

УДК 577.171.52

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

© 2009 г. А. Н. Смирнов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
119991 Москва, Ленинские горы, д. 1/12

E-mail: smirnov\_an@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.09 г.  
Окончательный вариант получен 30.03.09 г.

Уровень экспрессии тысяч генов в печени дифференцирован по полу, что отражается на половых различиях в частоте разных форм патологии. Главными гормональными факторами половой дифференцировки печени являются половые стероиды и гормон роста, импульсный или близкий к непрерывному характер секреции которого у мужских и женских особей может оказывать соответственно маскулинизирующее или феминизирующее действие. Механизм декодирования паттерна секреции гормона роста клетками печени остается неизвестным. Ряд генов с дифференцированной по полу экспрессией в печени имеет “память” пола, формируемую, видимо, в раннем постнатальном онтогенезе при совместном действии андрогенов и гормона роста. Физический носитель этой “памяти” не установлен. В обзоре рассмотрены потенциальные молекулярные механизмы разных вариантов дифференцирующего по полу действия гормонов на печень, включая крайние случаи определяющей роли паттерна гормона роста и перmissive функции гормона роста в отношении прямого действия половых стероидов на гепатоциты.

*Ключевые слова:* печень, половая дифференцировка, половые гормоны, гормон роста, паттерн секреции, гормональный импринтинг.

В далекие семидесятые годы минувшего века в исследованиях рецепторов эстрогенов матки, проводившихся в лаборатории эндокринологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова при участии автора этих строк, в качестве контроля была использована ткань, как считалось тогда, не связанного с полом органа – печени. Мы были крайне удивлены, обнаружив в “нейтральной” ткани рецепторы эстрогенов, ничем не отличающиеся от таковых в репродуктивном органе. Несколько позднее в печени были обнаружены и рецепторы андрогенов. Эти факты могли означать только одно: многие, если не все, ткани и органы могут испытывать влияние со стороны гонад, т.е. подвергаться половой дифференцировке. С тех пор исследования лаборатории были сфокусированы на действии половых гормонов на “парасексуальные” органы, преимущественно на печень. Промежуточные результаты изложены в коллективной монографии (Розен и др., 1991), где представлена достаточно полная сводка известных на тот момент белков, определяющих различия в функциях печени у мужских и женских особей. Бурное развитие молекулярно-биологических подходов позволило вскрыть в последующие годы ведущие механизмы гормонального действия, что, казалось бы, должно было снять проблему половой дифференцировки функ-

ций печени как таковую. Ситуация, однако, оказалась значительно сложнее, чем можно было ожидать, и сейчас мы все так же не знаем деталей механизма преобразования сигнала половых стероидов в маскулинизацию или феминизацию экспрессии генов в печени.

Клиницистам давно известно, что риск развития ряда заболеваний, не связанных с репродуктивной системой, существенно различается у мужчин и женщин. К преимущественно женским заболеваниям относятся, например, холестериновый холелитиаз (преобладающая форма желчно-каменной болезни), аутоиммунные нарушения, гипертиреоз. Преимущественно мужскими являются атеросклероз, гепатоцеллюлярный рак, подагра. Постепенно приходит осознание того, что медицина не может быть “бесполой”, т.е. в тактике лечения должен учитываться фактор пола больных (Schirmer et al., 2005; Giannitrapani et al., 2006; Nagoshi, 2008).

И в дифференцированном по полу риске развития ряда заболеваний, и в дифференцированной по полу эффективности лекарственной терапии важную роль играет печень, многие функции которой также дифференцированы по полу (Розен и др., 1991). Если ранее в преобладающей части исследований, посвященных половым различиям печени, использовали животные модели, то за последние

годы появилась масса сообщений о половых различиях в реализации функций печени человека (Lamba et al., 2003, Fischer et al., 2007, Schirmer et al., 2007, Wagnerberger et al., 2008).

Ряд дифференцированных по полу нарушений печени удается смоделировать на животных. Так, вызванная алкоголем болезнь печени (alcoholic liver disease, ALD), протекающая у женщин в более тяжелой форме, воспроизводится у крыс с помощью введения в желудок алкоголя и рыбьего жира. При этом поражение печени у самок оказывается более выраженным, чем у самцов. Анализ экспрессируемых в печени мРНК с помощью микроматриц показал, что у самок изменениям (увеличению или снижению) подвергается больше типов мРНК, чем у самцов (Sharma et al., 2008). Наблюдаемая при этом в печени самок повышенная аккумуляция триглицеридов, как полагают, способствует оксидативному стрессу, отражающемуся, в частности, в усиленном перекисном окислении липидов, что способствует развитию воспалительной реакции. И, напротив, защитный механизм, представленный бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазой, исходно преобладающий (четырекратно) у самцов, дополнительно стимулируется алкогольно-жировой диетой у самцов, но не у самок (Donohue et al., 2007). Более интенсивный воспалительный процесс при ALD в печени самок связывают также с повышенной продукцией купферовскими клетками остеопонтина, который способствует инфильтрации опосредующих воспаление нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов (Ramaiah, Rittling, 2007).

В то же время хронический гепатит В развивается у мужчин и у женщин после менопаузы быстрее, чем у женщин репродуктивного возраста. Аналогичным образом женщины репродуктивного возраста оказываются более защищенными от неалкогольной жировой инфильтрации печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Содержание железа (стимулятора свободнорадикальных процессов) и продукция провоспалительных цитокинов в печени женщин репродуктивного возраста ниже, чем у мужчин и женщин при менопаузе. Использование животных моделей позволяет полагать, что защитный механизм обеспечивается эстрогенами, которые действуют как антиоксиданты, подавляют фиброз и стеатоз печени, апоптоз гепатоцитов и активацию звездчатых клеток (Shimizu et al., 2007).

У яйцекладущих животных одной из важнейших функций печени является продукция белков желтка яйца под действием эстрогенов яичников, т.е. печень принимает непосредственное участие в репродукции. У млекопитающих такой непосредственной связи нет, хотя печень сохраняет способность опосредованно влиять на репродуктивную функцию. Это влияние может принимать формы модуляции уровня половых гормонов через ферменты метаболизма стероидов; секреции липопротеидов, служа-

щих источниками холестерина для стероидогенеза; секреции печеночной липазы, гидролизующей эфиры холестерина в стероидогенных тканях; секреции связывающих половые стероиды белков, а при беременности – форму образования предшественников эстрогенов плаценты (Розен и др., 1991), а также форму модуляции активности феромонов посредством секреции стабилизирующих белков (Stopková et al., 2007).

Обратное влияние пола через половые гормоны на печень является несоизмеримо более широким и разнообразным. Как будет показано ниже, дифференцированной по полу оказывается значительная доля экспрессируемых в печени генов, белковые продукты которых участвуют в самых разнообразных функциях клеток. Столь масштабное вмешательство пола в функции печени, очевидно, связано со стратегическим, диспетчерским положением этого органа в системе обмена веществ, и главная задача половой дифференцировки печени заключается в адаптации обменных процессов к потребностям пола.

#### ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Сравнение содержания мРНК в печени большой популяции самцов и самок мышей C3H/HeJ x C57BL/6, осуществленное с помощью микроматриц, рассчитанных на 23574 транскрипта, показало, что экспрессия большинства (72%) активных в этом органе генов (12845) достоверно дифференцирована по полу. Степень половых различий варьирует в широком диапазоне при том, что доля транскриптов с двух и более кратной разницей между животными разного пола (всего 142) составляет лишь небольшую часть (1.1%) от общего числа транскриптов. Следует отметить, что количество транскриптов, преобладающих у самок и самцов, приблизительно одинаково как среди всей популяции дифференцированных по полу мРНК, так и среди группы мРНК с более чем двукратной разницей в экспрессии. В последней группе преобладают белки, участвующие в транспорте электронов, монооксигеназы, оксидоредуктазы, ферменты обмена липидов, включая стероиды, ингибиторы эндопептидаз серинового типа. Приблизительно такого же масштаба достигает половая дифференцировка транскриптов в скелетной мышце и жировой ткани, хотя в цитируемой работе (Yang et al., 2006) использовали адипозную ткань, связанную с репродуктивной системой (жировые отложения эпидидимиса и вокруг матки). Доля дифференцированных по полу транскриптов в цельном мозгу была существенно ниже (13.6%). Важно отметить, что перекрытие между дифференцированными по полу транскриптами трех тканей (печеночной, мышечной и жировой) является существенно меньшим (7.6%) по сравнению с перекрытием общей популяции транскрип-

тов (23.5%). Это может означать, что факторы, определяющие половую дифференцировку, тканеспецифичны (Yang et al., 2006).

В другом исследовании (Clodfelter et al., 2007), также проведенном на мышах (129J x Black/Swiss), при полуторакратном пороге различий дифференцированной по полу оказалась экспрессия около 14% из 18204 выявленных в печени продуктов генов. Из них 42% преобладали у самцов и 58% – у самок. Состав дифференцированных по полу транскриптов зависел от линии мышей, в результате чего среди исследованных линий сходные половые различия наблюдались лишь для 1028 транскриптов. Среди этой категории преобладали специфичные для самцов (62%) продукты генов. Это означает, что генетический фон в большей степени влияет на преобладающие у самок транскрипты.

Помимо уровня экспрессии дифференцированным по полу может быть также использование альтернативных промоторов и характер сплайсинга транскриптов (Tanaka et al., 2005; Bogorad et al., 2006; Cheung et al., 2007).

#### ГОРМОНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ПЕЧЕНИ

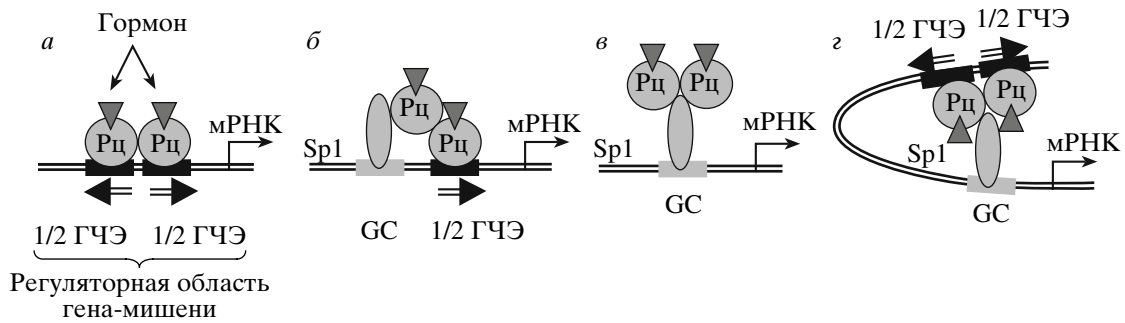
*Половые стероиды.* Подавляющее большинство генов с дифференцированной по полу экспрессией в печени локализовано в аутосомах, и, следовательно, их регуляция связана в конечном счете с гормонами гонад – эстрогенами и андрогенами. Проблема заключается в выяснении путей реализации действия половых гормонов.

В печени экспрессируются рецепторы как эстрогенов (Э-Рц), так и андрогенов (А-Рц) (Розен и др., 1991), обеспечивающие прямую чувствительность клеток к действию половых гормонов (Smirnova et al., 1990, 1992). Э-Рц экспрессируются всеми основными клеточными элементами печени – эндотелием синусоидов и резидентными макрофагами (купферовскими клетками) (Vickers, Lucier, 1996), звездчатыми клетками (Zhou et al., 2001), холангиоцитами (Alvaro et al., 2006) и гепатоцитами (Alvaro et al., 2000, Kawai et al., 2007), причем Э-Рцβ более характерен для звездчатых клеток и холангиоцитов, а Э-Рцα – для гепатоцитов и, возможно, купферовских клеток. Наличие А-Рц было продемонстрировано в гепатоцитах (Ковтун и др., 1996, Hinchliffe et al., 1996; Wang et al., 2006a); сведения о них в других клетках печени отсутствуют. Экспрессия Э-Рц и А-Рц в печени дифференцирована по полу с преобладанием Э-Рц у самок и А-Рц – у самцов (Смирнова и др., 1991; Smirnova et al., 1990), что может служить дополнительным фактором прямого феминизирующего и маскулинизирующего действия эстрогенов и андрогенов на печень. Э-Рц и А-Рц выявлены также в структурах гипоталамуса,

связанных с дифференцированным по полу паттерном секреции гормона роста.

Рецепторы половых гормонов являются транскрипционными факторами надсемейства ядерных рецепторов. Эти рецепторные белки имеют сходный план строения, включающий лигандсвязывающий, ДНК-связывающий и два-три трансактивационных домена. Индуцируемые лигандом конформационные изменения ядерных рецепторов сопровождаются сборкой белковых комплексов на гормончувствительных элементах генов (ГЧЭ), представляющих собой олигонуклеотидные палиндромные структуры. Эти комплексы обеспечивают, во-первых, формирование перmissive среды для транскрипции и, во-вторых, активацию базального транскрипционного комплекса (Смирнов, 2002). Значительно меньше известно о механизмах ингибирующего действия гормонов на транскрипцию. В регуляторных областях ряда репрессируемых генов были обнаружены так называемые негативные гормончувствительные элементы (нГЧЭ), взаимодействие рецепторов с которыми, как предполагалось, обеспечивает сборку репрессорных белковых комплексов. Оказалось, однако, что в большинстве случаев такие элементы не взаимодействуют прямо с ядерными рецепторами. Одна из форм репрессорного действия гормонов, возможно, включает индукцию гормоном трансрепрессоров, взаимодействующих с нГЧЭ. Другой формой ингибирования служит трансрепрессорное действие самого рецептора, обеспечиваемое взаимодействием рецептора с другими транскрипционными факторами без его прямого связывания с ДНК (Kloet de, 2003).

Непрямая форма регуляции, вероятно, обеспечивает и значительную часть активирующих эффектов ядерных рецепторов, поскольку не все отвечающие на гормон гены содержат функциональные гормончувствительные элементы. Так, при глобальном анализе с помощью микроматриц действия эстрогена на экспрессию генов в клетках линии MCF-7 в присутствии ингибитора синтеза белка циклогексимида (первичные мишени) и в его отсутствие (первичные + вторичные мишени) было обнаружено, что только подгруппа первичных генов-мишеней, экспрессия которых стимулируется эстрогеном, обогащена эстрогенчувствительными элементами (ЭЧЭ). Регуляторные области трех других отвечающих на гормон категорий генов (первичных, репрессируемых эстрогеном, и вторичных, стимулируемых и репрессируемых эстрогеном) не только не обогащены ЭЧЭ, но могут быть даже обеднены этими регуляторными элементами по сравнению с общей массой генов. Разные категории отвечающих на эстроген генов различаются по обогащенности сайтами связывания и ряда других транскрипционных факторов, часть которых или регулируется гормоном, или способна физически взаимодействовать с его рецептором (Bourdeau et al., 2008). Частным случаем прямой регуляции экспрес-



**Рис. 1.** Варианты активирующего первичного геномного действия половых стероидов: *а* – “классический” вариант, при котором димеризованный рецептор (Рц) гормона взаимодействует с палиндромным гормончувствительным элементом (ГЧЭ) в регуляторной области гена-мишени; *б* – рецептор одновременно взаимодействует с полусайтом ГЧЭ и другим транскрипционным фактором (в данном случае с Sp1 (specificity protein 1)), сайт связывания которого (в данном случае блок GC) расположен рядом; *в* – рецептор не взаимодействует с ДНК напрямую, связывание происходит через другой транскрипционный фактор; *г* – рецептор взаимодействует со своим ГЧЭ и одновременно с другим транскрипционным фактором, сайт связывания которого отдален от ГЧЭ.

сии генов стероидными гормонами является формирование больших петель ДНК, которое обеспечивает сближение ядерного рецептора, связанного с отдаленным от старта транскрипции гормончувствительным элементом, с базальным транскрипционным комплексом. Для рекрутирования ядерного рецептора в комплекс с ДНК может требоваться исходное присутствие по соседству другого транскрипционного фактора, такого как FoxA1 (Carroll, Brown, 2006). Варианты активирующего первичного геномного действия половых стероидов схематично изображены на рис. 1. Многочисленные примеры неклассического геномного действия эстрогенов приведены в обзоре Сейф и Ким (Safe, Kim, 2008). Аналогичные примеры для действия андрогенов включают, в частности, индукцию ингибитора p21 циклинзависимой киназы (Lu et al., 2000), секретоглобина 2A1 (Xiao et al., 2005) и белка, взаимодействующего с ядерными рецепторами (Chen et al., 2008).

Отдельная подгруппа эффектов стероидных гормонов может реализовываться благодаря взаимодействию гормонов с мембранными рецепторами. В случае эстрогенов функцию их мембранных рецепторов выполняют сплайсинговые укороченные варианты (46 и 36 кДа) Э-Рц $\alpha$ , которые благодаря присоединению жирной кислоты способны закрепляться на плазматической мембране (Смирнов, 2005; Wang et al., 2006b). Через каскады протеинкиназ и вторые посредники эти варианты ядерного рецептора способны индуцировать как немедленные (минуты) посттрансляционные, так и отсроченные (часы-дни) транскрипционные эффекты. Другие мембранные рецепторы стероидов (такие как, например, сиротский рецептор GPR30) охарактеризованы менее полно.

Варианты сочетания влияний эстрогенов и андрогенов на белки-мишени в печени разнообразны. Часть мишеней, например эстрогенсульфотрансфераза у крысы (Smirnova et al., 1990, 1992), регулируется половыми гормонами разнонаправленно. Эк-

прессия/активность других мишеней может зависеть либо только от андрогенов (например, полипептида, транспортирующего органические анионы Oatp1a1 (Cheng et al., 2006)), либо только эстрогенов (например, от транспортера сульфатных анионов Sat-1 (Brzica et al., 2008)). Наконец, как это ни парадоксально, выявлены мишени, регулируемые половыми гормонами однонаправленно, например УДФ-глюкуронозилтрансфераза (UDP-glucuronosyltransferase 1a1, UGT1a1) (Buckley, Klaassen, 2009) и транстиретин (Goncalves et al., 2008). Действие эстрогенов и андрогенов на общий уровень мРНК рецептора пролактина в гепатоцитах крысы является разнонаправленным, но оба типа гормонов повышают долю короткой изоформы, т.е. на характер сплайсинга действуют однонаправленно (Богорад и др., 2004).

Доказательством возможности прямого действия половых гормонов на печень служат данные о влиянии эстрогенов и андрогенов на функции клеток печени *in vitro* и проявление дифференцирующего по полу действия половых стероидов в отсутствие гормона роста, например у гипофизэктомированных животных. Отдельные примеры таких данных представлены в табл. 1.

В отношении большого количества белков, кодирующих их мРНК, функций и чувствительности печени к повреждающим воздействиям зафиксированы лишь половые различия без выяснения тканевого уровня действия половых стероидов и даже без выяснения типа половых гормонов, участвующих в дифференцировке. Эти данные касаются в значительной мере моделей патологии печени животных и включают следующие выборочные примеры, представленные в табл. 2.

