



İNEKLERDE LUTEAL PROGESTERON BİYOSENTEZİ ve MOLEKÜLER KONTROL MEKANİZMASI

Ruhi KABAKÇI^{1*}, Ayşe Arzu YİĞİT²

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
ORCID¹: 0000-0001-9131-0933 ORCID²: 0000-0001-5837-6877

*Sorumlu Yazar: Ruhi KABAKÇI
E-Posta: ruhikabakci@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.11.2019
Kabul Tarihi: 19.12.2019

ÖZET

Yirmi bir gün süren düzenli östrus siklusu ile yıl boyu üreme aktivitesi gösterebilen ineklerde korpus luteum (KL)'un önemli bir yeri bulunmaktadır. Ovulasyonla yumurta hücresinin atılmasından hemen sonra, folikül enkazının bulunduğu yerde oluşmaya başlayan KL, östrus siklusunun en uzun dönemi olan diöstrus fazında varlığını sürdürmektedir. Korpus luteumun en önemli ve temel görevi progesteron (P4) sentezlemektir. Bu görevi folikül duvarındaki Granuloza ve Teka hücrelerinin luteinleştirici hormon (LH) uyarımı ile farklılaşmasıyla meydana gelen büyük ve küçük luteal hücreler gerçekleştirmektedir. Steroidojenik enzimler aracılığıyla kolesterolden sentezlenen progesteronun, östrus siklusunun düzenlenmesi ve gebeliğin devamlığını sağlama gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Hazırlanmış olan bu derlemede, inek luteal hücrelerinde meydana gelen P4 biyosentezi ve sentezin moleküler kontrol mekanizması ile bu aşamalarda rol oynayan sitokrom p450s (CYP11A1), steroidojenik akut düzenleyici (StAR) protein, 3β-Hidroksisteroit dehidrogenaz (3β-HSD) gibi steroidojenik enzimler hakkında bilgi verildi. Bu moleküler mekanizmaların ayrıntılarının bilinmesi ile, önemli ekonomik değeri bulunan ve sağlıklı bir üreme sistemine sahip olması gereken ineklerde, üreme fizyolojisinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnek, Progesteron sentezi, Sitokrom p450s, StAR, Üreme, 3β-HSD

LUTEAL PROGESTERONE BIOSYNTHESIS IN CATTLE and ITS MOLECULAR CONTROL MECHANISM

ABSTRACT

The corpus luteum (CL) takes an important place in cows which have reproductive activity throughout the year with a regular estrus cycle lasting twenty-one days. Corpus luteum occurs at the site of follicle wreck immediately after ovulation and maintains its presence during diestrus phase which is the longest period of the estrous cycle. The most critical and essential function of the CL is the production of progesterone (P4). This function is performed by the small and large luteal cells which are differentiated from theca and granulosa cells in the follicle wall by stimulation of luteinizing hormone (LH). Progesterone synthesized from cholesterol via steroidogenic enzymes has important roles such as regulation of estrus cycle and maintenance of pregnancy. In this review, molecular control mechanism of progesterone biosynthesis in bovine luteal cells and the steroidogenic enzymes such as cytochrome p450s (CYP11A1), steroidogenic acute regulatory (StAR) protein, 3-Hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) are presented. Reproductive physiology of cows to achieve healthy reproductive system will be better understood through unravelling the details of molecular mechanisms which have a significant economic value.

Keywords: Cow, Progesterone Synthesis, Cytochrome p450s, StAR, Reproduction, 3β-HSD

GİRİŞ

İnsanlar için oldukça önemli yaşamsal besin maddelerinin kaynağı ve ülke ekonomisi açısından yüksek bir katma değere sahip olan ineklerde üretkenlik çok önemlidir. Üretkenlik sağlıklı bir üreme fizyolojisi ile kontrol edilmektedir. İnekler 21 gün süren düzenli östrus siklusu ile yıl boyu üreme aktivitesi gösterebilen hayvanlardır. Östrus siklusu; Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus evrelerinden oluşan ineklerde üreme aktivitesi, pubertayla birlikte hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarımı ile başlamaktadır. Kan dolaşımıyla hipofizin ön lobuna gelen GnRH buradan gonadotropinler olarak adlandırılan folikül stimule edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) salınımını uyarır. Ovaryuma gelen FSH, foliküllerin gelişimini sağlar. Folikül geliştikçe östrojen seviyesi artmakta ve artan östrojen negatif geri bildirimle FSH salınımını baskılayarak, pozitif geri bildirimle LH salınımını uyarmaktadır. Folikülogenez süreciyle olgunlaşan Graff folikül LH etkisiyle patlayarak ovulasyona uğrar. Ovulasyonla birlikte, aktif foliküllerin östrojen salgıladığı, proöstrus ve östrus dönemlerini kapsayan foliküler evre sona ererken; aktif korpus luteum (KL)'un P4 salgıladığı, metöstrus ve diöstrus dönemlerini kapsayan luteal evre başlamaktadır (Reece ve ark., 2015). Hazırlanmış olan bu derlemede luteal evre ve bu evredeki P4 sentezinin moleküler mekanizmaları anlatılmıştır.

