

한국인의 난포자극호르몬수용체 유전자변이에 대한 분석

포천중문의과대학 산부인과학교실, 유전학교실*, 공주대학교 생물학과**

남윤성 · 김남근* · 최명진* · 박상희* · 정기화**
이숙환 · 윤태기 · 차광열

Analysis of Follicle Stimulating Hormone Receptor Gene Mutation in Korean

Y.S. Nam, N.K. Kim*, M.J. Choi*, S.H. Park*, K.W. Chung**,
S.H. Lee, T.K. Yoon and K.Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Genetics,* College of Medicine,
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea Department of Biology,
Kongju National University, Kongju, Korea**

= Abstract =

Premature ovarian failure is a condition causing amenorrhea, hypogonadism, and elevated gonadotropins in women younger than 40 years. Many causes of premature ovarian failure were reported, including genetic abnormalities, enzymatic defects, defects in gonadotropin secretion or action, autoimmune disorders, physical and idiopathic causes. Recently, Finnish group reported a point mutation in the follicle stimulating hormone (FSH) receptor gene in premature ovarian failure patients. But it was reported that the group from United States could not find any mutation in FSH receptor gene. So we analysed C566T point mutation of FSH receptor gene using restriction fragment length polymorphism (RFLP) and compared the result between premature ovarian failure patient with idiopathic and known causes. But we did not find 556C→T mutation in the FSH receptor gene in both groups. These findings suggest that the missense mutation in the human FSH receptor gene reported in Finnish women with premature ovarian failure is uncommon in Korean women with premature ovarian failure.

Key Words: Premature ovarian failure, FSH receptor gene mutation

서 론

조기난소부전은 40세 이전에 무월경, 여성호르몬저하증, 그리고 성선자극호르몬 상승을 초래하는 질환이다. 조기난소부전의 원인으로 유전적 이상, 효소부족, 성선자극호르몬 이상, 자가면역질환, 물리적요인, 그리고 원인불명 등 여러가지가 제시되었다. 최근의 연구에서 조기난소부전을 보이는 환자집단에서 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone: FSH) 수용체 유전자의 과오

돌연변이 (missense mutation)가 보고되었다.

난포자극호르몬은 남성에서 정자형성을 개시하고 유지시키며 여성에서 난포발달에 작용하는 것처럼 정상생식기능에 필수적인 역할을 한다. 난포자극호르몬의 역할은 G단백질과 결합된 수용체 집단에 속하는 특이한 수용체에 의하여 매개된다. 7개의 특징적인 경막영역 (transmembrane domain)과 함께 황체형성호르몬 수용체, 갑상선자극호르몬 수용체, 그리고 난포자극호르몬 수용체는 N종단부위에 복합적인 당단백호르몬과 상호작용을 하는데 필요한 커다란 세포의 영역을

포함하고 있다. 황체형성호르몬과 난포자극호르몬의 수용체가 2번 염색체 단완 21부위에 위치해 있고 갑상선자극호르몬 수용체가 14번 염색체의 장완 31부위에 있는 것이 밝혀졌다. 난포자극호르몬 수용체와 황체형성호르몬 수용체가 2번 염색체 단완의 21부위에 인접해 있다는 사실은 전체 수용체 유전자가 같은 계통의 유전자로부터 유전자 중복 (duplication)에 의하여 생겼다는 가설을 뒷받침 해준다. 난포자극호르몬 수용체 유전자는 54kb에 걸쳐 있으며 10개의 exon과 9개의 intron으로 구성되어 있다. 대부분의 세포의 영역은 9개의 exon에 의하여 해독되며 세포의 영역의 C 종단부, 경막영역, 그리고 세포내 영역은 큰 구조를 가진 10번 exon에 의하여 해독된다. 인간의 난포자극호르몬 수용체의 구조는 exon크기와 exon/intron결합부위가 이전에 밝혀진 쥐의 그것과 아주 유사하다.

