

Mechanizm działania estrogenów na ośrodki centralnego układu nerwowego regulujące zachowanie seksualne samic

WITOLD KĘDZIERSKI

Katedra Biochemii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Kędziarski W.

Mechanism of the action of estrogens on nerve-centers in the brain that regulate the sexual behavior of females

Summary

The study discusses molecular mechanisms of the action of estrogens (E) in the brain and their effect on sexual behavior in females. E increase the synthesis of the neuromediators: oxytocin and dopamine in the brain. E also influence K⁺ channel activity in neurons. Specific intracellular E receptors exist in the neurons. These receptors bind E and then activate a regulatory mechanism dependent on the protein G complex and on the cyclical AMP response element binding proteins (CREB). As a result, synaptic activity of the neurons increase and the expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene also take place. Moreover, E stimulate the synthesis of the sex hormone binding globulin (SHBG). SHBG plays a role as a steroids transporter and also as a signaling substance in the brain.

Keywords: behavior, brain, estrogens, estrus

Zachowanie samic względem samców jest uzależnione od ich statusu rozrodczego. Na przykład klacze w fazie *anoestrus* reagują na obecność ogiera obojętnie lub agresywnie, a w okresie rui wykazują zachowania dopuszczające (odruch tolerancji), a nawet zachęcające samca do kopulacji. Podstawowym czynnikiem hormonalnym towarzyszącym rui jest wzrost stężenia żeńskich hormonów steroidowych – estrogenów we krwi. Hormony steroidowe znacznie modyfikują zachowania zwierząt, np. podanie estrogenów kastrowanym szczurom wyzwala u nich charakterystyczny dla samic odruch wygięcia tułowia zwany lordozą, a podanie progesteronu samcowi gołębia wywołuje odruch wysiadywania jaj w gnieździe (20). Wprowadzenie 17 β -estradiolu (17 β -E) do krwiobiegu klaczy w okresie zimowego *anoestrus* powoduje wystąpienie już po 5-6 h zachowań typowych dla rui, utrzymujących się 5-6 dni, przy czym nie obserwuje się rozwoju pęcherzyków jajnikowych (2). Zatem, oprócz kształtowania drugorzędowych cech płciowych i sterowania cyklem płciowym, estrogeny (E) wpływają bezpośrednio na zachowania rozrodcze samic.

Podstawowymi substancjami sygnałowymi w mózgu uczestniczącymi w przekazywaniu impulsów nerwowych są substancje dobrze rozpuszczalne w wo-

dzie, jak aminokwasy, aminy biogenne i peptydy. Są one wydzielane do przestrzeni synaptycznej, gdzie łączą się z odpowiednimi receptorami błonowymi komórki docelowej, co prowadzi do otwarcia kanałów jonowych i depolaryzacji błony postsynaptycznej komórki nerwowej. Ze względu na mechanizm regulujący działanie kanałów jonowych dzieli się je na trzy rodzaje: kanały otwierane wskutek bezpośredniego zadziałania przekaźnika, kanały regulowane przez zmiany napięcia elektrycznego oraz kanały otwierane wskutek zadziałania wtórnego, wewnątrzkomórkowego przekaźnika (20). Regulacja działania tych ostatnich wymaga przyłączenia przekaźnika uwolnionego w synapsie do receptora metabromowego, którego pobudzenie rozpoczyna szereg procesów biochemicznych, prowadzących do powstania za pośrednictwem białek G jednego z przekaźników wtórnych, takich jak cykliczny AMP (cAMP) lub GMP (cGMP), inozytolotrifosforan (IP₃), diacyloglicerol lub tlenek azotu. Poza funkcją regulującą aktywność enzymów komórkowych, cAMP i cGMP mogą wpływać na otwieranie kanałów jonowych, a IP₃ powoduje uwalnianie do cytoplazmy jonów wapnia magazynowanych w siateczce śródplazmatycznej, co w obydwu przypadkach prowadzi do depolaryzacji błony neuronu (20).

