

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.08.02

# 性激素反馈调节下丘脑 ARC 和 AVPV 中 kisspeptin-GPR54 信号通路的核团差异

徐瑞<sup>1)</sup>, 严翊<sup>1)\*</sup>, 谢敏豪<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084; <sup>2)</sup>国家体育总局运动医学研究所, 北京 100061)

**摘要** 下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴是调控生殖系统的发育和功能的重要内分泌系统。下丘脑中促性腺激素释放激素(GnRH)神经元,能够接收各种神经传导物质和神经调节物质的信号输入,引起HPG轴的级联反应。下丘脑弓状核(ARC)和前腹侧脑室周围核团(AVPV)中的kisspeptin-GPR54信号通路,可以调控GnRH的分泌和释放,影响性腺激素的分泌。近年来研究发现,性激素能够对下丘脑kisspeptin-GPR54信号通路产生反馈调节,且具有核团差异性。本文就性激素在下丘脑ARC和AVPV中对kisspeptin-GPR54信号通路反馈调节的差异性进行了综述,探讨下丘脑中不同核团对性激素刺激作用产生的不同反应。

**关键词** kisspeptin-GPR54 信号通路; 弓状核; 前腹侧脑室周围核团; 促性腺激素释放激素  
**中图分类号** Q571

## The Feedback Mechanism of Sex Steroid Regulating ARC and AVPV Nuclei in the Hypothalamic by the Kisspeptin-GPR54 Signaling Pathway

XU Rui<sup>1)</sup>, YAN Yi<sup>1)\*</sup>, XIE Min-Hao<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>Sport Science Research Center, Beijing Sports University, Beijing 100084, China;

<sup>2)</sup>Sports Medicine Institute, General Administration of Sport of China, Beijing 100061, China)

**Abstract** The hypothalamic-pituitary-gonad (HPG) axis is critical for many neuroendocrine aspects of fertility. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the hypothalamus can receive signal transduction of various neurotransmitters and neuromodulators, which in turn causes the reaction cascade of the HPG axis. Kisspeptin and its receptor GPR54 were identified primarily in the arcuate nucleus (ARC) and the anterior ventral periventricular nucleus (AVPV). They participate in the feedback of GnRH secretion. Recent studies found that sex steroids can produce feedback regulation of the hypothalamic kisspeptin-GPR54 signaling pathway and different nuclei has regional differences. In this paper, we review the differences in the negative feedback of the kisspeptin-GPR54 signaling pathway in the hypothalamic ARC and AVPV, and discuss the different responses of distinct nuclei in the hypothalamus to sex steroids.

**Key words** the kisspeptin-GPR54 signaling pathway; arcuate nucleus (ARC); anterior ventral periventricular nucleus (AVPV); gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

Kiss-1 最早于1996年在美国宾夕法尼亚州的 Hershey 医学中心首次被发现,并以闻名于世的

Hershey 巧克力——“kisses”命名<sup>[1]</sup>。Kiss-1 基因主要表达于脑、胰腺、睾丸、胎盘和肝等组织中<sup>[2]</sup>。编

收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-03-20; 接受日期: 2018-04-22

中央高校基本科研业务费专项资金资助课题(No. 2016RB017, No. 2017YB027)资助

\* 通讯作者 Tel: 010-62989468; E-mail: yanyi22@sina.com

Received: January 16, 2018; Revised: March 20, 2018; Accepted: April 22, 2018

Supported by Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2016RB017, No. 2017YB027)

\* Corresponding author Tel: 010-62989468; E-mail: yanyi22@sina.com

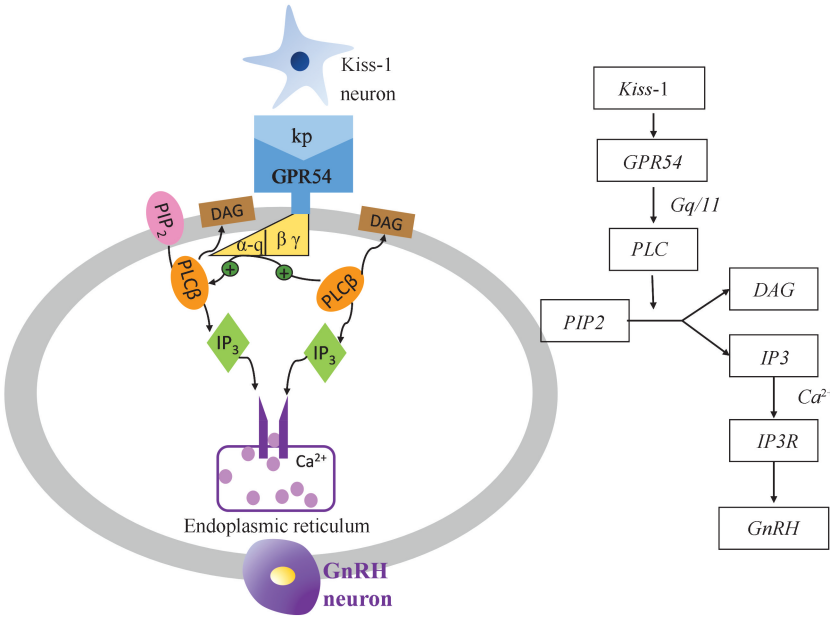
码含有 145 个氨基酸残基的蛋白质——kisspeptin, 发挥生物学作用。在下丘脑中,Kiss-1 神经元作为调节哺乳动物神经内分泌和下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonad, HPG)轴的关键因子, kisspeptin 通过其 G 蛋白偶联受体 54 (G protein-coupled receptor 54, GPR54) 调节下丘脑中促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 及垂体促性腺激素的分泌, 参与控制哺乳动物青春性成熟和生殖功能的发育<sup>[3]</sup>。

