

JADWIGA GNIOT-SZULŻYCKA, BOŻENA WIECZOREK i MARZENNA NORKOWSKA

Zakład Biochemii

Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi,

Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej

ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń,

e-mail: jgsz@biol.uni.torun.pl

WIELORAKOŚĆ METABOLICZNYCH ODDZIAŁYWAŃ PROGESTERONU I JEGO POCHODNYCH — PROCESY ZWIĄZANE Z REGULACJĄ SYNTEZY I WYDZIELANIA HORMONÓW: UWALNIAJĄCEGO GONADOTROPINY, FOLIKULOTROPOWEGO I LUTEINIZUJĄCEGO

WSTĘP

Złożone i nie w pełni poznane efekty fizjologiczne wywołane przez progesteron i jego pochodne ujawniają się we wielu tkankach i wynikają z różnych mechanizmów oddziaływania na procesy metaboliczne.

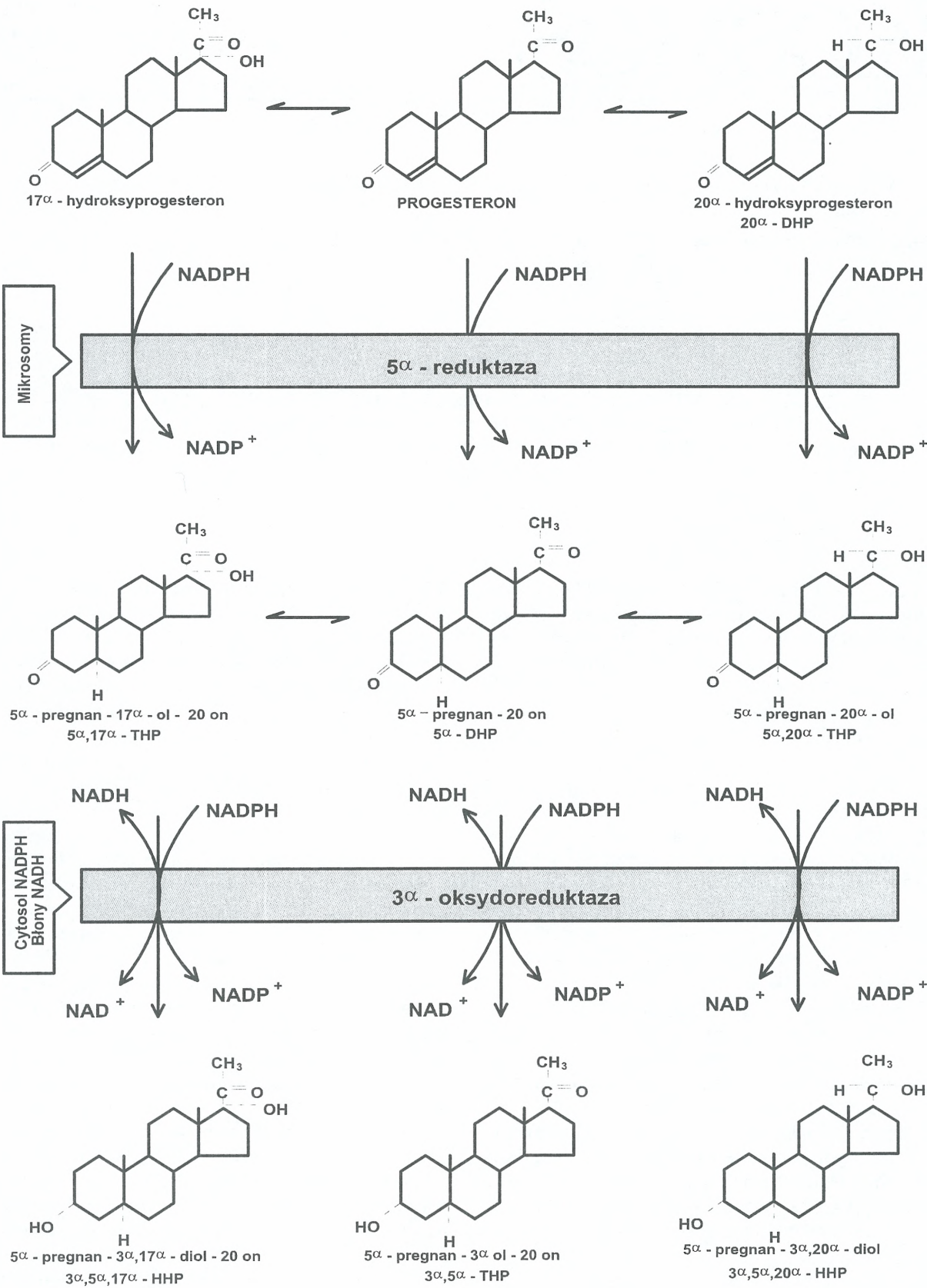
Synteza i konwersja progesteronu w metabolity pochodne zachodzi w jajniku, macicy, ciałku żółtym, substrukturach tkanki mózgowej, jak podwzgórze, przysadka mózgowa (LERNER i ECKSTEIN 1976, TABEL i współaut. 1974, ICHIKAWA i współaut. 1974, HOLZBAUER 1975, KARAVOLAS i NUTI 1976, SAFFRAN i współaut. 1978, ZONG i współaut. 1987, JUNG-TESTAS i współaut. 1989, KARAVOLAS i HODGES 1990, BÄCKSTRÖM i współaut. 1990, RAMIREZ 1990, BRANN i współaut. 1995, BAULIEU i ROBEL 1996, MAĀHESH i współaut. 1996).

Schemat przekształceń progesteronu, 17 α -hydroksyprogesteronu i 20 α -dihydroprogesteronu w kilka pochodnych przedstawiony został na Rycinie 1 (dane zmodyfikowane według KARAVOLASA i HODGESA 1990).

Stężenie i szlaki przemian progesteronu i jego pochodnych są odmienne w różnych tkankach. 5 α -DHP, 3 α ,5 α -THP i 3 α ,5 α ,20 α -HHP są głównymi metabolitami przedniego płata przysadki mózgowej. Stężenie tego ostatniego jest

100 krotnie wyższe w tkance mózgowej aniżeli w surowicy (BÄCKSTRÖM i współaut. 1990), natomiast 3 α ,5 α -THP jest dominującym metabolitem w surowicy krwi, mięśniach macicy i śródmózgowiu (KARAVOLAS i HODGES, 1990). 5 α -dihydroprogesteron (5 α -DHP) syntetyzowany jest w przednim płacie przysadki mózgowej, śródmózgowiu i mózdzku. Jego stężenie w przysadce jest 20 krotnie, a w podwzgórzcu i mózku, 2 krotnie wyższe aniżeli w surowicy. Zarówno progesteron, jak i 5 α -DHP podany w iniekcji podlega akumulacji w przednim płacie przysadki mózgowej, w mniejszym stopniu w śródmózgowiu i podwzgórzcu, lecz nie akumuluje się zupełnie w tkance macicy. Głównym metabolitem progesteronu komórki jajowej jest 17 α -hydroksyprogesteron. W tkance mózgowej ulega on konwersji w 17 α -hydroksy-5 α -pregnan-3,20-dion i 3 α ,17 α -dihydroksy-5 α -pregnan-20-on. Stężenie 20 α pochodnych w substrukturach mózgu jest zazwyczaj niższe aniżeli w surowicy krwi, za wyjątkiem 20 α -DHP i 5 α ,20 α -THP, ulegających akumulacji w szyszynce mózgowej oraz 5 α ,20 α -THP i 3 α ,5 α ,20 α -HHP akumulujących się w przysadce (cyt. za KARAVOLAS i współaut. 1990). Podanie progesteronu w iniekcji poprzedzonej iniekcją estrogenu (priming), wzmacnia

Stosowane skróty: ACTH — hormon adrenokortykotropowy (adrenokortykotropina), GnRH — hormon uwalniający gonadotropiny, (LHRH / FSHLH), FSH — hormon folikulotropowy (folitropina), LH — hormon luteinizujący (lutropina), RFSH — receptor FSH, RLH — receptor LH, RE₂ — receptor estradiolu, RP — receptor progesteronu, Progesteron — 4-pregnen-3,20-dion, 5 α ,17 α THP — 5 α -pregnan-17 α -ol-20-on, 5 α DHP — 5 α -pregnan-20-on, 5 α ,20 α THP — 5 α -pregnan-20 α -on, GABA — kwas γ -aminomasłowy, cAMP — cykliczny AMP.



