

Kompleks Cu-GnRH, powstający po przyłączeniu kationu Cu^{2+} do His^2 w decapeptydzie, jest analogonem o większym, niż GnRH, powinowactwie do receptora i większej zdolności do uwalniania LH z komórek gonadotropowych *in vivo* i *in vitro*. Celem podjętych badań było określenie, czy zmiana konformacji decapeptydu GnRH po jego skompleksowaniu z kationem miedzi wpływa na stabilność tak zmienionej cząsteczki a także, czy zmieniona konformacja wpływa na rodzaj aktywowanych przez kompleks Cu-GnRH dróg transdukcji sygnału w komórkach przysadki. Stabilność egzogennych cząsteczek GnRH i Cu-GnRH określano równolegle za pomocą metod RIA i HPLC charakteryzując tempo ich enzymatycznej degradacji w cytozolach i osadach otrzymanych z podwzgórz oraz z przysadek samców szczura. Otrzymane wyniki wykazały, że konformacja decapeptydu wpływa na jego stabilność w podwzgórzu i przysadce, gdyż kompleks degradował wolniej od cząsteczki natywnej. Ponadto, zmieniona konformacja cząsteczki Cu-GnRH wpływa na dostępność wiązań peptydowych dla enzymów proteolitycznych i umożliwia pełną ochronę struktury pierwszorzędowej kompleksu przez inhibitor proteaz - bacytracynę. Wykazano też, że aminopeptydaza piroglutaminowa nie bierze udziału w rozkładzie wiązania pGlu¹-His² w cząsteczce Cu-GnRH jest natomiast aktywna w rozkładzie tego wiązania w cząsteczce GnRH. Konformacja liganda wpływa też na rodzaj aktywowanych przez receptor GnRH ścieżek sygnalizacji w komórkach przysadki samicy szczura. Szlak cAMP/PKA był aktywowany tylko przez Cu-GnRH, a inhibitor PKA zablokował stymulujące oddziaływanie kompleksu na układ cyklazy adenylanowej. Cząsteczka Cu-GnRH aktywowała też szlak IP₃/PKC, jednak inhibitor PKC nie zmienił jej stymulującego oddziaływania na tę ścieżkę. Zmiana konformacji cząsteczki Cu-GnRH nie wpłynęła natomiast na zdolność kompleksu do aktywacji szlaku cGMP/PKG. Syntezę cGMP w komórkach przysadki pobudzał zarówno GnRH jak i Cu-GnRH a jej zahamowanie nastąpiło po podaniu specyficznych inhibitorów kinazy białkowej A i C. Wskazuje to na *cross-talk* między szlakami IP₃/PKC i cGMP/PKG a także cAMP/PKA i cGMP/PKG w komórkach przysadki. Otrzymane wyniki wskazują, że kompleks Cu-GnRH jest analogonem GnRH o zmienionych, w stosunku do cząsteczki natywnej parametrach fizjologicznych, zdolnym do przedłużonego oddziaływania na receptor GnRH i aktywowania innych, oprócz klasycznej ścieżki IP₃/PKC, szlaków sygnalizacji w komórkach przysadki.