

## 동물의 시구하부-뇌하수체-성선(HPG)계의 조절과 스트레스신호와의 호상작용

박 철 해

위대한 수령 김일성 동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《생물학을 발전시키면 동물과 식물의 생장과 발육을 촉진시키는 문제를 훌륭히 해결할수 있습니다.》(《김일성전집》 제87권 93페이지)

동물의 번식조절은 우량한 집짐승들과 희귀동물들의 종을 보존유지하고 발육을 촉진시키며 집짐승의 생산성을 높이는데서 중요한 문제로 나선다.

번식은 종을 유지하는데 필요하며 그 성공여부는 성기능과 성행동을 조절하는 많은 신경펩티드와 호르몬계에 의존한다. 동물의 번식은 시구하부-뇌하수체-성선(HPG)계의 호르몬들을 통하여 조절된다. 시구하부에 의한 번식조절은 성선자극호르몬방출호르몬(GnRH) 분비에 의해서 조절된다. 박동성으로 분비되는 GnRH는 뇌하수체전엽에서 성선자극호르몬인 황체형성호르몬(LH)과 란포자극호르몬(FSH)의 분비를 자극한다. 이 호르몬들은 성선에서 성세포의 생성을 촉진하고 성스테로이드(테스토스테론(T), 에스트라디올(주로  $17\beta$ -에스트라디올, E2), 프로게스테론(P4))의 분비를 자극한다. 또한 말초조직의 성기능을 조절하는데서 이 성스테로이드들은 되돌이작용으로 HPG계를 조절한다.

본문에서는 HPG계의 활성을 조절하는 신경성 및 호르몬성인자들에 초점을 두고 HPG계가 어떻게 스트레스신호전달에 영향을 주며 스트레스의 영향을 받는가 하는것을 논의하였다.

### 1. 신경내분비적성선계와 키스펩틴, RFRP-3에 의한 상행성조절

뇌수안에서 호상연결된 신경원들은 GnRH의 박동성분비를 조절한다. 그러나 그 분비조절에 참가하는 많은 물질새들과 인자들의 영향에 대해서는 해명되지 않은것이 많다. 지난 10년간 신경펩티드인 키스펩틴과 RF아미드관련펩티드-3(RFRP-3)이 포유류에서 GnRH 분비에 대한 강력한 자극 혹은 억제작용을 통하여 성기능상태를 조절한다는것이 밝혀졌다.

*KissI* 유전자는 GnRH분비를 강하게 자극하는 신경펩티드인 키스펩틴을 암호화한다.[1] 이전의 실험들에서 키스펩틴을 설치류와 기타 생물종들에게 주입하면 순환성 LH, FSH수준이 현저히 증가한다는것이 밝혀졌다.[1, 2] 여러종의 동물들을 가지고 진행한 연구자료들로부터 시구하부에서 유래된 키스펩틴이 키스펩틴접수체(Kiss1R)를 통하여 GnRH신경원을 활성화하여 성선계를 자극한다는것이 밝혀졌다.[1, 2] 설치류와 양, 령장류와 같은 많은 포유류에서 *KissI* mRNA나 키스펩틴단백질이 시구하부의 2개의 령역 즉 시상전야(POA: 설치류에서는 전복측뇌실주위핵과 그 주위의 뇌실주위핵(AVPV/PeN))과 궁상핵(ARC: 령장류의 루두핵과 류사함.)에서 검출되였다.[3]

엄지시기에 GnRH의 분비는 성선스테로이드들의 양성 및 음성되돌이작용에 의해서 조절된다. 중요한것은 GnRH신경원이 성선스테로이드의 되돌이작용을 중개하는 에스트로겐접수체  $\alpha$ (ER $\alpha$ )나 안드로겐접수체(AR)를 발현하지 않는다는것이다. 이것은 GnRH신경원들의 다른 성스테로이드감수성상행회로가 성스테로이드의 되돌이신호를 받아 GnRH세포들

에로 중개한다는것을 시사해준다.[3] 최근의 연구들은  $ER\alpha$ 와  $AR$ 를 발현하는 시구하부 키스뱀틴신경원들이 이러한 상행성스테로이드감수성신경원이라는것을 보여준다. 궁상핵의 키스뱀틴신경원들은 박동성GnRH, LH분비를 촉진하며 성스테로이드호르몬의 음성되돌이조절응답에 참가한다.[1, 2] 이와 대조되게 AVPV/PeN들의 키스뱀틴신경원들은 암컷에서 배란전기 LH박동을 개시하게 하는 E2-양성되돌이를 중개하는데 참가하는것으로 본다.[4] 이 가설을 지지하는것은 AVPV/PeN에서 *Kiss1*유전자가 수컷에 비해 암컷에서 더 많이 발현되며 AVPV/PeN의 *Kiss1*신경원들이  $ER\alpha$ 를 발현한다는것이다.

또한 이 신경원들은 오직 LH박동기에만 신경활성이 증가하며 Kiss1억제(KO)흰생쥐와 Kiss1R억제흰생쥐들에 E2를 주입하였을 때조차도 LH박동을 나타내지 않았다는것이다.[3, 4]

키스뱀틴과 대조되게 RFRP-3은 많은 포유류종들에서 LH분비를 강하게 억제한다.[5] RFRP-3은 *Rfrp*유전자에 의해 암호화되어있다. RFRP-3신경원들은 설치류의 시구하부후정중렬에만 존재하며[6] 임신시기의 개시와 계절적으로 번식하는 포유류의 주기성의 개시, GnRH에 의해 유도되는 성선자극호르몬의 분비를 억제하는데 참가할수 있다.[7, 8] RFRP-3은 기능적으로 일부 GnRH 및 ARC키스뱀틴신경원들의 전기적신호를 억제한다.[9, 10] 이것은 RFRP-3이 부분적으로 키스뱀틴과 GnRH신경원무리에 대한 신호전달을 통하여 생식조절계를 억제할수 있다는것을 시사해준다. 흥미있는것은 RFRP-3과 키스뱀틴신경원들이 모두 스트레스호르몬의 영향을 받는다는것이다. 이에 대한 내용은 아래에서 논의한다.