Отдельно следует рассматривать действие на печень неактивного андрогена дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Этот стероид секретируется семенниками, а также в большом количестве корой надпочечников, преимущественно в форме сульфата

Таблица 1. Прямые эффекты половых гормонов на печень

| Белок/параметр   | Объект                         | Эффекты половых гормонов |            | Источник                |
|--|--------------------------------|--------------------------|------------|-------------------------|
|  |                                | эстрогенов               | андрогенов |                         |
| <i>In vitro</i>  |                                |                          |            |                         |
| Цитохром CYP27A1   | Гепатома человека HepG2        | ↓                        | ↑          | Tang et al., 2007       |
| Цитохром CYP2A6  | То же, гепатоциты человека     | ↑                        |            | Higashi et al., 2007    |
| Чувствительность к окислительному стрессу (активные формы кислорода, НАДН/НАДФН-оксидаза, TGFβ1, пролиферация, каскады MAPK) | Звездчатые клетки печени крысы | ↓                        |            | Itagaki et al., 2005    |
| <i>In vivo</i>   |                                |                          |            |                         |
| Полипептидный транспортер органических анионов мышши Oatp1a4   |                                | ↑                        | –          | Cheng et al., 2006      |
| УДФ-глюкуронозилтрансфераза мышши UGT1a5   |                                | ↓                        | ↑          | Buckley, Klaassen, 2009 |

(ДГЭА-С). ДГЭА может превращаться в периферических тканях в активные андрогены и далее – в эстрогены. Кроме того, ДГЭА способен взаимодействовать с рецептором сигма-1 опиатов, с управляемыми кальцием калиевыми каналами, с ионотропным рецептором пуринов (purinergic receptor) P2X, с рецептором α активаторов пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor, PPARα), с рецептором X прегнанов (pregnane X receptor, PXR), рецептором β эстрогенов, а ДГЭА-С – с рецептором А гамма-аминомасляной кислоты (Гончаров и др., 2004; Webb et al., 2006). Учитывая потенциальное разнообразие путей действия ДГЭА, по-видимому, не следует рассматривать эффекты этого стероида на печень с позиций половой дифференцировки, хотя его преобладание у мужских особей, действительно, может вносить определенный вклад в половые различия функций печени у приматов, включая человека.

Гепатоциты грызунов, подобно клеткам мозга, обладают “памятью” пола. На наличие такой “памяти” указывают два ряда фактов. Во-первых, маскулинизированный/феминизированный фенотип гепатоцитов может сохраняться, хотя и в ослабленной степени, на протяжении длительного периода после исключения известных дифференцирующих по полу гормональных факторов (половых стероидов, гормонов гипофиза: см. ниже). Во-вторых, дифференцированный по полу фенотип гепатоцитов может наследоваться дочерними клетками при пролиферации в отсутствие дифференцирующих по полу гормональных факторов. Для формирования “памяти” пола гепатоциту может быть достаточно однократной встречи с гормоном. Интересно, что в отличие от клеток мозга гепатоциты не имеют верхнего критического периода запечатления

гормонального действия, т.е. способность к импринтингу сохраняется и у взрослых животных (Smirnova et al., 1993). Гормональный импринтинг может проявляться в разных формах: в виде дифференцированной по полу экспрессии гена/белка (Smirnova et al., 1993) и/или в форме эффективности системы проведения сигналов гормональных факторов половой дифференцировки (Thangavel et al., 2006, 2007; Dhir et al., 2007; Thangavel, Shapiro, 2008). Морфологических различий между печенью мужских и женских особей не отмечалось. Как и в случае клеток мозга, способностью к импринтингу в печени обладают андрогены (Smirnova et al., 1993). Могут ли аналогичным образом действовать эстрогены у млекопитающих, остается неизвестным. Неизвестен также молекулярный механизм гормонального импринтинга. У яйцекладущих эстрогены служат факторами импринтинга, проявляющегося в повышении скорости и степени индукции транскрипции вителлогенина при повторном действии гормонов. Наличие определенной корреляции между транскрипционной активностью эстрогензависимых генов и степенью метилирования их регуляторных областей (Gupta et al., 2006) позволяет предполагать, что гипометилирование может служить одним из факторов импринтинга, но, видимо, не единственным (Edinger et al., 1997).

*Глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны.* Ряд генов с дифференцированной по полу экспрессией в печени регулируется также глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами, причем в зависимости от типа рассматриваемых генов и гормональных условий это действие может быть феминизирующим или маскулинизирующим (Смирнова и др., 1989; Kotokorpi et al., 2004; Simon et al., 2004; Dhir et al., 2006). Уровни глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов

**Таблица 2.** Примеры половой дифференцировки патологии печени на животных моделях

| Белок/параметр/условия   | ♂/♀            | Действие половых гормонов |            | Источник                                |
|--|----------------|---------------------------|------------|---|
|  |                | эстрогенов                | андрогенов |   |
| Индукция гепатоцеллюлярного рака диэтилнитрозамином, секреция ИЛ-6 купферовскими клетками                        | ♂ > ♀          | ↓                         | ↑          | Kang et al., 2005; Naugler et al., 2007 |
| Гепатоцеллюлярная карцинома, вызванная инфицированием мышей <i>Helicobacter hepaticus</i>                        | ♂ > ♀          |                           | –          | Rogers et al., 2007                     |
| Активация канцерогенеза 2-ацетиламинофлуореном, инициация канцерогенеза 2-ацетиламинофлуореном                   | ♂ > ♀          |                           |            | Groos et al., 2007                      |
| Гепатотоксичность ацетаминофена  | ♂ > ♀          |                           |            | McConnachie et al., 2007                |
| Перевязка общего желчного протока:<br>– гистологические повреждения, секреция ИЛ-6 и TNFα биоптатами             | ♂ < ♀<br>♂ > ♀ |                           |            | Zivna et al., 2001                      |
| Индукцированный TNFα апоптоз гепатоцитов   | ♂ < ♀          | ↑ (?)                     |            | Faulkner et al., 2007                   |
| Повреждающее действие недостатка холина в пище при нокауте гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы          | ♂ > ♀          |                           |            | Li et al., 2007                         |
| Алкогольдегидрогеназа  | ♂ < ♀          |                           | ↓          | Quintanilla et al., 2007                |
| Лактатный ацидоз при ишемии печени   | ♂ < ♀          | ↑                         |            | Soric et al., 2007                      |
| Тяжесть последствий операций на печени, ишемии/реперфузии  | ♂ > ♀          | ↓                         |            | Lü et al., 2005; Yokoyama et al., 2007  |
| Лечение фенилкетонурии с помощью генотерапии фенилаланингидроксилазой  | ♂ > ♀          | ↓                         | –          | Chen et al., 2007                       |
| Гиперхолестеринемия у крыс линии NAR с анальбуминемией, 7α-гидроксилаза, рецептор липопротеидов низкой плотности | ♂ > ♀          | ↑                         |            | Shin et al., 2005                       |
| Повреждения (застой, портальное воспаление, фокальный некроз) печени, вызываемые сепсисом                        | ♂ > ♀          | ↓                         | ↑          | Erikoğlu et al., 2005                   |
| Рецептор пролактина в трансплантируемой гепатоме H27 и гепатоцитах   | ♂ < ♀          | ↑                         | ↓          | Остроухова и др., 2007                  |

в крови и/или в клетках печени также в определенной мере могут быть дифференцированы по полу (Bowman et al., 2006; Marassi et al., 2007).

Рецепторы глюкокортикоидов (ГК-Рц) и тиреоидных гормонов ( $T_3$ -Рц $\alpha$ ,  $T_3$ -Рц $\beta$ ) относятся к тому же классу ядерных рецепторов, что и Э-Рц и А-Рц. ГК-Рц функционирует в целом сходно с Э-Рц и А-Рц. Особенности  $T_3$ -Рц заключаются в том, что они, во-первых, действуют в виде гетеродимеров с рецепторами X ретиноидов (RXR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), узнавая иначе организованные ГЧЭ (прямые повторы), и, во-вторых, при низком содержании гормона оказывают ингибирующее влияние на гены-мишени. ГК-Рц выявлены в гепатоцитах, звездчатых и купферовских клетках, а также в фибробластах печени (Raddatz et al., 1996).  $T_3$ -Рц выявлены в гепатоцитах, причем в распределении  $T_3$ -Рц $\beta$  обнаружена выра-

женная зональность (преимущественно периферическая локализация) (Zandieh Doulabi et al., 2002). ГК-Рц и  $T_3$ -Рц найдены также в гипофизе и гипоталамических структурах, связанных с секрецией гормона роста.

**Гормон роста.** Многие гены с дифференцированной по полу экспрессией в печени контролируются гормоном роста, паттерн секреции которого также дифференцирован по полу (см. ниже), что в ряде случаев играет ведущую роль в половой дифференцировке (Waxman, O'Connor, 2006). Половая дифференцировка экспрессии многих генов в печени определяется половыми различиями в паттерне секреции гормона роста. Уровень гормона роста в крови человека, крысы, мыши носит импульсный характер. Для мужских особей характерны высокоамплитудные пики, перемежаемые продолжитель-

ными периодами с близкой к нулю концентрацией гормона. У женских особей пики гормона наблюдаются чаще, их амплитуда ниже, а межпиковый уровень выше, чем у мужских особей, т.е. секреция близка к непрерывной (Jansson et al., 1985). Отмеченные половые различия начинают проявляться в период полового созревания, но формирование их морфофункциональной основы у грызунов происходит еще в перинатальный период под влиянием как самого тестостерона семенников, так и локально образующегося из него эстрадиола. Система контроля секреции гормона роста, таким образом, служит одним из примеров гормонального импринтинга. У взрослых животных половые стероиды обеспечивают полноценность реализации данной андрогенной программы (Chowen et al., 2004).