近年来研究发现,Kiss-1 神经元不仅能够通过 kisspeptin-GPR54 信号通路调节 HPG 轴激素的分泌和释放,还能够接收性激素的反馈调节信号,维持哺乳动物神经内分泌的稳态<sup>[4]</sup>。在下丘脑中的 Kiss-1 神经元上存在雌激素受体、孕酮受体和雄激素受体等性激素受体的表达,能够接受性激素的刺激,促进/抑制 kisspeptin 的分泌<sup>[5]</sup>,从而通过 kisspeptin-GPR54 信号通路对 HPG 轴产生影响。但是,下丘脑中性激素对 Kiss-1 神经元的反馈调节作用存在核团差异。本文主要针对性激素对大鼠和小鼠下丘脑前腹侧脑室周围区域核团 (anterior ventral periventricular nucleus, AVPV) 和弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 中 Kiss-1 神经元影响的差异性进行讨论。

1 kisspeptin-GPR54 信号通路调控 GnRH/LH 的分泌和释放

Kiss-1 神经元在下丘脑中主要表达于弓状核<sup>[6]</sup>、AVPV<sup>[7, 8]</sup>。除此之外,室周核(periventricular nucleus, PeN)<sup>[9]</sup>、视前区(preoptic area, POA)<sup>[10]</sup>、杏仁核(medial amygdala, MeA)<sup>[11]</sup>中也有 kisspeptin 的表达。GPR54 是 kisspeptin 蛋白的 G 蛋白偶联受体,主要表达于脑<sup>[1]</sup>、垂体、胰腺<sup>[12]</sup>等部位,GPR54 在脑中主要表达于下丘脑的弓状核正中隆起处,通过 Gq 型的 G 蛋白发挥作用<sup>[13]</sup>。

在下丘脑中,kisspeptin 与受体 GPR54 结合后再与 Gq/11α 蛋白结合<sup>[5]</sup>,激活磷脂酶 (phospholipase C, PLC),继而磷脂酶促进磷脂酰基糖醇水解,使磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2) 水解产生 2 个第二信使——肌醇 1,4,5-三磷酸 (inositol triphosphate, IP3) 和二脂酰甘油 (diacylglycerol, DAG) (Fig. 1)。其中,IP3 是小分子水溶性物质,可扩散入细胞质后激活内质网或肌质网等非线粒体 Ca<sup>2+</sup> 库膜中的 IP3 受体 (IP3 receptor, IP3R),引起细胞内钙离子库释放 Ca<sup>2+</sup>,使胞质中 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,导致 GnRH 神经元去极化,分泌促性腺激素释放激素<sup>[14]</sup>。



**Fig. 1 Kiss-1 activation of GPR54 in GnRH neurons** Kiss-1 binds to its cognate GPR54 receptors, which is Gq-coupled to activate phospholipase C (PLC). PLC has multiple downstream reactions resultant from cleaving phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate (PIP2) to inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG). IP3 binds to IP3R and stimulates Ca<sup>2+</sup> release, thus depolarizing GnRH neurons. Other abbreviations used: GPR54, G protein-coupled receptor 54; PLC, phospholipase C; PIP2, phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate; IP3, inositol 1,4,5-triphosphate; IP3R, IP3 receptor; GnRH, gonadotropin-releasing hormone

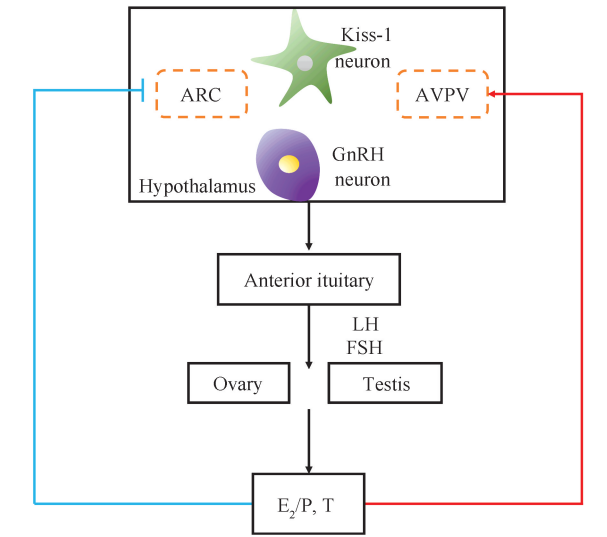
在 kisspeptin 刺激 GnRH 释放的过程中,Kiss-1 神经元形成突触,与 GnRH 神经元胞体和树突相接触,将信号传递至 GnRH 神经元<sup>[3]</sup>。在 ARC 和 AVPV 核团中,kisspeptin 能够特异性刺激 GnRH 神经元分泌 GnRH<sup>[4]</sup>。研究显示,向下丘脑注射 kisspeptin 能够使成年雄性小鼠和雌性小鼠 GnRH 神经元的持续去极化约 60 min,同时促进促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)促性腺激素的分泌,且在 1~2 h 后出现峰值<sup>[15]</sup>;向雌性大鼠中枢注射 kisspeptin 能够使促性腺激素大量释放<sup>[16]</sup>;向脑室内 GnRH 神经元表达较多的核团中注射 kisspeptin-54 和 kisspeptin-10,能够促进 GnRH 以及 LH 和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)分泌<sup>[17]</sup>。GnRH 神经元是 kisspeptin 诱导 LH、FSH 等促性腺激素大量释放的必经之路<sup>[18]</sup>,在注射 GnRH 拮抗剂后,kisspeptin 刺激促性腺激素的分泌的作用消失<sup>[19]</sup>。临床研究发现,下丘脑中 Kiss-1 基因中 p. P74S 和 p. H90D 突变会导致 kisspeptin 生物利用率增加,女孩出现中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)<sup>[20]</sup>。而 Kiss-1 或 GPR54 基因缺失则会使患者出现特发性低促性腺机能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)<sup>[21]</sup>。

