

## İNEKLERDE GEBELİĞİN MATERNAL KABULÜ SÜRECİNDE ANTI-LUTEOLİZİSİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Aydın Güzeoğlu 1@

### Molecular Mechanism of Anti-Luteolysis during the Maternal Recognition of Pregnancy in Cows

**Özet :** İneklere korpus luteum'dan (CL) progesteron salgılanmasının devamlılığı gebeliğin oluşmasında zorunludur. İneklere luteolitik prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) salınımı, gebeliğin erken döneminde CL regresyonuna ve progesteron salınımının kesilmesine sebep olur. Uterus içerisinde sağlıklı bir embriyo olması halinde gebeliğin oluşması ve devamlılığı için ilk olarak embriyo ve uterus ile CL arasında bir takım kompleks mekanizmaların devreye girmesi gerekmektedir. Bu kompleks mekanizma embriyonun trofoblast hücrelerinden salgılanan proteinler vasıtası ile başlatılır. Bu spesifik trofoblast proteinlerinden birisinin interferon proteinleri ile homolog olduğu tespit edilmiş ve daha sonra Interferon-tau ( $IFN-\tau$ ) olarak tanımlanmıştır. İneklere  $IFN-\tau$ 'unun fonksiyonlarından bir tanesi ve en önemli endometriumdan  $PGF_{2\alpha}$ 'nın pulsatif salınımını durdurarak CL regresyonunu engellemektir.  $IFN-\tau$ 'unun  $PGF_{2\alpha}$  salınımını durdurduğu in vitro olarak inek endometrium hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Son yıllarda,  $IFN-\tau$ 'unun moleküler düzeyde luteolitik  $PGF_{2\alpha}$ 'nın salınımını nasıl durduğu yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar;  $IFN-\tau$  tarafından başlatılan çeşitli düzenleyici mekanizmaların varlığını ortaya koymuştur. Günümüzdeki bilgilere göre,  $IFN-\tau$ 'nın endometriumda epitel hücrelerinde doğrudan  $PGF_{2\alpha}$  salınımını düzenleyen östrojen reseptörü alfa ( $ER\alpha$ ) ve oksitosin reseptörü (OTR) ekspresyonunu azalttığı yönündedir.  $IFN-\tau$ 'nın endometrial epitel hücrelerinde prostaglandin H sentaz-2 ( $PGHS-2$ ) geni üzerine etkisi de alternatif bir mekanizma olarak tartışılmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Interferon-tau, anti-luteolizis, inek

**Summary :** Maintenance of secretion of progesterone from the ovarian corpus luteum (CL) is essential for establishment of pregnancy in cows. The luteolytic prostaglandin (PG) is  $PGF_{2\alpha}$  in cows causing regression of the corpus luteum and cessation of progesterone production. Pregnancy is established and maintained through a complex interaction between the conceptus and the maternal environment including the uterus and corpus luteum. This complex interaction was found to be driven by trophoblastic proteins. A specific trophoblastic protein was determined to have homology with interferons and later identified as interferon-tau ( $IFN-\tau$ ). One function of  $IFN-\tau$  is to extend the lifespan of corpus luteum and to reduce the pulsatile release of  $PGF_{2\alpha}$  from the endometrium in cows. A clear inhibition of secretion of  $PGF_{2\alpha}$  by  $IFN-\tau$  in vitro from bovine endometrial cells has been shown by a number of studies.

However, the cellular mechanisms as to how  $PGF_{2\alpha}$  secretion is inhibited by trophoblastic  $IFN-\tau$  have been under extensive investigation. Studies over the years have suggested various regulatory mechanisms as to how  $IFN-\tau$  exerts its effect to reduce  $PGF_{2\alpha}$  secretion to maintain the corpus luteum. Current explanations are that  $IFN-\tau$  acts on the endometrium to reduce expression of estrogen receptor alpha ( $ER\alpha$ ) and oxytocin receptor (OTR) that are involved directly in stimulating pulsatile  $PGF_{2\alpha}$  secretion from uterine epithelial cells. Alternatively,  $IFN-\tau$  acts on uterine epithelial cells to cause transcriptional inactivation of the PG H Synthase-2 ( $PGHS-2$ ) gene.

**Keywords:** Interferon-tau, anti-luteolysis, cow

### Giriş

İneklere gebeliğin maternal kabulünün ilk safhası, embriyo tarafından luteolitik mekanizmanın en-

gellenmesidir. Bu derleme ile ineklerde gebeliğin maternal kabulünün sürecinde anti-luteolizis'in moleküler mekanizmasına genel bir bakış sunulmaktadır.



