

난소에서 난포기 발육과 관련되는 성스테로이드대사의 역할

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

서 병 희 · 이 재 현

I. 서 론

Luteinizing Hormone(이하 LH로 약함)과 Follicle-Stimulating Hormone(이하 FSH로 약함)에 의해서 조절되는 성인 난소는 C_{19} (Progestogenic), C_{17} (Androgenic) 그리고 C_{18} (Estrogenic)스테로이드를 합성한다(Johnson et al, 1984)(Fig. 1). 난소에 있어서의 높은 주기적 estrogen분비율이 다른 스테로이드 분비선(부신과 고환)과 구별된다(Johnson et al, 1984)(Fig. 2).

이 작용은 각 난소에서 주기동안에 일어나는 성숙된 배란전 난포의 특별한 기능이며 여성에서 난소의 내분비 및 배우자 형성의 과정에 관한 양작용을 버티게 해 준다.

난소 스테로이드들은 생합성과 대사의 연결된 과정을 따라 중간산물과 최종산물로서 제공될 뿐더러(Fig. 3) 배란전 난포에서 분화된 과립막세포 기능의 시작과 작용에 영향을 주는 국소 생물학적 조절인자로서의 작용이 증가되는 근거가 있다(Brodie, 1983; Gower et al, 1983).

저자는 난소에서 gonadotropin에 의해 조절되는 난포발육(Follicle development)의 이해와 난포세포성숙(Oocyte maturation)의 난포내 조절에 대한 성스테로이드의 가능한 역할에 대하여 다른 연구보고들의 평가를 인용하여 기술하고자 한다.

II. 배란전 난포(Preovulatory follicle)의 내분비 기능

경도의 주기적 시작에 따라 배란전 난포성숙, 배란, 황체의 순서로 난소가 운명지어지고 말초 혈액의 성스테로이드치의 특징적 변화들이 보고되어 왔다(Landgren et al, 1980).

Estradiol-17 β (이하 E_2 로 약함)는 배란전 난포의 주요 내분비 생성물이며 난포가 배란전 발육의 후기에 도달함에 따라 최고의 양이 혈류안으로 방출되어진다. 이 스테로이드들은 생식기관을 통해서

그리고 난소자체내에서 생리적 변화들을 통합 조정해 준다. E_2 의 최고치의 순환 말초 혈액농도에서 뇌하수체 전엽으로부터 LH의 배란 유도 분비에 폭발적인 작용을 한다. 배란 후 Estrogen분비는 황체의 기능적 수명을 통하여 분비되는 Progesterone에 편들어 줄어든다(Goodman et al, 1983). 각 난소주기에 한 개의 배란전 난포만을 발육시키는 동물군(monotocous animal species)의 실험에서 여포후기의 성숙 난포를 수술적 방법을 통해 제거시키면 말초 혈액의 E_2 치가 급격히 떨어지며 황체 제거후에도 Progesterone치가 떨어진다(Baird et al, 1984). 이것은 배란전 난포 및 황체가 배란주기를 통하여 분비되는 대부분의 E_2 와 Progesterone의 난소내 원천이라는 직접적인 근거이다(Baird, 1977a). 인간의 황체에서 물론 주기의 여포기 동안에 분비되는 배란전 난포보다는 적지만 또한 E_2 를 분비한다. 이것은 인간에서의 여포기(follicular phase), 즉 기능적 황체 소퇴의 시작과 다음 주기의 배란시 사이 기간이 황체에 의한 Estrogen분비가 없거나 아주 적은 경우의 양(sheep)이나 돼지보다 훨씬 길다는 이유에 합당한다(Baird et al, 1975)(Table 1). Progesterone 단독보다 훨씬 강력한 Progesterone과 E_2 의 시상하부-뇌하수체 축에 대한 병합된 되먹이기 작용때문에 인간의 황체기 동안 FSH와 LH치는 배란 전기에서처럼 난포 발육을 일으킬 수 없을 정도로 떨어진다. 황체기의 말기에 이 되먹이기 작용이 제거되고 Gonadotrophin(주로 FSH)가 다시 올라가면 이때 대부분 진행된 건강한 난포들은 아직 미성숙 상태이고(직경이 5mm이하)(McNatty et al, 1983) 배란되기 전까지 보통 12~14일 동안 계속적인 자극이 필요로 된다(Baird et al, 1984). 영장류 난소 월경주기의 선택난포(dominant follicle)에 대한 혼합개념은 Fig 4와 같다(Hodgen, 1982). 난포성숙의 배란 전기는 FSH와 LH에 의한 난소의 적절한 자극에 따라 좌우되며(Zelenznik et al, 1984) 인간에 있어서는 황체가 말에 1~45mm의 직경을 가진 난포에서 시작된다(Baird et al, 1984). 배란전 난포는 LH 파동(surge)이 시작될 때까지 폭선의 양상을 띄우면서 자라며 성숙이 완

Table 1. Preovulatory follicular development in the ovarian cycle: peak intrafollicular and venous blood oestradiol concentrations in different animal species

Species	Ovarian cycle length (days)			Ovulatory follicles		Preovulatory oestradiol concn (nM)		
	Follicular phase	Luteal phase	Total	Diam (mm)	No.	Follicular fluid	Ovarian vein	Peripheral
Hamster	2	2-3	4-5	0.65	6-9	—*	9	0.6
Rat	2	2-3	4-5	0.9	6-9	10,000	6	0.7
Pig	5-6	15-17	19-21	8.0	8-12	1,000	0.2**	0.1
Cow	2-3	18-19	20-21	15.00	1	5,000	—*	0.06
Sheep	1-2	14-15	16-17	8.0	1	3,000	10	0.06
Rhesus monkey	10-14	11-14	28	10.0	1	7,000	10	1.0
Man	10-14	12-15	24-32	25.0	1	10,000	50	1.0

* No data available ** Utero/ovarian venous blood

전혀 끝을 맺는 수보다 많은 난포들이 성숙시기에 돌입하게 된다(Mc Natty, 1980). 기전은 잘 알려지지 않았으나 이들 난포의 대부분이 무배란이 되고 폐쇄(atresia)와 퇴화(degeneration)의 과정을 밟게 된다(Tsafri et al, 1984). 아주 잘 성숙된 배란전 난포에서까지도 약간의 핵농축(pyknosis)이 정상적으로 있을 수도 있지만 (Koering et al, 1982) 조직준비표본에서 난포강(antrum)에 있는 과립막 세포에 비교적 많은 양의 핵농축을 보임으로써 건강치 못한 난포가 구별되어질 수 있다(Hirshfield et al, 1978a).

난포가 난소로부터 떨어져 나온 후 그들의 난포벽은 아주 불투명해지고 혈관의 분포가 줄어든다. 난모세포(Oocyte)의 과립막세포층(granulosa cell) 과 난구(cumulus)가 육안적으로 퇴화(degeneration)된 징후를 보이면 난모세포가 비정상이거나 없을지 모른다. 그리고 주어진 난포의 직경에 적절한 과립막세포수 이하이면 또 폐쇄(atresia)를 의미한다(Hirshfield et al, 1978a). 배란되지 않은 난포는 정상적으로 기능하지 않으며 E₂ 합성과 분비에 대한 그들의 능력은 제한되어 있고 총스테로이드 양도 감소되어 있다(Moor et al, 1978). Estrogen 합성의 감소능력은 제한된 대사 능력을 가진 적은 수의 과립막 세포로 설명되어진다(Westergaard. et al, 1982). 즉 이 세포들의 Estrogen 합성 호르몬(Aromatase)작용은 배란전 난포 자체로부터의 과립막 세포들의 것이다(Mc Natty et al, 1983; Mc Natty, 1979). 이와 같은 결핍은 무배란 난포들의 난포액에 존재하는 비교적 적은 양의 FS-H에 기인되며 이 Gonadotrophin은 난포성숙의 배란 전기 시작에 기능적 과립막 세포 분화에 일차적 자극제이다. 즉 Aromatase 효소계는 FSH에 의해서 유도, 활성화된다(Hillier et al, 1981). 실험관내의 (In vitro) 난포액에서 Aromatase substrate (Arostenedion

and Testosterone)/Aromatase Product (Estradiol and Estrone)의 비율은 건강치 못한 난포에서 더 높고 과립막세포 Aromatase 작용과 역으로 관련이 있다(Hillier et al, 1981). 이와 같이 배란전 난포가 Androgen 방향화(aromatization)를 위한 가장 높은 능력을 가진 대부분의 과립막세포를 가지고 있기 때문에 언제나 가장 높은 난포내 Estrogen치와 가장 낮은 Androgen / Estrogen치를 가지게 된다(Hillier et al, 1981). 폐쇄 난포강(antral fluid of atretic follicle)의 Androgen 치는 건강한 난포의 것과 차이가 없으며 Progesterone 치 역시 중요한 차이가 없는데 이것은 아마도 LH파동(Surge)전의 C₁₇와 C₁₉ 스테로이드가 주로 난포막 기원(the cal origin)이기 때문으로 생각하고 있다 (Ireland et al, 1982).