## 2. 뇌하수체 성선자극호르몬들의 생성에 대한 GnRH조절

성선자극호르몬은 비록 GnRH보다는 근원적인것으로 되지 못하지만 많은 내분비성조절의 표적으로 된다. 성선자극호르몬생성세포의 활동은 세포막의 GnRH접수체(GnRHR)의 발현과 LH, FSH의 합성 및 분비로 나타난다. 분비과립에 저장된 LH의 분비가 GnRH에 의하여 유도된다는것은 잘 알려진 사실이다.[11-13] 증가된 GnRH 박동빈도수와량은 LH분비를 촉진하며 낮아진 박동수는 FSH분비를 촉진한다.[14, 15] 이 섬세한 물질은 암컷의 생식에 특별히 중요한데 그것은 GnRH의 박동증가가 LH의 분비증가와 배란에 필요하기때문이다.

동종의 막접수체에 GnRH가 결합하면 세포막에서 GnRH접수체(GnRHR)수가 증가하고 서로 다른 성선자극호르몬아단위들의 발현이 증가한다. GnRHR는 7회막관통G-단백질공유접수체족의 로돕신류사접수체이다.[16] 호르몬이 GnRHR에 결합하면  $G\alpha_q/11$ 을 활성화하고 여러 포스포리파제활성을 촉진하여 1,4,5-이노시톨트리린산(IP3)과 디아실글리세롤을 생성한다.[17, 18] 접수체활성화는 또한 세포안에 저장된 칼슘이온의 해리와 전위의존성L형칼슘통로의 개방을 통해 세포내칼슘농도를 증가시킨다. 이것은 단백질키나제 C(PKC)이소형의 활성화를 일으킨다.[19]

LH $\beta$ 의 유전자전사는 GnRH자극에 아주 민감하다. 대략 140염기쌍의 LH $\beta$ 유전자프로모터는 종들에서 잘 보존되었지만 GnRH응답프로모터영역은 종마다 각이하다. 140bp에는 초기성장응답단백질1(Egr-1)과 스테로이드생성인자1(SF-1), 전사인자들을 위한 DNA결합모티프의 직렬교배가 들어있다.[20, 21] Pitx1을 위한 결합자리는 직렬Egr와 성선자극물질특이성분(GSE)모티프사이에 있다.[22] 유전자전이흰생쥐를 리용한 자료들은 GSE와 Pitx1성분들이 GnRH에 의해 유도되는 LH $\beta$ 유전자프로모터활성화에 필요하다는것을 시사해준다.[21, 23]

또한 GnRH자극은 *Egr-1* mRNA와 단백질량을 증대시키며 이것은 LH $\beta$ 합성의 증가와 직접 연관되어있다.[24]

GnRH는 또한 *LHB*유전자발현을 조절하는 후생성물림새를 유도한다. *LHβ*, *Lhb*를 암호화하고있는 유전자가  $\alpha$ T3-1세포의 히스톤데아세틸라제(HDAC)를 통하여 전사를 중지시킨다는것이 밝혀졌다.[25] 이 세포계열에서 GnRH는 *Ila* HDAC의 로출을 자극하여 성선자극호르몬유전자들의 아세틸화를 증가시킨다. 세포계열에서 유래된 또 다른 성선자극물질합성세포인 *LβT2*세포들에 GnRH를 적용하면 히스톤아세틸트랜스페라제 p300과 *Lhb*유전자사이의 연계가 강화되었다.[26] 한 연구에 의하면 GnRH가 히스톤 H3의 아르기닌잔기 2, 8, 17의 시트룰린화를 유도하여 *Lhb*유전자의 발현을 자극하였다.[27, 28] 그러므로 GnRH자극은 후생성 및 전사물림새를 개시하여 성선자극물질합성세포에서 *LHB*유전자의 발현을 증대시킨다.

### 3. 시구하부회로에 대한 에스트로겐의 번식조절작용

에스트로겐(주로 E2)은 뇌수에 되돌이작용하여 GnRH신경원들을 조절하는 시구하부신경회로와의 호상작용을 통해 문정맥총에로의 GnRH의 박동성분비를 조절한다. 이 신경회로에는 AVPV와 궁상핵(ARC)에 있는 키스펩틴신경원들과 신경작용성장관펩티드(VIP), 시신경교차상핵(SCN)의 아르기닌바조프레신(AVP)신경원, 배내측시구하부(DMN)의 RFRP-3신경원, 방실핵(PVN)의 신상선피질자극호르몬방출호르몬(CRH)신경원 그리고 ARC의 멜라노코르틴(프로오피오멜라노코르틴(POMC) 혹은 신경펩티드 Y, 아구티관련펩티드(NPY/AgRP))신경원들이 속한다.[29, 30] 이 시구하부회로는 다같이 ER를 발현하며 핵으로부터 개시되는 에스트로겐의 신호전달(에스트로겐응답인자(ERE)의존성 및 ERE비의존경로를 통하여)과 막으로부터 개시되는 에스트로겐의 신호전달(핵ER( $\alpha/\beta$ )와 GPCR응답성E2의 팔미트올리엔산화를 통하여)을 다 일으킨다.[31]

핵으로부터 개시되는 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 신호전달은 ERE를 통해 DNA와 직접 결합함으로써 유전자발현을 조절한다. 리간드의존성접수체의 활성화이후 ER는 샤페론과 분리되어 2량체를 형성한 후 전사개시인자 혹은 억제인자들과 결합한다.[31, 32] 막과 연관된 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 는 또한 포스파티딜이노시톨3-키나제(PI3K)와 포스포리파제C(PLC), MAPK 그리고 단백질키나제경로(PKA, PKC 등)와 같은 세포생리와 유전자발현조절을 조정하는 신호전달경로를 활성화시킬수 있다.[33, 34]