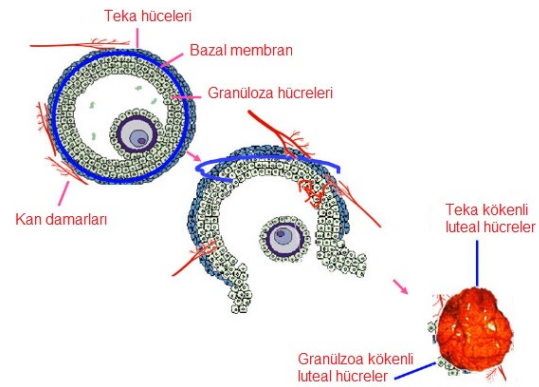
Korpus Luteum

Korpus luteum, insan dahil birçok memeli hayvanda hem östrus siklusunun düzenlenmesi hem de gebeliğin oluşumu ve devamlılığının sağlanmasında kilit rol oynayan önemli ve geçici bir endokrin bezdir (Romani ve ark., 2013). Korpus luteumun temel fonksiyonu, üreme fizyolojisinde birçok önemli

görevi bulunan P4 hormonunu üretip salgılamaktır (Davidson ve Stabenfeldt, 2007).

Luteal Doku Oluşumu

Foliküler evre sonunda gelişen Graff folikülün, preovulatör LH salınımını takiben ovulasyona uğraması ile folikülün ardında kalan boşluğa folikül hücreleri ve kan dolar (Alaçam, 2010; Reece ve ark., 2015). Ovulasyondan 2-3 gün sonrasına kadar ve KL'un erken gelişim döneminde görülebilen bu yapıya korpus hemorajikum adı verilmektedir. Folikül çeperini oluşturan granüloza ve teka hücreleri ovulasyondan hemen sonra LH'nin etkisiyle birkaç saat içerisinde luteinleşme sürecine girerek büyük ve küçük luteal hücelere dönüşmeye ve östrojen yerine P4 üretmeye başlarlar (Richards ve ark., 2002; Davidson ve Stabenfeldt, 2007) (Şekil 1).



Şekil 1. Ovulasyon ve korpus luteum oluşumu (Tsang, 2016).

Lutenizasyonun başladığı ilk dönem metöstrus olarak adlandırılır. Ovulasyondan 3-5 gün sonra büyüklüğü artan KL'un LH reseptör sayısı ve P4 salgısı artarak kanlı görünümü kaybolur. Bu aşamada hayvan diöstrus sürecine girer. İneklerde, ovaryum yüzeyine çıkıntı da verebilen KL olgunlaştığında 3 cm çapa ulaşabilir (Reece ve ark., 2015).

Luteal Doku Hücreleri

İnek korpus luteumunun çeşitli hücre topluluklarından oluşan heterojen bir yapısı vardır. Bu heterojen yapı, büyük ve küçük steroidojenik luteal hücreler başta olmak üzere, çok sayıda damar hücresi, düz kas hücreleri, perisitler, fibrositler ve

immün hücrelerden meydana gelir (Miyamoto ve ark., 2011).

Korpus luteumun temel yapısını oluşturan iki tip hücreden; büyük (25-30 µm) luteal hücreler (BLH) granuloza hücrelerinden, küçük (15-20 µm) luteal hücreler (KLH) ise teka hücrelerinden köken almaktadır. Luteal dokunun %90'nını oluşturan KLH'ler zamanla BLH'e dönüşmektedirler (Ball ve Peters, 2007). Küçük luteal hücreler LH ve prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) reseptörlerine sahipken, BLH'ler çok az LH ve daha çok PGF_{2α} reseptörlerine sahiptirler (Chegini ve ark., 1991).

Luteal Doku Regresyonu

Evcil hayvanların birçoğunda korpus luteumun, gebelik şekillenmediği zaman regrese olması, bir an önce yeni fertil bir sıklusa girilmesi açısından oldukça önemlidir (Davidson ve Stabenfeldt, 2007). Bu yüzden korpus luteum, östrus siklusunun 16-18. günlerinde nekrozis ve luteolizis sonucu gerilemeye başlar (Alaçam, 2010).

Diöstrusun sonlarına doğru uterus endometriyumundan salınarak ovaryuma gelen PGF_{2α}, LH ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü, StAR proteini ve 3β-HSD enzimi ekspresyonunu azaltarak luteal dokuda P4 sentezini baskılamasının yanında, hücre içi kalsiyum miktarını artırarak ve lokal kan damarlarını daraltarak kan akımının azaltır ve hipoksi ile apoptoza neden olur (Niswender, 2002). Böylece beslenemeyen ve P4 sentezi baskılanan luteal dokuda luteolizis gerçekleşir ve KL gerileyip parçalanarak kandaki P4 seviyesi aniden düşer. Son aşamada bağ dokuyula yer değiştiren KL, korpus albicans olarak adlandırılır (Skarzynski ve Okuda, 2010; Reece ve ark., 2015).

Büyük luteal hücrelerden P4'un yanı sıra oksitosin de salınmaktadır. Salınan bu oksitosin

uterustan PGF_{2α} salınımını uyarırken, KLH'de P4 sentezini baskılamaktadır. Oksitosinin taşıdığı bu luteolitik bilgi KLH'ler arasındaki gap-junction'lar ile hızlı bir şekilde aktarılır. Prostaglandin F_{2α} reseptörlerine sahip BLH'ler ise PGF_{2α} aracılığı ve protein kinaz C (PKC) yoluyla ile direkt luteolizis sürecine girerler (Chegini ve ark., 1991).

