

УДК 612.4.018

А. Г. Минченко, Н. Д. Тронько

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНДРОГЕНОВ

В последние годы получены новые данные, которые расширяют и углубляют существующие представления о роли андрогенов в регуляции экспрессии генов в клетках различных органов и тканей и молекулярных механизмах их действия.

Общая схема действия андрогенов на клетки такова: синтезирующийся в половых железах тестостерон поступает в кровь, где связывается с белками плазмы, но биологически активной формой является свободный, не связанный с белками андроген, который проникает в клетки и связывается с цитозольным рецептором; комплекс тестостерона с цитозольным рецептором активируется и транслоцируется в ядро, где связывается с определенными акцепторными сайтами, вследствие чего изменяется экспрессия генов [4].

Рассмотрим более детально успехи, достигнутые в изучении каждого из этих этапов в действии андрогенов.

Связывание тестостерона в плазме крови. Основным белком, связывающим андрогены в плазме крови, является тестостерон-связывающий глобулин, который выделен в настоящее время из различных организмов и детально охарактеризован [6, 23, 35, 69]. Молекулярная масса этого глобулина, выделенного из сыворотки крови человека, макаки и бабуина равна 88000 дальтон, а из сыворотки кролика — 80000. Этот белок имеет субъединичную структуру, причем у человека молекулярная масса субъединиц равна 44000, а у кролика и обезьян — 40000 и 47000 дальтон соответственно. Анализ тестостерон-связывающего глобулина изоэлектрофокусированием в полиакриламидном геле показал наличие микрөгетерогенности этих белков у всех четырех изученных видов организмов, причем для каждого вида характерен свой набор белковых полос с различной интенсивностью окраски, т. е. наблюдаются не только качественные, но и количественные различия в спектре активных молекул тестостерон-связывающего глобулина [69].

Биологически активной формой андрогенов, способной проникать в клетки органов и тканей, чувствительных к действию этих гормонов, является свободный тестостерон, который составляет 1—3 % всех циркулирующих в крови андрогенов. В большинстве органов и тканей проникающий в клетки тестостерон превращается в более активное соединение — 5 α -дигидротестостерон [7]. Как тестостерон, так и его метаболит активно взаимодействуют в клетках с цитоплазматическими рецепторами андрогенов, которые выявлены во всех чувствительных к андрогенам клетках.

Цитоплазматические рецепторы андрогенов. Поскольку первичным звеном в действии андрогенов на клетки является их взаимодействие с рецепторами [4, 60], рассмотрим особенности этих макромолекул. Известно, что специфический для андрогенов рецептор, как и рецепторы других стероидных гормонов, может существовать в олигомерной форме, имеющей константу седиментации около 8S и молекулярную массу около 300000 дальтон, которая разрушается при повышении температуры до 20 °C или увеличении ионной силы растворов [20]. Мономерная форма рецептора андрогенов седиментирует в градиенте плотности сахарозы или глицерина в области 4,4—4,5 S [20, 28]. Рецептор андрогенов, выделенный из клеток вентральной простаты крыс и очищенный в 120000 раз, имел молекулярную массу 86000 и 85000 дальтон соответственно в дена-

турирующих и неденатурирующих условиях, радиус Стокса 4,2 нм, коэффициент седиментации 4,5 S и изоэлектрическую точку pH 6,3 [18]. Следует отметить, что олигомерная форма рецептора преобладает в цельной цитоплазме, а в очищенных препаратах рецептора — мономерная форма рецептора андрогенов. Обнаружено, что взаимопревращение этих двух форм рецептора андрогенов регулируется цитоплазматическим белком, который отделяется от рецептора при высаливании сульфатом аммония и хроматографировании на фосфоцеллюлозе и является термолabileм белком с молекулярной массой 170000 дальтон и радиусом Стокса 5,8 нм [20, 28]. Этот белок обладает свойством превращать 4,5 S форму рецептора андрогенов в 8 S форму (анализ центрифугированием в градиенте плотности сахарозы). Показано, что реконструированный под действием данного белка 8S-рецептор андрогенов аналогичен нативному 8S-рецептору по чувствительности к прогреванию и солевой обработке, имеет радиус Стокса 9,1 нм и молекулярную массу 326000 дальтон. Влияющий на рецептор андрогенов белок обнаруживается в сыворотке крови только половозрелых самцов и образуется, по-видимому, только в чувствительных к андрогенам клетках, так как обнаружен он во всех тканях, содержащих рецептор андрогенов, в том числе и в клетках андроген-зависимой опухоли Даннинга. Таким образом, отсутствие олигомерных форм андрогенового рецептора в очищенных препаратах его обусловлено, по-видимому, отсутствием белка, ответственного за взаимопревращение олигомерной и мономерной форм рецептора, так как этот белок отделяется от рецептора в процессе его очистки.

Нерецепторное связывание андрогенов в цитоплазме. Известно, что рецептор андрогенов не является единственным белком, связывающим с высоким сродством андрогены в цитоплазме простаты. Такой способностью обладает также α -белок. Особенности связывания андрогенов и биологическая функция рецептора и α -белка заметно разнятся. Андрогены связываются как с рецептором, так и с α -белком, но в ядра транслируется только андроген-рецепторный комплекс. В отличие от рецептора α -белок в значительно меньшей степени взаимодействует с антиандрогенами, но связывает, хотя и незначительно, прогестерон и эстрадиол, тогда как рецептор андрогенов взаимодействует только с андрогенами. По-видимому, функция α -белка состоит отчасти в том, чтобы регулировать транспорт андрогенов в ядра клеток, так как этот белок препятствует связыванию андроген-рецепторных комплексов ядрами клеток простаты, а также стимулирует выход этого комплекса из связанного с хроматином состояния [50]. Показано, что α -белок предстательной железы состоит из двух субъединиц, каждая из которых диссоциирует в присутствии додецилсульфата натрия на два полипептида: одна субъединица состоит из полипептидов с молекулярной массой 10000 и 15000 дальтон, а другая — 14000 и 15000 дальтон [19]. Определена полная первичная структура полипептида с молекулярной массой 10000 дальтон. Установлено, что он состоит из 88 аминокислот, обогащен остатками глутаминовой кислоты (13 остатков) и содержит остатки серина и аспарагина на N- и C-конце полипептида соответственно [50]. Точная молекулярная масса этого полипептида, определенная на основании аминокислотного состава, составляет 10191 дальтон.

Ядерные рецепторы андрогенов. Рецепторы андрогенов обнаружены как в хроматине, так и в ядерной оболочке. Специфическое связывание дигидротестостерона ядерными мембранами показано как для клеток печени самцов и самок крыс, так и для клеток мышины карциномы молочной железы Шионоги [29, 49]. Следует отметить, что из ядерных мембран рецепторы андрогенов не экстрагируются хлоридом калия (0,4 моль/л), тогда как из цельных ядер значительная часть андроген-рецепторных комплексов экстрагируется при этих условиях. Кинетический анализ связывания андрогенов с ядерными мембранами показал наличие в этих структурах двух классов рецепторов андрогенов: высокоаффинные с низкой емкостью и низкоаффинные с высокой емкостью.

В ядра клеток транслируются активированные цитозольные

андроген-рецепторные андрогенов предстательной железы. Установлено, что

так и олигомерная форма этих комплексов в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2].

При анализе андроген-рецепторных комплексов в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2].

При экстракции андроген-рецепторных комплексов из ядра простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2]. Установлено, что эти комплексы усиливают синтез РНК в ядрах простаты крыс) [3, 2].

4,2 нм, коэф-
рН 6,3 [18].
реобладает в
а — мономер-
превращение
азматическим
ни сульфатом
ляется термо-
н и радиусом
и превращать
центрифугиро-
реконструиро-
ов аналогичен
ию и солевой
массу 326000
руживается в
ся, по-видимо-
ак обнаружен
том числе и в
образом, отсут-
ченных препа-
ответственного
рецептора, так
стки.