ER $\alpha$ 는 E2의 음성 및 양성되돌이조절을 매개하는데서 기본작용을 한다. ER $\alpha$ KO흰생쥐는 수정능력이 없고 정상적인 발정주기가 나타나지 않으며 LH의 증대도 나타나지 않지만 ER $\beta$ KO흰생쥐는 수정능력이 전혀 없는것은 아니고 정상적인 발정주기를 가진다.[35] E2는 POA의 GABA신경원에서 GABA를동을 조절한다. 시구하부 GABA신경원에서 ER $\alpha$ 를 특이하게 없애면 LH증대와 배란을 일으키지 못하는것으로 하여 수정능력이 없는 암컷 흰생쥐가 만들어진다.[36] 그러나 많은 생물종들의 암컷과 수컷에서 GnRH신경원들은 ER $\alpha$ 는 발현하지 않고 ER $\beta$ 만 발현한다. 실지로 ER $\beta$ 를 통해서 진행되는 막개시신호전달은 PLC에 의해 중개되는 신호전달단계를 활성화하여 엔도카나비노이드신호전달을 억제하며 전시냅스GABA해리빈도와 후시냅스전류를 감소시킨다. 흰생쥐에서 E2는 높은 생리적농도에서 막중개성ER $\beta$ -PKA경로를 통하여 과분극후전위를 조절하여 GnRH분비빈도를 증가시킨다.[37] 더우기 흰생쥐 GnRH신경원에서 STX에 의한 GPER의 활성화는 폭발적인 방출과 막의 과분극에 참가하는 양이온통로의 발현과 활성을 조절한다.[38, 39] 이것은 E2가 GnRH신경원의 흥분성과 유전자발현, 펩티드분비를 조절하는 여러 경로와 접수체를 가지고있다는것을 보여준다. 시구하부-뇌하수체계의 여러 세포형들에서 ER의 발현을 표에 요약하여 보여주었다.

표. 시구하부-뇌하수체계의 에스트로겐접수체의 발현

세포형	ER $\alpha$	ER $\beta$	GPER1	Gq-mER
GnRH	—	+	+	+
Kiss1	+	+	+	ND
KNDy	+	+	+	ND
POMC	+	—	ND	+
NPY/AgRP	+	+	+	+
CRH	—	+	+	+
RFRP-3	+	—	ND	ND
SCN-AVP	—	—	ND	ND
SCN-VIP	—	—	ND	ND
성선자극물질	+	+	+	ND

+: 발현; —: 발현되지 않음, ND: 자료 없음.

ARC에서 분비되는 키스펩틴은 GnRH박동에서 주요작용을 한다. 키스펩틴신경원들은 모두 ER $\alpha$ 를 발현하지만(ER $\beta$ 는 적게 발현) ERE의존성 및 비의존성물질들을 통해서 E2에 서로 다르게 응답한다.[40] 암컷인 경우 ARC키스펩틴발현은 ER $\alpha$ 중개성ERE의존물질들을 통해 억제되고 호르몬응답인자를 통해서 활성화된다.[41] ARC신경핵에서 키스펩틴과 같이 발현되는 뉴로키닌 B와 다이노르핀 그리고 GnRH박동생성에 필수적인 인자들은 ER $\alpha$ 중개성ERE의존물질들을 통하여 E2에 의해 하류조절된다.[40] AVPV/PeN키스펩틴신경원들에서 *Kiss1* mRNA발현과 키스펩틴합성은 ER $\alpha$ 중개성ERE의존물질들을 통해 E2에 의해서 자극된다.[40] 이 E2에 의해 유도되는 AVPV/PeN키스펩틴발현은 키스펩틴신경원활성화와 발정전기에 GnRH와 LH의 증가를 일으키는 GnRH신경원으로의 펩티드분비의 증가와 함께 일어난다.[3, 4]

설치류에서 SCN신경원들은 기본하루주기성시계로서 어둠주기의 시작때 개시되는 LH박동을 촉진하고 시간조절을 하는데서 중요한 역할을 수행한다. 이 SCN신경원들은 AVPV를 합성하여 AVPV/PeN키스펩틴 및 RFRP-3신경원들에 투사하며 VIP를 합성하여 GnRH 및 RFRP-3신경원들에 투사함으로써 LH박동의 시간을 조절한다.[42]

흰생쥐에서 SCN의 AVPV와 VIP신경원들은 둘 다 ER $\alpha$  혹은 ER $\beta$ 단백질을 검출할수 있을 정도로 발현하지 못한다.[43] 그러나 란소를 절제한 암컷 흰생쥐에서 E2는 AVPV를 통해 AVPV/PeN의 키스펩틴신경원들의 활성화를 유도하였으며[44, 45] E2를 관류하면 흥분성시냅스후전류의 빈도수가 증가하여 발사빈도수가 높아짐으로써 SCN신경원들이 급격히 탈분극될수 있다.[46] GnRH와 LH중대이전에 높아진 E2의 농도는 SCN신경원들을 활성화하여 키스펩틴의 분비를 촉진함으로써 RFRP-3에 의한 GnRH분비억제를 감소시킨다.[29, 47]

E2는 또한 DMN RFRP-3신경원들과 같은 억제성시구하부신경원들에 영향을 준다. 흰생쥐에서 20%정도의 RFRP-3신경원들은 검출할수 있을 정도의 ER $\alpha$ 단백질을 발현하지만 ER $\beta$ 는 발현하지 않는다.[48] 그러나 E2는 DMN에서 RFRP-3의 발현을 저하시킨다. 암컷 햄스터에서 40%의 RFRP-3신경원들은 ER $\alpha$ 를 발현하며 E2는 Rfrp-3신경원활성화를 저해하고 GnRH박동을 촉진한다.[6] RFRP-3신경원들에서 나타나는 낮은 수준의 ER $\alpha$ 와 ER $\beta$ 의 발현은 막으로부터 개시되는 에스트로겐신호전달이 ARC NPY신경원들과 같이 신경원들의 조절에서 기본이라는것을 시사해준다.[49] 그러나 RFRP-3신경원들에 대해서는 더 연구해야 한다.

시구하부의 다른 신경원들도 역시 GnRH신경원을 흥분시키거나 억제시켜 LH의 박동성분비에 미치는 E2의 영향을 매개할수 있다. 그중의 하나가 바로 스트레스응답의 기본조

