

Genomowy i niegenomowy wpływ progesteronu na komórki żeńskiego układu rozrodczego^{*)}

MAGDALENA K. KOWALIK, ROBERT RĘKAWIECKI, JAN KOTWICA

Zakład Endokrynologii Rozrodu Bydła Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN, ul. Tuwima 10, 10-718 Olsztyn

Kowalik M. K., Rękawiecki R., Kotwica J.

Genomic and non-genomic effect of progesterone on the cells of the female reproductive tract

Summary

Progesterone (P4), which is produced in the corpus luteum, determines the timing of the estrous cycle and pregnancy in many species. The physiological effect of P4 upon target cells is mediated through interaction of this hormone with two specific nuclear progesterone receptor isoforms (PR-A and PR-B), but also through non-genomic mechanisms. The non-genomic action of P4 has been found in the cells of a number of tissues, including in the female reproductive tract. However, the nature of this mechanism is still unknown. It has been determined that P4 can directly affect enzyme activity, nonspecificly change the membrane fluidity which affects receptor stability or it can bind specific membrane receptors for P4, which stimulate early intracellular signaling pathways and initiate the specific cellular response. There are at least three different proteins localized in the cell membrane, which can be a potential membrane progesterone receptor. This paper presents the latest data concerning the intracellular and membrane progesterone receptor and the genomic and non-genomic action of P4 in the female reproductive tract.

Keywords: progesterone, membrane receptors, non-genomic effect

Progesteron (P4) jest hormonem steroidowym produkowanym przez ciało żółte (CL), łożysko oraz pęcherzyk jajnikowy. Pełni on kluczową rolę w wielu procesach regulujących rozród samicy. Narządami docelowymi dla tego hormonu są: macica, gruczoł mlekowy, CL oraz mózg. Dzięki wielokierunkowemu działaniu uczestniczy w regulacji cyklicznych zmian w układzie rozrodczym samicy oraz zapewnia odpowiednie warunki dla implantacji blastocysty i rozwoju ciąży u wielu gatunków ssaków. To działanie P4 na komórki odbywa się przez specyficzne jądrowe receptory progesteronu (PR). Należą one do rodziny receptorów zależnych od czynników transkrypcyjnych (22). Wykazano jednak, że P4 może także wpływać na komórkę przez mechanizm pozagenomowy, ponieważ efekt działania hormonu pojawia się w bardzo krótkim czasie, tj. kilka sekund lub minut od jego podania i nie jest hamowany przez inhibitory transkrypcji i translacji (28). W wielu pracach opisano mechanizm pozagenomowego działania P4 na komórki (3, 23, 28), jednak natura tego wpływu nie została dotychczas wyjaśniona. Sugeruje się, że P4 bezpośrednio moduluje błonowe receptory lub upośledza wiązanie tych receptorów z ich ligandami i tą drogą może zmniejszać wpływ steroidów na komórkę. Taki mechanizm

wplywu wykazano dla receptora OT (2, 13). Progesteron jako substancja lipofilna może modyfikować płynność błony komórkowej i w ten sposób zmieniać powinowactwo innych receptorów błonowych do ich ligandów (12), a ponadto P4 łącząc się ze specyficznym receptorem błonowym, aktywuje odpowiednie szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych i zapoczątkowuje specyficzną odpowiedź komórki (3, 23). Fizjologiczne znaczenie takiego oddziaływania P4 nadal nie jest w pełni wyjaśnione, jednak dotychczas zidentyfikowano 3 białka, które mogą pełnić rolę potencjalnych błonowych receptorów P4 (23). W niniejszym artykule zostaną przedstawione najnowsze dane dotyczące jądrowych i błonowych receptorów P4 oraz wpływu tego hormonu na komórki żeńskiego układu rozrodczego przez mechanizm genomowy i pozagenomowy.

