

黄体类固醇激素受体的结构功能及其生理调节

张经纬 张正红 王正朝*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350007)

摘要 在哺乳动物中, 黄体的主要功能是合成并分泌孕酮, 同时还合成适量的雌二醇。孕酮不但是发情周期长短的主要调节因子, 而且也为胚胎植入与发育创造合适条件。这些类固醇激素通过特异性核受体对其靶细胞发挥作用, 这些受体又属于受体依赖性转录因子家族。其中, 孕酮是通过其核受体亚型A或B对靶细胞发挥生理功能, 而雌二醇是通过其 α 或 β 受体对靶细胞发挥生理功能。另外, 这些类固醇激素还可以通过细胞膜上类固醇激素结合蛋白, 迅速激活胞内信号通路发挥功能, 包括孕酮膜受体组分1和2、孕酮膜受体 α 、 β 和 γ , 以及G蛋白偶联的雌二醇受体。该文通过阐述黄体类固醇激素受体的分子结构、生理功能及其调节机制, 旨在进一步理解类固醇激素受体在黄体生理功能调节中的重要作用。

关键词 孕酮受体; 雌二醇受体; 孕酮; 黄体

The Structure, Functions and Physiological Regulation of Steroid Hormone Receptors in the Corpus Luteum

Zhang Jingwei, Zhang Zhenghong, Wang Zhengchao*

(Provincial Key Laboratory for Developmental Biology and Neurosciences, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

Abstract In mammals, the main functions of corpus lutea is to synthesize and secrete progesterone, besides the moderate amounts estradiol synthesis. Progesterone is not only the main regulator of estrous cycle duration, but also creates a suitable condition for embryo implantation and development. These steroid hormones act on the target cells through the specific nuclear receptors, which also belong to the family of receptor-dependent transcription factors. For example, progesterone plays a physiological role in the target cells through nuclear progesterone receptor isoforms A and B, while estradiol through α and β receptors. In addition, these steroid hormones may rapidly activate the appropriate intracellular signaling pathways for their physiological functions through the membrane steroid-binding proteins, like the progesterone receptor membrane component 1 and 2, the membrane progestin receptors alpha, beta and gamma, and the G protein-coupled estrogen receptor. The article reviewed the molecular structure, physiological functions and its regulatory mechanism of luteal steroid hormone

收稿日期: 2019-01-09 接受日期: 2019-03-12

福建省自然科学基金(批准号: 2016J01145、2017J01626)、国家级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 201910394023)、福建省教育厅科技项目(批准号: JAT160118、JZ160426)、福建师范大学教改项目(批准号: Y201809、P201801016)和大学生创新创业训练计划项目(批准号: CXXL2019268、CXXL2019274)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22868200, E-mail: zewang@fjnu.edu.cn

Received: January 9, 2019 Accepted: March 12, 2019

This work was supported by the Fujian Provincial Natural Science Foundation (Grant No.2016J01145, 2017J01626), the National Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (Grant No.201910394023), Fujian Province Science and Technology Project of The Education Department (Grant No.JAT160118, JZ160426), the Educational Reform Project (Grant No.Y201809, P201801016) and Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates of Fujian Normal University (Grant No.CXXL2019268, CXXL2019274).

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868200, E-mail: zewang@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2019-09-12 14:48:29 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190912.1448.024.html>

receptors, in order to further understand the important role of steroid hormone receptors in the regulation of physiological functions in the corpus luteum.

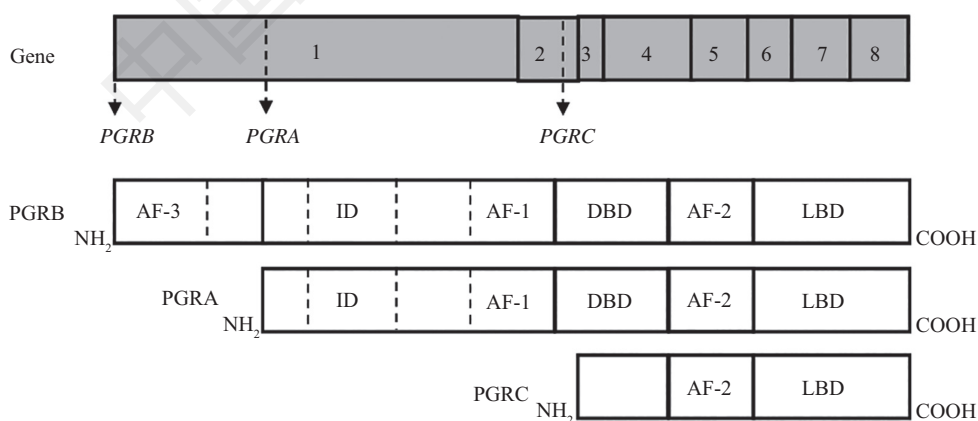
Keywords progesterone receptor; estradiol receptor; progesterone; corpus luteum