Związki o budowie steroidowej bez przeszkód przenikają przez błony komórkowe i wiążą się z właściwymi receptorami wewnątrz komórki, po czym powstałe kompleksy hormon–receptor wpływają głównie na ekspresję genów kodujących białka pełniące funkcje hormonów lub enzymów, co może pośrednio wpływać na reaktywność komórek nerwowych. W ostatnich latach opisano także inny, tzw. niegenomowy mechanizm działania estrogenów, wpływający m.in. na pobudliwość komórek nerwowych (26). Zatem wpływ estrogenów na zachowania reprodukcyjne samic zaznacza się na następujących poziomach regulacyjnych:

- stymulacja rozrostu tkanek oraz regulacja przepływu krwi w narządach rozrodczych, co stanowi impuls odbierany przez nerwy czuciowe i wyzwala na drodze odruchowej odpowiednie zachowanie, np. przyjęcie postawy do krycia,

- zwiększanie stężenia w mózgu innych hormonów regulujących procesy rozrodcze poprzez zwiększoną ich resorpcję z krwi żyłnej do tętniczej w zatoce jamistej,

- zwiększenie syntezy „hormonu miłości” (oksytocyny lub dopaminy), które mogą bezpośrednio pobudzać ośrodki nerwowe odpowiadające za zachowania seksualne,

- rozwój połączeń pomiędzy neuronami, co w fazie *estrus* czynnia obszary mózgu odpowiedzialne za wystąpienie zachowań charakterystycznych dla rui,

- bezpośrednie wzbudzenie ośrodków odpowiedzialnych za zachowania seksualne poprzez specyficzny dla estrogenów mechanizm przekazywania sygnału,

- oddziaływanie białka wiążącego hormony steroidowe.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie mechanizmu bezpośredniego działania estrogenów na ośrodkowy układ nerwowy i ich wpływu na zachowanie seksualne samic.

„Odruchowa” regulacja zachowań seksualnych samicy

U dojrzałych płciowo samic ssaków E stymulują okresowy rozrost i przekrwienie narządów rodnych. Poprzez aktywację syntezy prostaglandyn wpływają na perystaltykę i kurczliwość jajowodów. Zmiany w perystaltyce i przekrwienie tych narządów pobudzają nerwy czuciowe, co na drodze odruchowej może wywołać zmiany w zachowaniu samicy. Hormony płciowe aktywizują zachowania seksualne także na drodze wzmacniania doznań. E zwiększają obszar skóry pobudzający nerw sromowy, który przekazuje bodźce dotykowe z obszarów łonowych do mózgu (11).

Działanie estrogenów w zatoce jamistej

Zatoka jamista (okołoprzysadkowy zespół naczyniowy) jest utworzona poprzez rozgałęzienia tętnicy zaopatrującej mózg opłaszczone żylną zatoką jamistą. To zbliżenie krwi tętniczej i żyłnej pozwala na wy-

mianę hormonów, głównie przysadkowych, co zwiększa ich stężenie w krwi zaopatrującej mózg. Podanie 17β -E w okresie *anestrus* u owiec i loch powoduje zwiększone przenikanie gonadoliberyny GnRH do krwi tętniczej (12). E modulują także przenikanie GnRH przez regulację sekrecji GnRH i hormonu luteinizującego (LH) oraz poprzez regulację ilości receptorów LH/hCG w naczyniach okołoprzysadkowego kompleksu naczyniowego. E wpływają także na intensywność transferu endorfin, oksytocyny i dopaminy z zatoki żyłnej do krwi tętniczej zaopatrującej mózg. Uwalnianie endorfin zwiększa się m.in. pod wpływem silnego bólu lub stosunku seksualnego. Peptydy te działają głównie na zakończenia neuronów doprowadzających sygnały bólowe do mózgu poprzez hamowanie wydzielania przez te neurony substancji P, a tym samym znoszą czucie bólu. Odnotowano też pośredni wpływ pobudzenia synapsy endorfinowej na zachowanie – poprzez układ dopaminergiczny. Synapsy endorfinowe hamują wydzielanie kwasu γ -aminomasłowego (GABA), neuromediatora hamującego aktywność neuronów dopaminergicznych (11). Znaczenie oksytocyny i dopaminy omówiono w kolejnych akapitach.

