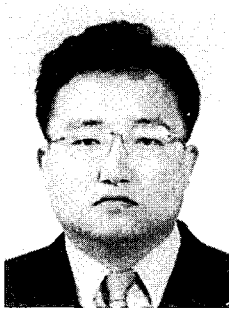


동물학 논문

흰쥐 뇌에서의 스테로이드 호르몬의 합성 (The neurosteroidogenesis in the rat brain)



강 상 수

1989년 서울대 자연대 동물학과(이학사)
 1991년 서울대 대학원 동물학과(이학석사)
 1998년 서울대 대학원 분자생물학과(이학박사)
 1994년 서울대 유전공학연구소(조교)
 1996년 독일 Göttingen 의과대학(연구원)
 1998년 서울대 세포분화연구소(SRC)(박사후 연구원)
 1998년 9월-현재 경상대 의대 해부학교실(조교수)

요 약

1980년대 초반에 'Neurosteroid'라는 개념이 소개되면서, 지난 20년간 이 분야에 많은 연구결과들이 쌓이게 되었다. 그리고, neurosteroid는 과거에 알고 있었던 스테로이드들과는 다른 방법으로 생물체에 생리적 작용을 하는 것으로 알려졌으며, 특히 신경계 내에서는 신경전달물질과 같은 작용을 한다는 것이 알려지면서 신경계 내에서의 자체적인 스테로이드 호르몬 합성에 관한 연구들이 본격화되기 시작했다. 지난 10년 사이에 많은 review 논문들이 발표되고 있지만, neurosteroid와 신경계의 특성상 스테로이드 호르몬의 신경계에 미치는 기능에 대한 연구가 쉽지 않으며, 정밀하게 조절되는 신경계의 스테로이드 함량변화를 조절하는 합성 효소에 대한 연구는 아직도 초보적인 단계에 머물러 있다. 이에 본 논문에서는 neurosteroid에 대한 소개와 함께 최근 우리실�험실의 연구결과를 소개하고자 한다.

1. 서 론

얼마 전 까지만 해도 스테로이드 호르몬은 부신과 생식샘에서 만들어져 혈액을 통해 표적 기관으로 이동한 후 그 기능을 하는 것으로 알려져 왔으며, 직접적으로 유전자의 발현을 조절하는 것이 스테로이드 호르몬의 기능으로 여겨져 왔다. 그리고, 뇌를 비롯한 광범위한 기관들이 그들의 표적기관이 됨이 많은 연구들을 통하여 밝혀져 있다. 특히 뇌를 비롯한 중추신경계와 말초신경계는 적은 양의 스테로이드 호르몬만으로도 많은 변화를 가지는 기관으로 알려져 신경계와 스테로이드 호르몬 사이의 상관관계는 많은 연구자들의 참여한 관심사로 여겨지고 있다. 이런 중에 1980년대에 들어와서는 스테로이드 호르몬의 생산을 전담한다고 여겨지던 부신과 생식샘을 외과적 수술을 통하여 제거한 상태에서도 뇌가 함유하고 있는 스테로이드 호르몬의 양이 유지되는 것이 알려지면서 스테로이드 호르몬과 신경계 사이의 더욱 밀접한 상호관계가 있을 것으로 여겨지게 되었다(Baulieu, 1981). 그 후로 'neurosteroid'라는 단어가 널리 사용되게 되었으며, 현재 neurosteroid는 중추신경계와 말초신경계에 존재하는 스테로이드 호르몬을 총칭하는 말로 사용되며, 이러한 스테로이드 호르몬 중에는 부분적으로 내분비기관에서 합성되어 신경계에 작용하는 것이 있기도 하지만, 신경계 자체적으로도 스테로이드 호르몬의 전구체들을 사용하여, 직접적으로 그 합성이 이루어질 수 있어 이러한 호르몬들을 총칭하는 말로 불려지고 있다(Baulieu, 1997). Neurosteroid가 많은 관심과 호기심을 일으키는 것은 이들의 작용이 그전에 알려진 스테로이드 호르몬과는 다른 작용기전으로 신경계에 영향을 미친다는 것이 알려지기 시작하면서 부터이다. 특히, 우리가 주목할 만한 특이한 점은 neurosteroid는 기존의 고전적인 스테로이드 호르몬 receptor들을