在哺乳动物中, 黄体是排卵后卵巢卵泡分泌细胞形成的一种瞬时分内分泌腺体。黄体的主要功能是产生孕酮, 其在调节雌性生育能力的许多过程中起着关键作用; 黄体还能产生适量的雌二醇^[1-3]。这些类固醇激素的作用是通过受体依赖性转录因子家族的特定核受体进行的, 其在激活后影响特定靶基因的表达调控^[1-13]。目前, 由于还发现孕酮与雌二醇通过细胞膜受体影响细胞的功能, 这种作用发生这些类固醇激素使用后的几分钟甚至几秒钟内, 且这种作用不能被转录或翻译抑制剂所抑制^[14-19]。因此, 本文通过阐述黄体类固醇激素受体的分子结构、生理功能及其调节机制, 旨在进一步理解类固醇激素受体在黄体生理功能调节中的重要作用。

1 类固醇激素受体的分子结构

类固醇激素影响细胞功能的经典机制是通过其核受体, 其中孕酮主要通过两种不同亚型受体孕酮受体A(progesterone receptor A, PGRA)和PGRB发挥作用, 它们是由同一个基因编码, 但由两个不同的启动子转录^[14-17]。牛PGR基因位于15号染色体上, 由八个外显子组成(图1)。区分PGRB与PGRA的特定

元件是蛋白质N-端的一个附加部分。这个部分的长度从鸡128个氨基酸到人大约164个氨基酸不等。受体蛋白由多个不同区域组成, 分别负责不同的功能, 如N-端的两个结构域AF-1和AF-3, 通过结合转录因子激活启动子并开始不同受体的转录^[14-17]。AF-1结构域存在于PGRA和PGRB中, 但AF-3仅存在于PGRB中。AF-1结构域位于抑制剂结构域(IF)的上游, 大约包括140个氨基酸。拮抗剂受体与这个结构域相连, 从而抑制受体活性。AF-3通过抑制IF结构域活性来调控PGRB的转录活动, 含PGRA和PGRB共有序列。PGR最保守的部分是DNA结合域(DBD), 大约66到68个氨基酸, 形成二个锌指结构, 与AF-1结构域相邻, 负责激素-受体复合体与靶基因启动子的调控序列互作, 从而调控转录。配体结合结构域(LBD)位于DBD的C-端, 含一个AF-2结构域, 负责受体激活。此外, AF-2结构域可以将非激活的受体与热休克蛋白(HSP)结合, 负责受体二聚化。PGRA和PGRB以不同的方式作用于靶基因, PGRB是孕酮依赖性基因的有效激活剂; 但当它们在同一个细胞中被激活后, PGRA是PGRB的抑制因子, 降低孕酮对靶细胞的影响(图1)^[14-17]。



人孕酮受体基因由8个外显子组成, 不同亚型的孕酮受体均由同一个基因不同启动子的作用下转录而来的。PGRB: 孕酮受体B; PGRA: 孕酮受体A; PGRC: 孕酮受体C; DBD: DNA结合结构域; LBD: 配体结合结构域; AF-1: 激活结构域1; AF-2: 激活结构域2; AF-3: 激活结构域3; ID: 抑制结构域。

The gene of human progesterone receptor is composed of eight exons, and different subtypes of progesterone receptors are transcribed by different promoters of the same gene. PGRB: progesterone receptor B; PGRA: progesterone receptor A; PGRC: progesterone receptor C; DBD: DNA binding domain; LBD: ligand-binding domain; AF-1: activation domain-1; AF-2: activation domain-2; AF-3: activation domain-3; ID: inhibitory domain.