Известно, что
связывающим
Такой способ-
андрогенов и
нятся. Андро-
в ядра транс-
отличие от
аимодействует
о, прогестерон
ствует только
части в том,
так как этот
плексов ядра-
комплекса из
α-белок пред-
я из которых
ва полипепти-
лярной массой
[19]. Опреде-
лярной массой
кислот, обога-
ержит остатки
тственно [50].
нная на осно-

в обнаружены
ое связывание
ак для клеток
ой карциномы
то из ядерных
ридом калия
асть андроген-
ях. Кинетиче-
нами показал
рогенов: высо-
кой емкостью.
цитозольные

андроген-рецепторные комплексы, и обнаруживаемые в ядрах рецепто-
ры андрогенов представляют собой, по-видимому, проникающие из цито-
плазмы рецепторы андроген-рецепторных комплексов.

Установлено, что в ядра может транслоцироваться как мономерная,
так и олигомерная форма гормон-рецепторного комплекса, но в интакт-
ных клетках в ядра проникают, по-видимому, только олигомерные
формы этих комплексов, что обнаружено для ряда стероидных гормонов,
хотя транслоцирующиеся в изолированные ядра мономерные формы
гормон-рецепторных комплексов также оказывают биологический эф-
фект (высокоочищенные андроген-рецепторные комплексы значительно
усиливают синтез РНК в ядрах и ядрышках из клеток вентральной
простаты крыс) [3, 24, 31, 54, 76]. И хотя еще не установлено, связыва-
ется ли с хроматином олигомерная или мономерная форма андроген-ре-
цепторного комплекса, можно предполагать, что с акцепторными сайта-
ми хроматина (или с некоторой их частью) андроген-рецепторные комп-
лексы взаимодействуют в олигомерной форме, что установлено для
высокоочищенных глюкокортикоид-рецепторных комплексов, которые
взаимодействуют с определенными специфическими последовательностями
ДНК в тетрамерной форме, состоящей из четырех идентичных субъе-
диниц, хотя с ДНК взаимодействуют только две из них [31].

При анализе андроген-рецепторных комплексов, содержащихся в яд-
рах клеток предстательной железы было установлено, что после инку-
бации ткани с меченым тестостероном вся радиоактивность экстрагиру-
ется хлоридом калия из ядер в форме 5α-дигидротестостерона [51]. При
незначительном ингибировании 5α-редуктазы с помощью 17β-NN-диэтил-
карбамоил-4-метил-4-аза-5α-андростан-3-она (от 50 до 1000 нмоль/л)
общее количество транслоцированных в ядра андрогенов не изменяется,
но в экстрагируемой из ядер радиоактивности преобладает тестостерон
[51]. Дальнейшее повышение концентрации этого ингибитора 5α-редук-
тазы сопровождается также снижением общего количества андрогенов
в ядрах. Рецептор андрогенов, экстрагированный из ядер клеток добро-
качественно гипертрофированной предстательной железы человека, при
анализе методом изоэлектрофокусирования в полиакриламидном геле
был представлен одним белком с изоэлектрической точкой рН 6,0, тогда
как андроген-рецепторный комплекс из цитозола имеет изоэлектричес-
кую точку рН 6,2 [10]. Смещение изоэлектрической точки цитоплазма-
тического рецептора андрогенов от рН 6,2 до 6,0 наблюдается не только
после его транслокации в ядра, но и при добавлении к цитозолу гепари-
на, который оказывает на эти рецепторы дезагрегирующее действие.
Эти данные указывают на возможность конформационных изменений
рецептора андрогенов при транслокации его в ядра клеток.

При экстракции андроген-рецепторных комплексов из ядер клеток
простаты обнаружено, что определенная часть рецепторов андрогенов не
экстрагируется с помощью 0,6 моль/л хлорида калия, причем по своим
физико-химическим характеристикам экстрагируемый и неэкстрагируе-
мый солью из ядер рецепторы идентичны [72]. Проведено определение
содержания неэкстрагируемых солью ядерных рецепторов андрогенов
в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы человека [12].
Выявлено, что в клетках доброкачественных и злокачественных опухо-
лей этой железы уровень ядерных неэкстрагируемых солью рецепторов
андрогенов значительно выше, чем в нормальной ткани, хотя concentra-
ции цитозольных рецепторов этих гормонов во всех трех типах ткани
предстательной железы были примерно одинаковыми. Превышение уров-
ня ядерных рецепторов андрогенов обнаружено также в нуклеазных
гидролизатах ядер гиперпластической ткани простаты стареющих собак
по сравнению с нормальной тканью, в то время как концентрации цито-
плазматических рецепторов андрогенов в нормальной и гиперпластиче-
ской ткани были примерно одинаковыми [58]. В работе высказано
предположение, что избирательный дефект ядерной аккумуляции рецеп-
торов андрогенов может быть решающим фактором в патогенезе добро-
качественной гиперплазии простаты в процессе старения организма.

Понижение интенсивности ядерного связывания андрогенов выявлено в предстательной железе крыс со стрептозотоциновым диабетом, что обусловлено, по-видимому, понижением уровня тестостерона в плазме крови [36]. Восстановление до нормального уровня связывания андрогенов в ядрах клеток предстательной железы отмечалось после введения диабетическим животным тестостерона, но не инсулина.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при проведении диагностических исследований определение связывания андрогенов ядрами является более информативным показателем, чем определение связывания этих гормонов цитозольными рецепторами.

Изменение уровня рецепторов андрогенов в клетках, нарушение способности андроген-рецепторных комплексов к транслокации в клеточные ядра и интактности акцепторных сайтов хроматина являются решающими звеньями в реализации большинства биологических эффектов андрогенов. Это подтверждается изучением молекулярных основ патогенеза ряда наследственно обусловленных заболеваний, наследуемых как сцепленный с X-хромосомой дефект и обусловленных нарушением количества и свойств рецепторов андрогенов, а также наличием дефектов на уровне внутриядерных компонентов, являющихся сайтами связывания андроген-рецепторных комплексов [30].

В фибробластах кожи людей (несмотря на нормальный уровень андроген-рецепторных комплексов) выявлена генетически детерминированная нечувствительность к андрогенам, обусловленная трехкратным усилением скорости диссоциации этих комплексов, что объясняется неспособностью андроген-рецепторных комплексов переходить из быстродиссоциирующей в медленнодиссоциирующую форму [38]. А это, вероятно, обусловлено генетически детерминированным дефектом рецептора андрогенов.

Связывание андроген-рецепторных комплексов с ДНК, РНК и хроматином. Установлено, что активированные андроген-рецепторные комплексы обладают способностью связываться с ДНК, РНК и полирибонуклеотидами [24, 53, 61]. Дигидротестостерон-рецепторный комплекс связывается с денатурированной ДНК в два раза прочнее, чем с нативной ДНК. Он эффективно связывается также с рибосомной, транспортной и информационной РНК [52], причем поли (А)-содержащая РНК связывает андроген-рецепторные комплексы значительно сильнее, чем ДНК, независимо от источника выделения ДНК и этой РНК [53]. Показано, что связывание андроген-рецепторных комплексов с полигуаниловой кислотой на два порядка сильнее, чем с полиадениловой кислотой.

Способность андроген-рецепторных комплексов связываться с поли (А)-содержащими РНК возможно имеет отношение к изменению стабильности этих РНК и к изменению их трансляционной активности. Тот факт, что поли (G)-последовательности связывают эти комплексы более интенсивно, чем поли (А)- и другие последовательности гомополимеров рибонуклеотидов, может указывать на то, что те мРНК, которые обогащены олиго (G)-последовательностями, могут с большей эффективностью взаимодействовать с андроген-рецепторными комплексами, и вероятно за счет этого и осуществляется избирательность в действии андрогенов на стабильность определенных мРНК. Несмотря на то, что андроген-рецепторные комплексы эффективно взаимодействуют с ДНК, выявить последовательности нуклеотидов в регуляторных участках генов, с которыми специфически взаимодействовали бы андроген-рецепторные комплексы, до настоящего времени не удалось, хотя в гетерологичных клетках экспрессия клонированных андроген-зависимых генов, содержащих 5'-фланкирующие регуляторные последовательности нуклеотидов, значительно усиливается андрогенами, что указывает на чувствительность регуляторных последовательностей этих генов к действию андроген-рецепторных комплексов [24, 66]. Можно предположить, что экспрессия только определенной части андроген-зависимых генов может изменяться вследствие непосредственного взаимодействия андроген-ре-

цепторных комплексов. Возможно, удастся выявить те андроген-рецепторные комплексы, которые будут взаимодействовать с определенными гормонами [11, 16, 22].