난포자극호르몬 수용체는 인간의 생식생리에서 결정적인 역할을 한다. 난포자극호르몬 수용체의 결실 혹은 돌연변이가 있으면 난포자극호르몬과 수용체사이의 상호작용을 변화시키고 이것은 신호전달에 이상을 초래하며 배우자형성과정 (gametogenesis)을 방해한다. 최근에 난포자극호르몬 수용체의 배위자 (ligand)와 결합하는 영역에 과오돌연변이가 일어남으로써 고성선자극호르몬성 성기능부전 (hypergonadotropic hypogonadism)이 일어나고 난포자극호르몬 수용체를 활성화시키는 돌연변이 때문에 뇌하수체를 제거한 남성에서도 정자형성이 유지된다는 사실이 보고되었다. 그리하여 난포자극호르몬 수용체 유전자의 구조와 조합을 아는 것은 이 수용체가 기능 이상을 일으키는 기전을 파악하는데 도움이 된다.

저자들은 조기난소부전을 보인 여성에서 제한효소 (restriction fragment length polymorphism: RFLP) 방법을 이용하여 난포자극호르몬 수용체의 과오돌연변이가 있는지 조사하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 7월부터 1998년 6월까지 조기난소부전을 주소로 차병원 여성의학연구소에 내원한 24명의 환자들을 대상으로 하였다. 조기난소부전의 정의는 40세 이전에 무월경을 보이고 여성호르몬이 감소되며 성선자극호르몬의 증가가 있는 경우

를 기준으로 하였다. 모든 환자들에게 난포자극호르몬, 황체형성호르몬, 여성호르몬, 갑상선자극호르몬, 유즙분비호르몬을 측정하여 조기난소부전을 확진한 후 초음파, 항카디오리핀항체, 항루프스응고, 항타이로글로브린항체, 항마이크로솜항체, 항핵항체, 칼슘, 인, 폴티졸, 공복시혈당, 적혈구, 백혈구, 혈소판, 그리고 핵형검사를 실시하여 동반질환이 없는 24명의 실험군과 선행질환이 있는 5명의 대조군으로 분류하였다. 대조군에는 X염색체에 구조적인 이상이 있는 3명, 수술로 난소적출을 한 1명, 약물중독으로 난소기능을 상실한 1명 등이 포함되었다.

2. 연구방법

1) 돌연변이 탐지를 위한 genome DNA로부터의 PCR증폭

PCR은 분리한 조기난소부전 환자의 genome DNA를 1 μ g 취하여 주형으로 이용하여 수행하였다. PCR반응의 조성은 전체부피 50 μ l 중 10 \times PCR buffer (500mM KCl, 100mM Tris-Cl pH 8.3), 2.5mM MgCl₂, 0.8mM dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), sense primer (5'-GTTATTTCAGATGGCTG-AATAAG-3')와 antisense primer (5'-GCTCATCTA-GTTGGGTC-3')를 각각 50 pmol, Taq polymerase 2단위를 사용하였다. PCR반응조건은 94 $^{\circ}$ C에서 5분동안 DNA변성 전단계를 1 cycle 수행하였고 94 $^{\circ}$ C에서 40초간 DNA변성, 54 $^{\circ}$ C에서 40초간 서냉복원 (annealing)을 수행한후 신장 (extension) 과정을 거치지 않고 25 cycle을 수행하였다. 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 신장후 (post-extension) 단계를 수행한 다음 4 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. 이와같은 방법으로 genome DNA로부터 78bp PCR산물을 얻었다.

2) 돌연변이 탐지를 위한 제한효소 분석

증폭된 PCR산물에서 C566T 돌연변이를 식별하기 위해서 PCR산물 15 μ l를 5단위의 BsmI (Bio-labs)으로 65 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시켰다. 반응시킨 PCR산물을 3% agarose gel에 전기영동하였으며 EtBr로 염색하여 관찰하였다.

결 과

분리되지 않은 PCR산물의 polyacrylamide gel 전기영동상 모든 환자과 대조군에서 78bp의 단편 (fragment)을 얻었다. BsmI으로 분리한 결과 24명의 조기난소부전 환자과 4명의 대조군에서 51bp

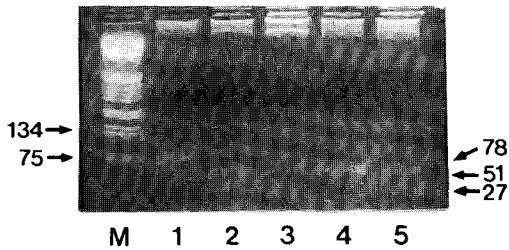


Fig. 1. PCR amplification and 3% agarose gel electrophoretic patterns of FSH-R gene (exon 7) following digestion with BsmI. The wild type allele of 78bp is cut into two smaller fragment of 51 and 27bp. The mutant allele is not digested by BsmI because the mutation abolishes the recognition site for the enzyme. Lane 1 is a molecular size maker, lane 2 is nuclease free DNA used to illustrate the size of a mutant allele (78bp), as no mutant alleles were observed. Lane 3 and 4 are BsmI-digested DNA from patients with POF and lane 5 is control DNA.