### Uterusta Prostaglandin Biyosentezinin Moleküler Mekanizması

Oksitosin'in endometrium'dan  $PGF_{2\alpha}$  salınımını uyardığı in vivo (Lafrance ve Goff, 1990; Mann ve Lamming, 1995; Silvia ve Taylor, 1989) ve in vitro (Asselin ve ark., 1997; Danet Desnoyers ve ark., 1994) çalışmalarıyla belirlenmiştir.

Oksitosin, endometrial epitel hücre zarı üzerindeki reseptörüne bağlanarak buradaki G-proteinleri aktive eder ve buna bağlı olarak Fosfolipaz C (PLC) enzimi aktif hale gelir. Aktif hale gelen PLC hücre zarında bulunan fosfohidrotilinositol'u (PIP2) ayrıştırarak, inositol triphosphate (IP3) ve diacylglycerol (DAG) olmak üzere iki metabolit açığa çıkarır. Bu metabolitlerden IP3 endoplazmik retikulum üzerindeki IP3 reseptörüne bağlanarak kalsiyum salınımına yol açar. Diğer metabolit DAG ise kalsiyum ile birlikte protein kinaz C (PKC)'yi aktif hale getirir (Niswender ve ark., 2000). Serine ve threonine kinaz özelliği olan PKC, substratı olan moleküllerin serine veya threonine amino asitleri üzerinden fosforilasyonuna neden olur. Daha sonra hücre içi sinyal iletim sistemi ile, mitogen-activated protein kinaz (MAPK) sistemini uyarır. Bu sistemin prostaglandin H-sentaz2 (PGHS2) transkripsiyonuna (Pru ve ark., 2001) ve Fosfolipaz A2 (PLA<sub>2</sub>) fosforilasyonuna (Lin ve ark., 1993) sebep olduğu bilinmektedir.

PLA<sub>2</sub> sitoplazmada bulunan, aktivitesi kalsiyuma bağlı olan bir enzimdir. Kalsiyum tarafından uyarılan IP3, PLA<sub>2</sub>'nin aktivitesini artırır. Daha sonra PLA<sub>2</sub> sitoplazmadan hücre zarına geçer ve hücre zarı fosfolipidlerinden araşidonik asit'i (AA) serbest hale getirir. Serbest formdaki AA ise PGHS-2 enzimi tarafından önce PGH<sub>2</sub> ve sonra PGE<sub>2</sub>,  $PGF_{2\alpha}$ , PGD<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> gibi eicosanoidlere dönüştürülür (Clark ve ark., 1991).

### Lutealizis ve Prostaglandin Etkisi

$PGF_{2\alpha}$ 'nın endometrium epitel hücrelerinden pulsatif olarak salgılanarak luteolizise neden olduğu bilinmektedir (Kindahl ve ark., 1976; Peterson ve ark., 1975). Lutealizis uterus, hipotalamus, hipofiz, ve ovaryumlar arasında etkileşimlerin olduğu kompleks bir mekanizmadır. Lutealizis, öncelikle progesteron üretiminin durması ile başlayan fonksiyonel lutealizis ve bunu takiben korpus luteum'un (CL) regresyonu ile olan yapısal lutealizis olmak üzere iki kısımda karakterize edilmektedir (McCracken ve ark., 1999). McCracken ve ark. (1999) ineklerde, CL'un bulunduğu taraftaki kornu uterinin operasyon ile uzaklaştırıldığında, CL ömrü ve dolayısıyla östrus sik-

lus süresinin uzaması nedeniyle  $PGF_{2\alpha}$ 'nın CL üzerindeki etkisinin tek taraflı olduğunu belirtmektedirler.

Oksitosin pozitif feedback ile uterustan  $PGF_{2\alpha}$  salınımına neden olmaktadır. Ancak erken luteal dönemde progesteron, östradiol'ün endometrium üzerinde oksitosin reseptör ekspresyonunu uyarıcı etkisini baskılayarak dolaylı olarak oksitosin etkisini engeller. "Progesteron priming" olarak adlandırılan bu dönemde hücre zarında yağ asitlerinin birikimini artır ve prostaglandin sentez aktivitesi yükselerek  $PGF_{2\alpha}$  salınımına zemin hazırlanır (McCracken ve ark., 1999).