„Hormon miłości”

Potencjalnie hormonem zasługującym na miano „hormonu miłości” mogłaby być oksytocyna lub dopamina. Oksytocyna jest oligopeptydem produkowanym w podwzgórzu, a wydzielanym przez przysadkę mózgową. Podstawową funkcją tego hormonu jest wyzwalanie skurczu mięśni macicy podczas porodu. Jednak hormon ten spełnia także istotną rolę podczas zapłodnienia – wyzwala skurcze perystaltyczne jajowodów, ukierunkowując przemieszczanie się plemników w kierunku komórki jajowej. Ponadto podanie oksytocyny modyfikuje zachowania macierzyńskie i ojcowskie u ssaków. Wykazano, że E zwiększają zarówno syntezę oksytocyny, jak i powinowactwo receptorów błonowych do tego hormonu w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za zachowania seksualne (4). Mikroiniekcja oksytocyny bezpośrednio do przysadkowego pola przedwzrokowego (MPOA) lub do podwzgórza wyzwala odruch lordozy u kastrowanych samic w stopniu proporcjonalnym do stężenia hormonu (22). Reakcja ta jest silniej wyrażona w obecności estrogenów (28). Ponadto E pobudzają neurony MPOA do wydzielania dopaminy podczas aktywności seksualnej. Umiarkowane stężenie dopaminy pobudza głównie receptory D_1 i D_5 , co prowadzi u samic do przyjęcia pozycji do krycia. Dopamina w większym stężeniu stymuluje receptory D_2 doprowadzające u kobiet do wystąpienia orgazmu. Receptory D_1 i D_2 wzajemnie się hamują, dzięki czemu we wstępnej fazie aktywności seksualnej występuje tylko pobudzenie, a w fazie finalnej pojawia się orgazm, a następnie spadek pobudzenia (11). Być może jest to reakcja wywoływana za pośrednictwem oksytocyny. Neurony dopami-

nergiczne podlegają bowiem bezpośredniemu wpływowi oksytocyny, opisano wzajemne pobudzanie neuronów dopaminergicznych w obecności oksytocyny i neuronów oksytocynergicznych pod wpływem dopaminy (14).

Wpływ estrogenów na plastyczność centralnego układu nerwowego

Oprócz oczywistego działania estrogenów na układ rozrodczy, znane jest ich wielokierunkowe działanie w innych narządach i tkankach, m.in. w mózgu. U kobiet E poprawiają pamięć werbalną, nasilają synaptogenezę i aktywność hipokampa. Efekt ten jest osiągany dzięki zwiększeniu syntezy białka współuczestniczącego w aktywizacji komórek nerwowych, zwanego mózgowopochodnym czynnikiem neurotroficznym (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) (23). Obecność tego peptydu można wykazać w osoczu krwi, a jego stężenie jest wprost proporcjonalne do stężenia estrogenów (1). Mechanizm bezpośredniej stymulacji syntezy BDNF pod wpływem estrogenów opisano u myszy (24). BDNF stymuluje ekspresję genów kodujących czynniki transkrypcyjne: c-Fos – czynnika wspomagającego uczenie się i CREB – białka zależnego od cAMP (9). Wykazano także, iż BDNF zwiększa uwalnianie neuroprzebieżników, a tym samym aktywność synaps. Istnieje także zależność odwrotna – wraz z pobudzeniem neuronów zwiększa się synteza i uwalnianie BDNF (20). Podsumowując, syntetyzowany pod wpływem estrogenów BDNF modyfikuje zachowanie poprzez stabilizację skutecznie działających synaps i stymulowanie wzrostu drzewka dendrytycznego neuronów w ośrodkach odpowiedzialnych za emocje i uczenie.