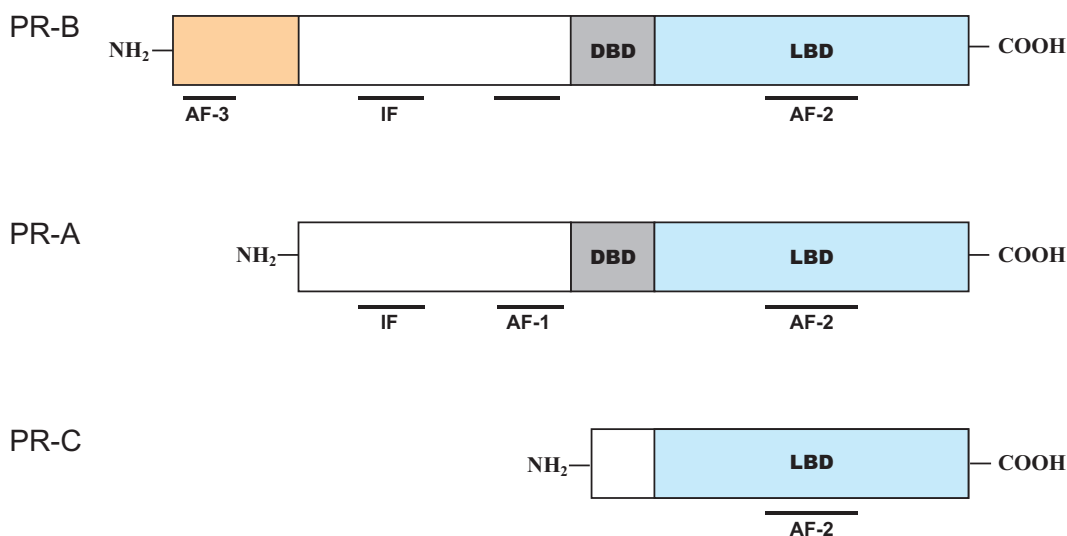
Budowa jądrowego receptora P4 oraz mechanizm jego działania

Oddziaływanie P4 na komórki docelowe zachodzi przez jądrowy receptor występujący w postaci dwóch izoform: A (PR-A) i B (PR-B). Obie izoformy kodowane są przez ten sam gen, jednak pod wpływem dwóch różnych promotorów (22). Transkrypcja genu receptora aktywowana jest przez oddziaływanie estradiolu z odcinkami znajdującymi się w obrębie promo-

^{*)} Praca finansowana w ramach grantów MNiI: 2P06K 038 29 i 2P06D 045 30 oraz badań statutowych PAN.

tora (EREs-estrogen response elements) (26). Z kolei translacja białka receptora uruchamiana jest z dwóch różnych kodonów AUG, oddzielnie dla każdej z izoform. U ludzi PR-A różni się od izoformy PR-B odcinkiem o długości 164 aminokwasów od strony N końca białka (22). Długość tego odcinka u różnych gatunków waha się w granicach 128-165 aminokwasów. Pomimo różnic w budowie, obie izoformy ulegają ekspresji w tych samych komórkach u ludzi, małp, bydła, oraz ptaków (26, 27). Część N-końcowa receptora wykazuje największą zmienność pomiędzy gatunkami. Występują tutaj dwie domeny: AF-1 i AF-3 (ryc. 1), które przyłączają czynniki transkrypcyjne odpowiedzialne za aktywację odpowiedniego promotora i transkrypcję odpowiedniej izoformy. Domena AF-1 jest w obu izoformach PR, natomiast AF-3 tylko w izoformie B. Powyżej domeny AF-1 znajduje się, licząca około 140 aminokwasów, domena inhibitora (IF) (11). W tym obszarze przyłączają się do receptora antagoniści receptora, hamując w ten sposób jego aktywność. Jakkolwiek domena IF występuje w obu izoformach receptora, to jedynie w PR-A wykazuje swoją aktywność inhibicyjną. W izoformie PR-B, domena IF jest hamowana przez dodatkowy około 164 aminokwasowy fragment, charakterystyczny dla izoformy PR-B. Najbardziej konserwatywną częścią izoformy receptora jest domena przyłączająca DNA (DBD-DNA binding domain), sąsiadująca z domeną AF-1. Zawiera ona około 66-68 aminokwasów budujących dwa palce cynkowe. Odpowiadają one za interakcję kompleksu hormon/receptor z odpowiednimi sekwencjami regulatorowymi w DNA, określanymi jako sekwencje warunkujące odpowiedź na hormon (HRE – hormone response elements) i zlokalizowanymi w obrębie promotora genu docelowego (11).