Ryc. 1. Progesteron — szlaki konwersji w 17α i 20α pochodne (dane według KARAVOLASA i HODGEA 1990 — zmodyfikowane).

akumulację progesteronu i jego metabolitów jedynie w szyszynce mózgowej, śródmózgowiu i macicy, przy czym w śródmózgowiu akumuluje się głównie $3\alpha,5\alpha$ -THP a w przednim płacie przysadki mózgowej $5\alpha,20\alpha$ -THP. Poziom 3-hydroksysteroidów w mózgu może osiągać wartość $10\text{--}30\text{ nmol/dm}^3$ (PURDY i współaut. 1991), a w trzecim trymestrze ciąży jego stężenie wzrasta do wartości 100 nmol/dm^3 (PUTNAM i współaut. 1991). U osobników żeńskich stężenie progesteronu ulega cyklicznym zmianom w cyklu rozrodczym. Zmiany zachodzą zarówno w tkankach związanych z cyklem jak i w surowicy krwi oraz w substrukturach mózgu (BÄCKSTRÖM i współaut. 1990).

Do listy pochodnych progesteronu o znaczącym oddziaływaniu na wydzielanie GnRH należą 3β -hydroksy- 5β -pregnan-20-on (LIN i RAMIREZ 1990).

Najlepiej i najszerzej poznanym oddziaływaniem steroidów, w tym także progesteronu i kilku jego pochodnych jest mechanizm aktywacji genomu przy współudziale cytosolowych i jądrowych receptorów (DENNER i współaut. 1990, O'MALEY i współaut. 1991, MURDOCH i GORSKI 1991, SMITH i TOFT 1992, SOKÓŁ-MISIAK 1992, REICHEL i JACOB 1993, SIMERLY 1993, SŁOMCZYŃSKA 1995, WEIGEL 1996). Biomarkerem stymulacji genomu przez progesteron i aktywujące genom jego pochodne jak na przykład 5α DHP, jest synteza uteroglobiny (BIER 1968).

Pewna grupa pochodnych progesteronu, w tym $3\alpha,5\alpha$ -THP i 3β -hydroksy- 5β -pregnan-20-on, których efekt działania jest szybki, mają charakter niegenomowy. Przegląd danych o niegenomowym oddziaływaniu hormonów steroidowych podany jest w pracy McEWEN z 1991r. Ciekawe jest, że efekty niegenomowych oddziaływań progesteronu i jego pochodnych wywołane są w szerokim zakresie stężeń, i tak przykładowo, efekt neurosekrecyjny uwalniania LHRH zachodzi przy stężeniu pregnanolonu wynoszącym 0.03 nmol/dm^3 . Efekty metabolitów progesteronu na receptory GABA ujawniają się

w zakresie stężeń $20\text{--}100\text{ nmol/dm}^3$, działanie na receptor glicynowy wywołane jest stężeniem $20\text{ }\mu\text{mol/dm}^3$, a efekt na dojrzewanie oocytów zachodzi przy stężeniu $3\text{ }\mu\text{mol/dm}^3$ (cyt. za McEWEN 1991). Szersze dane o niegenomowym oddziaływaniu progesteronu i jego pochodnych na receptory, w szczególności na receptory GABA_A, opisane zostały we wielu pracach (MAJEWSKA i współaut. 1986, MORROW i współaut. 1987, KE i RAMIREZ 1987, LAMBERT i współaut. 1990, RAMIREZ 1990, BRANN i współaut. 1990a, ROBEL i BAULIEU 1994, GNIOT-SZULŻYCKA i BOHR 1995, BAULIEU i ROBEL 1996, RĘBAS i LACHOWICZ 1997).

Biochemiczne efekty steroidów mogą być również realizowane poprzez wpływ na aktywność wielu enzymów jak na przykład dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidów, kwaśnej fosfatazy, aromatazy, desmolazy, fosfolipazy C, cykazy adenylanowej (SAFFRAN i współaut. 1978, CLARK 1980, Wahawison i GORELL 1980, GURPIDE i MARKS 1981, Mc DONALD i współaut. 1982, AYAT i MAHESH 1984, SPICER i Hammond 1989, VAARNOLD i SMITH 1990, FUENTES i współaut. 1990, BRANN i współaut. 1990, LESSON i MAHESH 1992). Proces aktywacji dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidów (GURPIDE i MARKS 1981, ELAYAT i MAHESH 1984, FUENTES i współaut. 1990b), wydaje się być szczególnie ważną reakcją, zachodzącą w tkance mózgowej, ponieważ konwersja estradiolu w estron prowadzi do zmniejszenia powinowactwa estrogenów do ich receptorów, a w konsekwencji do zniesienia ich wpływu na genom. W tkance macicy zniesienie oddziaływań kompleksu estrogen-receptor (ER) na genom nie zachodzi za pośrednictwem dehydrogenazy 17β -hydrosteroidów, lecz przy współudziale kwaśnej fosfatazy (WAHAWISAN i GORELL 1980, CLARK 1980, Mc DONALD i współaut. 1982). Powinowactwa do receptorów estrogenów nie wykazuje również siarczan estronu (BROOKS i współaut. 1983), z czego wynika, iż sulfohydrolazy i sulfotransferazy mogą uczestniczyć w uczynnianiu lub też znoszeniu efektów genomowych oddziaływań.

PROGESTERON I ESTRADIOL — UDZIAŁ W REGULACJI SYNTEZY I UWALNIANIA GNRH, FSH I LH ORAZ W PROCESACH RÓŻNICOWANIA KOMÓRKI JAJOWEJ

Progesteron może przyspieszać, bądź hamować, uwalnianie gonadotropin wyindukowane estrogenami. Efekt działania estrogenów i progesteronu uzależniony jest od stężenia hormonów i czasu ich ekspozycji (Mc PHERSON i MAHESH 1979, EVERET 1980, LESSON i MAHESH 1992, MAHESH i BRANN 1992, SALICONI i współaut. 1993). Obecność receptorów dla progeste-

ronu stwierdzona została zarówno w przysadce mózgowej jak i podwzgórz (LESSON i MAHESH 1992).

U większości kręgowców, oprócz hormonów steroidowych syntetyzowanych w jajnikach na wydzielanie gonadotropin wywierają również wpływ kortykosteroidy i progesteron, syntetyzowane w nadnerczach pod wpływem ACTH (TAYA

i SOSAMOTO 1990, BRANN i współaut. 1990, BRANN i MAHESH 1991a).

Na czynną rolę nadnerczy w regulacji cyklu owulacyjnego i regulacji wydzielania FSH i LH wskazywały zaburzenia w ich wydzielaniu obserwowane u zwierząt po adrenalektomii (PEPLER i JACOBS 1976, TAYA i SASAMOTO 1990).

W skrótowym ujęciu regulacyjny wpływ progesteronu i jego pochodnych na wydzielanie gonadotropin i GnRH (NUSSDORFER i współaut. 1973, SCHUSTER 1973, MANN i BARRACLOUGHT 1973, STOKŁOSOWA 1990), przedstawia się następująco:

— ACTH wydzielany przez przysadkę mózgową pobudza nadnercza (przy współudziale cAMP zależnych kinaz) do syntezy pregnenolonu i progesteronu, które skolei stymulują syntezę GnRH (KIM i RAMIREZ 1982, RAMIREZ i współaut. 1986, LIN i RAMIREZ 1990). cAMP włączony jest w reakcje syntezy *de novo* GnRH, lecz nie jest odpowiedzialny za sekrecję FSH i LH (BOURNE i BALDWIN 1987),

— pulsacyjne wydzielanie GnRH przez podwzgórze indukuje syntezę FSH i LH i prowadzi do wydzielania ich przez przysadkę mózgową, przy czym wydzielanie FSH jest bardziej zsynchronizowane z wydzielaniem GnRH aniżeli LH.

Pod wpływem FSH z udziałem systemu receptorów zależnego i następującą aktywacją kinaz cAMP zależnych, następuje wzrost i dojrzewanie komórki jajowej. Jednym z pierwszych efektów biochemicznych wywołanych przez FSH jest stymulacja syntezy testosteronu, aktywacja aromatazy i synteza estradiolu.

Pod wpływem estradiolu następuje synteza jego własnego receptora w warstwie komórek ziarninistych oraz receptora FSH w błonie antralnej komórki pęcherzykowej (STOKŁOSOWA 1990, SIROTKIN i NITTRAY 1993). Najwyższe stężenie 17β -estradiolu, 100 pg na cm^3 (O'CONNER i MAHESH 1988) notowane jest 24 godziny przed osiągnięciem maksymalnych wartości stężeń FSH i LH z następującą owulacją. Wspomniane wyżej podwyższone stężenie 17β -estradiolu wywołuje już hamujący wpływ na wydzielanie FSH, lecz stymuluje wydzielanie LH. Normalne wartości 17β -estradiolu wynoszące 12 pg na cm^3 , stymulują wydzielanie obydwu gonadotropin (SALICONI i współaut. 1993).