图1 孕酮受体基因与孕酮受体结构的模式图

Fig.1 Schematic representation of the gene structure and protein domains of progesterone receptors

此外,在人类乳腺癌细胞而不是黄体细胞中发现了另一种PGR亚型PGRC,其DBD结构域中不含锌指结构,因而没有转录活性(图1)。PGRC序列仅限于全长的LBD和负责二聚化的序列,定位于细胞核中。PGRC具有结合孕酮的能力,是PGRA和PGRB的拮抗剂。PGRC的作用尚有待进一步研究,但其可以与PGRA或PGRB形成异二聚体,调控它们的转录功能^[14-19]。

在黄体细胞中,有两种类型的雌二醇受体(ER):ER α 和ER β ,它们由两个不同基因(*ESR1*和*ESR2*)所编码^[17-19]。这两种受体都有一个模块化结构,包含了核受体所有典型的结构域,包括AF-1、DBD、LBD和AF-2结构域^[17-19]。

2 黄体类固醇激素受体的种类

2.1 核孕酮受体PGRA和PGRB

在发情周期中,黄体PGRA和PGRB的表达模式相似,且呈周期性变化。在人与牛黄体中PGRA的表达比PGRB分别高出100~1 000倍与500~2 000倍,在卵巢周期开始的时候黄体PGRA和PGRB的表达最高,然后逐渐减少^[1-3]。在新形成的黄体中,PGRC表达与黄体血管增生有关,且促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰可以诱导颗粒细胞PGR的表达,表明PGR通路参与LH峰诱导卵泡破裂与排卵过程的调节^[14-19]。另外,LH峰还可以诱导新生黄体催产素的表达,由于催产素参与调节孕酮产生,因而形成了孕酮的正反馈调节机制^[14-17]。

在发情周期结束时,孕酮产生显著减少,同时PGRA和PGRB的表达水平也降到了最低水平,这是黄体退化开始与黄体细胞凋亡增加的作用。在妊娠开始阶段,孕酮分泌量显著增加,但PGRA和PGRB的表达水平较低,并随着妊娠进程不断增加^[14-19]。

2.2 膜孕酮受体mPGR

孕酮对靶细胞的作用还可以通过结合膜受体发挥作用,这些受体最早从海鳟鱼卵巢分离得到的,属于孕酮与脂肪Q受体蛋白家族(PAQR),随后在其他物种中也得到了确定,包括人、猪、小鼠、绵羊和大鼠等雌性生殖道组织^[1-3,14-19]。在人类和其他脊椎动物中,由*mPGR α* 、*mPGR β* 和*mPGR γ* 基因所编码三种受体亚型已经被检测到,分别称为PAQR7、PAQR8和PAQR5。人*mPGR α* 受体是由352个氨基酸组成的,约40 kDa的蛋白质。每种mPGR亚型均含有

一个N-端胞外结构域、七次跨膜结构域和一个胞内结构域,主要定位于细胞膜和内质网上^[14-19]。同时还发现mPGR与卵母细胞成熟及传输、胚胎植入和妊娠准备有关^[14-17]。

2.3 孕酮受体膜组分PGRMC

PGRMC 1和2属于膜相关孕酮受体(MAPR)蛋白家族,PGRMC1蛋白最早是从猪血管平滑肌细胞中分离出来的,由194个氨基酸组成,25~28 kDa,含一个短的N-端胞外结构域、一个单次跨膜结构域和一个与细胞色素b5和类固醇结合的C-端胞内结构域,同时还含有三个Src同源结构域,主要定位于细胞膜、内质网和高尔基体复合体上^[14-19]。目前,研究发现,PGRMC1在人、小鼠、大鼠和牛的颗粒/黄体细胞中表达,参与胆固醇代谢、类固醇激素合成、子宫收缩与卵母细胞成熟的调节。PGRMC 1可与丝氨酸mRNA结合蛋白1(SERBP 1)形成膜受体复合体,与孕酮结合,并通过激活蛋白激酶G或降低钙含量来调解孕酮对卵巢细胞的抗凋亡作用^[14-19]。PGRMC 2相关研究较少,但与PGRMC 1的同源性较高,但其N-端和跨膜结构域序列不同,表明其可以与不同蛋白相互作用^[14-19]。目前,研究发现,PGRMC 2在小鼠与猴子宫内膜、牛子宫、输卵管和黄体中表达,可能与输卵管功能及早产有关^[14-19]。