Po stronie C-końcowej od domeny DBD znajduje się wysoce konserwatywna domena przyłączająca ligand (LBD – ligand binding domain). W obrębie tego odcinka znajduje się dodatkowa domena AF-2, która odpowiada za aktywację receptora, przyłączając czynniki transkrypcyjne, a także przez interakcję nieaktywnych receptorów z białkami szoku termicznego oraz dimeryzację receptorów (ryc. 1) (22). Izoformy PR-A i PR-B mogą tworzyć homodimery A:A i B:B oraz heterodimery A:B. Dimery te łączą się następnie z odpowiednim odcinkiem DNA genu docelowego.



Ryc. 1. Schemat budowy izoform PR-B, PR-A oraz PR-C jądrowego receptora progesteronu u człowieka

Objaśnienia: AF1-AF3 miejsca wiążące czynniki transkrypcyjne (activation function); IF – miejsce wiązania inhibitora (inhibitory function); DBD – domena przyłączająca DNA (DNA binding domain); LBD – domena przyłączająca ligand (ligand binding domain)

Rodzaj przyłączanego dimeru do odpowiedniego genu docelowego warunkuje różnorodność reakcji fizjologicznych związanych z działaniem P4 (22). Jest to związane z różnicami w budowie omawianych izoform. Izoformy PR-A i PR-B w odmienny sposób działają na geny docelowe. PR-B jest silnym aktywatorem genów zależnych od progesteronu w tych komórkach, w których izoforma PR-A jest nieaktywna. PR-A w przeciwieństwie do PR-B jest słabym aktywatorem takich genów. W przypadku, gdy obie izoformy ulegają ekspresji w komórce, PR-A działa jako silny inhibitor PR-B, osłabiając w ten sposób działanie P4 (24). PR-A hamuje także czynność receptorów dla estrogenów, glikokortykoidów oraz mineralokortykoidów, blokując miejsce wiązania tych hormonów z ich receptorami (17).

Izoformy PR-A i PR-B wykazują także różną odpowiedź na działanie antagonisty P4. Po przyłączeniu antagonisty do PR-A, receptor ten staje się nieaktywny i nie oddziałuje z genem docelowym. Działając przez izoformę PR-B, w obecności cAMP, wspomniany antagonist stał się aktywnie działającym czynnikiem transkrypcyjnym, który wpływa na wewnątrzkomórkowe szlaki fosforylacji (5). Ponadto antagonist P4, działając przez PR-A, jak i PR-B, blokuje również aktywność receptora estrogenowego (17).

W ludzkiej linii komórek raka piersi, oprócz opisanych izoform PR-A i PR-B zidentyfikowano także izoformę PR-C. PR-C nie posiada jednego z palców cynkowych w domenie DBD. Sekwencja PR-C ogranicza się do pełnej domeny wiążącej ligand (LBD) wraz z sekwencją odpowiedzialną za dimeryzację i lokalizację receptora w jądrze komórkowym. Wykazuje ona zdolność wiązania syntetycznych progestagenów oraz antagonistów receptora PR z identycznym powinowactwem jak PR-A oraz PR-B. Z powodu braku komple-

tu palców cynkowych izoforma PR-C nie wykazuje jednak aktywności transkrypcyjnej. Działanie PR-C nie jest jeszcze do końca wyjaśnione, jednak twierdzi się, że może ona formować heterodimery z izoformami PR-A i PR-B, regulując w ten sposób ich transkrypcyjne właściwości (29).