단일 선택된 난포(dominant follicle)는 주기의 여포 후기동안(late follicular phase) 분비되는 Estrogen (주로 E₂)의 90%이상의 원천이 된다(Baird, 1983). 이들 구조에 있어서 Estrogen절대치는 양쪽 난소의 어떤 난포에서보다도 10~1000배 정도 더 높고(McNatty et al, 1983) 또한 가장 많은 수의 과립막세포(granulosa cell)와 가장 큰 내난포막세포(theca interna)를 갖게 된다. 또한 이들은 가장 높은 농도의 Gonadotrophin 수용체(receptors)들과 다른 난포들에 있는 세포들보다 더 큰 스테로이드 합성능력을 갖고 있다 (Ireland et al, 1983). 배란전 난포가 가장 잘 발달된 국소 혈류공급체(local blood supply)를 갖고 있기 때문에 순환되는 Gonadotrophin 치의 변화에 완벽하게 반응이 되게끔 준비되어 있다(Zeleznik et al, 1984).

배란전 난포는 배란 유도 Gonadotrophin파동(surge)의 시작전에는 순환 Progesterone의 중요한 원천이 안 되며 완전하게 성숙된 후에 이것의 과립막 세포는 이 기능의 수행에 필요한 생화학적 능력을

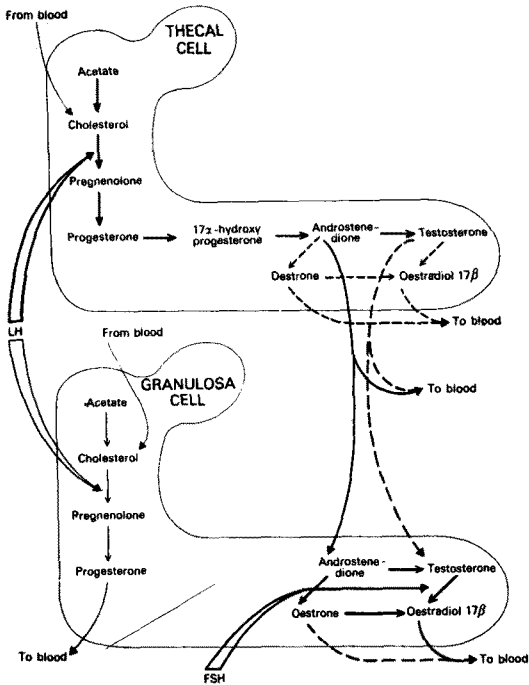


Fig. 1. Scheme outlining the principal steroidogenic pathways in developing follicular cells. Heavy arrows represent the main activities of later preantral and antral follicles. Light arrows represent activities developing in preovulatory follicles and persisting into the luteal phase. In the corpora lutea the oestrogenic synthetic capacity of thecal cells only persists in those species in which the thecal cells become incorporated into the corpus luteum. Where alternative pathways exist, the minor pathway is indicated by a dashed line.

소유게 되어 활성화(activation)는 LH 파동(surge)과 난포파열이 일어날 때 혈액-난포막(blood-follicle barrier)의 파괴를 기다린다(Hiller et al, 1984). Progesterone 분비의 잠재능력은 LH 파동(surge)전까지 난포강액(antral fluid of follicle)에 축적되어 있는 스테로이드의 비교적 높은 치에 영향을 받는다(Hiller et al, 1983).

스테로이드 합성의 고유 Δ^5 와 Δ^4 경로를 통한 Estrogen 생합성에서 C_{19} 과 C_{18} 의 모든 중간산물들은 난포액 내에 E_1 와 Estrone과 함께 축적된다(Fowler et al, 1977). LH 파동(Surge) 시작이나 배란을 유도키 위한 응모성 성선 자극호르몬(이하 HCG로 약함)의 주사후 Progesterone치와 이것의 주대사물인 17-OH Progesterone치가 배란전 난포에서 증가되고 이때 이것들의 말초 혈액농도 또한 동시에 상승하기 시작한다(Hoff et al, 1983).

이와 같이 신속하고 점진적인 난포내 Progester-

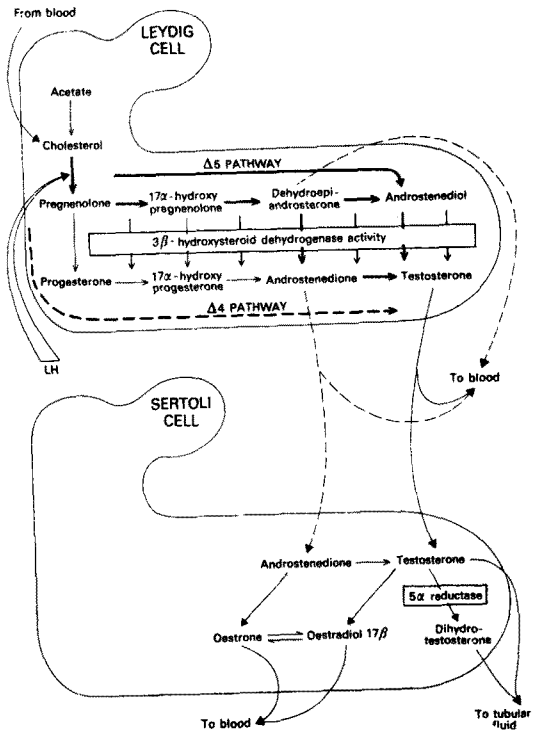


Fig. 2. Summary of the part of the steroidogenic pathway relevant to the testis. The principal (Δ^5) path for testosterone synthesis in the Leydig cells of the human is indicated by heavy lines, although the Δ^4 pathway is also used and may be more important in other species. In addition to testosterone some of the intermediates in the pathway are released into the blood - androstenedione at 10% and DHA at about 6% of testosterone levels in man. Some testosterone and androstenedione is taken up by Sertoli cells which convert the androgens to oestrogens and to dihydrotestosterone.

one치의 증가는 LH 파동(Surge)과 배란사이의 일반적인 양상이고 이런 변화는 배란전 난포에서 황체의 전환을 미리 예보해 주는 것이다(Edwards, 1980). 난포파열과 함께 과립막 세포층은 직접적인 혈류공급이 요구되며 Progesterone생합성은 황체의 분비 활성화에 비례한 율에 따라 시작된다(Hiller et al, 1984) 이런 전환은 여포기 Estrogen 생합성의 감소가 수반되며 LH나 HCG에 의한 증가된 자극의 수시간 내에 말초 및 부합되는 난소 정맥혈 E_1 치가 급격히 떨어진다(Henderson et al, 1983).

여포기 위치에서 Estrogen합성의 감소율은 난포액이나 혹은 전 난포의 스테로이드의 내용에 동시에 유발되는 감소로 영향을 받게 된다(Van Look et al, 1984).