절신경원들인 PVN의 CRH신경원이다. CRH를 대뇌에 주입하면 LH의 박동성과 증대량은 다 억제되며 이 억제는 E2에 의해서 강화된다.[50] 이것은 아마도 청반(locus coeruleus)의 CRH 신경지배를 통해서 이루어질수 있다.[51] 그러나 최근의 연구자료들은 CRH가 E2의 영향밑에 주입량과 접수체종류에 의존하여 GnRH흥분성을 직접적으로 조절한다는것을 보여준다.[52] CRH신경원들은 또한 Gq-mER를 통한 막개시E2신호전달에 의해 활성화되며 M-전류를 억제하고 흥분성시냅스후전위폭을 증가시킨다.[53] E2에 의해서 조절되는 다른 신경원무리에는 POMC 혹은 NPY, AgRP를 발현하는 ARC의 멜라노코르틴신경원들이 속한다. POMC신경원들에서 합성되는 신경펩티드들인  $\alpha$ -MSH와  $\beta$ -엔도르핀은 GnRH흥분성과 분비를 각이하게 조절한다.  $\alpha$ -MSH에 의해 멜라노코르틴4(MC4)접수체가 활성화되면 GnRH동작전위발사는 증가하며  $\mu$ -오피오이드접수체를 통한  $\beta$ -엔도르핀신호전달은 GnRH흥분성을 억제한다.[30, 54] 더우기 NPY는 Y1, Y4접수체를 통해서 GnRH신경원들을 흥분 및 억제시킬수 있다. MC4접수체에 대한 내인성협조제인 AgRP도 역시 GnRH신경원들을 흥분 및 억제시킬수 있다.[30, 55] POMC 및 NPY신경원들은 다 ER $\alpha$ 단백질을 발현하지만 완전히 다른 정도로 발현한다.[49, 56] 멜라노코르틴신경원에서 E2에 의해 유도되는 응답은 HPG계에서 E2의 음성되돌이작용의 역할을 증대시킬수 있다는것을 보여준다.

#### 4. 신경성프로게스테론에 의한 성선계의 조절

연구자료들에 의하면 뇌수에서 합성되는 신경스테로이드라고 하는 스테로이드호르몬들이 성선계에 영향을 미친다는것이 밝혀졌다. 일부 뇌수령역에서 국부적으로 생성된 프레그네날론은  $3\beta$ -히드록시스테로이드수소페기효소( $3\beta$ -HSD)에 의해서 P4로 전환되며 다음  $5\alpha$ 환원효소와  $3\alpha$ -HSD에 의해서 주요활성유도체인 알로프레그네날론(ALLO)으로 대수된다.[57]  $5\alpha$ 환원효소와  $3\alpha$ -HSD는 피질과 해마, 편도체에서 발현되며[57] 이것은 ALLO의 작용을 조절하는 능력을 가진다는것을 보여준다.

신경스테로이드(특히 P4와 ALLO)들은 감정과 불안으로 인한 질병들과 관련되어있다. P4는 P4접수체(PR)를 통해서 효과를 나타낼수 있지만 P4의 기본작용은 ALLO로 전환되는것이다.[58] ALLO는 알로스테릭조절인자와 같이 GABA<sub>A</sub>접수체에 작용하여 GABA증가성GABA<sub>A</sub>접수체의 억제를 강화하며 높은 농도에서 ALLO는 GABA<sub>A</sub>접수체의 협조제로 작용한다. 지난 10여년간 P4막접수체를 통해 작용하는 새로운 ALLO경로가 발견되었다. ALLO와 그 립체이성체인 프레그나놀론도 역시 류산화되어 N-메틸-D-아스파라긴산(NMDA)접수체를 통한 글루타민성신경전달을 조절한다. ALLO작용에 대한 물질대는 접수체와 그 작용령역이 다른것으로 하여 더 해명해야 한다.

ALLO와 GABA<sub>A</sub>접수체의 호상작용은 ALLO가 불안고민완화제, 신정보호제, 신경조절제, 항성선자극제로서의 기능을 수행할수 있게 해준다.[59-61] 세로토닌작용성신경원에서 ALLO(P4는 아님.)는 GABA<sub>A</sub>접수체의 협조제로 작용한다.[62] 세로토닌신호전달이 파괴되면 정동성질병의 증후가 나타난다. 이것은 ALLO와 세로토닌작용성신호전달사이의 련관성을 보여준다.

발정기에 ALLO의 변화는 성기능에 큰 영향을 미친다.[63, 64] 발정전기에 시구하부에서 ALLO농도는 낮아진다. 이것이 HPG계를 조절하여 배란을 조절한다.[63] 발정전기에 ALLO를 적용하면 배란률과 성감수성이 다같이 억제된다.[64, 65] 그러나 ALLO를 주사할 때 GABA<sub>A</sub>접수체길항제를 같이 적용하면 성감수성은 회복된다. 이것은 ALLO가 한편으로는 GABA<sub>A</sub>

신호전달에 참가한다는것을 보여준다.[64, 65] 시구하부단편에 ALLO를 적용하면 GnRH분비가 증가하지만 NMDA접수체길항제를 같이 처리하면 나타나지 않는다. 이것은 ALLO가 NMDA접수체활성을 조절하여 HPG계활성을 변화시킨다는것을 보여준다.[66]

ALLO신호전달은 또한 란소의 발육에 영향을 줄수 있다. 발정전기의 흰쥐에 ALLO를 주사하였을 때 란포폐쇄와 란소낭포, 황체의 아홉토시스과정인 황체분해가 지연되는것과 같은 질병들이 나타난다.[64] ALLO주입은 또한 발정기에서 란포와 황체의 이동을 변화시켰다.

## 5. 스트레스와 번식: 쌍방향성호상작용

스트레스신호전달은 시구하부-뇌하수체-신상선피질(HPA)계에 의해 조절된다. 스트레스인자의 영향을 받으면 PVN이 활성화되어 CRH를 분비하며 이것은 뇌하수체에서 신상선피질자극호르몬(ACTH)의 분비를 자극한다. 다음 ACTH는 신상선에서 당질성코르티코이드(CORT)의 분비를 자극한다. 이것은 HPA계신호전달의 되돌이물림새를 통하여 뇌수에 음성되돌이작용을 한다. HPG와 HPA계들은 번식과 생존의 균형을 맞추기 위해 밀접히 연결되어있다.

### 1) 성기능상태와 뇌에 미치는 스트레스의 영향

심리적스트레스와 같은 스트레스는 모든 포유류에서 성기능에 부정적인 영향을 줄수 있다. 스트레스는 성선자극호르몬생성과 분비뿐만아니라 란소주기도 파괴할수 있다.[67, 68] 실제로 심리적스트레스모형으로 많이 리용되는 구속스트레스는 설치류와 다른 종들에서 LH와 FSH분비를 저하시킨다.[69, 70] 많은 종들에서 심리적스트레스나 코르티코스테론적용이 LH의 박동성분비를 억제하는데[71-73] 이것은 상류GnRH박동성분비의 억제의 결과라고 볼수 있다. 현재까지 GnRH와 LH분비에 미치는 스트레스의 억제성영향의 물림새에 대해서 적게 밝혀졌으며 특히는 뇌수수준에서 잘 밝혀지지 않았다. GnRH의 박동성분비를 조절하는 ARC키스랩틴신경원들과 LH의 폭발적증대를 일으키는 AVPV/PeN키스랩틴신경원 그리고 GnRH, LH의 분비를 억제하는 RFRP-3신경원들의 중요성으로 하여 스트레스가 상류의 키스랩틴이나 RFRP-3신경원들에 작용하여 하류의 GnRH와 LH의 분비를 변화시킬수 있는 가능성도 있다.