Molekularny mechanizm oddziaływania estrogenów na aktywność neuronów

Dominującym sposobem działania estrogenów na komórki docelowe jest aktywacja swoistych receptorów wewnątrzjądrowych, zwanych ER α i ER β (17). Są to różne, choć podobne w budowie białka. Uczestniczą w regulacji biosyntezy białek w zależności od zmian poziomu estrogenów w organizmie. Proces ten jest bardzo złożony, bowiem receptory ER są wrażliwe na stężenie poszczególnych estrogenów, podlegają także kontroli poprzez mechanizm fosforylacji białek oraz poprzez przyłączanie szeregu specyficznych peptydów pełniących funkcję koaktywatorów i korepresorów. Same białka receptorowe ER α i ER β też nie są jednorodne – opisano występowanie wielu izoform. Poszczególne typy komórek zwiększają poziom ekspresji wybranych izoform, co może być istotnym czynnikiem regulującym komórkową odpowiedź na E (17). Największa ilość mRNA dla ER α znajduje się w obszarach mózgu odpowiedzialnych za zachowania rozrodcze, czyli w przysadce mózgowej i podwzgórzu. Natomiast najwięcej mRNA dla ER β znajduje się w obszarach limbicznych, w ciele migdałowatym i hi-

pokampie. Zatem zróżnicowane występowanie tych receptorów w poszczególnych obszarach mózgu wskazuje na istotną rolę estrogenów w bezpośrednim oddziaływaniu na proces transkrypcji genu w neuronach. Jednak kolejne badania wskazały na istotne znaczenie innego mechanizmu regulacji ekspresji genów przez E (21). Wykazano, że substancje o działaniu antagonistycznym wobec jądrowych receptorów ER nie ograniczają syntezy BDNF w obecności estrogenów, natomiast użycie inhibitora kinazy zależnej od cAMP całkowicie hamuje uwalnianie BDNF stymulowane przez E. Wyniki te sugerują, że w mechanizmie działania estrogenów na ekspresję genu BDNF jądrowe receptory ER nie mają istotnego znaczenia, natomiast dużą rolę odgrywa kaskada fosforylacji białek. Kaskada ta bierze udział w szybkim, niezależnym od genów mechanizmie regulacji aktywności komórki poprzez pobudzenie receptorów błonowych przez hormony o charakterze polarnym (21).

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji wskazujących na udział estrogenów w tym, jak się wydawało, nietypowym dla substancji o budowie steroidowej mechanizmie. E już 15 minut po podaniu powodują fosforylację białek zależnych od cAMP (CREB) w układzie cholinergicznym (25). Ponadto w reakcji tej pośredniczy pobudzenie receptorów ER α i fosforylacja kinazy białkowej A (PKA). Zatem szybka odpowiedź neuronów na działanie estrogenów opiera się na oddziaływaniu kompleksu białek G z receptorem ER zlokalizowanym w błonie komórkowej, co uaktywnia kinazę białkową A i kinazę tyrozynową. E wnika do komórek nerwowych, gdzie łączy się z błonowymi receptorami ER, co aktywuje kinazy białkowe A i C, które z kolei fosforylują receptory serotonergiczne, powodując ich oddzielenie od białek G (15). Ten sam mechanizm aktywuje także receptory D₁, których pobudzenie przez dopaminę wywołuje odruch lordozy (18). Co więcej, podobny ciąg reakcji uaktywnia kanały potasowe w komórkach podwzgórza, co sprawia, że stają się bardziej reaktywne przy niskich stężeniach właściwych neuroprzebieżników (13). E, wpływając na aktywność kanałów potasowych, działają także jak typowe hormony steroidowe, po połączeniu z ER uaktywnia ekspresję genów kodujących białka budujące te kanały (19). Oddziaływanie E na aktywność błonowych kanałów jonowych opisano także w odniesieniu do kanałów wapniowych w tkance mięśniowej, gdzie E działają poprzez łączenie z receptorami ER, co podnosi stężenie cAMP w komórkach, zwiększa aktywność kinaz białkowych i uwalnianie Ca²⁺ (16).