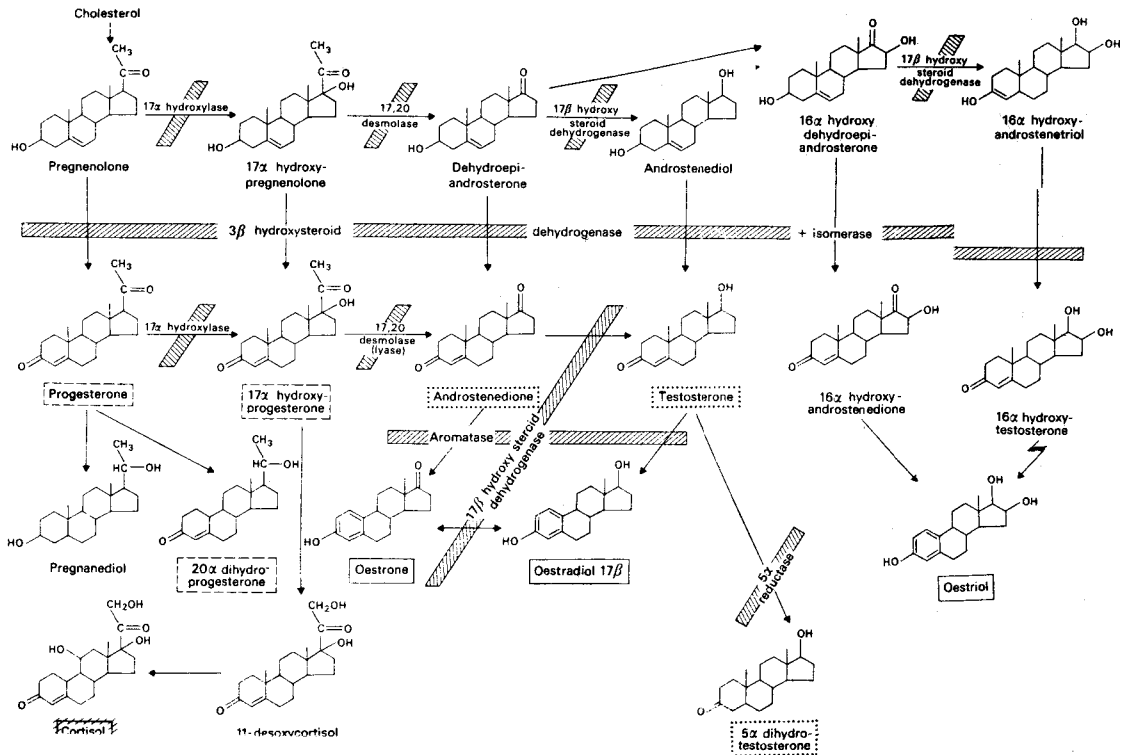


Fig. 3. Pathway of interconversion of steroids. Some of the principal enzymes involved are indicated. Note that extensive interconversions are possible; however, in any given tissue, absence of certain enzymes will mean that only parts of the matrix will be completed. Clearly, the enzymes present will therefore determine which steroids can and cannot be made from which available substrates. The members of the four major classes of sex steroids are shown distinctively: progestagens, dashed; androgens, dotted; oestrogens, solid; and corticosteroids, hatched. Note that in the steroid terminology the suffix-ol=hydroxyl group; -diol= 2 hydroxyl groups; -one=ketone group; -dione= 2 ketone groups; an unsaturated-C=C-link is indicated by-ene, two such links by-diene. Note: aromatase = 19-hydroxysteroid dehydrogenase plus C-10, 19 lyase.

Ⅲ. 난포의 스테로이드 합성에 관한 성선 자극호르몬성(Gonadotropic) 조절과 세포위치(Cellular site)

C₁₉ 스테로이드는 난포강(antral follicle) 성장의 대부분 활성기를 통해 난포에 의해 합성되며 Testosterone과 Androstenedione은 성인 난소에서 분비되는 Androgen의 주산물이다(Baird, 1983). 주기의 여포기 동안 난소는 전 혈액 Androstenedione 생산의 약 30%를 담당하고 나머지는 부신에서 이루어지나(Baird, 1977a) 주기의 중간 시기에는 LH 자극 배란전 난포에 의해 스테로이드 합성과 분비가 증가하기 때문에 난소에 의한 합성율이 60%로 증가되며 이 증가는 Estrogen 전구물질로서 스테로이드 대사에 영향을 준다(Baird, 1983).

LH에 의해서 조절되는 내난포막(theca interna)은

C₁₉ 스테로이드 합성의 주요한 여포기에서의 장소이며 배란전 난포로부터 분리시킨 내난포막 조직을 실험관에 배양시키면 Androstenedione이나 Testosterone이 생산되어진다.

난포막 세포(Theca cell)들은 난포강 발달의 모든 시기에서 특이한 막과 관련된 내수용체들을 갖고 있고 이것은 방사선자기법(autoradiography)과 LH를 대신하여 ¹²⁵I-labelled HCG를 이용해서 분리된 세포에 부착된 호르몬을 직접 측정함으로써 증명할 수 있다(Henderson et al, 1983). LH와 HCG는 분리된 난포막 조직에서 cyclic AMP생산을 자극시켜 주며(Dennefors et al, 1980) 실험실의 비슷한 조건에서 외부에서 투입된 cyclic AMP동족체(analogue)는 난포막 androgen합성에 대해 LH/HCG의 자극적 작용과 유사한 결과를 보였다(Tsang et al, 1980). 이것은 LH가 고환의 간질세포(testicular Leydig cell)에 대해 세포내 cyclic AMP작용 동족체를 포함한 고유

Table 2. FSH-induced granulosa cell functions modulated by direct sex steroid action *in vitro*

Function	Modulator:	
	Androgen	Oestrogen
* Cyclic AMP accumulation	yes	yes
* Steroidogenesis		
Lipoprotein uptake	yes	—*
Cytochrome P-450 synthesis	—	yes
Cholesterol metabolism	yes	yes
Pregnenolone metabolism	yes	yes
Progesterone formation	yes	yes
Androgen metabolism	yes	—
Oestrogen synthesis (aromatase)	yes	yes
* Hormone responsiveness		
FSH	yes	yes
LH	yes	yes
Prolactin	yes	yes
β_2 -adrenergic agents	?**	?
* Proteoglycan synthesis	yes	yes
* Plasminogen activator synthesis	yes	?
* Inhibin production	yes	?
* Carbohydrate metabolism		
Lactate production	yes	no

의 수용체 매개방법에 의한 것처럼 난포막 androgen 합성을 조절해 준다는 증거가 된다(Dufan et al, 1984).

발육초기의 과립막 세포는 필요한 C_{17} lyase 활성이 결여되거나 혹은 효소계가 억제되어 있어서 새로이 C_{17} 스테로이드 합성을 할 수가 없다 (Johnson et al, 1983) (Fig. 1, 3). 그러나 과립막세포는 Androgen과 Estrogen으로의 난포내 Androgen 대사의 주요한 장소인데 난포의 발달시기에 따라서 과립막 세포는 17β -hydroxysteroid dehydrogenase(Moon et al, 1982), 5-ene 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase(Fowler et al, 1978)와 aromatase등을 갖을 수 있게 된다. 이들 효소는 FSH에 의하여 시작된 초기 과립막세포 성숙동안에 자극되어지며 (Hsueh et al, 1983) (Table 2) $4En-5\alpha$ reductase 활성이 과립막세포내에 있게 되어진다 (Moon et al, 1982). 난포의 androgen합성은 난소간질(Stroma)에서 일어나고 또한 직접적인 LH 영향을 받으며(Magoffin et al, 1982a) 난포막(theca)에서도 LH 수용체(receptor)와 세포내 cyclic AMP가 간질에서 androgen합성에 대한 LH의 자극을 증대한다는 근거가 있다(Koninckx et al, Raven Press, New York).

변성된 난포의 난포막에서 유래된 2차 간질세포(Interstitial cell)는 간질(Stroma)에서 Androgen 합성의 일차적 장소로 생각되어지고 이것은 사춘기 오래전부터 이미 시작되어서(Uilenbroek et al, 1983) 생식기 동안 계속되고(Sridaran et al, 1983) 폐경기후까지 계속된다(Dennefors et al, 1980).

난포막/간질세포 androgen합성의 자극은 acetate나 cholesterol로부터 세포내에서 합성되어지거나 근처세포에서 유래된 C_{17} 전구물질들의 증가된 대사를 필요로 하게 되며 혈액에서 유래된 전구물질들이 사용된다(Kotwica et al, 1982). Androgen 합성단계에서 $17\text{-hydroxylase} / C-17, 20 \text{ lyase}$ 합성조절은 LH에 의해 직접 높아지며(Bogovich et al, 1982) 난포막/간질의 5-ene- 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase활성은 구성분자에 달려 있다고 생각된다(Erickson et al, 1982). 난포막/간질세포 androgen합성의 LH 자극이 사춘기 전의 쥐조직에서는 Prolactin에 의해 영향을 받으나 성인 난소에서의 작용은 알려져 있지 않다(Erickson et al, 1982) 과립막세포에서 형성된 C_{17} 전구물질은 난포막에서 Androgen으로 대사되고 분리된 난포막 조직에 의한 실험판의 Androgen생산은 외부에서 Pregnenolone이나 혹은 17α -

Table 3. Hypotheses concerning androgen - estrogen interactions and the modulation of gonadotrophin-stimulated follicular development and function in the human ovary

1. Androgens and oestrogens have independent and mutually antagonistic effects on the maturing follicle.
2. Granulosa cell aromatase activity (controlled by FSH) is a major determinant of the follicular response to aromatizable androgens.
3. Local C_{19} steroid 5α -reductase activity (? control) may also affect the follicular response to androgen:
 - (a) by altering aromatizable/non-aromatizable androgen ratios within the follicle; and/or
 - (b) by controlling the production of biologically potent androgens (5α -reduced C_{19} steroids) which are also aromatase inhibitors.

