

Membrane receptors for estradiol – new way of biological action

Agnieszka Lachowicz-Ochędalska

Department of Experimental Endocrinology, Institute of Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

Summary

Classical action of steroid hormones, called genomic, includes binding to their intracellular receptor, require hours or days to occur and require transcriptional effects with subsequent modulation of protein expression. Some of the biological effects induced by steroids, and mainly by sex steroids, take place within seconds or few minutes, time far too fast to be due to the genomic changes. The rapid, nongenomic action of estradiol are attributed to membrane action, probably through variety of proteins present in cell membrane. The rapid effects of steroid hormones are manifold, ranging from activation of protein and tyrosine kinases, G proteins, and modulation of ion channels. The nongenomic way of action includes also non-direct control of processes of transcription and gene expression. There are at least three different way to interact with cell membrane. Steroids may change membrane fluidity, without binding to any known protein or receptor. Another way is allosteric modulation of non-

specific for steroid hormones receptors, or structural and enzymatic protein present in cell membrane. Evidence suggests that the classical steroid receptors can be localized at the plasma membrane, triggering signals typical for G-proteins coupled receptors. Physiological significance of nongenomic action of steroids needs to be elucidated.

Key words: estradiol, steroid hormones, membrane receptors, intracellular receptors, genomic action, nongenomic action



Lachowicz-Ochędalska A.
Department of Experimental Endocrinology
Institute of Endocrinology, Medical University of Lodz
3 Sterlinga Str
91-425 Lodz, Poland
e-mail: aga@csk.am.lodz.pl

Nowe aspekty działania estrogenów poprzez receptory błonowe

Agnieszka Lachowicz-Ochędalska

Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Klasyczne działanie hormonów steroidowych polega na oddziaływaniu poprzez wewnątrzkomórkowe receptory na transkrypcję i translację, co prowadzi do powstania nowych białek. Niektóre z efektów biologicznych wywoływanych zwłaszcza przez hormony płciowe, takie jak estradiol, zachodzą w czasie znacznie krótszym niż niezbędnym do uruchomienia drogi genomowej. Szybki sposób działania estardiolu, nazywany pozagenomowym, wiąże się z działaniem tego steroidu przez receptory lub inne białka obecne w błonie komórkowej. W ten sposób dochodzi do generowania wtórnych przekaźników umożliwiających szybkie zmiany procesów komórkowych. Efekty pozagenomowego działania steroidów są wielokierunkowe, i obejmują aktywację kinaz białkowych, tyrozynowych, białek G lub modulację kanałów jonowych. Na drodze pozagenomowej odbywać się może również kontrola transkrypcji genów. Istnieją przynajmniej trzy możliwości oddziaływania steroidów na poziomie błony komórkowej. Mogą one zmieniać płynność błon, bez bezpośredniego wiązania się z białkami receptorowymi. Drugą możliwością jest allosteryczna modulacja receptorów niespecyficznych dla hormonów steroidowych, oraz białek enzymatycznych i strukturalnych błony komórkowej. Istnieje również prawdopodobieństwo obecności w błonie receptorów specyficznych dla steroidów, o budowie identycznej lub bardzo zbliżonej do klasycznych receptorów

wewnątrzkomórkowych. Fizjologiczne znaczenie pozagenomowego działania hormonów steroidowych nadal nie jest w pełni wyjaśnione.

Słowa kluczowe: estradiol, hormony steroidowe, receptory błonowe, receptory wewnątrzkomórkowe, droga genomowa, droga pozagenomowa

Praca wykonana w ramach tematu nr.: 502 -11-188



Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Ul. Sterlinga 3
91-425 Łódź
tel./fax 42 636 54 27
e-mail: aga@csk.am.lodz.pl