Dalsze etapy różnicowania się komórki pęcherzykowej pozostają pod dominującym wpływem LH i wynikają z pojawienia się receptora dla LH na błonach komórek tekalnych, co zapoczątkowuje kaskadę procesów prowadzących do owulacji. Czynnikiem obniżającym poziom FSH jest również wytwarzana przez komórkę jajową inhibina (KLING i współaut. 1984, STOKŁOSOWA 1990), która nie wywiera wpływu na wydzielanie LH.

Pod wpływem LH z udziałem receptorów dla LH oraz cAMP zależnych kinaz, dochodzi w komórce pęcherzykowej do wzmożonej syntezy progesteronu i nieznacznej syntezy estradiolu.

Synteza estradiolu w ciałku żółtym, poprzedzająca syntezę progesteronu, wyzwała procesy odpowiadające za uczynnienie procesów genowych prowadzących między innymi do syntezy receptorów progesteronu (HSUCH i współaut. 1976, MC NATTY i współaut. 1980, SIROTKIN i NATTY 1993). W dalszych etapach progesteron indukuje zmiany w endometrium macicy pozwalające na implantację zapłodnionej komórki jajowej. W przypadku niedojścia do zapłodnienia, ciałko żółte ulega involucji — atresja komórki jajowej. Dzieje się to między innymi pod wpływem syntezy oksytocyny w warstwie ziarnistej ciałka żółtego. Oksytocyna wpływa na obniżenie syntezy progesteronu w komórkach granularnych i estradiolu w komórkach tekalnych. Następuje również wzrost stężenia prostaglandyn. Zmiany te prowadzą do przestawiania procesów zachodzących z udziałem sygnalizacji typu I cAMP zależnej, na sygnalizację typu II zachodzącą z udziałem fosfolipazy C, co prowadzi do podwyższenia poziomu wapnia, „wyłączenia” syntezy progesteronu i śmierci komórki.

Ludzkie ciałko żółte wydziela aż 40 mg progesteronu dziennie w fazie międzylutealnej cyklu owulacyjnego. Synteza progesteronu zachodzi głównie w dużych komórkach ciałka żółtego, komórki warstwy ziarnistej i tekalne wydzielają niewielkie ilości progesteronu (cyt za CARR 1990).

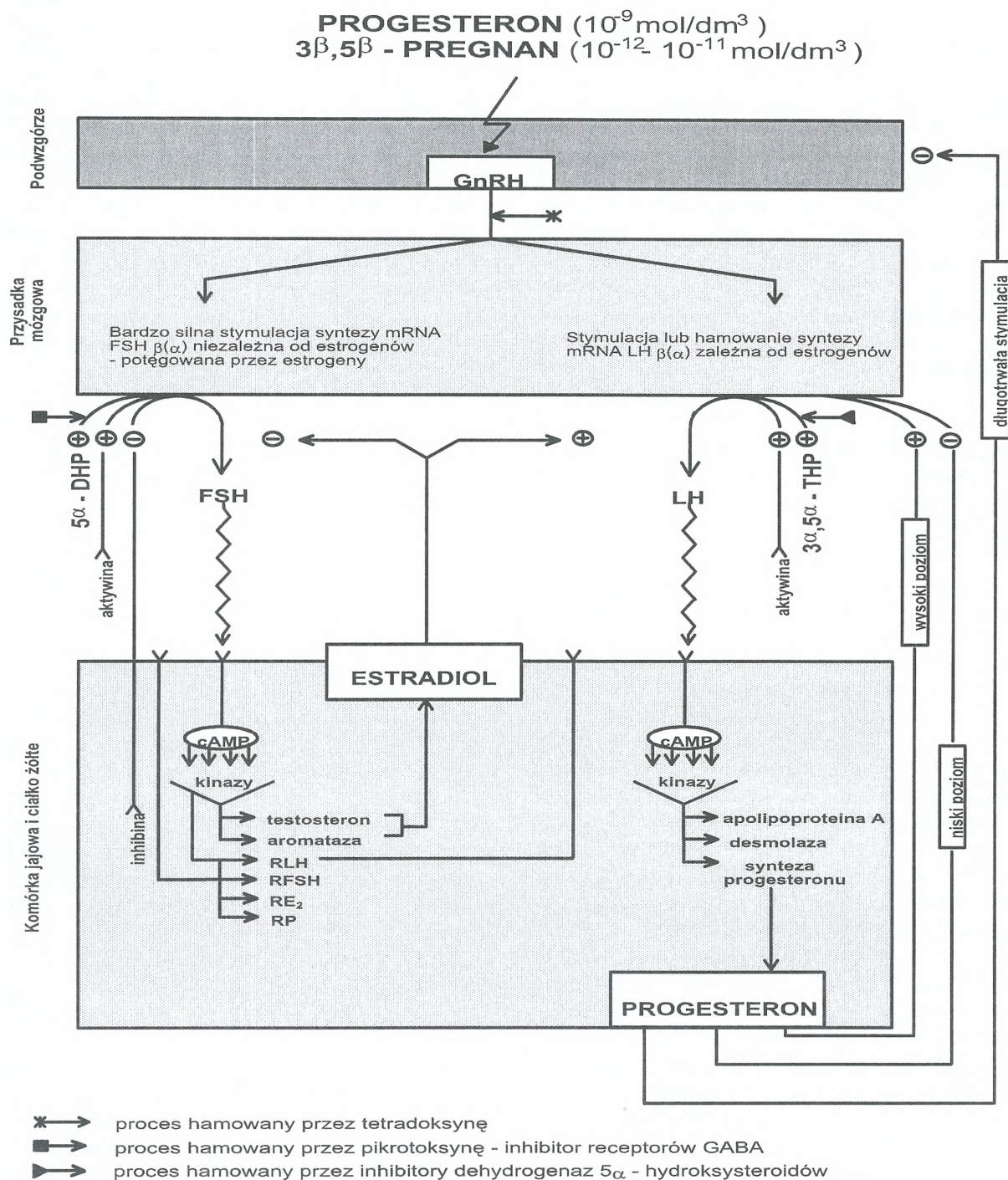
Za procesy syntezy i wydzielania progesteronu odpowiada LH. Cholesterol jest głównym prekursorem w biosyntezie steroidów. W ciałku żółtym i w tkance jajnika do syntezy progesteronu wykorzystywane są w przybliżeniu w 70% lipoproteiny surowicy, w szczególności LDL. Apolipoproteina A LDL jest również syntetyzowana w komórkach ziarnistych (CARR 1990).

Dane o subtelnych mechanizmach regulacji hormonalnej w dojrzewaniu komórki jajowej, choć nie w pełni poznane, przedstawione zostały we wielu artykułach (SRIDARAN i MAHESH 1989, STOKŁOSOWA 1990, MEEIDAN i współaut. 1992, PELUSO i PAPPALARDO 1994).

Biochemiczne efekty estradiolu, to między innymi aktywacja kinazy C poprzez translokację jej z cytosolu do błon plazmatycznych (SIDORKINA i współaut. 1988), stymulacja cyklu fosfatydyloinozytoloowego (GROVE i KORACH 1987), w tkance macicy, wpływ stymulujący na

metabolizm lipidów (SPOONER i GORSKI 1972) i aktywacja kanałów wapniowych napięciowo zależnych typu L (DROUVA i współaut. 1988) oraz wpływ na aktywność cykazy adenylanowej, który może być stymulujący bądź hamujący. Efekt aktywacji wywołany zostaje przez sprzę-

żenie z receptorami dopaminergicznymi typu D₁ oraz z receptorami dla 5-hydroksytryptaminy. Efekt hamujący na syntezę cAMP realizowany jest przez stabilizację kompleksu heterodimeru $\alpha_0\beta\gamma$ i wzrost ADP-rybozylacji (MANS i współaut. 1990).



Ryc. 2. Progesteron i pochodne progesteronu — oddziaływania na syntezę i uwalnianie GnRH, FSH i LH.

Do powyższego modelu oddziaływań progesteronu i estrogenów na wydzielanie GnRH i gonadotropin FSH i LH można dołączyć dane o

roli pochodnych progesteronu (KARAVALLAS i HODGES 1990, RAMIREZ i współaut. 1990, BAULIEU i ROBEL 1996, MAHESH i współaut. 1996).