Badania Dewinga i wsp. (6, 7) nad rolą estrogenów w wywołaniu odruchu lordozy wykazały, że interakcja estrogenów i błonowych receptorów ER α aktywuje metabromowy receptor glutaminowy (GluR1). Do prawidłowego funkcjonowania mózgu niezbędna jest dynamiczna równowaga między dwoma układami: pobudzającym – glutaminergicznym i hamującym –

GABAergicznym. Efektem pobudzenia receptorów GluR1 jest aktywacja kinazy białkowej C uczestniczącej w internalizacji receptorów opioidowych (7). Opioidy hamują pobudliwość komórek nerwowych, a zniesienie ich działania poprzez wspomnianą internalizację właściwych receptorów w komórkach MPOA jest niezbędnym warunkiem do wyzwolenia odruchu lordozy (6).

Badając reaktywność kultur komórkowych neuronów w zależności od płci dawcy komórek opisano jeszcze inny mechanizm działania estrogenów (29). Częstość spontanicznych pobudzeń w synapsach pod wpływem estrogenów obniża się w neuronach samców, a wzrasta w neuronach samic. Przyczyną tych różnic jest odmienna aktywność neuronów GABAergicznym. Neurony tego typu uczestniczą w hamowaniu przewodzenia bodźców nerwowych. Obecność estrogenów podnosi amplitudę i częstość postsynaptycznych impulsów w układzie GABAergicznym u samców, ale obniża ją u samic. Natomiast w publikacji innego zespołu badaczy opisano bezpośredni wpływ estrogenów na zwiększenie syntezy enzymu dekarboksylazy glutaminianowej w komórkach hipokampa (10). Enzym ten pełni kluczową rolę w procesie syntezy GABA, co zwiększa aktywność neuronów GABAergicznym.

Występowanie mechanizmu działającego równoległe z estrogenami

Poza białkami receptorowymi ER opisano jeszcze trzeci rodzaj białka posiadającego zdolność do wiązania estrogenów. Białko wiążące hormony steroidowe (sex hormone binding globulin, SHBG) jest syntetyzowane w mózgu i łączy się z receptorami błon plazmatycznych neuronów. Podanie samego SHBG lub w połączeniu z estrogenami, lub oksytocyną do MPOA zwiększa receptywność badanych samic szczurów. Iniekcja estradiolu lub estrogenów łącznie z oksytocyną do obszaru MPOA nie powoduje wymienionych efektów (5). Zarówno SHBG, jak i odpowiadające mu receptory błonowe pozostają wrażliwe na rodzaj przenoszonych przez to białko steroidów. Opisany wyżej wpływ na zachowania seksualne nie pojawia się przy stosowaniu SHBG w połączeniu z dihydrotestosteronem (3). Synteza SHBG oraz dwóch pozostałych białek wiążących E: ER α i ER β pozostaje pod ścisłą kontrolą estrogenów w obszarach mózgu odpowiedzialnych za zachowania rozrodcze. Podanie estrogenów do MPOA, do części przysadki obniża ekspresję genów dla tych białek tak silnie, że staje się ona niewykrywalna. W komórkach hipokampa nie stwierdzono podobnego działania (8). W ostatnich latach wykryto występowanie w mózgu endogennej izoformy 17 α -estradiolu, która łączy się i uaktywnia receptory ER, ale nie łączy się z SHBG (27); znaczenie tej odmiany E w funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Wzrost poziomu estrogenów w okresie rui zmienia fizjologię układu rozrodczego i zachowanie samic. Rozrost i przekrwienie narządów rodnych mogą na drodze odruchowej wpływać na układ motoryczny, bez zaangażowania centralnego układu nerwowego. E obniżają także poziom stresu i czucie bólu, co ma znaczenie u gatunków agresywnych, prowadzących samotniczy tryb życia oraz u samic z prowokowaną owulacją, dla których kopulacja jest bolesna (kotki, królicy). W zatoce jamistej zaznacza się rola estrogenów jako czynnika regulującego dopływ substancji sygnałowych do mózgu. W regulacji zachowań rozrodczych szczególne znaczenie ma synteza BDNF, czynnika, który promuje rozbudowę połączeń między neuronami i reguluje ich aktywność, oraz synteza oksytocyny. Ta ostatnia bezpośrednio wywołuje odruch lordozy oraz wpływa na układ dopaminergiczny zaangażowany w wyzwalanie zachowań doprowadzających do kopulacji, jak i sygnalizujący osiągnięcie tego celu. E działają na metabolizm komórek za pośrednictwem receptorów ER znajdujących się w różnych organelach. Jądrowe ER pośredniczą w regulacji transkrypcji, zaś błonowe ER uczestniczą w aktywacji kinaz białkowych, wpływają na napięcie elektryczne błony neuronu, regulują funkcjonowanie kanałów jonowych oraz mogą wpływać na ekspresję genów. Kompleksy E-ER łączą się z białkami G na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej, co bezpośrednio wpływa na aktywność cykazy adenylanowej i stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP, który pełni funkcję sygnałową wewnątrz komórki. Zmiany stężenia cAMP wpływają na fosforylację kinaz białkowych, które poprzez fosforylację innych białek enzymatycznych wpływają na metabolizm komórki. Ten sam mechanizm wpływa na funkcjonowanie kanałów potasowych, które uczestniczą w zjawisku depolaryzacji błon komórek nerwowych i przekazywaniu pobudzenia nerwowego wzdłuż aksonu. Jednak ostateczny efekt w postaci ukierunkowanej sekwencji zachowań samicy zależy też od wielu czynników. E pobudzają komórki układu dopaminergicznego, które wyzwalają reakcje seksualne, lub układ GABAergiczny, który może wpływać hamująco. Kaskada transbłonowej regulacji kinaz białkowych jest również aktywowana w procesie ekspresji genów, po połączeniu się estrogenów z receptorami ER wewnątrz neuronu. Dodatkowo znaczną aktywność w regulacji omawianych zachowań wykazuje SHBG – białko transportujące hormony steroidowe, które może wyzwalać określone reakcje nawet wówczas, gdy nie jest połączone z estrogenami.