Таким образом, андроген-рецепторные комплексы в хроматине являются определенными участками, участвующими в регуляции транскрипции. По-видимому, андрогены действуют на транскрипцию, изменяя взаимодействие андроген-рецепторных комплексов с определенными участками хроматина, включая зоны [25].

Влияние андрогенов на транскрипцию. Андрогены влияют на транскрипцию РНК. Это происходит за счет действия андроген-рецепторных комплексов на РНК-полимеразу I и II в транскрипции, по-видимому, за счет фиксации транскрипции в клетках вентральной части гипофиза, почках, печени [25].

Так, при добавлении андрогенов к культурам яичников 25-дневных крыс, транскрипция РНК II уже через 10 мин после начала действия андрогенов на ядра обнаруживается, а через 20 мин и дальше нормализовалась [4]. На животном эксперименте в клетках вентральной части гипофиза андрогены влияют на транскрипцию РНК-полимеразы I и II [44].

Сложный двухфазный процесс транскрипции обнаруживается при исследовании транскрипции РНК-полимеразы I и II в кастрированных самцах крыс.

Значительное увеличение транскрипции РНК-полимеразы I и II отмечается при кастрации самцов крыс. Андрогены влияют на транскрипцию РНК-полимеразы I и II, причем последние оказывают влияние на транскрипцию РНК-полимеразы I и II, обладающего тестостерона.

Двухфазный характер транскрипции РНК-полимеразы I и II под влиянием андрогенов. Андрогены влияют на синтез мРНК не только в первой фазе, но и во второй фазе. Введение андрогенов в первую фазу приводит к увеличению транскрипции РНК-полимеразы I и II, а во вторую фазу приводит к уменьшению транскрипции РНК-полимеразы I и II. Андрогены влияют на синтез белков в кастрированных самцах крыс.

цепторных комплексов с регуляторными последовательностями этих генов. Возможно, дальнейшие исследования в этом направлении позволят выявить те андроген-зависимые гены, регуляторные последовательности которых будут специфически взаимодействовать с андроген-рецепторными комплексами, что достоверно показано для других стероидных гормонов [11, 16, 22, 31, 75].

Таким образом, природа сайтов связывания андроген-рецепторных комплексов в хроматине до настоящего времени детально не охарактеризована. По-видимому, акцепторными сайтами в хроматине являются определенные последовательности ДНК и негистоновые белки. Результатом взаимодействия андроген-рецепторных комплексов с хроматином является изменение его структуры, что выражается в увеличении количества чувствительных к микрококковой нуклеазе андроген-связывающих мест, включая и те, которые связаны с транскрипционно активными зонами [25].

Влияние андрогенов на экспрессию генов. Известно, что под влиянием андрогенов значительно усиливается синтез различных классов РНК. Это происходит, по-видимому, в результате увеличения активности РНК-полимераз I и II, количества молекул РНК-полимераз, активных в транскрипции, повышения скорости элонгации цепей РНК. Интенсификация транскрипции ядерных генов продемонстрирована не только в клетках вентральной простаты, а и во многих других органах: семенниках, почках, печени, матке, яйцевом, гипофизе и молочной железе.

Так, при добавлении андрогена к культивируемым клеткам Сертоли яичников 25-дневных крыс обнаруживается активация РНК-полимеразы II уже через 10 мин с максимумом на 15 мин [46]. Связывание андрогена с ядрами обнаруживалось уже через 5 мин и продолжало нарастать до 20 мин и дальше, но активность РНК-полимеразы II через 20 мин нормализовалась [46, 47]. При введении больших доз тестостерона (1 мг на животное) в клетках матки отмечалось более чем 40 % ингибирование РНК-полимеразных активностей I и II спустя 30 мин после введения андрогена [44].

Сложный двухфазный характер действия тестостерона на процессы транскрипции обнаружен при изучении влияния этого гормона на активность РНК-полимераз I и II в клетках клоакальной и копчиковой желез кастрированных самцов японского перепела [8].

Значительное усиление активности РНК-полимеразы I и протеинкиназы отмечается также при добавлении высокоочищенного андроген-рецепторного комплекса к хроматину, изолированному из ядрышек клеток вентральной простаты крыс и содержащему эндогенную РНК-полимеразу A и протеинкиназу [54].

Двухфазный характер усиления активности РНК-полимераз I и II андрогенами и 6 α -метилпрогестероном выявлен в клетках почек мышей: через 0,5 и 16—24 ч [78]. Показано, что у мышей линии *Tfm/Y*, у которых отсутствуют рецепторы андрогенов, тестостерон не изменяет, а метилпрогестерон двухфазно усиливает активность РНК-полимераз I и II, причем последний гормон выявляется в ядрах клеток. Эти данные указывают на то, что усиление активности РНК-полимераз андрогенами опосредовано через рецепторы андрогенов, а действие метилпрогестерона, обладающего андрогенной активностью — через рецепторы прогестерона.

Двухфазный характер изменения активности РНК-полимеразы II под влиянием андрогенов указывает на то, что эти гормоны усиливают синтез мРНК не только через 6—24 ч, но и в первые 15—30 мин после введения андрогена животным. Однако детального анализа индуцируемых в первую фазу действия андрогена матричных РНК до настоящего времени проведено не было. Усиление синтеза мРНК, отмечающееся во вторую фазу индуцирующего действия андрогенов, сопровождается повышением уровня мРНК в полисомах клеток вентральной простаты кастрированных половозрелых крыс, что совпадает со стимуляцией синтеза белков в этих клетках [43]. Следует отметить, что увеличение

огенов выявляе-
диабетом, что
рона в плазме
ывания андро-
после введения

ри проведении
ия андрогенов
м определение

ях, нарушение
ации в клеточ-
вляются реша-
ских эффектов
ых основ пато-
наследуемых
их нарушением
аличием дефек-
сайтами связы-

льный уровень
ки детермини-
я трехкратным
то объясняется
одить из быст-
[38]. А это,
эффектом рецеп-

НК, РНК и хро-
ген-рецепторные
РНК и полири-
рный комплекс
е, чем с натив-
ной, транспорт-
ержащая РНК
о сильнее, чем
ой РНК [53].
ксов с полигуа-
полиадениловой

связываться с
е к изменению
ной активности.
эти комплексы
ности гомополи-
мРНК, которые
шей эффектив-
комплексами, и
ость в действии
отря на то, что
дствуют с ДНК,
ых участках ге-
роген-рецептор-
в гетерологич-
зисимых генов,
ельности нукле-
ывает на чувст-
нов к действию
едположить, что
ых генов может
ия андроген-ре-

радиоактивности полисомной мРНК при воздействии тестостерона не является следствием изменений в захвате экзогенного предшественника или в содержании эндогенных уридиновых нуклеотидов и не зависит от присутствия глюкозы в среде инкубации кусочков простаты. Вместе с тем присутствие глюкозы необходимо для стимуляции андрогенами синтеза белка и увеличения фосфорилирования уридина. Высказано предположение [43], что мРНК, индуцируемые андрогенами в ранние сроки их действия, необходимы для активации фосфорилирования уридиновых нуклеотидов.

Фазность в индуцирующем действии на экспрессию генов продемонстрирована и для других стероидных гормонов [2, 5, 43, 47]. По-видимому, на самых начальных этапах своего действия на клетки стероидные гормоны индуцируют синтез ограниченного числа белков, часть из которых, поступая в ядро и митохондрии, индуцируют на втором этапе действия гормона синтез основной массы рРНК, тРНК и мРНК, имеющих уже прямое отношение к значительному числу конечных эффектов стероидных гормонов.

В связи с тем, что многие исследователи при изучении действия стероидных гормонов на экспрессию генов используют различные дозы гормонов и изучают их эффект через различные промежутки времени после введения гормонов животным, результаты этих исследований могут существенно различаться как по количеству индуцируемых генов, так и по выраженности и направленности изменений в синтезе РНК и белков в клетках различных органов и тканей, что определяется в значительной степени тем, в какую фазу действия стероидного гормона производили определение интенсивности синтеза РНК и белков.

Анализ индуцируемых андрогенами мРНК, проведенный с помощью методов молекулярной гибридизации, выявил избирательное усиление этими гормонами синтеза небольшого числа уникальных последовательностей поли(А)-содержащих РНК [25]. Электрофоретический анализ белков, индуцируемых андрогенами в клетках простаты кастрированных собак, показал усиление андрогенами синтеза трех групп цитозольных белков с молекулярной массой 32000, 16000 и 15000 дальтон, каждая из которых разделялась при изоэлектрофокусировании на 5—7 компонентов [27]. У кастрированных животных синтез всех этих белков снижается. Показано, что скорость синтеза белков (но не РНК) понижается в ткани семенных пузырьков, но она не выявляется в клетках, изолированных из этого органа [32].