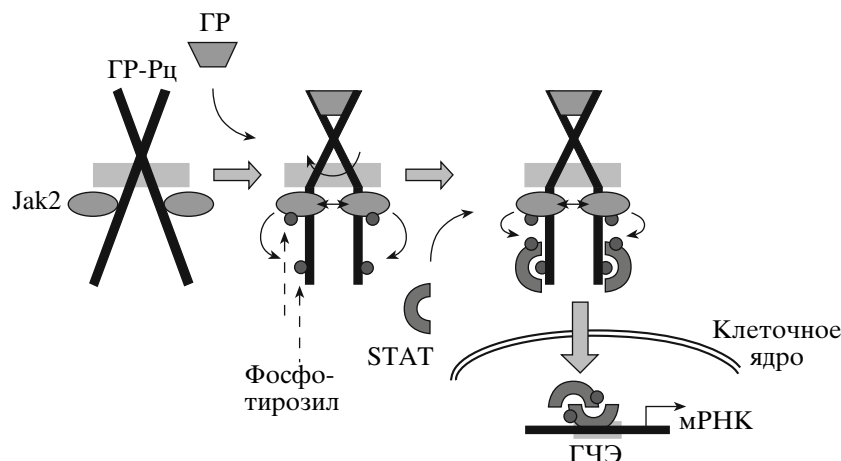
Значение паттерна секреции гормона роста для половой дифференцировки экспрессии генов в печени было продемонстрировано, в частности, с помощью микроматриц. Непрерывное введение самцам крысы гормона роста с помощью мини-помпы (имитирующее паттерн секреции гормона у самок) приводило к снижению уровня 90% преобладающих у самцов и к увеличению уровня 73% преобладающих у самок транскриптов (Ahluwalia et al., 2004). В данном исследовании использовался полуторакратный порог различий. Остальная часть дифференцированных по полу транскриптов не отвечала на введение гормона роста, а в одном случае уровень транскрипта изменялся в направлении, противоположном ожидаемому. Помимо дифференцированных по полу транскриптов на введение гормона роста отвечали (ростом или снижением) некоторые независимые от пола транскрипты. Приведенные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о важной роли паттерна секреции гормона роста для половой дифференцировки экспрессии генов в печени, а с другой стороны, указывают на участие дополнительных факторов и механизмов в этом процессе. В более раннем исследовании (Choi, Waxman, 2000) был продемонстрирован параллелизм в появлении половых различий в печени крысы и формировании дифференцированного по полу паттерна секреции гормона роста в онтогенезе. Интересно, что хотя прерывистое введение гормона роста неполовозрелым животным индуцирует активацию эффектора гормонального действия, STAT5 (см ниже), но это не отражается на конечном объекте (цитохроме P450 – CYP2C11, см. ниже) половой дифференцировки печени. Роль гормона роста и паттерна его секреции для половой дифференцировки печени была показана и на белковом уровне с помощью двумерного электрофореза (Laz et al., 2004). В этой работе из 900–1200 выявляемых пятен ядерных белков печени крысы 165 различались по интенсивности сигнала у самцов и самок при полуторакратном пороге различий, причем 108 белковых пятен преобладали у самцов и 57 – у самок. Значительная доля (36%) дифференцированных по по-

лу белков отвечала феминизацией экспрессии на непрерывную инфузию самцам гормона роста, имитирующую женский паттерн гормона. Как и в случае мРНК, введение гормона роста оказывало влияние не только на дифференцированные по полу белки.

Рецептор гормона роста (ГР-Рц) относится к семейству рецепторов цитокинов и включает внеклеточный лигандсвязывающий домен, короткий трансмембранный домен и внутриклеточный эффекторный домен. Связывание одной молекулы гормона с двумя молекулами ГР-Рц ведет к изменениям взаимной ориентации двух молекул ГР-Рц. В конечном счете это приводит к ротации внутриклеточных доменов ГР-Рц с ассоциированными с их примембранными областями молекулами тирозинкиназы Jak2 (Brown et al., 2005). В результате происходит взаимное активирующее фосфорилирование Jak2 и ГР-Рц, создающее сайты связывания для эффекторных молекул. Центральную роль среди эффекторных молекул играют транскрипционные факторы семейства STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Заякоренные на рецепторе молекулы STAT фосфорилируются той же тирозинкиназой Jak2, в результате чего возникают поверхности димеризации STAT. Такие димеры перемещаются в клеточное ядро, где взаимодействуют с регуляторными элементами генов (консенсус – TTCN<sub>3</sub>GAA), влияя на транскрипционную активность последних (рис. 2). Эксперименты с мутагенозом ГР-Рц и нокаутом генов STAT показывают, что именно STATs опосредуют преобладающую часть ростового действия гормона роста (Waters et al., 2006).

ГР-Рц служит одним из объектов дифференцирующего по полу действия паттерна секреции гормона роста на печень: уровень мРНК ГР-Рц в печени самок крыс значительно превышает таковой у самцов, что является результатом стимулирующего влияния женского паттерна гормона роста (Ahlgren et al., 1995). Указанный эффект связан с использованием специфичного для самок промотора гена ГР-Рц (Бабасян и др., 1998).

В печени основными дифференцирующими по полу эффекторами гормона роста служат два структурно очень близких STAT – STAT5a и STAT5b, причем количественно преобладает STAT5b. Избирательный нокаут гена этого белка у мышей приводил к значительному снижению половой дифференцировки в уровне разных мРНК, причем в большей степени (90%) это касалось транскриптов, преобладающих у самцов (снижение экспрессии), чем транскриптов (61%), преобладающих у самок (повышение экспрессии) (Clodfelter et al., 2006). Нокаут гена STAT5a сказывался на половой дифференцировке печени в меньшей степени, преимущественно сопровождаясь снижением экспрессии преобладающих у самок транскриптов (15%),



**Рис. 2.** Проведение сигнала гормона роста (ГР) на транскрипцию. ГР-Рц – рецептор гормона роста, остальные обозначения см. на рис. 1 и в тексте.

причем зависимые от *STAT5a* и *STAT5b* транскрипты перекрывались лишь частично (Clodfelter et al., 2007). Эти и некоторые другие факты позволяют рассматривать *STAT5b* в качестве маскулинизирующего фактора, а *STAT5a* – феминизирующего. Гормон роста активирует также *STAT1* и *STAT3* в печени, но, поскольку мужской и женский паттерны гормона действуют на них сходным образом, эти белки традиционно оказываются за рамками рассматриваемых механизмов половой дифференцировки (Ram et al., 1996).

Поскольку не все гены, чувствительные к паттерну секреции гормона роста, содержат сайты связывания транскрипционных факторов группы *STAT*, представляется вероятным, что, как и ядерные рецепторы, *STATs* могут влиять на экспрессию генов не только прямо, но и опосредованно через индукцию других факторов транскрипции или взаимодействие с ними без прямого контакта с ДНК. Расположенные по соседству с сайтами связывания *STAT* транскрипционные факторы могут также оказывать существенное влияние на эффективность действия *STAT* (Waxman, O'Connor, 2006).

**Пролактин.** Пролактин (ПРЛ), секреция которого стимулируется эстрогенами (Böttner et al., 2006), подобно гормону роста, способен активировать *STAT5* и влиять на некоторые из дифференцированных по полу гены в печени (Wood et al., 2005). Пролактин взаимодействует с рецептором (ПРЛ-Рц), структурно и функционально близким к рецептору гормона роста. Особенностью ПРЛ-Рц является его экспрессия в виде нескольких сплайсинговых вариантов, различающихся по размеру и аминокислотному составу внутриклеточного домена (Shirotta et al., 1990; Trott et al., 2003). Только длинная форма ПРЛ-Рц способна к проведению сигнала на белки группы *STAT*. Укороченные варианты ПРЛ-Рц лишены С-концевых остатков тирозина, фосфорилирование которых тирозинкиназой *Jak2* формирует

сайты связывания *STAT*. Однако, поскольку укороченные варианты ПРЛ-Рц сохраняют примембранный сайт связывания *Jak2*, они сохраняют способность к проведению гормонального сигнала другими путями, в частности через малые ГТФазы и каскады активируемых митогенами протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK) (Piccoletti et al., 1997). Эксперименты с совместной трансфекцией клеток длинной и короткой изоформами ПРЛ-Рц в разном соотношении позволяют думать, что в гетеродимерах рецепторов, включающих длинную и короткую изоформы, короткая изоформа оказывает ингибирующее влияние на проведение длинной изоформой сигнала на белки группы *STAT* (Смирнова, Богорад, 2004; Perrot-Applanat et al., 1997). В печени, точнее в составляющих основную часть этого органа гепатоцитах, преобладает короткая изоформа ПРЛ-Рц (Богорад и др., 2004), поэтому, по данным ряда авторов, пролактин, вероятно, либо оказывает слабое влияние (Le Stunff et al., 1996), либо не действует вовсе на активность *STAT5* и экспрессию дифференцированных по полу белков печени, чувствительных к гормону роста (Jahn et al., 1997). Ситуация с пролактином, однако, остается загадочной, поскольку в некоторых случаях, например при индукции экспрессии полипептида совместного транспорта  $\text{Na}^+$ /таурохолатата, ПРЛ и гормон роста проявляли приблизительно одинаковую эффективность, зависимую от фосфорилирования *STAT5* (Cao et al., 2001). В пользу предположения об участии ПРЛ в половой дифференцировке печени свидетельствует тот факт, что уровень ПРЛ-Рц в гепатоцитах крысы дифференцирован по полу с преобладанием у самок. Эксперименты с гонадэктомией животных свидетельствуют о стимулирующем действии эстрогенов и ингибирующем – андрогенов, причем преобладающим объектом эстрогенов служит короткая изоформа ПРЛ-Рц, а андрогенов – длинная (Bogorad et al., 2006).



Следует отметить, что клетки желчных протоков (холангиоциты) – минорный клеточный элемент печени – экспрессируют почти исключительно длинную изоформу ПРЛ-Рц (Богорад и др., 2006).

### ЭФФЕКТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ЧЕРЕЗ ПАТТЕРН СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Приближающаяся к идеальной классическая животная модель для изучения гормональных механизмов дифференцировки печени по полу должна, таким образом, основываться на гипопизэктомированных самцах и самках, получающих заместительную гормональную терапию, которая обеспечивает, по меньшей мере, физиологический уровень и паттерн перечисленных выше гормонов. Те же требования должны предъявляться и к экспериментам с культурами клеток печени. Увы, ни одно из проведенных до настоящего времени исследований не соответствует в полной мере этим условиям. Например, в подавляющем большинстве исследований по изучению влияния паттерна секреции гормона роста возможность прямого действия половых гормонов на печень просто не рассматривается. Это означает, что вне поля зрения оказывается такой важный аспект проблемы, как межгормональные взаимодействия на уровне клетки и отдельного гена. В определенной мере этот же недостаток присущ и исследованиям с использованием мутантных, трансгенных и нокаутных животных. Поэтому обсуждаемые ниже механизмы гормональной регуляции следует рассматривать лишь как сугубо предварительные.