Progesteron Hormonu

Progesteron, KL'un varlığı süresince, östrus siklusunun düzenlenmesi ve embriyonun uterus duvarına tutunmasında kritik bir role sahip olduğu için diğer steroid hormonlar arasında önemli bir yere sahiptir (Rekawiecki ve ark., 2008).

Vücudun ve özellikle üreme sisteminin önemli hormonlarından olan P4, başta korpus luteum ve gebelik durumlarında plasenta olmak üzere, az miktarda da böbrek üstü bezinin korteksi, testis ve ovaryum foliküllerinde üretilir (Yılmaz, 1999). En önemli fonksiyonu uterusun kasılmasını önleyerek ve endometriyal dokunun gelişmesini uyararak embriyonun tutunmasını ve gebeliğin devamlılığını sağlamaktır. Bunun yanı sıra ovaryumda ovumun atılmasına katkıda bulunmak, meme dokusunda süt sentezi için lobular ve alveoler yapının gelişmesini sağlamak ve doğum öncesi süt proteinleri üretimini baskılamak, beyinde cinsel davranışları kontrol eden sinyalleri düzenlemek gibi önemli etkileri de bulunmaktadır (Graham ve Clarke, 1997).

Luteal Steroidogenezis (Progesteron Sentezi) Aşamaları

Luteal doku steroid yapıda bir üreme hormonu olan progesteronun biyosentezinin meydana geldiği önemli bir merkezdir (Stocco ve ark., 2007). Bütün steroid hormonların sentezi için gerekli olan temel ön madde de kolesteroldür. Membran reseptörleri aracılığı ile hücre içine giren lipoproteinlerden,

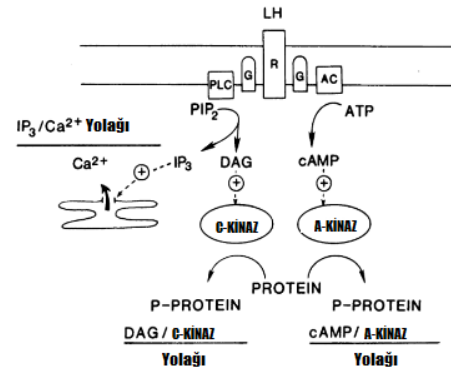
lizozomal enzimler aracılığıyla serbest hale gelen kolesterol, ya hemen steroid sentezi için kullanılmakta veya granüller içerisinde depo edilmektedir. Bütün steroid hormonlarının sentezindeki ilk aşama kolesterolün mitokondri içerisinde pregnanolona dönüştürülmesidir (Davidson ve Stabenfeldt, 2007).

Gerek luteolitik gerekse de luteotrofik faktörler, bazı reseptörlerin, taşıyıcı proteinlerin ve steroidojenik enzimlerin mRNA ekspresyonlarını etkileyerek KL'un normal gelişimi, fonksiyonları ve luteal steroidogenez sürecini (P4 sentezi) kontrol etmektedirler. Luteleştirici hormon, FSH, büyüme hormonu, prolaktin, prostaglandinler, insülin benzeri büyüme faktörü-I, oksitosin ve beta adrenerjik ajanlar P4 sentez ve salınımının kontrolünde rol oynayan faktörlerdendir (Cameron ve Stouffer, 1982; Norman ve Litwack, 1997; Niswender ve ark., 2000).

Korpus luteumda P4 sentezi ve sekresyonu, yapısal ve biyokimyasal açıdan iki farklı steroidojenik hücre tipi tarafından düzenlenmektedir. Bunlar KLH ve BLH'dir. Küçük luteal hücreler, BLH'e göre 6 veya daha fazla kat duyarlı oldukları LH ve siklik adenosin monofosfat (cAMP)'a cevap vererek P4 sentezini artırır. Büyük luteal hücreler ise LH reseptörlerine sahip olmasına rağmen, bazal salınım düzeyindeki (1-5 ng/ml) LH'ya tepki vermezler (Alila ve Dowd, 1991). Bununla beraber BLH, kolesterolün mitokondri içine transportunda önemli rol oynayan endozepin ligandını yüksek oranda içerdiklerinden bazal P4 sentezinin %85'den fazlasından sorumludurlar (Niswender, 2002; Miyamoto ve ark., 2011).

Evcil hayvanlarda normal bir luteal fonksiyon için LH uyarımı kritik bir öneme sahiptir. Çoğunlukla küçük luteal hücrelerde bulunan G-protein bağımlı membran reseptörleri ile LH etkileşime girdiği zaman adenilat siklaz aktifleşerek hücre içi cAMP

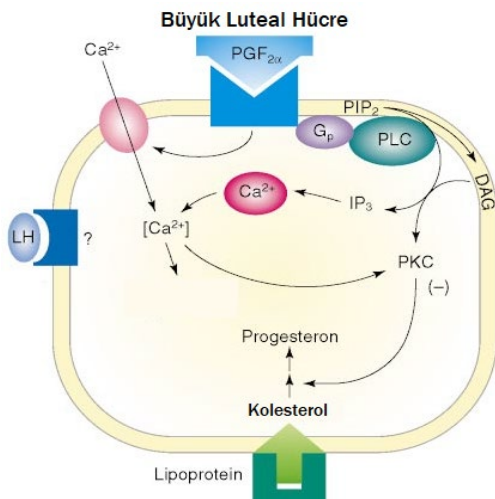
konsantrasyonunu artırmaktadır. Bu da protein kinaz A (PKA)'nın cAMP bağımlı aktivasyonuna neden olmakta ve böylece P4 sentezi başlamaktadır (Cameron ve Stouffer, 1982) (Şekil 2).