Индуцирующее действие андрогенов на синтез некоторых белков в клетках простаты изучено посредством бесклеточной трансляции поли(А)-содержащих РНК, синтезирующихся в клетках простаты кастрированных крыс, получавших тестостерон [33, 34]. Показано, что через 2 ч после введения животным андрогена в простате индуцируется синтез нескольких белков с молекулярной массой от 8000 до 56000 дальтон, среди которых иммунохимически идентифицированы андроген-связывающие белки, являющиеся основными в количественном отношении белками простаты крыс, и ингибирующими транслокацию андрогенрецепторных комплексов в ядра [33, 34, 70]. Секреторный андроген-связывающий белок простаты крыс состоит из двух субъединиц, одна из которых содержит полипептиды С1 и С3, а другая С2 и С3, гены которых имеют длину около 3200 пар нуклеотидов, характеризуются сходной организацией экзонов и интронов и проявляют значительную гомологию нуклеотидных последовательностей в кодирующих областях, интронах и 5'-фланкирующих участках. Эти данные указывают на возможность происхождения всех четырех генов, кодирующих субъединицы андрогенсвязывающего белка, от одного предкового гена в результате его дупликации. В то же время в клетках человека не выявлено гомологичных генов, кодирующих синтез субъединиц этого белка [67]. Изучение организации генов, кодирующих андроген-связывающий белок в клетках простаты крыс, показало, что гены С1 и С2 присутствуют в одном экземпляре на га-

плоидный геном, транскрибируются мономерным пиком бесклеточной системы неопределенной концентрации 12000, 9000 и 8000 дальтон. Масса трех субъединиц равна 11000, 10000 и 8000 дальтон. Молекулярные массы мономеров обусловлены этими авторами тем, что в кодируемых областях генов, кодирующих субъединицы андрогенсвязывающего белка, в клетках, трансформированных андрогеном, клоноированных популяциях, в которых с геном [63].

Получены убедительные данные о регуляции андрогеном синтеза белка осуществляемой на уровне посттранскрипционной модификации белка: через 17,6 ч после введения андрогена 98 %, тогда как скорость синтеза белка понижается все время, вызывая выраженное снижение связывающего белка. Введение тестостерона в цитоплазму клеток простаты крыс 9 % общего белка контролируется андрогеном (содержит 11 % генов), который не синтезируется в цитозоле простаты, а синтезируется в ядре, но не в цитозоле, а белок путем повышения синтеза показано методами РНК со специфическими зондами.

Установлено, что синтез ряда белков регулируется андрогеном [15]. Так, электрофоретический анализ фракции из клеток простаты крыс показал, что андроген понижает синтез белков, часть из которых кодируется геном простаты. Показано, что введение андрогена в простату крыс индуцирует синтез белков с молекулярными массами менее 10000 дальтон, при pH 6,0, а также белков с молекулярной массой 30000 дальтон и изоточность с изоэлектрической точкой. Синтез одного белка с молекулярной массой 30000 дальтон с изоэлектрической точкой 4,5.

Имеются данные о гистоновых белках, синтезируемых в ядре, в которых всех типов белков, количество белка составляет уникальным

тестостерона не
дешественника
и не зависит
таты. Вместе
андрогенами
а. Выказано
ами в ранние
ирования ури-

генов проде-
3, 47]. По-ви-
етки стероид-
ков, часть из
втором этапе
мРНК, имею-
ных эффектов

нии действия
вличные дозы
утки времени
исследований
уемых генов,
нтезе РНК и
ляется в зна-
ного гормона
ков.

ный с помо-
ательное уси-
льных после-
электрофоре-
тиче-
ках простаты
синтеза трех
000, 16000 и
электрофоку-
ых животных
ость синтеза
ьков, но она
[32].

торых белков
ансляции по-
простаты кас-
показано, что
те индуциру-
от 8000 до
ифицированы
количествен-
и транслота-
[3]. Секретор-
ит из двух
и С3, а дру-
нуклеотидов,
ов и прояв-
тельности в
настках. Эти
четыре ге-
ка, от одно-
же время в
рующих син-
генов, коди-
ы крыс, по-
ляре на га-

плоидный геном, а ген С3 — в двух экземплярах, причем все они транскрибируются с образованием мРНК, которые седиментируют гомогенным пиком в области 9S [65]. При трансляции этих мРНК в бесклеточной системе синтеза белка из ретикулоцитов кролика иммунопреципитацией выявлены три полипептида с молекулярной массой 12000, 9000 и 8000 дальтон [34], а по другим данным молекулярная масса трех субъединиц андроген-связывающего белка простаты крыс равна 11000, 10000 и 9000 дальтон [65], причем белки с молекулярной массой 11000 дальтон являются продуктами генов С3. Различия в величинах молекулярных масс этих белков у различных авторов вероятно обусловлены особенностями методических подходов, применяемых этими авторами при определении данного параметра. Установлено, что в кодируемых генами С1, С2 и С3 белках содержится область, в которой 24—34 аминокислоты идентичны [65].

Индуктирующее действие тестостерона на синтез андроген-связывающего белка продемонстрировано не только *in vivo* и *in vitro*, но и в клетках, трансформированных рекомбинантными ДНК, содержащими гены андроген-связывающего белка, что указывает на наличие в клонированных последовательностях гена С3 участков, взаимодействие которых с андрогенами ведет к индукции экспрессии этого гена [63].

Получены убедительные данные [34, 62], указывающие на то, что регуляция андрогенами экспрессии генов андрогенон-связывающего белка осуществляется не только на уровне транскрипции, но и на посттранскрипционном уровне. Так, показано, что кастрация приводит к резкому падению содержания мРНК для андроген-связывающего белка: через 17,6 ч после кастрации — на 50 %, а через 3 сут — на 98 %, тогда как синтез этой мРНК для всех субъединиц данного белка понижается всего в два — три раза. Таким образом, андрогены оказывают выраженное действие на стабильность мРНК для андроген-связывающего белка, причем проявляется оно уже через 1 ч после введения тестостерона кастрированным животным.

В цитоплазме простаты крыс выявлен белок, который составляет 9 % общего белка цитозола клеток простаты, и синтез которого контролируется андрогенами [17]. Этот белок является гликопротеидом (содержит 11 % гексоз по массе) с молекулярной массой 20000 дальтон, который не связывает андрогенов, обнаруживается только в цитозоле простаты, а также в секрете железы и в семенной жидкости, но не в цитозоле других органов. Тестостерон усиливает синтез этого белка путем повышения стационарной концентрации его мРНК, что показано методами молекулярной гибридизации поли(А)-содержащих РНК со специфической для данного белка кДНК [17].

Установлено, что в клетках простаты крыс тестостерон усиливает синтез ряда белков, но синтез некоторых белков при этом тормозится [15]. Так, электрофоретический анализ белков цитозола и микросомной фракции из клеток простаты кастрированных и получавших тестостерон крыс показал, что у кастрированных животных синтезируются белки, часть из которых отсутствует у получавших тестостерон крыс. Показано, что введение кастрированным крысам тестостерона ведет к индукции синтеза четырех главных цитозольных белков с молекулярными массами менее 25000 дальтон и изоэлектрическими точками ниже рН 6,0, а также одного белка с молекулярной массой выше 30000 дальтон и изоэлектрической точкой около рН 6,6. В группе белков с изоэлектрической точкой выше рН 7,0 тестостерон усиливает синтез одного белка с молекулярной массой выше 30000 дальтон и изоэлектрической точкой рН 8,0 [15].

