

درسنامه

اندوکرینولوژی

ویلیامز

ویراست چهاردهم / ۲۰۲۰

جلد ۵

عملکرد و تکامل جنسی

تألیف

- Shlomo Melmed ■ شلومو ملمد
Richard J. Auchus ■ ریچارد جی. آچس
Allison B. Goldfine ■ الیسون گولدفاین
Ronald J. Koenig ■ رونالد جی. کونینگ
Clifford J. Rosen ■ کلایفورد جی. روزن

ترجمه (به ترتیب الفبا)

دکتر مهدیه آبهار قمصری

متخصص فارماکولوژی بالینی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مریم زرکش

متخصص زیست‌فناوری پزشکی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فردوس زمان

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر سارا صفاریان

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر فاطمه ضامنی

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر اعظم عرفانی‌فر

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ندا مفتاح

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

جفت شده با G پروتئین عمل می‌کند را تنظیم می‌کند اتصال GnRH-I به گیرنده نوع I خود در درجه اول منجر به فعال سازی Gq می‌شود. فرم دوم GnRH به نام GnRH-II در تمام مهره داران پیشرفته از جمله انسان، حفظ شده است. در مقابل GnRH-I، GnRH-II در بالاترین سطوح در خارج از مغز بیان شده است. یک گیرنده هم جنس برای GnRH-II از گونه‌های مختلف مهره داران، از جمله پستانداران، کلون شده است. همولوگ ژن انسانی این گیرنده دارای یک فریم شیفت^۱ و کدون خاتمه است و به نظر می‌رسد که سیگنالینگ GnRH-II از طریق گیرنده GnRH نوع I رخ می‌دهد به نظر می‌رسد تعطیل پذیری قابل توجهی در استفاده از GnRH-II در گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنالینگ مختلف برای عملکردهای متنوع وجود داشته باشد. برای اهداف عملکردهای به GnRH-I به‌عنوان GnRH در این فصل اشاره شده است.

GnRH به یک پپتید ۱۰ آمینو اسیدی است که در درجه اول در اجسام نورونی تخصصی از هسته کمانی هیپوتالاموس قاعده ای یا بازال میانی^۲ سنتز شده است. آکسون^۳ آن نورون GnRH به برآمدگی میانی یا داخلی^۴ می‌رود و در مویرگ‌هایی که به عروق سیاهرگی تخلیه می‌شوند خاتمه می‌یابد. ورود پرتال یا سیاهرگی، یک سیستم حمل و نقل کم فشار است که در ساقه هیپوفیز فرود می‌آید و هیپوتالاموس را به هیپوفیز قدامی متصل می‌کند.

جهت جریان خون در این گردش پورتال هیپوفیزی، از هیپوتالاموس به غده هیپوفیز است. GnRH که از نورون‌های هسته کمانی منشأ می‌گیرد در برآمدگی میانی به گردش خون سیاهرگی که این هورمون را به هیپوفیز قدامی ارائه می‌دهد ترشح می‌شود. (شکل ۱۷-۲) GnRH باغ ۱۰ آمینو اسیدی، از فرایند پردازش پس از ترجمه از یک مولکول پیش ساز بزرگ GnRH¹⁻¹⁷-prepro مشتق شده است (شکل ۱۷-۲). این پپتید پیش ساز، محصول ژن GnRH است. GnRH-pro-pre از ۹۲ اسید آمینه تشکیل شده و شامل چهار بخش (از انتهای آمینو تا انتهای کربوکسیلی) می‌باشد: یک دومین پیام رسان ۲۳ اسید آمینه ای، GnRH ۱۰ اسید آمینه ای، یک جایگاه پردازش پروتئولیتیک ۲ آمینو اسیدی و یک دومین ۵۸ آمینو اسیدی به نام پپتید مرتبط با GnRH. محصولات به وجود آمده از این پیش ساز، GnRH و پپتید مرتبط با هورمون آزاد کننده ی گنادوتروپین (GAP)، به پایانه‌های عصبی منتقل شده و به گردش خون سیاهرگی ترشح می‌شوند (شکل ۱۷-۲). هیچ نقش فیزیولوژیکی برای GAP نشان داده نشده است.