Piśmiennictwo

1. Begliumini S., Casarosa E., Pluchino N., Lenzi E., Centofani M., Freschi L., Pieri M., Genazzani A. D., Lisi S., Genazzani A. R.: Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. Hum. Reprod. 2007, 22, 995-1002.
2. Bielański A., Tischner M.: Biotechnologia rozrodu zwierząt udomowionych. Drukpol, Kraków 1997, 328-330.

3. *Caldwell J. D., Höfle S., Englöf I.*: Sex hormone binding globulin facilitates female sexual receptivity except when coupled to dihydrotestosterone. *Brain Res.* 2002, 948, 102-107.
4. *Caldwell J. D., Moe B. D.*: Conjugated estradiol increases female sexual receptivity in response to oxytocin infused into the medial preoptic area and medial basal hypothalamus. *Horm. Behav.* 1999, 35, 38-46.
5. *Caldwell J. D., Moe B. D., Hoang J., Nguyen T.*: Sex hormone binding globulin stimulates female sexual receptivity. *Brain Res.* 2000, 874, 24-29.
6. *Dewing P., Boulware M. I., Sinchak K., Christensen A., Mermelstein P. G., Micevych P.*: Membrane estrogen receptor-alpha interactions with glutamate receptor 1a modulate female sexual receptivity in rats. *J. Neurosci.* 2007, 27, 9294-9300.
7. *Dewing P., Christensen A., Bondar G., Micevych P.*: Protein kinase C signaling in the hypothalamic arcuate nucleus regulates sexual receptivity in female rats. *Endocrinology* 2008, 149, 5934-5942.
8. *Gao G., Herbert Z., Kong J., Gabrielson N., Mautz A., Wu D., Jirikowski G. F., Caldwell J. D.*: Estradiol control of expression and levels of estradiol-binding proteins in the medial preoptic area, medial hypothalamus and pituitary. *Neuroendocrinology* 2003, 78, 61-71.
9. *Hennessy B. A., Harvey B. J., Healy V.*: 17beta-Estradiol rapidly stimulates c-fos expression via the MAPK pathway in T84 cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005, 229, 39-47.
10. *Ikeda T., Matsuki N., Yamada M. K.*: Estrogen produced in cultured hippocampal neurons is a functional regulator of a GABAergic machinery. *J. Neurosci. Res.* 2006, 84, 1771-1777.
11. *Kalat J. W.* (red.): *Biologiczne podstawy psychologii*. PWN, Warszawa 2006, 332, 456-457.
12. *Krzymowski T.* (red.): *Biologia rozrodu zwierząt. T. 1 Fizjologiczna regulacja procesów rozrodczych samicy*. Wyd. UWM, Olsztyn 2007, 68-85.
13. *Malyala A., Kelly M. J., Rønnekleiv O. K.*: Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids* 2005, 70, 397-406.
14. *Melis M. R., Melis T., Cocco C., Succu S., Sanna F., Pillolla G., Boi A., Ferri G. L., Argiolas A.*: Oxytocin injection into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2007, 26, 1026-1035.
15. *Mize A. L., Alper R. H.*: Rapid uncoupling of serotonin-1A receptors in rat hippocampus by 17beta-estradiol in vitro requires protein kinases A and C. *Neuroendocrinology* 2002, 76, 339-347.