**Белки STAT.** Как отмечалось выше, STAT5b преимущественно стимулирует транскрипцию генов, специфичных для самцов, а STAT5a – для самок. Вопрос заключается в том, за счет чего гены предпочтительно регулируются или STAT5a, или STAT5b. Эксперименты с промотором гена *CIS* (cytokine-inducible SH2-containing protein), содержащим тандем STAT-связывающих элементов, расположенных на одной стороне спирали ДНК, показали (Verdier et al., 1998), что STAT5a, в отличие от STAT5b, способен формировать тетрамерные структуры. Такие тетрамеры могут служить предпочтительными лигандами для чувствительных элементов, которые организованы определенным образом, в частности, сайта и полусайта для STAT5, расположенных рядом. Кроме того, тетрамеры STAT5a способны узнавать не только общие для обоих STAT5 сайты на ДНК, но и варианты сайтов, не узнаваемых димерами (Soldaini et al., 2000).

Вторая до сих пор не решенная проблема заключается в том, каким образом мужской и женский паттерны гормона роста трансформируются в активацию соответственно STAT5b и STAT5a. Обнаружено, что импульсное введение гормона роста гипопизэктомированным самцам крысы индуцирует ядерную аккумуляцию в печени (очевидно, активи-

рованных) и STAT5b, и STAT5a (Verma et al., 2005). У самок в клеточных и ядерных экстрактах также (на уровне примерно 10% от самцов) обнаруживаются активированные и STAT5b, и STAT5a, причем, как и у самцов, у самок преобладает активированный STAT5b. Гипопизэктомия самок подавляет активность обоих STAT5, а непрерывная инфузия гормона роста восстанавливает их активность (Choi, Waxman, 1999). Таким образом, в отношении активации обеих изоформ STAT5 действие мужского и женского паттернов гормона роста различается лишь по эффективности.

Это различие в эффективности прерывистого и постоянного введения одной и той же дозы гормона роста связывают с эффектом десенситизации системы проведения гормонального сигнала при непрерывном действии гормона. В экспериментах на линии клеток печени крыс CWSV-1 было обнаружено, что в условиях постоянного присутствия гормона роста происходит ускорение инактивации STAT5b и снижение эффективности проведения гормонального сигнала на STAT5b с вероятным участием тирозинфосфатаз(ы) и протеасомного механизма деградации белков (Gebert et al., 1999). Позднее было показано (Landsman, Waxman, 2005), что гормон роста стимулирует интернализацию своего рецептора, являющуюся необходимым этапом для его протеасомной деградации, и что интернализации способствует упоминавшийся выше быстро индуцируемый гормоном роста белок CIS. Установлено, что CIS, являющийся членом семейства супрессоров цитокиновой сигнализации (suppressor of cytokine signaling, SOCS), может ингибировать действие гормона роста посредством и других механизмов – конкурируя с STATs за содержащие фосфотирозил сайты внутриклеточного домена рецептора гормона роста, в результате чего подавляется фосфорилирование и, соответственно, активация STAT, и выполняя функцию мостика между рецептором и убиквитинлигазой, связанной с протеасомой (Krebs, Hilton, 2001).

Для объяснения избирательности влияния мужского и женского паттернов секреции гормона роста на разные подгруппы генов, экспрессируемых в печени грызунов дифференцированно по полу, высказывалась гипотеза о том, что мужской паттерн способствует формированию гомодимеров STAT5b, а женский паттерн – гетеродимеров STAT5a/STAT5b, которые предположительно различаются по спектру узнаваемых регуляторных последовательностей генов (Park et al., 1999). Эта гипотеза, однако, противоречит данным о приблизительно пропорциональной активации двух изоформ STAT5 прерывистым и непрерывным действием гормона роста (см. выше) и не получила дальнейшего развития. Вариантом ее служит предположение об усиленном протеолитическом образовании у самцов после импульсов гормона роста укороченной формы STAT5, лишенной трансак-

тивационного домена и в результате оказывающей ингибирующее действие на активность полноразмерного STAT5. При женском паттерне секреции гормона роста укороченная форма не образуется, что обеспечивает стимулирующее действие непрерывного введения гормона роста на экспрессию специфичного для самок цитохрома P450 – CYP2C12 (Helander et al., 2002).

Хотя результаты с нокаутом генов *STAT5a* и *STAT5b* убедительно показывают роль этих транскрипционных факторов в регуляции экспрессии большинства дифференцированных по полу белков печени, остается еще немало белков, половая дифференцировка которых, по-видимому, не зависит от данного пути проведения сигнала гормона роста. Установлено, что некоторые эффекты гормона роста могут опосредоваться другими эффекторами, такими как MAPK, ядерные факторы гепатоцитов (hepatocyte nuclear factor, HNF), фосфатидилинозитол-3-киназа и протеинкиназа C (Carter-Su et al., 1996). Примером недостаточности пути Jak/STAT5 для формирования дифференцированной по полу экспрессии может служить регуляция основного цитохрома P450 печени – CYP2C11. Этот белок преобладает у самцов крысы и составляет более 50% всех цитохромов P450 в печени. Гипофизэктомия самцов сопровождается значительным снижением уровня CYP2C11, а заместительная терапия импульсным введением гормона роста каждые 4 ч восстанавливает его уровень. Анализ активации Jak2 и STAT5a и STAT5b при разных дозах гормона показал несоответствие этой активации и индукции CYP2C11. В то же время активация субъединиц MAPK вполне соответствовала конечному эффекту гормона (Vertma et al., 2005).

*Ядерные факторы гепатоцитов HNF.* Регуляторные области подавляющего большинства генов содержат множественные сайты связывания разнообразных транскрипционных факторов. Взаимодействия этих факторов между собой могут служить основой для формирования сложнейшей мозаики систем регуляции разных генов. Для печени характерна экспрессия ядерных факторов гепатоцитов разных классов, потенциальный вклад которых в половую дифференцировку исследовался в ряде работ.

Анализ с помощью ПЦР в реальном времени мРНК печени мыши со специфичной для печени недостаточностью HNF4 $\alpha$  показал, что этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию ряда других транскрипционных факторов: стимулирует экспрессию HNF1 $\alpha$ , C/EBP $\alpha$  и C/EBP $\beta$  и подавляет – HNF3 $\alpha$  и PGC-1 $\alpha$  (коактиватор HNF4 $\alpha$ ). Недостаточность фактора HNF4 $\alpha$  сказывалась на экспрессии цитохромов, специфичных для самцов (CYP2d9 и CYP8b1), специфичных для самок (CYP2b10, CYP2b13, CYP3a41 и CYP3a44) и независимых от пола (CYP3a11, CYP3a25). HNF4 $\alpha$  индуцирует спе-

цифичные для самцов гены (*CYP4a12* и *GSTpi*) и подавляет преобладающие у самок (*CYP2a4*, *CYP2b9*, *HNF3 $\beta$*  и *HNF6*), причем оба типа эффектов проявляются только в печени самцов (Wiwi et al., 2004).

Полномасштабный анализ мРНК печени мыши со специфичной для печени недостаточностью HNF4 $\alpha$  с помощью микроматриц выявил 4994 зависимых от HNF4 $\alpha$  генов, причем у самок таких генов было приблизительно на 1000 меньше, чем у самцов. Из 646 зависимых от пола генов, отвечающих на HNF4 $\alpha$ , 372 зависели от HNF4 $\alpha$  только у самцов, но лишь 61 – только у самок. Недостаточность HNF4 $\alpha$  приводила к 78%-ному (из 508) снижению экспрессии специфичных для самцов генов и к 42%-ному (из 356) росту экспрессии генов, специфичных для самок. При этом терялась половая специфичность экспрессии 90% дифференцированных по полу генов. Этот результат сходен с последствиями недостаточности индуцируемого гормоном роста STAT5b, при которой экспрессия 90% специфичных для самцов генов снижается, а экспрессия 61% специфичных для самок генов возрастает. Видимо, имеется кооперативность в действии STAT5b и HNF4 $\alpha$ , преимущественно у самцов. Из 648 генов, связывающих HNF4 $\alpha$  в гепатоцитах мыши, 203 зависели от HNF4 $\alpha$ , причем среди этих генов наблюдалось пятикратное преобладание генов, позитивно регулируемых HNF4 $\alpha$ . Очевидно, значительная доля зависимых от HNF4 $\alpha$  генов прямо регулируется HNF4 $\alpha$  (Holloway et al., 2008). Таким образом, HNF4 $\alpha$  условно можно отнести к маскулинизирующим факторам. Также условно HNF3 $\beta$  и HNF6, преобладающие в печени самок, можно отнести к феминизирующим факторам.

Условность подобной классификации может быть продемонстрирована результатами анализа регуляции промоторной активности специфичного для самцов гена *CYP2C11* в печени крысы. В этом гене выявлен сайт связывания STAT5 (–1150/–1142), обеспечивающий индукцию экспрессии репортерной конструкции в клетках HepG2 под действием гормона роста. Парадокс заключался в том, что активность природного промотора *CYP2C11* стимулировалась HNF1 $\alpha$  и “феминизирующим” HNF3 $\beta$ , но ингибировалась “маскулинизирующим” STAT5b. Ингибирующий эффект STAT5b снимался HNF1 $\alpha$ . Антагонизм между STAT5b и HNF3 $\beta$  выражается в ингибирующем действии STAT5b на связывание с ДНК и транскрипционную активность HNF3 $\beta$ . В свою очередь, HNF3 $\beta$  подавляет стимулированное гормоном роста фосфорилирование по тирозину, связывание с ДНК и транскрипционную активность STAT5b (Park, Waxman, 2001). Приведенные данные показывают, что конечный эффект маскулинизации/феминизации может зависеть не только от отдельных “маскулинизирующих” и “феминизирующих” транскрипционных факторов, но и от окружения, в котором они действуют.