در انسان ها، نورون های GnRH در درجه اول در هسته کمانی از هیپوتالاموس بازال میانی و متعلقه پیش‌بینایی هیپوتالاموس قدامی قرار گرفته اند. جمعیت نورون‌های تولیدکننده GnRH نسبتاً محدود شده و در محدوده ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ است. نورون‌هایی که GnRH تولید می‌کنند از منطقه بوبایی طی تشکیل و رشد جنین منشأ می‌گیرند. نورون‌های بوبایی و GnRH با هم در طول اعصاب جمجمه مهاجرت می‌کنند و بینی و مغز را به هیپوتالاموس در طول توسعه جنینی متصل می‌کنند و اختلال در این فرایند باعث هیپوگنادیسم هایپوگناتوتروپیک بدون علت (ایدیوپاتیک)^۵ یا ائوسمی^۶ یا سندرم کالمن^۷ می‌شود. افراد مبتلا به سندرم کالمن با توجه به کمبود یا ناکارآمدی GnRH و گنادوتروپین‌های هیپوفیز معمولاً فاقد بلوغ و به دنبال آن، نابرابری هستند. پروتئین عصبی anosmin^۸ (که شده توسط ژن KAL) و گیرنده نوع ۱ فاکتور رشد

پرووسترون) و پپتیدها (به عنوان مثال، اینهپسین^۹) با منشأ تخمدان و اکتیوین^{۱۰} و فولیستاتین^{۱۱} با منشأ هیپوفیز، ترشح FSH و LH را تعدیل می‌کنند. LH تولید اندروستندین^{۱۲} در سلول های تک^{۱۳} از تخمدان را تحریک می‌کند؛ FSH تولید استرانبول^{۱۴} و Inhibin B را در سلول‌های گرانولوزا و رشد فولیکولی را تنظیم می‌کند. آزاد شدن یک تخمک از فولیکول بالغ، به یک افزایش ناگهانی در سطح LH در میانه چرخه قاعدگی بستگی دارد. بعد از تخمک‌گذاری، فولیکول به یک جسم زرد، که استرانبول و پرووسترون را تحت کنترل FSH و LH ترشح می‌کند، تبدیل می‌شود. LH تحریک سلول‌های گرانولوزا - لوتئین، از جسم زرد را به منظور ترشح اینهپسین A تحریک می‌کند (شکل ۱۷-۷). اثرات اندوکرینی یا درون ریز FSH، LH استروژن، پرووسترون، اینهپسین A، و اینهپسین B ناشی از تغییرات در سطوح سرمی آنها در سراسر چرخه قاعدگی استیاب شده است (شکل ۱۷-۸). سپس این اثرات اندوکرینی مفروض در مطالعات مبتنی بر سلول و in vivo انجام شده در محیط داخلی بدن نشان داده شدند (شکل ۱۷-۹). اکتیوین و فولیستاتین در تخمدان و غده هیپوفیز تولید می‌شوند و به نظر می‌رسد که آزاد شدن FSH از هیپوفیز را از طریق مسیرهای اتوکرین یا پاراکرین و اما نه اندوکرین تنظیم کنند. اکتیوین تولید FSH را تحریک می‌کند، در حالی که فولیستاتین این عمل اکتیوین را سرکوب می‌کند.