와 27bp단편을 가진 동형 (homozygous)의 정상 exon 7 대립형질 (allele)을 보였다 (Fig. 1). 78bp가 존재하지 않는다는 사실은 이형 (heterozygous)이나 동형 (homozygous)의 돌연변이 대립형질이 없다는 것을 의미한다.

고 찰

난포자극호르몬은 정상적인 생식기능에 필수적이다. 난소에서 난포자극호르몬은 성장촉진과 스테로이드 생성을 통하여 난포 점증원 (recruitment)과 난자성숙에 관여한다. 적당한 남성호르몬의 영향하에서 난소에 의한 여성호르몬의 생성은 전적으로 난포자극호르몬에 달려 있다. 영장류 (primates)에서 난포자극호르몬 단독으로 난포성장과 난자성숙을 자극할 수 있다 (Simon and Nieschlag, 1995).

남성에서 난포자극호르몬은 태아기와 생후초기에 Sertoli세포의 증식을 자극하지만 과립막 (granulosa) 세포와 달리 이런 유사분열은 사춘기 후에는 중단된다. 사춘기동안 난포자극호르몬은 Sertoli세포의 최종분화를 유지하고 초기 정자형성을 유도한다. 성인에서 난포자극호르몬은 testosterone과 함께 정상 정자형성에 양적, 질적으로 영향을 미치며 정원세포 (spermatogonia)의 증식을 자극하고 정상 정자생성을 유지하는데 특히 중요하다.

G단백질은 2차 전달체 (second messenger) 대사를 조절하는 많은 호르몬에 대한 수용체에 결합한다. G단백질의 기능부전은 기능을 향상시키거나 감소시킨다. Gs alpha유전자의 기능을 소실시키는 돌연변이는 가부갑상선기능저하증 (pseudohypoparathyroidism)이라는 호르몬 저하증을 일으킨다. 반대로 체세포에서 기능이 증가되면 수용체 활성화와 관계없이 cAMP를 자극하여 선단기대증 (acromegaly), 기능항진 갑상선결절 (hyperfunctional thyroid nodules), 그리고 McCune Albright증후군이 생긴다.

난포자극호르몬의 작용은 G단백질 결합수용체 가족의 구성원인 특이한 수용체에 의하여 매개된다. 이 수용체는 과립막 세포와 Sertoli세포에서 유일하게 표현된다 (Dankbar *et al.*, 1995). 이 수용체는 난포자극호르몬과 결합하여 구조적인 변화를 일으켜 Gs단백질과 cAMP생성을 촉진한다. 갑상선자극호르몬 수용체, 황체형성호르몬 수용체와 β -adrenalin수용체에 대한 기능적 연구에서 얻어진 가설에 따르면 세포내 구획에 대한 수용체 부분은 신호전달에 직접적으로 관여한다. G단백질과 결합된 수용체가 불활성과 활성상태 사이의 평형에 존재해 있다고 생각된다. 불활성상태는 배위자 (ligand)와 상호작용에 의하여 제거되는 세포내 수용체에 대한 구조적인 제약과 같다. 이것은 수용체 이성화 (isomerization)를 일으키고 활성상태를 만들어 최종적으로 G단백질과 상호작용하게 된다 (Gudermann *et al.*, 1995). 난포자극호르몬에 대한 신호전달의 주된 경로는 cAMP를 이용하는 것이다. 난포자극호르몬 역시 calcium이온 유입을 일으키지만 이 효과는 cAMP 농도 증가에 따른 것이며 phospholipase C경로를 의미하지는 않는다 (Gorczyńska *et al.*, 1994). 난포자극호르몬의 작용으로 효소, 구조단백질, 수송단백질, 그리고 전사활성체 (transcriptional activators)의 부인산반응작용 (phosphorylation)이 생긴다. 최근에 난포자극호르몬의 작용으로 정자세포 (spermatid)의 신장 (elongation)에 필요한 cAMP 반응성요소 변조물질 (cAMP responsive element modulators: CREM)이 길항적인 역할에서 보완적으로 전환된다고 알려졌다 (Blendy *et al.*, 1996).