MODYFIKUJĄCE ODDZIAŁYWANIA PROGESTERONU I INNYCH STEROIDÓW NA SYNTEZĘ I WYDZIELANIE GnRH, FSH i LH.

Badania strukturalno funkcjonalne nad właściwościami 5β -pregnan- 3β -ol-20-onu (pregnenolonu), wykazują jego niezwykle wysoką aktywność stymulacji podwzgórza do uwalniania LHRH (PARK i RAMIREZ 1987, RAMIREZ i DLUZEN 1987, LIN i RAMIREZ 1990). Efektywna minimalna dora ustalona dla progesteronu jest 1000 krotnie wyższa (PARK i RAMIREZ 1987). Działanie pregnenolonu hamowane jest przez tetradoksynę, realizowane jest poprzez stymulację zakończeń adrenergicznych (cyt. za LIN i RAMIREZ 1990, RAMIREZ i współaut. 1986). Wydzielanie LHRH pozostaje również pod kontrolą neuronów aktywowanych przez neuropeptyd Y, oraz asparagino-glutaminowych, jak i hamujących GABA_A i endorfin. W uwalnianie LHRH włączone są kinazy zależne od wapnia i kalmoduliny (RAMIREZ i współaut. 1990). Zwiększenie ilości receptorów dopaminergicznych w przednim płacie przysadki mózgowej zachodzi pod wpływem estradiolu (PASQUALINI i współaut. 1986).

Stymulację wydzielania LHRH uzyskano również w badaniach *in vivo* poprzez lokalną infuzję pochodnych steroidowych, i tak efekt stymulacyjny uzyskano po podaniu szczurom, 5β -pregnan- 3β -ol-20-onu w stężeniu 10^{-11} mol/dm³ (PARK i RAMIREZ 1987), a u królików w stężeniu 10^{-12} mol/dm³ (LIN i RAMIREZ 1990). Epimer, 5α -pregnan- 3α -ol-20-on nie wykazywał aktywności zarówno u szczurów jak i królików. Wykazano również wpływ progesteronu na syntezę gonadotropin przez przysadkę mózgową (KIM i RAMIREZ 1982, KIM i współaut. 1989, BRANN i współaut. 1993). Działanie jego zachodzi poprzez genom z udziałem receptorów dla progesteronu, gdyż podlega zahamowaniu przez antagonistę progesteronu RU 486. Progesteron oprócz wpływu na syntezę GnRH, hamuje również wyindukowaną estrogenami jego degradację, efekt utrzymuje się do 5 godzin po podaniu progesteronu (O'CONNOR i MAHESH 1988). cAMP włączony jest w reakcję syntezy *de novo* GnRH (BOURNE i BALDWIN 1987), lecz nie jest odpowiedzialny za sekrecję FSH i LH.

Stymulacyjny wpływ progesteronu na przysadkę z następującą indukcją syntezy FSH i LH pod wpływem GnRH, nie ujawnia się u młodych kastrowanych samic szczurzych, którym uprzednio podano 2 µg dawki estrogenów. U osobni-

ków niekastrowanych, „uczulonych” w podobny sposób estrogenami, stwierdzono znaczny wzrost syntezy mRNA dla podjednostek LH (3,7 krotny) i FSH (42,7 krotny). Progesteron u nie dojrziałych i niekastrowanych szczurzych, wywoływał również stymulację syntezy mRNA dla podjednostek (do 1200 godzin) obydwu gonadotropin, po którym to czasie następowało znaczne zahamowanie ich syntezy. „Uczuleniowa” dawka estrogenów jest konieczna dla wyindukowania syntezy receptorów dla progesteronu (LAGACE i współaut. 1980). Silna stymulacja syntezy mRNA dla FSH wywołana pochodną, 3β -pregnan- 3β -ol-20-onem w stężeniu 0.01 nmol/dm³ lub progesteronem w stężeniu 10 nmol/dm³, jest niezależna od estrogenów, lecz podanie estrogenów potęguje jej efekt (LAGACE i współaut. 1980), natomiast znaczniejsza stymulacja syntezy mRNA dla LH jest uzależniona od estrogenów i ulega zahamowaniu pod wpływem progesteronu.

W badaniach nad rolą progesteronu i estrogenów dla inicjacji uwalniania LH, przeprowadzonych w roku 1973 (MANN i BARRACLOUGH 1973), wykazano, że w czterodniowym cyklu owulacyjnym u szczurów, progesteron wywiera stymulacyjny efekt w pierwszym okresie i hamujący w drugiej fazie cyklu. Według danych uzyskanych przez LESSONA i MAHESHA (1992), progesteron podawany przez 1–6 godzin podwyższa uwalnianie FSH i LH, natomiast podawany dłużej, przez 12 godzin (lub 36 do 48 godzin), hamuje wydzielanie FSH i LH w kulturach tkankowych przysadki mózgowej. Uwolnienie LH pod wpływem progesteronu może również zachodzić z pominięciem podwzgórza (PRILUSKY i współaut. 1984). Na uwalnianie i syntezę gonadotropin oddziałuje również aktywina, która składa się z dwóch podjednostek β inhibiny. Aktywina należąca do rodziny czynników wzrostowych typu β (TGF β) stymuluje syntezę mRNA dla FSH jak również stymuluje jego uwalnianie, w mniejszym stopniu wpływa na LH. Oprócz tego jej efekt stymulacyjny na gonadotropiny realizowany jest przez podwyższenie syntezy receptorów dla GnRH (CHILDS i UNABA 1997).

Jedną z wcześniejszych prac nad wpływem pochodnych progesteronu na poziom FSH i LH jest praca ZANUSI i MARTINA z 1975 roku, którzy

badali zmiany ich stężeń w surowicy krwi szczurów „uczulonych” 0.4 µg dawkami estrogenów, a następnie traktowanych 100 µg dawkami progesteronu lub jego pochodnymi jak 5α-pregnan-3,20-dion (dihydroprogesteron DHP), 5α-pregnan-3α-ol-20-on, oraz epimer 5α-pregnan-3β-ol-20-on. Fizjologiczne stężenie progesteronu w surowicy waha się w granicach 0–2 µg na cm³ (LIN i RAMIREZ 1990).

Podanie progesteronu, 5α-pregnan-3,20-dionu i 5α-pregnan-3-ol-20-onu, wywoływało podwyższenie poziomu LH z wartości 3.43 ng/cm³ odpowiednio do wartości 8.49 ng/cm³, 5.87 ng/cm³ i 8.45 ng/cm³ oraz wzrost stężenia FSH od wartości 283.87 ng/cm³ odpowiednio do wartości 1209.46 ng/cm³, 566.74 ng/cm³ i 603.11 ng/cm³. Pochodna 3β-ol, wywoływała silny efekt stymulacji wydzielania LH, którego poziom wzrósł w przybliżeniu pięciokrotnie do wartości 16.33 ng/cm³, a zawartość FSH ulegała jedynie podwojeniu w porównaniu z próbą kontrolną. Efekty wywołane przez epimer 3β-ol są ciekawe z tego względu, iż nie powstaje on we wszystkich tkankach docelowych dla progesteronu.

Z późniejszych prac MURPHY i MALESHA (1984, 1985), wynika, że w odróżnieniu od progesteronu, który stymuluje wydzielanie zarówno FSH jak i LH, 5α-DHP podany w niskim stężeniu (0.1 µg na kg wagi ciała) niedojrzałym

Stymulacja uwalniania FSH przez przysadkę mózgową hamowana jest przez inhibitor 5α-reduktazy hydroksysteroidów na przykład przez 4 MA (N,N-dwuetylo-4-metylo-3-oxo-4-aza-5α-androstan-17β-karboksamid) — związek ten unieczynnia konwersję progesteronu do 5α-DHP i hamuje wyindukowane estrogenami zwiększone wydzielanie FSH a pozostaje bez wpływu na wydzielanie LH (PUTMAN-ROBERTS i współaut. 1992, LESSON i MAHESH 1992).

Z przedstawionych powyżej skrótowo danych wynika, że molekularne mechanizmy oddziaływania pochodnych progesteronu są różne. Szczególnie ciekawa jest odmienność ich oddziaływania na uwalnianie FSH i LH oraz steroespecyficzność w stymulacji uwalniania GnRH.

W tabeli 1 zestawiono dane dotyczące oddziaływań progesteronu i czterech pochodnych steroidowych, dotyczą one interakcji z receptorami progesteronu, oddziaływań z receptorami GABA_A, efektu podwyższenia poziomu Ca²⁺ oraz wpływu na syntezę i uwalnianie GnRH, FSH i LH.