اندومتر، پوشش مخاطی حفره رحم دارای غلظت بسیار بالایی از گیرنده‌های هسته‌ای برای استروژن و پرووسترون است و به این هورمون‌ها بسیار حساس است. استروژن فعال بیولوژیک استرانبول، باعث رشد اندومتر می‌شود؛ پرووسترون این اثر استروژن را محدود می‌کند و تمایز را افزایش می‌دهد. ریزش، فروریختن لایه عملکردی (functionalis stratum) اندومتر، موجب تخلیه یا خروج استروژن و پرووسترون می‌شود. لایه بازال باقی مانده (basalis stratum) قادر به بازسازی کامل در پاسخ به استروژن می‌باشد. تخمدان‌ها تا زمان بلوغ خلیوش باقی می‌ماند زیرا سیستم آزاد کننده GnRH در هیپوتالاموس در سنین قبل از بلوغ که سطح FSH و LH در خون بسیار پایین است، نابالغ است. عملکرد تولیدمندی بی نقص و بیشتر فعالیت اندوکرینی پس از بلوغ متوقف می‌شود زیرا در این زمان تخمدان‌ها از همه تخمک‌هایشان تهی شده و سلول های استروئیدساز را احاطه می‌کنند. این وضعیت های قبل از بلوغ و پس از بلوغی، که با عدم عملکرد تخمدان مشخص شده‌اند، با عدم کاعدگی همراه شده‌اند. به‌طور خلاصه، عملکرد تولیدمندی زنانه از بلوغ تا بلوغی می‌تواند به یک تاک ساعت^{۱۵} شبیه شود. عملکرد طبیعی این دستگاه بستگی به فعالیت‌ها یا عملکردهای هماهنگ هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان و اندومتر دارد. نتیجه قاعدگی منظم در هر ۲۴ تا ۳۵ روز است. هر گونه اختلال در این بافت‌ها و یا اختلال در عملکرد سیستم‌های دیگر که این واحدهای تولیدمندی را تحت تأثیر قرار دهد ممکن است منتج به عدم تخمک‌گذاری و در نتیجه خونیتری رحمی نامنظم شود.

عملکردهای تولیدمندی هیپوتالاموس

هورمون آزادکننده گنادوتروپین^{۱۶}

GnRH و آنالوگ‌هایش برای درمان اختلالات وابسته به هورمون استفاده شده‌اند و به تکنیک‌های تولیدمندی یا باروری مانند لقاح آزمایشگاهی^{۱۷} (IVF) کمک کرده‌اند. تعدادی از مهره‌داران، سه GnRH و سه گیرنده هم جنس با توزیع و عملکردهایی متمایز شناسایی شده‌اند. در انسان ها، هورمون GnRH از هیپوتالاموس، در درجه اول توسط ژن GnRH نوع I (GnRH-I) [I] (GnRH1) کدگذاری یا رمز شده است و ترشح گنادوتروپین از طریق گیرنده GnRH نوع I هیپوفیزی، که به عنوان یک گیرنده

1. Inhibin
2. Activin
3. follistatin
4. Androstenedione
5. Theca سلول‌های از بافت پیوندی تخمدان که پیرامون سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌ها قرار دارند
6. Ticking clock
7. Gonadotropin
8. In vitro fertilization

۹. Franceschi؛ جهش تغییر چارچوب جهشی است که با کاهش یا افزایش در تعداد نوکلئوتیدها باعث تشدید خوانده شدن حروف سه نوکلئوتیدی می‌شود و چارچوب انگوی خواندن را تغییر می‌دهد.

10. Medial basal hypothalamus

۱۱. Median eminence؛ یک منطقه در کف بطن سوم مغز که توسط infundibulum (ساقه غده هیپوفیز) از هیپوتالاموس تولید شده

۱۲. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism؛ اختلالی است که به علت ترشح مطابق با این هورمون آزادکننده گنادوتروپین هیپوتالاموس GnRH ایجاد می‌شود و باعث بلوغ ناکامل و یا عدم بلوغ می‌گردد.

۱۳. Anosmia؛ از دست دادن کامل حس بوبایی است یا ناتوانی در شناسایی حرر گونه حس کیفی بو.

۱۴. Kallmann syndrome؛ یک سندرم ارثی از هیپوگنادیسم هایپوگناتوتروپیک می‌باشد که می‌تواند با از دست دادن حس بوبایی همراه باشد.