통하여만 작용하는 것이 아니라는 점이다. 특히, 뇌 속에서는 신경전달 물질(neurotransmitter)처럼 작용하여 이들 물질들처럼 신경조절기능(neuromodulatory function)을 가지게 된다. 그리고, 여러 가지 외부 환경변화에 따라 뇌의 특정부위의 스테로이드 호르몬의 함량변화가 일어나 결국에는 sexual behavior와 aggressiveness 같은 행동에도 neurosteroid가 직접적으로 관련되어 있다고 알려지고 있다. 또한 neurosteroid는 신경세포의 생존과 기능적 분화에 직접적인 영향을 끼친다는 연구결과들이 발표되고 있고, 기억이나 학습능력과 관련된 기능들이 하나 둘씩 밝혀지고 있다. 심지어 최근의 연구결과에서는 neurosteroid가 세포내 골격을 이루는 미세소관(microtubule)의 중합에도 관련되어 있다는 보고가 있는 실정이다.

Neurosteroid가 가지는 신경계 내에서의 기능이 밝혀지고 있는 것에 보조를 맞추어 한편에서는 신경세포에서의 직접적인 스테로이드 호르몬의 합성과 분비에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히, 내분비 기관이 존재하지 않는 상황에서도 뇌에서 스테로이드 호르몬이 존재할 수 있다는 사실은 뇌 속에 호르몬의 합성에 필요한 여러 가지 효소들이 같이 존재한다는 것을 의미하며, 이러한 사실들 속에서 스테로이드 호르몬 합성에 관계하는 여러 가지 효소들의 신경계내의 존재와 작용기작을 이해하려는 많은 연구들이 진행되어 왔으며, 현재도 많은 실험실들에서 이들 효소들이 neurosteroid들을 어떻게 조절하여 적절한 생리적인 작용을 하는지에 대한 의문을 해결하기 위해 노력들을 하고 있다. 생체 내에서 만들어지는 스테로이드 호르몬은 그 장소와 최종적으로 만들어지는 스테로이드 호르몬의 종류에 상관없이 콜레스테롤(cholesterol)을 최초의 반응물질로 사용하여 이루어지고 있다. 그리고, 스테로이드 호르몬 합성의 최초의 단계는 pregnenolone(PREG)을 콜레스테롤로부터 만드는 단계이며, 이 과정은 미토콘드리아 내막에 위치하고 있는 cytochrome P450 side chain cleavage(P450sc) 효소에 의해 매개되며, 몇 년전 만해도 이 단계가 스테로이드 호르몬 합성 전단계에 있어서 속도 조절 단계(rate limiting step)로써 작용한다고 여겨져 왔었다 (Stone and Hechter, 1954; Karaboyas and Koritz, 1965). 하지만, 최근의 연구에 의해 콜레스

테롤을 P450sc 효소가 있는 미토콘드리아 내막으로 이동시키는데 필수적으로 관여하는 단백질이 알려졌으며, 이 단백질은 steroidogenic acute regulatory protein(StAR)이라는 이름으로 불려지고 있는데, 현재는 이 단백질에 의해 이루어지고 있는 과정이 내분비 기관에서의 스테로이드 호르몬 합성 전단계의 속도를 조절한다고 인정받고 있다(Stocco, 2000). 하지만, 아직까지도 뇌속에서 이루어지는 스테로이드 호르몬 합성에 있어서 StAR의 역할이 의심받고 있으며, 심지어 그 존재까지도 의심의 대상이 되고 있다. 하지만, 최근 우리 실험실에서는 StAR가 쥐의 뇌속에서 존재하는 것을 확실히 밝혀졌으며, 부신이나 생식샘에서 가지는 조절적인 기능을 뇌속에서도 가질 수 있다는 실험적인 증거를 얻게되었다. 따라서 이 글에서는 전반부에 neurosteroid의 기능과 호르몬 합성과 관련된 효소들의 뇌속에서의 존재와 그 기능적인 면을 살펴보고, 후반부에서는 우리실험실에서 얻어낸 연구결과를 소개하도록 하겠다.

