

## Kimyasal Öpücük; Kisspeptin

*Doktora Öğr. Ayşen DURMAZ\**  
*Prof. Dr. Nurten DİKMEN\**

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) vertebralılardaki seksüel matürasyon ve üremeden sorumlu ana düzenleyici hormondur<sup>1</sup>. Önbeyindeki GnRH sekresyonunu yapan nöronların aktivasyonu ergenlik dönemini başlatır. Artmış GnRH düzeyi hipofizden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonunu uyararak gonadları aktif hale getirir. Bu yol birçok memeli türünde iyi bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen ön beyindeki bu işlevi başlatan moleküler ve hücreyel olaylar henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte  $\gamma$ -amino bütirik asit (GABA) ve nöropeptid-Y (NPY) gibi beyne özgü moleküllerin ve periferal dolaşımda bulunan leptin gibi hormonların bu yolda etkili olduğu düşünülmektedir<sup>2</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda çocukluktan ergenliğe geçişi kimyasal öpücük olarak nitelendirilen Kisspeptin adlı bir proteinin başlattığı bulunmuştur<sup>3</sup>.

### 1. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

GnRH, hipofizden FSH (folikül stimulan hormon) ve LH (luteinizan hormon) salınmasını uyarır, hipotalamusta sentezlenen bir dekaeptittir<sup>4</sup>. Dişilerde FSH, overlerde ovarian folliküllerin gelişimini ve folliküler hücrelerden östrojen salgılanmasını uyarırken, LH sekonder oositte I. mayotik bölünmenin tamamlanmasını, ovulasyonun tetiklenmesini ve oluşan korpus luteumdan progesteron salgılanmasını sağlar<sup>5</sup>. Erkeklerde ise LH, Leydig hücrelerini uyararak testosteron sekresyonunu uyarırken, FSH'ın gametogenezde inhibin sentezi ve salınımını uyararak sertoli hücreleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir<sup>6</sup>.

Memeliler iki tip GnRH'a sahiptir; GnRH I ve GnRH II. GnRH I

---

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

gonadotropin sekresyonunu kontrol etmektedir. GnRH II'nin ise seksüel davranışlardan sorumlu bir nöromodülatör olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>.

Hipotalamustan GnRH salınımı fetal dönemde başlar ve fetal gelişim süresince aralıklı olarak devam eder. Doğumdan sonra 6-12 ay içerisinde GnRH düzeyi yavaş yavaş azalır ve çocukluk döneminde bu azalan düzeyde kalır<sup>7</sup>. Bu sessiz dönemin ardından GnRH sekresyonundaki artış puberteyi başlatır. Çocukluk dönemindeki bu sessizliğin hangi mekanizma ile gerçekleştiği ve buna neyin neden olduğu bilinmemektedir<sup>8</sup>.

Memelilerde artmış GnRH sekresyonu puberteyi başlatırken postpubertal dönemde ise gonadal fonksiyonların gerçekleştirilmesini ve devam ettirilmesini sağlamaktadır<sup>8</sup>.

## 2. Kisspeptinler-GPR54'ün Keşfi ve Pubertedeki İşlevleri

GPR54 ve ligandı ilk olarak kanser araştırmaları yapan bir grup biyolog tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri ve melanomalarda tanımlanmış olan bir metastaz süpresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. *Kiss* sözcüğündeki "ss" takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya'da keşfedildiği için bu yörenin meşhur *Kiss* çikolatasına ithafen "Ki" öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir<sup>9,10,11</sup>.

Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanoma metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü "metastin" (aka kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir<sup>2</sup>. Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden "kisspeptinler" adı verilmiştir. Bu ürünlerin hepsi GPR54 reseptörüne bağlanıp aktive etmektedirler<sup>12</sup>.