Hormony steroidowe to grupa kilkudziesięciu różnych związków chemicznych powstających ze wspólnego prekursora jakim jest cholesterol. Do tej pory tylko nieliczne z nich uważano za aktywne biologicznie, znakomita większość natomiast miała pełnić funkcje bądź metabolitów bądź prekursorów tych pozostałych czynnych hormonów steroidowych. Ostatnio zwrócono uwagę, że uważane dotychczas za nieaktywne hormony takie jak DHEA, lub pregnenolon wykazują swoistą aktywność biologiczną [1]. Mogą one modyfikować m. innymi funkcje OUN, a ze względu na ich rolę w tej strukturze podzielono je na dwie grupy, tzw. neurosteroidów i neuroaktywnych steroidów. Zgodnie z tym podziałem, stężenie neuroaktywnych steroidów w OUN w przeciwieństwie do neurosteroidów obniża się po kastracji, co wskazuje, że głównym miejscem syntezy neuroaktywnych steroidów są gonady. Główny żeński hormon płciowy, estradiol należy do grupy neuroaktywnych steroidów [2].

Niezależnie od miejsca syntezy, a zgodnie z powszechnie znaną klasyczną teorią działania hormonów steroidowe są to związki modulujące transkrypcję genów poprzez wiązanie z jądrowymi i cytoplazmatycznymi receptorami, które działają jak czynniki transkrypcyjne. Oprócz stymulacji transkrypcji steroidy mogą modyfikować ekspresję genów na różnych poziomach transkrypcji jak i translacji [3].

Naukowe podstawy tego twierdzenia zostały zapoczątkowane w latach 60, odkryciem klasycznych wewnątrzkomórkowych receptorów jądrowych. Receptory dla steroidów należą do nadrodziny receptorów, do której oprócz steroidowych należą receptory tyroksynowe/ retinoidowe/ sieroce. Dzieli się ona na dwie klasy. W pierwszej, charakterystycznej dla receptorów steroidowych, receptory tworzą homodimery. Druga klasa skupia receptory tworzące heterodimery. Wyjątkiem jest receptor estrogenowy, który wprawdzie też tworzy homodimery ale rozpoznaje sekwencję palindromową charakterystyczną dla receptorów tworzących heterodimery [3,4].

Istnieją dwie możliwości oddziaływania klasycznych receptorów z DNA:

1. Bezpośrednie wiązanie z DNA; tu receptor związany z ligandem wiąże się z ERE i bezpośrednio oddziałuje z koaktywatorami i kompleksem inicjującym polimerazy RNA co wywołuje inicjację transkrypcji.
2. Receptor nie wiąże DNA ale oddziałuje z innym czynnikiem transkrypcyjnym wiążącym DNA, co powoduje stabilizację kompleksu DNA-czynnik transkrypcyjny i/lub przyłącza koaktywatory.

Domena wiążącą DNA klasycznego receptora, jest częścią najmniej poddającą się zmianom w procesie wiązania z ligandem. Z biologicznego punktu widzenia największe i najistotniejsze

różnice występują w domenie wiążącej ligand (LBD). Wiązanie ligandu wywołuje zmiany strukturalne w konformacji LBD co decyduje które koaktywatory czy korepresory będą współdziałały z tak zmienionym receptorem. Wszystkie receptory steroidowe ulegają fosforylacji po związaniu się z ligandem, z wyjątkiem receptorów estrogenowych, które mogą być fosforylowane bez konieczności wiązania z ligandem [3]. Przekazywanie informacji w ten sposób jest procesem skomplikowanym, podlegającym regulacji na wielu etapach i wymagającym określonego czasu. W przeciwieństwie do receptorów jądrowych receptory dla hormonów peptydowych zlokalizowane w błonie komórkowej mają znacznie mniej skomplikowaną budowę i podlegają mniej wyraźnym modyfikacjom, tak aby przekazać informacje do wnętrza komórki [4,5]. Generowanie przez nie sygnału zachodzi znacznie szybciej niż w przypadku receptorów jądrowych. Jak wynika z obserwacji z prowadzonych eksperymentów część efektów wywołanych przez steroidy zachodzi w czasie krótszym niż jest on potrzebny dla tworzenia nowego białka [4,5]. Już w 1942 r. Hans Selye stwierdził, że po dootrzewnowej iniekcji progesteronu u szczura, zwierzę zapadło niemal natychmiast w sen.