2. 본 론

1) Neurosteroid의 기능

지난 십수년간 많은 연구들을 통해서 스테로이드의 다양한 작용들에 대해 알려지게 되었다. 스테로이드는 세포내 receptor들과 결합하여 특정유전자의 전사를 조절할 수 있으며(Truss and Beato, 1993), 특히 놀라운 발견은 신경세포 막에 존재하는 신경전달물질들의 receptor와 직접적으로 결합하여 신경전달을 조절한다는 사실이다. 잘 알려진 신경전달 조절 기전은 GABA_A receptor를 통한 신경전달의 조절이다. Neurosteroid들 중에서 3 α ,5 α -TH PROG는 GABA의 agonist로써 작용을 하며, PREG-S와 DHEA-S는 이와는 달리 GABA에 antagonistic하게 작용을 하는 흥분성 neurosteroid로서 알려져 있다 (Majewska *et al.*, 1992). 또한 이런 스테로이드가 GABA_A receptor와 반응하여 나타나는 효과는 GABA_A receptor의 subunit의 구성과 관련이 되어있는 것으로 알려져 있다(Lan *et al.*, 1991). 또 다른 neurosteroid의 표적은 nicotinic acetylcholine receptor이며, 프로제스테론(PROG)은 allosteric하게 이러한

receptor와 결합하여 기능을 저해하는 방향으로 작용한다(Valera *et al.*, 1992)고 알려져 있으며. 시그마(σ) receptor하고도 결합을 한다(Su *et al.*, 1988). 또한 시그마 receptor는 PROG이외에도 PREG-S, DHEA-S하고도 결합을 하며, 이러한 작용계에서는 DHEA-S는 N-methyl-D-aspartate(NMDA)의 agonist로서 작용을 하며, PREG-S는 역전적(inverse) agonist로서, 그리고 PROG는 antagonist로서 작용을 하게 된다(Monnet *et al.*, 1995). PREG-S는 NMDA receptor의 positive allosteric modulator로서 NMDA에 의한 세포내 Ca²⁺이온 농도 상승을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Irwin *et al.*, 1992; Fahey *et al.*, 1995). 이밖에도 neurosteroid와 반응한다고 알려진 신경전달계가 계속해서 꾸준히 알려지고 있으며, 자세한 생리적 작용 기전에 대한 연구가 여러 연구 그룹들에서 활발히 이루어지고 있는 실정이다.

Neurosteroid들은 기억과정에도 중요한 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며, 이 과정은 주로 GABAergic 신경전달과정과 관계가 되어진다. 한 예로 PREG-S를 rat의 nucleus basalis magnocellularis에 직접적으로 주입한 후에 기억능력이 향상되고, 반대로 3 α ,5 α -TH PROG를 주입한 쥐는 기억기능이 현저히 저하된다는 보고가 있으며, 이는 전자와 후자의 steroid가 GABA_A receptor에 길항적으로 작용을 하기 때문이다(Mayo *et al.*, 1993; Robel *et al.*, 1995). 특수화된 실험조건에서 neurosteroid의 한 종류인 DHEA가 암컷 쥐와 거세된 수컷 쥐가 수유중인 암컷에게 보이는 aggressive한 행동을 줄여주는 것으로 나타났으며(Haug *et al.*, 1989), 이러한 현상은 뇌속의 PREG-S의 양이 적어지는 것과 매우 긴밀한 관계를 가지는 것으로 나타났다(Young *et al.*, 1991; Robel *et al.*, 1995). 또 3 α ,5 α -TH PROG는 GnRH의 변형된 세포주인 GTI-1세포에서의 GnRH의 분비를 GABA_A receptor를 통해 촉진하기도 한다(EI-Etr *et al.*, 1995).