Vücut-kitle indeksi ve beslenme, ergenlik yaşının belirlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Leptin sinyalizasyonundaki bozukluklar (hem reseptör, hem de peptid düzeyindeki) obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur<sup>8</sup>. Leptin eksikliği olan farelerin arkuat (Arc.) nükleusundaki Kiss-1

mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir<sup>13</sup>. Diabetik sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise yine leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği fakat insülin replasmanının ise hiç bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>14</sup>. Bu sonuçlar bize leptin sinyalinin normal GnRH salınımında görev alabileceğini düşündürmektedir.

Seminara ve ark. farelerdeki GPR54 geninin delesyonu sonucunda farelerin ergenliğe geçemediğini göstermişlerdir. De Roux ve ark. ve Seminara ve ark. eş zamanlı olarak yaptıkları çalışmalar sonucunda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konmuş hastaların çoğunun GPR54 mutasyonuna sahip olduğunu açıklamışlardır. Bu hastalar, GPR54 KO (knock out) fareler gibi, hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğe geçememenin dışında sağlıklıdırlar<sup>15,16</sup>. Bunlardan çok kısa bir süre sonra Funes ve ark. kendi GPR54 KO farelerinde de aynı fenotipik özellikleri gözlediklerini bildirmişlerdir<sup>17</sup>.

Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve ergenliğe geçişte moleküler bir koridor gibi davrandığını göstermektedir.

Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir. Navarro ve ark. sıçanlarda seksüel gelişimin bir fonksiyonu olarak hem Kiss-1 mRNA hem de GPR54 mRNA düzeyinde artış olduğunu rapor etmişlerdir<sup>18</sup>.

### 3. Kisspeptinler RF-Amid Peptidleridir

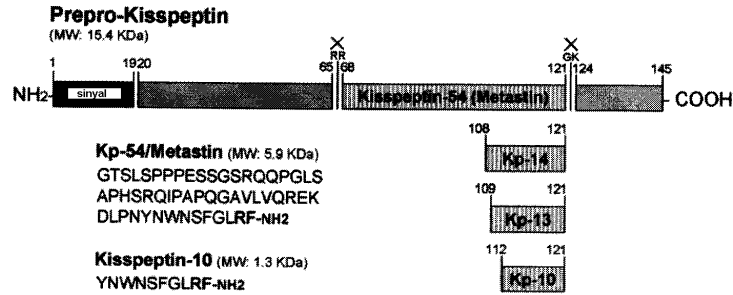
C-terminal'de arginin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir. Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direk ya da indirek olarak üreme-nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir<sup>19</sup>.

Kisspeptinler ve gonadotropin inhibitör hormon (GnIH) birer RF-Amid peptididir. GnIH ilk olarak 2000 yılında Tsutsui ve ark. tarafından kuşlarda tanımlanmıştır. GnIH hem *in vivo* hem de *in vitro* koşullarda gonadotropin

salınımını inhibe eder<sup>19</sup>.

Kisspeptinler ise, Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesidir (Şekil 1). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir. İlk 19 amino asitlik kısım sinyal diziyi oluşturmaktadır. Protein 57. ve 67. pozisyonda birer kesim noktası içerir. 121-124. amino asitler arasındaki bir diğer kesim noktasının kesilmesi sonucunda oluşan yeni proteinde C-terminal amidleştirilir. Bu kısım GPR54 reseptörüne bağlanmadan sorumlu olup intrasellüler  $Ca^{+2}$  stimülasyonu için gereklidir. Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol (1,4,5) trisfosfat ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar, ERK ve p38 mitojen-aktifli protein kinaz yolu aktive olur<sup>20,21,22,23</sup>.

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıtı içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının C-terminal'inde Arg-Phe-NH<sub>2</sub> motifi bulunur<sup>12,23,24</sup> (Şekil 1).



**Şekil 1.** 145 amino asit içeren öncül kisspeptin proteinin kesimi sonucunda aktif kisspeptinlerin oluşumu<sup>23</sup>.