Zmiany poziomu FSH i LH, podobnie jak GnRH, mogą być również wynikiem zmian aktywności enzymów uczestniczących w ich degradacji (ADVIS i współaut. 1982, 1985; O'CONNER i współaut. 1984, LAPP i O'CONNER 1986, GRIFFITH i współaut. 1975).

Tabela 1. Progesteron i pochodne progesteronu – oddziaływania na syntezę i uwalnianie GnRH, FSH i LH.

	Synteza UTERO- GLOBINY	Interakcja z receptorami PROGESTERONU	Stymulacja syntezy i uwalniania			Efekt z udziałem receptorów
			GnRH	FSH	LH	
PROGESTERON	+	+	±	+	+	+
5αDHP	+	+		+	-	-
3α,5β-THP		-		+	-	-
5β-pregnan-3,20-dion		+		+	+	-
5β-pregnan-3βol-20-on		-	+++	+++	+	+

Dane zawarte w tabeli opracowano na podstawie prac: BRANN i współaut. 1990, 1993; Kim i RAMIREZ 1982, Kim i współaut. 1989, MURPHY i MAHESH 1984, LAGACE i współaut. 1980, LIN i RAMIREZ 1990, PARK i RAMIREZ 1987, RAMIREZ i DULZEN 1987, ZANUSI i MARTIN 1975.

samicom szczura, którym uprzednio podano niskie dawki estrogenów („uczulonych estrogenami”), wywołuje selektywne uwalnianie FSH, natomiast 5α-THP selektywne uwalnianie LH.

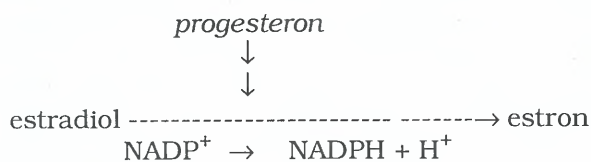
Molekularne mechanizmy oddziaływania obydwu pochodnych są odrębne, ponieważ pikrotoksyna (cyt. za BRANN i współaut. 1995, MORROW i współaut. 1987), będąca antagonistą GABA, znosiła indukcję uwalniania LH zachodzącą pod wpływem 3α,5α-THP pozostając bez wpływu na indukcję uwalniania FSH, co wskazuje że uwalnianie LH realizowane jest z udziałem receptorów GABA (BRANN i współaut. 1990).

Nie bez znaczenia pozostaje z pewnością cykl receptorozależnej internalizacji gonadotropin i recykliczacja receptorów, jak i modyfikacje specyficznego oddziaływania gonadotropin z receptorami realizowane z udziałem komponenty glikoproteinowej hormonów gonadotropowych (CHEN i współaut. 1982, GOVERMAN i współaut. 1982, KALYAN i BAHL 1983, SCHWARZ i współaut. 1991, KOBATA 1992). W przypadku LH, N — końcowy oligosacharyd zakończony sekwencją SO₄-4-gal-NACβ-1,4-glc-Nac, decyduje o szybkim usuwaniu LH z krwioobiegu z udziałem specyficznego receptora dla gal-Nac-4-SO₄, znaj-

dującego się w endotelium i komórkach Kupfery (PARSON i PIERCE 1980, FIETE i współaut. 1991, SKELTON i współaut. 1991, BAEZINGER i współaut. 1992). Z danych o budowie glikoproteinowej podjednostek LH i specyficzności ich oddziaływania z określonymi receptorami wynika, że w proces modulacji poziomu LH mogą być włączone również enzymy takie jak sulfotransferazy i sulfohydrolazy.

Progesteron i jego pochodna 5α -dihydroprogesteron (DHP), uczestniczą również w modulacji wiązania estrogenów przez ich receptory w podwzgórzu, przysadce i macicy (MC PHERSON i MAHESH 1979, GURPIDE i MARKS 1981, ISWARI i współaut. 1986, MAHESH i MULDON 1987, BRANN i współaut. 1988, FUENTES i współaut. 1990a).

Zmniejszenie powinowactwa estrogenów do ich receptorów w przysadce mózgowej jest wynikiem konwersji estradiolu w estron zachodzącej z udziałem dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidów, silnie aktywowanej przez progesteron (DE PAOLO i BARRACLOUGH 1979, WAHAWISON i GORELL 1980, EL AYAT i MAHESH 1984, SNYDER i współaut. 1984, DE PAOLO 1988, FUENTES i współaut. 1990b, BRANN i MAHESH 1990a).



W wyniku konwersji dochodzi do zmniejszenia powinowactwa receptorów do estrogenów, poza tym kompleks estrogen-receptor (ERE) wykazuje wyższą stałą dysocjacji i w jądrze komórkowym zachowany jest przez krótszy czas. Prowadzi to w konsekwencji do obniżenia stymulacji genomu, między innymi do obniżenia syntezy receptora dla progesteronu w podwzgórzu i przysadce mózgowej a także do obniżenia uwalniania FSH i LH.

Jak podano we wstępie, efekty uzyskane przez podanie estrogenów i progesteronu zależą od czasu ich podawania. Podanie progesteronu 1 godzinę przed podaniem estrogenów znosi działanie estrogenów, podanie progesteronu 4 godziny przed podaniem estrogenów nie zmienia obrazu oddziaływania estrogenów z ich receptorami w przysadce mózgowej z tego względu, iż po 4 godzinach nie wykrywa się progesteronu w jądrach komórkowych przysadki mózgowej, a tym samym (BRANN i MAHESH 1991, MAHESH i BRANN 1992) nie dochodzi do konwersji estradiolu w estron. W podwzgórzu efekt działania progesteronu utrzymuje się również po 4 godzinach, co sugeruje, że tempo i drogi przemian progesteronu są odmienne w pod-

wzgórzu i przysadce mózgowej. Efekt oddziaływania progesteronu i interakcja estrogenów z ich receptorami (MC PHERSON i MAHESH 1979) w podwzgórzu i przysadce mózgowej zależy również od dawki progesteronu. W przysadce efekty pozytywne ujawniają się po podaniu dawek w ilości 0.8 mg i 4 mg na kg wagi ciała, natomiast nieznaczny efekt notowano po zastosowaniu pośredniej dawki 2 mg na kg wagi ciała. Uwalnianie LH było skorelowane z obniżeniem związanych z estrogenami receptorów w przysadce mózgowej. W tkance macicy efekt oddziaływania progesteronu jest skorelowany z dawką. Stymulacja etynyloestradiolem (słabo wiążącym się z receptorami estrogenów) zamiast estradiolem (dawka 2 mg) znosi efekt działania progesteronu w przysadce mózgowej i podwzgórzu, nie wywiera natomiast wpływu na wiązanie się estrogenów z ich receptorami w macicy. Efekt działania progesteronu po podaniu etynyloestradiolu w macicy jest pozytywny. Świadczy to o odrębnych mechanizmach regulacji oddziaływań estrogenów z ich receptorami w różnych tkankach docelowych.

W macicy zmniejszenie interakcji estrogenów z ich receptorami nie jest uwarunkowane aktywnością dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidów (CLARCK 1980, McDONALD i współaut. 1982), a mechanizm oddziaływania progesteronu na interakcję estrogenów z ich receptorami uzależniony jest od aktywności kwaśnej fosfatazy (McDONALD i współaut. 1982).

Wiadomo również, że istnieje kilka form receptorów estrogenów. W receptory typu α bogate są takie tkanki jak jajnik, prostata, występują one również w jądrach, pęcherzu moczowym i płucach. Niski poziom receptorów typu β odnotowano w mózgu i rdzeniu kręgowym. W receptory typu α bogata jest przysadka mózgowa, tarczyca, nerki i nadnercza (WITKOWSKA i współaut. 1997, PETERSSON i współaut. 1997, KULIG 1994).

Wspomnieć wypada również o możliwości regulacji oddziaływań hormonów steroidowych poprzez działanie takich enzymów jak sulfotransferazy i sulfohydrolazy. Według danych BROOKSA i współaut. (1983), najwyższy poziom związanych z receptorami estrogenów w jądrach komórkowych macicy świni pokrywa się z najniższą aktywnością sulfotransferazy, co ma miejsce w fazie estrus. Według BROOKSA i współaut. (1983), progesteron indukuje również syntezę sulfotransferazy estrogenów. Cykliczne zmiany aktywności sulfotransferazy w tkance macicy wykazali PACK i BROOKS (1974).