2.4 黄体雌二醇受体

在早期黄体阶段,黄体细胞中ER α 表达水平最高,接着显著降低,直至发情周期结束。与此相反,ER β 在黄体发育早期阶段的表达水平较高,到中期阶段下降,随后到后期阶段又显著升高^[18]。这些研究结果表明,ER α 和ER β 与黄体形成过程有关,但ER β 只参与黄体的退化过程^[14-19]。

3 黄体类固醇激素受体的生理作用

3.1 黄体类固醇激素受体的基因组依赖性作用

受体激活包括受体由没有生物活性的形式转变为有生物活性的形式,从而有能力与基因结合,调节它们的转录。受体没有活性与蛋白伴侣复合体有关,如HSP90、HSP70和p23等组成的复合体^[1-3]。这种中间复合体的形成需要ATP分解释放能量,表明磷酸化与这一过程有关。孕酮结合启动了受体激活,改变受体构象、解离蛋白伴侣、导致DBD暴露、并移位到核内,这个过程也需要ATP分解的能量^[1-3]。受体磷酸化引起电荷的变化,从而导致受体

二聚化。PGR α 和PGR β 可以形成三种不同的同源或异源二聚体, 调节PGR的转录活动, 导致孕酮生理功能的多样性^[1-3]。受体进入细胞核后, 与靶基因启动子区域的激素应答元件(HRE)结合, 与共调节因子一起激活或抑制靶基因的转录过程^[20-21]。ER同样具有核受体激活的经典模式^[20-21], 与PGR相似, 此处不再详述。

3.2 黄体类固醇激素受体的基因组非依赖性作用

除了上述基因组作用外, 黄体类固醇激素还具有非基因组作用, 如转录抑制剂放线菌素D处理黄体细胞后, 并不影响孕酮对PGE₂分泌的影响, 表明孕酮具有转录非依赖性作用^[14-19]。另外, 在PGE₂处理的黄体细胞中, 孕酮可以在几秒钟内降低胞内钙的动员作用^[14-19]。这些研究表明, 在黄体细胞中, 孕酮对PGE₂分泌或产生的影响不依赖于基因组转录调控, 由于PGRMC 1、PGRMC 2、mPGR α 、mPGR β 和mPGR γ 在黄体细胞中均有表达, 且PGRMC 1和PGRMC 2的表达与黄体组织中孕酮浓度呈正相关, 表明其是通过mPRG通路发挥作用的^[14-19]。这些研究表明, mPGR参与了黄体形成过程, 但孕酮是如何通过mPGR参与调节黄体功能调节的机制仍不清楚。

4 黄体类固醇激素受体的生理调节

孕酮激活靶基因转录需要许多共调节因子的参与, 这些共调节因子与孕酮受体AF-2结构域结合。共调节因子有两种: 一种是共激活因子, 起增强靶基因转录的作用; 另一种是共抑制因子, 起抑制靶基因转录的作用^[20-28]。PGR共激活因子是类固醇受体共激活因子的代表, 主要包括SRC-1、SRC-2、SRC-3和CREB结合蛋白(也称为CREBBP或CBP)。共激活因子不但可以与PGR相互作用, 而且具有组蛋白乙酰转移酶的活性, 可以从乙酰CoA转移一个乙酰基团到组蛋白赖氨酸上, 将其乙酰化, 导致染色质松弛, 使转录因子和聚合酶可以结合到靶基因序列上。这个过程也称为染色体向染色质的转换^[20-23]。PGR共抑制因子含两个蛋白, 核受体抑制因子(N-CoR)和甲酸/甲状腺激素受体沉默调节因子(SMRT)。同样, PGR共抑制因子不但可以与PGR相互作用, 而且具有去组蛋白乙酰转移酶的活性, 可以去除组蛋白赖氨酸上的乙酰基团, 增加染色质凝结, 抑制靶基因转录^[20-23]。由此可见, 共调节因子在黄体PGR生理

