

*Ewa L. Gregoraszcuk**

Polimorfizm ciała żółtego

Streszczenie

Badania ostatnich lat wskazują, że ciało żółte nie jest tkanką jednorodną. Składa się z subpopulacji komórek lutealnych różniących się aktywnością endokrynną, oraz innych typów komórek nielutealnych odgrywających ważną funkcję w procesach steroidogenezy. Oprócz typowych hormonów gonadotropowych, poszczególne typy komórek wchodzących w skład ciała żółtego produkują czynniki, które działając lokalnie kontrolują rozwój, funkcję i aktywność hormonalną ciała żółtego.

Artykuł ma na celu zapoznanie czytelnika z regulacją hormonalną i lokalną różnych typów komórek lutealnych, populacji komórek nielutealnych oraz interakcją między tymi typami komórek.

Wstęp

Ciało żółte jest bardzo ważną strukturą endokrynną jajnika, powstającą cyklicznie z pęcherzyków pękniętych w czasie owulacji.

Od prawidłowej funkcji hormonalnej tego mini gruczołu dokrewnego zależy cykl płciowy samicy. Kontroluje ono sekrecję hormonalną jajnika w fazie lutealnej, jednakże od właściwej sekwencji steroidosekrecji i od jej poziomu zależy również prawidłowy przebieg poprzedzającej owulację fazy pęcherzykowej.

*Pracownia Endokrynologii Zwierząt i Hodowli Tkank, Zakład Fizjologii, Instytut Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Skład komórkowy ciała żółtego

Większość badań dotyczących funkcji i regulacji hormonalnej ciałek żółtych (CL) traktowało tkankę lutealną jako strukturę jednorodną komórkowo. Tymczasem zawiesina uzyskana z ciałek żółtych składa się z oprócz morfologicznie różnych komórek lutealnych, także z makrofagów i fibroblastów. Bardzo długo uważano komórki warstwy ziarnistej pęcherzyka za główny składnik tworzącego się ciała żółtego. Udział komórek osłonki wewnętrznej w tym procesie długo nie był wyjaśniony. Doniesienia o istnieniu 2 morfologicznie różnych typów komórek w CL pojawiły się dość dawno, dopiero jednak badania ostatnich lat zwróciły uwagę na ich rolę w funkcji ciała żółtego. Intensywne prace morfometryczne uzupełnione przez rodzaj poszczególnych typów komórek lutealnych, charakterystykę ich struktury i funkcji umożliwiły lepsze zrozumienie roli ciała żółtego, tego bardzo ważnego mini gruczołu endokrynnego.

Subpopulacje komórek lutealnych. Morfologia, wielkość i funkcja

Metodami badania wielkości, morfologii i barwienia się cytoplazmy wykazano, że istnieją 2 populacje komórek lutealnych określanych jako komórki duże i małe. Pochodzenie tych dwóch typów komórek jest wciąż jeszcze przedmiotem kontrowersji. Alila i Hansel (1984) stosując przeciwciała indukowane przeciwko antygenom powierzchniowym komórek warstwy ziarnistej i osłonki wewnętrznej pęcherzyka wykazali, że u krowy komórki duże (KD) w początkowym okresie fazy lutealnej pochodzą z komórek warstwy ziarnistej, natomiast komórki małe (KM) z komórek osłonki wewnętrznej pęcherzyka. W miarę postępowania fazy lutealnej i dojrzewania ciała żółtego małe komórki „tekaluteinowe” przekształcają się w duże i zaczynają produkować progesteron (P_4). Populacja komórek dużych pochodzących z warstwy ziarnistej ma ograniczoną długość fazy aktywności hormonalnej (*life span*). W ciałku żółtym ciężowym krowy, po upływie 100 dni ciąży wszystkie komórki duże pochodzą z osłonki wewnętrznej.

Wyzolowanie i scharakteryzowanie komórek dużych i małych wykazało, że te dwie populacje komórkowe różnią się także funkcją i są regulowane przez różne czynniki auto- i endokrynowe.

Pomimo występowania różnic gatunkowych, a także różnic danych uzyskanych w różnych laboratoriach można przyjąć, że komórki małe to te, których średnica waha się w granicach 10 – 22 μm , a komórki duże to te, których średnica mieści się w przedziale 20 – 40 μm .

Dwa typy komórek opisano u świni (Corner 1919, Mirecka 1973, Lemon i Loir 1977, Gregoraszczuk 1982), owcy (Fitz i współ. 1982, O'Shea i wsp. 1986), krowy (Ursely i Leymarie 1979, Koos i Hansel 1981) i szczura (Gregoraszczuk 1984, Nelson 1987). Te dwa typy komórek steroidogennych różnią się poza wielkością także morfologią. Duże komórki charakteryzują się jasnobarwiącą się cytoplazmą, dużym centralnie położonym jądrem, z rozproszoną chromatyną i wyraźnie zaznaczonym jądrem. W cytoplazmie występują dwa typy mitochondriów, rozległe gładkie retikulum endoplazmatyczne oraz małe elektronowo-gęste granule. Komórki małe natomiast charakteryzują się ciemnobarwiącą się cytoplazmą, nieregularnym, acentrycznie położonym jądrem z heterochromatyną. Posiadają gładkie i szorstkie retikulum endoplazmatyczne. W centralnej części komórki są widoczne dwie duże centriole i aparat Golgiego. Wykazano także, że komórki duże różnią się od małych aktywnością dehydrogenazy Δ^5 , 3β -hydroxysteroidowej (Mirecka 1969, Gregoraszczuk 1982, 1990).