Şekil 2. Luteal steroidogenez sürecinde LH uyarımı ile hücrede aktive olan iki farklı kinaz yolağı. LH: Luteleştirici hormon, PLC: Fosfolipaz C, AC: Adenilat siklaz, PIP: Fostatidil inozitol bifosfat, IP3: inositol-1,4,5-trifosfat, DAG: diasilgliserol, cAMP: siklik adenosin mono fosfat (Davis, 1991).

Öte yandan küçük luteal hücrelerde, Ca²⁺-fosfatidilinozitol-PKC ikincil haberci sistemi ile de P4 sentezinin uyarılabildiği bildirilmiştir. Bu sistemde trofik hormonun (LH) ilgili reseptöre bağlanmasıyla aktive olan fosfolipaz C (PLC), membran bağımlı fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatı, diasilgliserol (DAG) ve inositol-1,4,5-trifosfat (IP3) olacak şekilde hidrolize eder. Diasilgliserol membran fosfolipidi varlığında PKC'yi aktive ederken, IP3 hücre içi kalsiyum hareketini (mobilizasyonunu) başlatmaktadır (Şekil 2). Diasilgliserol daha sonra inek luteal hücrelerinde hızlı bir şekilde, prostaglandin ve prostasiklin (PGI₂) gibi prostanoidlerin öncü maddesi olan, araşidonik aside dönüşür (Nishizuka, 1984, 1986). Hücre içi Ca²⁺ birikiminin de PKC'yi aktive ettiği, Ca iyonoforu ve ajanlarından, forbol esterlerinin inek luteal hücrelerindeki P4 sentezine etkisi incelenerek ortaya konmuştur. Dolayısıyla Ca²⁺-fosfatidilinozitol-PKC ikincil haberci sistemi ile PKC'nin aktive olarak

küçük luteal hücrelerde PGI_2 'nin arttığı, luteotrofik bir ajan olan PGI_2 'nin ise P4 sentezini artırdığı bildirilmiştir (Hansel ve ark., 1987). Nitekim daha önceki bir çalışmada PGI_2 'nin *in vivo* ve *in vitro* P4 sentezini uyardığı ortaya konulmuştur (Milvae ve Hansel, 1980, 1983). Alila ve ark. (1988) ise KLH'de bu mekanizmanın $PGF2\alpha$ ile de uyarılarak bazal düzeyde P4 salınımına neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak BLH'de bu mekanizmanın bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Büyük luteal hücrelerde $PGF2\alpha$ 'nın yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla aktifleşen Ca^{+2} -fosfatidilinozitol-PKC yolağı sonucunda P4 üretimi durdurulmakta ve luteal hücrede lizis meydana gelmektedir (Şekil 3) (Niswender, 2002). Burada PKC yolağının KLH'de P4 üretimini artırması, BLH'de ise baskılamasının, LH veya $PGF2\alpha$ 'nın hücrede farklı PKC izozimlerini fosforile etmesinden, üretim veya baskılama için farklı hücre içi Ca^{+2} konsantrasyon eşliğinin olabileceğinden ve KL'nin farklı gelişim döneminde olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Goravanahally ve ark., 2007).



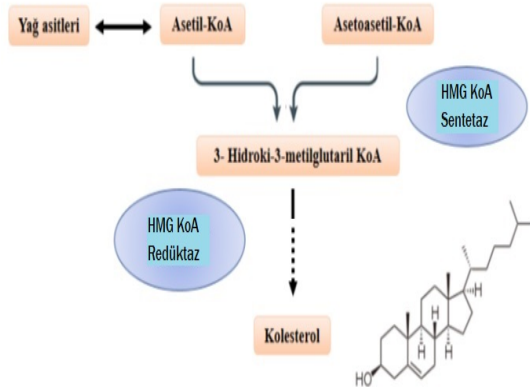
Şekil 3. Büyük luteal hücrede $PGF2\alpha$ uyarımı ve Ca^{+2} -fosfatidilinozitol-PKC yolağı ile P4 üretiminin durdurulması. $PGF2\alpha$: Prostaglandin F2 α , LH: Luteinleştirici hormon, Gp: G-portein, PLC: Fosfolipaz C, PIP2: Fosfatidilinozitol bifosfat, IP3: inositol-1,4,5-trifosfat, DAG: diasilgliserol, PKC: Protein kinaz C (Niswender, 2002).

Luteal steroidogenezis sürecinin aşamaları maddeler halinde ifade edilecek olursa: 1. Luteal dokunun kolesterol temini, 2. Kolesterolün luteal hücre içine alınması, 3. Kolesterolün luteal hücre mitokondrisi içine taşınması, 4. Luteal hücrelerde kolesterolün progesterona dönüşümü.