中枢 kisspeptin-GPR54 信号通路通过控制促性腺激素的释放影响性周期<sup>[22]</sup>和机体性成熟(性腺的分化、精子的发育等)<sup>[17]</sup>。在不同发育阶段和不同性周期体内 kisspeptin 水平均有所变化,同时也影响性激素水平<sup>[23]</sup>,在间情期时下丘脑 Kiss-1 mRNA 水平是最高的,而此时性循环激素水平很低;与之相反的是,在发情期,雌激素与孕酮从发情前期的峰值下降,Kiss-1 mRNA 的表达则处于最低水平<sup>[24]</sup>。导致这一结果的原因可能是由于机体的循环性激素水平通过反馈作用对脑垂体轴产生刺激,调节促性腺激素分泌以保持机体代谢平衡,维护机体正常性腺功能(性激素产生及代谢)。

## 2 性激素经 kisspeptin-GPR54 信号通路反馈调节 GnRH/LH 分泌的核团差异

性激素可通过反馈作用调节 HPG 轴,影响促性腺激素的分泌,维持机体性腺正常功能<sup>[25]</sup>,但其作用机制尚不明确。研究发现,性激素能够通过反馈作用控制调节中枢神经传导物质 kisspeptin,刺激 GnRH 神经元胞体和树突以及位于终端的受体以调控 GnRH 的释放<sup>[26]</sup>。下丘脑中性激素的反馈作用主要发生在表达 kisspeptin 神经元最多的 AVPV

和 ARC 核团中<sup>[27]</sup>(Fig. 2)。本文主要针对性激素对大鼠和小鼠下丘脑 AVPV 核和 ARC 核团中 Kiss-1 神经元影响的差异性进行讨论。



**Fig. 2 The feedback mechanism of sex steroids regulating the hypothalamic kisspeptin-GPR54 signaling pathway** In hypothalamic, kisspeptin excites GnRH neurons and stimulates GnRH release, which results in increased gonadotropin secretion from the pituitary gland and stimulates E<sub>2</sub>, P and T synthesis and secretion from the gonads (ovary and testis). Sex steroids (e. g., E<sub>2</sub>, P and T) can stimulate or inhibit the expression of kiss-1 in the hypothalamic anterior ventral periventricular nucleus (AVPV) and arcuate nucleus (ARC) by positive and negative feedback, thereby affecting gonadotropin secretion in the HPG axis. Other abbreviations used; AVPV, anterior ventral periventricular nucleus; ARC, arcuate nucleus; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; E<sub>2</sub>, estradiol; P, progesterone; T, testosterone

### 2.1 性激素对 AVPV 核团中 GnRH/LH 分泌的正反馈调节

下丘脑 AVPV 核团中的神经元主要参与性腺细胞的分化<sup>[28]</sup>,以及通过对性激素的产生应答来控制 GnRH/LH 的分泌。啮齿类动物在排卵期前会触发 AVPV 区神经元信号,释放 GnRH/LH,而下丘脑 AVPV 核团病变破坏自然发情周期,影响雌激素/孕酮诱导促黄体生成素释放<sup>[29]</sup>。直接利用性激素刺激 AVPV 能够促进垂体 GnRH/LH 释放增加<sup>[5]</sup>。在大鼠 AVPV 中,存在 GnRH 神经元和雌激素受体的表达,性激素是通过对对应受体作用于 GnRH 神经元,促进 GnRH/LH 的分泌<sup>[5]</sup>。雌激素受体包括雌激素受体 α(estrogen receptor alpha, ERα)和雌激素受体 β(estrogen receptor beta, ERβ)两种亚型。研究发



现,在雌性小鼠体内,雌激素通过 ER $\alpha$  雌激素反应元件 (estrogen-response element, ERE) 刺激 GnRH/LH 分泌增加<sup>[30]</sup>。而当特异性敲除雌性小鼠 ER $\alpha$  基因后,利用雌激素刺激不能够诱导下丘脑中 Kiss-1 mRNA 表达以及 GnRH/LH 释放增加<sup>[31]</sup>。除 ER $\alpha$  以外,孕酮受体也是雌激素刺激 GnRH/LH 释放的关键应答因子,当敲除孕酮受体后,雌激素将不能诱导 LH 释放<sup>[32]</sup>。因此,ER $\alpha$  和孕酮受体是性激素反馈作用于 AVPV 并刺激 GnRH/LH 释放增加的关键物质。

但是,AVPV 中的 GnRH 神经元上并没有雌激素受体、孕酮受体等应答激素刺激的受体表达<sup>[33]</sup>,而下丘脑 AVPV 中几乎所有 Kiss-1 神经元中均可表达雌激素受体  $\alpha$ <sup>[34]</sup>。提示性激素并非直接作用于 GnRH 神经元,而是通过刺激 AVPV 中 Kiss-1 神经元的表达,并通过 kisspeptin-GPR54 信号通路对 GnRH 神经元产生作用。在 AVPV 中,雌激素扩散入 Kiss-1 神经元与雌激素受体  $\alpha$  结合,雌激素受体  $\alpha$  二聚化并与 Kiss-1 启动子结合<sup>[35]</sup>,使雌性大鼠或小鼠 AVPV 中 Kiss-1 mRNA 及蛋白质表达量增加<sup>[36]</sup>。当特异性敲除雌性小鼠 Kiss-1 神经元上的 ER $\alpha$  基因后,切除卵巢或外源性雌激素刺激均不会对其下丘脑中 Kiss-1 mRNA 表达水平产生影响<sup>[37]</sup>。向未成年的雌性大鼠注射雌激素能使 kisspeptin 的表达量上升,导致雌性大鼠阴道开口时间提前,出现性早熟<sup>[38]</sup>。提示雌激素等性激素是通过下丘脑中的 Kiss-1 神经元反馈调节 HPG 轴中激素的释放。