Ponadto, komórki duże wydzielają 10–20 razy więcej progesteronu niż komórki małe. Badania prowadzone na zwierzętach laboratoryjnych, takich jak szczur (Smith i współ. 1989) czy królik (Hoyer i współ. 1986), potwierdzają różnice między komórkami dużymi i małymi. Inne doniesienia wskazują, że np. KD izolowane z ciałek żółtych zwierząt domowych są źródłem hormonów białkowych, takich jak oksytocyna (Fields i Fields 1985, Fehr i współ. 1987) i relaksyna (Taylor i współ. 1987, Taylor i Clark 1990). Opierając się na różnicach wielkości i aktywności dehydrogenazy 3β -hydroxysteroidowej Gregoraszczuk i Wojtusiak (1982) obserwowały nawet 4 typy komórek lutealnych w ciałku żółtym świni. Taylor i współ. (1987) opierając się na 2 parametrach, mianowicie zdolności do syntezy steroidów i relaksyny, opisali także u świni 4 typy komórek lutealnych. U małą wielkość

komórek lutealnych waha się w granicach 14–32 μm . Hill-Petito i wspł. (1989) sklasyfikowali je jako małe (<15 μm), średnie (16–20 μm) i duże (20 μm). Komórki duże produkowały około 30 razy więcej P_4 niż komórki małe, podobnie jak u pozostałych gatunków zwierząt. Podstawowa sekrecja estradiolu przez komórki małe jest niska, bowiem tylko KD mają zdolność do konwertowania egzogennych androgenów do estrogenów. Wskazywałoby to na fakt, że u małych KD są głównym miejscem aromatyzacji.

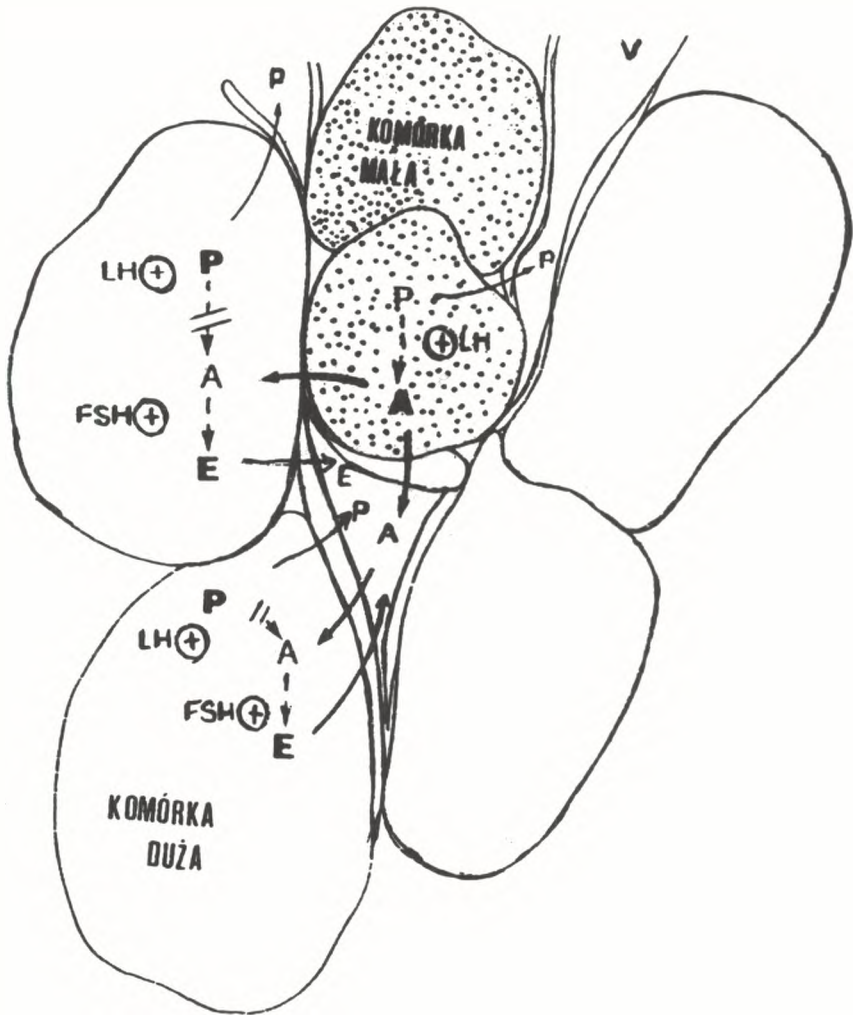
O'Hara i wspł. (1987) wyizolowali także subpopulacje komórek dużych i małych z ludzkich ciałek żółtych. Wprawdzie tu produkcja P_4 przez komórki małe jest podobna do obserwowanej u innych gatunków zwierząt, jednakże komórki duże produkują tylko 2 razy więcej progesteronu niż komórki małe. Należy jednak zaznaczyć, że KM wydzielają 2 razy więcej androgenów, lecz tylko KD mają zdolności aromatyzacyjne.

Regulacja hormonalna funkcji różnych populacji komórek lutealnych

Pierwsze doniesienia o różnicach w regulacji steroidogenezy w KD i KM uzyskano w badaniach prowadzonych na ciałkach żółtych zwierząt domowych. Wykazano, że np. LH stymuluje produkcję progesteronu przez komórki małe, natomiast nie ma wpływu na sekrecję progesteronu przez komórki duże (Schwall i wspł. 1986), z wyjątkiem stymulacji wysokimi stężeniami LH (Koss i Hansel 1981).