Luteal Dokunun Kolesterol Temini

Luteal dokunun P4 üretebilmesi için sürekli bir kolesterol kaynağına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için gerekli olan kolesterol, gıdalarla dışardan alınabileceği gibi, vücut içerisinde de, hem lipit damlacıklarındaki depo kolesterol esterlerinin hidrolize edilmesi, hem de yeniden kolesterol sentezlenmesi yoluyla karşılanmaktadır. Normalde, kolesterolün büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenir (Krisans, 1996). Bunun dışında, bağırsaklar, adrenal bezler ve üreme organlarında da kolesterol sentezlenmektedir. Daha sonra kan yoluyla adrenal korteks, folikül, KL ve testis gibi steroidojenik hücrelere düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak taşınmaktadır (Niswender, 2002). Çoğu *in vitro* ortamda veya lipoprotein sentezinin düşük olduğu durumlarda luteal hücreler asetil CoA'dan kolesterol üretebilmektedirler. Asetil CoA, sitozolde öncelikle hidroksimetilglutaril-CoA (HMG-CoA)'ya dönüştürülür ve ardından granülsüz endoplazmik retikulumda 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktazın katalizlediği bir seri enzimatik süreçle kolesterole dönüştürülmektedir (Carr ve ark., 1980) (Şekil 4). Ancak *de novo* kolesterol sentezinin yüksek enerji tüketimine neden olmasından dolayı, luteal hücreler genellikle steroidogenez sürecinde P4 sentezi için temel kolesterol kaynağı olarak plazma lipoproteinlerini kullanmaktadır (Azhar ve Reaven, 2002; Schatten ve Constantinescu, 2007). Bunun yanı sıra, hepatik lipaz adlı lipolitik bir enzimin de KL'de

fosfolipit ve trigliseritlerden mobilize ederek P4 sentezi için luteal hücrelere kolesterol kazandırdığı da bildirilmiştir (Wade ve ark., 2002).



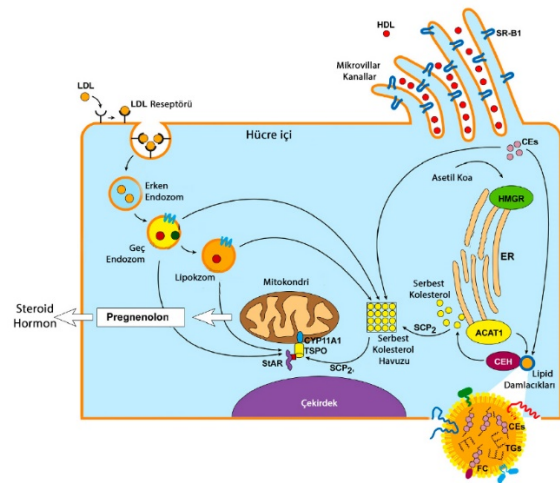
Şekil 4. De novo kolesterol sentezi. HMG KoA: Hidroksimetilglutaril KoA (Stancu C, 2001).

Kolesterolün Luteal Hücre İçine Alınması

İçerisinde kolesterol bulunan LDL ve HDL kısmen farklı mekanizmalarla hücre içine alınmaktadır. Kolesterol yağda çözünen bir molekül olduğu için LDL membran reseptörleri aracılığıyla ve endositoz yoluyla kolayca hücre içine alınmaktadır (Brown ve Goldstein, 1986; Davidson ve Stabenfeldt, 2007). Endozomlar içerisinde hücre içine alınan LDL, lizozomlar aracılığıyla parçalanarak her bir LDL molekülü içerisindeki yaklaşık 2500 molekül kolesterol serbest hale getirilir (Grummer ve Carroll, 1988). Düşük dansiteli lipoprotein, reseptör ve endositoz aracılığıyla hücre içine alınırken (Niswender ve ark., 2000), HDL'nin integral bir plazma membran proteini olan scavenger reseptör sınıf B tip 1 (SR-B1) aracılığıyla difüzyon ile hücre içine alındığı bildirilmektedir (Rosenson ve ark., 2012). Hücre içinde lizozomal enzimlerle serbest hale gelen kolesterol, hidrofobik yapısı gereği suda çözünemediği için sitozolde hareket edemez ve kendiliğinden mitokondriye ulaşamaz. Bu noktada kolesterol taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duymaktadır.

Steroidojenik hücrelerde kolesterolün organeller arası transportunu sağlayan protein Sterol Taşıyıcı Protein -2 (SCP-2)'dir (Seedorf ve ark., 2000) (Şekil 5).

Kolesterol serbest kaldıktan sonra ya steroidogenezis için, ya hücre membranının yapısına katılmak için ya da kolesterol esterlerinin sentezi için kullanılmaktadır (Johnson ve ark., 1997). Kolesterol esterleri hücre içinde lipit damlacıkları halinde depo edilmektedirler. Daha sonra PKA fosforile olduğu zaman aktifleşen kolesterol esterase enzimiyle hidrolize edilerek, steroid sentezi için serbest kolesterol kaynağı olarak kullanılmaktadırlar (Niswender ve ark., 2000) (Şekil 5).

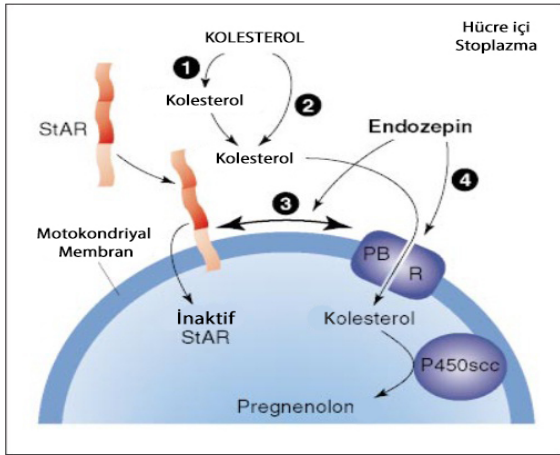


Şekil 5. Luteal hücrede kolesterol temini ve hücre içi transportu. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CE: Kolesterol esterleri, HMGGR: Hidroksimetilglutaril reseptörü, ER: Endoplazmik retikulum, ACAT: Açılkoenzim A Açıltransferaz 1, CEH: Kolesterol ester hidrolizi, SCP2: Sterol taşıyıcı protein 2, TSPO: Translokator protein, StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein, FC: Serbest kolesterol, TG: Trigliseridler (Hu ve ark., 2010).