在大鼠和小鼠的发情期,血清雌激素水平升高的同时,下丘脑 AVPV 中 Kiss-1 mRNA 的表达水平显著升高,且雌性小鼠发情期 kisspeptin 表达量远高于间情期<sup>[16]</sup>。除此之外,也有研究发现,在青春期发育期 AVPV 中, Kiss-1 神经元上的雌激素受体表达水平不断升高<sup>[39]</sup>,以促进 GnRH/LH 的大量释放,为性成熟做准备。向大鼠注射 kisspeptin 抑制剂后能够抑制 GnRH/LH 分泌<sup>[40]</sup>,AVPV 中 kisspeptin 表达水平降低会延迟雌性大鼠阴道开口时间,抑制促黄体生成素释放。提示在青春期发育过程中, kisspeptin 及 Kiss-1 神经元上的雌激素受体是参与控制哺乳动物青春期启动的关键因子。

在 kisspeptin-GPR54 信号通路中, kisspeptin 的受体 GPR54 也是参与性激素反馈调节 GnRH/LH 分泌的重要因子,敲除大鼠 GPR54 后雌激素干预不能诱导大鼠 LH 大量释放<sup>[41]</sup>,敲除小鼠 Kiss-1 或 GPR54 基因后,性激素均不会对 GnRH/LH 的释放

产生影响<sup>[42]</sup>。因此在 AVPV 中,性激素是通过 kisspeptin-GPR54 信号通路对 GnRH 分泌产生影响。

与雌激素调节雌性小鼠 Kiss-1 mRNA 水平一样,睾酮也能刺激 Kiss-1 mRNA 的表达上升,睾酮能够通过对应的雄激素受体刺激雄性大鼠下丘脑中 Kiss-1 mRNA 的表达增加<sup>[43]</sup>。研究发现,阉割后的雄性哺乳动物 AVPV 核团中 Kiss-1 mRNA 表达下降<sup>[44]</sup>。睾酮芳香化后也可以通过雌激素受体刺激 kisspeptin 神经元<sup>[43]</sup>。特异性敲除 ER $\alpha$  后,睾酮仍然能够调控 AVPV 中的 kisspeptin,这可能由于雌激素受体  $\beta$  也能够参与睾酮刺激 kisspeptin<sup>[45]</sup>。另外,灵长类雄性动物在某些情况下也能够保留对雌激素应答,以产生促黄体生成素释放的能力<sup>[46]</sup>。

综上所述,在下丘脑 AVPV 核团,性激素能够与 Kiss-1 神经元上的对应受体结合,刺激 kisspeptin 表达量上升,进而通过 kisspeptin - GPR54 信号通路激活 GnRH 神经元,刺激 GnRH 分泌增加。

## 2.2 性激素对 ARC 核团中 GnRH/LH 分泌的负反馈调节

弓状核也是参与性激素通过反馈作用调节 GnRH 分泌的重要核团<sup>[29]</sup>。研究发现,性激素刺激下丘脑弓状核后, GnRH/LH 分泌水平降低<sup>[5]</sup>。在弓状核中,雌性小鼠机体中雌激素也是通过反馈作用于雌激素受体来调节性激素的分泌。当弓状核中 ER $\alpha$  受抑制时,血清促黄体生成素水平会升高<sup>[47]</sup>。切除卵巢的正常雌性小鼠,血清促黄体生成素水平均会显著性提高,但是不会影响敲除 ER $\alpha$  基因促黄体生成素的分泌<sup>[48]</sup>。另外, GnRH 神经元还存在大量 ER $\beta$ ,但是 ER $\beta$  并不能调节 GnRH/LH 的分泌,敲除 ER $\beta$  基因不会对血浆促黄体生成素水平产生影响<sup>[49]</sup>。除了 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  以外, GPR30 也是一种雌激素受体,作为雌激素的膜受体,在弓状核中也参与雌激素对 GnRH 和促黄体生成素脉冲释放的抑制作用<sup>[50]</sup>。因此,雌激素能够依靠 ER $\alpha$  和 GPR30 来调节促性腺激素的分泌。下丘脑的弓状核中也有孕酮受体的表达,孕酮能够通过抑制弓状核中 GnRH 的分泌调控促性腺激素<sup>[51]</sup>。敲除孕酮受体后,小鼠体内促黄体生成素水平升高<sup>[52]</sup>。说明在雌性哺乳动物弓状核中,孕酮与雌激素有相似的作用,能够抑制促性腺激素的分泌。在雄性大鼠弓状核中,睾酮则通过雄激素受体和 ER $\alpha$  调控 GnRH 与 LH 分泌速度与频率<sup>[53]</sup>,抑制促性腺激素分泌。

与 AVPV 核团一样,弓状核核团也主要依靠 ER $\alpha$ 、孕酮受体以及雄激素受体等性激素受体来接

收性激素的刺激信号,继而影响 GnRH/LH 的分泌。但这些激素也并不是直接作用于 GnRH 神经元,而是通过 Kiss-1 神经元来调节下丘脑促性腺激素的分泌<sup>[54]</sup>。