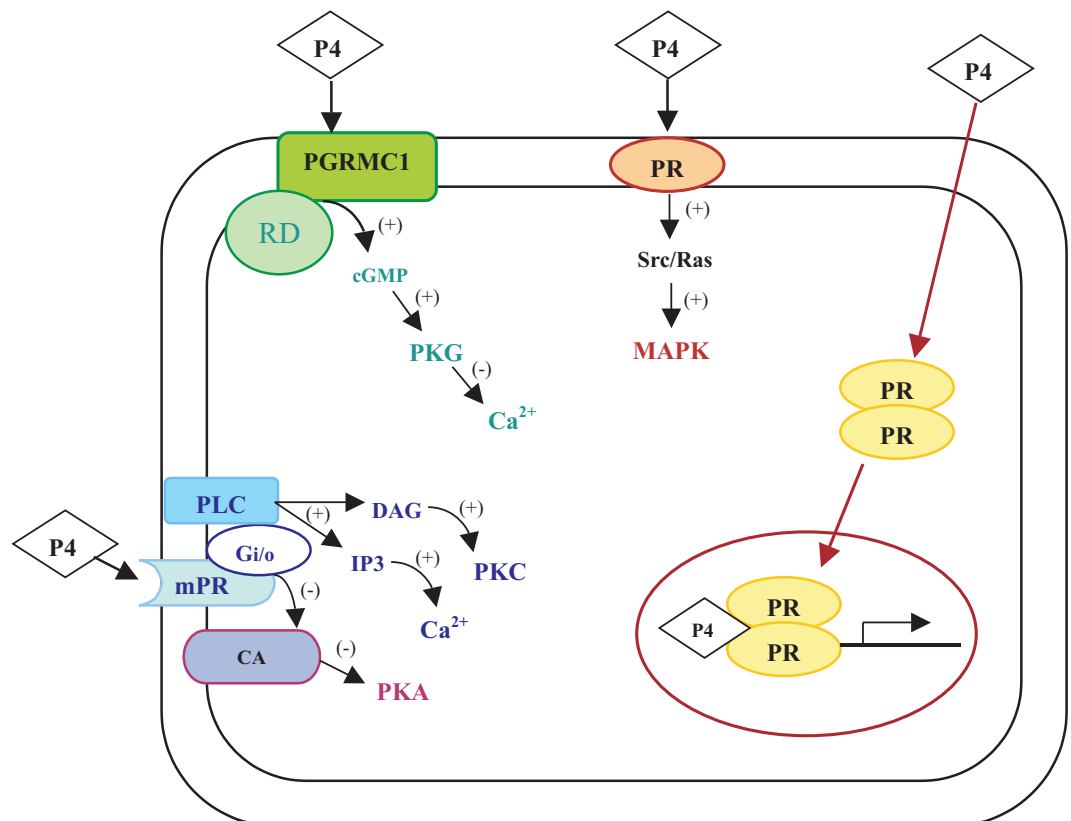
Pozagenomowy mechanizm działania P4

Oprócz klasycznego działania genomowego w komórkach P4 wykazuje też pozagenomowe działanie. Świadczy o tym udział P4 w regulacji takich procesów komórkowych, jak: tworzenie wtórnych przekazników informacji, modyfikacja kanałów jonowych czy też aktywacja/dezaktywacja kinaz białkowych (28). Pozagenomowe działanie P4 wykazano w wielu tkankach, także w układzie rozrodczym samic różnych gatunków (3, 13, 23, 28), w tym u krów (2, 3, 6, 7, 16, 21), jednak mechanizm tego wpływu nie jest w pełni poznany. Istnieje pogląd, że w pozagenomowej odpowiedzi komórki na P4 mogą uczestniczyć wewnątrzkomórkowe receptory P4, zlokalizowane w pobliżu błon komórkowych (23). Receptory te, niezależnie od swojej aktywności transkrypcyjnej, mogą uruchamiać wewnątrzkomórkowe szlaki kinaz białkowych. Wiązanie receptora z P4 aktywuje wewnątrzkomórkowe przekazywanie informacji, głównie związane ze szlakiem kinazy MAP (miogen activated protein) (23). Wykazano, że aktywacja takich właśnie receptorów powoduje dojrzewanie oocytów u *Xenopus laevis* (23).