فیزیولوژی و آسیب‌شناسی محور تولیدمثل زنان

مترجم: دکتر ندا مفتاح

خلاصه‌ی فصل

- فیزیولوژی تولیدمثل
- عملکردهای تولیدمثلی هیپوتالاموس
- عملکردهای تولیدمثلی هیپوفیز قدامی
- تخمدان
- اندومتر
- رویکردی برای زنان دارای اختلال عملکرد تولیدمثلی
- اختلالات سیستم تولیدمثلی زنان
- تشخیص و درمان خونریزی رحمی بدون تخمک‌گذاری
- اختلالات زنیولوژیک خوش خیم وابسته به هورمون
- مدیریت یائسگی
- درمان هورمونی پس از یائسگی

نکات کلیدی

- ❖ تخمک‌گذاری و آماده‌سازی رحم برای بارداری، فرایندهای فیزیولوژیک موثری و بسیار حساسی هستند که توسط تعدادی از هورمون‌های اصلی مترشح از هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان تنظیم می‌شوند.
- ❖ در زنان، استروئیدهای فعال از نظر بیولوژیکی تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون (DHT)، و استرادیول در تخمدان، بافت‌های محیطی، و در بافت‌های هدف استروژن یا آندروژن، تشکیل شده‌اند. علاوه بر این، تخمدان و غده آدرنال، پیش‌سازهای استروژن و آندروژن را که به استروئیدهای فعال بیولوژیک در بافت‌های محیطی تبدیل می‌شوند، تولید می‌کنند.
- ❖ یک زن پره منوپوز اغلب به دلیل اختلالاتی که تخمک‌گذاری، قاعدگی طبیعی، و یا باروری را دشوار یا مختل می‌کند، به دنبال کمک و راه‌حل‌های پزشکی می‌باشد. این اختلالات عبارتند از: عدم
- ❖ تخمک‌گذاری هیپوتالامیک، هیپریپرولاکتینمی^۱، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نارسایی تخمدان، اندومتریوز، و فیبروئید رحم.
- ❖ قرص‌های ضد بارداری ترکیبی خوراکی، معمولاً به منظور سرکوب فعالیت تخمدان برای مدیریت علل خوش خیم مختلف خونریزی رحمی Anovulatory^۲ یا افزایش بیش از حد آندروژن، مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و برای مدیریت درد لگتی مزمن یا دوره‌های مرتبط با اندومتریوز، تجویز می‌شوند.
- ❖ یائسگی به معنای تخلیه تمام فولیکول‌های تخمدانی است که این امر نیز ترشح استرادیول و پروژسترون را متوقف می‌کند. مدیریت نارسایی تخمدان پس از یائسگی، که با علائم وازوموتور، تحلیل رفتن استخوان و آتروفی واژن، شناخته می‌شود چالش برانگیز است و با توجه به اثربخشی و عوارض جانبی رژیم‌های درمانی موجود، هنوز هم بسیار مورد بحث است.

فیزیولوژی تولیدمثل

عملکردهای بسیار هم‌بند هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان‌ها و اندومتر، منجر به قاعدگی قابل پیش‌بینی، که نشان‌دهنده تخمک‌گذاری منظم است، می‌شوند. تخمک‌گذاری منظم نیازمند عملکرد طبیعی سایر غدد درون‌ریز، مانند تیروئید و آدرنال می‌باشد، و ممکن است عدم تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، سندرم کوشینگ^۳، و یا مقاومت گلوکوکورتیکوئید به وجود بیاید. پزشکان نیاز به دانشی کامل از عملکردها و تعاملات هیپوتالاموس، هیپوفیز،