Kolesterolün Luteal Hücre Mitokondrisi İçine Taşınması

Bütün steroid hormonların sentezi için kolesterolün önce mitokondri içine taşınması gerekmektedir (Stone ve Hechter, 1954). Dolayısıyla P4 biyosentezinin ilk aşaması da mitokondri içinde gerçekleşmektedir. Ancak kolesterol, mitokondrinin

iç kısmına geçebilmek için de bazı proteinlere ihtiyaç duymaktadır. Bu proteinler; StAR protein, periferik tip benzodiyazepin reseptörü (PBR), PBR'nin doğal ligandı olan endozepin ve hormona duyarlı lipazlardır (Şekil 6).



Şekil 6. Kolesterolün sitoplazmadan mitokondri içine taşınması. StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein, PBR: Periferik tip benzodiyazepin reseptörü (Niswender, 2002).

Kolesterolün mitokondri içine taşınmasını sağlamak için adeta bir por gibi görev yapan ve son zamanlarda translokator protein (TSPO) olarak da adlandırılan PBR'nin kolesterole olan affinitesi oldukça yüksektir (Papadopoulos ve ark., 2006; Stocco ve ark., 2007). Trofik bir hormon olan LH'nın membran reseptörüne bağlanmasıyla aktifleşen PKA, StAR protein mRNA ekspresyonunu, hücre içi cAMP sentezini, PBR'nin fosforilasyonunu ve StAR-PBR etkileşimini artırmaktadır (Papadopoulos ve Brown, 1995). Sığırlarda foliküler evrede seviyesi oldukça düşük olan StAR proteininin mRNA ekspresyonu, midluteal dönem KL hücrelerinde maksimum düzeye çıkmaktadır (Hartung ve ark., 1995). Kolesterol StAR proteinlere bağlanarak veya direkt bir membran proteini olan PBR aracılığıyla mitokondri içine taşınmaktadır. Burada endozepin de yeni bir kolesterol taşıyabilmesi için PBR'ın yapısını değiştirmekle görevlidir (Şekil 6) (Niswender, 2002).

Kolesterolün mitokondri içine taşınabilmesi için sağlam bir hücre iskeletine de sahip olması gerekmektedir. Çünkü hücre iskeletinin oluşumunda görev alan mikrotübül ve mikrofilamentlerin inhibe olması kolesterolün mitokondri içinde birikmesine engel olur. Dolayısıyla hücre iskeleti proteinlerinin fosforilasyonu steroid sentezini etkileyebilmektedir (Sewer ve Li, 2008). Ayrıca hormon duyarlı lipazların da steroidojenik hücrelerde StAR proteinle etkileşimli olarak lipit damlacıklarından kolesterolü hidrolize ederek steroid sentezi için mitokondriye taşıdığı gösterilmiştir (Shen ve ark., 2003).

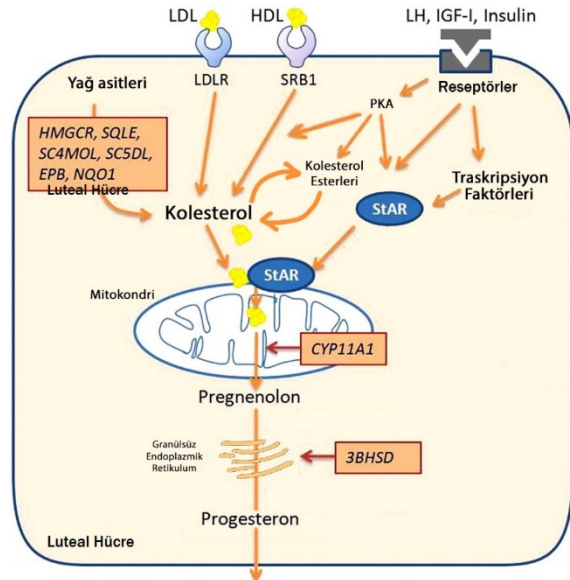
Luteal Hücrelerde Kolesterolün Progesterona Dönüşümü

Progesteron üretimi ovaryumdaki en basit steroidojenik yollardan biridir (Bao ve Garverick, 1998). Luteleştirici hormon luteal hücre membranındaki ilgili reseptörü ile etkileşime girdiği zaman cAMP'ye bağımlı PKA'nın yolağını aktifleştir (Cameron ve Stouffer, 1982). Protein kinaz A kolesterol taşıyıcı protein olan StAR ve PBR'nin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Böylece PBR direkt, StAR ise kendisine bağlayarak kolesterolü mitokondri içine taşımaktadır (Niswender, 2002).

Folikül hücrelerinin luteinleşmesiyle birlikte kolesterolün progesterona dönüştürülmesinde görev alan CYP11A1 ve 3 β -HSD enzimlerinin ekspresyonunda da artış meydana gelmektedir (Bao ve Garverick, 1998). Kolesterol mitokondri içine taşındıktan sonra P4 sentezi de başlamış demektir. Mitokondrinin iç membranı CYP11A1 ile ilişkilidir ve bu enzim kolesterolden pregnanolon oluşumunu sağlamaktadır (Stocco ve ark., 2007).

