

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung der relativen Bindungsaffinität verschiedener Gestagene an den uterinen Progesteronrezeptor wurden von jeweils drei Tieren der Spezies Rind, Pferd, Hund und Schwein Uterusgewebeproben verwendet. Folgende Wirkstoffe wurden untersucht: Progesteron, 5 α -Dihydroprogesteron (DHP), 17 α -Hydroxyprogesteron, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat (CMA), Medroxyprogesteronacetat (MPA), Altrenogest, Levonorgestrel, Norgestomat und die beiden Antigestagene Onapriston (ZK98 299) und Mifepriston (RU 486).

In dieser Arbeit sollte herausgefunden werden welche Gestagene die Voraussetzung für spezifische Wirkung im Reproduktionstrakt der jeweiligen Tierart erfüllen. Diese Voraussetzung läßt sich an der Bindung eines Gestagenes an den Progesteronrezeptor manifestieren.

Beim Rind zeigten insgesamt 8 der 11 Gestagene reproduzierbare Bindungsaffinitäten an den uterinen Progesteronrezeptor. Norgestomat, Levonorgestrel und MPA waren in dieser Reihenfolge die drei mit den höchsten Bindungsaffinitäten. Die Spezies Pferd fiel dadurch auf, daß bei nur vier Gestagenen gute Bindungsaffinitäten an den Rezeptor zu sehen waren (Levonorgestrel, Altrenogest, Progesteron, 5 α -Dihydroprogesteron), wobei DHP bei keiner der anderen Spezies solch hohe Affinitäten aufwies. Bei Hund und Schwein ließen sich jeweils für 10 Gestagene deutlich reproduzierbare Bindungsaffinitäten nachweisen. Die drei bindungsstärksten Gestagene bei der Hundin waren Norgestomat, Levonorgestrel und MPA. Beim Schwein zeigte Norgestomat vor Levonorgestrel die höchste Bindungsaffinität, Megestrolacetat und MPA rangierten zusammen dahinter. Insgesamt wurden beim Schwein im Vergleich zu den drei anderen Tierarten bessere relative Bindungsaffinitäten erzielt.

Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß strukturelle Unterschiede im Aufbau des Progesteronrezeptors zwischen den einzelnen Tierarten bestehen. Weitere Untersuchungen über die Aminosäuresequenzen des Rezeptors für die verschiedenen Spezies könnten den Beweis auf molekularbiologischer Ebene führen.

6.

SUMMARY

Birgit Frey

The relative binding affinities of different gestagens to the uterine progesterone receptor

During this study of the relative binding affinity of various gestagens uterine progesterone receptors were tested, using uterine tissue samples of three animals of following species: cattle, horses, dogs and pigs. The following steroids were tested: progesterone, 5α -dihydroprogesterone (DHP), 17α -hydroxyprogesterone, megestrol acetate, chlormadinon acetate (CMA), medroxyprogesterone acetate (MPA), allrenogest, levonorgestrel, norgestomet and two antiprogestins, namely onapristone (ZK 98299) and mifepristone (RU 486).

This study was carried out to determine which gestagens would assume for a specified reaction in the genital organs of each species. This assumption can be established due to the binding of gestagens to the progesterone receptor.

Eight of eleven gestagens showed reproductory binding affinities to the uterine progesterone receptor in cattle. The three steroids with the highest binding affinity were in this order norgestomet, levonorgestrel and MPA. The horse was remarkable in so far that only four gestagens showed a good binding affinity on the receptors. They are: levonorgestrel, allrenogest, progesterone and 5α -dihydroprogesterone. But DHP did not show such a high degree of affinity with any other species. Ten gestagens for each species showed a distinct reproductory binding affinity with dogs and pigs. The three highest affinities with the dog proved to be norgestomet, levonorgestrel and MPA. Norgestomet and after words levonorgestrel showed the highest affinity with pigs followed by megestrol acetate and MPA. Pigs had the best relative binding affinity in comparison to the three other species.

The result of the research concludes, that there are structural differences of the progesterone receptor of the various species. Further examinations of amino acid sequences of the various species could be proved on a molecular biological level.