تخمدان‌ها و رحم با سیستم‌های دیگر، برای تشخیص صحیح اختلالات تولیدمثلی یا باروری و طراحی استراتژی‌های درمانی دارند. یک عملکرد برجسته تولیدمثلی هیپوتالاموس، ترشح ضربانی یا ضرباندار^۴ هورمون آزادکننده گنادوتروپین (هورمون GnRH) است. اثرات یازخوردی منفی از چندین عامل، از جمله استروئیدهای تخمدان، ترشح GnRH هیپوتالامیک به غروق سیاهرگی را تنظیم می‌کنند. در نتیجه، نورلی نفرین، سروتونین، و مندرهای تولید شده در مغز ممکن است تنظیم ترشح GnRH توسط هورمون‌های تخمدان یا محرک‌های دیگر را میسر می‌کنند. سلول‌های غده هیپوفیز قدامی، در پاسخ به GnRH هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH) و هورمون جسم زرد (LH) را ترشح می‌کنند. استروئیدها (مثل استرادیول و

۱. افزایش ترشح پرولاکتین

۲. عدم تخمک‌گذاری

3. Cushing syndrome

۴. Pulsatile: یعنی ترشح افزایش و کاهش یابنده در طول شبانه‌روز

۱	بخش ۵ / عملکرد و تکامل جنسی
۳	■ فصل ۱۷ / فیزیولوژی و آسیب‌شناسی محور تولیدمثل زنان
۳ فیزیولوژی تولیدمثل
۳ عملکردهای تولیدمثلی هیپوتالاموس
۸ عملکردهای تولید مثلی هیپوفیز قدامی
۹ تخمدان
۲۴ آندومتر
۲۸ رویکردی برای زنان دارای اختلال عملکرد تولیدمثلی
۳۰ اختلالات سیستم تولیدمثلی زنان
۴۹ تشخیص و درمان خونریزی رحمی بدون تخمک‌گذاری
۵۳ اختلالات ژنیکولوژیک خوش‌خیم وابسته به هورمون
۵۶ مدیریت پائسگی
۵۹ درمان هورمونی پس از پائسگی
۶۵ منابع
۶۷	■ فصل ۱۸ / پیشگیری از بارداری هورمونی
۶۸ انتخاب روش پیشگیری از بارداری
۶۸ ضد بارداری‌های ترکیبی استروژن و پروژسترون
۷۶ روش‌های پیشگیری از بارداری پروژسترون تنها
۸۴ پیشگیری از بارداری اورژانسی
۸۶ چالش‌های بالینی در مراقبت پیشگیری از بارداری
۹۲ منابع
۹۳	■ فصل ۱۹ / اختلالات تستیکولار
۹۴ آناتومی عملکردی و هیستولوژی
۹۸ Development Testis
۹۹ فیزیولوژی بالغین
۱۱۳ هیپوگنادیسم در مردان
۱۶۹ منابع
۱۷۱	■ فصل ۲۰ / ناتوانی جنسی در مردان و زنان
۱۷۲ سیکل پاسخ جنسی انسان
۱۷۳ مکانیسم‌های فیزیولوژیک پاسخ جنسی انسان

۱۸۰ نقش هورمون تستوسترون در تنظیم عملکرد جنسی در مردان
۱۸۱ فیزیولوژی انگیزندگی جنسی فیزیکی در زنان: اختلال تناسلی
۱۸۱ فیزیولوژی ارگاسم
۱۸۲ تعاریف اصلاح‌شده در اختلال عملکرد جنسی در مردان
۱۸۴ تعاریف کنونی در اختلالات جنسی در زنان
۱۸۵ اختلالات جنسی در زمینه‌ی بیماری‌های ائیدوگیرین
۱۸۹ ارزیابی اختلالات جنسی
۱۹۳ مدیریت اختلالات جنسی در مردان
۲۰۴ مدیریت اختلالات جنسی در زنان
۲۱۰ منابع