Имеются данные о влиянии андрогенов на уровень некоторых негистоновых белков, при отсутствии существенных изменений в содержании всех типов гистонов [39, 55, 65]. Так, андрогены увеличивают количество белка с молекулярной массой 20000 дальтон, который является уникальным белком и обнаруживается только в ядрах клеток

простаты, причем его содержание в дорсолатеральной части этой железы в 20 раз выше, чем в вентральной ее части. Этот белок солибилизируется из ядер хлоридом натрия (0,35 моль/л) и имеет изоэлектрическую точку около рН 11,5. В его последовательности не обнаружено цистеина, гистидина и триптофана, а содержание тирозина, фенилаланина и метионина повышено [55]. У кастрированных крыс содержание этого белка снижается в течение семи дней в 60 раз, а ежедневное введение тестостерона повышало его уровень до нормы за 8 дней, а через 14 дней после ежедневного введения андрогена его уровень превышал норму в два раза [39]. Установлено, что концентрация данного белка резко увеличивается в период между 3 и 20 нед жизни крыс и снижается после 40 нед, причем эти изменения соответствовали колебаниям концентрации тестостерона в сыворотке крови.

В настоящее время детально изучена экспрессия гена белка S [57]. Этот белок синтезируется в семенниках под влиянием тестостерона и является секретлируемым белком. Экспрессия данного гена понижается в 4 раза после кастрации и увеличивается почти в 60 раз после введения кастрированным животным тестостерона. Ген белка S имеет два интрона и содержится в геноме крысы в виде одной или нескольких копий.

Выраженное влияние оказывают андрогены на синтез и секрецию белков в клетках эпидидимиса [14, 37, 40]. Тестостерон и дигидротестостерон с равной эффективностью индуцировали синтез трех белков с молекулярной массой около 26000 дальтон и усиливали синтез и секрецию белков с молекулярными массами 48000, 41000, 20000 и 16000 дальтон.

Показано индуцирующее действие тестостерона на синтез четырех полипептидов в подчелюстной железе мышей [71]. Эти полипептиды имеют молекулярную массу 48000, 43000, 29000 и 27000 дальтон и не выявляются у самок.

Имеются данные об индуцирующем действии тестостерона на синтез белков в клетках гипоталамуса [77]. Так, установлено, что однократная инъекция тестостерона новорожденным крысам-самкам ведет к индукции в гипоталамусе специфического белка, который отсутствует в коре мозга.

Известно, что одним из индуцируемых андрогенами белков в клетках почек является орнитиндекарбоксилаза. Введение мышам дигидротестостерона на протяжении пяти дней приводит к 600-кратному увеличению активности данного фермента, причем степень индукции орнитиндекарбоксилазы коррелирует с продолжительностью пребывания андроген-рецепторных комплексов в ядрах клеток [64]. В настоящее время из клеток почек выделены и проклонированы две мРНК, синтез которых индуцируется тестостероном [13]. Эти мРНК составляют около 0,004 % всех РНК почек и имеют размеры 2500 и 1500 нуклеотидов. Под влиянием тестостерона их синтез усиливается в 7—8 раз. При трансляции этих мРНК в бесклеточной системе синтеза белка обнаружен полипептид с молекулярной массой 43000 дальтон, но функциональная роль этого белка еще не выяснена.

Установлено участие андрогенов в регуляции экспрессии гена утероглобина в клетках матки [41, 42]. Синтез утероглобина, который является основным белком секрета матки, увеличивается в 300—500 раз после ежедневного на протяжении пяти дней введения крольчихам дигидротестостерона. При этом концентрация мРНК для данного белка повышается только в 15—25 раз, что указывает на участие трансляционных механизмов регуляции андрогенами экспрессии утероглобинового гена. Показано, что в геноме клеток эндометрия крольчих содержится единственный ген утероглобина, который имеет длину 3000 пар нуклеотидов и состоит из трех экзонов, разделенных длинным и коротким интронами [59]. Наличие одного гена утероглобина в гаплоидном геноме указывает на то, что андрогены усиливают транскрипцию этого гена и что увеличение концентрации утероглобиновой мРНК не обусловлено включением в транскрипцию нефункционирующих генов утероглобина.

В клетках матки называемый [80]. При пика активности т андрогенами, прич ты суммируются.

В настоящее на синтез овомуко Их действие проя их отмены, но тол рогенов. Увеличени шением concentra при добавлении д цыпляют concentra

Детально изуч α_{2u} -глобулина в кл ни половозрелых с всех синтезируемы чой [73]. В печен мейством генов (1 [45, 74]. Показано экспрессии этого г усиливается экс не всех, а одного скольких генов. вие андрогенов прессию α_{2u} -глобу го гена в гепат осуществляется к транскрипционном, и посттранскрипц уровне, так как э моны оказывают женное влияние н бильность мРНК α_{2u} -глобулина. С отметить, что эксп α_{2u} -глобулиновых клетках печени на ся под сложным м гормональным к лем. Установлено, регуляции синтеза глобулина прин участие кроме ан нов тиреоидные и

Схема механизмов д андрогенов на экспресс нов.

Т — тестостерон; ДГТ — тестостерон; Р_ц — рецептор нов.

кортикоидные гормон, причем два п влияние на синтез с щее. Было обнаруж в других органах и мональным контроле ген α_{2u} -глобулина эк так и молодых самц довательностей эксп

асти этой же-
белок солю-
меет изоэлек-
ти не обнару-
тирозина, фе-
ванных крыс
в 60 раз, а
до нормы за
огена его уро-
концентрация
20 нед жизни
ответствовали
ви.

гена белка S
ем тестостеро-
го гена пони-
60 раз после
елка S имеет
или несколь-

з и секрецию
дигидротесто-
трех белков с
тез и секрецию
6000 дальтон.
интез четырех
полипептиды
дальтон и не

ерона на син-
ено, что одно-
ам-самкам ве-
который отсут-

белков в клет-
шам дигидро-
атному увели-
дукции орни-
пребывания
В настоящее
мРНК, синтез
авляют около
нуклеотидов.
—8 раз. При
белка обнару-
функциональ-

сии гена уте-
который яв-
300—500 раз
ольчихам ди-
анного белка
не трансляци-
роглобиново-
их содержит
000 пар нук-
и коротким
ондном гено-
ию этого гена
обусловлено
тероглобина.

В клетках матки андрогены увеличивают также активность тимидинкиназы [80]. При хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе выявлено три пика активности тимидинкиназы, активируемые как эстрогенами, так и андрогенами, причем при совместном действии этих гормонов их эффекты суммируются.

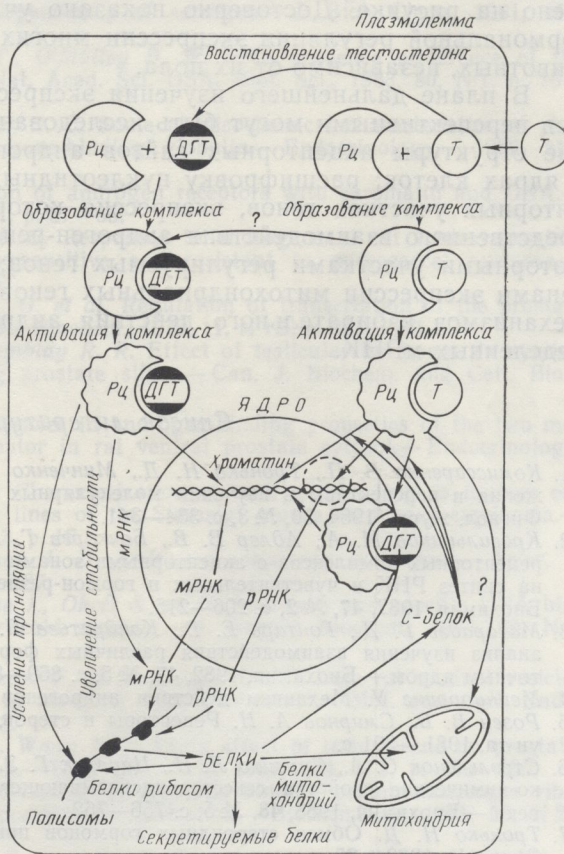
В настоящее время показано стимулирующее действие андрогенов на синтез овомукоида и овальбумина в клетках яйцеводов цыплят [21]. Их действие проявлялось как на фоне введения эстрогенов, так и после их отмены, но только не позже, чем через 4—5 дней после отмены эстрогенов. Увеличение синтеза этих яичных белков сопровождалось повышением концентрации мРНК для этих полипептидов. Установлено, что при добавлении дигидротестостерона к культивируемым яйцеводам цыплят концентрация мРНК для овомукоида увеличивается в 10 раз.