Neurosteroid는 이러한 기능이외에도 신경계를 구성하는 세포인 neuron과 glial cell의 기능과 분화에도 많은 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. 특히 neuron에 대해서는, neurosteroid와 neuronal cell들의 재생과 관련하여 많은 연구결과들이 보고되고 있으며, 신경계의 손상이 왔을 때 steroid는 neuronal cell들의 분열과 재생을 촉진하는 방향으로 작용하

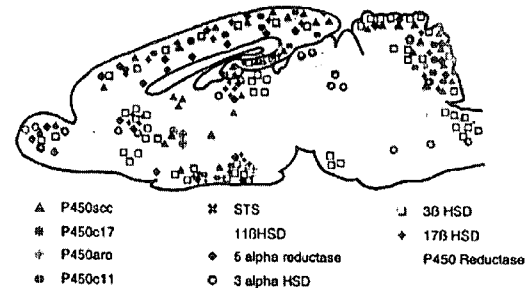


그림 1. Rat brain에서 스테로이드 합성효소들의 발현위치 모식도(Compagnone and Mellon, 2000)

며, neuron의 axonal growth를 저해하는 astroglial cell의 분열을 억제하고, 손상된 myelin의 복구를 촉진하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다(Schumacher *et al.*, 1996).

2) neurosteroidogenic enzymes

부신과 생식샘에서 스테로이드 호르몬 합성에 관여하는 대부분의 효소들이 신경계, 특히 뇌에서도 존재하며, 그 기능이 내분비 기관과 거의 흡사함이 여러 연구 결과들에 의해서 밝혀졌다. 몇몇 주요 효소들의 뇌에서의 발현위치를 모식적으로 나타내면 그림 1과 같다. P450scc와 P450c11β의 mRNA는 피질(cortex), amygdala, 해마(hippocampus) 그리고 중뇌(midbrain)부위에서 발현된다(Mellon and Deschepper, 1993). P450 reductase는 후각망울(olfactory bulb), 대뇌겉질(cerebral cortex), caudate putamen, 시상하부(hypothalamus), 시상(thalamus)과 해마부위에서 관찰되며, posterior commissure, 윗둔덕(superior colliculus)과 소뇌의 분자층(molecular layer)과 Purkinje cell 층과 과립세포층(granular layer)에서도 관찰이 된다(Norris *et al.*, 1994). P450aro는 신경 세포에서 특이적으로 관찰되는데 주로 관찰되는 부위는 medial preoptic nucleus, ventromedial nucleus, 그리고 amygdala 부위이다(Wagner and Morrell, 1996). 3β-HSD는 vestibular nucleus와 후각망울, caudate putamen, 대뇌겉질, 시상과 시상하부, 해마 그리고 medial habenular nucleus와 소뇌에서 그 발현이 확인되었다(Dupont *et al.*, 1994; Guennoun *et al.*, 1995). 5 α -reductase는 시상하부 지역의 PVN과 arcuate, supraoptic nucleus에서, 그리고 대뇌겉질에서 그 발현부위를 확인할 수 있었다(Pelletier *et al.*, 1994).

많은 연구자들에 의해 몇몇 효소들의 뇌에서의 발현여부와 발현부위가 확인이 되어 오고 있지만, 스테로이드를 합성하는 효소에 관한 연구는 아직 까지도 많은 어려움을 가지고 있다. 뇌가 함유하고 있는 스테로이드 전체 함량이 너무나도 적어 1980년대 이전에도 그 파악조차 힘이 들었던 것과 마찬가지로, 뇌세포에서 발현되는 스테로이드 합성효소의 양도 다른 스테로이드 합성기관의 그 양과는 많은 차이를 가지고 있기 때문이다. 양적으로 극히 소량만이 뇌에 존재하고 있으나, 효소의 반감기가 길고 안정적이다(Compagnone and Mellon, 2000). 또한 뇌에 존재하는 모든 세포에서 같은 효소가 발현되는 것이 아니고, 그들의 발현은 시간적으로 공간적으로 매우 잘 짜여진 패턴에 의해 조절되고 있다는 것이다. 다시 말해, 복잡하고, 정밀한 효소들의 조절기전에 대해서는 아직까지도 많은 것들이 의문의 상태로 남아있는 실정이다.