Badania nad wpływem steroidów, zwłaszcza płciowych w obrębie OUN koncentrują się głównie na dwóch strukturach, tzn. podwzgórze i przysadce, ponieważ struktury te posiadają najwięcej receptorów. Badania immunohistochemiczne ujawniły jednak, że receptory dla steroidów obecne są w większości struktur mózgowia, a zwłaszcza tych odpowiedzialnych za pamięć. Natomiast ich gęstość jest 10-100 razy niższa niż w przednim płcie przysadki. I tak np. do badań nad rolą estrogenów w procesach zapamiętywania włączono hipokamp, korę, płaty czołowe, substancję czarną, czy jądra dopaminergiczne śródmózgowia.

Mimo tak niskiej gęstości receptorów steroidy mogą silnie i specyficznie modulować funkcje mózgowia. Równoległe z badaniami nad klasycznymi receptorami jądrowymi już w latach 60 zaczęły pojawiać się doniesienia o szybkich efektach działania steroidów, potwierdzające pierwsze obserwacje Selyego. I tak 1963 r. Klein i Hank opisali szybki wzrost ciśnienia w 5 min po podaniu aldosteronu. W rok później Spach i Streeten donieśli o wpływie aldosteronu na napływ Na^{2+} do erytrocytu [2]. W 1975 r. Pietras i Szego opisali wpływ estradiolu na napływ wapnia do komórki endometrium [6]. Niestety opisanie jądrowych receptorów dla hormonów steroidowych na długie lata usztywniło sposób myślenia o działaniu hormonów z tej grupy. Dopiero w latach 90 zaczęto ponownie dyskusować o możliwości równoległego do genomowego, a więc poza-genomowego działania steroidów.

Świadczą o tym wprawdzie głównie dowody pośrednie, a więc np. biologiczne efekty działania

steroidów w materiale pozbawionym jąder komórkowych, czy badania z zastosowaniem inhibitorów transkrypcji [4,7]. Jest więc możliwe, że w komórce obok klasycznego działania genomowego, steroidy mogą wpływać również na szybkie procesy komórkowe, takie jak tworzenie wtórnych przekaźników, modyfikacja prądów jonowych, czy aktywacja/dezaktywacja kinaz białkowych [8]. Do klasycznych już należą obserwacje dokumentujące efekty działania fizjologicznych dawek estradiolu powodujących aktywację fosfolipazy C [9]. Stwierdzono także, że estradiol w przysadce hamuje GTPazę, w endometrium zaś pod jego wpływem wzrasta synteza cAMP [9].

Obecnie opisuje się następujące efekty działania steroidów na poziomie błony komórkowej [4,5,9]:

1. Zmiana aktywności enzymów: PLC, PKC, PKA, CA i CG
2. Wpływ na stężenie Ca^{2+} - bezpośrednio przez modyfikację funkcji kanałów wapniowych lub pośrednio działając na te kanały, np. przez aktywację fosfolipazy C
3. Wpływ na funkcjonowanie kanałów potasowych - hyperpolaryzacja neuronów GnRH.
4. Stymulacja tworzenia NO.
5. Aktywacja kinazy MAP: MAPKAP2 i ERK 1 i ERK2,
6. Modulacja funkcji receptorów NMDA i $GABA_A$ i receptorów dla niektórych neurotransmiterów.
7. Zmiany w działaniu czynników wzrostu: NGF, EGF i IGF-1.
8. Regulacja funkcjonowania podjednostek alfa, a prawdopodobnie również podjednostki beta/gamma białek G.