Badania te potwierdzono wykryciem receptorów LH w komórkach małych i ich brakiem w komórkach dużych izolowanych z ciałek żółtych superwowulowanych owiec (Fitz i wspł. 1982). Późniejsze badania prowadzone na ciałkach żółtych powstałych w cyklu normalnie owulujących owiec wykazały istnienie receptorów LH zarówno w KM jak KD, bez wpływu jednak LH na sekrecję P_4 przez komórki małe (Harrison i wspł. 1987).

Badania prowadzone na innych gatunkach zwierząt wykazują jednak, że koncepcja wrażliwości KM i niewrażliwości KD na LH jest zbyt uproszczona.



Ryc. 1. Schemat przedstawia hipotezę udziału „dwóch komórek, dwóch gonadotropin” w syntezie estrogenów w ciałku żółtym

1) jeden typ komórek – komórki małe syntetyzują androgeny pod kontrolą LH, ale nie są zdolne do konwersji androgenów do estrogenów; 2) drugi typ komórek – komórki duże nie syntetyzują androgenów, ale pod kontrolą FSH aromatyzują androgeny do estrogenów (wg Brannian i współ. 1991)

Doświadczenia wykonywane na króliczych komórkach lutealnych, pochodzących z pseudociężarnych zwierząt (Hoyer i współ. 1986), potwierdzają tę koncepcję. Jednakże badania prowadzone na ciężarnych szczurach (Smith i współ. 1989) sugerują, że to raczej KD bardziej niż KM są wrażliwe na LH i cAMP, biorąc pod uwagę wzrost sekrecji progesteronu i estrogenów pod wpływem tych czynników.

Jeżeli chodzi o wrażliwość na LH/hCG subpopulacji komórek lutealnych naczelnych, Brannian i Stouffer (1991) wykazali, że LH/hCG i cAMP stymulują sekrecję progesteronu przez KD małą, podczas gdy KM są niewrażliwe na te hormony. Natomiast wg O'Hara i współ. (1987) komórki lutealne izolowane z ludzkich ciałek żółtych reagują podobnie jak izolowane z ciałek żółtych zwierząt domowych. Być może jest to wynik różnic międzygatunkowych, bądź różnic w technikach izolowania subpopulacji komórek lutealnych stosowanych w różnych laboratoriach.

Wpływ innych hormonów gonadotropowych na subpopulacje komórek lutealnych był mało badany. Gregoraszczuk (1990) donosi o różnicach w odpowiedzi 2 typów komórek lutealnych świnia na prolaktynę, która jest ważnym czynnikiem luteotropowym u wielu gatunków. O'Hara i współ. (1987) wykazali, że FSH wpływa na aktywność aromatazy w KD izolowanych z ludzkich ciałek żółtych.

Potwierdzałyby to hipotezę o zaangażowaniu dwóch typów komórek i dwóch gonadotropin w produkcji estrogenów przez komórki osłonki wewnętrznej i warstwy ziarnistej w pęcherzyku i kontynuację tego procesu w ciałku żółtym (ryc. 1). Wpływ innych hormonów (np. czynnika wzrostu) na subpopulację komórek lutealnych też powinien być brany pod uwagę.

Regulacja lokalna funkcji subpopulacji komórek lutealnych

Prostaglandynom (PG) pochodzenia macicznego i lutealnego od dawna przypisywano ważną rolę w kontroli funkcji i długości okresu aktywności hormonalnej ciałka żółtego (*life span*). Schwall i współ. (1986) donoszą o wpływie PG na komórki duże izolowane z owczych

ciałek żółtych. Wysokospecyficzne miejsca wiązania dla PGE₂ i PGF_{2α} wykryto w KD owcy (Fitz i współ. 1982) i świni (Gadsby i współ. 1990). Zgodnie z ich obserwacjami PGE₂ stymuluje produkcję progesteronu przez komórki duże na drodze mechanizmu niezależnego od cAMP. Wiltbank i współ. (1990) wykazali, że PGF_{2α} redukuje produkcję progesteronu przez KD, jeżeli jest podana łącznie z lipoproteinami wysokiej gęstości (HDL). Autorzy ci sugerują, że PGF_{2α} działa przez zahamowanie wykorzystania lipoprotein dla steroidogenezy przez aktywację niezależnej od cAMP kinazy białkowej C.

Wiadomo, że komórki lutealne wykorzystują estry cholesterolu związane z lipoproteinami jako główny substrat do syntezy progesteronu (ryc. 2). Dodanie pregnenolonu do hodowli komórek lutealnych powoduje wzrost sekrecji P₄ przez obydwa typy komórek, co wskazuje na to, że obydwa typy komórek mają zdolność do przemiany pregnenolonu w progesteron. Równocześnie jednak tylko KD reaguje na podanie cholesterolu wzrostem sekrecji progesteronu. Przypuszczalnie cholesterol jest magazynowany w KM przed konwersją do P₄. Jest to bardzo prawdopodobne, biorąc pod uwagę dużą ilość lipidów w KM oraz natychmiastową reakcję na podanie LH przejawiającą się wzrostem sekrecji progesteronu. Rola LH polegałaby zatem na mobilizacji zmagazynowanego cholesterolu w KM (Armstrong i Dorrington 1977). Komórki duże syntetyzują także prostacyklinę (PGI-2), która działa jako dodatkowy czynnik luteotropowy. Potrzeba jednak więcej badań, by zrozumieć działanie PG i innych metabolitów kwasu arachidonowego na subpopulacje komórek lutealnych.