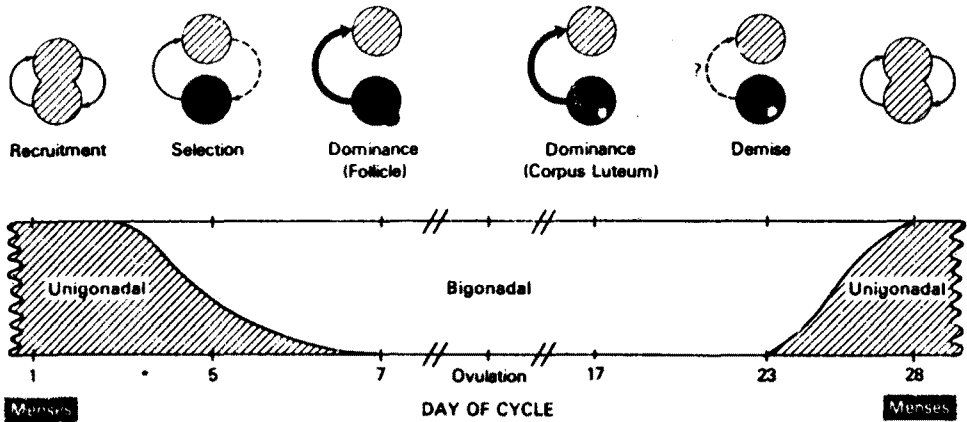
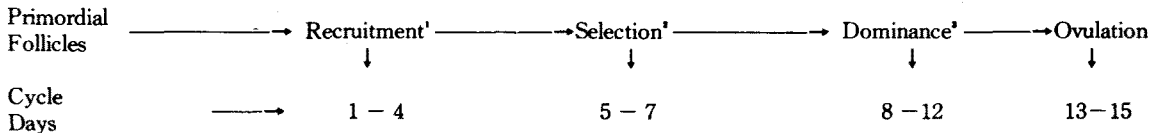


Fig. 4-1. Transient nature of asymmetrical ovarian function in the primate menstrual / ovarian cycle. The terms unigonadal and bigonadal may be used interchangeably with symmetric and asymmetric, respectively. (From diZergera and Hodgen.)



Definitions: 1=Cohort May be: $N=1$ or $N>1$, 2=A Single Follicle is Destined to Ovulate; No Surrogate Follicles, 3=Dominance May be: Active=Dominant Follicle Suppresses Maturation of Other Follicles, Passive=Dominant Follicle Thrives Uniquely, Despite the Suppressive Milieu.

Fig. 4-2. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. The cohort of follicles from which the ovulatory follicle is derived begins to grow (gonadotropin dependent) about day 1 of the menstrual cycle. The number of follicles in a cohort is unknown but is typically reduced to the ovulatory quota (unity in women and these monkeys) by the midfollicular phase.

hydroxy progesterone의 투여로 더 증가시킬 수 있다(Lischinsky et al, 1983). 배란전 난포에서 Androgen 합성은 배란LH파동(surge)이나 혹은 HCG투여 후에 변화되어 난포액이나 조직내의 방향화된 Androgen 이나 Estrogen치가 배란에 가까울수록 떨어진다(Van Look et al, 1984). 이 여포기 Androgen합성의 LH/HCG에 의한 역설적인 억제를 설명할 수 있는 세포기전은 아직 잘 모르나 합성과정의 첫 병소는 난포막에 있어서 이 곳에서 고환의 간질세포에서 많은 양의 LH/HCG에 의해 유도되는 것과 유사한 탈감작(desensitization)의 양상이 일어난다 (Dufau et

al, 1984). 그래서 난포막 17-hydroxylase와 $C_{17,20}$ -lyase계가 억제되는 양상을 보여 준다(Hillensjo, 1983). 난포내 Estrogen 작용은 난포 Androgen 합성에 대한 LH/HCG의 억제효과를 포함하고 있다고 생각하고 있으며 배란전 난포액에 축적되어 있는 E₂는 난포막/간질세포에 의한 Androgen 생산을 직접적으로 억제할 수 있고 실제로 실험관 내에서 17-hydroxylase와 $C_{17,20}$ -lyase작용의 신속하고 선택적인 억제를 측정할 수 있다(Erickson et al, 1983). 이 억제는 변경된 합성경로를 통해 C_{19} 전구물질이 5α -Pregnenes로 전환되는 보고가 있고(Leung et al, 1979) 이것

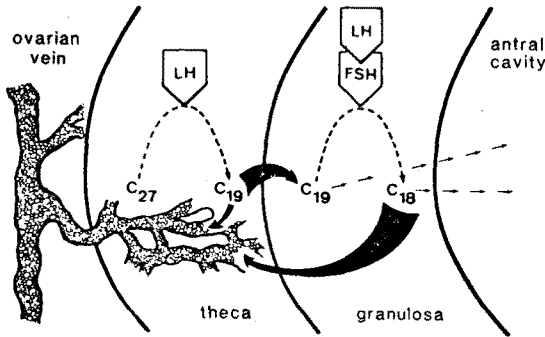


Fig. 5. Current concept of gonadotrophin-controlled cellular functions which co-ordinate follicular estrogen biosynthesis.

은 과립체 (microsome) cytochrome P-450 의 감소된 농도와 관련이 있으며 지속적인 RNA와 단백질 합성이 요구된다(Suzuki et al, 1983)

난포발육의 배란 전기 즉 Estrogen분비의 시작 전에 LH자극 난포막 / 간질세포에서 형성되어진 Androgen은 난포내 스테로이드 환경을 지배한다 (Mc Natty et al, 1983). 과립막 세포가 FSH의 자극에 반응하여 성숙됨에 따라 그들은 활성화된 Aromatase 효소계를 요구하고 Androgen 방향화의 주요한 난포내 부위로 되어진다(Hiller et al, 1981). 내난포막(theca interna)역시 난포를 떠나는 Estrogen에 어느정도 기여하는 Aromatase를 포함하고 있고(Vernon et al, 1983)이것은 Estrogen 형성의 주요 난포내 장소(과립막세포 : 난포막세포)가 종(species)에 따라 특이하고 하나(Ryan, 1979) 배란전 난포 Estrogen 합성은 양쪽의 난포세포의 병합된 작용을 요구하고 FSH와 LH에 의한 연결된 자극에 좌우된다(Armstrong et al, 1978).

난포막/간질 Androgen이 기저판(lamina basalis)을 가로질러 과립막 세포층에서 E₂로 대사되어질 수 있다는 생체내의 직접적인 근거가 있다. 난포내 Estrogen 생성 조절의 최근 두 세포형, 두 Gonadotrophin 개념에서 본다면 LH-자극 내난포막에 의해 생성되는 Androstenedione과 Testosterone은 근처의 FSH자극 과립막 세포에서 Estrone과 E₂로 전환된다(Armstrong et al, 1978)(Fig. 5). 과립막세포는 FSH작용의 유일한 난소내 장소로 믿어지며(Zeleznic et al, 1981) 이들의 Aromatase계는 Gonadotrophin의 직접 작용을 통해 유도되는 분화된 생화학적 기능을 갖고 있다(Dorrington et al, 1979).

FSH에 의한 Aromatase 유도는 난포내에 존재하는 Androgen양 스테로이드 농도와 종류에 의해 직접 조절된다는 실험관내(in vitro)의 근거가 있다(Hiller

et al, 1982).

Aromatase활성화로 이끄는 세포하(Subcellular) 과립막세포 변화는 세포표면에 막과 관련된 수용체에 FSH 결합과 adenylyl cyclase활성에 수용체 전달증가에 의해 시작된다 (Richards et al, 1980) cyclic AMP 생성과 대사의 변화는 세포내 단백질 Kinase를 포함한 cyclic AMP의 증가를 유도하며 Aromatase 활성화는 지속적인 RNA와 단백질 합성을 요구한다(Wang et al, 1982). 인간에서 주기 중간의 성숙 배란전 난포에서 얻어진 세포의 Aromatase 활성화는 여포 초기(Early follicular)의 직경 1~4.5mm의 난포에서 보다 적어도 약 200배 이상 더 크다(Mc Natty et al, 1983). 미성숙난포에서의 과립막세포는 LH / HCG 수용체(receptor)를 가지지 못하므로 LH/HCG에 직접 반응하지 못한다(Hiller et al, 1978). 그러므로 미성숙 난포의 LH자극에 대한 요구는 간접적이므로 아마도 인접한 LH자극 난포막/간질세포로부터 유래된 C₁₉ 스테로이드의 직접 작용에 의해 중재된다.