Pozagenomowe działanie steroidów jest zwykle popularnie rozumiane jako „szybki i krótkotrwały” sposób działania w przeciwieństwie do „wolnego i długotrwałego” – klasycznego, czyli genomowego. Powstaje problem, gdy musimy zastosować powyższe kryteria do zjawisk kreowanych przez steroidy w czasie kilkunastu minut. Znane są mechanizmy wewnątrzkomórkowe kontrolowane przez np. estrogeny, polegające na powstawaniu wtórnych przekaźników czy wiązaniu się z określonymi białkami G, a więc mające podłoże pozagenomowe, a jednocześnie wpływające na ekspresję genów poprzez np. białka wiążące DNA regulowane przez wtórne przekaźniki (takie jak CREB) [3]. Klasyfikacja efektu biologicznego na podstawie czasu nie jest wystarczająco precyzyjna. Można natomiast założyć, że efekty pozagenomowe to działanie estrogenów poprzez struktury obecne w błonach, a nie polegające na łączeniu się receptora z bezpośrednio z DNA.

Do tej pory brano pod uwagę trzy rodzaje możliwości pozagenomowego działania steroidów. Mogą one działać na poziomie błony komórkowej bez łączenia się z jakimkolwiek receptorem, mogą także łączyć się z niespecyficznym dla siebie białkiem

receptorowym, strukturalnym lub enzymatycznym obecnym w błonie. Trzecia możliwość zakłada istnienie w błonie komórkowej specyficznych, klasycznych receptorów dla hormonów steroidowych [10].

Do pierwszej grupy zaliczamy efekty biologiczne, które nie zachodzą przez znane receptory dla steroidów, a efekty te wynikają ze zmian w płynności błon. Polegają one na włączenie lipofilnej cząsteczki hormonu w strukturę błony, co prowadzić może do zaburzenia funkcji białek obecnych lub związanych z błoną. Zmienia się oddziaływanie steroid-białko, białko-białko, a zmiana porządku w błonie powoduje zmianę przemieszczania się białek. Do tej grupy należeć może modulacja kanałów potasowych, aczkolwiek trudno jest jednoznacznie stwierdzić, przy udziale jakich steroidów modulacja taka może zachodzić. Dla wywołania bowiem takich zmian w błonie niezbędne jest bardzo wysokie stężenie hormonu, sięgające powyżej $10^{-4}M$ [7,10].

Do następnej grupy efektów błonowych wywołanych przez steroidy włączyć można aktywację PLC, wzrost stężenia Ca, IP3 i DAG. Należy tu także wpływ na stymulację kinaz ERK1 i ERK2. Zaliczenie efektów biologicznych do tej grupy zależne jest zwykle od niemożności hamowania tych procesów za pomocą klasycznych antagonistów receptorów jądrowych. Wyżej wymienione procesy mogą być natomiast blokowane przez toksynę krztuśca, czy neomycynę [10,11].

Istnieje kilka możliwości działania E na poziomie błony komórkowej przez białka nie będące specyficznymi receptorami dla hormonów steroidowych.

Pierwszą z nich jest działanie E2 poprzez receptory błonowe, prawdopodobnie o budowie charakterystycznej dla receptorów związanych z białkami G. Kandydatami na te receptory mogłyby być np. liczne receptory sierocy związane z białkami G. Jednym z przykładów jest receptor sierocy GPR30, obecny w linii komórkowej raka sutka. W tym modelu doświadczalnym estradiol łączy się z receptorem sam, lub w kompleksie z białkiem. W wyniku tego następuje oddysocjowanie podjednostki alfa białka G, a kompleks beta gamma przekazuje sygnał to kinaz tyrozynowych Src, prowadząc do aktywacji kinaz MAP przy udziale białek Ras. Kinazy MAP prawdopodobnie odpowiedzialne są za bezpośrednią fosorylację seryny w pozycji 118 receptora estrogenowego typu alfa [10,12]. Inna możliwością oddziaływania estradiolu przez rec. GPR30 jest przekazywanie sygnału przez kinazy Src, powodujące stymulację metaloproteinaz umiejscowionych w błonie. Podjednostka alfa aktywuje cyklazę adenylnową przez co dochodzi do zwiększenia stężenia cAMP.