Inną grupę potencjalnych regulatorów ciała żółtego stanowią steroidy produkowane przez ciało żółte. Estrogeny są znanym czynnikiem luteotropowym u niektórych gatunków, takich jak królik i szczur (Keyes i Nalbandov 1967, Gibori i Keyes 1978, Bender i współ. 1978, Lee i współ. 1971, Rothchild 1981). U innych gatunków przypisuje się im rolę luteolityczną. Nadal nie wiadomo, czy endogenne estrogeny wykazują luteolityczne działanie na ciało żółte świni (Gregoraszcuk 1991) i człowieka (Stouffer 1988, 1990).

W 1981 roku Rothchild zaproponował progesteron jako uniwersalną luteotropinę ssaków. Które jednak komórki byłyby docelowymi dla działania steroidów, nie jest w pełni wyjaśnione. Glass i współ.

(1984) zidentyfikowali miejsca wiązania estrogenów w obydwu typach komórek lutealnych owcy, stwierdzając większą ich ilość w komórkach dużych niż małych. Ursely i Leymarie (1979) wykazali, że estradiol hamuje stymulowaną wcześniej przez LH produkcję progesteronu w KM i KD świni. Brak jednak danych o istnieniu receptorów hormonów steroidowych w subpopulacjach komórek lutealnych u naczelnych.

Także inne substancje produkowane przez ciało żółte mogą działać auto- lub parakrynowo na jeden lub więcej typów komórek, regulując funkcję lutealną. Należy wymienić tu hormony białkowe, takie jak inhibina, relaksyna, neurohormony jak oksytocyna, czy czynniki wzrostu jak insulinowy czynnik wzrostu, epidermalny czynnik wzrostu itp. Istnieją doniesienia McArdle i Holtorf (1989), Erickson i współ. (1989), Richardson i współ. (1989) podkreślające ważność czynników wzrostu w tworzeniu i funkcjonowaniu ciała żółtego. Odpowiedź na pytanie, czy poszczególne komórki lutealne lub nielutealne komórki tworzące ciało żółte są miejscem syntezy czynników wzrostu, neuropeptydów lub innych substancji działających lokalnie, zależy od intensywnych badań w tej dziedzinie.

Populacje komórek nielutealnych

Oprócz populacji komórek lutealnych, które są zdolne do produkcji hormonów steroidowych i białkowych, ciało żółte zawiera kilka typów komórek nielutealnych. Należą do nich komórki endotelialne i pericyty, tkanki łącznej: fibroblasty i fibrocyty oraz komórki układu immunologicznego jak makrofagi i limfocyty.

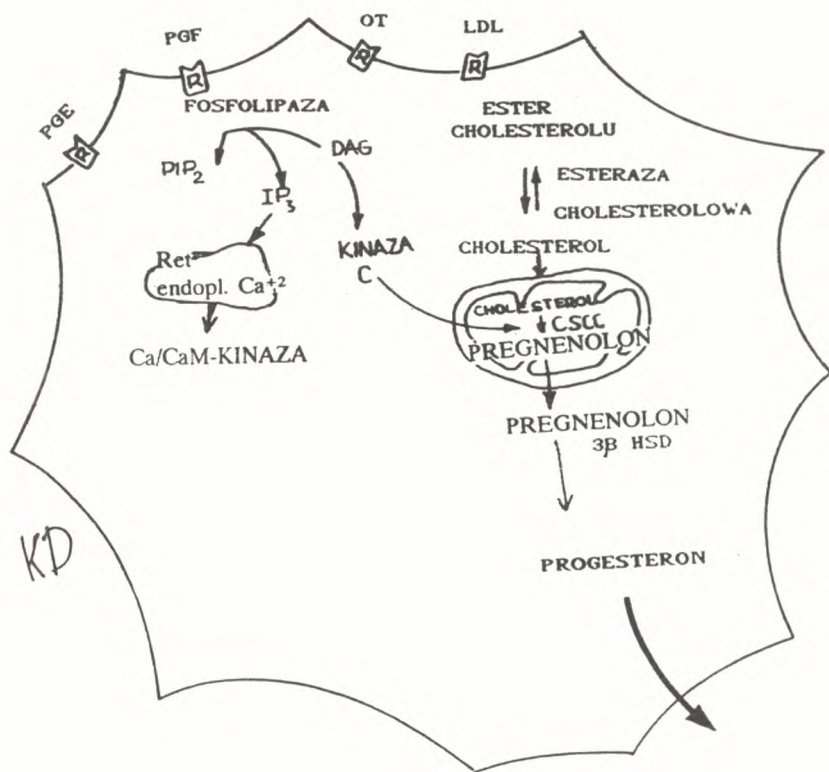
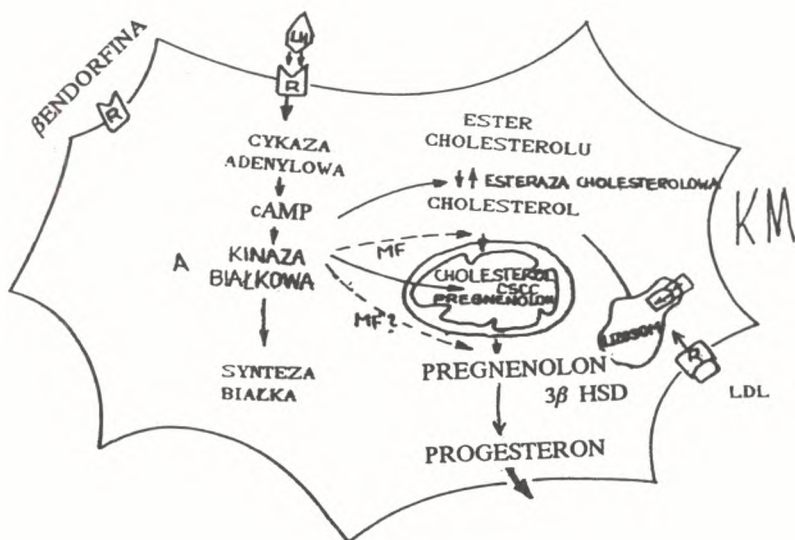
W związku z silnym unaczynieniem tkanki lutealnej ciało żółte zawiera więcej komórek endotelialnych niż jakichkolwiek innych typów komórek, włączając w to komórki lutealne. Farin i współ. (1986), O'Shea i współ. (1989) przypisują im, oprócz roli w utrzymaniu przepływu krwi i z nią różnych czynników do tkanki lutealnej, także rolę w wydzielaniu biologicznie czynnych substancji. W odpowiedzi na zewnętrzną stymulację komórki endotelialne produkują i wydzielają czynniki wzrostu (np. TGF β), eikosanoidy (np. prostacykliny), endoteliny (Angyard 1990).