3) StAR in the rat brain

모든 스테로이드 합성의 첫 단계는 콜레스테롤이 미토콘드리아내막으로 옮겨지면서부터 시작된다. 이 과정은 StAR라는 단백질에 의해 이루어지고 있으며, 스테로이드 호르몬 합성의 속도를 조절하는 중요한 단계인 동시에 갑작스런 스테로이드 호르몬의 요구상황하에서 이 단백질의 발현양상의 증가가 이루어진 후 스테로이드 함량의 급격한 증가가 나타나게 된다. 하지만, StAR가 뇌속의 스테로이드 합성과정에서 가질 수 있는 기능들에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않고 있으며, 쥐와 사람에서 StAR의 조직별 발현부위를 최초로 보고한 보고서에서는 뇌에서 StAR가 발현되지 않고 있다고 말하고 있다(Clark *et al.*, 1995; Sugawara *et al.*, 1995). 하지만, 최근에 발표된 한 논문에서는 StAR가 쥐의 뇌 속에서 발현이 되고 있음을 RNase protection assay를 통하여 확인하였다고 보고하였다(Furukawa *et al.*, 1998). 그러나 여전히 이후의 논문에서 StAR의 발현을 보고자 Northern blot을 실시할 때 negative control로서 뇌 조직을 사용하는 경우까지 보고되고 있다(Fiedler *et al.*, 1999). 따라서, 뇌속에서 StAR가 실제로 발현이 되는 가를 확정 짓는 것은 뇌 속에서의, 즉 신경계속에서의 스테로이드 합성과정을 그 처음 단계로부터 끝 단계까지

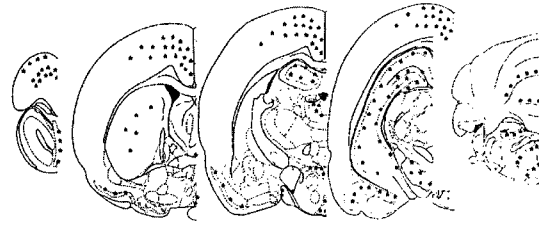


그림 2. Rat brain에서 StAR mRNA 발현부위에 대한 모식도

완성시키는 과정에서 중요한 작업으로 사료된다. 또한 조그마한 환경변화에도 그 함량의 변화가 심한 뇌 속의 스테로이드 호르몬의 조절기전을 이해함에 있어서도 많은 해결의 실마리를 제공할 것으로 여겨진다.

이러한 이유로, 우리 실험실에서는 StAR가 뇌속에서 실질적으로 발현이 된다는 것을 Northern blot을 통하여 세계최초로 확인하게 되었다. 뇌에서 발현되는 mRNA의 크기와 종류는 부신이나 생식샘과 동일하였지만, 발현양이 비교도 되지 않을 만큼 적다는 것을 확인 할 수 있었다. 또한 StAR mRNA의 세포적 수준에서의 발현 부위를 확인하기 위하여 *in situ* hybridization(ISH)을 실시하여 뇌속에서의 발현 부위를 세포수준에서 동정하였다(그림 2).

그 발현 부위를 보면, 주로 neuronal cell에서 발현이 되고 있었다. 후각망울의 mitral cell층, 전두엽의 겉질, piriform cortex, 치아고랑(dentate gyrus), caudate putamen, median preoptic nucleus, arcuate hypothalamic nucleus, habenular nucleus, hippocampal neurons, substantia nigra neuron, 소뇌의 granular cell층, Purkinje 세포층과 교뇌의 vestibular nucleus와 gigantocellular reticular nucleus 등에서 그 발현이 확인되었다. 이러한 발현부위는 전술한 다른 스테로이드 합성 효소가 발현되어 작용한다고 알려진 부위와 모두 일치하고 있다. 이러한 발현양상이 실제적으로 세포내에서 일어나고 있는 전사과정에 의한 산물인가를 확인하기 위해 뇌실 속에 anti-sense oligomer를 주입하는 실험을 실시하였는데, 그 결과 hippocampus와 hypothalamus 부위의 특이적인 signal들이 거의 사라지는 것을 확인하였다. 따라서 우리는 쥐의 뇌 속에서 StAR가 실질적으로 발현이 되고 있으며, 발현부위가 다른 효소들과 일치한다는 사실을 토대로 StAR가 뇌의 스테로이드 합성에 관

여할 것이라는 추측을 하게 되었다.