그러나 FSH자극과립막 세포는 결국 LH / HCG 수용체의 발달을 가져오며 LH 혹은 / 그리고 FSH는 과립막세포 Aromatase를 직접 자극할 수 있다(Hiller et al, 1983)(Fig 5). 벽재성(mural) 과립막세포는 Androgen 원천(source)에 가까이 존재하고 높은 농도의 Aromatase 기질(substrate)에 노출되어 있다. 이 세포들은 성숙배란전 난포의 기저판(lamina basalis)을 둘러싸고 있는 난포막 혈관계와 밀접하게 연결되어 있는 유일한 과립막 세포들로(Zeleznik et al, 1981) 비교적 높은 농도의 LH / HCG 수용체 (receptor)들과 분명한 조직화학적 특성을 가지고 있으며 배란전 난포에서 세포화학적으로 발견되는 cytochrome P-450의 유일한 장소로서 Androgen 방향화와 다른 스테로이드 전환의 가장 활발한 난포내 장소일지도 모른다고 생각된다(Zoller et al, 1980).

일단 난포막-과립막 세포상에서 Estrogen 합성이 직접적인 LH조절하에서 떨어지면 분비 스테로이드는 뇌하수체 Gonadotrophin분비의 장환되며(long-loop feedback)작용에 의하여 그들 자신의 형성을 조정한다. 인간에서 이 동적인 상호작용은 통합된 순환 LH치에서 점진적인 증가로 이끈다(Hoff et al, 1983). 아주 혈관화가 잘 된 난포막으로 방출되는 LH의 각 박동(pluse)은 난소정맥안으로 Androstenedione과 E₂분비의 동시 폭발을 자극하며(Baird, 1983) 이 증가된 말초 E₂치가 결국 배란유도증기 Gonadotrophin파동(surge)을 일으킨다(Hoff et al, 1983). 난소 E₂ 합성에서 파동(surge)으로 시작된 감소는 난포막 / 간질 Androgen합성에 대한 LH유도의 변화에 의

한다고 부분적으로 설명하고 있는데 즉 LH에 의해 난포 Aromatase 활성화가 억제된다고 한다(Leung et al, 1979). 그러나 LH파동(surge)시작 12~24 시간이나 HCG주사 약 36시간후 배란 직전에 인간의 배란전 난포에서 분리된 과립막세포에서 Aromatase 활성을 직접 측정해 보면 전 과정동안 약간 상승한다(Hiller et al, 1983).

난소 Estrogen합성은 또한 4-en-5 α reductase 작용에 의해 영향을 받는데 이 효소는 난포막과 과립막세포에 존재하며 비황체기 난소조직의 실험관내의 배양에서 여러 종류의 5 α -환원대사물을 얻을 수 있다(Moon et al, 1982). 4-en-5 α reductase는 Androstenedione과 Testosterone 대사의 가능한 경로이지만 5 α -환원 C₁₉ 스테로이드가 일단 형성되면 Estrogen으로 방향화될 수 없고 또한 어떤 5 α -환원 Androgen은 Aromatase억제제로 작용된다(Siiteri et al, 1975)

난소 4-en-5 α reductase 작용은 사춘기전에 높게 보고되며(Eckstein, 1983) 이 때의 난소는 많은 양의 Androgen을 분비하고 대부분이 5 α -환원체이고 첫 배란에 가까워지면 이것이 감소된다(Uilenbroek et al, 1983).

인간 난소조직과 황체에 특이한 Prolactin 수용체가 있어서 막과 관련된 Prolactin수용체는 FSH에 의하여 유도 성숙된 과립막세포 분화시에 발달된다(Martorana et al, 1980). Prolactin의 양에 따라 FSH나 혹은 LH자극에 의한 Aromatase의 유도를 억제하여 특히 Hyperprolactinemia와 같은 경우 배란전 난포 Estrogen합성에 영향을 준다(Wang et al, 1982).

황체에서 요구되는 생화학적 기능이 배란전 난포 성숙동안 이루어질지라도 Progesterone합성은 LH파동(surge)시작 전에는 오직 과립막 세포기능이다(Hillier et al, 1984). 황체 Progesterone 합성의 생화학적 기초는 cholesterol측사슬(side chain) 분할과 Pregnenolone대사를 조절하는 cyclic AMP의 세포내 이차 전달자(second messenger)역할과 LH/HCG의 영양성(trophic)기능의 개념에 있다(Williams et al, 1979). 여기에서 LH반응기전은 이미 배란전 난포에서 과립막세포 성숙동안 이루어졌고 또 직접적인 FSH 작용에 의해 처음 자극되었으며 실험관 내에서 Progesterone 합성의 많은 FSH유도단계는 성스테로이드에 의한 직접적인 조절에 의해 좌우된다(Dorington et al, 1982). 실험관 내의 배양에서 형태적인 황체화와 많은 양의 Progesterone을 생산하는 과립막세포의 능력은 과립막 세포 분리시에 난포성숙의 기능으로서 증가된다(Channing et al, 1978). 이와 같이 실험관 내에서 LH/HCG반응-Progesterone 합성을 하는 능력은 성숙된 배란전 난포로부터 분리된

과립막 세포의 특징이며(Channing et al, 1981) 배란 유도를 위한 LH파동(surge)이나 HCG주사후 급격하게 증가된다(Hiller et al, 1983). 그러나 난포가 파열되어 난포세포가 떨어져 나갈 때까지 난포내에서 과립막세포의 Progesterone 합성이 아직 부분적으로 억제되는데 이것은 LH/HCG에 대한 완전한 스테로이드성 반응이 계속되는 RNA와 단백질합성을 포함한 세포하변화(Subcellular change)에 의해 좌우되며 또한 배란전 난포액 속의 E₂가 과립막 세포내의 5-ene-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase활성을 직접 억제함으로써 Progesterone합성을 억제한다(Veldhuis et al, 1983)

IV. 성스테로이드 호르몬과 성선자극 호르몬의 상호 작용

1. Estrogen과 FSH

Gonadotrophin 작용없는 Estrogen은 난포발육을 자극하며 난포폐쇄(atresia)를 감소시킨다(Hiller et al, 1978). Estrogen은 직접 과립막세포 증식과 난포크기를 증가시키며 Gonadotrophin의 모든 난포 FSH 수용체 양과 과립막세포 감수성의 증가를 유도한다.(Ireland et al, 1983) 그래서 적절한 Estrogen/FSH치료는 FSH단독치료보다 난포강(antral follicle)의 성장과 형성의 발달에 더욱 도움을 주나 아주 정제된 FSH 단독으로는 오직 약간의 난소 Estrogen의 양만을 증가시킨다(Richards et al, 1980). 즉 FSH 만으로는 정상 Estrogen합성을 자극하지 못하고 또한 FSH나 Estrogen은 난포막/간질세포의 형태를 변경시키지 못하며 이 세포들은 FSH수용체를 갖지못한다(Uilenbroek et al, 1983).

2. Androgen과 LH(HCG)

미성숙난포들의 과립막세포는 LH/HCG 수용체를 갖지 못하며 이들 세포에 대한 LH/HCG 작용은 Androgen이 만들어지는 인접간질(stroma)이나 LH/HCG-반응 난포막에서 기원되는 화학적 징후에 의해서 증재된다(Hiller et al, 1978). Gonadotrophin 작용없는 Androgen은 뇌하수체 절제후까지도 남아 있는 작은 전난포강(preantral follicle)의 제한된 발육을 방해하며 Estrogen의 자극용량을 함께 사용할 경우 용량에 따른 Androgen(Testosterone)은 증가되는 전난포강(preantral follicle)의 성장을 억제한다(Hiller et al, 1978). 즉 FSH작용이 없는 Androgen은 난포폐쇄(atresia)를 촉진시키며 또한, 이런 억제성 Androgen 반응은 적은 양의 LH/HCG와 Estrogen 치료와 같이 사용되어질 때 보여진다(Louvet et al, 1975b). 그

리고 아주 정제된 LH나 Androgen(Testosterone 혹은 5 α -dihydrotestosterone)은 정상 난포 Estrogen 합성을 자극시키지 못한다(Armstrong et al, 1976).

3. Androgen과 FSH

아주 정제된 적절한 용량의 FSH를 방향화된 Androgen과 함께 사용하면 배란전 난포의 성장과 Estrogen분비를 촉진하는데 이와 같은 어떤 Testosterone / FSH치료가 LH / FSH치료보다 더 효과적 일지 모른다고 한다(Armstrong et al, 1976). Androgen은 과립막세포에서 직접 작용을 하고 Gonadotrophin 감수성을 증가시키기 위하여 FSH와 함께 한 상승작용으로 Estrogen합성을 유도한다(Leung et al, 1979)의인성 Testosterone투여는 내인성 Estrogen 전구물질의 필요성이 무시되므로 만일 비방향화 Androgen(5 α -dihydrotestosterone)이 FSH와 함께 투여된다면 과립막세포 발달에서 정상 Estrogen생성과 Estrogen-감수성 획득 단계가 일어날 수 없다 (Farookhi, 1980).