자연적으로 생기는 황체형성호르몬, 융모성성선자극호르몬 수용체와 난포자극호르몬 수용체의 돌연변이가 어떤 질환과 관련이 있다고 보고되었다. 흥미롭게도 두 수용체에서 활성화, 그리

고 불활성화 돌연변이가 발견되었다. 활성화 돌연변이는 배위자에 의한 사전자극 없이 수용체가 활성화된 상태에서 병을 일으킨다. 사실 활성화 돌연변이에서 배위자의 혈청농도는 난포자극호르몬 혹은 황체형성호르몬이간에 낮다. 예상했던 것처럼 불활성화 돌연변이는 호르몬 저항성을 유발한다.

불활성 그리고 활성화 난포자극호르몬 수용체 돌연변이는 황체형성호르몬 수용체만큼 흔하지는 않지만 몇가지가 보고되었다 (Aittomaki *et al.*, 1995; Gromell *et al.*, 1996). 오랫동안 난포자극호르몬 수용체 유전자는 조기난소부전을 가진 환자에서 유전자 돌연변이의 대상이 되어왔다 (Whitney *et al.*, 1995). 최근에 핀란드에서 조기난소부전을 가진 여성중 동질의 인구집단에서 연관분석 (linkage analysis)을 이용하여 2번 염색체 단완에 위치한 표지물질과 관련이 있다는 것이 알려졌다 (Aittomaki *et al.*, 1995). 이후의 연구에서 7번 exon의 점돌연변이 (point mutation)로 인하여 아미노산의 과오돌연변이가 생긴다는 것이 증명되었다. 이 돌연변이는 세포의 영역에 위치하며 그 효과는 결합 친화력 (affinity)의 변화없이 결합 능력과 신호전달을 저하시키는 것이다 (Aittomaki *et al.*, 1995). 이 돌연변이는 상염색체 열성으로 유전되며 사춘기 발달이 전혀 없거나 유방발달과 규칙적인 월경을 보이지만 생리가 20세 이전에 사라지는 여성에서 발견되었다. 이런 가족들중 모든 환자가 동일한 돌연변이를 가지고 있었다 (Aittomaki *et al.*, 1995). 조기난소부전에서 난포자극호르몬 수용체 유전자 돌연변이의 빈도는 알려져 있지 않다.

난포자극호르몬의 활성화 돌연변이는 뇌하수체 선종으로 인해 수술과 방사선치료를 받아 뇌하수체 기능이 떨어진 남성에서 발견되었다 (Gromell *et al.*, 1996). 아주 낮은 성선자극호르몬 수치에도 불구하고 환자는 정액검사상 비교적 정상을 유지하였고 3명의 아기를 낳았다. 난포자극호르몬 수용체 유전자 10번 exon에서 과오돌연변이가 활성화되었으며 난포자극호르몬의 수치는 매우 낮았다. 이 결과는 약간 논쟁의 소지가 있으며 유전양식을 시사하는 어떠한 정보도 제공하지 못한다. 그럼에도 불구하고 이 돌연변이는 자주 발생하는 질병에서 정상생리와 병태생리에 관한 정보를 제공하여 준다.

인간의 난포자극호르몬 수용체 유전자는 54kb

영역에 걸쳐 있다. 세포의 영역은 9개의 exon에 의하여 해독되며 69bp에서 251bp에 해당되며 세포의 영역의 C종단부, 세포내, 그리고 세포내 영역은 10번 exon에 의하여 해독되며 1251bp에 해당한다. 난포자극호르몬 수용체 유전자는 2번 염색체의 단완 21부위에 위치해 있으며 황체형성호르몬 수용체도 동일한 부위에 존재한다 (Rousseau Merck *et al.*, 1990 ; Gromell *et al.*, 1994). 황체형성호르몬 수용체, 갑상선자극호르몬 수용체, 그리고 난포자극호르몬 수용체의 exon크기가 비슷하고 난포자극호르몬 수용체와 황체형성호르몬 수용체가 인접한 부위에 위치해 있다는 것은 3가지 수용체가 같은 종류의 유전자로부터 유전자 복제에 의하여 생겼을지도 모른다는 가설을 뒷받침 해준다. 갑상선자극호르몬 수용체는 14번 염색체의 장완 31부위에 위치해 있으며 이 전좌는 황체형성호르몬 수용체와 난포자극호르몬 수용체를 생산하는 유전자 복제후 생성되기 때문에 가장 나중에 생긴 것이라고 추정된다 (Rousseau Merck *et al.*, 1990).