Przedstawione w artykule niektóre mechanizmy uczestniczące w regulacji wydzielania LH i FSH jak również GnRH, zachodzące z udziałem

hormonów steroidowych, w szczególności estrogenów, progesteronu i pochodnych progesteronu, wskazują na ich złożoność i różnorodność.

Metabolizm hormonów steroidowych i mechanizmy ich oddziaływań są poza tym charakterystyczne dla określonych tkanek i struktur tkanek i narządów.

MULTIPLICITY OF METABOLIC EFFECTS OF PROGESTERONE AND ITS METABOLITES — PROCESSES RELATED TO REGULATION OF SHR, FSH AND LH SYNTHESIS AND SECRETION

Summary

The genomic and nongenomic action of progesterone and progesterone derivatives (3 β ,5 β -pregnan, 5 α DHP, 3 α ,5 α THP) on GnRH, FSH and LH synthesis and secretion, as well as their regulatory function on the reproductive cycle are presented. Some data have also been gathered concerning tissue specific processes affecting modulation of steroid

hormone action, such as differences in the steroid hormone interconversion processes, presence of tissue specific receptors, distinct patterns of the enzymes affecting the steroid hormone receptor affinities (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, phosphatase, sulphotransferase and sulphohydrolase activities).

LITERATURA

- ADVIS J. P., KRAUSE J. E., Mc KELVY J. F., 1982. Luteinizing hormone-releasing hormone peptidase activities in the female rat. Characterization by an assay based on high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 125, 41–49.
- ADVIS J. P., KULJIS R. O., DEY G., 1985. Distribution of luteinizing hormone releasing (LHRH) content and total LHRH degrading activity (LHRH-DA) in the hypothalamus of the ewe. *Endocrinology* 116, 93–107.
- BÄCKSTRÖM T., GEE K. W., LAN N., SORESENSEN M., WAHLSTROM G., 1990. Steroids in relation to epilepsy and anesthesia. in: *Steroids and neural activity*. (red.) J. WILEY & Sons, Ciba Found. Symp. 153, 225–239.
- BAENZIGER J. U., KUMAR S., BRODBECK R. M., SMITH P. L., BERANEK M. C., 1992. Circulatory half-life but not interaction with the lutropin / chorionic gonadotropin receptor is modulated by sulfation of bovine lutropin oligosaccharides. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 334–338.
- BAULIEU E. E., ROBET P., 1996. Non genomic mechanisms of action of steroid hormones. [W:] *Non reproductive actions of sex steroids*. J. Wiley & Sons, Ciba Found. Symp. 153, 22–55.
- BEIR H. M., 1968. A hormone sensitive endometrial protein in blastocyst development *Biochim. Biophys. Acta.* 160, 289–291.
- BOURNE G. A., BALDWIN D. M., 1987. Evidence for cAMP as mediator of gonadotropin secretion from female pituitaries. *Am. J. Physiol.* 253, E290–E295.
- BRANN D. W., PUTNAM C. D., MAHESH V. B. 1990a. γ -Aminobutyric acid receptors mediate 3 α -hydroxy, 5 α -pregnan-20-one-induced gonadotropin secretion. *Endocrinology* 126, 1854–1858.
- BRANN D. W., PUTNAM C. D., MAHESH V. B., 1990b. Corticosteroid regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Endocrinology* 126, 149–166.
- BRANN D. W., MAHESH V. B., 1991a. Regulation of gonadotropin secretion by steroid hormones. *Front. Neuroendocrinol.* 12, 165–207.
- BRANN D. W., MAHESH V. B., 1991b. Role of corticosteroids in female reproduction. *FASEB J.* 5, 2691–2698.
- BRANN D. W., O'CONNOR J. L., WADE M. F., ZAMORANO P. L., MAHESH V. B., 1993. Regulation of anterior pituitary gonadotropin subunit mRNA levels during the preovulatory gonadotropin surge. A physiological role of progesterone in regulation LH- and FSH- mRNA levels. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 46, 427–437.
- BRANN D. W., HENDRY L. B., MAHESH V. B., 1995. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 52, 113–133.
- BRANN D. W., RAO J. M., MAKESH V. B., 1988. Antagonism of estrogen-induced prolactin release by progesterone. *Biol. Reprod.* 39, 1067–1073.
- BROOKS S. C., CHRISTENSEN C., MEYERS S., COROMBOS J., PACK B. A., 1983. Endocrine implication of endometrial estrogen sulfurylation. [W:] *Steroids and endometrial cancer*. JASONNI V. M., et al. (red.), Raven Press. N. Y., str. 145–155.
- CARR B. R., 1990. The corpus luteum lipotropin and steroid secretion. in: *Major advances in human female reproduction*. ADASHI E. Y., MANCUSO S. (red.), Serono Symposia, t. 73, Raven Press, Rome, Italy, str. 165–171.
- CHEN H. C., SHIMOHIGASHI Y., DUFAN M. L., CATT K. J., 1982. Characterization and biological properties of chemically deglycosylated human chorion gonadotropin. Role of carbohydrate moieties in adenylate cyclase activation. *J. Biol. Chem.* 257, 14446–14452.
- CHILDS G. W., UNABIA G., 1997. Cytochemical studies of the effects of action on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) binding by pituitary gonadotropes and growth hormone cells. *J. Histochem. Cytochem.* 45, 1603–1610.
- CLARK B. F., 1980. Absence of oestradiol 17 β -dehydrogenase from the progesterone dominated mouse uterus. *J. Endocrinol.* 85, 155–159.
- DENNER L. A., WEIGEL N. L., MAXWELL B. L., SCHRADER W. T., O'MALLEY B. W., 1990. Regulation of progesterone receptor mediated transcription by phosphorylation. *Science* 250, 1740–1743.
- DE PAOLO L. V., BARRACLOUGH Ch. A., 1979. Interaction of estradiol and progesterone on pituitary gonadotropin secretion. Possible sites and mechanism of action. *Biol. Reprod.* 20, 1173–1185.
- DE PAOLO L. V., 1988. Attenuation of preovulatory gonadotropin surge by epistane, a new inhibitor of 3 β hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Endocrinol.* 118, 59–68.
- DROUVA S. V., REVAT E., BIHOREAU C., 1988. Dihydropyridine-sensitive calcium channel activity related to prolactin, growth hormone and luteinizing hormone release from anterior pituitary cells in culture: interaction with somatostatin, dopamine and estrogens. *Endocrinology* 123, 2762–2773.
- ELAYAT A. A. B., MAHESH V. B., 1984. Stimulation of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the rat anterior pituitary gland by progesterone. *J. Steroid Biochem.* 20, 1141–1145.
- EVERETT J., 1980. Reinstatement of estrous cycles in midleaged spontaneously persistent estrus rats. Importance of circulating prolactin and the resulting facilitative action of progesterone. *Endocrinology* 106, 1691–1697.