생체 내에서 배란전난포 발육동안 난소의 LH / HCG자극을 치환하는 방향화Androgen의 능력은 FSH작용의 조절과 LH / HCG작용의 중재하에서 Androgen과 Estrogen을 위한 국소적 역할을 지적해 주며 성스테로이드가 FSH에 의해서 유도되는 분화된 난포막 세포기능의 시작과 표현을 직접 조절하도록 작용한다는 실험관내에서의 근거가 있다(Farookhi, 1980).

V. 난포내 성스테로이드 작용

난포내 성스테로이드 작용은 난포발육과 난소 Estrogen분비의 조절에 대해 FSH와 LH의 병합된 기능에 기초가 된다.

과립막 세포층은 대부분의 배란전 난포강 발육시기를 통하여 사실상 많은 Androgen에 접하게 되며 난포강내 대사 유평에 따라 Androgen양 스테로이드는 난포세포내의 스테로이드-전환효소와의 직접적인 상호 작용을 통하여 스테로이드 합성조절에 급격하게 영향을 줄 수 있다. 즉 생리적 농도를 가진 난포액 내의 Testosterone과 dihydrotestosterone은 FSH로 처리된 과립막 세포배양에서의 5- α - β -hydroxysteroid dehydrogenase / isomerase 활성을 억제시킨다(Tan et al, 1984). Androgen과 FSH는 실험관내에서 cyclic AMP-과립막세포 분화를 촉진시키는데 상승작용을 하며 외인성 Androgen과 LH 자극으로 생산된 내인성 Androgen 또한 난포내에서 Progesterone합성을 자극한다(Dorington et al, 1983).

Androgen양 스테로이드와 FSH는 미성숙과립막 세포에서도 Progesterone합성에 관련된 속도조절 효소(rate-limiting enzyme)를 유도하는데 상승적으로 작용하며 더욱 성숙된 세포에서의 스테로이드 작용은 Androgen에 의해서 더 높아질 수 있다(Quirk et al 1983). 또한 aromatase효소 유도에 대한 Androgen-FSH의 상승작용에 대한 보고가 미숙난포에서의 과립세포막 배양에서 이루어 졌으며 5 α -dihydrotestosterone은 정상난포발육과 E₂형성의 조자극제(co-stimulant)로서 작용을 하지 못한다(Hiller et al, 1984).

전난포강(preantral follicle)의 과립막세포는 다른 Androgen표적조직(target tissue)에서 거둬 발견되는 Androgen수용체와 유사한 아주 친화성이 높은 Androgen부착 단백질을 포함하는데(Schreiber et al, 1976) Testosterone에대한 수용체(receptor)유사한 부착단백질이 난소의 cytosol에서 발견 된다(Milwidsky et al, 1980).

특이한 항 Androgen의 투여는 생체에서 Testosterone의 핵흡수를 방해 하는데 SCH 16423, 이나 cyproterone acetate 같은 항 Androgen은 수용체 부착장소(receptor binding site)에 대해 Testosterone이나 5 α -dihydrotestosterone과 경쟁을 하여 스테로이드나 스테로이드-수용체 복합물(steroid-receptor complexes)의 핵흡수를 방해한다(Yates et al, 1981). 난소 Androgen수용체는 실험관 내에서 5 α -dihydrotestosterone보다 우선적으로 Testosterone과 친화성이 더 큰 것으로 알려져 있고 또한 과립막세포 스테로이드 합성을 촉진시키는데 FSH와의 상승작용에 관한 능력도 Testosterone에서 더욱 강력하다(Hiller et al, 1984) 과립막세포에서 Testosterone작용은 직접적인 Estrogen작용에 의하여 어느정도 중재되어지고 스테로이드합성을 증가시키기 위한 FSH와의 상승작용에 대하여 E₂와 Diethylstilbesterol이 Testosterone보다 덜 작용한다는 사실은 Testosterone 작용을 중재하는데 Estrogen은 오직 적은 역할만을 담당한다는 것을 암시해 준다(Daniel et al, 1983). FSH에 감작된 과립막세포의 adenylyl cyclase 활성에 대한 Androgen의 급격한 작용이 인지되지 않았기 때문에 cyclic AMP 대사에 있어서의 변화에 Androgen의 관여는 직접적인 FSH 작용에 의해 영향을 받는 과립막세포의 Phosphodiesterase가 다른 표적조직(target tissue)에서의 Androgen 작용의 기전과 관련되어지는 것과 같이 설명될 수 있다(Knecht et al, 1983).

Estrogen은 난포내 주도자로서 중추적인 역할을 하여 난포의 배란전 성장시기에 과립막세포에 직접 작용하여 이것이 생성되는 세포체내에서 작용하기

때문에 독자적인(autocrine) 과립막 조절인자로 간주된다. 그러나 과립막 세포내에서 난포막세포 생성의 Estrogen이 작용을 하는 기생적(paracrine)인자의 작용을 배제하지 않는다(Roth et al, 1982). Estrogen은 과립막 세포분열을 자극하며 FSH와 LH의 작용에 대한 그들의 감수성을 높혀준다. FSH의 동시 자극이 없이 Estrogen은 전반적으로 난포내 FSH수용체 내용물만 증가시키고 과립막세포당 FSH 수용체(receptor)의 증가는 볼 수 없다.

즉 Estrogen은 FSH와 같이 이용되어야만 과립막 세포 수용체의 농도가 증가될뿐더러 수용체의 유도를 촉진시켜 준다(Tonetta et al). Estrogen은 성숙된 배란전 발육을 통하여 FSH와 LH에 대해 과립막세포의 감수성을 계속 증가시키고 과립막세포의 Prolactin 수용체계에 대한 FSH의 유도 작용에 직접 영향을 준다(Veldhuis et al, 1983). Gonadotrophin에 대한 과립막 세포반응의 Estrogen 조절은 FSH와 LH로 자극된 cyclic AMP 축적의 증가와 이들 세포내에서 이용되는 cyclic AMP 부착장소의 수가 증가되는 것과 관련이 있다(Dorrington et al, 1983). 배양액에서 E₂나 혹은 Diethylstilbestrol은 과립막세포의 Aromatase 효소계에 대한 FSH의 유도를 증가시켜주나 이것은 같은 농도의 Testosterone이나 5 α -dihydrotestosterone에 의한 효과와 비교해서는 아주 적다(Hiller et al, 1983) Estrogen은 Estrogen수용체계를 통하여 특이하게 증대된 과립막세포에 직접적인 작용을 갖고 있으나 한편 Androgen수용체계를 통한 작용도 가능해서 과립막 세포 cytosolic androgen수용체에 대한 E₂와 Testosterone의 경쟁적 작용이 있다(Schreiber et al, 1976). 과립막세포 내의 Gonadotrophin(FSH)으로 자극된 Proteoglycan 합성은 Estrogen에 의해서 조절을 받으며 이것은 난포액 합성에 기여한다(Schweitzer et al, 1981). 생체내 실험에서 Estrogen은 성숙 난포의 과립막 세포 사이에서 gap junctional linkage의 정도를 증가시켜주며 gap junction은 기저판(lamina basalis)과 직접 연결되어 있는 말초 과립막세포로부터 과립막 세포층의 부·강부위(para-antral region)과 난구(cumulus)부위까지 호르몬 자극의 효과를 증대시키는데 중요한 작용을 하고 말초 과립막 세포층에 가장 높은 농도의 Gonadotrophin수용체를 갖고 있다(Lindner et al, 1977). 난포막 세포기능도 난포내 Estrogen에 의해서 영향을 받고 난포막 배양액에서 Progesterone과 Testosterone 축적에 대한 Estrogen 억제작용이 있으며 4-en-5 α -reductase활성화에 대한 E₂의 억제작용을 Androgen 대사의 국소적 조절과 연루시켜 생각할 수 있다(Tsang et al, 1979).

Progesterone은 배란 난포내에서 국소적으로 작용하여 결합조직 대사를 방해하고 난포파열 전에 난포벽을 연화시켜준다(Zelenznik et al, 1980). 황체에 의해 생성되는 Progesterone은 배란전 난포 발육억제에 직접 작용한다. 그러나 인간의 황체기동안 양쪽 난소에서 적은 난포강의 계속적인 성장이 있고(Mc Natty et al, 1983) rhesus원숭이 예에서도 큰 전난포강(preantral follicle)의 발육을 보이는데 이것은 활동적인 황체 작용이 있음에도 불구하고 외인성 Gonadotrophin에 의한 배란전 난포발육의 시작이 곧 일어남을 말해 준다(Zeleznik et al, 1980). 미성숙 세포배양에서 Progesterone이나 합성 Progestogen (progestin)에 대한 계속적 노출은 Aromatase유도, LH 수용체(receptor)유도와 Progesterone 축적을 억제시킨다(Fanjul et al, 1983).