Детально изучена роль андрогенов в регуляции экспрессии генов α_{2u} -глобулина в клетках печени, который синтезируется только в печени половозрелых самцов в относительно большом количестве (1% от всех синтезируемых в печени белков) и выводится из организма с мочой [73]. В печени крыс синтез этого белка кодируется большим семейством генов (18—20 копий), локализованных на пятой хромосоме [45, 74]. Показано, что введение крысам андрогенов ведет к индукции экспрессии этого гена не только у самцов, но и у самок, но при этом усиливается экспрессия

не всех, а одного или нескольких генов. Действие андрогенов на экспрессию α_{2u} -глобулинового гена в гепатоцитах осуществляется как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровне, так как эти гормоны оказывают выраженное влияние на стабильность мРНК для α_{2u} -глобулина. Следует отметить, что экспрессия α_{2u} -глобулиновых генов в клетках печени находится под сложным мультигормональным контролем. Установлено, что в регуляции синтеза этого глобулина принимают участие кроме андрогенов тиреоидные и глюко-

Схема механизмов действия андрогенов на экспрессию генов.

T — тестостерон; ДГТ — дигидротестостерон; R_ц — рецептор андрогенов.



кортикоидные гормоны, инсулин, соматотропин, эстрогены и прогестерон, причем два последних класса гормонов оказывают тормозящее влияние на синтез α_{2u} -глобулина, а остальные гормоны — стимулирующее. Было обнаружено, что α_{2u} -глобулиновые гены экспрессируются и в других органах и тканях, но их экспрессия находится под другим гормональным контролем и не сцеплена с полом. Так, было показано, что ген α_{2u} -глобулина экспрессируется в подчелюстной железе как взрослых, так и молодых самцов и самок крыс [48]. Анализ нуклеотидных последовательностей экспрессируемых в печени и слюнной железе генов

α_{2u} -глобулина показал, что в этих органах транскрибируются различные гены мультигенного семейства. И хотя мРНК для α_{2u} -глобулина в подчелюстной слюнной железе имеет размеры, близкие соответствующей мРНК из клеток печени, в последовательности аминокислот, кодируемых этими мРНК, имеется 20 замен, что существенным образом отражается на физико-химических характеристиках этих белков, выделенных из печени и слюнной железы: α_{2u} -глобулины, синтезирующиеся в слюнной железе, имеют более кислый характер, чем те, которые образуются в клетках печени, что было показано методом изоэлектрофокусирования этих белков [48]. α_{2u} -Глобулин обнаружен недавно в передней доле гипофиза, но мРНК для этого белка в клетках данного органа отсутствует. Это является убедительным доказательством того, что данный белок не синтезируется в клетках гипофиза, а поглощается этими клетками из циркулирующей крови [9]. Присутствие α_{2u} -глобулина в клетках передней доли гипофиза может иметь отношение к регуляции гипофизом синтеза этого глобулина в клетках печени.

Таким образом, андрогены играют важную роль в регуляции экспрессии многих генов в различных органах и тканях как самцов, так и самок, на различных уровнях (транскрипционном, посттранскрипционном, трансляционном и возможно других уровнях), причем их действие опосредовано через специфические рецепторы, что схематически изображено на рисунке. Достоверно показано участие андрогенов в мультигормональной регуляции экспрессии многих генов в различных органах животных, независимо от их пола.

В плане дальнейшего изучения экспрессии андроген-зависимых генов перспективными могут быть исследования, направленные на выяснение структуры акцепторных сайтов андроген-рецепторных комплексов в ядрах клеток; расшифровку нуклеотидных последовательностей регуляторных участков генов, экспрессия которых изменяется после непосредственного взаимодействия андроген-рецепторных комплексов с промоторными участками регулируемых генов; изучение регуляции андрогенами экспрессии митохондриальных генов и выяснение молекулярных механизмов избирательного действия андрогенов на стабильность определенных мРНК.

Список литературы

1. Комиссаренко В. П., Тронько Н. Д., Минченко А. Г., Бездробный Ю. В. Достижения и перспективы в изучении молекулярных механизмов действия гормонов.— Физиол. журн., 1984, 30, № 3, с. 334—341.
2. Красильников М. А., Адлер В. В., Бочкарев Г. Ю. Связывание глюкокортикоид-рецепторных комплексов с акцепторными зонами ядер и влияние глюкокортикоидов на синтез РНК в чувствительных и гормон-резистентных клеточных популяциях.— Биохимия, 1982, 47, № 2, с. 206—215.
3. Матарадзе Г. Д., Гонтарь Е. В., Кондратьев Я. Ю., Розен В. Б. Сравнительный анализ изучения взаимодействия различных форм эстрогенных рецепторов с клеточным ядром.— Биохимия, 1982, 47, № 5, с. 869—878.
4. Мейнхорринг У. Механизм действия андрогенов.— М.: Мир, 1979.—224 с.
5. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981.—321 с.
6. Стрельченко О. А., Сурвило Л. И., Цапелик Г. З., Свиридов О. В. Очистка и физико-химические свойства секстероидсвязывающего глобулина плазмы крови человека.— Биохимия, 1983, 48, № 5, с. 756—762.
7. Тронько Н. Д. Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии.— Киев: Здоров'я, 1982.—95 с.
8. Abalain J.-H., Amet V., Daniel J.-V., Floch H. H. Influence de la testosterone sur les activités ARNpolymérase I et II dans les glandes uropygiennes et cloacales de la caille mole (Coturnix japonica).— Gen. and Comp. Endocrinol., 1981, 44, N 2, p. 189—193.
9. Antakly T., Pelletier G., Feigelson P. α_{2u} -Globulin is present in the rat anterior pituitary.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1983, 80, N 13, p. 4000—4002.
10. Auf G., Ghanadian R. Analysis of androgen receptors in the human prostate by isoelectric focusing in polyacrylamide gel.— J. Steroid Biochem., 1981, 14, N 12, p. 1261—1267.
11. Bailly A., Atger M., Atger P. et al. The rabbit uteroglobine gene. Structure and interaction with the progesterone receptor.— J. Biol. Chem., 1983, 258, N 17, p. 10384—10389.

12. Barrack E. R., Bunney Jr. Androgen receptors in human prostate: characterization of the gene.— J. Biol. Chem., 1981, 256, N 11, p. 1107—1116.
13. Berger F. G., Gross L. M. The sequence complement of the rat epididymal protein.— J. Biol. Chem., 1981, 256, N 11, p. 1117—1121.
14. Brooks D. E. Effect of androgens on the regulation of the rat epididymal protein.— Mol. and Cell. Endocrinol., 1981, 6, N 2, p. 117—121.
15. Carter D. B., Silverberg S. L. The synthesis of the rat epididymal protein by the rat epididymal cells.— Androl., 1981, 6, N 2, p. 122—126.
16. Cato A. C. B. How many specific genes? — Biosci. Rep., 1981, 1, N 1, p. 1—10.
17. Chamberlain L. L., Lefebvre J. L. Regulation of 20-kilodalton androgen-binding protein.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 13, p. 3072—3076.
18. Chang C. H., Rowley J. L. The regulation of rat androgen receptor from rat epididymal cells.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
19. Chen C., Schilling R. J. Characterization of the rat epididymal protein.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
20. Colvard D. S., Wilscam J. A. A factor that converts androgen to androstenedione.— J. Biol. Chem., 1981, 256, N 2, p. 400—404.
21. Compere S. J., McKnight G. L. The ovalbumin gene expression in the rat.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 12, p. 6341—6347.
22. Compton J. G., Schilling R. J. The progesterone receptor.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
23. Danzo B. J., Taylor W. H. The affinity-labeled rat epididymal protein.— J. Biol. Chem., 1981, 256, N 4, p. 1278—1285.
24. Davies P., Thomas P. J. Steroid Biochem., 1981, 14, N 12, p. 1261—1267.
25. Davies P., Thomas P. J. Nuclear androgen-binding protein.— Prostate, 1982, 3, N 5, p. 385—390.
26. Davies P., Thomas P. J. The genome by androgens.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
27. Dube J. Y., Chapdelaine J. L. Analysis of soluble protein.— J. Biol. Chem., 1983, 258, N 7, p. 756—760.
28. Feit E. I., Muldoon T. J. Molecular forms of androgen-binding protein.— J. Biol. Chem., 1983, 258, N 2, p. 592—596.
29. Goldstein E. J., Lefebvre J. L. The development of three variants of androgen-binding protein.— J. Steroid Biochem., 1981, 14, N 12, p. 1261—1267.
30. Griffin J. E., Lesbin J. A. Physiol., 1982, 243, N 2, p. 117—121.
31. Gustafsson J.-A., Carlberg C. The binding of the rat liver androgen receptor.— J. Biol. Chem., 1983, 258, N 1, p. 1—4.
32. Higgins S. J., Brooks D. E. and epididymis and testis.— J. Steroid Biochem., 1981, 23, N 2, p. 117—121.
33. Hiremath S. T., Mparamba S. T. poly(A)RNA and its regulation.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
34. Hiremath S. T., Wang S. T. The nucleic acid sequences of the rat epididymal protein.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 1, p. 116—120.
35. Hodges J. K., Eastman J. A. The binding proteins in the rat epididymis.— J. Steroid Biochem., 1983, 96, N 3, p. 495—504.
36. Iesone M., Oliveira-Filho M. The prostate from diabetic rats.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 2, p. 116—120.
37. Jones R., Fournier-Delmas M. Proteins synthesized in the rat epididymis.— J. Steroid Biochem., 1981, 14, N 12, p. 1261—1267.
38. Kaufman M., Pinsky J. The receptor complexes: A review.— J. Biol. Chem., 1982, 257, N 2, p. 116—120.