Wprawdzie nie wykazano dotąd parakrynowej interakcji między komórkami endotelialnymi i lutealnymi, to jednak wiadomo, że endoteliny stymulują steroidogenezę w komórkach nadnerczy (Rosolowsky, Campbell 1990). Ciało żółte zawiera bardzo duże ilości makrofagów (Bagavandos i wspł. 1990) i limfocytów (Murdoch 1987), szczególnie w okresie formowania się i regresji. Murdoch (1987) wykazał, że proces luteolizy włącza odpowiedzi immunologiczne. Khoury i Marshall (1990) spekulują, że ekspresja antygenów leukocytarnych jest sygnałem rozpoczęcia luteolizy.

Dynamika populacji komórkowych w ciałku żółtym

Większość badań nad populacją komórek lutealnych była prowadzona na dojrzałym ciałku żółtym środkowej fazy lutealnej. Badania morfometryczne na rozdzielonych komórkach wykazują, że ilość, wielkość, funkcja i regulacja hormonalna funkcji poszczególnych typów komórek zmienia się w czasie aktywności hormonalnej ciała żółtego. Farin i wspł. (1986) obserwowali, że ilość komórek małych w owczym ciałku żółtym wzrasta między 4 a 8 dniem cyklu. Odwrotnie, ilość komórek dużych spada między dniem 8 a 16, co w konsekwencji prowadzi do zmiany stosunku KM:KD w miarę postępowania fazy lutealnej na korzyść komórek dużych. To, że KM rosną i przekształcają się w KD potwierdziły późniejsze badania Farina i wspł. (1988), którzy nastrzykując owce hormonem luteinizującym obserwowali zwiększenie zarówno wielkości, jak i ilości KD w ciałku żółtym. Indukując natomiast luteolizę poprzez podanie $\text{PGF}_{2\alpha}$, obserwowali spadek ilości KM i endotelialnych.

W związku ze zmianą proporcji komórek w trakcie cyklu, spada ich reaktywność na LH, natomiast wzrasta wrażliwość na $\text{PGF}_{2\alpha}$. Zmienia się kontrola steroidogeny regulowanej przez kinazę A zależną od cAMP na regulowaną przez kinazę C zależną od przekaźników powstałych na drodze hydrolizy fosfolipidów w błonach



Ryc. 3. Schemat przedstawia różne mechanizmy kontroli sekrecji progesteronu w komórkach dużych i komórkach małych

komórkowych. Są nimi diacyloglicerol stymulujący kinazę C oraz trójfosforan inozytolu odpowiedzialny za mobilizację wewnątrzkomórkowego wapnia. To właśnie KD, których ilość zwiększa się w uwsteczniającym się ciałku żółtym posiadają wyskoswoiste receptory $\text{PGF}_{2\alpha}$ i one są odpowiedzialne za luteolityczny wpływ tej prostaglandyny na ciałko żółte (ryc. 3).

Sugeruje się, że również wapń (Ca^{++} może być włączony w proces luteolizy. Podanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ zwiększa bowiem przejściowo zawartość Ca^{++} w komórkach dużych, natomiast pozostaje bez wpływu na zawartość Ca^{++} w komórkach małych (Pepperell i współ. 1989, Alila i współ. 1989). Bezpośredni wpływ prostaglandyny na KD wiąże się prawdopodobnie z szybkością wypływu Ca^{++} z komórki i ze zmianą jego ilości i ten mechanizm może być włączony w przekazywaniu sygnału dla rozpoczęcia regresji ciałka żółtego. Bardzo ważnym odkryciem było wykazanie, że $\text{PGF}_{2\alpha}$ powoduje wzrost poziomu jonów Ca^{++} tylko w komórkach dużych. Jest to zależne od dawki, czasu działania i jest swoiste komórkowo. LH natomiast nie wpływa na poziom jonów Ca^{++} w żadnym typie komórek. Wyniki te wskazują, że w tych obu typach komórek istnieje różny, zależny od Ca^{++} mechanizm.

Interakcja między komórkami dużymi i komórkami małymi

Biorąc pod uwagę różnorodność typów komórek w ciałku żółtym interesującą jest interakcja pomiędzy poszczególnymi populacjami komórek i jej znaczenie w rozwoju, funkcji i długości okresu aktywności hormonalnej ciałka żółtego.