Szereg publikacji wskazuje też na możliwość występowania miejsc wiążących dla P4 w błonie komórkowej. Dzięki tym miejscom hormon może wpływać na funkcje komórek układu rozrodczego (3, 23). Dotychczas opisano 3 rodzaje białek wiążących P4: błonowy receptor progesteronu mPR (membrane progesterin receptor), białko RDA 288, zwane również białkiem SERBP1 (serpine 1 mRNA binding protein) lub PAIRBP1 (plasminogen activator inhibitor RNA binding protein), oraz białko błonowe PGRMC1 (progesterone membrane receptor component 1) (23).

Błonowe receptory progesteronu mPR mają budowę charakterystyczną dla rodziny receptorów związanych z białkami G (GPCR) (30). Po raz pierwszy wyizolowano te

cząsteczki z jajnika pstrąga tęczowego. Ich obecność wykazano także w różnych tkankach u ludzi, świń, myszy (10, 30), owiec (1) i szczurów (4). Znane są trzy izoformy tego receptora kodowane przez różne geny: mPR α , mPR β , mPR γ , (10, 23, 30). Omawiane białka wykazują wysoce specyficzną tkankową ekspresję. U człowieka ekspresja izoformy mPR α występuje głównie w układzie rozrodczym, mPR β w tkankach układu pokarmowego (30). Podobne rozmieszczenie tkankowe opisanych izoform mPR występuje u szczurów (4). U owiec ekspresję mPR obserwowano w tkankach układu rozrodczego oraz podwzgórzu i przysadce, co sugeruje, że receptory te mogą uczestniczyć w regulacji funkcji rozrodczych (1). Hipotezę tę popierają dane u kobiet ciężarnych, wskazujące na obecność receptorów mPR α w komórkach śluzówki macicy u kobiet (10) oraz receptorów mPR α i mPR β w komórkach mięśniówki macicy (15). Wcześniej sądzono, że omawiane izoformy mPR występują w błonach komórkowych (1, 30), jednak obecnie sugeruje się, że są one związane z błonami siateczki śródplazmatycznej (19). W wyniku połączenia P4 z receptorem mPR następuje zmniejszenie stężenia cAMP w komórce oraz wzrost aktywności kinaz MAP (ryc. 2) (30). Obniżenie poziomu cAMP może prowadzić do hamowania procesu steroidogenezy w komórkach lutealnych u szczurów. Z kolei aktywacja MAPK może być częścią mechanizmu apoptycznego w wielu komórkach (23). Aktywację kinaz MAP pod wpływem P4 stwierdzono w komórkach *miometrium* kobiet (15). W ko-



Ryc. 2. Schemat genomowego i pozagenomowego działania P4 na komórkę

mórkach tych P4 wpływał także na obniżenie aktywności cykazy adenylanowej (CA) przez podjednostkę α białka G (15). Ponadto receptory mPR po związaniu z P4 mogą też aktywować fosfolipazę C (PLC) i zwiększać w ten sposób uwalnianie jonów Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów (ryc. 2) (1). Stwierdzono, że ekspresja i aktywacja mPR w komórkach lutealnych szczurów może zwiększać ich wrażliwość na apoptozę oraz promować regresję ciała żółtego (23). Należy zatem przypuszczać, że P4, działając poprzez mPR, może wzmacniać również apoptozę komórek w innych narządach.

Kolejnym potencjalnym błonowym receptorem P4 jest białko RDA 288 zwane także, jak już wspomniano, PAIRBP1 lub SERBP1. Jego ekspresję wykazano w komórkach pęcherzyków jajnikowych i komórkach lutealnych szczura (23), a także w komórkach granulocyty i lutealnych człowieka (8). Rola tego białka nie została dotychczas wyjaśniona, jednak sugeruje się, że białko to jest koniecznym pośrednikiem w pozagenomowym wpływie P4 na komórki docelowe (23). Może ono brać również udział w anty-apoptycznym wpływie P4 w komórkach granulocyty (8, 23).