12. Barrack E. R., Bujnovszky P., Walsh P. C. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissues: characterization of nuclear salt-resistant receptors.— *Cancer Res.*, 1983, 43, N 3, p. 1107—1116.
13. Berger F. G., Gross K. W., Watson G. Isolation and characterization of a DNA sequence complementary to an androgen-inducible messenger RNA from mouse kidney.— *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, N 13, p. 7006—7013.
14. Brooks D. E. Effect of androgens on protein synthesis and secretion in various regions of the rat epididymis, as analysed by two-dimensional gel electrophoresis.— *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1983, 29, N 3, p. 255—270.
15. Carter D. B., Silverberg A. B., Harris S. E. Effect of testosterone propionate on protein synthesis by two-dimensional electrophoresis in rat ventral prostate.— *Arch. Androl.*, 1981, 6, N 2, p. 133—140.
16. Cato A. C. B. How do steroid hormones function to induce the transcription of specific genes? — *Biosci. Repts.*, 1983, 3, N 2, p. 101—111.
17. Chamberlain L. L., Mpanias O. D., Wang T. Y. Isolation, properties, and androgen regulation of 20-kilodalton protein from rat ventral prostate.— *Biochemistry*, 1983, 22, N 13, p. 3072—3077.
18. Chang C. H., Rowley D. R., Tindall D. J. Purification and characterization of androgen receptor from rat ventral prostate.— *Ibid.*, N 26, p. 6170—6175.
19. Chen C., Schilling K., Huipakka R. A. et al. Prostate α -protein. Isolation and characterization of the polypeptide components and cholesterol binding.— *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, N 1, p. 116—121.
20. Colvard D. S., Wilson E. M. Identification of an 8 S androgen receptor-promoting factor that converts the 4.5 S form of the androgen receptor to 8 S.— *Endocrinology*, 1981, 109, N 2, p. 496—504.
21. Compere S. J., McKnight G. S., Palmiter R. D. Androgens regulate ovomucoid and ovalbumin gene expression independently of estrogen.— *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, N 12, p. 6341—6347.
22. Compton J. G., Schrader W. T., O'Malley B. W. DNA sequence preference of the progesterone receptor.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci.*, 1983, 80, N 1, p. 16—20.
23. Danzo B. J., Taylor C. A., Eller B. C. Some physicochemical characteristics of photoaffinity-labeled rabbit testosterone-binding globulin.— *Endocrinology*, 1982, 111, N 4, p. 1278—1285.
24. Davies P., Thomas P. Interaction of androgen receptors with chromatin and DNA.— *J. Steroid Biochem.*, 1984, 20, N 1, p. 57—65.
25. Davies P., Thomas P., Giles M. G. Responses to androgens of rat ventral prostate nuclear androgen-binding sites sensitive and resistant to micrococcal nuclease.— *Prostate*, 1982, 3, N 5, p. 439—457.
26. Davies P., Thomas P., Giles M. G. et al. Regulation of transcription of the prostate genome by androgens.— *J. Steroid Biochem.*, 1979, 11, N 1B, p. 351—360.
27. Dube J. Y., Chapdelaine P., Tremblay R. R. Effect of testicular hormones on synthesis of soluble proteins by dog prostate slices.— *Can. J. Biochem. and Cell. Biol.*, 1983, 61, N 7, p. 756—763.
28. Feit E. I., Muldoon T. G. Differences in androgen-binding properties of the two molecular forms of androgen receptor in rat ventral prostate cytosol.— *Endocrinology*, 1983, 112, N 2, p. 592—600.
29. Goldstein E. J., Lefebvre Y. A. Characterization of androgen-binding to nuclear envelopes from three variant cell lines of the Shionogi mouse mammary carcinoma.— *J. Steroid Biochem.*, 1982, 17, N 3, p. 18.
30. Griffin J. E., Lesbin M., Wilson J. D. Androgen resistance syndromes.— *Amer. J. Physiol.*, 1982, 243, N 2, p. E81—E87.
31. Gustafsson J.-A., Carlstedt-Duke J., Okret S. et al. Structure and specific DNA binding of the rat liver glucocorticoid receptor.— *J. Steroid Biochem.*, 1984, 20, N 1, p. 1—4.
32. Higgins S. J., Brooks D. E., Fuller F. M. Isolation of cells from rat seminal vesicles and epididymis and their use in studying androgen action.— *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1981, 23, N 2, p. 207—223.
33. Hiremath S. T., Mpanias O. D., Wang T. Y. Early effect of testosterone on prostatic poly(A)RNA and its translation.— *Exp. Cell. Res.*, 1981, 134, N 1, p. 193—200.
34. Hiremath S. T., Wang T. Y. Reduction of prostatic binding protein-messenger ribonucleic acid sequences in rat prostate by castration.— *Biochemistry*, 1981, 20, N 23, p. 6672—6676.
35. Hodges J. K., Eastman S. A. K., Jenkins N. Sex steroids and their relationship to binding proteins in the serum of the marmoset monkey (*Callitrix jacchus*).— *J. Endocrinol.*, 1983, 96, N 3, p. 443—450.
36. Iesone M., Oliveira-Filho R. M., Valle L. B. S. et al. Nuclear androgen receptors in prostates from diabetic rats.— *Hormone and Metab. Res.*, 1982, 14, N 5, p. 237—240.
37. Jones R., Fournier-Delpech S., Willadsen S. A. Identification of androgen-dependent proteins synthesized in vitro by the rat epididymis.— *Reprod., nutr., develop.*, 1982, 22, N 3, p. 495—504.
38. Kaufman M., Pinsky L., Simard L., Wong S. C. Defective activation of androgen-receptor complexes: A marker of androgen insensitivity.— *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1982, 25, N 2, p. 151—162.