Ramirez i wsp. proponują inną możliwość działania steroidów na poziomie błony komórkowej. Wyniki prowadzonych przez nich doświadczeń

sugerują, że receptorami dla estradiolu jak i innych hormonów steroidowych mogą być niektóre strukturalne lub enzymatyczne białka obecne w błonie. Wiązanie estradiolu z takimi białkami mogłoby mieć efekt biologiczny w postaci indukowania przez nie tylko wewnątrzkomórkowych procesów, ale też np. zmiana polaryzacji błony. Przykładem białek modyfikowanych przez steroidy są np. podjednostka Ca^{2+} -ATP-azy i dehydrogenaza gliceraldehydo-3-fosforanowa. Jak również białko beta-tubulinę, która uczestniczy w procesach polimeryzacji i depolimeryzacji. Właśnie na tej drodze estradiol może wpływać na cytoszkieleton komórki. Jak stwierdzają autorzy ekspresja i aktywność tych białek jest estrogenozależna i zmienia się w zależności od fazy cyklu [13].

Podobnie ekspresja szeregu neurotransmiterów i ich receptorów a także ekspresja i aktywność charakterystycznych dla nich enzymów litycznych ulega zmianom pod wpływem hormonów steroidowych. Należą do nich katecholaminy, enkefaliny, serotonina. Podobne zjawisko zachodzi w stosunku do czynników wzrostu i receptorów czynników wzrostu, np. EGF, NGF i IGF-1. Oprócz wyżej opisanego pośredniego wpływu na układy neurotransmiterów i czynników wzrostu istnieje możliwość bezpośredniego łączenia się steroidów z ich receptorami i allosterycznej modyfikacji ich funkcji. Poprzez wyżej wymienione receptory estradiol może uruchamiać kaskadę wtórnych przekaźników. Jest to jednocześnie inna droga regulacji procesów ekspresji genów poprzez udział kinaz ERK1 i -2 [4,6,10].

Przykładem efektów działania steroidów poprzez specyficzny dla nich receptor zlokalizowany w błonie komórkowej są doświadczenia wykorzystujące konjugaty estrogen-BSA i przeciwciał skierowanych przeciwko określonym regionom receptora jądrowego. Połączenie z BSA gwarantuje pozostawanie estrogenów w błonie komórkowej. Można założyć, że efekty wywoływane przez taki kompleks pochodzą z receptora obecnego w błonie dodatkowo zidentyfikowanego za pomocą przeciwciał. Do klasycznych doświadczeń przeprowadzonych w ten sposób należy analiza roli estrogenów w szybkim uwalnianiu prolaktyny z linii komórkowej guzów przysadki [11]. Wiele doniesień sugeruje możliwość występowania w błonie komórkowej receptorów dla estrogenów o takiej samej budowie jak receptory jądrowe, których powstanie koduje ten sam gen [2,10,14]. I tak np. ekspresja cDNA dla receptora estrogenowego alfa w komórkach CHO powodowała powstawanie nowego białka zarówno we frakcjach jądrowych jak i błonowych [8,10]. Występowanie receptorów błonowych o budowie takiej samej jak receptory jądrowe receptorów estrogenowych typu alfa i beta opisano w przysadce, macicy, komórkach ziarnistych jajnika i wątrobie, ale jak na razie nie zostały one do końca scharakte-