Progesteron, östrus siklusunun yaklaşık olarak 12. gününden itibaren endometriumdaki kendi reseptörlerini baskılayarak duyarsız hale getirir. Bunu takiben, ovaryumda gelişmekte olan folikülden kaynaklanan östradiol endometriumda önce ER $\alpha$  ve sonra da OTR konsantrasyonunun artmasına neden olur. Ayrıca, östradiol tarafından hipotalamus'taki oksitosin salınım merkezi uyarılarak neurohipofiz'den sık aralıklarla oksitosin salınımı başlatılır. Oksitosin'in bu şekilde salınımı neticesinde; 1) endometriumdan düşük miktarlarda  $PGF_{2\alpha}$  salınır, 2)  $PGF_{2\alpha}$  CL üzerindeki duyarlılığı yüksek  $PGF_{2\alpha}$  reseptörlerini uyarır ve CL'dan oksitosin salınımına neden olur, 3) luteal oksitosin endometrium'dan yüksek miktarda  $PGF_{2\alpha}$  salınımını uyarır ve 4) CL'daki duyarlılığı düşük  $PGF_{2\alpha}$  reseptörleri uyarılarak progesteron salınımını durdurulur (McCracken ve ark., 1999).

$PGF_{2\alpha}$ 'nın luteolizise neden olan hücrel mekanizması konusunda çeşitli teoriler vardır. Genel görüş; leukotrienler veya endothelin-1 vasıtası ile CL'a giden kan akışında azalma ve steroidogenik acute regulatory (StAR) protein aktivitesinin engellenmesidir (McCracken ve ark., 1999; Niswender ve ark., 2000). Progesteron üretiminde en önemli noktanın, kolesterolü mitokondriye taşıyan StAR proteinini olduğu,  $PGF_{2\alpha}$ 'nın kolesterol taşınımını kısıtlayarak progesteron sentezini engellediği ve dolayısıyla luteolizise sebep olduğu ifade edilmektedir (Niswender ve ark., 2000).

### Interferon- $\tau$

IFN- $\tau$  inek ve koyunda gebeliğin 12 ile 24. günleri arasında embriyonun trofoblast hücreleri tarafından salgılanan ve gebeliğin anne tarafından kabulünü başlatan bir sitokin olduğu bilinmektedir (Roberts ve ark., 1997). IFN- $\tau$ , diğer Tip1 interferonlarda olduğu gibi, viral enfeksiyonları önler, hücre üremesini azaltır, fakat diğer Tip1 in-

terferonların aksine viral enfeksiyonlar IFN- $\tau$ 'unun salınımına neden olmaz ve ayrıca IFN- $\tau$  vücutta sınırlı sayıda yerden salgılanır (Roberts ve ark., 1992). Ruminatlarda IFN- $\tau$ , embriyonun blastosit safhasından uterus duvarına tutunduğu implantasyona kadar olan preimplantasyon süresince (Guillomot ve ark, 1990; Roberts ve ark., 1997) trofektoderm'in tek çekirdekli hücrelerinden salgılanır (Roberts 1996). Günümüzde bilinen 12 çeşit inek IFN- $\tau$  geni bulunmaktadır.

IFN- $\tau$  ve Gebeliğin Uterustan Prostaglandin Salınımı Üzerine Etkisi

IFN- $\tau$ 'nın PGF $_{2\alpha}$  sekresyonunu hangi hücreler mekanizmaları durdurduğu konusunda değişik teoriler vardır. Bunlar: 1) IFN- $\tau$  PGF $_{2\alpha}$  biyosentezinde rol alan moleküllerin ekspresyonunu baskılayacak şekilde gen ekspresyonunu düzenleyebilir. Örneğin IFN- $\tau$ , prostaglandin biyosentezinde önemli rolü olan PGHS-2'nin ekspresyonunu in vitro olarak inhibe etmektedir (Binelli ve ark., 2000; Thatcher ve ark., 2001), 2) IFN- $\tau$  luteolizis başlaması için gerekli olan endometrial ER $\alpha$  ve OTR'nü kodlayan genlerin transkripsiyonunu baskılamaktadır (Spencer ve Bazer, 2002; Güzelöğlü ve ark., 2004a).