IV. 결 론

배란난포의 생활사는 hyperprogestogen 상태로 끝나고 C₁₉스테로이드는 합성, 축적, 분비되는 성스테로이드 중 양적으로 가장 중요하다. 한편 E₂는 난포의 발육이 충분히 끝나게 되면 비록 짧은 기간이지만 LH파동(Surge)의 시작 전에 가장 풍요한 난포내 스테로이드이며 이 hyperestrogen 양상은 오랜 기간동안 난포강(follicular antrum)발육의 결과로 비롯되고 난포강내 성스테로이드의 유기적 조직은 androgen양 C₁₉스테로이드에 의해서 장악되어진다. Androgen은 hyperandrogen양상을 띤 미성숙 난포가 배란전 발육상태에 돌입하려고 할 때 LH로 자극된 난포막/간질세포와 FSH로 자극된 과립막세포 사이의 화학적 연결을 이루게 한다. 그래서 Androstenedione과 Testosterone은 기저판(lamina basalis)과 세포내 공간(Intracellular space)을 가로질러서 과립막세포층에 도달되며 더우기 세포내 Androgen 수용체계를 통하여 cyclic AMP를 증가시키기 위한 FSH와의 상승적 작용에 더욱 대사과정을 수행하거나 직접 작용케 된다.

Aromatase 반응의 산물인 E₂는 성숙배란전 난포의 의 궁극적인 주요한 호르몬 분비물로서 그 자체가 독자적(autocrine)이거나 기생적(Paracrine)의 과립막 세포 조절인자가 된다.

여하튼 국소적 C₁₉스테로이드 대사와 작용 등이 난포의 Gonadotrophin조절 하에서 가장 기본적인 세포기능의 지주가 된다.

REFERENCES

- Armstrong, D.T., and Papkoff, H.: *Stimulation of aromatization of exogenous and endogenous androgens in ovaries of hypophysectomized rats in vivo by FSH*. *Endocrinology*, 99:1144-1151, 1976.
- Armstrong, D.T. et al.: *Regulation of follicular estrogen biosynthesis. In ovarian follicular development and function*. pp. 169-181, Raven Press, New York, 1978.
- Baird, D.T. et al.: *Relationship between the secretion of the corpus luteum and the length of the follicular phase of the ovarian cycle*. *J. Reprod. Fert.*, 45:611-619, 1975.
- Baird, D.T.: *Synthesis and secretion of steroid hormones by the ovary in vivo. In the Ovary Vol. III*, pp. 305-357, Academic Press, London, 1977a.
- Baird, D.T.: *Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human*. *J. Reprod. Fert.*, 69:343-352, 1983.
- Baird, D.T. et al.: *Effect of enucleation of the corpus luteum at different stages of the luteal phase of the human menstrual cycle on subsequent follicular development*. *J. Reprod. Fert.*, 70:615-624, 1984.
- Bogovich, K. and Richards, J.S.: *Androgen biosynthesis in developing ovarian follicles: evidence that LH regulates thecal 17 α -hydroxylase and C17-20 lyase activities*. *Endocrinology*, 111:1201-1208, 1982.
- Brodie, A.M.H.: *Biosynthesis, metabolism and secretion of ovarian steroid hormones. In the Ovary*. pp. 19-43, Raven Press, New York, 1983.
- Channing, C.P. et al.: *Development and hormonal regulation of gonadotrophin responsiveness in granulosa cells of the mammalian ovary. In receptors and hormone action*. pp. 435-455. Academic Press, New York, 1978.
- Channing, C.P. et al.: *Porcine granulosa and cumulus cell properties-LH/hCG receptors, ability to secrete progesterone and ability to respond to LH*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 22:359-370, 1981.
- Daniel, S.A.J. and Armstrong, D.T.: *Involvement of estrogens in the regulation of granulosa cell aromatase activity*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61:507-511, 1983.
- Dennefors, B.L. et al.: *Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human menopausal ovaries*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136:997-1002, 1980.
- Dorrington, J.H. and Armstrong, D.T.: *Effects of FSH on gonadal function*. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 35:301-333, 1979.
- Dorrington, J.H. and Gore-Langton, R.E.: *Antigonadal ac-*
tion of prolactin: Further studies on the mechanism of inhibition of FSH-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*, 110:1701-1707, 1982.
- Dorrington, J.H. et al.: *Hormonal interactions in the control of granulosa cell differentiation*. *J. Steroid. Biochem.*, 19:17-32, 1983.
- Dufau, M.L. et al.: *Hormonal regulation of androgen production by the Leydig cell*. *J. Steroid. Biochem.*, 20:161-173, 1984.
- Eckstein, B.: *Blood concentrations and biological effects of androstenediols at the onset of puberty in the female rat*. *J. Steroid. Biochem.*, 19:883-886, 1983.
- Edwards, R.G.: *Observations on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates*. *British J. Obstet. Gynecol.*, 87:769-779, 1980.
- Erickson, C.F. and Magoffin, D.A.: *The endocrine control of follicle androgen biosynthesis*. *J. Steroid. Biochem.*, 19:113-117, 1983.
- Fanjul, L.F. et al.: *Progesterin augmentation of gonadotrophin-stimulated progesterone production by cultured rat granulosa cells*. *Endocrinology*, 112:405-407, 1983.
- Farookhi, R.: *Effects of androgen on induction of gonadotropin receptors and gonadotropin-stimulated adenosine 3'5'-monophosphate production in rat ovarian granulosa cells*. *Endocrinology*, 106:1216-1223, 1980.
- Fowler, R.E. et al.: *Steroidogenesis in human follicles approaching ovulation as judged from assays of follicular fluid*. *J. Endocr.*, 72:259-271, 1977.
- Fowler, R.E. et al.: *Steroidogenesis by cultured granulosa cells aspirated from human follicles using pregnenolone and androgen as precursors*. *J. Endocr.*, 77:171-183, 1978.
- Goodman, A.L. and Hodgen, G.D.: *The ovarian triad of the primate menstrual cycle*. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 39:1-73, 1983.
- Gower, D.B. and Cooke, G.M.: *Regulation of steroid transforming enzymes by endogenous steroids*. *J. Steroid Biochem.*, 19:1527-1556, 1983.
- Henderson, K.M. and Franchimont, P.: *Inhibin production by bovine ovarian tissues in vitro and its regulation by androgen*. *J. Reprod. Fert.*, 67:291-298, 1983.
- Hillensjö, T.: *Local regulation of steroidogenesis in the preovulatory rat follicle. In factors regulating ovarian function (eds. G.S. Greenwald)*. pp. 33-38, Raven Press, New York, 1983.