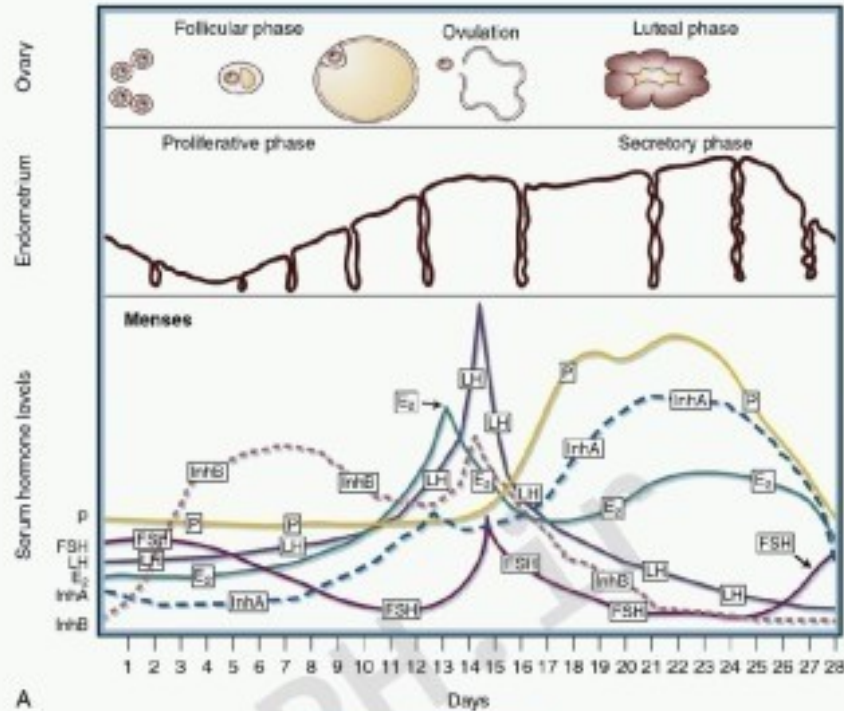
■ فصل ۲۱ / غدد درون‌ریز تراجنس‌ها ۲۱۱

۲۱۱ مقدمه
۲۱۲ مراقبت از جوانان تراجنس
۲۱۶ مراقبت از بزرگسالان تراجنس
۲۲۰ مولع مراقبت و اولویت‌های تحقیق برای جوانان و بزرگسالان تراجنس
۲۲۰ منابع

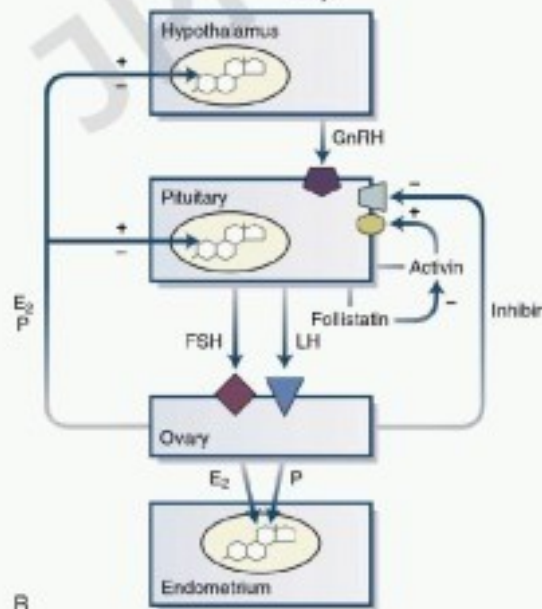
■ نمایه ۲۲۱

(NELF) و پروتئین متصل شونده به DNA هلیکاز کروماتومین^۷ (YCHD) ممکن است موجب سندرم کالمن شوند اما این همبستگی مثل همبستگی KAL و FGFR1 به‌طور قطعی تصدیق نشده است.