In vivo olarak östrus siklusu ve erken gebelik süresince PGHS-2 ekspresyonu ve aktivitesinin nasıl düzenlediğini belirleyen fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Normalde PGHS-2 proteini, koyun ve inek endometriumunun yüzey epiteli ve onun altındaki stroma hücreleri (Boos, 1998; Güzelöğlü ve ark., 2004a) ile az miktarda yüzeysel glanduların epitel hücrelerinde bulunmaktadır (Charpigny ve ark., 1997; Kim ve ark., 2002). Siklik ineklerde PGHS-2, siklusun 1-12. günleri arasında düşük seviyede, 13-21. günleri arasında ise yüksek seviyelerde üretilmektedir (Arosh ve ark., 2002). PGHS-2 protein konsantrasyonu siklusun yaklaşık 16-18. günlerinde en yüksek seviyeye ulaşır (Arosh ve ark., 2002). Aynı şekilde, koyun endometriumunda da PGHS-2 protein miktarının en yüksek olduğu dönem siklusun 10-16. günleri arasındadır (Charpigny ve ark., 1997; Salamonsen ve Findlay, 1990). PGHS-2 proteini siklusun sonuna doğru siklik koyun ve inekte tamamen kaybolurken, ilginç bir şekilde gebe koyun ve inek endometriumunda yüksek oranda bulunmaya devam etmektedir. (Charpigny ve ark., 1997; Güzelöğlü ve ark., 2004a). Normalde, PGF $_{2\alpha}$  salınımının durdurulması ve CL ömrünün uzatılması için PGHS-2 ekspresyonunun azalması beklenirken, tam aksine gebe uteruslarda miktarının artması, maternal kabulün bu safhasının çok kompleks bir mekanizma ile yürütüldüğünü gös-

termektedir.

IFN- $\tau$ 'nın prostaglandin sentez mekanizması üzerine çok farklı etkileri olduğu in vitro çalışmalarda belirlenmiştir. Örneğin, IFN- $\tau$  endometriumun stroma hücrelerinde PGHS-2 ekspresyonunu, PGF $_{2\alpha}$  ve PGE $_2$  salınımını artırırken; epitel hücrelerinde tam tersi bir etki göstermiştir (Xiao ve ark., 1998). Ayrıca Asselin ve ark (1997) IFN- $\tau$ 'nın endometrium epitel hücrelerinden salgılanan prostaglandin türünü F $_{2\alpha}$ 'dan E $_2$ 'ye çevirdiğini ileri sürmektedirler. IFN- $\tau$ 'nın in vitro olarak farklı dozlarında farklı etkilere yol açmaktadır. Güzelöğlü ve ark. (2004b) inek endometrium epitel hücrelerinde düşük dozlarda uygulanan IFN- $\tau$ 'nın (<5 $\mu$ g/ml) PGF $_{2\alpha}$  salınımını ve PGHS-2 ekspresyonunu azalttığı halde IFN- $\tau$ 'nın (>5 $\mu$ g/ml) yüksek dozlarda uygulanmasının ne PGF $_{2\alpha}$  salınımını ne de PGHS-2 ekspresyonunu azaltmadığını bildirmektedirler.

Östrüs Siklusu ve Erken Gebelik Sürecinde Endometrium'da Steroid Hormon ve Oksitosin Reseptörleri

İneklerde ER $\alpha$  endometrium epiteli, stroma hücreleri ve glandulalarda tespit edilmiştir. ER $\alpha$  düzeyi östrüste artarak erken luteal dönemde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Siklusun 14-16. günlerinde gebe olmayan ineklerde endometrium epitel hücrelerinde ER $\alpha$  mRNA ve protein ekspresyonu artmaya başlamasına karşın, gebe ineklerde artış olmamakta ya da çok düşük düzeylerde olmaktadır (Kimmins ve MacLaren, 2001, Robinson ve ark., 2001).

Progesteron reseptör (PR) proteini ise siklus boyunca subepitel stroma ve superfisiyal glandulalarda tespit edilmiştir. Stromada PR protein ekspresyonu östrüste artmaya başlamakta ve siklusun ilk 6 gününde maksimum düzeye ulaşmaktadır (Kimmins ve MacLaren, 2001). PR'lerinin superfisiyal glandulalarda düzeyi de stromadaki düzeyle paralellik göstermektedir (Robinson ve ark., 2001).

Ovariectomi yapılmış olan ineklerde progesteron uygulaması sonrası PR ve ER $\alpha$  reseptörlerinin ekspresyonu, östradiol veya östradiol+progesteron uygulanan ineklerdeki seviyesi ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlenmiştir (Kimmins ve MacLaren, 2001). Genel olarak östradiol, ER $\alpha$  ve PR'nün ekspresyonlarını uyarırken, progesteron bu reseptörlerin ekspresyonunu baskılamaktadır.