E2에 의해 유도되는 GnRH와 LH분비의 폭발적증대(즉 양성되돌이조절)는 배란을 조절하는데 스트레스의 영향을 쉽게 받는다. 흰쥐와 양, 원숭이에서 고독-구속스트레스는 LH의 폭발적증대를 억제할수 있으며 LH의 폭발적증대는 스트레스에 의해 지연되거나 억제될수 있다.[74, 75] 이러한 자료에도 불구하고 LH분비의 폭발적증대가 억제되는 기초적인 물림새는 잘 밝혀지지 않았다. 최근에 일부 연구집단들의 공동연구에서 정상흰생쥐에 CORT를 주입하면 성기능이 발정정지기에서 정지된다는것이 밝혀졌다.[76] 란소를 절제한 암컷 흰생쥐에 CORT(대조무리는 콜레스테롤)알약과 함께 LH의 폭발적증대를 유도하는 E2를 적용할 때 2일 지난 다음 예상되는 LH의 폭발적증가를 검사하였다. 콜레스테롤을 적용한 암컷에서는 명백한 LH폭발적증가가 나타났지만 CORT를 적용한 암컷들에서는 LH수준이 검출할수 없을 정도였다.[76] 뇌수에 대한 분석을 통하여 CORT가 대조구동물뇌수에서의 발현에 비해 AVPV/PeN Kiss1을 발현하는 세포수를 줄일뿐만아니라 *cfos*를 동시에 발현하는 AVPV/PeN Kiss1세포들의 비율을 현저히 저하시킨다는것이 밝혀졌다.[76] LH의 증가가 폭발적으로 일어나기 위해서는 CORT의 생리적스트레스수준이 일정하게 높아져야 한다. 이것은 시구하부 키스랩틴회로에 대한 양성되돌이물림새를 통해서 나타난다. 총체적으로 암

컷 흰생쥐에서 진행한 연구결과들은 란소주기가 이 시구하부 키스뱀틴회로에 대한 양성되돌이물림새를 통해 일어난다는 가설을 지지해준다.

이전에는 흰생쥐의 크기가 작은것으로 하여 혈액시료를 반복 채취하여 LH를 분석하는데서 기술적인 난문제가 있었다. 그러나 새로운 LH분석방법이 나오으로써 흰생쥐에서 LH박동성에 미치는 스트레스의 영향을 처음으로 검사하게 되었다. 란소를 절제한 흰생쥐를 대조무리와 90min간의 구속스트레스를 적용한 무리로 나누고 LH의 박동성분비를 측정하기 위해 5min에 한번씩 혈액시료를 취하였다. 대조무리에 비해서 스트레스를 받은 암컷 흰생쥐에서 LH박동빈도수와 박동중간기가 급격히 줄어들었으며 LH박동폭에서는 아무런 변화도 나타나지 않았다. 다음 GnRH신경원들을 조절하는 성기능신경펩티드들에 미치는 급성구속스트레스의 영향을 밝히기 위하여 란소를 절제한 암컷 흰생쥐들을 대조무리와 45, 90, 180min 구속스트레스무리로 나누어 실험을 진행하였다. 급성구속스트레스는 모든 시점에서 Kiss1신경원활성화를 유의하게 저하시켰지만 *Kiss1* mRNA수준에는 영향을 주지 않았다. 이것은 GnRH신경원들에 대한 자극성키스뱀틴분비가 저하되었다는것을 의미한다. 암컷 흰생쥐에서 *Rfrp*신경원활성화는 45min동안 구속스트레스를 준 후에 유의하게 증가하였으며 스트레스를 더 오래 적용한 경우에는 나타나지 않았다. 이것은 GnRH, LH를 억제하는것으로 알려진 RFRP-3신호전달이 급성스트레스후에 급격하게 증가한다는것을 보여준다. 더우기 180min동안 구속스트레스를 준 후에 암컷 흰생쥐에서 *Rfrp* mRNA수준이 증가하였는데 이것은 아마도 스트레스자극초기에 이 신경원들이 활성화되어 줄어든 RFRP-3의 저장량을 다시 채우기 위한 보상응답일것이다.

자료를 종합해보면 스트레스가 암컷 흰생쥐의 성선계에 억제작용을 하며 이 원인중의 하나가 ARC키스뱀틴신경원과 DMN RFRP-3신경원에 대한 직접 혹은 간접적작용을 통해 상류의 GnRH신경원들의 수준을 조절하기때문이라는것을 보여준다. 흰생쥐의 실험자료를 지지하는 자료가 흰쥐에서도 나왔다. 5h동안의 구속스트레스는 시구하부에서 *Rfrp*발현을 증가시키지만 LH분비는 저하시킨다. 이것은 CORT의 상승에 의존하는 경로를 통하여 진행된다.[69] 스트레스가 RFRP-3과 키스뱀틴신경원의 활성을 변화시키는 특이한 신경성, 호르몬성 및 세포성물림새는 아직 밝혀지지 않았다.

## 2) HPA계에 미치는 성호르몬들의 영향

발병률에서 나타나는 성적차이는 HPA계를 조절하는 E2, P4, T와 같은 성스테로이드들의 역할과 관련된다. HPG계는 성스테로이드들을 통해 HPA계를 조절할수 있다.[77]

여러 연구들에서 기저CORT수준은 수컷에서보다 암컷에서 더 높으며 구속스트레스이후 당질성코르티코이드분비도 더 높았다.[77] 이것은 E2가 HPA계의 반응성을 높인다는것을 보여준다. 이 자료는 E2수준이 제일 낮은 발정기때에 E2, P4수준이 높은 발정전기때보다 스트레스에 대한 CORT응답이 약해진다는 연구에 의해 지지된다.[78] 또한 란소를 절제한 암컷에서 구속스트레스에 응답하는 CORT분비수준이 낮아진다는것이 밝혀졌다.[77] 거세한 수컷에 E2[79]나 에스트라디올벤조염(estradiol benzoate, EB)[80]을 적용하면 대조무리에 비해서 구속스트레스에 따르는 CORT분비수준이 높아졌다. 이 자료들은 E2가 HPA계의 반응성을 높인다는것을 시사해주지만 E2의 영향은 항상 일치하지 않았다.[77]