사춘기 이전의 난소에서 난포발달은 정지되어 있으며 난자성숙은 1차 감수분열 상태에서 멈추어 있다. 사춘기 때 성선자극호르몬의 자극이 시작되면 난포성숙과 배란이 일어나게 된다. 성선자극호르몬의 분비가 불충분하거나 난소의 반응이 부족하면 난자성숙은 일어나지 않는다. 이런 현상들은 일차성 무월경의 형태로 나타난다. 난소가 성선자극호르몬에 대하여 저항성이 있으면 난포자극호르몬과 황체형성호르몬의 수치가 올라가는 반면 난자는 발달하지 않는다.

핀란드에서 생식선 이상발생 (gonadal dysgenesis)을 가진 환자들중 상염색체 열성형태의 유전양식을 보이는 집단에 대하여 조사한 연구가 발표되었다 (Aittomaki, 1994). 유전자 연관분석에 의하여 이 질환을 유발하는 유전자가 2번 염색체의 단완 21부위에서 발견되었다 (Aittomaki *et al.*, 1995). 남자형제들은 특별한 표현형의 이상을 나타내지 않고 정상적인 남성화를 보였으므로 황체형성호르몬의 작용은 정상일 것이라고 추정되며 난포자극호르몬 수용체가 생식선 이상발생의 원인일 것이라고 생각되었다. 이환된 가족에서 난포자극호르몬 수용체의 유전자를 조사함으로써 세포의 영역의 189부위에서 alanine 이 valine으로 전환된 것으로 밝혀졌다. 이 돌연변이는 이환된 여성 모두에서 동일하게 발견되었으며 표현형에

따라 완벽하게 분리 (segregation)되어 나타났다.

최근 여러 질환에서 갑상선자극호르몬 수용체와 황체형성호르몬 수용체의 돌연변이로 인하여 이상이 발생하는 것이 밝혀졌다 (Parma *et al.*, 1995). 황체형성호르몬과 그 수용체의 변화는 항상 testosterone생성의 변화를 초래하기 때문에 황체형성호르몬 수용체의 돌연변이는 표현형에 상당한 영향을 미친다. 활성화 돌연변이에서는 사춘기 조발증 (precocious puberty)을 일으키며 불활성화 돌연변이는 남성 가반음양 (male pseudohermaphroditism)을 유발한다 (Kremer *et al.*, 1995; Laue *et al.*, 1995). 갑상선자극호르몬 수용체에 관해서도 활성화 돌연변이가 보고되었으며 갑상선 난포세포의 유사분열로 인하여 갑상선 선종이 생길 것이라고 추정된다 (Parma *et al.*, 1995). 그렇지만 최근의 보고에 따르면 이런 돌연변이는 질병의 원인이 아니며 활성화 돌연변이가 선종과 동반되는 현상인가에 대해서는 의문의 여지가 있다 (Derwahl *et al.*, 1996).

난포자극호르몬과 그 수용체가 배우자형성과정 (gametogenesis)에 미치는 자세한 영향은 아직 밝혀져 있지 않다. 그리하여 불활성화 돌연변이는 병리학적 현상에 대한 원인을 처음으로 제공할뿐 아니라 난자발달에 대한 난포자극호르몬의 핵심적인 역할을 의미한다. 흥미롭게도 남성에서는 이 돌연변이에 대한 명확한 효과가 알려지지 않았다. 더구나 이환된 남성중 일부는 아기를 낳았기 때문에 최소한 어떤 단계에서 정자형성은 일어날 것으로 생각된다. 정자형성의 양적 혹은 질적인 면에 대한 돌연변이의 효과는 아직도 연구가 필요하다.