İnek endometriumunda OTR varlığı erken di-östüs döneminde (6-8. gün) belirlenmemesine kar-



şın siklusun 15-17. günlerinde artmaya başlamaktadır (Fuchs ve ark., 1990; Mann ve Lamming, 1994; Robinson ve ark., 1999 ve 2001). Bu dönemdeki gelişmeler (15-17. gün) luteolizisin başlaması ile eş zamanlı olup, OTR artışı luteolizisin başlamasında kritik bir rol oynamaktadır (McCracken ve ark., 1999). OTR protein düzeyindeki artış, gözlemlenen ilk yüksek düzeyde episodik PGF<sub>2α</sub> salınımı ile birlikte görülmektedir (Mann ve Lamming, 1994). Bununla beraber östrüs siklusunun 17. günündeki, OTR konsantrasyonu siklusun 21. günündeki (östrüs günü) değerinin yaklaşık %10'u kadardır (Fuchs ve ark., 1990; Meyer ve ark., 1995). Gebe olmayan ineklere siklusun 16. gününde yapılan oksitosin enjeksiyonu PGF<sub>2α</sub> salınımını uyarılmaktadır (Lamming ve Mann, 1995). Bu sonuçlara göre luteolitik PGF<sub>2α</sub> salınımı için çok yüksek düzeyde OTR'ne ihtiyaç olmadığı görülmektedir.

Koyun ve ineklerde OTR artışının embriyo'dan salınan IFN- $\tau$  tarafından inhibe edildiği belirlenmiştir (Bazer, 1989; Farin ve ark., 1990). Gebeliğin 16. gününde OTR mRNA ve proteini endometriyumda bulunmamakla birlikte düşük miktarlarda luminal epitelde rastlanabilmektedir (Robinson ve ark. 2001). Robinson ve ark. (1999) ineklere yapılan oksitosin uygulaması sonrasında kandaki PGFM düzeyinin gebe olanlarda, olmayanlara göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Uterusun oksitosin uygulamasına verdiği cevap artan OTR ekspresyonu ile alakalıdır. Gebe ineklerde embriyonun varlığından dolayı; hem OTR ekspresyonu hem de oksitosin uygulamasına cevap olarak artan PGFM sekresyonu inhibe edilmektedir (Robinson ve ark., 1999).

Östradiol, sadece öncesinde progesteron uygulanmış endometrium epitel hücrelerinde OTR sayısını arttırmaktadır. Östradiol uygulamasının dozuna bağlı olarak, oksitosin epitel hücrelerinde PGF<sub>2α</sub> salınımını uyarmaktadır (Kombe ve ark., 2002). Hücrelere kültür ortamında 10, 17 veya 21 gün boyunca progesteron uygulandığında, oksitosin uyarımına bağlı PGF<sub>2α</sub> salınımında progesteron uygulama süresi ile orantılı olarak artmaktadır (Kombe ve ark. 2002). Bu sonuçlar, tam bir luteolizis oluşması için ovulasyonu takiben sağlıklı bir CL'un oluşması ve dolayısıyla siklus süresince kandaki progesteron seviyesinin normal düzeylerde olması gerektiğine işaret etmektedir. Prostaglandinlerin kaynağı olan arachidonik asid (AA) progesteron etkisi altında endometrium hücrelerinin membranlarında depolanmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bir CL ve buna bağlı olarak yetersiz progesteron düzeyi, luteolizis mekanizmasını negatif yönde etkilemekte ve sik-

lusun normal seyri bozulmaktadır.

**Endometriyumda Oksitosin ve Steroid Hormon Reseptörlerin Ekspresyonları Üzerine Gebeliğin ve IFN- $\tau$ 'nın Etkisi**

Güzelöğlü ve ark. (2004a) gebeliğin 17.gününde inek endometriyumunda ER $\alpha$  ve OTR düzeyinde gebe olmayanlara göre bir azalma tespit etmişlerdir. ER $\alpha$  endometrium epitel hücrelerinde hem RNA hem de protein seviyesinde azalmıştır. Aynı şekilde OTR ekspresyonu da gebeliğe bağlı olarak yine epitel hücrelerinde düşük düzeylerde tespit edilmiştir. Gebeliğe bağlı olarak oluşan bu etkinin öncelikle embriyo tarafından salgılanan IFN- $\tau$  ile olduğu düşünülmektedir.