W ciałku żółtym interakcja może zachodzić: 1) pomiędzy dużymi i małymi komórkami lutealnymi, 2) komórkami lutealnymi i komórkami nielutealnymi, 3) różnymi typami komórek nielutealnych.

Interakcja pomiędzy komórkami może odbywać się przez bezpośredni kontakt tych komórek i połączenia typu szczelinowego (*gap junctions*), lub poprzez sekrecję prekursorów steroidogenezy, a także czynniki parakrynowo/autokrynowe.

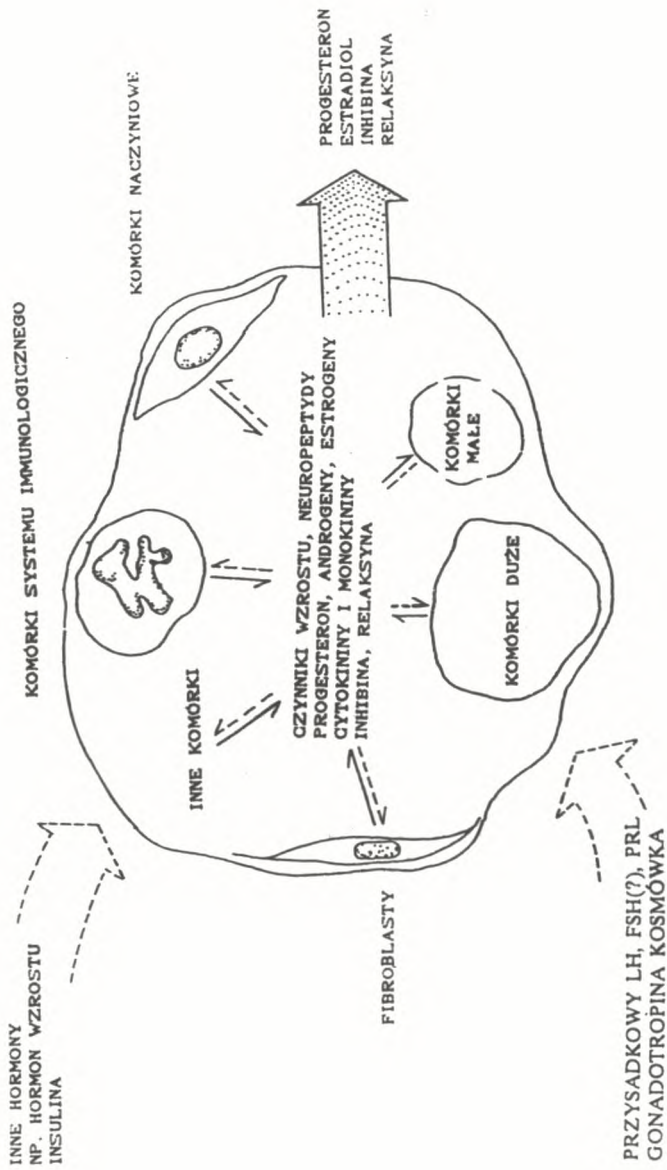
Badania nad stymulacyjną i hamującą interakcją między komórkami małymi i dużymi prowadzono głównie na zwierzętach domowych (Fitz i współ. 1982, Lemon i Mauleon 1982). Autorzy ci stwierdzili, że produkcja progesteronu w kokulturach obydwu typów komórek jest wyższa niż suma progesteronu wydzielanego przez poszczególne typy komórek inkubowane oddzielnie. Rodger i współ. (1985) sugerują, że luteolityczne działanie $\text{PGF}_{2\alpha}$ u owiec wymaga interakcji komórek dużych i małych. Ponieważ jednak to właśnie komórki duże posiadają receptory $\text{PGF}_{2\alpha}$, wynika z tego, że to one mogą produkować jakieś substancje, które działają na KM, znosząc ich wrażliwość na LH i prowadząc do zaniku komórek małych. Do tej pory jednak nie zidentyfikowano takiej substancji. Brak także badań nad interakcją między komórkami lutealnymi i nielutealnymi lub różnymi typami komórek nielutealnych. Być może, podobnie jak w jądrze (Skinner 1991), cząsteczki pozakomórkowego matrix wydzielane przez fibroblasty i komórki endotelialne wpływają na rozwój i funkcję poszczególnych typów komórek.

Podsumowanie

Aktualne badania dotyczące regulacji steroidogenezy w ciałku żółtym wskazują, że interakcja subpopulacji komórek lutealnych różniących się aktywnością endokrynną oraz istnienie innych nielutealnych typów komórek jest warunkiem prawidłowej funkcji ciałka żółtego (ryc. 4).

Oprócz klasycznych hormonów, różne typy komórek produkują substancje, które mogą działać lokalnie kontrolując rozwój, funkcję i *life span* ciałka żółtego, a tym samym regularność cyklu płciowego.

Równowaga czynników stymulujących i hamujących może decydować o długości fazy lutealnej cyklu, a także możliwości przekształcenia go w ciałko żółte ciążowe. Istnieje prawdopodobieństwo, że często spotykana dysfunkcja fazy lutealnej jest związana z defektem jednego z typów komórek tworzących ciałko żółte. Zwrócenie uwagi na komórkowy i molekularny aspekt funkcji lutealnej jest konieczne dla diagnostyki i leczenia zaburzeń funkcji ciałka żółtego cyklu i ciąży.



Ryc. 4. Schemat obrazuje udział różnych typów komórek tworzących ciało żółte i syntetyzowanych przez nie substancji działających jako autokrynowe i parakrynowe regulatory funkcji ciała żółtego lub jako klasyczne hormony. Zaznaczono także hormony przysadki, łożyska i innych gruczołów dokrewnych regulujących funkcję i *life span* ciała żółtego (wg Brannian i Stouffer 1991)

Pragnę wyrazić podziękowanie prof. S. Stokłosowej za cenne uwagi krytyczne.