- Hillier, S.G. et al.: *Independence of steroidogenic capacity and LH receptor induction in developing granulosa cells. Endocrinology, 102:937-946, 1978.*
- Hillier, S.G. and de Zwart, F.A.: *Evidence that granulosa cell aromatase induction/activation by Follicle-stimulating hormone is an androgen receptor-regulated process in vitro. Endocrinology, 109:1303-1305, 1981.*
- Hillier, S.G. et al.: *Activation and modulation of the granulosa cell aromatase system: Experimental studies with rat and human ovaries. In Follicular maturation and ovulation. pp. 51-70, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982.*
- Hillier, S.G. et al.: *Gonadotropic control of human granulosa cell function: in vitro studies on aspirates of preovulatory follicles. In factors regulating ovarian function. pp. 49-54, Raven Press, New York, 1983.*
- Hillier, S.G. and de Zwart, F.A.: *Intraovarian steroid metabolism and puberty: roles of androgen. In Female adolescence: Endocrine development. Year Book Medical Publishers, New York (in press), 1984.*
- Hirshfield, A.N. and Midgley, A.R. Jr.: *Morphometric analysis of follicular development in the rat. Biol. Reprod., 19:597-605, 1978a.*
- Hodgen, G.D.: *The dominant ovarian follicle. Fert. Steril., 38:281, 1982.*
- Hoff, J.D. et al.: *Hormonal dynamics at mid-cycle: A re-evaluation. J. Clin. Endocr. Metab., 57:792-796, 1983.*
- Hsueh, A.J.W. et al.: *Intraovarian mechanisms in the hormonal control of granulosa cell differentiation in rats. J. Reprod. Fert., 69:325-342, 1983.*
- Ireland, J.J. and Roche, J.F.: *Development of antral follicles in cattle after prostageardin-induced luteolysis: changes in serum hormones, steroids in follicular fluid, and gonadotropin receptors. Endocrinology, 2077-2086, 1982.*
- Ireland, J.J. and Roche, J.F.: *Development of nonovulatory antral follicles in heifers: changes in steroids in follicular fluid and receptors for gonadotropins. Endocrinology, 112:150-156, 1983.*
- Jääskeläinen, K. et al.: *Internalization of receptor-bound hCG in preovulatory rat granulosa cells in vivo. Acta Endocr. Copenh., 103:406-412, 1983.*
- Johnson, D.C. and Hoversland, R.C.: *Estradiol synthesis by granulosa cells from immature rats treated with pregnant mare's serum gonadotrophin. Acta Endocr. Copenh., 104:372-380, 1983.*
- Johnson, M.H. and Everitt, B.J.: *Ovarian function Testicular function. Essential reproduction. 2nd ed., pp. 55, pp. 74, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.*
- Knecht, M. et al.: *Hormonal regulation of a plasma membrane phosphodiesterase in differentiating granulosa cells. Reciprocal actions of FSH and gonadotropin-releasing hormone agonist on c-AMP degradation. J. Biol. Chem., 258:12420-12426, 1983.*
- Koering, M.T. et al.: *Granulosa cell pyknosis in the dominant follicle of monkeys. Fert. Steril., 37:837-844, 1982.*
- Koninck, P.R. et al.: *Androgen secretion by the stromal cell of the rat ovary. In factors regulating ovarian function. pp. 75-80. Raven Press, New York.*
- Kotwica, J. et al.: *Countercurrent transfer of testosterone by ovarian vascular pedicle of the cow: evidence for a relationship to follicular steroidogenesis. Biol. Reprod., 27:778-789, 1982.*
- Landgren, B.M., Uden, A.L. and Diczfalusy, E.: *Hormone profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta. Endocr. Copenh., 94:89-98, 1980.*
- Leung, P.C.K. and Armstrong, D.T.: *A mechanism for the intraovarian inhibitory action of estrogen on androgen production. Biol. Reprod., 21:1035-1042, 1979.*
- Lindner, H.R. et al.: *Intraovarian factors in ovulation: determinants of follicular response to gonadotropins. J. Reprod. Fert., 51:215-235, 1977.*
- Lischinsky, A. et al.: *Site of androgen inhibition of FSH stimulated progesterone production in porcine granulosa cells. Endocrinology, 113:1999-2003, 1983.*
- Louvet, J.P. et al.: *Evidence for a role of androgens in follicular maturation. Endocrinology, 97:366-372, 1975b.*
- Magoffin, D.A. and Erickson, C.F.: *Primary culture of differentiating ovarian androgen producing cells in defined medium. J. Biol. Chem., 257:4507-4513, 1982a.*
- Martorana, A. et al.: *Prolactin receptors in human ovarian tissue. International Research Communications in Science: Medical Science, 8:914-915, 1980.*
- McNatty, K.P.: *Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle. Fert. Steril., 32:433-438, 1979.*
- McNatty, K.P.: *Ovarian regulation of follicle maturation in the human ovary: A role for 5 α -reduced androgens. In Endocrinology, pp. 421-424, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1980.*

- McNatty, K.P. et al.: *Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Metab.*, 56:1022-1031, 1983.
- Milwidsky, A. et al.: *Receptor-like binding protein for testosterone and progesterone in the human ovary. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138:93-98, 1980.
- Moon, Y.S. and Duleba, A.J.: *Comparative studies of Androgen metabolism in theca and granulosa cells of human follicles in vitro. Steroids*, 39:419-430, 1982.
- Moor, R.M. et al.: *Macroscopic identification and steroidogenic function of atretic follicles in sheep. J. Endocr.*, 77:309-318, 1978.
- Quirk, S.M. and Fortune, J.E.: *Progesterone secretion by rat granulosa cells: The development of responses to FSH, LH and testosterone. Biol. Reprod.* 28, Abstr. 114, 1983.
- Richards, J.S. and Rolfes, A.I.: *Hormonal regulation of cyclic AMP binding to specific receptor proteins in rat ovarian follicles. J. Biol. Chem.*, 255:5481-5489, 1980.
- Roth, J. et al.: *The ovulatory origins of hormones, neurotransmitter and other extracellular chemical messengers: Implications for mammalian biology. New England J. of Medicine*, 306:523-527, 1982.
- Ryan, K.J.: *Granulosa-thecal interaction in ovarian steroidogenesis. J. Steroid. Biochem.*, 11:799-800, 1979.
- Schreiber, J.R. and Ross, G.T.: *Further characterization of a rat ovarian testosterone receptor with evidence for nuclear translocation. Endocrinology*, 99:590-596, 1976.
- Schweitzer, M. et al.: *The porcine ovarian follicle. VII. FSH stimulation of in vitro [³H]-glucosamine incorporation into mucopolysaccharides. Biol. Reprod.*, 24:332-340, 1981.
- Siiteri, P.K. and Thompson, E.A.: *Studies of human placental aromatase. J. Steroid. Biochem.*, 6:317-322, 1975.
- Sridaran, R. and Gibori, G.: *Intraovarian localization of LH/hCG stimulation of testosterone and estradiol synthesis in the pregnant rat. Endocrinology*, 112:1770-1776, 1983.
- Suzuki, K. and Tamaoki, B.I.: *Acute decrease by hCG of the activity of preovulatory ovarian 17 α -hydroxylase and C-17, 20 lyase is due to decrease of microsomal P-450 through de novo synthesis of ribonucleic acid and protein. Endocrinology*, 113:1985-1991, 1983.
- Tan, C.H. and Armstrong, D.T.: *FSH-stimulated 3 β -HSD activity of porcine granulosa cells: inhibition by androgens. In proceedings of the 3rd Joint Meeting of British Endocrine Societies, Edinburgh, Abstr. 129, 1984.*
- Tonetta, S.A. and Ireland, J.J.: *Is estradiol required for increase in FSH receptors? Biol. Reprod. (Suppl. No. 1) 28, Abstr. 58.*
- Tsafiriri, A. and Braw, R.H.: *Experimental approaches to atresia. In Oxford reviews of reproductive biology Vol. 6, in Press, 1984.*
- Tsang, B.K. et al.: *Androgen biosynthesis in human ovarian follicles: cellular source, gonadotrophic control, and adenosine 3', 5'-monophosphate mediation. J. Clin. Endocr. Metab.*, 48:153-158, 1979.
- Tsang, B.K. et al.: *Steroid biosynthesis by isolated human ovarian follicular cells in vitro. J. Clin. Endocr. Metab.*, 51:1407-1411, 1980.
- Uilenbroek, J. Tb. J. et al.: *Steroid production in vitro by rat ovarios during sexual maturation. J. Endocr.*, 99:469-475, 1983.
- Van Look, et al.: *The effect of hCG on steroid levels in human graafian follicles. In proceedings of the 3rd Joint Meeting of British Endocrine Societies, Edinburgh, Abstr. 160., 1984.*
- Veldhuis, J.D. et al.: *Progesterone secretion by highly differentiated human granulosa cells isolated from preovulatory graafian follicles induced by exogenous gonadotropins and hCG. J. Clin. Endocr. Metab.*, 57:287-291, 1983.
- Vernon, M.W. et al.: *Ovarian aromatase activity in granulosa and theca cells of rhesus monkeys. Biol. Reprod.*, 28:342-349, 1983.
- Wang, C. and Chan, V.: *Divergent effects of prolactin on estrogen and progesterone production by granulosa cells of rat graafian follicles. Endocrinology*, 110:1085-1093, 1982.
- Westergaard, L. et al.: *Flow cytometric deoxyribonucleic acid analysis of granulosa cells aspirated from human ovarian follicles. A new method to distinguish healthy and atretic ovarian follicles. J. Clin. Endocr. Metab.*, 55:693-698, 1982.
- Williams, M.T. et al.: *Inhibition of hCG-induced progesterone synthesis by estradiol in human luteal cells.*
- Yates, J. and King, R.J.B.: *Antiandrogen effects on androgen-responsive mammary tumour cells in culture. J. Steroid, Biochem.*, 14:819-822, 1982.
- Zeleznik, A.J. et al.: *Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: Role of the vasculature in the selec-*

tive distribution of hCG to the preovulatory follicle. Endocrinology, 109:356-362, 1981.

Zeleznik, A.J. and Resto, J.A.: *Progesterone does not inhibit gonadotropin-induced follicular maturation in the female rhesus monkey. Endocrinology, 106:1820-1826, 1980.*

Zeleznik, A.S. and Hillier, S.G.: *The role of gonadotropins in the selection of the dominant follicle. In Clinical*

Obstetrics and Gynecology, J.B. Lippincott, Philadelphia, in press, 1984.

Zoller, L.C. and Weiss, J.: *A demonstration of regional differences in lysosome membrane permeability in the membrane granulosa of graafian follicles in cryostat sections of the rat ovary: A quantitative cytochemical study. Endocrinology, 106:871-877, 1980.*