大鼠<sup>[55]</sup>和小鼠<sup>[56]</sup>等哺乳动物的下丘脑弓状核中均大量存在 Kiss-1 神经元,而这些 kisspeptin 可以直接刺激 GnRH 神经元。Navarro 等<sup>[57]</sup>研究发现,几乎所有弓状核上的 Kiss-1 神经元上均存在 *ERα* mRNA 的表达。特异性敲除雌性小鼠弓状核中 Kiss-1 神经元上的 *ERα* 基因,会导致促性腺激素分泌增多<sup>[58]</sup>。Alice 团队近期也发现,GPR30 作为雌激素的膜受体,也能够参与调控 kisspeptin 的表达,即雌激素有可能在 kisspeptin 神经元的细胞膜上与受体相结合,加快抑制弓状核中 kisspeptin 的表达,因此会导致雌激素在弓状核中对 kiss-1 表现抑制作用比在 AVPV 核中对 kiss-1 表达的促进作用更加快速。

性激素能够抑制哺乳动物下丘脑弓状核中 kisspeptin,导致 Kiss-1 mRNA 表达量下降<sup>[36]</sup>。Navarro 等研究发现,当切除大鼠或小鼠的性腺后,其下丘脑弓状核中 Kiss-1 mRNA 表达会增加<sup>[57]</sup>,促黄体生成素的分泌也随之增加<sup>[37, 43]</sup>;而向弓状核注射 kisspeptin 抑制剂后会抑制促黄体生成素的分泌<sup>[59]</sup>。切除性腺后,敲除 *GPR54* 基因的小鼠下丘脑中 Kiss-1 mRNA 表达量会降低,但 GnRH/LH 的分泌水平却不会发生变化<sup>[60]</sup>,即使外源性激素干预也不会引起促黄体生成素分泌的变化<sup>[61]</sup>。雌性小鼠弓状核中, Kiss-1 mRNA 表达水平则受雌激素影响。在雄性小鼠体内,睾酮通过雄激素受体抑制 Kiss-1 mRNA 的表达;在弓状核中,除了雄激素受体,睾酮也可以芳香化成雌激素后与 kisspeptin 神经元上的 *ERα* 结合,抑制 kisspeptin 的表达,睾酮不会引起敲除 *ERα* 或敲除雄激素受体基因的雄性小鼠 Kiss-1 mRNA 表达水平发生变化<sup>[43]</sup>。因此,在雄性大鼠体内,睾酮是通过直接作用于弓状核中的雌激素受体、雄激素受体等调节 kisspeptin 表达水平。二氢睾酮也能够影响雄性小鼠弓状核中 kisspeptin 的表达,与雌激素和睾酮对 kisspeptin 的抑制作用相类似<sup>[43]</sup>,二氢睾酮与 *ERα* 结合能够抑制阉割后雌性小鼠弓状核中 Kiss-1 mRNA 的表达水平<sup>[47, 62]</sup>。提示下丘脑中弓状核中的 Kiss-1 神经元也能够通过反馈作用接受雌激素、睾酮等刺激调节 HPG 轴激素的分泌,与 AVPV 中的 Kiss-1 神经元共同作用,维持机体神经内分泌稳态。

在弓状核中,性激素不仅会对 Kiss-1 mRNA 表达水平产生影响,也会对 Kiss-1 神经元自身活性产生影响。研究发现,当性激素水平升高时,弓状核中 Kiss-1 神经元活性减弱;当性激素水平降低时,弓状核中 Kiss-1 神经元的活性则增强,进而刺激 GnRH 神经元使其分泌促性腺激素<sup>[16, 34]</sup>。这些研究说明,在下丘脑弓状核核团, Kiss-1 神经元可能是性激素的抑制作用靶点,性激素通过抑制 kisspeptin 的表达水平,进而抑制 kisspeptin—GPR54 信号通路,降低 GnRH/LH 的分泌。

### 2.3 性激素对下丘脑其他核团中 GnRH/LH 分泌的反馈调节

除了 AVPV 和弓状核以外,性激素也能够通过反馈作用刺激下丘脑 POA 和 MeA 中的 Kiss-1 神经元,调控 GnRH/LH 的分泌。

下丘脑 MeA 中也存 kisspeptin 神经元的表达<sup>[63]</sup>。同时,MeA 中有许多性激素受体的表达,雌激素通过 *ERα* 作用于 kisspeptin 神经元,促进 GnRH/LH 释放<sup>[64]</sup>。抑制 MeA 中的 kisspeptin 表达会延迟青春期的启动,抑制促黄体生成素分泌,破坏发情周期<sup>[11]</sup>。研究发现,雌激素能够通过刺激未成年雌性大鼠 MeA,提高 kisspeptin 表达水平,使雌性大鼠青春期启动提前<sup>[11]</sup>。切除性腺后,下丘脑 MeA 中 kisspeptin 表达水平则会显著降低,而外源性干预雌激素则能够刺激切除性腺小鼠 MeA 中 Kiss-1 mRNA 表达水平上升<sup>[65]</sup>。除了雌激素,睾酮也能够通过芳香化作用转变为雌激素,与 *ERα* 结合,刺激 GnRH/LH 分泌<sup>[65]</sup>。与 AVPV 核团相反,在雄性大鼠或小鼠下丘脑 MeA 核团中,睾酮可以通过作用于雄激素受体或雌激素受体(睾酮芳香化为雌激素后)刺激 kisspeptin 表达,但雄激素受体不能够影响 MeA 中 kisspeptin 表达水平<sup>[66]</sup>。

下丘脑 POA 核团上的 Kiss-1 神经元上也有 *ERα* 的表达<sup>[31, 38, 67]</sup>,参与调节 GnRH 的释放。性激素能够通过反馈调节促进 POA 中 GnRH 的释放<sup>[68]</sup>。雌激素通过作用于 POA 中 Kiss-1 神经元上的 *ERα*,刺激 kisspeptin 表达增加,促进 GnRH/LH 释放,并对排卵周期产生影响<sup>[10]</sup>。而外源性抑制机体分泌 GnRH 能够抑制 POA 中 kisspeptin 表达<sup>[69]</sup>。除了雌激素受体,孕酮和在 POA 中也能通过孕酮受体,增加 kisspeptin 表达量水平。雄激素受体在雌性小鼠发情期,POA 中雌激素受体  $\alpha$ ,孕酮受体和雄激素受体的表达水平均显著上升<sup>[68]</sup>。