뇌 속의 스테로이드는 부신이나 생식샘이 없는 상태에서도 몇 주간 그 함량이 유지된다. 따라서, 이러한 상태에서 StAR가 뇌의 스테로이드 합성에 관여한다면 그 발현 양도 같이 유지되어야 할 것이라고 생각할 수 있으며, 실제로 우리 실험실의 실험결과, 이 가설과 같이 외과적 수술로 부신과 생식샘을 제거한 암컷과 수컷 모두에서 StAR mRNA의 발현양의 차이는 관찰할 수 없었다. 전술한 바와 같이 StAR mRNA의 발현양의 급격한 증가는 스테로이드 호르몬 합성의 급격한 증가로 이어진다. 즉, 조작내의 스테로이드 함량이 급격히 증가하는 상태에서 StAR mRNA의 급격한 증가는 반드시 수반되는 현상으로 여겨지고 있다(Clark *et al.*, 1995; Caron *et al.*, 1997). 따라서, 우리는 뇌의 스테로이드 함량이 많아지는 실험모델을 통하여 StAR가 다른 내분비기관에서 가지는 조절자로서의 기능을 하는 가를 확인하는 실험을 하였다. 뇌 속의 스테로이드는 생리적인 상태의 변화나 스트레스 상황에서 그 함량이 급격히 변하는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 알코올을 복강내에 주사하였을 때 1시간 내에 뇌의 스테로이드 함량이 급격하게 증가한다는 보고가 있었다(VanDoren *et al.*, 2000). 이 실험모델에서 우리는 놀라운 결과를 얻을 수 있었다(그림 3).

결과를 보면, 부신과 후각망울에서는 StAR mRNA의 급격한 변화를 관찰 할 수 없으나, frontal cortex와 hypothalamus, hippocampus에서는 1시간 이내에 StAR의 발현 양상이 급격히 증가하는 것을 확인할 수 있다. 이는 StAR가 신경계의 스테로이드 합성에 있어서도 다른 내분비 기관에서와 마찬가지로 스테로이드 호르몬의 양을 급격히 증가시키기 위해서는 필수적이라는 가설에 대한 단적인 증거라고 할 수 있을 것이다(Choi *et al.*, 2001).

3. 결론

결론적으로 뇌에서 이루어지고 있는 스테로이드 합성도 다른 내분비 기관과 마찬가지로 StAR에 의해 콜레스테롤이 미토콘드리아의 내막으로 옮겨지게 되면서부터 시작됨을 추측할 수 있으며, 뇌속의

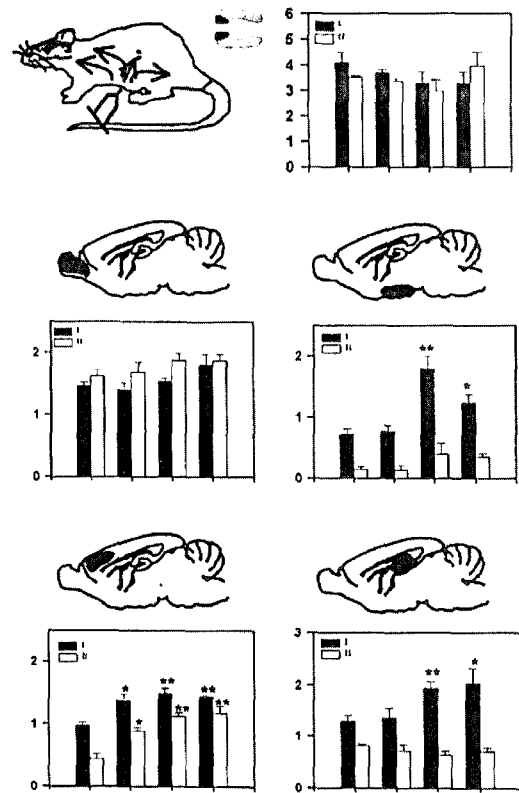


그림 3. 알코올을 복강에 투여한 후 시간에 따른 StAR mRNA 발현양상.

가로축: 알코올 투여 후 경과시간(0, 20, 60, 120min), 세로축: 인위적 단위, □; 대조군, ■; 알코올 처리군

스테로이드 합성에 있어서도 StAR는 매우 중요한 조절자로서 작용한다는 것을 알 수 있었다.