HPA계에 대한 E2의 영향이 서로 일치하지 않는것은  $ER\alpha$ 와  $ER\beta$ 에 대한 E2의 활성과 관련된다. 이 두 접수체를 통한 신호전달은 HPA계의 반응성에 서로 반대되는 작용을 하는데  $ER\alpha$ 는 높이지만  $ER\beta$ 는 낮춘다. 두 ER접수체들은 뇌수 전체에 있으며 HPA계의 조절에서 중요한 여러 영역에서 다같이 발현된다.[77]  $ER\alpha$ 협조제를 적용한 거세한 수컷 흰쥐에 급성스

스트레스를 주면 HPA계의 반응성이 증가한다.[79] EB 혹은  $ER\alpha$ 협조제를 흰쥐의 PVN가까이에 적용하면 급성스트레스이후에 나타나는 당질성코르티코이드접수체(GR)-중개성CORT분비억제가 나타나지 않았다. 그러나 이러한 억제는 동물에  $ER\beta$ 를 적용하면 나타나지 않았다. 이 결과들은 GR에 의해 유도되는 HPA계의 음성되돌이조절이 peri-PVN영역의 GABA신경원들에 대한  $ER\alpha$ 의 작용에 의해 억제된다는것을 시사해준다.[81]  $ER\alpha$ 는 PVN으로 투사되는 다른 GABA신경원들에서도 발현되며 이것은  $ER\alpha$ 가 PVN에로의 억제성신호를 감소시켜 당질성코르티코이드에 의한 음성되돌이조절을 저해한다는것을 시사해준다.[81]

스트레스에 의해서 유도되는 ACTH와 CORT분비는  $ER\beta$ 의 선택적인 협조제를 적용한 흰쥐[79]와 흰생쥐[82]에서 대조무리에 비하여 저하되었다. 이 저하는 PVN의  $ER\beta$ 가 선택적으로 활성화되면 나타난다.[79]  $ER\beta$ 는 PVN에서 대부분의 옥시토신신경원과 대략 절반 정도의 CRH신경원, 적은 무리의 AVP신경원들에서 발현된다.[83] 옥시토신은 HPA계의 반응성을 저하시키며 E2는  $ER\beta$ 신호전달을 통해서 옥시토신mRNA수준을 증가시킨다. 또한  $ER\beta$ 는 세가지 모든 신경펩티드들의 프로모터에 결합한다.[77]  $ER\beta$ 가 HPA계의 반응성을 저하시키는 물질새는 아직 밝혀야 하지만 PVN신경펩티드들을 통해서 진행될것이라고 본다.

프로게스테론과 ALLO는 HPA계의 조절에서 중요하다. 스트레스는 뇌수와 혈장의 P4, ALLO농도를 증가시키며 이것은 HPA계를 억제할수 있다. HPA계에 대한 P4의 영향은 세포내 PR신호전달을 통해서보다 P4가 ALLO로 전환되는것으로 하여 나타난다. 앞에서 언급된 바와 같이 ALLO는 GABAA접수체와 결합하여 억제를 촉진한다. 그러나 ALLO의 적용은 CRH와 AVP유전자전사의 저하를 통하여 HPA계의 반응성을 낮출수 있다.

E2는 HPA계의 반응성을 높이는 반면에 T는 HPA계의 반응성을 낮춘다는것이 밝혀졌다.[77] T는 ARC와 VMN, POA핵과 같은 시구하부의 번식령역에서 발현되는 AR와 결합한다.[77] 거세한 수컷 흰쥐에서 성기능이 정상인 수컷 흰쥐에 비해 스트레스를 받은 후 CORT분비가 더 높아진다. 이 증가는 T나 T대사물질인 디히드로테스토스테론(DHT)을 적용하였을 때 낮아졌다.[84] 또한 DHT를 적용하면 구속스트레스를 준 후 CORT분비는 저하되었다.[79, 80] DHT를 PVN우에 적용하였을 때뿐만아니라[79] T를 PVN과 시냅스를 이루고있는 뇌수의 다른 령역에 적용하였을 때에도 스트레스인자에 응답하여 분비되는 CORT의 양은 줄어들었다.[77] 그러나 AR길항제를 적용하면 HPA계의 반응성을 줄이는 T의 영향을 완전히 억제하지 못한다. 이것은 PVN에 대한 DHT의 영향이 AR신호전달을 통해서만 진행되는것이 아니라는것을 보여준다.[79] DHT는  $ER\beta$ 의 특이적인 리간드인  $3\beta$ -디올로 전환될수 있으며 HPA계의 반응성에 대한 DHT의 억제에 기여할수 있다.

### 3) HPG계에 미치는 베라메타존의 영향

새끼집의 발육시기에 HPG, HPA계들을 조절하는 호르몬들은 배안새끼조직의 성장과 발육에서 중요한 역할을 수행한다. 새끼배 마지막시기에 배안새끼에서 당질성코르티코이드농도는 증가한다. 이 증가는 폐의 성숙과 그것의 계면활성제생성과 같은 배안새끼의 생존에 필수적인 조직과 기관들의 변형을 일으킨다.

설치류에서 연구에 중요한 시기는 GD12부터 GD19사이이다.[85-88] 새끼집에서 성장하는 기간에 생식선의 발생과 HPG계의 형성, 생식관과 생식선의 형태형성과 같은 배안새끼발육에서 중요한 변화들이 일어난다. 그러므로 이 시기에 당질성코르티코이드의 작용은 발육에서 중요하며 조그마한 장애도 생식관에 돌이킬수 없는 손상을 줄수 있다.[89] 새끼낳이전에 높아진 당질성코르티코이드농도는 HPG계에 직접적으로 작용하여 GnRH의 분비를 저하시키며 그것으로 하여 FSH와 LH의 분비도 저하된다.[90, 91] 또한 높아진 당질성코르티코이드는 T생합성을 억제하여 라이디히세포에서 T분비속도를 저하시킴으로써 혈청



T농도에 영향을 준다.[92, 93]

배안새끼발육시기에 히드로코르티손을 적용하면 이 두 단계가 다 영향을 받으며[86] 새끼집안에서 히드로코르티손의 영향을 받은 성숙원쥐들에서 정낭의 수축성손상으로 하여 생기는 시구하부의 불완전한 수성화가 나타난다.[87] 새끼집에 베타메타존을 주입하여 낳은 성숙수컷에서 혈청T농도와 정자생성, 성적선택의 변화가 관측되었다.[88] 이러한 발견들은 시구하부의 수성화과정에 미치는 당질성코르티코이드의 영향을 보여준다.