- FIETE D., SRIVASTAVA V., HINDSGAUL O., NAENZIGER J. U., 1991. A hepatic reticuloendothelial cell receptor specific for SO₄-4 Gal NAc 1,4 Glc NAc 1,2 Man that mediates rapid clearance of lutropin. *Cell* 67, 1103-1110.
- FUENTES M. A., MULDOON T. G., MAHESH V. B., 1990a. Inhibitory effect of 5 α -dihydroprogesterone on nuclear estrogen receptor binding of the anterior pituitary and uterus in the rat. *Neuroendocrinology* 52, 213-220.
- FUENTES M. A., MULDOON T. G., MAHESH V. B., 1990b. Role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the modulation of nuclear estradiol receptor binding by progesterone in the rat anterior pituitary gland and uterus. *J. Steroid Biochem.* 37, 57-63.
- GNIOT-SZULŻYCKA J., BOHR I., 1995. Steroidowa modulacja receptorów GABAA. *Post. Hig. Med. Dośw.* 49, 409-424.
- GROVE R. I., KORACH K., 1987. Estrogen stimulation of phosphatidylinositol metabolism in mouse uterine tissue. *Endocrinology* 121, 1083-1088.
- GOVERMAN J. M., PARSON T. F., PIERCE J. G., 1982. Enzymatic deglycosylation of the subunit of chorionic gonadotropin. *J. Biol. Chem.* 257, 15059-15064.
- GRIFFITH E. C., HOOPER K. C., JEFFCOALE S. L., HOLLAND D. T., 1975. The effects of gonadectomy and gonadal steroids on the activity of hypothalamic peptidase inactivation hormone (LH-RH). *Brain Res.* 88, 384-388.
- GURPIDE E., MARKS C., 1981. Influence of endometrial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity on the binding of estradiol to receptors. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 25, 252-255.
- HOLZBAUER M., 1975. Physiological variations in the ovarian production of 5 α -pregnane derivatives with sedative properties of the rat. *J. Steroid Biochem.* 6, 1307-1310.
- HSUCH A. J., PECK Jr E. J., CLARK J. H., 1976. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. *Endocrinology* 98, 438-443.
- ICHIKAWA S., SAWADA T., NAKAMURA Y., MORIOKA H., 1974. Ovarian secretion of pregnane compounds during estrus cycle and pregnancy in rats. *Endocrinology* 94, 1615-1620.
- ISWARI S., COLAS A. E., KRAVOLAS H. J., 1986. Binding of 3 α -dihydroprogesterone and other progestins to female rat anterior pituitary nuclear extracts. *Steroids* 47, 189.
- JUNG-TESTAS I., ZONG Y. Y., BAULIEU E.-E., ROBEL P., 1989. Neurosteroids biosynthesis of pregnenolone and progesterone in primary cultures of rat glial cells. *Endocrinology* 125, 2083-2091.
- KALYAN N. K., BAHL O. P., 1983. Role of carbohydrate in human chorionic gonadotropin. Effect of deglycosylation on the subunit interaction and on its in vitro and in vivo biological properties. *J. Biol. Chem.* 258, 67-74.
- KARAVOLAS H. J., NUTI K. M., 1976. Progesterone metabolism by neuroendocrine tissues. [W:] *Subcellular mechanisms in reproductive neuroendocrinology*. NAFTOLIN F., RYAN K. J., DAVIES J. (red). Elsevier Scientific Publ. Co., Amsterdam, str. 305-326.
- KARAVOLAS H. J., HODGES D. H., 1990. Neuroendocrine metabolism of progesterone and related progestins. [W:] *Steroid and neural activity*. J. Wiley & Sons, Ciba Foundation Symp. 153, str. 22-55.
- KE F. E., RAMIREZ V. D., 1987. Membrane mechanism mediates progesterone stimulatory effect on LHRH release from superfused rat hypothalamus in vitro. *Neuroendocrinology* 45, 514-517.
- KIM K., RAMIREZ V. D., 1982. In vitro progesterone stimulates the release of LHRH from superfused hypothalamic tissue from ovariectomized estradiol primed prepubertal rats. *Endocrinology* 111, 750-757.
- KIM K., LEE B., PARK Y., CHO W., 1989. Progesterone induces mRNA encoding LHRH level in hypothalamus of ovariectomized estradiol primed prepubertal rats. *Molec. Brain Res.* 6, 151-158.
- KIING O. R., ROCHE P. C., COMPEAU J. D., NISHIMURA K., NAKAMURA R. M., DI ZEREGA G. S., 1984. Identification of a procine follicular fluid fraction which suppress follicular response to gonadotropins. *Biol. Reprod.* 30, 564-572.
- KOBATA A., 1992. Structures and function of the sugar chains of glycoproteins. *European J. Biochem.* 209, 483-501.
- KULIG E., 1994. Receptor estrogenowy: budowa i funkcja w normalnej i neoplastycznej tkance. *Postępy Biochemii* 40, 222-228.
- LAGACE L., MASSICOTTE J., LABRIE F., 1980. Acute stimulatory effects of progesterone on luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release in rat anterior pituitary cell in culture. *Endocrinology* 106, 684-689.
- LAMBERT J. J., PETERS J. A., STURGES N. C., HALES T. G., 1990. Steroid modulation of GABAA receptor complex: electrophysiological studies. [W:] *Steroid and neural activity*. J. Wiley & Sons, Ciba Foundation Symp. 153, str. 56-82.
- LAPP C. A., O'CONNER J. L., 1984. Peptidase activity in the hypothalamus of the rat. Utilization of leucine-p-nitroanilide to monitor the degrading activity luteinizing hormone releasing hormone. *Biol. Reprod.* 30, 848-854.
- LERNER N., ECKSTEIN B., 1976. Identification of two 5 α -reduced pregnanes as major metabolites of progesterone in immature rat ovaries (1000 x g supernatant) in vivo. *Endocrinology* 98, 179-188.
- LESOON L. A., MAHESH V. B., 1992. Stimulatory and inhibitory effects of progesterone on FSH secretion by the anterior pituitary. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 42, 479-491.
- LIN W. W., RAMIREZ V. D., 1990. Infusion of progestins into the hypothalamus of female New Zealand white rabbits: Effect on in vivo luteinizing hormone-releasing hormone release as determined with push-pull perfusion. *Endocrinology* 126, 261-278.
- MAHESH V. B., MULDON T. G., 1987. Integration of the effects of estradiol and progesterone in the modulation of gonadotropin secretion. *J. Steroid Biochem.* 27, 665-675.
- MAHESH V. B., BRANN D. W., 1992. Interaction between ovarian and adrenal steroids in the regulation of gonadotropin secretion. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 41, 495-513.
- MAHESH V. B., BRANN D. W., HENDRY L. B., 1996. Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 56, 209-219.
- MANS M., PREMONT J., GLOWINSKI J., 1990. In vitro effects of 17 β -oestradiol on the sensitivity of receptors coupled to adenylate cyclase on striatal neurons in primary cultures. [W:] *Steroids and neuronal activity*. J. Wiley & Sons, Ciba Found. Symp. 153, 145-155.
- MC DONALD R. G., OKULICZ W. C., WENDELL W., LEAVITT W. W., 1982. Progesterone induced inactivation of nuclear estrogen receptor in the hamster uterus is mediated by acid phosphatases *Biochim. Biophys. Res. Comm.* 104, 570-575.
- MC EWEN B. S., 1991. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *TIPS* 12, 141-147.
- MC NATLY K. P., MAKRIAS A., OSATHANOUCHI R., RYAN K. J., 1980. Effect of luteinizing hormone on steroidogenesis. Thecal tissue from human ovarian follicles in vitro. *Steroids* 36, 53-63.
- MAJEWSKA M., HARRISON N., SCHWARTZ R., BAKER J., PAUL S. M., 1986. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptors. *Science* 232, 1004.
- MANN D. R., BARRACLOUGH Ch. A., 1973. Role of estrogen and progesterone in facilitating LH release in 4-day cyclic rats. *Endocrinology* 12, 694-699.
- MC PHERSON J. C., MAHESH V. B., 1979. Dose-related effects of a single injection of progesterone on gonadotropin secretion and pituitary sensitivity to LHRH in estrogen-primed castrated female rats. *Biol. Reprod.* 20, 760-772.