이상에서 살펴본 바와 같이 신경계와 스테로이드 호르몬 사이의 관계는 매우 복잡하게 얽혀있다. 하지만, 전 세계의 여러 연구자들에 의해 그 베일이 하나둘씩 벗겨지고 있는 실정이다. 하지만, 아직까지도 어떻게 적은 양의 스테로이드 호르몬과 합성 효소들을 효과적으로 확인하느냐 하는 문제들을 해결하지 못하고 있는 실정이다. 즉 스테로이드 호르몬이 신경계에 매우 중요한 작용을 하고, 그 합성이 신경계 자체적으로 이루어지고 있다는 것을 알고는 있지만, 실질적인 작용 기전이나 그 조절작용에 대한 연구는 아직 확실히 알려진 것이 없는 상황이다. 또한 발생단계에서 가질 수 있는 여러

가지 스테로이드 호르몬이 신경계 구축에 미치는 영향에 대한 연구는 그야말로 미답분야이다. 하지만, 우리 실험실에서는 앞선 연구에서 확립한 매우 sensitive한 detection 방법을 동원하여 스테로이드 합성 효소의 발현기전을 보다 쉽게 연구 할 수 있을 것으로 기대할 수 있으며, 앞으로의 꾸준한 연구를 통하여 아직 밝혀내지 못하고 있던 진리를 향한 초석을 내딛을 것을 확신한다. 특히 스테로이드 합성에 있어서 중요한 조절자인 StAR의 조절 기전에 대한 연구를 바탕으로 스테로이드의 불균형적 수급으로 나타날 수 있는 여러 가지 질환을 치료할 수 있는 실험적인 증거들을 많이 확보할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Baulieu EE (1981) Steroid hormones in the brain: several mechanisms? In Steroid Hormones Regulation of the Brain, Fuxe K, Gustafsson JA, and Wetterberg L, eds. (Oxford, CA: Pergamon Press) pp. 3-14.
- Baulieu EE (1997) Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog. Horm. Res.* 52, 1-32.
- Caron KM, Ikeda Y, Soo SC, Stocco DM, Parker KL, and Clark BJ (1997). Characterization of the promoter region of the mouse gene encoding the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol. Endocrinol.* 11, 138-147.
- Choi WS, Kim HJ, Park CH, and Kang SS (2001) A new insight into brain steroidogenesis: Putative function of steroidogenic acute regulatory protein (StAR). International Meeting: Steroids and Nervous System. Torino, Italy.
- Clark BJ, Soo SC, Caron KM, Ikeda Y, Parker KL and Stocco DM (1995). Hormonal and developmental regulation of the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol. Endocrinol.* 9, 1346-1355.
- Compagnone NA and Mellon SH. (2000) Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol.* 21, 1-56.
- Dupont E, Simard J, Luu-The V, Labrie F and Pelletier G (1994). Localization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat brain as studied by in situ hybridization. *Mol. Cell Neurosci.* 5, 119-123.
- el-Etr M, Akwa Y, Fiddes RJ, Robel P, and Baulieu EE. (1995) A progesterone metabolite stimulates the release of gonadotropin-releasing hormone from GT1-1 hypothalamic neurons via the gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 3769-3773.
- Fahey JM, Lindquist DG, Pritchard GA, and Miller LG. (1995) Pregnenolone sulfate potentiation of NMDA-mediated increases in intracellular calcium in cultured chick cortical neurons. *Brain Res.* 669, 183-188.
- Fiedler EP, Plouffe L Jr, Hales DB, Hales KH, and Khan I (1999). Prostaglandin F(2alpha) induces a rapid decline in progesterone production and steroidogenic acute regulatory protein expression in isolated rat corpus luteum without altering messenger ribonucleic acid expression. *Biol. Reprod.* 61, 643-650.
- Furukawa A, Miyatake A, Ohnishi T, and Ichikawa Y. (1998). Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) transcripts constitutively expressed in the adult rat central nervous system: colocalization of StAR, cytochrome P-450SCC (CYP XIA1), and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the rat brain. *J. Neurochem.* 71, 2231-2238.
- Guennoun R, Fiddes RJ, Guezou M, Lombes M, and Baulieu EE (1995). A key enzyme in the biosynthesis of neurosteroids, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase (3 beta-HSD), is expressed in rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 30, 287-300.
- Haug M, Ouss-Schlegel ML, Spetz JF, Brain PF, Simon V, Baulieu EE, and Robel P. (1989) Suppressive effects of dehydroepiandrosterone

