. These mechanisms of action of GnIH (RFRP) on gonadotropin secretion or regulatory mechanism of GnIH (RFRP) expression may vary between species, sexes, and developmental stages.

Front. Endocrinol., 28 November 2012 | doi: 10.3389/fendo.2012.00148

Reproduktív működések és metabolikus státusz I.

- alul- és túltáplálás egyaránt megzavarja a reproduktív funkciókat
- inkább nőkben jelentős: GnRH felszabadulás gátolt → aciklicitás, anovuláció, menstruáció elmaradása
- **Mi közvetítheti a GnRH neuronok gátlását illetve mi hiányzik az aktivációjukhoz?**
  - **leptin szerepe**:
    - patkány: 20.-40. nap között dinamikusan nő a leptin szintje a fejlődés során → 40. apon „vaginal opening", aztán első ösztrusz ciklus
    - ob/ob egérnél nincs pubertás és terméketlen
    - főemlősöknél azonban nincs emelkedés a leptin szintjében a pubertás előtt
    - negatív energiaegyensúly: nincs zsírszövet → nincs leptin
    - leptin stimulálhatja a GnRH felszabadulást közvetetten: kisspeptin sejteken és a premamilláris mag glutamáterg sejtjein keresztül
    - éhező állatban a normál dózisú leptin pótlása csak részben rakja rendbe az LH szintet (és a GnRH-t)
    - hatalmas leptin-dózis kell a nagyobb mértékű LH-normalizációhoz
  - **kisspeptin szerepe**
    - szoptatás és éheztetés: Kiss1 mRNS szint csökken az ARC-ban és az AVPV-ben
    - leptin serkentheti a kisspeptin sejteket, de ellentmondásosak az adatok → leptin pótlás nem rakja rendbe a kisspeptin expressziót

Reproduktív működések és metabolikus státusz II.



A network of leptin-sensitive neurons modulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. AGRP/neuropeptide Y (NPY) neurons of the ARC send inhibitory signals (red arrows) to proopiomelanocortin, KNDy neurons, and GnRH neurons. Presence of LEPR and melanocortin receptor 4 (MC4R) expression is represented on the neurons. MPOA, medial preoptic area; CART, cocaine amphetamine-related transcript; NOS, nitric oxide synthase; PMV, ventral premamillary nucleus; KISS, kisspeptin; NKB, neurokinin B; DYN, dynorphin.

American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism (2013)Vol. 305no. E1512-E1520

Reproduktív működések és metabolikus státusz III. Galanin-like peptide (GALP) és reprodukció I.

- GALP-tartalmú rostok szoros kapcsolatban a GnRH sejtekkel; eminentia mediana belső részében is
- **GALP fokozza a GnRH szekréciót a portális keringésbe**
- icv GALP injekció hímekbe (épbe és kasztráltba is):
  - hím szexuális viselkedés fokozódik
  - könnyebben ejakulál (kasztrált nem)
  - állandóan nyalogatja a genitáliáit
  - fokozódik az LH szekréció
  - 1-es típusú diabetes-es patkányokban (kezeletlen) a szexuális viselkedési defekt és az alacsony LH szint normalizálódik
  - **a pubertás időpontját is befolyásolja a metabolikus státusz, ennek időzítésében vehet részt a GALP**
  - alultáplált patkány (de csak hím!) → nincs pubertás ➔ icv GALP injeckció rendberakja az evését és az ivarérését is
  - GALP fokozza a kiss1 gén expresszióját az ARC-ben ➔ alapvető szerepű a pubertás elindításában
  - némi ellentmondás: GALP KO egerek termékenyek (talán kompenzációs folyamatok a fejlődés során, mint pl. az NPY KO egereknél)
  - **alarin**: GALP gén splice variánsa, hasonlós szerepű lehet, mint a GALP

A GALP gén expresszióját a leptin, az inzulin és a vércukorszint is befolyásolja ➔ a GALP közvetítheti a metabolikus állapot hatását a szexuális magatartásra

Reproduktív működések és metabolikus státusz IV. Galanin-like peptide (GALP) és reprodukció II.