Białko RDA 288 zlokalizowane jest w błonie komórkowej (4, 8, 23), jednak nie stwierdzono obecności domeny transbłonowej w strukturze tego białka (23). Dlatego prawdopodobne jest, że omawiane białko wymaga do swojego działania związania z innym błonowym białkiem – PGRMC1 (23). Powstaje w ten sposób kompleks błonowego receptora P4. Sugeruje się, że taki kompleks w komórkach jajnika szczura (23) jest podobny do działania anty-apoptycznego i mitotycznego P4. Stwierdzono ponadto, że aktywacja tego kompleksu przez P4 powoduje wzrost poziomu cGMP i aktywację białkowej kinazy G (PKG). Prowadzi to w konsekwencji do obniżenia poziomu wewnątrzkomórkowych jonów Ca^{2+} w komórce (ryc. 2) (8, 23).

Inną z możliwych dróg wpływu P4 na komórki jest oddziaływanie z błonowym białkiem PGRMC1 wyizolowanym po raz pierwszy z błon komórek wątroby świni (9). Białko to o masie 28 kDa, zbudowane z 194 aminokwasów, zlokalizowane jest głównie w błonach komórkowych oraz w błonach siateczki śródplazmatycznej i aparatu Golgiego (9, 23). W regionach mózgu, które zaangażowane są w regulację procesów rozrodu, P4 może regulować ekspresję białka PGRMC1 (18). Podwyższona ekspresja tego receptora w komórkach linii CHO (Chinese hamster ovary) oraz w komórkach jajnika u szczurów, zwiększa wiązanie P4 do błon komórkowych (23). Chociaż rola PGRMC1 nie została w pełni określona, to sądzi się, że omawiane białko jest potrzebne do regulacji funkcji lutealnych (4). Wpływa ono mianowicie na połączenia międzykomórkowe (gap junction) oraz na transkrypcję genów zaangażowanych w procesy anty-apoptyczne i syntezę białek biorących udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych w komórkach lutealnych (8). Wy-

kazano też udział PGRMC1 w anty-apoptycznym wpływie P4 na komórki jajnika szczurów (23). Dotychczas ekspresję PGRMC1 wykazano w przedowulacyjnych pęcherzykach jajnikowych myszy (20), komórkach granulocyty świni (14), komórkach granulocyty i lutealnych szczurów (4, 23) oraz w hodowanych *in vitro* komórkach granulocyty i lutealnych człowieka (25). W naszych nieopublikowanych badaniach wykazano ekspresję genu PGRMC1 w komórkach nabłonkowych błony śluzowej macicy oraz w komórkach ciała żółtego krów. Dane te wskazują na udział białka PGRMC1 w pozagenomowym wpływie P4 na komórki *endometrium* oraz komórki lutealne krów (6, 7, 16, 21).

Poznano budowę białka PGRMC1. Cząsteczka posiada 3 domeny: krótką N-końcową domenę zewnątrzkomórkową, pojedynczą transbłonową oraz najdłuższą, cytoplazmatyczną (9, 23). W domenie cytoplazmatycznej znajdują się trzy homologiczne domeny SRC, które biorą udział w przekazywaniu sygnału po aktywacji białka przez ligand (23). Dodatkowo, PGRMC1 zawiera również domenę o budowie zbliżonej do cytochromu b-5 (cytochrome b-5-like/steroid binding domain), która wiąże steroidy. Przypuszczalny mechanizm działania PGRMC1 jest następujący: P4 wiąże się z receptorem i aktywuje kinazy białkowe przez oddziaływanie z domenami SRC. Dochodzi do aktywacji białkowej kinazy G (PKG) i fosforylacji licznych białek komórkowych (23). Prowadzi to w konsekwencji do obniżenia koncentracji $[Ca^{2+}]_i$ oraz utrzymania niskiego poziomu białek wewnątrzkomórkowych w komórce (ryc. 2) (23), co może mieć znaczenie w anty-apoptycznym wpływie P4 na komórki.