- and 3-beta-methylandrosterone on attack towards lactating female intruders by castrated male mice. *Physiol Behav.* 46, 955-959.
- Irwin RP, Maragakis NJ, Rogawski MA, Purdy RH, Farb DH, and Paul SM. (1992) Pregnenolone sulfate augments NMDA receptor mediated increases in intracellular Ca²⁺ in cultured rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 141, 30-34.
- Karaboyas GC and Koritz SB (1965) Identify of the site of action of cAMP and ACTH in corticosteroidogenesis in rat adrenal and beef adrenal cortex slices. *Biochemistry* 4, 462-468.
- Lan NC, Gee KW, Bolger MB, and Chen JS (1991) Differential responses of expressed recombinant human gamma-aminobutyric acidA receptors to neurosteroids. *J Neurochem.* 57, 1818-1821.
- Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, and Paul SM (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 232, 1004-1007.
- Mayo W, Dellu F, Robel P, Cherkaoui J, Le Moal M, Baulieu EE, and Simon H. (1993) Infusion of neurosteroids into the nucleus basalis magnocellularis affects cognitive processes in the rat. *Brain Res.* 607, :324-328.
- Mellon SH, and Deschepper CF (1993). Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in the brain. *Brain Res.* 629, 283-292.
- Monnet FP, Mahe V, Robel P, and Baulieu EE (1995) Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [³H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 3774-3778.
- Norris PJ, Hardwick JP, and Emson PC (1994). Localization of NADPH cytochrome P450 oxidoreductase in rat brain by immunohistochemistry and in situ hybridization and a comparison with the distribution of neuronal NADPH-diaphorase staining. *Neuroscience* 61, 331-350.
- Pelletier G, Luu-The V, and Labrie F (1994). Immunocytochemical localization of 5 alpha-reductase in rat brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 5, 394-399.
- Robel P, Young J, Corpechot C, Mayo W, Perche F, Haug M, Simon H, and Baulieu EE. (1995) Biosynthesis and assay of neurosteroids in rats and mice: functional correlates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 53, 355-360.
- Schumacher M, Robel P, and Baulieu EE. (1996) Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci.* 18, 6-21.
- Stocco DM (2000) The role of the StAR protein in steroidogenesis: challenges for the future. *J. Endocrinol.* 164, 247-253.
- Stone D and Hechter O (1954) Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals: site of action of ACTH in corticosteroidogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 51, 457-469.
- Su TP, London ED, and Jaffe JH (1988) Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science.* 240, 219-221.
- Sugawara T, Holt JA, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Lin D, Miller WL, Patterson D, Clancy KP, Hart IM, Clark BJ, and Stocco DM (1995). Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 92, 4778-4782.
- Truss M and Beato M (1993) Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev.* 14, 459-479.
- Valera S, Ballivet M, and Bertrand D (1992) Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 9949-9953.
- VanDoren MJ, Matthews DB, Janis GC, Grobin AC, Devaud LL, and Morrow AL (2000).

- Neuroactive steroid 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-20-one modulates electrophysiological and behavioral actions of ethanol. *J. Neurosci.* 20, 1982-1989.
- Wagner CK, and Morrell JI (1996). Distribution and steroid hormone regulation of aromatase mRNA expression in the forebrain of adult male and female rats: a cellular-level analysis using in situ hybridization. *J. Comp. Neurol.* 370, 71-84.
- Young J, Corpechot C, Haug M, Gobaille S, Baulieu EE, and Robel P. (1991) Suppressive effects of dehydroepiandrosterone and 3 beta-methyl-androst-5-en-17-one on attack towards lactating female intruders by castrated male mice. II. Brain neurosteroids. *Biochem Biophys Res Commun.* 174, 892-897.