因此,下丘脑 MeA 和 POA 核团中,性激素也能

够通过与 Kiss-1 神经元上的对应受体相结合以调控 kisspeptin 的表达水平,通过 kisspeptin—GPR54 信号通路控制 GnRH/LH 的分泌和释放。

### 3 问题与展望

kisspeptin 在 2003 年被发现,它是参与调节神经内分泌和生殖功能的重要因子。近年来,有关 kisspeptin-GPR54 信号通路在通过神经内分泌调节生殖功能的研究越来越多。在脑中(尤其是下丘脑),kisspeptin 除了能够直接刺激 GnRH 释放和分泌,参与控制生殖轴以及青春期的启动、激素的释放之外,还发挥着联系性激素、维持机体激素稳态的作用。目前研究已经证实,Kiss-1 神经元在弓状核和 AVPV 中能通过反馈作用参与调控 GnRH/LH 的分泌和释放,在其他核团中对性激素的刺激会产生不同的应答。但是,不同核团在受到性激素刺激时 kisspeptin 为何出现不同变化?另外,当机体能量平衡发生变化时机体的激素水平也会发生变化,那么能量平衡是否能够通过反馈作用影响 kisspeptin—GPR54 信号通路?由运动能够引起机体的激素水平变化,是否也能够通过负反馈作用于神经中枢的 Kiss-1 神经元,影响下丘脑中不同核团控制 GnRH/LH 的分泌,进而能够影响机体的生理节奏?这些问题均有待更进一步的研究。

### 参考文献 (References)

- [1] Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, *et al.* Discovery of a receptor related to the galanin receptors[J]. *FEBS Lett*, 1999, **446**(1): 103-107
- [2] Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, *et al.* The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54[J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**(37): 34631-34636
- [3] Kumar D, Candlish M, Periasamy V, *et al.* Specialized subpopulations of kisspeptin neurons communicate with GnRH neurons in female mice[J]. *Endocrinology*, 2015, **156**(1): 32-38
- [4] Brock O, Bakker J. The two kisspeptin neuronal populations are differentially organized and activated by estradiol in mice[J]. *Endocrinology*, 2013, **154**(8): 2739-2749
- [5] Treen AK, Luo V, Chalmers JA, *et al.* Divergent regulation of ER and Kiss genes by 17  $\beta$ - estradiol in hypothalamic ARC versus AVPV models [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, **30** (2): 217-233
- [6] Clarkson J, Boon WC, Simpson ER, *et al.* Postnatal development of an estradiol-kisspeptin positive feedback mechanism implicated in puberty onset [J]. *Endocrinology*, 2009, **150**(7): 3214-3220
- [7] Porteous R, Petersen SL, Yeo SH, *et al.* Kisspeptin neurons co-express met-enkephalin and galanin in the rostral periventricular region of the female mouse hypothalamus[J]. *J Comp Neurol*, 2011, **519**(17): 3456-3469
- [8] Yip SH, Boehm U, Herbison AE, *et al.* Conditional Viral Tract Tracing Delineates the Projections of the Distinct Kisspeptin Neuron Populations to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Mouse[J]. *Endocrinology*, 2015, **156**(7): 2582-2594
- [9] Clarkson J, Herbison AE. Dual phenotype kisspeptin-dopamine neurones of the rostral periventricular area of the third ventricle project to gonadotrophin-releasing hormone neurones [J]. *J Neuroendocrinol*, 2011, **23**(4): 293-301
- [10] Vargas Trujillo M, Kalil B, Ramaswamy S, *et al.* Estradiol upregulates Kisspeptin expression in the preoptic area of both the male and female rhesus monkey (*Macaca mulatta*): implications for the hypothalamic control of ovulation in highly evolved primates[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, **105**(1): 77-89
- [11] Adekunbi DA, Li XF, Li S, *et al.* Role of amygdala kisspeptin in pubertal timing in female rats [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(8): e183596
- [12] Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, *et al.* Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor[J]. *Nature*, 2001, **411**(6837): 613-617
- [13] Higo S, Iijima N, Ozawa H. Characterisation of Kiss1r (Gpr54)-expressing neurones in the arcuate nucleus of the female rat hypothalamus[J]. *J Neuroendocrinol*, 2017, **29**(2). doi: 10.1111/jne.12452
- [14] Zhang C, Bosch MA, Ronnekleiv OK, *et al.* Kisspeptin activation of TRPC4 channels in female GnRH neurons requires PIP2 depletion and cSrc kinase activation [J]. *Endocrinology*, 2013, **154**(8): 2772-2783
- [15] Seminara SB, Dipietro MJ, Ramaswamy S, *et al.* Continuous human metastatin 45-54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*): a finding with therapeutic implications[J]. *Endocrinology*, 2006, **147**(5): 2122-2126
- [16] Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, *et al.* Involvement of anteroventral periventricular metastatin/ kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats[J]. *J Reprod Dev*, 2007, **53**(2): 367-378
- [17] Messenger S, Chatzidakis EE, Ma D, *et al.* Kisspeptin directly stimulates gonadotropin- releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, **102**(5): 1761-1766
- [18] Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons [J]. *Endocrinology*, 2006, **147**(12): 5817-5825
- [19] Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, *et al.* Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, **102**(6): 2129-2134
- [20] Beymer M, Henningsen J, Bahoune T, *et al.* The role of kisspeptin and RFRP in the circadian control of female reproduction[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, **438**: 89-99
- [21] Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, *et al.* Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism [J]. *N Engl J Med*, 2012, **366**(7): 629-635
- [22] Zhu HJ, Li SJ, Pan H, *et al.* The changes of serum leptin and kisspeptin levels in Chinese children and adolescents in different pubertal stages[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, **2016**: 6790794
- [23] Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, *et al.* Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, **80**(4): 264-272
- [24] Simerly RB. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2002, **25**: 507-536
- [25] Shupnik MA. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone [J]. *Biol Reprod*, 1996, **54**(2): 279-286
- [26] Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease[J].