한 연구자는 또한 새끼집안에 베타메타존을 적용할 때 양의 고환발육에 직접적인 영향을 주어 고환과 간질의 크기가 줄어든다는것을 관측하였다.[94] 이것은 라이디히세포가 GR를 발현한다는것을 시사해준다. 또한 세정관의 직경과 T생성의 저하가 나타나고 새끼집안에서 베타메타존을 적용할 때 세정관형태가 변화되었다.[95]

발육의 중요한 시기에 당질성코르티코이드를 적용하면 암컷과 수컷 새끼의 생식기관의 변화가 촉진되며 이것은 임신시기에도 계속 나타난다. 앞으로 적용시기에 기초하여 생식기관들이 발육과정에 어떻게 재프로그램화되는가 하는것과 특히는 기관생성과 HPG계의 완성의 중요한 시기에 대한 보충적인 연구가 진행되어야 한다고 본다.

이처럼 동물의 HPG계는 균형적으로 조절되는 내분비계이며 동물의 번식과 종의 증식을 보장하는데서 중요한 역할을 수행한다. 신경성 및 호르몬성인자와 같은 많은 인자들은 HPG계의 적당한 조절에 기여하며 앞으로의 연구에 흥미있는 문제점들을 제시해준다. 번식과 생존이 생활에 다같이 필요한것으로 하여 이러한 측면들을 촉진하는 두가지 계인 HPG와 HPA계들은 호상연결되어있다. HPG계와 그것을 조절하는 인자들에 대한 연구를 통하여 성기능장애와 여러가지 질병들의 원인을 더 잘 이해할수 있을것이다.

## 참 고 문 헌

- [1] A. E. Oakley et al.; *Endocr. Rev.*, **30**, 6, 713, 2009.
- [2] A. S. Kauffman; *Mol. Cell Endocrinol.*, **324**, 1, 51, 2010.
- [3] A. E. Herbison; *Brain Res. Rev.*, **57**, 2, 277, 2008.
- [4] A. R. Khan et al.; *J. Neuroendocrinol.*, **24**, 1, 131, 2012.
- [5] G. M. Anderson et al.; *Endocrinology*, **150**, 4, 1834, 2009.
- [6] L. J. Kriegsfeld et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 7, 2410, 2006.
- [7] J. T. Smith et al.; *Endocrinology*, **149**, 11, 5770, 2008.
- [8] T. Iwasa et al.; *Int. J. Dev. Neurosci.*, **30**, 1, 31, 2012.
- [9] L. Y. Fu et al.; *J. Neurosci.*, **30**, 30, 10205, 2010.
- [10] M. Wu et al.; *J. Physiol.*, **587**, 1401, 2009.
- [11] E. Ducret et al.; *Endocrinology*, **150**, 6, 2799, 2009.
- [12] H. J. Brinkley; *Biol. Reprod.*, **24**, 1, 22, 1981.
- [13] C. Desjardins; *Biol. Reprod.*, **24**, 1, 1, 1981.
- [14] I. J. Clarke et al.; *Neuroendocrinology*, **39**, 3, 214, 1984.
- [15] F. C. Wu et al.; *Biol. Reprod.*, **37**, 3, 501, 1987.
- [16] M. Tsutsumi et al.; *Mol. Endocrinol.*, **6**, 7, 1163, 1992.
- [17] B. Poulin et al.; *Mol. Cell Endocrinol.*, **122**, 1, 33, 1996.
- [18] B. H. Shah et al.; *G. Mol. Pharmacol.*, **46**, 1, 1, 1994.

- [19] U. B. Kaiser et al.; *Endocr. Rev.*, **18**, 1, 46, 1997.
- [20] J. J. Tremblay et al.; *Mol. Cell Biol.*, **19**, 4, 2567, 1999.
- [21] R. A. Keri et al.; *J. Biol. Chem.*, **271**, 18, 10782, 1996.
- [22] C. C. Quirk et al.; *Mol. Endocrinol.*, **15**, 5, 734, 2001.
- [23] L. M. Halvorson et al.; *J. Biol. Chem.*, **271**, 12, 6645, 1996.
- [24] C. Dorn et al.; *J. Biol. Chem.*, **274**, 20, 13870, 1999.
- [25] S. Lim et al.; *Mol. Cell Biol.*, **27**, 11, 4105, 2007.
- [26] J. F. Mouillet et al.; *J. Biol. Chem.*, **279**, 9, 7832, 2004.
- [27] A. Wijeweera et al.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1849**, 3, 328, 2015.
- [28] S. A. Khan et al.; *Mol. Endocrinol.*, **30**, 10, 1081, 2016.
- [29] K. A. Russo et al.; *Endocrinology*, **156**, 7, 2608, 2015.
- [30] J. Roa et al.; *Endocrinology*, **153**, 11, 5587, 2012.
- [31] P. Micevych et al.; *Front Neuroendocrinol.*, **30**, 3, 315, 2009.
- [32] S. R. Hammes et al.; *Endocr. Rev.*, **28**, 7, 726, 2007.
- [33] O. K. Ronnekleiv et al.; *Semin. Reprod. Med.*, **25**, 3, 165, 2007.
- [34] J. Qiu et al.; *J. Neurosci.*, **26**, 21, 5649, 2006.
- [35] J. F. Couse et al.; *Endocr. Rev.*, **20**, 3, 358, 1999.
- [36] R. Y. Cheonget al.; *J. Neurosci.*, **35**, 43, 14533, 2015.
- [37] Z. Chu et al.; *J. Neurosci.*, **29**, 17, 5616, 2009.
- [38] C. Zhang et al.; *J. Neurosci.*, **29**, 34, 10552, 2009.
- [39] C. Zhang et al.; *J. Neurosci.*, **27**, 38, 10153, 2007.
- [40] M. L. Gottsch et al.; *J. Neurosci.*, **29**, 29, 9390, 2009.
- [41] J. A. Yang et al.; *Endocrinology*, **158**, 3, 612, 2017.
- [42] W. P. Williams et al.; *Endocrinology*, **152**, 2, 595, 2011.
- [43] B. Vida et al.; *J. Neuroendocrinol.*, **20**, 11, 1270, 2008.
- [44] R. Piet et al.; *J. Neurosci.*, **35**, 17, 6881, 2015.
- [45] B. Vida et al.; *J. Neuroendocrinol.*, **22**, 9, 1032, 2010.
- [46] M. Fatehi et al.; *Neuropsychopharmacology*, **33**, 6, 1354, 2008.
- [47] J. L. Robertson et al.; *Endocrinology*, **150**, 8, 3664, 2009.
- [48] C. S. Molnar et al.; *Endocrinology*, **152**, 4, 1684, 2011.
- [49] A. W. Smith et al.; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **305**, 5, E632, 2013.
- [50] P. S. Cates et al.; *Stress*, **7**, 2, 113, 2004.
- [51] J. C. Mitchell et al.; *Endocrinology*, **146**, 1, 323, 2005.
- [52] C. Phumsatitpong et al.; *Endocrinology*, **159**, 1, 414, 2018.
- [53] P. Hu et al.; *Endocrinology*, **157**, 9, 3604, 2016.
- [54] D. D. Israel et al.; *Endocrinology*, **153**, 5, 2408, 2012.
- [55] U. Klenke et al.; *Endocrinology*, **151**, 6, 2736, 2010.
- [56] T. A. Roepke et al.; *Endocrinology*, **148**, 10, 4937, 2007.
- [57] A. Locci et al.; *Br. J. Pharmacol.*, **174**, 19, 3226, 2017.
- [58] N. J. Charles et al.; *Horm. Cancer*, **1**, 4, 167, 2010.
- [59] M. R. Laconi et al.; *Eur. J. Pharmacol.*, **417**, 1, 111, 2001.
- [60] Concas A et al.; *Br. J. Pharmacol.*, **118**, 4, 839, 1996.