Mitokondri içinde CYP11A1 ile kolesterolden elde edilen pregnanolon, son olarak endoplazmik retikulumda, 3 β -HSD enzimi vasıtasıyla progesterona dönüştürülmektedir (Niswender, 2002).

Bu aşamadan sonra progesteronun difüzyonla hücre dışına atıldığı düşünülmektedir. Çünkü luteal dokuda depo edildiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Niswender ve ark., 2000) (Şekil 7).



Şekil 7. Luteal hücrede progesteron sentezi. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LDLR: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SRB1: scavenger reseptör sınıf B tip 1, LH: Luteinleştirici hormon, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü I, StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein, CYP11A1: Sitokrom p450scc enzimi, 3BHS: (Walsh ve ark., 2012).

Sonuç

İneklerde düzenli siklusların oluşumu ve gebeliğin gerçekleşmesi, önemli bir ekonomik kaynak olan ineklerin üreme verimliliğinin devamı için çok önemlidir. Bu fizyolojik olayların gerçekleşmesi sırasında pek çok mekanizma birbiri ile ilişki halindedir. Hazırlanan derlemede de korpus luteumdan salgılanan P4 sentezinin önemi ve salgılanmanın moleküler mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Bu mekanizmaların anlaşılmasının P4 salgılanması ile ilgili problemleri ortaya koymada yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alaçam, E. (2010). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, 7th (ed.), Ankara, Turkey: Medisan.
- Alila, H., Dowd, J., Corradino, R., Harris, W., ve Hansel, W. (1988). Control of progesterone production in small and large bovine luteal cells separated by flow cytometry. *Journal of Reproduction and Fertility*, 82(2), 645-655.
- Alila, HW., ve Dowd, JP. (1991). The control of corpus luteum function in domestic ruminants. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 13, 203-237.
- Azhar, S., ve Reaven, E. (2002). Scavenger receptor class bi and selective cholesteryl ester uptake: Partners in the regulation of steroidogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 195(1), 1-26.
- Ball, P.H., ve Peters, AR. (2007). *Reproduction in cattle*, 3rd ed. (ed.), Australia: Blacjwell Publishing.
- Bao, B., ve Garverick, HA. (1998). Expression of steroidogenic enzyme and gonadotropin receptor genes in bovine follicles during ovarian follicular waves: A review. *Journal of Animal Science*, 76(7), 1903-1921.
- Brown, MS., ve Goldstein, JL. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232(4746), 34-47.
- Cameron, JL., ve Stouffer, RL. (1982). Gonadotropin receptors of the primate corpus luteum. II. Changes in available luteinizing hormone-and chorionic gonadotropin-binding sites in macaque luteal membranes during the nonfertile menstrual cycle. *Endocrinology*, 110(6), 2068-2073.
- Carr, BR., Macdonald, PC., ve Simpson, ER. (1980). The regulation of de novo synthesis of cholesterol in the human fetal adrenal gland by low density lipoprotein and adrenocorticotropin. *Endocrinology*, 107(4), 1000-1006.
- Chegini, N., Lei, Z., Rao, CV., ve Hansel, W. (1991). Cellular distribution and cycle phase dependency of gonadotropin and eicosanoid binding sites in bovine corpora lutea. *Biology of Reproduction*, 45(3), 506-513.
- Davidson, AP., ve Stabenfeldt, GH. (2007). *Reproduction and lactation*, In Cunningham, JG., ve Klein, BG (Cunningham, JG., ve Klein, BG(Cunningham, JG., ve Klein, BGs.), *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. 4th (ed.), St. Louis, MO: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; pp. 465-474.
- Davis, JS. (1991). Interactions among the camp and ip 3/dag intracellular signaling systems in bovine luteal cells, In *Signaling mechanisms and gene expression in the ovary*. Springer; pp. 39-53.
- Goravanahally, MP., Sen, A., Inskoop, EK., ve Flores, JA. (2007). Pkcepsilon and an increase in intracellular calcium concentration are necessary for pgf2alpha to inhibit lh-stimulated progesterone secretion in cultured bovine steroidogenic luteal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 5(1), 37.
- Graham, JD., ve Clarke, CL. (1997). Physiological action of progesterone in target tissues 1. *Endocrine Reviews*, 18(4), 502-519.
- Grummer, R., ve Carroll, D. (1988). A review of lipoprotein cholesterol metabolism: Importance to ovarian