Siklik koyunlarda rekombinant koyun IFN- $\tau$ 'sunun intrauterin infüzyonu sonucu luminal epitelde östrojenin uyardığı ER $\alpha$  ve OTR ekspresyonlarını durdurduğu belirtilmektedir (Spencer ve ark., 1996; Spencer ve Bazer, 1995). Spencer ve ark. (1996) bu mekanizmayı IFN- $\tau$ 'nın ya direkt olarak hem ER $\alpha$  hem de OTR gen ekspresyonlarını durdurarak ya da dolaylı olarak, östradiolun OTR uyarma etkisini önlemek için ER $\alpha$  gen ekspresyonunu inhibe edip OTR gen ekspresyonunu bloke ettiği şeklinde açıklamaktadırlar. Fleming ve ark. (2001) koyun luminal epitel hücrelerinde transkripsiyon tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmada, IFN- $\tau$ 'nın koyun ER $\alpha$  promoter transkripsiyon aktivitesini baskıladığını bildirmişlerdir. Bu çalışma; ER $\alpha$  geninin promoter sekansı üzerinde dört interferon düzenleyici faktör (IRF) ve elementi (IRFE) ile interferon uyarımına cevap elementi (ISRE) bulunduğunu göstermektedir. Koyun ER $\alpha$  promoteri üzerinde yapılan bu çalışmada; IFN- $\tau$ 'nın ÖR $\alpha$  geninin ekspresyonu üzerine inhibitör etkisinin IRFE üzerinden olabileceği gösterilmiştir. Yine aynı şekilde; IRF-2'nin aşırı ekspresyonu (IRF-2, IRFE içeren hedef genlerin transkripsiyonunu engeller) IRFE içeren koyun ER $\alpha$  promotörünün transkripsiyon aktivasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir.

Telgmann ve ark. (2003) IFN- $\tau$ 'nın OTR geni üzerine de etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir. Bu amaç için OTR geninin transkripsiyonu düzenleyici bölgesi klonlanmış ve bu klonlanmış bölgelerde interferon response elementi (IRE) varlığı tespit edilmişlerdir. Bu element IRF-1, IRF-2 ve siğir endometrial ekstraktından elde edilen IRF benzeri proteinlerle bağlanabilmektedir. Araştırmacılar çalışmanın sadece IFN- $\tau$ 'ya cevap veren fonksiyonel IRF içeren inek OTR geninin kanıtı olduğuna dikkat çekmektedirler.

## Sonuç

Östrüs siklusunun diöstrüs döneminde uterus progesteron hormonunun etkisi altındadır ve bu ER $\alpha$  ve OTR ekspresyonunu baskılamaktadır. Geç diöstrüs döneminde (15-17. günler arası) progesteron kendi reseptörlerini baskılar. Bu dönemde büyüyen preovulatorik folikülden salgılanan östradiol uterusu kontrolü ele alır ve önce kendi reseptörünün daha sonra da OTR'in ekspresyonunu başlatır. Bu zincirleme olaylar sonucunda oksitosin uterus'tan epizodik PGF $_{2\alpha}$  salınımını başlatır ve luteolizis gerçekleşir. Embriyonun trofoblast hücrelerinden salgılanan IFN- $\tau$ , yaygın görüşe göre, endometrium epitelinde ER $\alpha$  ekspresyonunu baskılayarak dolaylı yoldan OTR artışını engellemektedir ki bunun sonucunda luteolizis engellenir ve gebeliğin oluşmasında ilk adım atılır.

## Kaynaklar

Arosh, J.A., Aprent, J., Chapdelaine, P., Sirois, J., Fortier, M.A. (2002). Expression of Cyclooxygenases 1 and 2 and Prostaglandin E Synthase in Bovine Endometrial Tissue during the Estrous Cycle. *Biol. Reprod.*, 67, 161-9.

Asselin, E., Bazer, F.W., Fortier, M.A. (1997). Recombinant Ovine and Bovine Interferons tau Regulate Prostaglandin Production and Oxytocin Response in Cultured Bovine Endometrial Cells. *Biol. Reprod.*, 56, 402-8.

Bazer, F.W. (1989). Establishment of Pregnancy in Sheep and Pigs. *Reprod. Fertil. Dev.*, 1, 237-42.

Binelli, M., Guzeloglu, A., Badinga, L., Arnold, D.R., Sirois, J., Hansen, T.R., Thatcher, W.W. (2000). Interferon-tau Modulates Phorbol Ester-Induced Production of Prostaglandin and Expression of Cyclooxygenase-2 and Phospholipase-A2 from Bovine Endometrial Cells. *Biol. Reprod.*, 63, 417-24.

Boos, A. (1998). Immunohistochemical Assessment of Prostaglandin H-Synthase in Bovine Endometrial Biopsy Samples Collected throughout the Estrous Cycle. *Anim. Reprod. Sci.*, 51, 261-73.

Chapigny, G., Reinaud, P., Tamby, J.P., Creminon, C., Martal, J., Maclouf, J., Guillomot, M. (1997). Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in Ovine Endometrium during the Estrous Cycle and Early Pregnancy. *Endocrinology*, 138, 2163-71.