W artykule wykorzystano najnowszą literaturę w postaci czasopism i książek zakupionych dzięki: World Health Organization SMA Grant, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, 2) grantowi Komitetu Badań Naukowych – Z-12/91, Warszawa.

Literatura

- Alila H.W., Hansel W., 1984, *Origin of different cell types in the bovine corpus luteum as characterized by specific monoclonal antibodies*. Biol. Reprod. 31, 1015–1025
- Alila H.W., Corradino R.A., Hansel W., 1989, *Differential effects of luteinizing hormone on intracellular free Ca^{++} in small and large bovine luteal cells*. Endocrinology. 124, 2314–2320
- Anggard E.E., 1990, *The endothelium – the body's largest endocrine gland?* J. Endocrinol. 127, 371–375
- Armstrong D.T., Dorrington J.D., 1976, *Androgens augment FSH – induced progesterone secretion by cultured rat granulosa cells*. Endocrinology 99, 1411–1425
- Bagavandoss P., Wiggina R.C., Kunkel S.L., Remick D.C., Keyes P.L., 1990, *Tumor necrosis factor production and accumulation of inflammatory cells in the corpus luteum of pseudopregnancy and pregnancy in rabbits*. Biol. Reprod. 42, 367–376
- Bender E.M., Miller J.B., Possley R.M., Keyes P.L., 1978, *Steroidogenic effect of 17β estradiol in the rabbit: Stimulation of progesterone, synthesis in prematurely regressing corpora lutea*. Endocrinology 103, 1937–1942
- Brannian J.D., Stouffer R.L., 1991, *Progesterone production by monkey luteal cell subpopulation at different stages of the menstrual cycle Changes in agonist responsiveness*. Biol. Reprod. 44, 141–149
- Corner G.W., 1919, *The origin of the corpus luteum of the sow from both granulosa and theca interna*. Am. J. Anat. 26, 117–183
- Erickson G.F., Garzo V.C., Magoffin D.A., 1989, *Insulin-like growth factor-I regulates aromatase activity in human granulosa nad granulosa luteal cells*. J. Clin Endocr. Metab. 69, 716–724
- Farin C.E., Moeller C.L., Sawyer H.R., Gamboni F., Niswender G.D., 1986, *Morphometric analysis of cell types in the ovine corpus luteum through the estrus cycle*. Biol. Reprod. 35, 1299–1308
- Farin C.E., Moeller C.L., Mayan H., Gamboni F., Sawyer H.R., Niswender G.D., 1988, *Effect of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin on cell populations in the ovine corpus luteum*. Biol Reprod. 38, 413–421

- Fehr S., Ivell R., Koll R., Schams D., Fields M., Richter D., 1987, *Expression of the oxytocin gene in the large cells of the bovine corpus luteum*. FEBS Lett 210, 45–50
- Fields P.A., Dubois W., Shalash M.R., Fields M.J., 1985, *Luteal neurophysin in the nonpregnant cow and ewe: Immunocytochemical localization in membrane-bounded secretory granules of the large luteal cells*. Cell and Tissue Res. 109, 125–132
- Fitz T.A., Mayan M.H., Sawyer H.R., Niswender G.D., 1982, *Characterization of two steroidogenic cell types in the ovine corpus luteum*. Biol. Reprod. 27, 703–711
- Gadsby J.E., Balapure A.K., Britt J.H., Fitz t.a., 1990, *Prostaglandin F_{2α} receptors on enzyme-dissociated pig luteal cells throughout the estrus cycle*. Endocrinology 126, 787–795
- Gibori G., Keyes P.L., 1978, *Role of intraluteal estrogens in the regulation of the corpus luteum during pregnancy*. Endocrinol. 102, 1176–1182
- Glass J.D., Fitz T.A., Niswender G.D., 1984, *Cytosolic receptors for estradiol in the corpus luteum of the ewe Variation throughout the estrus cycle and distribution between large and small steroidogenic cell types*. Biol. Reprod. 31, 967–974
- Gregoraszcuk E., Wojtusiak A., 1982, *Histochemical evaluation of $\Delta^5,3\beta$ -HSD activity in 2 types of porcine corpora lutea and granulosa cells in culture*. Acta Histochem. 70, 22–53
- Gregoraszcuk E., 1984, *Luteotropic action of estradiol 17 β and gonadotropic hormone on rat ovarian cells in culture*. Endocr. Exper. 18, 43–52
- Gregoraszcuk E., 1990, *Different response of porcine large and small luteal cells to PRL in terms of progesterone and estradiol secretion in vitro*. Exp. Clin. Endocrinol 96, 234–237
- Harrison L.M., Kenny N., Niswender G.D., 1987, *Progesterone production, LH receptors, and oxytocin secretion by ovine luteal cells types on day 6, 10 and 15 of the oestrus cycle and day 25 of pregnancy*. J. Reprod. Fert. 79, 539–548
- Hill-Petito S.A., Shiigi S.M., Stouffer R.L., 1989, *Isolation and characterization of cell subpopulations from the monkey corpus luteum of the menstrual cycle*. Biol. Reprod. 40, 1075–1985
- Hoyer P.B., Niswender G.D., 1985, *The regulation of steroidogenesis is different in two types of ovine luteal cells*. Can J. Physiol Pharmacol. 63, 240–248
- Keyes P.L., Nalbandov A.V., 1968, *A mechanism for LH-induced regression of corpora lutea in rabbits*. J. Reprod. Fert. 17, 183–192
- Khoury E.L., Marshall L.A., 1990, *Luteinization of human granulosa cells in vivo is associated with expression of MHC class II antigens*. Cell Tissue Res. 262, 217–224
- Koos R.D., Hansel W., 1981, *The large and small cells of the bovine corpus luteum ultrastructural and functional differences*. In Schwartz N.B. Hunzicker-Dunn M: *Dynamics of Ovarian Function*. New Yrok: Raven Press, 197–203.
- Lee C., Keyes P.L., Jacobson H.I., 1971, *Estrogen receptor in the rabbit corpus luteum*. Science 173, 1032–1041