- Hum Reprod Update, 2014, **20**(4): 485-500
- [27] Lehman MN, Merkley CM, Coolen LM, *et al.* Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals[J]. Brain Res, 2010, **1364**: 90-102
  - [28] Simerly RB. Hormonal control of the development and regulation of tyrosine hydroxylase expression within a sexually dimorphic population of dopaminergic cells in the hypothalamus[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1989, **6**(4): 297-310
  - [29] Hu MH, Li XF, McCausland B, *et al.* Relative Importance of the arcuate and anteroventral periventricular Kisspeptin neurons in control of puberty and reproductive function in female rats[J]. Endocrinology, 2015, **156**(7): 2619-2631
  - [30] Glidewell-Kenney C, Hurley LA, Pfaff L, *et al.* Nonclassical estrogen receptor alpha signaling mediates negative feedback in the female mouse reproductive axis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, **104**(19): 8173-8177
  - [31] Wintermantel TM, Campbell RE, Porteous R, *et al.* Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility[J]. Neuron, 2006, **52**(2): 271-280
  - [32] Gal A, Lin PC, Cacioppo JA, *et al.* Loss of fertility in the absence of progesterone receptor expression in Kisspeptin neurons of female mice[J]. PLoS One, 2016, **11**(7): e0159534
  - [33] Skinner DC, Caraty A, Allingham R. Unmasking the progesterone receptor in the preoptic area and hypothalamus of the ewe: no colocalization with gonadotropin-releasing neurons[J]. Endocrinology, 2001, **142**(2): 573-579
  - [34] Smith JT, Popa SM, Clifton DK, *et al.* Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge[J]. J Neurosci, 2006, **26**(25): 6687-6694
  - [35] Treen AK, LuoV, Chalmers JA, *et al.* Divergent regulation of ER and Kiss genes by 17beta-estradiol in hypothalamic ARC versus AVPV models[J]. Mol Endocrinol, 2016, **30**(2): 217-233
  - [36] Horii Y, Dalpatadu SL, Soga T, *et al.* Estrogenic regulation of Kiss1 mRNA variants in Hatano rats[J]. Gen Comp Endocrinol, 2013, **181**: 246-253
  - [37] Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, *et al.* Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse[J]. Endocrinology, 2005, **146**(9): 3686-3692
  - [38] Yang R, Wang YM, Zhang L, *et al.* Prepubertal exposure to an oestrogenic mycotoxin zearalenone induces central precocious puberty in immature female rats through the mechanism of premature activation of hypothalamic kisspeptin-GPR54 signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, **437**: 62-74
  - [39] Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? [J]. Endocr Rev, 1999, **20**(3): 358-417
  - [40] Pineda R, Garcia-Galiano D, Roseweir A, *et al.* Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist[J]. Endocrinology, 2010, **151**(2): 722-730
  - [41] Clarkson J, d'Anglemon de Tassigny X, Moreno AS, *et al.* Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge[J]. J Neurosci, 2008, **28**(35): 8691-8697
  - [42] Dror T, Franks J, Kauffman AS. Analysis of multiple positive feedback paradigms demonstrates a complete absence of LH surges and GnRH activation in mice lacking kisspeptin signaling[J]. Biol Reprod, 2013, **88**(6): 146
  - [43] Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, *et al.* Differential regulation of Kiss1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse[J]. Endocrinology, 2005, **146**(7): 2976-2984
  - [44] Watanabe Y, Uenoyama Y, Suzuki J, *et al.* Oestrogen-induced activation of preoptic kisspeptin neurones may be involved in the luteinising hormone surge in male and female Japanese monkeys[J]. J Neuroendocrinol, 2014, **26**(12): 909-917
  - [45] Hoffman GE, Le WW, Schulterbrandt T, *et al.* Estrogen and progesterone do not activate Fos in AVPV or LHRH neurons in male rats[J]. Brain Res, 2005, **1054**(2): 116-124
  - [46] Dorner G, Rohde W, Stahl F, *et al.* A neuroendocrine predisposition for homosexuality in men[J]. Arch Sex Behav, 1975, **4**(1): 1-8
  - [47] Lindzey J, Wetsel WC, Couse JF, *et al.* Effects of castration and chronic steroid treatments on hypothalamic gonadotropin-releasing hormone content and pituitary gonadotropins in male wild-type and estrogen receptor-alpha knockout mice[J]. Endocrinology, 1998, **139**(10): 4092-4101
  - [48] Dorling AA, Todman MG, Korach KS, *et al.* Critical role for estrogen receptor alpha in negative feedback regulation of gonadotropin-releasing hormone mRNA expression in the female mouse[J]. Neuroendocrinology, 2003, **78**(4): 204-209
  - [49] Skinner DC, Dufourmy L. Oestrogen receptor beta-immunoreactive neurones in the ovine hypothalamus: distribution and colocalisation with gonadotropin-releasing hormone[J]. J Neuroendocrinol, 2005, **17**(1): 29-39
  - [50] Rudolf F O, Kadokawa H. Expression of estradiol receptor, GPR30, in bovine anterior pituitary and effects of GPR30 agonist on GnRH-induced LH secretion[J]. Anim Reprod Sci, 2013, **139**(14): 9-17
  - [51] Dufourmy L, Caraty A, Clarke IJ, *et al.* Progesterone-receptive dopaminergic and neuropeptide Y neurons project from the arcuate nucleus to gonadotropin-releasing hormone-rich regions of the ovine preoptic area[J]. Neuroendocrinology, 2005, **82**(1): 21-31
  - [52] Chappell PE, Lydon JP, Conneely OM, *et al.* Endocrine defects in mice carrying a null mutation for the progesterone receptor gene[J]. Endocrinology, 1997, **138**(10): 4147-4152
  - [53] Jackson GL, Kuehl D, Rhim TJ. Testosterone inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the male sheep[J]. Biol Reprod, 1991, **45**(1): 188-194
  - [54] Shivers BD, Harlan RE, Morrell JI, *et al.* Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones[J]. Nature, 1983, **304**(5924): 345-347
  - [55] Navarro VM, Gottsch ML, Wu M, *et al.* Regulation of NKB pathways and their roles in the control of Kiss1 neurons in the arcuate nucleus of the male mouse[J]. Endocrinology, 2011, **152**(11): 4265-4275
  - [56] Marraudino M, Martini M, Trova S, *et al.* Kisspeptin system in ovariectomized mice: estradiol and progesterone regulation[J]. Brain Res, 2018, **1688**: 8-14
  - [57] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, *et al.* Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide[J]. Endocrinology, 2004, **145**(10): 4565-4574
  - [58] Mayer C, Acosta-Martinez M, Dubois SL, *et al.* Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor alpha-signaling in kisspeptin neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, **107**(52): 22693-22698
  - [59] Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, *et al.* Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation[J]. J Neurosci, 2009, **29**(12): 3920-3929
  - [60] Cheong RY, Porteous R, Chambon P, *et al.* Effects of neuron-specific estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta deletion on the acute estrogen negative feedback mechanism in adult female mice[J]. Endocrinology, 2014, **155**(4): 1418-1427
  - [61] Garcia-Galiano D, van Ingen Schenau D, Leon S, *et al.* Kisspeptin signaling is indispensable for neurokinin B, but not glutamate, stimulation of gonadotropin secretion in mice[J]. Endocrinology, 2012, **153**(1): 316-328
  - [62] Gill MK, Karanth S, Dutt A, *et al.* Effect of castration and steroid treatment on the release of gonadotropins by the rat pituitary-hypothalamus complex in vitro[J]. Horm Metab Res,