Clark, J.D., Lin, L-L., Kriz, R.W., Ramesha, C.S., Sultzman, L.A., Lin, A.Y., Milona, N., Knopf, J.L. (1991). A Novel Arachidonic Acid-Selective cytosolic PLA2 contains a Ca $^{2+}$ -Dependent Translocation Domain with Homology to PKC and GAP. *Cell*, 65, 1043-51.

Danet-Desnoyers, G., Wetzels, C., Thatcher, W.W. (1994). Natural and Recombinant Bovine Interferons Regulate Basal and Oxytocin-Induced Secretion of PGF $_{2\alpha}$  and PGE $_{2}$  by Endometrial Epithelial and Stromal Cells. *Reprod. Fertil. Dev.*, 6, 193-202.

Farin, C.E., Imakawa, K., Hansen, T.R., McDonnell, J.J., Murphy, C.N., Farin, P.W., Roberts, R.M. (1990). Expression of Trophoblastic Interferon Genes in Sheep and Cattle. *Biol. Reprod.*, 43, 210-8.

Fleming, J.G.W., Choi, Y.S., Bazer, F.W., Johnson, G.A., Spencer, T.E. (2001). Cloning of the Ovine Estrogen Receptor Alpha Promoter and Functional Regulation by Ovine Interferon tau. *Endocrinology*, 142, 2879-87.

Fuchs, A.R., Behrens, O., Hemler, H., Liu, C-H., Barros, C.M., Fields, M.J. (1990). Oxytocin and Vasopressin Receptors in Bovine Endometrium and Myometrium during the Estrous Cycle and Early Pregnancy. *Endocrinology*, 127, 629-36.

Guillomot, M., Michel, C., Gaye, P., Charlier, N., Trojan, J., Martal, J. (1990). Cellular Localization of an Embryonic Interferon, Ovine Trophoblastin and its mRNA in Sheep Embryos during Early Pregnancy. *Biol. Cell.*, 68, 205-11.

Guzeloglu, A., Bilby, T., Meikle, A., Kamimura, S., Kowalski, A., Michel, F., MacLaren, L.A., Thatcher, W.W. (2004a). Pregnancy and Bovine Somatotropin in Non-lactating Dairy Cows: II. Endometrial Gene Expression Related to Maintenance of Pregnancy. *J. Dairy Sci.*, 87, 3268-79.

Guzeloglu, A., Michel, F., Thatcher, W.W. (2004b). Differential Effects of Interferon-t on the Prostaglandin Synthetic Pathway in Bovine Endometrial Cells Treated with Phorbol Ester. *J. Dairy Sci.*, 87, 2032-41.

Kim, S., Choi, Y., Bazer, F.W., Spencer, T.E. (2002). Effects of the Estrous Cycle, Pregnancy and Interferon-t on Cyclooxygenase 2 (COX-2) Expression in Ovine Endometrium. *Biol. Reprod. Suppl.* 1, 66, 417.

Kimmins, S., MacLaren, L.A. (2001). Oestrous Cycle and Pregnancy Effects on the Distribution of Oestrogen and Progesterone Receptors in Bovine Endometrium. *Placenta*, 22, 742-8.

Kindahl, H., Edqvist, L.E., Bane, A., Grandstrom, E. (1976). The Release of Prostaglandin F $_{2\alpha}$  as Reflected by 15-Keto-13,14-Dihydroprostaglandin F $_{2\alpha}$  in the Peripheral Circulation during Normal Luteolysis in Heifers. *Prostaglandins*, 11, 871-8.

Kombe, A., Sirois, J., Goff, A.K. (2002). The Effect of Progesterone and Estradiol on the Sensitivity of Endometrial Epithelial Cells to Oxytocin. *Biol. Reprod. Suppl.* 1, 66, 322.

Lafrance, M., Goff, A.K. (1990). Control of Bovine Uterus Prostaglandin F $_{2\alpha}$  Release in Vitro. *Biol. Reprod.*, 42, 288-93.

Lamming, G.E., Mann, G.E. (1995). Control of Endometrial Oxytocin Receptors and Prostaglandin F $_{2\alpha}$  Production in Cows by Progesterone and Oestradiol. *J. Reprod. Fertil.*, 103, 69-73.

Lin, L.L., Wartman, M., Lin, A.Y., Knopf, J.L., Seth, A., Davis, R.J. (1993). cPLA2 is Phosphorylated and Activated by MAP kinase. *Cell*, 72, 269-78.