- MEEIDAN R., ABERDAM E., AFLALO L., 1992. Steroidogenic enzyme content and progesterone induction by cyclic adenosine 3',5'-monophosphate generating agents and prostaglandin-F_{2α} in bovine theca and granulosa cells luteinized in vitro. *Biol. Reprod.* 46, 786-792.
- MORROW A. L., SUZDAK P. D., PAUL S. M., 1987. Steroid hormone metabolites potentiate GABA receptor-mediated chloride ion flux with nanomolar potency. *Europ. J. Pharm.* 142, 483-485.
- MURDOCH F. E., GORSKI J., 1991. The role of ligand in estrogen receptor regulation of gene expression. *Molec. Cell Endocrinol.* 78, C 103-C 108.
- MURPHY L. L., MAHESH V. B., 1984. Selective release of follicle-stimulating hormone by 5α-dihydroprogesterone in immature ovariectomized estrogen-primed rats. *Biol. Reprod.* 30, 594-602.
- MURPHY L. L., MAHESH V. B., 1985. Selective release of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone by 5α-dihydroprogesterone and 3α,5α-tetrahydroprogesterone in pregnant mare's serum gonadotropin-primed immature rats exposed to constant light. *Biol. Reprod.* 32, 795-803.
- NUSSDORFER G. G., MAZZOCCHI G., REBUFFAT P., 1973. An ultrastructural sterologic study of the effects of ACTH and adenosine 3',5'-cyclic monophosphate on the zona granulosa of rat adrenal cortex. *Endocrinology* 92, 141-151.
- O'CONNER J. L., LAPP C. A., MAHESH V. B., 1984. Peptidase activity in the hypothalamus and pituitary of the rat: fluctuation and possible regulatory role of luteinizing hormone releasing hormone degrading activity during the estrus cycle. *Biol. Reprod.* 30, 855-862.
- O'CONNER J. L., MAHESH V. B., 1988. A possible role for progesterone in the preovulatory gonadotropin surge through modulation of LHRH degrading activity. *J. Steroid Biochem.* 29, 257-263.
- O'MALLEY B. W., TSAI S. Y., BAGCHI M., WEIGEL N. L., SCHRADER W. T., TSAI M. J., 1991. Molecular mechanism of action of a steroid hormone receptor. *Rec. Progr. Horm. Res.* 47, 1-26.
- PACK B. A., BROOKS S. G., 1974. Cyclic activity of estrogen sulfotransferases in the gilt uterus. *Endocrinology* 95, 160-166.
- PARK O. K., RAMIREZ V. D., 1987. Pregnenolone, a metabolite of progesterone, stimulates LH-RH release in vitro and in vivo studies. *Brain Res.* 437, 245.
- PARSON T. F., PIERCE J. G., 1980. Oligosaccharide moieties of glycoprotein hormones. Bovine lutropin resists enzymatic deglycosylation because of terminal O-sulfated N-acetylhexosamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 7089-7093.
- PASQUALINI C., BOJDA F., KERDECHUE B., 1986. Direct effect of estradiol on the member of dopamine receptors in the anterior pituitary of ovariectomized rats. *Endocrinology* 119, 2484-2489.
- PELUSO J. J., PAPPALARDO A., 1994. Progesterone and cell-cell adhesion interact to regulate rat granulosa cell apoptosis. *Biochem. Cell Biol.* 72, 547-551.
- PEPPLER R., JACOBS J., 1976. The effect of adrenalectomy on ovulation and follicular development in the rat. *Biol. Reprod.* 15, 173-178.
- PETTERSON K., GRANDIEN K., KUIPER G. G. J., GUSTAFSSON Jan-Ake., 1997. Mouse estrogen receptor forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor. *Molec. Endocrinol.* 11, 1486-1496.
- PIERCE J. G., PARSONS T. F., 1981. Glycoprotein hormones. Structure and function. *Ann. Rev. Biochem.* 50, 465-495.
- PRILUSKY J., VERMOUTH N. T., DEIS R. P., 1984. A dual modulatory effect of progesterone on the LHRH induced LH release. *J. Steroid Biochem.* 21, 107-110.
- PURDY R. H., MORROW A. L., MOORE P. H. Jr., PAUL S. M., 1991. Stress induced elevation of γ aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 4553-4557.
- PUTNAM-ROBERTS C., BRANN D. W., MAHESH V. B., 1992. Role of 5α-reduction in progesterone's ability to release FSH in estrogen-primed ovariectomized rats. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 42, 875-882.
- PUTNAM C. D., BRAUN D. W., KOLBECK R. C., MAHESH V. B., 1991. Inhibition of uterine contractility by progesterone and progesterone metabolites: mediation by progesterone and gamma amino butyric acid A receptor systems. *Biol. Reprod.* 43, 266-272.
- RAMIREZ V. D., RAMIREZ A. D., SLAMET W., NUDKA E., 1986. Functional characterization of the luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator in conscious unrestrained female rabbits. *Endocrinology* 118, 2331 (cyt. za LIN i RAMIREZ 1990).
- RAMIREZ V. D., DLUZEN D. E., KE F. C., 1990. Effect of progesterone and its metabolite on neuronal membranes. [W:] *Steroids and neural activity*. J. Wiley & Sons. Ciba Found. Symp. 153, str. 125-144.
- REICHEL R. R., JACOB S. T., 1993. Control of gene expression by lipophilic hormones. *FASEB J.* 7, 427-436.
- REBAS E., LACHOWICZ L., 1977. Pozagenomowe działania steroidów w układzie nerwowym. *Post. Biochemii* 43, 274-280.
- ROBEL P., BAULIEU E.-E., 1994. Neurosteroids. *Trends Endocrinol. Metab.* 5, 1-8.
- SAFFRAN J., LOESER B., BOHNETT S., GRAY M., FABER L., 1978. The binding of 5α-pregnane-3, 20-dione by cytosol and nuclear preparations of guinea pig uterus. *Endocrinology* 12, 1088.
- SALICONI A. M., CARON R. W., DEIS R. P., 1993. Adrenal progesterone facilitates the negative feedback of oestrogen on LH release in ovariectomized rats. *J. Endocrinology* 139, 253-258.
- SCHLULSTER D., 1973. Regulation of steroidogenic by ACTH in a superfusion system for isolated adrenal cells. *Endocrinology* 93, 700-704.
- SCHWARZ S., KRUEDE H., MERZ W. E., LOTTERSBERGER C., WICK G., BERGER P., 1991. Epitope mapping of the receptor-bound agonistic form of human chorionic gonadotropin (hCG) in comparison to the antagonistic form (deglycosylated hCG). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 699-706.
- SIMERLY R. B., 1993. Distribution and regulation of steroid hormone receptor gene expression in the central nervous system. [W:] *Advances in Neurology*. SEIT F. J. (red.), Raven Press Ltd. New York. 59, str. 207-226.
- SIROTKIN A. V., NITRAY Y., 1993. Steroid hormones regulate cAMP and cGMP production by procine granulosa cells in vitro. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 46, 573-577.
- SIDORKINA O. M., MOROZOWA T. M., RAU V. A., 1988. Translocation of protein kinase C under the action of estradiol from the cytosol into the cell membranes and activation of the enzyme in the target cell. *Biokhimiya* 53, 406-412.
- SKELTON T. P., HOOPER L. V., SRIVASTAVA V., HINDSGAUL O., BAENZIGER J. U., 1991. Characterization of a sulfotransferase responsible for the 4-O-sulfation of terminal N-acetyl galactosamine on asparagine-linked oligosaccharides of glycoprotein hormones. *J. Biol. Chem.* 266, 17142 - 17256.
- SŁOMCZYŃSKA M., 1995. Receptory hormonów steroidowych budowa i funkcja. *Postępy Biologii Komórki*. 22,3 -21.
- SMITH D. F., TOFT D. O., 1992. Composition, assembly and activation of the avian progesterone receptor. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 41, 201 -207.
- SNYDER B. W., BEECHEM G. D., SCHANE H. P., 1984. Inhibition of ovulation in rats with epostane an inhibitor of 3α-hy-

- droksysteroid dehydrogenasae. *Proc. Soc. Expl. Biol. & Med.* 176, 238–242.
- SPICER L. J., HAMOND J. M., 1989. *Regulation of ovarian function by catechol estrogens: current concepts.* *J. Steroid Biochem.* 33, 489–501.
- SPOONER P. M., GORSKI J., 1972. *Early estrogen effects on lipid metabolism in the rat uterus.* *Endocrinology* 91, 1273–1279.
- SOKÓŁ-MISIAK W., 1992. *Jądrowe receptory jako czynniki regulujące transkrypcję.* *Post. Biochem.* 38, 12–23.
- SRIDARAN R., MAHESH V. B., 1989. *Suppression of luteal estradiol receptors and progesterone synthesis by a gonadotropin-releasing hormone agonist (WY-40972) during midgestation.* *Biol. Reprod.* 40, 276–282.
- STOKŁOSOWA S., 1990. *Czynniki indukujące różnicowanie komórek jajnika.* *Zeszyty Uniw. Jagiellońskiego* 18, 137–147.
- TABEI T., HAGA H., HEINRICKS W. L., HERRMAN W. L., 1974. *Metabolism of progesterone by rat brain, pituitary gland and other tissues.* *Steroids* 23, 651–666.
- TAYA K., SASAMOTO S., 1990. *Involvement of the adrenal gland in the suckling-induced decrease in LH and FSH secretion in the rat.* *J. Endocrinol.* 125, 279–285.
- WAHAWISAN R., GORELL T., 1980. *Steroidal control of rat uterine 17 β -hydroksysteroid dehydrogenase activity.* *Steroids* 36, 115–128.
- WEIGEL N. L., 1996. *Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation.* *Biochem. J.* 319, 657–667.
- WITKOWSKA H. E., CARLQUIST M., ENGSTROM O., CARLSSON B. O., BONN T., GUSTAFSSON J., SHACKLETON C. H. L., 1997. *Characterization of bacterially expressed rat estrogen receptor β ligand binding domain by mass spectrometry. Structural comparison with estrogen receptor α .* *Steroids* 62, 621–631.
- VAARNOLD R. L., SMITH L. D., 1990. *The role of protein kinase C in progesterone-induced maturation.* [W:] *Developmental Biology.* Wiley-Liss Inc., str. 1–7.
- ZANISI M., MARTINI L., 1975. *Effect of progesterone metabolites on gonadotropin secretion.* *J. Steroid Biochem.* 6, 1021–1033.
- ZONG Y. H., BOURREAU E., JUNG I., ROBEL P., BAULIEU E.-E., 1982. *Neurosteroids: Oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone.* *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 8215–8219.