#### 4. Kisspeptinlerin GnRH Üzerine Olan Aktivasyonel Etkileri

Gottsch ve ark. 2004 yılında beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler Arc nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV)'dur<sup>25</sup>.

Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizyel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir<sup>8</sup>.

Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir<sup>2</sup>. Pubertede, hipotalamustaki Kiss-1 ve GPR54 genlerinin transkripsiyonunun arttığı çeşitli deney hayvanı modellerinde gösterilmiştir<sup>18,26</sup>.

Kisspeptinlerin intrasellüler sinyal mekanizmaları ile GnRH salınımını nasıl uyardığı bilinmemektedir. Fakat bugün için bilinen bir şey var ki o da yukarıda da belirtildiği gibi GPR54 sinyalinin Gq-kenetli G protein aracılığı ile oluştuğu ve bunun da intrasellüler kalsiyum derişimini, PI döngüsünü ve MAP kinaz yoluyla ERK aktivasyonunu arttırdığıdır. Fakat bu mekanizmaların GnRH sekresyonunu nasıl uyardığı tam olarak bilinmemektedir<sup>2</sup>.

#### 5. Hamilelikte Kisspeptin Sekresyonu

Kisspeptin'in santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir<sup>4,27</sup>. Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür<sup>27</sup>.

Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerde plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, hamilelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Hamile olmayan bayanlarda ve erkeklerdeki ortalama kisspeptin konsantrasyonu 1,3 pmol/L olarak bulunmuştur. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L, ikinci

trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L olarak saptanmıştır. Doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin derişiminin normal düzeye (7,6 pmol/L) döndüğü bildirilmiştir<sup>28</sup>.

Hamilelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir<sup>28,29,30</sup>.

Periferel dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve/veya direk GnRH nöronları üzerine etki ederek fonksiyonlarını göstermektedirler<sup>8</sup>.

Bu güne kadar herhangi bir fizyolojik durumun regülasyonunda periferel kisspeptinlere ihtiyaç duyulduğu gösterilmemiş (hamilelikte yada diğer fizyolojik durumlarda) olmakla birlikte 2003 yılında Seminara ve ark. plasental kaynaklı kisspeptinlerin hamilelikte yüksek seks steroidi düzeyine rağmen gonadotropin sekresyonunun devam etmesinden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir<sup>8</sup>. Farklı bir grup araştırmacı ise son zamanlardaki çalışmalarının sonucunda hamilelikteki yüksek kisspeptin düzeyinin GPR54'ü desensitize ederek hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) aksı baskıladığını düşünülmektedirler<sup>31</sup>.

Bilban M. ve ark. plasental kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerin migrasyonunu azalttığını açıklamışlardır<sup>30</sup>.

GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu özelliğinden dolayı kisspeptin-54 metastin olarak da bilinmektedir. Bu etkiyi odak noktadaki adhezyon kinaz'ı indükleyerek gösteriyor olabilir. Bu indüksiyon hücrelerin yapışarak bir arada kalmasını sağlar<sup>8</sup>.

### **6. Kiss-1 ve GPR54' ün Hormonal Regülasyonu**

Navarro ve ark. (2004) ve Irweg ve ark. (2004) seks steroidlerinin (östrojen (E), testosteron (T)) hipotalamustaki Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu araştırmacıların hipotezine göre dolaşımdaki artmış E ve T düzeyleri Arc. nükleusta kisspeptinlerin ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederek GnRH nöronlarından GnRH salınımını azaltır. Dolaşımdaki E ve T düzeyleri düştüğü zaman ise bu