- Lemon M., Loir M., 1977, *Steroid release in vitro by two luteal cell types in the corpus luteum of the pregnant sow*. J. Endocr. 72, 351–362
- Mirecka J., 1973, *Histochemical differentiation between origin in the porcine Graafian follicles and corpora lutea*. Folia Histochem. Cytotech. 11, 221–231
- McArdle C.A., Holtorf A.P., 1989, *Oxytocin and progesterone release from bovine corpus luteum cells in culture: Effects of insulin-like growth factor I, insulin, and prostaglandins*. Endocrinol. 124, 1278–1286
- Murdoch W.J., 1987, *Treatment of sheep with prostaglandin F_{2α} enhances production of a luteal chemoattractant for eosinophils*. Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. 15, 52–56
- Nelson S., Khan I., 1987, *Estradiol biosynthesis in the corpus luteum of the pregnant rat involves two different luteal cell population*. Endocrinol. 120 (suppl.), 216 abstr.
- Ohara A., Mori T., Taii S., Ban C., Narimono K., 1987, *Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle*. J. Clin. Endocr. Metab. 65, 1192–1200
- O'Shea J.D., Rodger R.J., Wright P.J., 1985, *Cellular composition of the sheep corpus luteum in the mid and late luteal phase of the estrus cycle*. J. Reprod. Fert. 76, 685–712
- O'Shea J.D., Rodger R.J., D'Ochio M.J., 1989, *Cellular composition of the cyclic corpus luteum fo the cow*. J. Reprod. Fert. 85, 483–487
- Pepperell J.R., Preston S.L., Behrman H.R., 1989, *The antigonadotropin action of prostaglandin F_{2α} is not mediated by elevated calcium levels in rat luteal cells*. Endocrinology, 124, 2314–2320
- Richardson M.C., Gadd S.C., Masson G.M., 1989, *Augmentation by epidermal growth factor of basal and stimulated progesterone production by human luteinized granulosa cells*. J. Endocrinol. 121, 397–402
- Rodgers R.J., O'Shea J.D., Findlay J.K., 1985, *Do small and large luteal cells of the sheep interact in the production of progesterone?* J. Reprod. Fertil. 75, 85–94
- Rosolowsky L.J., Campbell W.B., 1990, *Endothelin enhances adrenocorticotropin-stimulated aldosterone release from cultured bovine adrenal cells*. Endocrinol. 126, 1860–1866
- Rothchild J., 1981, *The regulation of the mammalian corpus luteum*. Recent. Horm. Res. 37, 183–298
- Schwalln R.H., Saweyr H.R., Niswender G.D., 1986, *Differential regulation by LH and prostaglandins of steroidogenesis in small and large luteal cells of the ewe*. J. Reprod. Fertil. 76, 821–829
- Skinner M.K., 1991, *Cell-cell interteractions in the testis*. Endocr. Rev. 12, 45–77
- Smith C.J., Green T.B., Banks T.W., Sridaran R., 1989, *The response of large and small luteal cells from the pregnant rat to substrates and secretagogues*. Biol. Reprod. 41, 1123–1132
- Stouffer R.L., 1990, *Perspectives of the corpus luteum of the menstrual cycle and early pregnancy*. Semin. Reprod. Endocrinol. 6, 103–113

- Taylor M.J., Clark C.L., Frawley L.S., 1987, *Evidence for the existence of a luteal cell type that is steroidogenic and release relaxin*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 185, 469–473
- Taylor M.J., Clark C.L., 1990, *Effect of antimicrotubule agents on secretion of relaxin by large luteal cells derived from pregnant swine*. Endocrinol. 126, 1790–1795
- Ursely J., Leymarie P., 1979, *Varying response to luteinizing hormone of two luteal cell types isolated from bovine corpus luteum*. J. Endocrinol. 83, 303–310
- Wiltbank M.C., Diskin M.G., Flores J.A., Niswender G.D., 1990, *Regulation of the corpus luteum by protein kinase C. II. Inhibition of lipoprotein – stimulated steroidogenesis by prostaglandin F_{2α}*. Biol. Reprod. 42, 239–245

Ewa L. Gregoraszczyk

Cellular Composition of the Corpus Luteum

Summary

Current research suggests that corpus luteum consists of subpopulations of luteal cells that differ in endocrine activity, plus other cell types that likely influence luteal cell function. In addition to classical hormones, various cell types produce a number of substances that may act locally to control the development, function and lifespan of the corpus luteum. However, many issues remain unresolved. Multiple approaches examining cell types within intact luteal tissue, as well as in preparations of dispersed, highly purified subpopulations, are needed to discern cellular origins, population dynamics and cell-to-cell interactions. Such information is vital to understanding the processes underlying the formation and regression of the corpus luteum in the normal cycle or its further differentiation and delayed demise in early pregnancy.