1985, **17**(3): 141-146

[63]

Pineda R, Plaisier F, Millar RP, *et al.* Amygdala Kisspeptin neurons: putative mediators of olfactory control of the gonadotropic axis [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, **104**(3): 223-238

[64]

Stephens SB, Chahal N, Munaganuru N, *et al.* Estrogen stimulation of Kiss1 expression in the medial amygdala involves estrogen receptor-alpha but not estrogen receptor-beta [J]. *Endocrinology*, 2016, **157**(10): 4021-4031

[65]

Kim J, Semaan SJ, Clifton DK, *et al.* Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse [J]. *Endocrinology*, 2011, **152**(5): 2020-2030

[66]

Kauffman AS, Park JH, McPhie-Lalmansingh AA, *et al.* The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior [J]. *J Neurosci*, 2007, **27**(33): 8826-8835

[67]

Simonian SX, Spratt DP, Herbison AE. Identification and characterization of estrogen receptor alpha-containing neurons projecting to the vicinity of the gonadotropin-releasing hormone perikarya in the rostral preoptic area of the rat [J]. *J Comp Neurol*, 1999, **411**(2): 346-358

[68]

Vastagh C, Liposits Z. Impact of proestrus on gene expression in the medial preoptic area of mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**: 183

[69]

Glanowska KM, Moenter SM. Differential regulation of GnRH secretion in the preoptic area (POA) and the median eminence (ME) in male mice [J]. *Endocrinology*, 2015, **156**(1): 231-241

庆祝陈诗书教授 90 华诞暨学术活动启事

时光倾吐芳华,岁月如墨留香,三尺讲台,染苍苍白发,桃李满园,露美美笑靥。

2018 年迎来了陈诗书先生九十华诞,借嘉年华诞之际,拟于 9 月 15 日在上海市黄浦区重庆南路 227 号,上海交通大学医学院懿德楼二楼会议室举办庆祝活动,届时将邀请陈先生的所有学生弟子、好友和学术同仁参加。

陈诗书先生在上海第二医科大学(现上海交通大学医学院)从事生物化学和分子生物学教学与研究工作长达四十多年;创建了我国医学领域第一个分子生物学博士点,是我国医学分子生物学领域研究的先驱者,于 1992 年率先在国内成立了第一家“人类基因治疗研究中心”,曾任上海生物化学和分子生物学学会理事长。发表论文 200 余篇,曾主持国家 863 生物医药重点项目相关课题研究,并获得各种科技进步成果奖近 20 次。作为教授、博士生导师,他培养了研究生 50 多名,分布于世界各地,并多有建树。

会议同时将进行以肿瘤研究最新进展为主题的学术交流,并邀请陈诗书教授的 97 级博士生现任康奈尔大学 Jamies Jamison 讲席教授钱书兵作“肿瘤基因治疗研究进展”报告,88 级博士生现复旦大学分子免疫学教授朱乃硕作“肿瘤分子免疫治疗”的学术报告和 98 级博士生上海交通大学医学院研究员糜军作“肿瘤免疫异常的代谢调控机制”报告。欢迎学界好友和陈先生弟子共襄盛典、共叙恩情!期待您届时拨冗莅临!

联系人:朱乃硕 Tel:13901886510,E-mail:nzhu@fudan.edu.cn;糜军 Tel:13681838797,E-mail:jmei@sjtu.edu.cn;龚若沐 Tel:18964010266

(下转 P875)