- function. *Journal of Animal Science*, 66(12), 3160-3173.
- Hansel, W., Alila, HW., Dowd, JP., ve Yang, X. (1987). Control of steroidogenesis in small and large bovine luteal. *Cells. Australian Journal of Biological Sciences*, 40(3), 331-348.
- Hartung, S., Rust, W., Balvers, M., ve Ivell, R. (1995). Molecular cloning and in vivo expression of the bovine steroidogenic acute regulatory protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 215(2), 646-653.
- Hu, J., Zhang, Z., Shen, W-J., ve Azhar, S. (2010). Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutrition & metabolism*, 7, 47-47.
- Johnson, WJ., Phillips, MC., ve Rothblat, GH. (1997). Lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis, In Bittman, R (Bittman, R), Bittman, Rs.), *Cholesterol*. Springer; pp. 235-276.
- Krisans, SK. (1996). Cell compartmentalization of cholesterol biosynthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 804(1), 142-164.
- Milvae, R., ve Hansel, W. (1980). The effects of prostacyclin (pgi₂) and 6-keto-pgf_{1α} on bovine plasma progesterone and lh concentrations. *Prostaglandins*, 20(4), 641-647.
- Milvae, R., ve Hansel, W. (1983). Prostacyclin, prostaglandin f_{2α} and progesterone production by bovine luteal cells during the estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 29(5), 1063-1068.
- Miyamoto, A., Kshirasuna, T., Bollwein, H., ve Schams, D. (2011). Regulation of corpus luteum development and maintenance: Specific roles of angiogenesis and action of prostaglandin f_{2α}. *Reprod Domest Anim*, 289.
- Nishizuka, Y. (1984). Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science*, 225(4668), 1365-1370.
- Nishizuka, Y. (1986). Studies and perspectives of protein kinase c. *Science*, 233(4761), 305-312.
- Niswender, GD. (2002). Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction*, 123(3), 333-339.
- Niswender, GD., Juengel, JL., Silva, PJ., Rollyson, MK., ve McIntush, EW. (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological Reviews*, 80(1), 1-29.
- Norman, AW., ve Litwack, G. (1997). *Hormones*, 3rd (ed.), USA: Academic Press.
- Papadopoulos, V., Baraldi, M., Guilarte, TR., Knudsen, TB., Lacapère, J-J., Lindemann, P., Norenberg, MD., Nutt, D., Weizman, A., ve Zhang, M-R. (2006). Translocator protein (18 kda): New nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(8), 402-409.
- Papadopoulos, V., ve Brown, AS. (1995). Role of the peripheral-type benzodiazepine receptor and the polypeptide diazepam binding inhibitor in steroidogenesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 53(1-6), 103-110.
- Reece, WO., Erickson, HH., Goff, JP., ve Uemura, EE. (2015). *Dukes' physiology of domestic animals*, 13th (ed.), USA: Am Vet Med Assoc.
- Rekawiecki, R., Kowalik, M., Slonina, D., ve Kotwica, J. (2008). Regulation of progesterone synthesis and action in bovine corpus luteum. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(9), 75-89.
- Richards, JS., Russell, DL., Ochsner, S., ve Espey, LL. (2002). Ovulation: New dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annual Review of Physiology*, 64(1), 69-92.
- Romani, F., Tropea, A., Scarinci, E., Dello Russo, C., Lisi, L., Catino, S., Lanzone, A., ve Apa, R. (2013). Endocrine disruptors and human corpus luteum: In vitro effects of phenols on luteal cells function. *Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 31(2), 170-180.
- Rosenson, RS., Brewer Jr, HB., Davidson, WS., Fayad, ZA., Fuster, V., Goldstein, J., Hellerstein, M., Jiang, X-C., Phillips, MC., ve Rader, DJ. (2012). Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*, 125(15), 1905-1919.
- Schatten, H., ve Constantinescu, GM. (2007). *Comparative reproductive biology*, 1st: Wiley Online Library.
- Seedorf, U., Ellinghaus, P., ve Nofer, JR. (2000). Sterol carrier protein-2. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1486(1), 45-54.
- Sewer, MB., ve Li, D. (2008). Regulation of steroid hormone biosynthesis by the cytoskeleton. *Lipids*, 43(12), 1109.
- Shen, W-J., Patel, S., Natu, V., Hong, R., Wang, J., Azhar, S., ve Kraemer, FB. (2003). Interaction of hormone-sensitive lipase with steroidogenic acute regulatory protein facilitation of cholesterol transfer in adrenal. *Journal of Biological Chemistry*, 278(44), 43870-43876.
- Skarzynski, DJ., ve Okuda, K. (2010). Inter- and intracellular mechanisms of prostaglandin f_{2α} action during corpus luteum regression in cattle. *Society of Reproduction and Fertility Supplement*, 67, 305-324.
- Stancu C, SA. (2001). Statins: Mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(04), 378-387.
- Stocco, C., Telleria, C., ve Gibori, G. (2007). The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine Reviews*, 28(1), 117-149.
- Stone, D., ve Hechter, O. (1954). Studies on acth action in perfused bovine adrenals: The site of action of acth in corticosteroidogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 51(2), 457-469.
- Tsang, PC. (2016.) Contributions of the ovary to fertility in dairy cows. slideplayer, Erişim adresi: [https://slideplayer.com/slide/10687536/], Erişim tarihi: 14.11.2019.
- Wade, RL., Van Andel, RA., Rice, SG., Banka, CL., ve Dyer, CA. (2002). Hepatic lipase deficiency attenuates mouse ovarian progesterone production leading to decreased ovulation and reduced litter size. *Biology of Reproduction*, 66(4), 1076-1082.

Walsh, SW., Mehta, JP., Mcgettigan, PA., Browne, JA., Forde, N., Alibrahim, R., Mulligan, F., Loftus, B., Crowe, MA., ve Matthews, D. (2012). Effect of the metabolic environment at key stages of follicle development in cattle: Focus on steroid

biosynthesis. *Physiological Genomics*, 44(9), 504-517.

Yılmaz, B. (1999). *Hormonlar ve üreme fizyolojisi*, 1st (ed.), Ankara: Feryal Matbaacılık.