39. Kishimoto R., Gomi T., Izaike Y. et al. A novel nuclear protein in rat ventral prostate androgen-dependent and age-related change.—*Biochim. et biophys. acta*, 1982, 718, N 2, p. 165—171.
40. Kohane A. C., Pineiro L., Blaquier J. A. Androgen-controlled synthesis of specific proteins in rat epididymis.—*Endocrinology*, 1983, 112, N 5, p. 1590—1596.
41. Kopu H. The regulation of uteroglobin mRNA activity by steroid hormones in the rabbit uterus.—*Acta univ. ouluen.*, 1981, A, N 119, p. 1—42.
42. Kopu H. 5 α -dihydrotestosterone-induced uteroglobin synthesis in rabbit uterus is not inhibited by antiandrogen administration but is prevented by estradiol.—*Biochim. et biophys. acta*, 1981, 654, N 2, p. 293—296.
43. Kuosa A. Independence of the androgen-induced mRNA synthesis on exogenous glucose in the ventral prostate of the rat.—*Acta endocrinol.*, 1982, 101, N 3, p. 472—480.
44. Kurl R. N., Borthwick N. M. Action of testosterone on RNA synthesis in the rat uterus.—*Enzyme*, 1983, 29, N 3, p. 213—216.
45. Kurtz D. T., Bishoo L. K. Hormonal control of rat α_{2u} -globulin synthesis.—*J. Cell. Biochem.*, 1982, suppl. N 6, p. 115.
46. Lamb D. J., Steinberger A., Sanborn B. M. Temporal and quantitative correlations between nuclear androgen binding and stimulation of RNA polymerase II activity in Sertoli cells.—*Endocrine Res. Commun.*, 1981, 8, N 4, p. 263—272.
47. Lamb D. J., Wagle J. R., Tsai Y. H. et al. Specificity and nature of the rapid-stimulated increase in Sertoli cell nuclear RNA polymerase activity.—*J. Steroid Biochem.*, 1982, 16, N 5, p. 653—659.
48. Laperche Y., Lynch K. R., Dolan K. P., Feigelson P. Tissue-specific control of α_{2u} -globulin gene expression: constitutive synthesis in the submaxillary gland.—*Cell*, 1983, 32, N 2, p. 453—460.
49. Lefebvre Y. A., Morante S. J. Binding of dihydrotestosterone to a nuclear-envelope fraction from the male rat liver.—*Biochem. J.*, 1982, 202, N 1, p. 225—230.
50. Liao S., Chen C., Huang L.-V. Prostate α -protein. Complete amino acid sequence of the component that inhibits nuclear retention of the androgen-receptor complex.—*J. Biol. Chem.*, 1982, 257, N 1, p. 122—125.
51. Liang T., Heiss C. E. Inhibition of 5 α -reductase, receptor binding, and nuclear uptake of androgens in the prostate by a 4-methyl-4-aza-steroid.—*Ibid.*, 1981, 256, N 15, p. 7998—8005.
52. Lin S.-Y., Ohno S. The binding of androgen receptor to DNA and RNA.—*Biochim. et biophys. acta*, 1981, 654, N 2, p. 181—186.
53. Lin S.-Y., Ohno S. The interactions of androgen receptor with poly(A)-containing RNA and polyribonucleotides.—*Eur. J. Biochem.*, 1982, 124, N 2, p. 283—287.
54. Mainwarring W. I. P., Derry N. S. Enhanced transcription of rRNA genes by purified androgen receptor complexes *in vitro*.—*J. Steroid Biochem.*, 1983, 19, N 1A, p. 101—108.
55. Matuo Y., Nishi N., Negi T. et al. Isolation and characterization of androgen-dependent non-histone chromosomal protein from dorsolateral prostate of rats.—*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1982, 109, N 2, p. 334—340.
56. Matuo Y., Nishi N., Negi T., Wada F. Difference in androgen-dependent change of non-histone proteins between dorsolateral and ventral prostates of rats.—*Ibid.*, 1982, 107, N 1, p. 209—216.
57. McDonald C., Williams L., McTurk P. et al. Isolation and characterization of genes for androgen-responsive secretory proteins of rat seminal vesicles.—*Nucl. Acids Res.*, 1983, 11, N 4, p. 917—930.
58. Meikle A. W., Stringham J. D., Wood J. S., Taylor G. A. Elevated nuclear androgen receptors in nuclease digests of hyperplastic tissue of aging dogs.—*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1982, 108, N 1, p. 89—94.
59. Menne C., Suske G., Arnemann J. et al. Isolation and structure of the gene for the progesterone-inducible protein uteroglobin.—*Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1982, 79, N 16, p. 4853—4857.
60. Minguell J. J., Sierratla W. D. Molecular mechanism of action of male sex hormones.—*J. Endocrinol.*, 1975, 65, N 2, p. 287—315.
61. Mulder E., Vrij A. A., Brinkmann A. O. DNA and ribonucleotide binding characteristics of two forms of the androgen receptor from rat prostates.—*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1983, 114, N 3, p. 1147—1153.
62. Page M. J., Parker M. G. Effect of androgen on the transcription of rat prostatic binding protein genes.—*Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1982, 27, N 3, p. 343—355.
63. Page M. J., Parker M. G. Androgen-regulated expression of a cloned rat prostatic C3 gene transfected into mouse mammary tumor cells.—*Cell*, 1983, 32, N 2, p. 495—502.
64. Pajunen A. E. I., Isomaa V. V., Jänne O. A., Bardin C. W. Androgenic regulation of ornithine decarboxylase activity in mouse kidney and its relationship to changes in cytosol and nuclear androgen receptor concentrations.—*J. Biol. Chem.*, 1982, 257, N 14, p. 8190—8198.
65. Parker M. G. Androgenic control of prostatic binding protein expression.—*J. Cell. Biochem.*, 1982, Suppl. N 6, p. 295.
66. Parker M., Hurst H., Page M. Organization and expression of prostatic steroid binding protein genes.—*J. Steroid Biochem.*, 1984, 20, N 1, p. 67—71.
67. Parker M. G., Needham M., White R. et al. Prostatic binding protein: organization of C1 and C2 genes.—*Nucl. Acids Res.*, 1982, 10, N 7, p. 5121—5132.

68. Parker M. G., White R. and characterization
69. Petra P. H., Stancu structure and function
70. Pousette A., Björk hormones on prostate
71. Pratt R. E., Draughn se submandibular
72. Rennie P. S., Bruch salt-resistant fraction
73. Roy A. K., Chatterjee globulin gene in rat
74. Tata J. R. Selective families.—*J. Steroid*
75. Tata J. R. Do steroids
76. Thibodeau S. N. Sui human uterus and b
77. Ventanas B. J., Lopez ta de un día de ed
78. Ventura S. M. Bull mouse kidney.—*Endo*
79. Yamada M., Miyaji J. Steroid Biochem., 1
80. Yamada N., Sakamoto on induction of uter

68. Parker M. G., White R., Hurst H. et al. Prostatic steroid binding protein. Isolation and characterization of C3 genes.— *J. Biol. Chem.*, 1983, **258**, N 1, p. 12—15.
69. Petra P. H., Stanczyk F. Z., Senear D. F. et al. Current status of the molecular structure and function of the plasma sex steroid-binding protein (SBP).— *J. Steroid Biochem.*, 1983, **19**, N 1B, p. 699—706.
70. Pousette A., Björk P., Carlström K. et al. Influence of pituitary and adrenocortical hormones on prostatic secretion protein, a major protein in rat prostate.— *Prostate*, 1982, **3**, N 2, p. 109—114.
71. Pratt R. E., Drau V. J., Quellete A. J. Abundant androgen regulated mRNAs in mouse submandibular gland: cell-free translation of renin precursor mRNA.— *Nucl. Acids Res.*, 1981, **9**, N 14, p. 3433—3449.
72. Rennie P. S., Bruchoovsky N., Cheng H. Isolation of 3 S androgen receptors from salt-resistant fractions and nuclear matrices of prostatic nuclei after mild trypsin digestion.— *J. Biol. Chem.*, 1983, **258**, N 12, p. 7623—7630.
73. Roy A. K., Chatterjee B., Deshpande A. K. Hormone-dependent expression of α_{2u} -globulin gene in rat liver.— In: *Gene regulation by steroid hormones*. New York etc.: 1980, p. 230—246.
74. Tata J. R. Selective steroid hormonal regulation of gene expression in multigene families.— *J. Steroid Biochem.*, 1981, **15**, p. 87—97.
75. Tata J. R. Do steroid receptors recognize DNA sequences? — *Nature*, 1982, **298**, N 5976, p. 707—708.
76. Thibodeau S. N., Sullivan W. P., Jiang N. S. Analysis of the estrogen receptor from human uterus and breast tumor tissue by isoelectric focusing.— *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1983, **57**, N 4, p. 741—748.
77. Ventanas B. J., Lopez P. A., Burgos J. Sintesis de proteína et el hipotalamo de rata de un día de edad tras la administración de propionato de testosterona.— *An. Fac. vet. Leon*, 1982, **28**, p. 209—217.
78. Ventura S. M., Bullock L. P. Stimulation of ribonucleic acid polymerase activity in mouse kidney.— *Endocrinology*, 1983, **112**, N 2, p. 567—572.
79. Yamada M., Mivaji H. Binding of sex hormones by male rat liver microsomes.— *J. Steroid Biochem.*, 1982, **16**, N 3, p. 437—446.
80. Yamada N., Sakamoto S., Okamoto R. Synergistic effect of estrogen and androgen on induction of uterine thymidine kinase activities in immature rats.— *Biochim. et biophys. acta*, 1983, **755**, N 2, p. 307—309.