فیروپلاست (کد شده توسط ژن FGFR1) مهاجرت نورون بویایی و GnRH را تحت تأثیر قرار می‌دهند. جهش در این ژن‌ها موجب سندرم کالمن می‌شود. داده‌ها نشان می‌دهند که جهش ژن‌های عامل هورمون آزاد‌کننده هورمون جسم زرد جنینی نازال



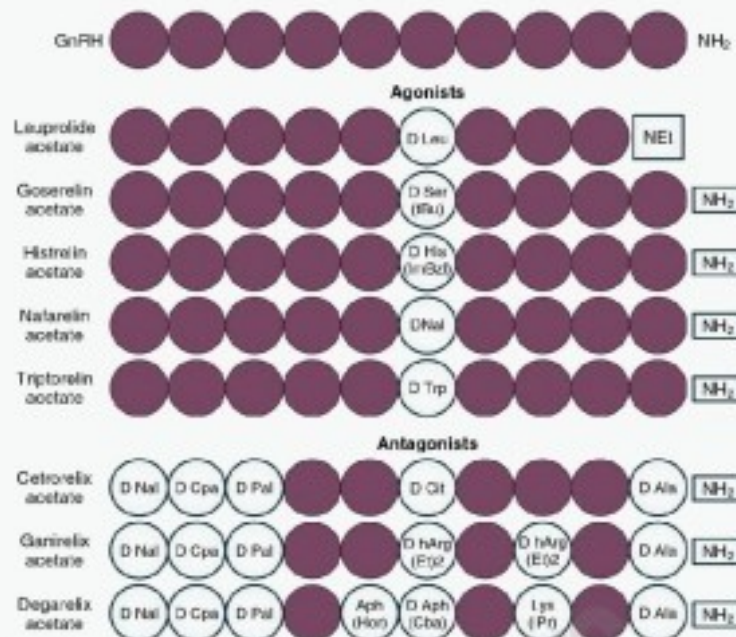
A



B

• Fig. 17.1 (A) Changes in the ovarian follicle, endometrial thickness, and serum hormone levels during a 28-day menstrual cycle. Menses occur during the first few days of the cycle. (B) Endocrine interactions in the female reproductive axis. Some of the well-characterized endocrine interactions among the hypothalamus, pituitary, ovary, and endometrium for regulation of the menstrual cycle are depicted. E₂, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; Inh, inhibin; LH, luteinizing hormone; P, progesterone.

۱. Nasal embryonic luteinizing hormone-releasing hormone factor: یک پروتئین انسانی که توسط ژن NELF کد می‌شود.
 ۲. Chromosomatin: یک دومین ساختاری پروتئین از حدود ۵-۴۰۰۰ رزیدوی اسید آمینه است که معمولاً در پروتئین‌های مرتبط با بازسازی و اصلاح کروماتین یافت شده است.



• Fig. 17.5 Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and antagonist analogues in clinical practice. Purple circles indicate amino acids in the wild-type GnRH decapeptide, and white circles are labeled with the changes made to the analogues. (Modified from Miller RR, Lu Z, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev*. 2004;25:235-275. Copyright © 2004 by the Endocrine Society)

عملکردهای تولیدمثلی هیپوفیز قدامی گنادوتروفها

گنادوتروفها انواعی از سلولهای تخصص یافته از هیپوفیز قدامی هستند که LH و FSH را سنتز و ترشح می‌کنند. این سلولها ۷٪ تا ۱۵٪ از کل سلولهای هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهند. بیشتر گنادوتروفها قادر به سنتز هر دو هورمون LH و FSH هستند. LH و FSH هر یک متشکل از دو زیر واحد پروتئینی غیر کوالانسی مجزا به نام α و β می‌باشند (شکل ۱۷-۴). در گنادوتروفها، این‌ها زیر واحد پیش‌سازهای زیر واحد را رمز می‌کنند. گنادوتروفها حاوی گیرنده‌های GnRH نوع I در سطح سلول هستند که عمل GnRH را میانجی‌گری می‌کنند. این گیرنده‌ها متعلق به دومین شاخه گذر هفت^۱ و خانواده گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G هستند.