ryzowane. Warto odnotowania jest, że w przysadce i komórkach ziarnistych najwyższą specyficzność wiązania do tych receptorów wykazuje 17α , a nie 17β estradiol, podczas gdy w wątrobie i macicy dominuje 17β estradiol [2,9,15]. Jednak ilość receptorów estrogenowych obecnych we frakcji błonowej jest niewielka, bo nie przekracza 2% ilości receptorów obecnych w jądrze. Sugerowano zatem, że receptor błonowy pierwotnie powstaje we frakcji jądrowej, a dopiero następnie jest translokowany do frakcji błonowej [14]. Dotychczas nie poznano w pełni mechanizmu tego transportu. Proponowano model w którym klasyczny receptor estrogenowy „obejmuje” błonę komórkową, umożliwiając jednocześnie wiązanie E2 z domeną zewnątrzkomórkową [10,14]. Jednak w klasycznym receptorze estrogenowym brak jest sekwencji odpowiedzialnej za kodowanie hydrofobowych regionów, umożliwiających takie umiejscowienie [16]. Inny problem polega na określeniu mechanizmu transportu receptora do błony. Istnieje hipoteza, że w receptorze dochodzi do posttranslacyjnej modyfikacji lipidów, umożliwiającej przemieszczanie receptora do błony komórkowej, prawdopodobnie w połączeniu z jakimś bliżej nie poznany białkiem transportowym [14]. Jak wiadomo, typowe receptory błonowe posiadają miejsca palmitylacji i mirystylacji, co ułatwia zakotwiczenie się w obrębie błony. W jądrowych receptorach estrogenowych miejsc takich nie wykazano. Inna bardziej prawdopodobna hipoteza zakłada, że receptory takie nie muszą być transportowane do błony, ponieważ już istnieją w jej obrębie, powstając de novo w kaweolach [6,12]. Są to niewielkie struktury błony komórkowej, o budowie pęcherzyka, nie wrażliwe na detergenty i nie mające połączenia z lizosomami, a więc nie ulegające degradacji. Ich budowa różni się w zależności od rodzaju komórki. W strukturach tych białko strukturalne otoczki, kaweolina-1 (fosfoproteina o ciężarze 22 kD), jest związana z ew. wtórnymi przekaźnikami, takimi jak np. syntaza tlenu azotu, utrzymując je zarazem w stanie nieczynnym i być może kontrolując aktywację poszczególnych cząsteczek przekaźnikowych. Stwierdzono, że estradiol moduluje ekspresję kaweoliny, ale zachodzi to w sposób zależny od rodzaju komórek [10,17]. Tłumaczyłoby to różnorodność efektów biologicznych wywoływanych przez estradiol. W kaweolach oprócz syntazy tlenu azotu stwierdzono obecność białek G, receptorowych kinaz tyrozynowych, a także samych receptorów estrogenowych typu alfa [15,17]. Estradiol, lub inny steroid musi więc współdziałać z kaweoliną, aby osiągnąć efekty biologiczne. Połączenie z kaweoliną może prawdopodobnie ułatwiać transport receptorów do błony, a także oddziaływanie hormonu z cząsteczkami przekaźnikowymi obecnymi w kaweolach. Możliwość takiego działania stworzyło wykrycie w obrębie błony izoformy receptora estrogeno-

wego alfa o mniejszej masie cząsteczkowej (46kD) [10]. Stwierdzono jego obecność m.in. w osteoblastach, i komórkach endotelium. Ma on możliwość tworzenia dimerów, również z typowym receptorem alfa. Interesującym jest stwierdzenie, że receptor ten może ulegać zarówno palmitylacji jak i mirystylacji. Posiada także atypowy fragment hydrofobowy, przez co może zakotwiczać się w błonie komórkowej, może też łatwiej współdziałać w kaweolach z podjednostką alfa białka G, syntazą tlenu azotu czy samą kaweoliną-1. Natomiast receptor ten wzbudzając sygnały z błony komórkowej, jednocześnie może działać jako inhibitor receptora alfa w procesie wiązania DNA [10].

Nasuwać się tu pytania w jaki sposób i czy może dojść do współdziałania receptorów błonowych i wewnątrzkomórkowych. Jest bardzo prawdopodobne, że estrogeny docierając do komórki, jednocześnie z rozpoczęciem transkrypcji nowego białka, zapoczątkowują szereg zmian również na poziomie błony, co może mieć znaczenie dla optymalnego przygotowania warunków dla działania nowopowstającego białka [8]. Innymi przykładami współdziałania błonowych i jądrowych receptorów jest potencjalna możliwość kontroli transkrypcji, czego dowodem jest hamowanie receptora estrogenowego alfa przez izoformę ER46, lub fosforylacja przez kinazę MAP tego receptora, ułatwiająca w ten sposób przyłączanie kofaktorów [10]. Poprzez działanie pozagenomowe steroidy mogą także wywierać wpływ na białka utrzymujące receptory jądrowe w stanie nieczynnym (heat shock protein) lub białka odpowiedzialne za przemieszczanie klasycznych receptorów z cytoplazmy do jądra [15].