**Таблица 3.** Формы влияния гормона роста, STAT5b и HNF на дифференцированную по полу экспрессию генов в печени крыс

| Белки                                     | Половые различия | Гипофизэктомия |   |                  |                  | Действие транскрипционных факторов |       |       |      | Источник   |
|---|------------------|----------------|---|------------------|------------------|------------------------------------|-------|-------|------|--|
|   |                  | ♂              | ♀ | +ГР <sub>М</sub> | +ГР <sub>Ж</sub> | STAT5b                             | HNF4α | HNF3β | HNF6 |  |
| Альфа1 В-гликопротеин (a1bg)<br>Цитохром: | ♂ < ♀            | –              |   | –                | ↑                | ↑                                  |       |       | ↑    | Gardmo et al., 2001;<br>Gardmo, Mode, 2006   |
| –CYP2C12                                  | ♂ < ♀            | –              | ↓ | –                | ↑                | ↓                                  | ↑     | ↑     | ↑    | Agrawal, Shapiro, 2000;<br>Delesque-Touchard et al., 2000;<br>Thangavel, Shapiro, 2008 |
| –CYP2C6                                   | ♂ < ♀            | ↑              |   | ↓                | ↑                |                                    |       |       |      | Agrawal, Shapiro, 2000   |
| –CYP2A1                                   | ♂ < ♀            | ↓              | ↓ | ↑                | ↑                |                                    |       |       |      | Waxman et al., 1990;<br>Agrawal, Shapiro, 2000   |
| –CYP2C7                                   | ♂ < ♀            | ↓              | ↓ | ↑                | ↑                |                                    |       |       |      | Legraverend et al., 1992;<br>Agrawal, Shapiro, 2000                                    |
| –CYP2A2                                   | ♂ > ♀            | ↑(?)           | ↑ | ↓(?)             | ↑                | –                                  | ↑     | ↓     | ↓    | Waxman et al., 1988;<br>Agrawal, Shapiro, 2000;<br>Wiwi, Waxman, 2005                  |
| –CYP3A2                                   | ♂ > ♀            | ↑              | ↑ | ↓                | ↓                |                                    |       |       |      | Waxman et al., 1988, 1990;<br>Agrawal, Shapiro, 2000                                   |
| –CYP3C13                                  | ♂ > ♀            | –              | ↑ | –                | ↓                |                                    |       |       |      | Legraverend et al., 1992;<br>Agrawal, Shapiro, 2000                                    |
| –CYP2C11                                  | ♂ > ♀            | ↓              | – | ↑                | –                |                                    |       |       |      | Legraverend et al., 1992;<br>Thangavel et al., 2007                                    |

ГР<sub>М</sub>, ГР<sub>Ж</sub> – введение гормона роста с мужским или женским паттерном соответственно.

Разнообразие систем половой дифференцировки экспрессии генов с участием гормона роста, STAT5b и HNF иллюстрируется далее на нескольких примерах (табл. 3). На основании формы зависимости экспрессии от гормона роста и его паттерна предложено несколько типов классификации дифференцированных по полу генов/белков-мишеней. Согласно одной из них (Agrawal, Shapiro, 2000), мишени можно разделить на три группы: 1) зависимые исключительно от женского паттерна гормона роста (♀ > ♂, CYP2C12); 2) чувствительные к репрессорному действию женского паттерна гормона роста (♂ > ♀, CYP2A2, CYP2C11, CYP2C13, CYP3A2); 3) стимулируемые гормоном роста с женским и мужским паттерном (♀ > ♂, CYP2A1, CYP2C6, CYP2C7, CYP2E1). Однако и внутри этих групп прослеживается неоднородность (см. табл. 3), которая дополнительно усиливается значительными различиями в чувствительности к дозе гормона роста (Agrawal, Shapiro, 2000). Детерминантами паттерна гормона в отношении разных мишеней также могут быть продолжительность межимпульсных периодов, средняя концентрация гормона роста, а также сочетания этих факторов (Agrawal, Shapiro, 2001).

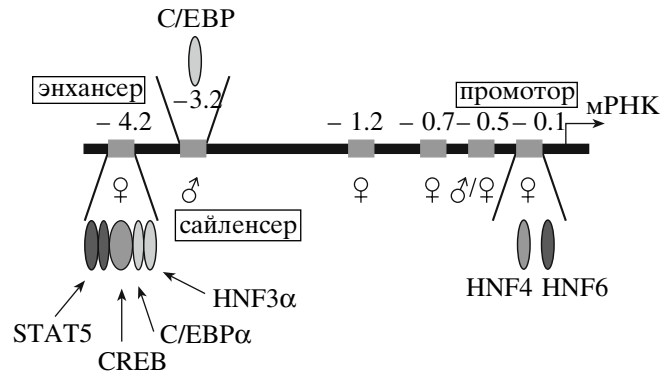
В целом эксперименты с репортерными конструкциями дают важную информацию о потенциальном участии различных транскрипционных факторов в регуляции дифференцированных по полу генов, однако эти результаты часто входят в противоречие с данными, полученными *in vivo*. Одной из причин указанных противоречий могут служить различия между “голой” ДНК в составе вводимых векторов и эндогенной геномной ДНК в доступности для транскрипционных факторов, поскольку большая часть геномной ДНК находится в составе конденсированного хроматина. Доказательством этому служит простой, но убедительный эксперимент со введением в клетки печени крысы *in vivo* репортера, включающего большой фрагмент 5'-регуляторной области специфичного для самок гена CYP2C12 и ген люциферазы. Этот репортерный ген приблизительно одинаково экспрессировался у самок и самцов, что позволяет предполагать наличие в печени самцов необходимых транскрипционных факторов в количестве, достаточном для позитивной регуляции. Физиологическая значимость полученного результата была продемонстрирована путем воспроизведения эксперимента на гипофизэктомированных крысах: у таких животных

репортерный ген практически не экспрессировался (Endo et al., 2005). На основании этой и предшествующей (Sasaki et al., 1999) работ авторы высказали гипотезу (рис. 3) о том, что специфичная для самок экспрессия *CYP2C12* определяется деконденсированным состоянием хроматина у самок и конденсированным – у самцов в областях гена, взаимодействующих с позитивными регуляторами, и, напротив, конденсированным состоянием хроматина у самок и деконденсированным – у самцов в области гена, взаимодействующей с негативным регулятором. Остается выяснить, применима ли эта гипотеза к регуляции других специфичных по полу генов (например, обработка гепатоцитов самцов ингибитором гистондеацетилазы не сопровождалась усилением экспрессии другого специфичного для самок гена – *albg* (Gardmo, Mode, 2006)) и каким образом формируется перmissive или неpermissive для регуляции состояние хроматина. Не исключено, что состояние хроматина может быть связано с “памятью” пола в гепатоцитах.

### СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА И ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Клиницистам давно известно, что терапевтическое действие гормона роста у мужчин выше, чем у женщин. Одним из показателей эффективности служит инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I) крови, секретируемый преимущественно печенью в ответ на гормон роста. Причиной этих различий может быть самостоятельное действие эстрогенов и андрогенов гонад на печень (Ho et al., 2006; Meinhardt, Ho, 2007). Интересно, что введение эстрогена женщинам сопровождается снижением ИФР-I, несмотря на повышение секреции гормона роста (Gibney et al., 2005).

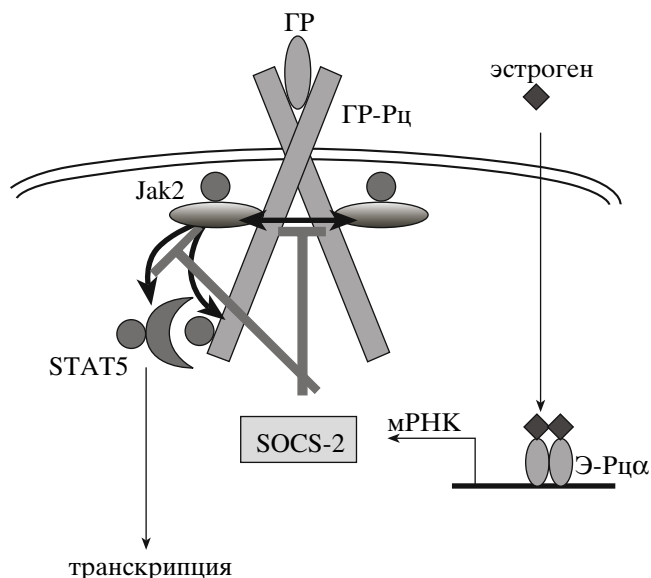
Анализ, проведенный на разных клетках *in vitro*, показал, что эстроген способен подавлять активацию регулируемых белками STAT5 или STAT3 генов при их индукции и гормоном роста, и пролактином, и интерлейкином-6, т.е. ингибирование эстрогеном специфично не в отношении рецептора, а в отношении общего для этих рецепторов пути сигнализации. Ингибирование эстрогеном опосредуется Э-Рц и включает этап транскрипции. Оказалось, что эстроген опосредованно подавляет активацию фосфорилированием тирозинкиназы Jak2 и ее эффекторов – транскрипционных факторов STAT – за счет индукции экспрессии супрессора 2 цитокиновой сигнализации (SOCS-2) (Leung et al., 2003, 2004), являющегося одним из элементов системы ауторегуляции действия цитокинов (Flores-Morales et al., 2006). В печени крысы эстрадиол индуцировал и SOCS-2, и SOCS-3. Хотя степень индукции была сравнительно небольшой (двух-трехкратной), но эффект эстрогена был аддитивен с таковым гормоном роста (Leong et al., 2004). Следует отметить, что, хотя регуляторная 5'-область гена *SOCS-3* обеспе-



**Рис. 3.** Схематичное представление гипотезы, объясняющей половые различия в экспрессии *CYP2C12* в печени крысы дифференцированной по полу доступностью участков регуляторной области гена для транскрипционных факторов. Участки, гиперчувствительные к ДНКазе I, т.п.н. от старта транскрипции: -4.2, -1.2, -0.7, -0.1 – специфичные для самок; -3.2 – специфичный для самцов; -0.5 – не дифференцированный по полу. Сайты -4.2 и -0.1 у самок доступны, а у самцов – недоступны для указанных стимулирующих транскрипцию факторов; напротив, сайт -3.2 доступен у самцов и недоступен – у самок для ингибирующего транскрипцию фактора (остальные обозначения см. в тексте).