Podsumowując, progesteron, ale także inne hormony steroidowe, oddziałują na komórki drogą genomową i pozagenomową (ryc. 2). Genomowy mechanizm dostarcza komórce odpowiednich białek do sprawnej regulacji podstawowych procesów komórkowych. Procesy te, wymagają długiego czasu do pobudzenia przez steroid transkrypcji odpowiedniego genu i syntezy nowych białek. Natomiast efekt działania pozagenomowego, ujawniający się w bardzo krótkim czasie, może generować własną odpowiedź lub wzmacniać odpowiedź komórki, wywołanej na drodze genomowej. Progesteron, docierając do komórki, zapoczątkowuje także szereg zmian w błonie komórkowej, co ma istotne znaczenie w przygotowaniu optymalnych warunków do działania nowo powstałego białka. Modyfikacje programu komórkowego wywołane przez steroidy na drodze pozagenomowej mogą być długoterminowe i odgrywają ważną rolę w procesach patofizjologicznych (28). Wykazano, że lokalne stężenie endogennych steroidów w narządzie lub steroidów pochodzenia zewnętrznego może zmieniać komórkową wrażliwość na P4 i inne hormony (7). Może to mieć istotne znaczenie w wywołaniu efektu lokalnego, np. w miejscu uwolnienia hormonu steroidowego albo jego podania w postaci maści lub iniekcji.