- [61] R. H. Purdy et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10, 4553, 1991.
- [62] V. Kaura et al.; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **17**, 2, 108, 2007.
- [63] A. R. Genazzani et al.; *Eur. J. Endocrinol.*, **133**, 3, 375, 1995.
- [64] M. R. Laconi et al.; *Horm. Metab. Res.*, **44**, 8, 632, 2012.
- [65] L. T. Pelegrina et al.; *Brazilian Journal of Biological Sciences*, **2**, 3, 39, 2015.
- [66] F. A. Giuliani et al.; *Endocrine*, **40**, 1, 21, 2011.
- [67] K. M. Breen et al.; *Mol. Endocrinol.*, **26**, 10, 1716, 2012.
- [68] E. R. Wagenmaker et al.; *Endocrinology*, **158**, 8, 2593, 2017.
- [69] E. D. Kirby et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 27, 11324, 2009.
- [70] T. E. Orr et al.; *Horm. Behav.*, **24**, 3, 324, 1990.
- [71] M. Saketos et al.; *Biol. Reprod.*, **49**, 6, 1270, 1993.
- [72] J. S. Kinsey-Jones et al.; *J. Neuroendocrinol.*, **21**, 1, 20, 2009.
- [73] K. M. Breen et al.; *Endocrinology*, **146**, 4, 2107, 2005.
- [74] M. M. Roozendaal et al.; *Life Sci.*, **60**, 10, 735, 1997.
- [75] N. I. Williams et al.; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, 1, E270, 2007.
- [76] E. Luo et al.; *Endocrinology*, **157**, 3, 1187, 2016.
- [77] R. J. Handa et al.; *Front Neuroendocrinol.*, **35**, 2, 197, 2014.
- [78] V. Viau et al.; *Endocrinology*, **129**, 5, 2503, 1991.
- [79] T. D. Lund et al.; *J. Neurosci.*, **26**, 5, 1448, 2006.
- [80] T. D. Lund et al.; *J. Neuroendocrinol.*, **16**, 3, 272, 2004.
- [81] M. J. Weiser et al.; *Neuroscience*, **159**, 2, 883, 2009.
- [82] M. G. Oyola et al.; *Endocrinology*, **153**, 2, 837, 2012.
- [83] M. G. Oyola et al.; *J. Comp. Neurol.*, **525**, 17, 3666, 2017.
- [84] A. Acevedo-Rodriguez et al.; *Front Endocrinol.(Lausanne)*, 6160, 2015.
- [85] R. J. Handa et al.; *Physiol. Behav.*, **55**, 1, 117, 1994.
- [86] M. N. Manojlović-Stojanoski et al.; *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **3**, 6, 479, 2007.
- [87] J. R. Seckl et al.; *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **3**, 6, 479, 2007.
- [88] A. L. Fowden et al.; *Reproduction*, **127**, 5, 515, 2004.
- [89] O. C. Pereira et al.; *Regul. Toxicol. Pharm.*, **38**, 1, 36, 2003.
- [90] O. C. Pereira et al.; *Life Sci.*, **77**, 12, 1381, 2005.
- [91] R. C. Piffer et al.; *Physiol. Behav.*, **98**, 1, 163, 2009.
- [92] D. J. Barker et al.; *Placenta*, **34**, 10, 841, 2013.
- [93] A. C. Gore et al.; *Mol. Cell Endocrinol.*, **256**, 1, 40, 2006.
- [94] R. M. Sapolsky et al.; *Endocr. Rev.*, **21**, 1, 55, 2000.
- [95] M. P. Hardy et al.; *Cell Tissue Res.*, **322**, 1, 147, 2005.
- [96] I. L. Ward et al.; *Endocrinology*, **114**, 5, 1635, 1984.
- [97] C. S. Borges et al.; *J. Appl. Toxicol.*, **37**, 9, 1065, 2017.
- [98] G. Pedrana et al.; *Anat. Histol. Embryol.*, **37**, 5, 352, 2008.

## **Hypothalamic-Pituitary-Gonadal(HPG) Axis Regulation of Animals and Interaction with Stress Signaling**

*Pak Chol Hae*

The HPG axis of animals is an elegantly-regulated endocrine system that allows successful reproduction and species propagation. Many components, including neural and hormonal factors, contribute to the proper regulation of the HPG axis and provide many interesting avenues for future research. As reproduction and survival are necessary for life, it follows that the two systems promoting these aspects, the HPG and HPA axes, would be interlinked. Through further study of the HPG axis and the components regulating it, we can better understand factors contributing to reproductive maladies and health disorders.

Keywords: hypothalamic-pituitary-gonadal(HPG) axis, stress signaling