功能调节中起重要作用, 且ER转录活性同样受这些共调节因子的调节^[20-23]。

PGR活性调节的其他因子是其拮抗剂, 其可以抑制受体与HRE的相互作用, 阻断激动剂与受体的结合, 从而影响受体激活。米非司酮(Ru486)是PGR拮抗剂之一, 可与孕酮竞争性结合LBD, 导致PGR构象变化, 抑制共激活因子与受体集合^[24-28]。PGR的抑制有不同的方式, 除了上述直接抑制外, PGR还可以与其他转录因子结合起间接抑制作用。例如, Ru486抑制NF- κ B活性, 从而间接抑制PGR受体活性^[24-28]。另外, RU486若与PGR α 结合则是受体抑制剂, 但RU486若与PGR β 结合则是受体激活剂。由此可见, 拮抗剂最终诱导的生理效应主要取决于结合的PGR亚型。

5 总结与展望

综上所述, 类固醇激素除了基因组依赖性作用外, 还具有基因组非依赖性作用, 尽管相关分子调控机制仍没有完全了解。孕酮可以调节其他膜受体与其配体的结合, 或作为亲脂物质改变细胞膜的流动性, 还可以与特异性蛋白结合形成mPGR复合体。另外, 雌二醇也可通过ER α 、ER β 及G蛋白耦合受体(GPR30或GPER1)发挥基因组非依赖性作用^[14-19]。与类固醇激素基因组依赖性作用相比, 类固醇激素基因组非依赖性作用具有更快的细胞反应, 这种机制允许靶细胞快速响应激素环境的变化^[14-19]。因此, 类固醇激素可以激活胞内新蛋白质的合成, 并在细胞膜水平上引发一系列变化, 这种作用实质上是影响细胞对类固醇激素的敏感性。

另外, 黄体及子宫也表达孕酮受体, 表明这些受体是生殖系统功能的重要调节因子, 参与雌性生殖道血管中孕酮基因组非依赖性作用, 并参与妊娠发生与维持过程, 如促进细胞分化、调节细胞凋亡、合成类固醇激素、收缩子宫与增加子宫血流^[14-19]。类固醇激素可以通过不同的方式影响细胞响应激素的过程, 所以一方面可以通过特异性抑制剂或siRNA干扰方法选择性阻断这些受体, 另一方面可以通过激动剂激活这些受体阐明这些受体的重要性。因此, 选择性激活或抑制类固醇激素受体也是调控细胞内变化过程, 并获得不同细胞响应的一个便捷工具, 为深入理解黄体类固醇激素受体的结构功能及其生理调节提供重要的研究方法手段。

参考文献 (References)