чивала стимулирующее действие эстрогена на транскрипцию, идентифицировать ЭЧЭ не удалось, что, возможно, обусловлено отсутствием прямого взаимодействия Э-Рц с ДНК. Выявлены и другие формы взаимодействия системы сигнализации гормона роста и эстрогенов. В частности, способность STAT5 и Э-Рц к образованию межмолекулярных комплексов может обеспечивать модуляцию транскрипционной активности обоих партнеров (Vjörnström, Sjöberg, 2002; Wang, Cheng, 2004). Вероятный механизм негативного влияния эстрогенов на эффективность сигнализации гормона роста через SOCS показан на рис. 4.

Ниже будут представлены данные о регуляции экспрессии эстрогенсульфотрансферазы в печени крысы, полученные в совместных исследованиях лаборатории эндокринологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова и лаборатории молекулярной эндокринологии Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Эстрогенсульфотрансфераза (ЭСТ) в печени крысы была первоначально выявлена по способности специфически связывать эстрогены. Поскольку связывающие свойства выявленного белка отличались от таковых рецептора эстрогенов, а его функция была неизвестна, этот белок был назван особым эстрогенсвязывающим белком (ОЭСБ) (Смирнов и др., 1977). Сравнение аминокислотных последовательностей фрагментов ОЭСБ с опубликованной последовательностью ЭСТ крысы (Demyan et al., 1992) позволило установить идентичность двух этих белков. Для лигандсвязывающей активности ЭСТ характер-



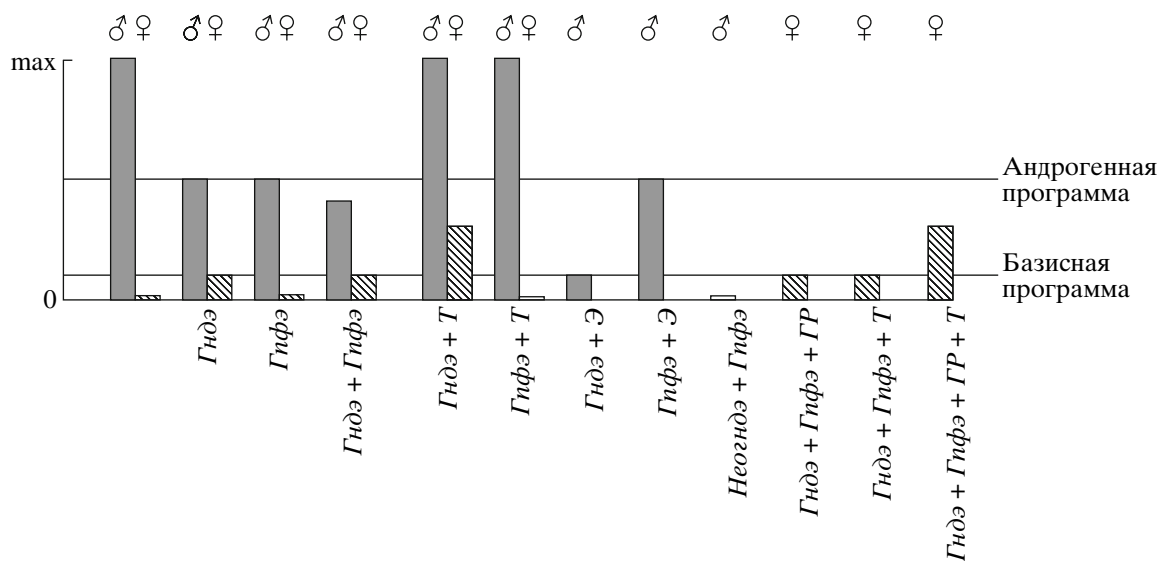
**Рис. 4.** Предполагаемый путь ингибирующего действия эстрогенов на проведение сигнала гормона роста. Эстроген зависимо от рецептора (Э-Рц $\alpha$ ) и транскрипции повышает экспрессию гена *SOCS-2*. Эстроген зависимо от *SOCS-2* снижает индуцированное гормоном роста фосфорилирование Jak2, STAT5 и транскрипционную активность STAT5.  
(●) – фосфотирозилы, остальные обозначения см. на рис. 2.

на очень высокая степень половой дифференцировки в печени крысы, которую трудно количественно выразить из-за практически полного отсутствия активности у самок. Эксперименты с гонадэктомией и гипофизэктомией животных обоего пола в сочетании с заместительной гормональной терапией

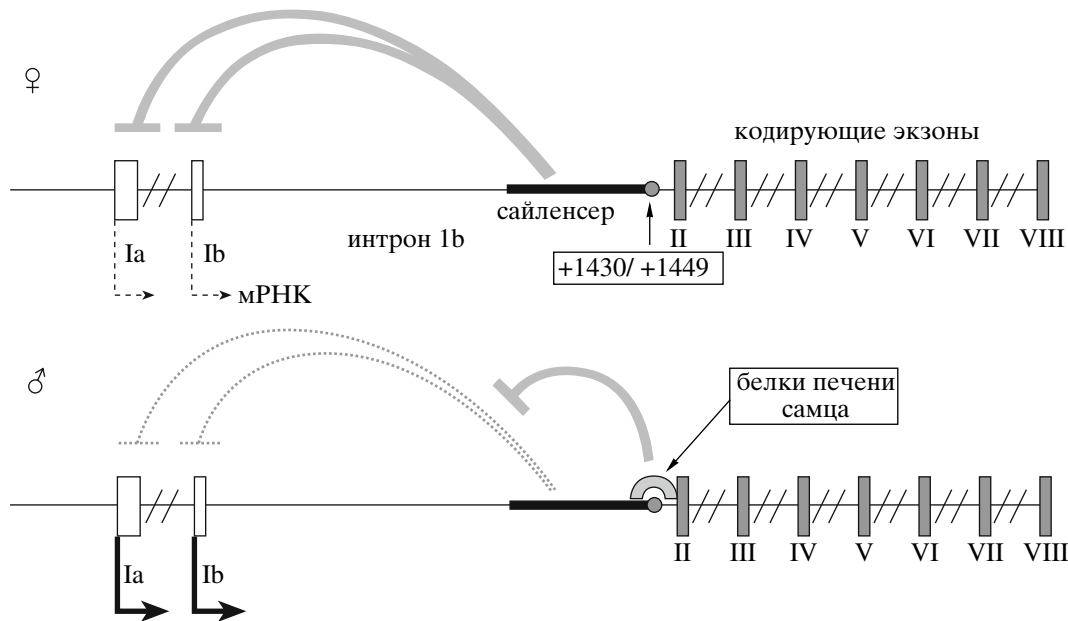
(Smirnova et al., 1985, 1990, 1992, 1993; рис. 5) позволили сформировать концепцию. Согласно этой концепции экспрессия ЭСТ складывается из генетической программы, которая обеспечивает фоновый базальный уровень активности; из гормональной (андрогенной) программы, повышающей активность по сравнению с фоновой; и из разнонаправленного оперативного (преходящего) регуляторного действия гормонов (половых, тиреоидных и гормона роста).

Как видно из рис. 5, у самок активность ЭСТ permanently подавлена эстрогенами яичников, и снятие этого блока в результате овариэктомии обеспечивает экспрессию ЭСТ на невысоком базальном уровне. Экспрессия может быть дополнительно повышена введением андрогена, но для этого необходимо условием является наличие гипофиза или заместительная терапия гормоном роста гипофизэктомированных животных. Изолированное введение гормона роста было неэффективным. Таким образом, гормон роста в данной системе выступает в качестве перmissive фактора для проявления индуцирующего действия андрогена. Гормон роста служит также перmissive фактором для ингибирующего действия эстрогенов, поскольку у гипофизэктомированных самцов (в отличие от кастрированных и интактных) введение эстрогена оказывается неэффективным. Вероятным механизмом перmissive действия гормона роста в отношении эстрогена может являться стимулирующее действие гормона роста на экспрессию Э-Рц в печени (Smirnova et al., 1990).

У самцов крысы высокий уровень активности ЭСТ обеспечивается действием андрогенной программы, усиливаемой обратимым стимулирующим



**Рис. 5.** Схема гормональной регуляции активности эстрогенсульфотрансферазы в печени крысы. Гндэ – гонадэктомия; Гпфэ – гипофизэктомия; Т – введение тестостерона-пропионата; Э – введение эстрадиола; Неогндэ – неонатальная гонадэктомия; ГР – прерывистое введение гормона роста.



**Рис. 6.** Предполагаемый механизм половой дифференцировки экспрессии генов эстрогенсульфотрансферазы в печени крысы.

эффектом андрогенов семенников. Ни для проявления сформированной андрогенной программы, ни для реализации обратимого действия андрогенов факторы гипофиза в принципе не требуются.

Более детальный анализ формирования андрогенной программы на модели овариэктомированных самок и в экспериментах на первичной культуре гепатоцитов показал, что гормон роста существенно повышает чувствительность печени к стимулирующему действию андрогена и, наоборот, андроген снижает порог чувствительности к стимулирующему действию гормона роста. Важно подчеркнуть, что, хотя изолированное введение высоких доз андрогена и гормона роста и вызывает индукцию ЭСТ, эта индукция не является стойкой и исчезает через 10 сут после прекращения введения гормона. При совместном же введении андрогена и гормона роста формируется программа, обеспечивающая повышенную экспрессию ЭСТ и после прекращения введения гормонов (Smirnova et al., 1992). У самцов андрогенная программа формируется, видимо, в ранний постнатальный период, поскольку неонатальная кастрация полностью блокирует экспрессию ЭСТ у взрослых животных (Smirnova et al., 1993). Как показано на рис. 6, активность ЭСТ, индуцированная андрогеном у самок, оказывается заметно более низкой, чем у самцов. Это может указывать на неполноту андрогенной программы, формируемой у взрослых животных. Эта неполнота проявляется не только в уровне белка, но и в наследовании программы дочерними клетками при регенерации печени после отравления  $CCl_4$  (Щелкунова, Смирнов, 1996). Интересно, что при регенерации

печени, вызванной частичной гепатэктомией, и естественная андрогенная программа у самцов, и искусственная андрогенная программа у самок полностью передаются дочерним гепатоцитам, так что после завершения регенерации экспрессия ЭСТ в печени полностью восстанавливается (Smirnova et al., 1993). Наличие андрогенной программы проявляется также в сохранении половых различий в уровне ЭСТ при культивировании гепатоцитов в отсутствие половых гормонов и гормона роста в среде (Smirnova et al., 1990).