Istotnym zagadnieniem pozostaje fizjologiczne znaczenie istnienia i działania błonowych miejsc wiązania dla estrogenów. Zagadnienie to pozostaje na razie bez odpowiedzi, zwłaszcza, że obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne zdefiniowanie, która z możliwości działania estrogenów (genomowa czy pozagenomowa) jest dominująca. W chwili obecnej nie można wykluczyć żadnej z przedstawionych powyżej dróg działania tych hormonów na poziomie błony. Możliwe jest, że każda z możliwości ma do odegrania odmienną rolę w homeostazie komórki. Kilkanaście lub kilkadziesiąt hormonów steroidowych, uważanych dotychczas za nieaktywne biologicznie, bądź słabo aktywne, właśnie poprzez receptory błonowe mogą realizować swoje funkcje fizjologiczne. Działanie pozagenomowe steroidów, a zwłaszcza współdziałanie z czynnikami wzrostu może rzucić nowe światło na istotny problem odmienności działania tych hormonów w tkankach zmienionych nowotworowo w porównaniu z tkankami zdrowymi. Wydaje się jednak prawdopodobne, że pozagenomowy mechanizm działania hormonów steroidowych nie jest tylko alternatywną drogą

ich działania, ale składową wielopłaszczyznowego mechanizmu regulacji odpowiedzi komórki, tkanki, czy wreszcie całego organizmu.

Piśmiennictwo

1. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *TEM* 2002; 13: 35-43.
2. Plassart-Schiess E, Baulieu EE. Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Rev* 2001; 37: 133-140.
3. Conneely OM. Perspective: female steroid hormone action. *Endocrinology* 2001; 142: 2194-2199.
4. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacological Rev.* 2000; 52: 513-555.
5. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanism of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 139-168.
6. Levin ER. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. *Steroids* 2002; 67: 471-475.
7. Whiting KP, Restall CL, Brain PF. Steroid hormone-induced effects on membrane fluidity and their potential roles in nongenomic mechanisms. *Life Sci* 2000; 67: 743-757.
8. Stefano GB. Estrogen genomic and nongenomic signaling process may really be working in harmony. *Neuroendocrinol Letters* 2003; 24: 128-129.
9. Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F365-F388.
10. Cato ACB, Nesti A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Science's STKE* 2000; 138: 9-20.
11. Norfleet AM, Clarke CH, Gametchu B, Watson Cs. Antibodies to the estrogen receptor-alpha modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. *FASEB* 2000; 14: 157-165.
12. Razandi M, Pedram A, Park ST, Levin ER. Proximal events in signaling by plasma membrane estrogen receptors. *J Biol Chem* 2003; 278: 2701-2712.
13. Ramirez VD, Kipp JL, Joe I. Estradiol, in the CNS, targets several physiologically relevant membrane-associated proteins. *Brain Res Rev* 2001; 37: 141-152.
14. Hager GL, Nagaich AK, Johnson TA et al. Dynamics of nuclear receptor movement and transcription. *Bioch Biophys Acta* 2004; 1677: 46-51.
15. Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Hughes CC. Integration of the non-genomic and genomic action of estrogen. *J Biol Chem* 2002; 277: 50768-50775.
16. Speirs V, Carder PJ, Lane S, et al. Oestrogen receptor beta: what it means for patients with breast cancer. *The Lancet Oncology* 2004; 5: 174-181.
17. Russell KS, Haynes MP, Sinha D, et al. Human vascular endothelial cells contain membrane binding sites for estradiol, which mediate rapid intracellular signaling. *PNAS* 2000; 97: 5930-5935.