16. *Muchekehu R. W., Harvey B. J.*: 17beta-Estradiol rapidly mobilizes intracellular calcium from ryanodine-receptor-gated stores via a PKC-PKA-Erk-dependent pathway in the human eccrine gland cell line NCL-SG3. *Cell Calcium* 2008, 44, 276-288.
17. *Nowak J. Z., Zawilska J. B.* (red.): *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. PWN, Warszawa 2004, 606-615.
18. *Petralia S. M., Wolf A. A., Frye C. A.*: In the ventral tegmental area, progesterone's membrane-mediated actions for lordosis of hamster and rats involve protein kinase A. *Neuroendocrinology* 2006, 84, 405-414.
19. *Roepke T. A., Malyala A., Bosch M. A., Kelly M. J., Rønnekleiv O. K.*: Estrogen regulation of genes important for K⁺ channel signaling in the arcuate nucleus. *Endocrinology* 2007, 148, 4937-4951.
20. *Sadowski B.*: *Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt*. PWN, Warszawa 2005, 122-123, 137-144, 454.
21. *Sato K., Akaishi T., Matsuki N., Ohno Y., Nakazawa K.*: beta-Estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells. *Brain Res.* 2007, 1150, 108-120.
22. *Schulze H. G., Gorzalka B. B.*: Oxytocin effects on lordosis frequency and lordosis duration following infusion into the medial pre-optic area and ventromedial hypothalamus of female rats. *Neuropeptides* 1991, 18, 99-106.
23. *Singh M., Meyer E. M., Simpkins J. W.*: The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 1995, 136, 2320-2324.
24. *Spencer J. L., Waters E. M., Milner T. A., McEwen B. S.*: Estrous cycle regulates activation of hippocampal Akt, LIM kinase, and neurotrophin receptors in C57BL/6 mice. *Neuroscience* 2008, 155, 1106-1119.
25. *Szego E. M., Barabás K., Balog J., Szilágyi N., Korach K. S., Juhász G., Abraham I. M.*: Estrogen induces estrogen receptor alpha-dependent cAMP response element-binding protein phosphorylation via mitogen activated protein kinase pathway in basal forebrain cholinergic neurons in vivo. *J. Neurosci.* 2006, 26, 4104-4110.
26. *Świtalska M., Strządala L.*: Niegenomowe działanie estrogenów. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2007, 61, 541-547.
27. *Toran-Allerand C. D., Tinnikov A. A., Singh R. J., Nethrapalli I. S.*: 17alpha-estradiol: a brain-active estrogen? *Endocrinology* 2005, 146, 3843-3850.
28. *Whitman D. C., Albers H. E.*: Role of oxytocin in the hypothalamic regulation of sexual receptivity in hamsters. *Brain Res.* 1995, 680, 73-79.
29. *Zhou J., Pfaff D. W., Chen G.*: Sex differences in estrogenic regulation of neuronal activity in neonatal cultures of ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, 102, 14907-14912.

Adres autora: dr Witold Kędzierski, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin;
e-mail: witold.kedzierski@up.lublin.pl