- Mann, G.E., Lamming, G.E. (1994). Use of Repeated Biopsies to Monitor Endometrial Oxytocin Receptors in the Cow. *Vet. Rec.*, 135, 403-5.
- Mann, G.E., Lamming, G.E. (1995). Progesterone Inhibition of the Development of the Luteolytic Signal in Cows. *J. Reprod. Fertil.*, 104, 1-5.
- McCracken, J.A., Custer, E.E., Lamsa, J.C. (1999). Luteolysis: A Neuroendocrine-Mediated Event. *Physiol. Rev.*, 79, 263-324.
- Meyer, M.D., Hansen, P.J., Thatcher, W.W., Drost, M., Badinga, L., Roberts, R.M., Li, J., Ott, T.L., Bazer, F.W. (1995). Extension of Corpus Luteum Life Span and Reduction of Uterine Secretion of Prostaglandin F<sub>2</sub> Alpha of Cows in Response to Recombinant Interferon-tau. *J. Dairy Sci.*, 78, 1921-31.
- Niswender, G. D., Juengel, J. L., Silva, P. J., Rollyson, M. K., McIntush, E. W. (2000). Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum. *Physiol. Rev.*, 80, 1-29.
- Peterson, A.J., Fairclough, R.J., Payne, E., Smith, J.F. (1975). Hormonal Changes Around Bovine Luteolysis. *Prostaglandins*, 10, 675-84.
- Pru, J.K., Rueda, B.R., Austin, K.J., Thatcher, W.W., Guzeloglu, A., Hansen, T.R. (2001). Interferon-Tau Suppresses Prostaglandin F<sub>2</sub> Alpha Secretion Independently of the Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor Kappa B pathways. *Biol. Reprod.*, 64, 965-73.
- Roberts, R.M., Cross, J.C., Leaman, D.W. (1992). Interferons as hormones of pregnancy. *Endoc. Rev.*, 13, 432-52.
- Roberts, R.M. (1996). Interferon-tau and pregnancy. *J. Interferon Cytokine Res.*, 16, 271-3.
- Roberts, R.M., Liu, L., Alexenko, A.P. (1997). New and atypical families of type I interferons in mammals: comparative functions, structures and evolutionary relationships. *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.*, 56, 287-325.
- Robinson, R.S., Mann, G.E., Lamming, G.E., Wathes, D.C. (1999). The Effect of Pregnancy on the Expression of Uterine Oxytocin, Oestrogen and Progesterone Receptors during Early Pregnancy in the Cow. *J. Endoc.*, 160, 21-33.
- Robinson, R.S., Mann, G.E., Lamming, G.E., Wathes, D.C. (2001). Expression of Oxytocin, Oestrogen and Progesterone Receptors in Uterine Biopsy Samples throughout the Oestrous Cycle and Early Pregnancy in Cows. *Reproduction*, 122, 965-79.
- Salamonsen L.A., Findlay J.K. (1990). Immunocytochemical Localization of Prostaglandin Synthase in the Ovine Uterus during the Oestrous Cycle and in Early Pregnancy. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2:311-9.
- Silvia, W.J., Taylor, M.L. (1989). Relationship Between Uterine Secretions of Prostaglandin F<sub>2</sub>α Induced by Oxytocin and Endogenous Concentrations of Estradiol and Progesterone at Three Stages of the Bovine Estrous Cycle. *J. Anim. Sci.*, 67, 2347-53.
- Spencer, T.E., Bazer, F.W. (1995). Temporal and Spatial Alterations in Uterine Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Gene Expression during the Estrous Cycle and Early Pregnancy in the Ewe. *Biol. Reprod.*, 53, 1527-43.
- Spencer, T.E., Bazer, F.W. (2002). Biology of Progesterone Action during Pregnancy Recognition and Maintenance of Pregnancy. *Front. Biosci.*, 7, 1879-98.
- Spencer, T.E., Ott, T.L., Bazer, F.W. (1996). Tau interferon: Pregnancy Recognition Signal in Ruminants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 213, 215-29.
- Telgmann, R., Bathgate, R.A.D., Jaeger, S., Tillmann, G., Ivell, R. (2003). Transcriptional Regulation of the Bovine Oxytocin Receptor Gene. *Biol. Reprod.*, 68, 1015-26.
- Thatcher, W.W., Guzeloglu, A., Mattos, R., Binelli, M., Hansen, T.R., Pru, J.K. (2001). Uterine-Conceptus Interactions and Reproductive Failure in Cattle. *Theor. Popul. Biol.*, 56, 1435-50.
- Xiao, C.W., Liu, J.M., Sirois, J., Goff, A.K. (1998). Regulation of Cyclooxygenase and Prostaglandin F Synthase Gene Expression by Steroid Hormones and Interferon-tau in Bovine Endometrial Cells. *Endocrinology*, 139, 2293-9.