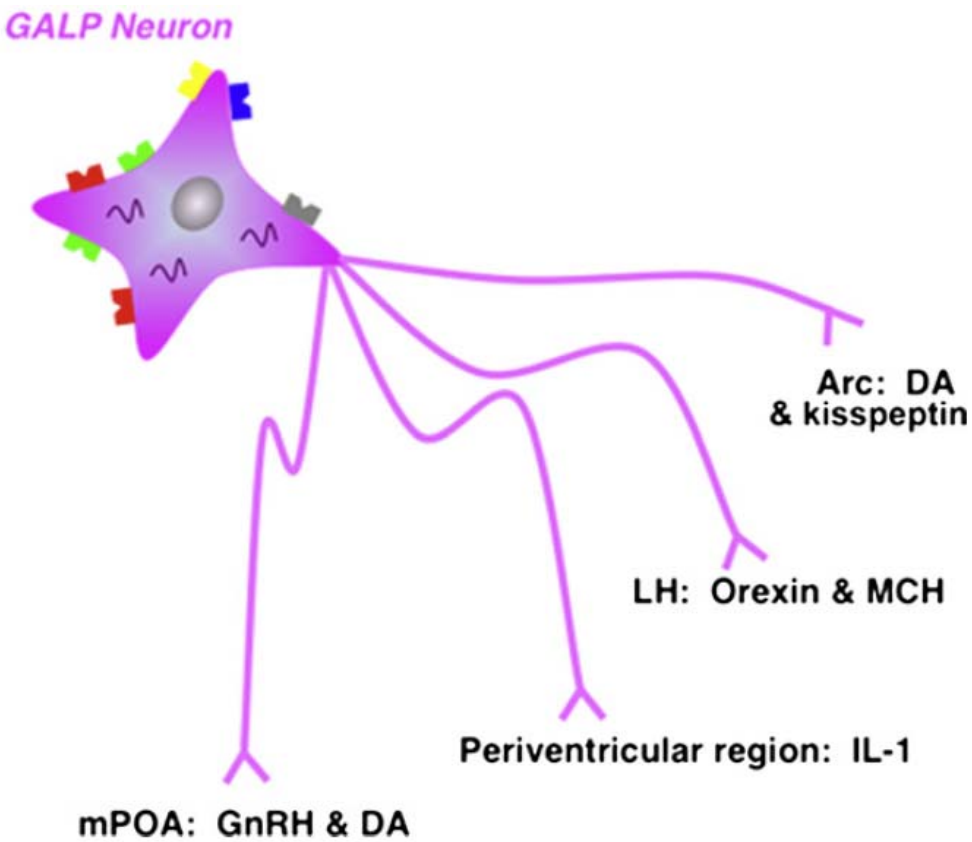


Fig. 4. GALP innervates other diencephalic systems that regulate reproduction and energy homeostasis. A schematic diagram that illustrates the targets of hypothalamic GALP neurons and the targets' phenotypes.

Frontiers in Neuroendocrinology 32 (2011) 1–9

- dopaminerg sejtek az anteroventral-periventricular nucleus-ban (AVPV; incertohipotalamusz) olyan egyéb hipotalamikus területekre vetülnek, amelyek a hím szexuális viselkedést befolyásolják (pl. mPOA)
- mPOA DAerg bemenetét kiirtva a GALP már nem hatott tovább a szexuális viselkedésre és az evésre (de az LH szekréciót továbbra is fokozta)

Reproduktív működések és metabolikus státusz V.