뇌하수체를 제거한 환자에서 난포자극호르몬 수용체 유전자의 활성화 돌연변이가 있으면 성선자극호르몬이 없어도 정자형성이 유지된다는 사실은 인간의 정자형성에서 난포자극호르몬의 역할을 정의하는데 예외적인 경우이다. 이것은 난포자극호르몬 수용체의 활성화 자체가 정자형성에 충분할수도 있지만 여분의 호르몬이 정자형성을 촉진할지도 모른다는 것을 시사한다 (Zirkin *et al.*, 1994). 난포자극호르몬 수용체의 활성화 혹은 불활성화 돌연변이 모두 생식력이 있는 것으로 보아 양적 혹은 질적인 정상 정자형성을 유지하는데 testosterone과 난포자극호르몬이 필요하지만 그중 한가지만 있어도 정자형성이 유지될 것으로 추측된다.

지금까지 여성에서 활성화 돌연변이는 보고되지 않았기 때문에 난포의 발달과 성숙에 대하여 배위자와 독립적으로 생기는 난포자극호르몬 수용체의 활성화는 확실하지 않다. 활성화 돌연변이의 결과로 난자소진 (oocyte exhaustion)으로 인한 조기난소부전 혹은 다낭성 난소질환이 생길지도 모른다. 이러한 병리학적 현상들이 복합적인 유전적 인자 때문에 생기는지 단순히 난포자극호르몬 수용체 유전자의 돌연변이로 인하여 발생하는가에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

제한효소방법을 이용한 난포자극호르몬 수용체 유전자의 과돌연변이를 분석한 결과 한국인에서는 이러한 이상을 나타내지 않았다. 이러한 돌연변이가 핀란드에서 보고된 바와같이 상염색체 열성유전을 보이며 지역적인 특성에 따른 founder효과 때문인지는 알 수 없으나 난포자극호르몬 수용체 유전자를 구성하는 다른 여러 exon에서의 돌연변이에 대한 연구가 시도되어야 할 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Aittomaki K: The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1994, 54, 844-851.
- Aittomaki K, Lucena JDL, Pakarinen P et al: Mutations in the follicle stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995, 82, 959-968.
- Blendy JA, Kastner KH, Weinbauer GF et al: Severe impairment of spermatogenesis in mice lacking the CREM gene. *Nature* 1996, 380, 162-65.
- Dankbar B, Brinkworth MH, Schlatt S et al: Ubiquitous expression of the androgen receptor and testis - specific expression of the FSH receptor in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) revealed by a ribonuclease protection assay. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 55, 35-41.
- Derwahl M, Hamacher C, Russo et al: Constitutive activation of the Gs protein adenylate cyclase pathway may not be sufficient to generate toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1996, 81, 1898-1904.
- Gorczyńska E, Spaliviero J, Handelsman DJ: The relationship between 3',5'-cyclic adenosine monophosphate and calcium in mediating follicle stimulating hormone signal transduction in Sertoli cells. *Endocrinology* 1994, 134, 293-300.
- Gromell J, Ried T, Holtgreve-Grez H et al: Localization of the human FSH receptor to chromosome 2p21 using a genomic probe comprising exon 10. *J Mol Endocrinol* 1994, 12, 265-271.
- Gromell J, Simoni M, Nieschlag E: An activating mutation of the follicle stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 1367-1370.
- Gudermann T, Nurnberg B, Schultz G: Receptors and G proteins as primary components of transmembrane signal transduction. Part 1. G-protein-coupled receptors: structure and function. *J Mol Med* 1995, 73, 51-63.
- Kremer H, Kraaij R, Toledo SPA et al: Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nature Gen* 1995, 9, 160-164.
- Laue L, Chan WY, Hsueh AJW et al: Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92, 1906-1910.
- Parma J, Van Sande J, Swillens S et al: Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate Ca cascades. *Mol Endocrinol* 1995, 9, 725-733.
- Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Atger M et al: Localization of the human luteinizing hormone receptor gene to chromosome 2p21. *Cytogenet Cell Genet* 1990, 54, 77-79.
- Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H et al: Assignment of the human thyroid stimulating hormone receptor gene to chromosome 14q31. *Genomics* 1990, 8, 233-236.
- Simoni M, Nieschlag E: FSH in therapy: physiological basis, new preparations and clinical use. *Reprod Med Rev* 1995, 4, 163-167.
- Whitney EA, Layman LC, Lanclos KD et al: Polymerase chain reaction and Southern analysis of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with 46,XX premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1995, 64, 518-524.
- Zirkin BR, Awoniyi C, Criswold MD et al: Minireview: is FSH required for adult spermatogenesis? *J Androl* 1994, 15, 273-276.