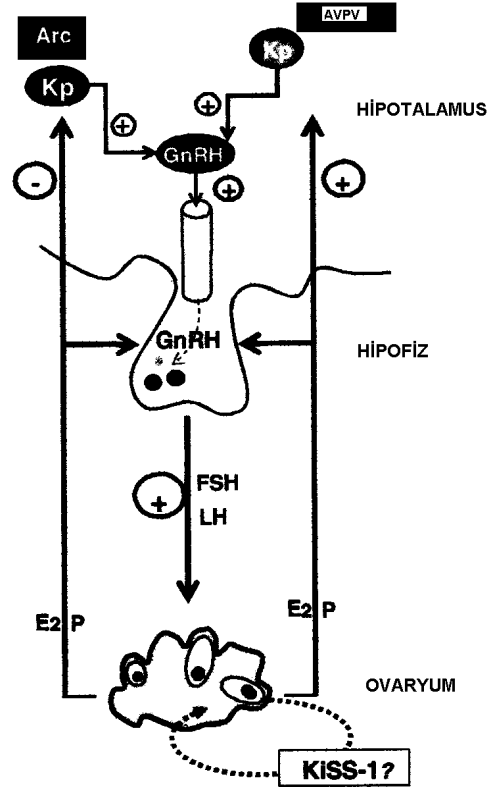
inhibisyon ortadan kalkar ve Arc. nükleusta kisspeptin sentezi uyarılır, böylece GnRH salınımı artar<sup>2,18</sup>. Smith ve ark. (2005) nın yaptıkları çalışma bu hipotezi çürütmektedir, bu araştırmacılar seks steroidlerinin beynin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA ekspresyonunu indüklerken bazı bölgelerde bu ekspresyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Erkek farelerle yapılan çalışmada testosteronun Arc. nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ederken AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir. Arc. nükleustaki steroid-bağımlı inhibisyona hem androjen reseptörünün (AR) hemde östrojen reseptör- $\alpha$  ( $ER_{\alpha}$ ) nın birlikte eşlik ettiği düşünülmektedir. Arc. nükleustaki AR'ü Kiss-1 mRNA'ları ile %65 kolokalizasyon gösterirken,  $ER_{\alpha}$  %88 oranında kolokalizasyon gösterir. Buna karşın AVPV'da T bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonuna ise, T aromatisasyonu sonrasında,  $ER_{\alpha}$  nın eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu iki bölgede T'nun Kiss-1 mRNA ekspresyonu üzerine olan karşıt etkileri AR ve ER'nin bu iki nükleustaki ekspresyonlarının farklı olması ile açıklanabilir<sup>32</sup>.

Dişi farelerde de E, Kiss-1 mRNA ekspresyonunu Arc. nükleusta inhibe ederken AVPV'da ise indüklemektedir. Dişilerde bütün Kiss-1 hücreleri hemen hemen  $ER_{\alpha}$ 'ya sahipken %25-30'luk bir kısmı ise  $ER_{\beta}$  içermektedir<sup>33</sup>.

Lee ve ark. 2005 yılında  $ER_{\alpha}$ KO farelerde, E-bağımlı regülasyonun kaybolduğunu buna karşın  $ER_{\beta}$ KO farelerde ise bu regülasyonun bozulmadığını göstermişlerdir ki bu da bize E-bağımlı regülasyonun  $ER_{\alpha}$  üzerinden olduğunu kanıtlar. E'nin Arc ve AVPV'daki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan farklı etkilerinin moleküler mekanizması henüz bilinmemektedir. Fakat bir ihtimal progesteron reseptörünün (PR) de bu fenomene katıldığıdır. Bu araştırmacılar daha önce yapmış oldukları çalışmalarda Kiss-1 nöronlarının PR nöronları ile kolokalize olduğunu ya da çok yakın olduğunu gözlemlemişlerdir (yayınlanmamış veri). Ayrıca yine aynı araştırmacılar E regülasyonundaki bu farklı etkilerin dopaminden kaynaklanabileceğini de vurgulamaktadırlar. Tirozin hidroksilaz ve Kiss-1 mRNA'ları AVPV'da kolokalize olarak bulunurken Arc nükleusta kolokalize değildir. Bu nedenle

AVPV'da E-bağımlı Kiss-1 ekspresyonunun indüksiyonunda dopaminin de rolünün olduğu düşünülebilir<sup>2</sup>.

Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması HPG aksta Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arc nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif feedback regülasyon merkezi olarak, AVPV ise dişilerdeki LH dalgasından sorumlu pozitif feedback regülasyon merkezi olarak görev yapar<sup>2</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. Östrojenin, Arc. ve AVPV'daki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan etkisi<sup>24</sup>.



AVPV dişilerde erkeklerdekinden daha büyüktür. Hatta AVPV'daki nöronların GnRH nöronları ile sinaps yaptığı düşünülmektedir. AVPV'da ER $_{\alpha,\beta}$  ve PR bol miktarda bulunur. Bunlar ligandları ile bağlandıklarında LH sekresyonunu arttırarak LH dalgasına neden olurlar. Dişilerde E-bağımlı Kiss-1 mRNA indüksiyonu preovülasyondaki GnRH/LH dalgasında da rol oynuyor olabilir<sup>2</sup>.

AVPV'da Kiss-1 mRNA ekspresyonu dişilerde erkeklerdekinden daha fazladır. Bu da AVPV'daki kisspeptin nöronlarının görevinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini işaret eder. Bu nöronların, dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AVPV'dan farklı olarak Arc nükleustaki Kiss-1 mRNA düzeyi dişilerde ve erkeklerde aynıdır. Bu da Arc nükleustaki kisspeptin nöronlarının dişilerdeki ve erkeklerdeki görevinin aynı olduğunu işaret etmektedir. Bu bölgede gonadotropin sekresyonunun gonadal steroidler tarafından negatif feedback inhibisyonunda kisspeptinlerin görev aldığı ifade edilmektedir<sup>2</sup>.

### 7. GPR54 Gen Mutasyonları

GPR54 geni (AOXR12 ve hOT7T175 olarak da isimlendirilmektedir) 398 amino asit kalıtı içeren heptahelikal G-protein-kenetli, galanin ve opioid reseptör ailesi ile homoloji gösteren bir reseptörü kodlar<sup>11</sup>.

2003 yılında yapılan bir çalışmada insanlarda ve farelerde GPR54 genindeki mutasyonların idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme (IHH) neden olduğu ifade edilmiş; hem farelerde hem de insanlarda gonadotropin sekresyonunun yapılamadığı halde ekzojen olarak GnRH verildiğinde hipofizden FSH ve LH salınımının gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada GPR54KO fareler ile kontrollerin hipotalamus ekstraktlarındaki GnRH konsantrasyonunun benzer olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Bu veriler GPR54'ün GnRH salınımında rol oynadığını doğrulamaktadır.

De Roux ve ark. IHH öyküsü olan beş kardeş (4E, 1K) ile yaptıkları çalışmada GPR54 geninin 19p13 bölgesinde lokalize olduğunu ve GPR54

geninde intron 4'ün 3' ucu ile ekzon 5'in 5' ucunu kapsayan 155 bp'lik bir delesyon tanımladıklarını ve bunun sonucunda reseptör fonksiyonunun kaybolduğunu bildirmişlerdir<sup>16</sup>.

Suudi Arabistan'da üç kuzenin evliliklerinden 19 çocuk dünyaya gelmiş ve bunların 6 tanesine (4E, 2K) IHH tanısı konmuştur. Gen taraması ile bu bireylerde homozigot C → T transisyonun olduğu ve bunun 148. pozisyonda bulunan lösin amino asitinin serin ile yer değişimine yol açtığı bildirilmiştir<sup>15</sup>.

IHH tanısı konmuş zenci, erkek bir hastanın GPR54 geninde iki farklı mutasyon saptanmıştır. Bunlardan birinde C→T transisyonu, 331. pozisyonda bulunan arginini kodlayan kodonu stop kodonuna dönüştürürken (anlamsız mutasyon, R331X), diğeri 1195. nükleotiddeki T→A transversiyonu sonucunda stop kodonunu arginin kodonuna çevirir (nonstop mutasyon, X399R)<sup>15</sup>.