- 1 Woad KJ, Robinson RS. Luteal angiogenesis and its control. *Theriogenology* 2016; 86(1): 221-8.
- 2 Ziecik AJ, Przygodzka E, Jalali BM, Kaczmarek MM. Regulation of the porcine corpus luteum during pregnancy. *Reproduction* 2018; 156(3): R57-67.
- 3 Devoto L, Henríquez S, Kohen P, Strauss JF 3rd. The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology. *Steroids* 2017; 123: 50-4.
- 4 Zhang Z, Yin D, Wang Z. Contribution of hypoxia-inducible factor-1 α to transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor in bovine developing luteal cells. *Anim Sci J* 2011; 82(2): 244-50.
- 5 Zhang Z, Yu D, Yin D, Wang Z. Activation of PI3K/mTOR signaling pathway contributes to induction of vascular endothelial growth factor by hCG in bovine developing luteal cells. *Anim Reprod Sci* 2011; 125(1/4): 42-8.
- 6 Wu L, Zhang Z, Pan X, Wang Z. Expression and contribution of HIF-1 α /VEGF signaling pathway to the luteal development and function of pregnant rats. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7153-9.
- 7 Tang Z, Zhang Z, Huang Y, Tang Y, Chen J, Wang F, Wang Z. Expression and contribution of autophagy to the luteal development and function in the pregnant rats. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(12): 16095-103.
- 8 Tang Z, Huang Y, Zhang Z, Tang Y, Chen J, Sun F, Yang H, Wang Z. Accumulated autophagosomes and excessive apoptosis during the luteal development of pregnant rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(12): 11384-92.
- 9 唐宗浩, 张正红, 唐业东, 王正朝. 自噬在哺乳动物卵巢黄体功能维持及其退化过程中的作用. *中国细胞生物学学报*(Tang Zonghao, Zhang Zhenghong Tang Yedong, Wang Zhengchao. Autophagy in the maintenance and degradation of ovarian luteum function in mammal. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2017; 39(5): 681-6.
- 10 吴艳青, 张正红, 罗倩萍, 陈丽云, 王正朝. HIF-1对卵巢黄体发育过程中血管新生的调控作用. *中国细胞生物学学报*(Wu Yanqing, Zhang Zhenghong, Luo Qianping, Chen Liyun, Wang Zhengchao. Regulatory effects of HIF-1 on the angiogenesis during ovarian luteal development. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2012; 34(10): 1042-8.
- 11 吴艳青, 陈丽云, 黄晓红, 王正朝. HIF-NOS信号通路对哺乳动物卵巢NO依赖性功能的调控作用. *中国生物化学与分子生物学报*(Wu Yanqing, Chen Liyun, Huang Xiaohong, Wang Zhengchao. Regulatory effects of HIF-NOS signaling pathway on NO-dependent functions in mammalian ovary. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*) 2012; 28(4): 297-303.
- 12 罗倩萍, 张正红, 黄晓红, 邱黎清, 张美娜, 成勇, 王正朝. 影响家畜黄体早期发育过程中血管新生的因素分析. *畜牧与兽医*(Luo qianping, Zhang Zhenghong, Huang Xiaohong, Qiu Liqing, Zhang Meina, Cheng Yong, Wang Zhengchao. Affecting factors of angiogenesis during early luteal development in livestock. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*) 2011; 65(12): 97-9.
- 13 罗倩萍, 张正红, 陈佳洁, 黄晓红, 成勇, 王正朝. VEGF在家畜黄体早期发育过程中对血管生成的调控作用. *家畜生态学报*(Luo Qianping, Zhang Zhenghong, Chen Jiajie, Huang Xiaohong, Cheng Yong, Wang Zhengchao. Effect of vascular endothelial growth factor on regulation of angiogenesis during early luteal development in livestock. *Acta Ecologiae Animalis Domastici*) 2011; 32(6): 124-8.
- 14 Chen Q, Tan H, Yu H, Shi W. Activation of steroid hormone receptors: Shed light on the in silico evaluation of endocrine disrupting chemicals. *Sci Total Environ* 2018; 631-2: 27-39.
- 15 Schwartz N, Verma A, Bivens CB, Schwartz Z, Boyan BD. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863(9): 2289-98.
- 16 Levin ER, Hammes SR. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17(12): 783-97.
- 17 Feldman RD, Limbird LE. GPER (GPR30): A nongenomic receptor (GPCR) for steroid hormones with implications for cardiovascular disease and cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2017; 57: 567-84.
- 18 Stefkovich ML, Arao Y, Hamilton KJ, Korach KS. Experimental models for evaluating non-genomic estrogen signaling. *Steroids* 2018; 133: 34-7.
- 19 Garg D, Ng SSM, Baig KM, Driggers P, Segars J. Progesterone-mediated non-classical signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(9): 656-68.
- 20 Ogino Y, Tohyama S, Kohno S, Toyota K, Yamada G, Yatsu R, et al. Functional distinctions associated with the diversity of sex steroid hormone receptors ESR and AR. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 184: 38-46.
- 21 Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical potential of estrogen and progesterone receptor imaging. *PET Clin* 2018; 13(3): 415-22.
- 22 Rohira AD, Lonard DM. Steroid receptor coactivators present a unique opportunity for drug development in hormone-dependent cancers. *Biochem Pharmacol* 2017; 140: 1-7.
- 23 Groner AC, Brown M. Role of steroid receptor and coregulator mutations in hormone-dependent cancers. *J Clin Invest* 2017; 127(4): 1126-35.
- 24 Louie MC, Seigny MB. Steroid hormone receptors as prognostic markers in breast cancer. *Am J Cancer Res* 2017; 7(8): 1617-36.
- 25 Truong TH, Lange CA. Deciphering steroid receptor crosstalk in hormone-driven cancers. *Endocrinology* 2018; 159(12): 3897-907.
- 26 Perkins MS, Louw-du Toit R, Africander D. Hormone Therapy and Breast Cancer: Emerging Steroid Receptor Mechanisms. *J Mol Endocrinol* 2018; 61(4): R133-60.
- 27 Zhang Z, Huang Y, Zhang J, Liu Z, Lin Q, Wang Z. Activation of NF- κ B signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells. *Cell Biol Int* 2019; 43(3): 344-9.
- 28 Herr D, Bekes I, Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproduction* 2015; 149(2): R71-9.