گیرنده هورمون آزادکننده گنادوتروپین

در انسان، GnRH هیپوتالاموسی ترشح گنادوتروپین را از طریق گیرنده GnRH نوع I هیپوفیزی توسط فعالسازی Gq/11 تنظیم می‌کند. اگرچه جفت‌شدن گیرنده GnRH نوع I در گنادوتروف از طریق تحریک Ca^{2+} استه انتقال سیگنال می‌تواند از طریق سایر پروتئینهای G و به‌طور بالقوه توسط اهداف مستقل از G پروتئین رخ دهد. تعدادی از آبشارهای پایین دست شامل مسیرهای وابسته به پروتئین کیناز C (PKC)، Ca^{2+} و تیروزین کیناز می‌باشند. در گنادوتروفهای هیپوفیز موش، گیرنده GnRH چند آبشار پروتئین کیناز فعال شده با میتوزین^۲ (MAP)، از جمله ERK1/2، کیناز انتهایی آمینوسی JUN^۳ (JNK)، کیناز MAP p38 و کیناز MAP بزرگ (BMK1/ERK5) را فعال می‌کند. ارتباط متقابل یا تداخل بین این مسیرها نامشخص است. هورمون لوتئینی و هورمون محرک فولیکول (LH و FSH) از دو زیر واحد پپتیدی به نام α و β که با پیوندهای غیر کوالانسی به هم متصل شده‌اند.

1. Seven-transmembrane domain
2. Mitogen-activated protein
3. JUN amino-terminal kinase

آنتاگونیست‌های پپتیدی هورمون ضد آزادکننده گنادوتروپین

مهار افزایش LH زودرس یا نابالغ توسط آنتاگونیست‌های GnRH حداقل به ۷ روز نیاز دارد، زیرا با تحریک اولیه گیرنده‌های GnRH قبل از اینکه حساسیت زیادی gonadotroph به دست آید همراه شده است. در مقابل، آنتاگونیست‌های GnRH مستقیماً با GnRH درون‌زا برای اتصال به گیرنده و در نتیجه مهار سریع ترشح هورمون‌های استروئیدی و گنادوتروپین، کامل یا تکمیل می‌شوند (شکل ۱۷-۵). این ویژگی یک مزیت بالقوه نسبت به آنتاگونیست‌های GnRH در مدیریت تحریک تخمدان ارثه می‌کند. با این حال، به دلیل نیاز مداوم به مسدود کردن GnRH درون‌زا، دوزهای بسیار بالایی از آنتاگونیست‌ها مورد نیازند. آنتاگونیست‌های GnRH تعدادی از جایگزینی‌های آمینوئیدی را در دومین انتهای آمینو (که در فعال‌سازی گیرنده دخیل است) همراه با یک تعویض D-amino acid برای Gly6 که خمیدگی نوع III ضروری برای اتصال به گیرنده را افزایش می‌دهد، ترکیب می‌کنند. آنتاگونیست‌های GnRH دارای مزیت اتقای کاهش فوری در سطوح گنادوتروپین خون با برگشت سریع هستند. آنتاگونیست‌های GnRH داروهای جایگزین برای آنتاگونیست‌های GnRH به منظور جلوگیری از موج (surge) طبیعی LH در طول اتقای تخمک‌گذاری توسط تزریق FSH هستند. استفاده از آنتاگونیست‌های GnRH در پروتکل‌های اتقاکننده تخمک‌گذاری برای IVF متداول و محبوب شده است (شکل ۱۷-۵).

آنتاگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین غیر پپتیدی

مجموعه‌هایی از ترکیبات مولکولی کوچک با استفاده از سلول‌های پستانداران که به صورت نابجا گیرنده GnRH نوع I انسانی را بیان کردند بررسی شدند. این مطالعات منجر به شناسایی ترکیبات مصنوعی شدند که به گیرنده GnRH نوع I متصل می‌شوند و آن را مسدود می‌کنند. بسیاری از شرکت‌ها آنتاگونیست‌های GnRH خوراکی برای نشانه‌های مختلف از جمله اندومتریوز، تولید کرده‌اند. هیچکدام از این داروها هنوز به بازار نرسیده‌اند.