Annesi Kıbrıslı bir Türk olan, IHH tanısı almış başka bir hastanın GPR54 geninde ise C223R ve R297L mutasyonları saptanmıştır<sup>34</sup>.

## **8. Kisspeptin-GPR54 Çalışmaları Bize Hangi Alanlarda Yardımcı Olacak?**

Kisspeptinlerin anti-metastatik özelliği vardır. Bu alandaki çalışmalar bize metastaza neden olan moleküler sinyallerin anlaşılmasında ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde yol gösterecektir.

Plasenta tarafından üretilen kisspeptinlerin araştırılması, implantasyon ve plasenta biyolojisini anlamamıza yardımcı olacak ve ayrıca preeklampsia ve plasenta previa gibi gebelik komplikasyonlarının tedavisinde yeni yaklaşımların oluşmasına katkıda bulunacaktır.

Kiss-1 ve GPR54 reseptörünün reproduktif nöroendokrinolojideki rollerinin araştırılması bugüne kadar açıklanamamış birçok mekanizmanın çözülmesine yardımcı olacaktır.

Ergenliği ne başlatıyor?

Östrojen stimülasyonu GnRH/LH dalgasını nasıl oluşturmakta?

GnRH dalgalanmasındaki seksüel farklılığın mekanizması nasıl?

**Kaynaklar**

1. Hofmann HA. Gonadotropin-releasing hormone signaling in behavioral plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 343–50.
2. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:91-6.
3. Erişim: (<http://www.guardian.co.uk/life/science/story/0,12996,1539767,00.html>) Erişim Tarihi: Şubat 2007.
4. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(4):257-63.
5. Vicdan K, Işık AZ. *İn vitro* Fertilizasyon ve Mikromanipülasyon Uygulamalarında Laboratuar. 1. Baskı, Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 1999: 1-13.
6. Köseoğlu M. Üremenin endokrin işlevi. In: Burtis CA, Ashwood ER. (Eds). *Klinik kimyada temel ilkeler*, Ankara: Palme yayıncılık; 2005: 876-897.
7. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: Critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26: 131-8.
8. Aparicio SAJR. Kisspeptins and GPR54 - The new biology of the mammalian GnRH axis. *Cell Metab* 2005; 1: 293-6.
9. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, ve ark. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1731-71.
10. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed gene in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997;71:1035-41.
11. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, ve ark. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999;446:103-7.
12. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, ve ark. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-6.
13. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob Mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298-303.

14. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, ve ark. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006;55:2602-10.
15. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, ve ark. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-27.
16. de Roux N, Genin E, Carel JC, ve ark. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.
17. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, ve ark. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1357-63.
18. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, ve ark. 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. *Endocrinology* 2004;145:4565-74.
19. Kriegsfeld LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the wheel. *Horm Behav* 2007 (Basımda).
20. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997;57:2384-87.
21. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A Kiss to remember. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16: 249-50.
22. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:448-53.
23. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12:631-639.
24. Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: Comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol* 2007 (Basımda).
25. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, ve ark. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004;145:4073-7.
26. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, ve ark. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2129-34.

27. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi?. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı 2006; 42.
28. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, ve ark. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:914-919.
29. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, ve ark. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004;117:1319-28.
30. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, ve ark. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004;1678:102-10.
31. Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2007 (Basımında).
32. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA ve ark. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005;146:2976-84.
33. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF ve ark. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005;146(9):3686-92.
34. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, ve ark. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1849-55.

**Yazışma Adresi:**

Ayşen DURMAZ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Balcalı / ADANA

Tlf: 0 322 3386060/ 3470

E –mail: aysendurmaz@yahoo.com