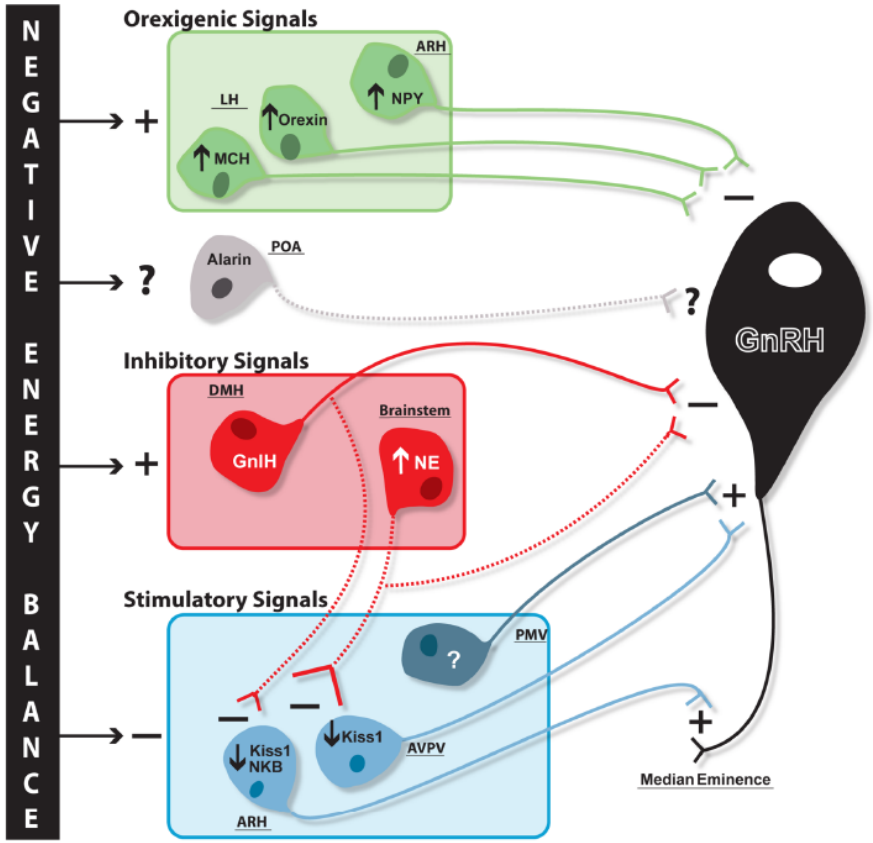


FIGURE 2 | Proposed schematic of negative energy balance-induced changes in reproductive and metabolic circuits contributing to GnRH inhibition. Negative energy balance results in differential regulation of systems both stimulatory and inhibitory for GnRH release. Orexigenic neuropeptides (green) melanin-concentrating hormone (MCH) and orexin in the lateral hypothalamus (LH) and neuropeptide Y (NPY) in the arcuate nucleus (ARH) are all stimulated (plus sign) with negative energy balance and inhibit (minus sign) GnRH (black) release through direct regulation at cell bodies. It is unknown whether alarin is differentially regulated during negative energy balance, but it is proposed these neurons may also project to GnRH cell bodies (hypothesized regulatory influence and projections represented with dashed lines). Negative energy balance stimulates additional cell populations that are inhibitory for GnRH release (red), namely the dorsomedial hypothalamus (DMH) GnIH and brainstem noradrenaline (NE) populations. While GnIH, and potentially brainstem NE, cells project to GnRH cell bodies, it is hypothesized these cells may also inhibit upstream stimulatory Kiss1 populations. ARH kisspeptin/neurokinin B (Kiss1/NKB) and anteroventral periventricular nucleus (AVPV) Kiss1 populations (blue), which stimulate GnRH terminals and cell bodies, respectively, are inhibited during negative energy balance. Negative energy balance is also proposed to inhibit an unknown stimulatory cell population in the ventral premammillary nucleus (PMV) which has direct projections to GnRH cell bodies.

Front Endocrinol (Lausanne). 2011 Oct 17;2:53.

Melanotrópok és melanotróp receptorok: új Viagra?

- agykamrai ACTH és alfa-MSH injekciók erekciót és ejakulációt váltottak ki patkányban
- nőstény patkányok: a szexuális receptivitás aktuális szintjétől függően az ACTH/MSH beadás növelheti és csökkentheti is a szexuális viselkedést
- humán adatok: nem-szelektív MC receptor agonista beadása spontán erekciót váltott ki impotens férfiakban (akár organikus, akár pszichés eredetű impotenciával)
- **szelektív MC4 receptor agonista: hatékonyabban növelte a barlangos testekben a nyomást, mint a sildenafil (Viagra)**
- MC4 receptor null mutáns egerek: sérült a kopulációs viselkedésük
- MC4 receptor mRNS expresszálódik a péniszben és olyan idegrendszeri területeken, amelyek az erekcióban szerepet játszanak (gerincvelő, pelvic ganglion)