Piśmiennictwo

1. Ashley R. L., Clay C. M., Farmerie T. A., Niswender G. D., Nett T. M.: Cloning and characterization of an ovine intracellular seven transmembrane receptor for progesterone that mediates calcium mobilization. *Endocrinology* 2006, 147, 4151-4159.
2. Bogacki M., Silvia W. J., Rękawiecki R., Kotwica J.: Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F_{2α} from bovine endometrial tissue. *Biol. Reprod.* 2002, 67, 184-188.
3. Bramley T.: Non-genomic progesterone receptors in the mammalian ovary: some unresolved issues. *Reproduction* 2003, 125, 3-15.
4. Cai Z., Stocco C.: Expression and regulation of progestin membrane receptors in the rat corpus luteum. *Endocrinology* 2005, 146, 5522-5532.
5. Conneely O. M., Lydon J. P., De Mayo F., O'Malley B. W.: Reproductive functions of the progesterone receptor. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2000, 7 (1 Suppl.), 25-32.
6. Duras M., Brzóska E., Kotwica J.: Influence of progesterone, pregnenolone and 17β-hydroxyprogesterone on the function of bovine luteal cells treated with luteinizing hormone, noradrenaline and prostaglandin E₂. *Pol. J. Vet. Sci.* 2005, 8, 113-119.
7. Duras M., Mlynarczyk J., Kotwica J.: Non-genomic effect of steroids on oxytocin-stimulated intracellular mobilization of calcium and on prostaglandin F₂ and E₂ secretion from bovine endometrial cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005, 76, 105-116.
8. Engmann L., Lösel R., Wehling M., Peluso J. J.: Progesterone regulation of human granulosa/luteal cell viability by an RU486-independent mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 4962-4968.
9. Falkenstein E., Meyer C., Eisen C., Scriba P. C., Wehling M.: Full-length cDNA sequence of a progesterone membrane-binding protein from porcine vascular smooth muscle cells. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 1996, 229, 86-89.
10. Fernandes M. S., Pierron V., Michalovich D., Astle S., Thornton S., Pelto-keto H., Lam E. W., Gellersen B., Huhtaniemi I., Allen J., Brosens J. J.: Regulated expression of putative membrane progestin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues. *J. Endocrinol.* 2005, 187, 89-101.
11. Giangrande P. H., Pollio G., McDonnell D. P.: Mapping and characterization of the functional domains responsible for the differential activity of the A and B isoforms of the human progesterone receptor. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 32889-32900.
12. Gimpl G., Fahrenholz F.: Cholesterol as stabilizer of the oxytocin receptor. *Bioch. Biophys. Acta* 2002, 1564, 384-392.
13. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H. H.: Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998, 392, 509-512.
14. Jiang H., Whitworth K. M., Bivens N. J., Ries J. E., Woods R. J., Forrester L. J., Springer G. K., Mathialagan N., Agce C., Prather R. S., Lucy M. C.: Large-scale generation and analysis of expressed sequence tags from porcine ovary. *Biol. Reprod.* 2004, 71, 1991-2002.
15. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E. W., Randeva H. S., Thomas P.: Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol. Endocrinol.* 2006, 20, 1519-1534.
16. Kowalik M., Kotwica J.: Non-genomic effect of ovarian steroids on oxytocin-stimulated prostaglandin (PG)F_{2α} and E₂ secretion from bovine endometrial cells. *Bull. Inst. Vet. Pulawy* 2007, 51, 37-42.
17. Kraus W. L., Weis K. E., Katzenellenbogen B. S.: Inhibitory cross-talk between steroid hormone receptors: differential targeting of estrogen receptor in the repression of its transcriptional activity by agonist- and antagonist-occupied progestin receptors. *Mol. Cell Biol.* 1995, 15, 1847-1857.
18. Krebs C. J., Jarvis E. D., Chan J., Lydon J. P., Ogawa S., Pfaff D. W.: A membrane-associated progesterone binding protein, 25-Dx, is regulated by progesterone in brain regions involved in female reproductive behaviors. *PNAS* 2000, 97, 12816-12821.
19. Krietsch T., Fernandes M. S., Kero J., Losel R., Heyens M., Lam E. W. F., Huhtaniemi I., Brosens J. J., Gellersen B.: Human homologs of the putative G protein-coupled membrane progestin receptors (mPR_{α,β,γ}) localize to the endoplasmic reticulum and are not activated by progesterone. *Mol. Endocrinol.* 2006, 20, 3146-3164.
20. McRae R. S., Johnston H. M., Mihm M., O'Shaughnessy P. J.: Changes in mouse granulosa cell gene expression during early luteinization. *Endocrinology* 2005, 146, 309-317.
21. Mlynarczyk J., Sasiadek J., Kotwica J.: Non genomic action of progesterone in luteal and endometrial epithelial cells in cattle. *Bull. Inst. Vet. Pulawy* 2005, 49, 193-198.
22. Mulac-Jericevic B., Conneely O. M.: Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction* 2004, 128, 139-146.
23. Peluso J. J.: Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. *Biol. Reprod.* 2006, 75, 2-8.
24. Pieber D., Allport V. C., Bennett P. R.: Progesterone receptor isoform A inhibits isoform B-mediated transactivation in human amnion. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 427, 7-11.
25. Sasson R., Rimon E., Dantes A., Cohen T., Shinder V., Land-Bracha A., Amsterdam A.: Gonadotrophin-induced gene regulation in human granulosa cells obtained from IVF patients. Modulation of steroidogenic genes, cytoskeletal genes and genes coding for apoptotic signaling and protein kinases. *Mol. Hum. Reprod.* 2004, 10, 299-311.
26. Savouret J. F., Misrahi M., Loosfelt H., Atger M., Bailly A., Perrot-Appalnat M., Vu Hai M. T., Guiochon-Mantel A., Jolivet A., Lorenzo F., Logeat F., Pichon M. F., Bouchard P., Milgrom E.: Molecular and cellular biology of mammalian progesterone receptors. *Recent Prog. Horm. Res.* 1989, 45, 65-120.
27. Schams D., Kohlenberg S., Amselgruber W., Berisha B., Pfaffl M. W., Sino-watz F.: Expression and localisation of oestrogen and progesterone receptors in the bovine mammary gland during development, function and involution. *J. Endocrinol.* 2003, 177, 305-317.
28. Simoncini T., Genazzani A. R.: Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, 281-292.
29. Wei L. L., Hawkins P., Baker C., Norris B., Sheridan P. L., Quinn P. G.: An amino-terminal truncated progesterone receptor isoform, PRc, enhances progestin-induced transcriptional activity. *Mol. Endocrinol.* 1996, 10, 1379-1387.
30. Zhu Y., Bond J., Thomas P.: Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progestin receptor. *PNAS* 2003, 100, 2237-2242.

Adres autora: mgr Magdalena Kowalik, ul. Tuwima 10, 10-718 Olsztyn;
e-mail: duras@pan.olsztyn.pl