Для выяснения механизмов влияния половых гормонов и гормона роста на ЭСТ было произведено клонирование гена ЭСТ и его 5'-регуляторной области. Оказалось, что у крысы имеется два паралогичных, т.е. структурно очень близких, гена (*Stel* и *Ste2*), кодирующих практически идентичные белки. Оба гена содержат по два функциональных промотора (Астапова и др., 2002). Анализ 5'-примыкающей области проксимального промотора *Stel* методом футпринтинга показал наличие двух защищаемых белками фрагментов, которые могли бы участвовать в половой дифференцировке экспрессии. Один из этих фрагментов включает полусайт эстрогенчувствительного элемента рядом с сайтом для транскрипционного фактора AP-1 и мог бы опосредовать негативное действие эстрогенов. Второй фрагмент содержит сайт для транскрипционного фактора C/EBP $\beta$  (или NF-IL6), который, как показано (Cui et al., 2008), может активироваться гормоном роста. Однако оба фрагмента ДНК защищались от ДНКазы белками печени самцов и самок в равной мере, что делает маловероятным их уча-

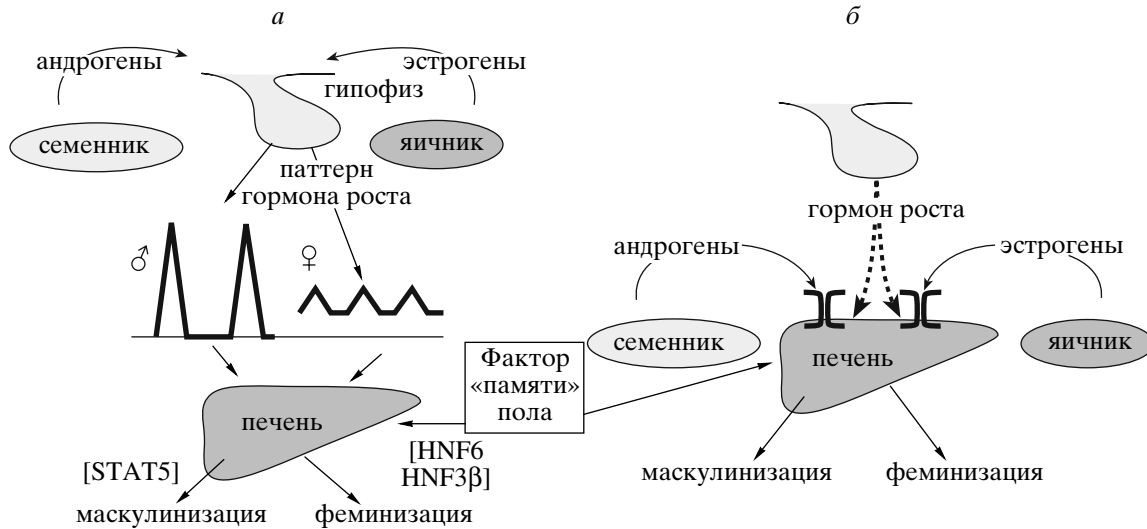
стие в половой дифференцировке (Астапова и др., 1999). В 5'-примыкающей области проксимального промотора *Ste1* выявлен также потенциальный матрикссвязываемый элемент. Для выяснения возможной роли этого элемента в половой дифференцировке был проведен анализ степени его взаимодействия с матриксом клеточных ядер печени самцов и самок крыс. Оказалось, что, действительно, этот фрагмент гена перманентно связан с матриксом, но половые различия в связывании отсутствуют (Морозов и др., 2004).

Поскольку и формирование андрогенной программы, и уровень экспрессии ЭСТ зависят от гормона роста (см. выше), был проведен поиск потенциальных сайтов для опосредующих большинство эффектов гормона роста транскрипционных факторов STAT5 вдоль всего гена *Ste1*. В 5'-области интрона 1, действительно, выявлен кластер “слабых” сайтов. Эксперименты со сдвигом электрофоретической подвижности содержащего эти сайты фрагмента не выявили, однако, ожидаемого предпочтительного взаимодействия с ним ядерных белков из печени самцов крысы, обогащенных по сравнению с самками активированными STAT5. Неожиданно оказалось, что 3'-область интрона 1 способна обеспечивать предпочтительное связывание белков из печени самцов. Картирование этой области с использованием более коротких зондов позволило идентифицировать минимальный элемент из 20 п.н. (+1430/+1449), сохранявший способность специфично взаимодействовать с белками из печени самцов. Данный элемент имеет сходство с сайтами связывания ряда известных транскрипционных факторов. В гене *Ste2* два центральных нуклеотида в этом элементе заменены, что, однако, не оказывало влияния на взаимодействие с белками печени самцов. Эти замены снижают сходство с сайтами связывания потенциальных посредников действия гормона роста CREB и C/EBP. Поэтому маловероятно, чтобы выявленное специфичное для самцов взаимодействие определялось этими факторами. Маловероятно и взаимодействие с выявленным элементом рецептора андрогенов, поскольку гормончувствительный элемент из гена тирозинаминотрансферазы, способный связывать А-Рц (Rundlett, Miesfeld, 1995), не влиял на формирование ДНК-белковых комплексов (Астапова и др., 2003). Выявленный элемент локализован на 3'-границе фрагмента интрона 1, который в экспериментах с трансфекцией репортерными конструкциями клеток HepG2 оказывал ингибирующее действие на транскрипционную активность проксимального промотора гена *Ste1* (Astapova et al., 2000). Можно допустить, что специфичный для самцов белковый фактор, взаимодействующий с выявленным элементом, снимает ингибирующее действие на транскрипцию сайленсинговой последовательности интрона 1 (рис. 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транскрипционная активность большинства экспрессируемых в печени генов различается у мужских и женских особей, что может служить основой для половых различий в частоте разных форм патологии печени. Для подавляющего большинства дифференцированно экспрессируемых генов механизмы половой дифференцировки не исследовали. В изученных случаях главными дифференцирующими по полу факторами служат эстрогены, андрогены и гормон роста. В некоторых случаях к действию этой тройки могут присоединяться эффекты пролактина, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов.

Современные модели механизмов половой дифференцировки печени млекопитающих, несмотря на значительный прогресс в области молекулярной биологии гормонального действия, все еще весьма далеки от реальных событий, происходящих как в самой печени, так и за ее пределами. Отчасти трудности расшифровки механизмов связаны с широтой спектра дифференцированных по полу генов. В зависимости от особенностей структуры регуляторных областей генов механизмы гормональной модуляции транскрипционной активности разных генов различаются. Однако трудности этого типа являются чисто техническими и вполне преодолимы. Остаются нерешенными две более существенные проблемы. Первая из них касается декодирования гепатоцитами паттерна изменений концентрации гормона роста в крови. И мужской, и женский паттерны обеспечивают активацию обеих изоформ STAT5, а и b, притом что мужской паттерн более эффективен. Но и при сопоставимых уровнях активации STAT5 мужской паттерн индуцирует маскулинизацию экспрессии генов-мишеней, а женский – феминизацию экспрессии. Привлечение для объяснения экспериментальных данных дополнительных транскрипционных факторов, таких как HNF6 и HNF3 $\beta$ , экспрессия которых несколько преобладает у женских особей, не проясняет ситуацию. Вторая нерешенная проблема – наличие “памяти” пола у ряда экспрессируемых в гепатоцитах генов – делает актуальным выявление общих для этих генов механизмов долговременной, наследуемой дочерними клетками модуляции активности. Такие механизмы могли бы базироваться на ковалентной модификации ДНК, стабильной конформации хроматина или на стабильной индукции/деиндукции некоего дифференцированного по полу фактора, однотипно действующего на разные гены с “памятью” пола. То есть в действительности “памятью” пола может обладать лишь ген для этого гипотетического фактора, “навязывающего” свою “память” пола контролируемым генам (рис. 7). Фактор “памяти” пола индуцируется, видимо, при совместном действии гормона роста и андрогенов, что возвращает нас к проблеме декодирования паттерна гормона роста.



**Рис. 7.** Две крайние модели гормональных механизмов половой дифференцировки печени (гипотетический фактор «памяти» пола совместим с обеими моделями): *a* – половая дифференцировка обеспечивается зависимым от половых гормонов паттерном секреции гормона роста; *b* – гормон роста служит перmissive фактором для прямого действия половых гормонов на печень.

Идентификация этого фактора позволила бы, вероятно, сделать важный шаг и в разрешении проблемы паттерна.

Кроме печени «памятью» пола могут обладать нейроны ряда областей мозга, связанных с половым циклом, половым поведением, агрессивностью, паттерном секреции гормона роста. В этих случаях зафиксированы морфологические различия нейрональных структур у мужских и женских особей, затрагивающие количество клеток, ветвление отростков и синаптогенез. Клетки других типов, такие как макрофаги, полученные от мужских и женских особей, по некоторым данным, могут различаться по чувствительности к половым стероидам, т.е. они тоже могут проявлять признаки «памяти» пола. Как и в случае гепатоцитов, морфологических различий между макрофагами мужских и женских особей не отмечалось. Заманчиво предположить, что гормональный импринтинг клеток разного типа может базироваться на одном и том же или сходном молекулярном механизме.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Астапова И.И., Яковенко А.Р., Шелкунова Т.А. и др.* Клонирование и предварительная характеристика 5'-области гена эстрогенсульфотрансферазы крысы // Молекуляр. биология. 1999. Т. 33. № 3. С. 392–397.
- Астапова И.И., Смирнов А.Н., Рубцов П.М.* Амплификация с помощью ПЦР и анализ структуры двух паралогичных генов эстрогенсульфотрансферазы крысы // Там же. 2002. Т. 36. № 4. С. 635–642.
- Астапова И.И., Шелкунова Т.А., Морозов И.А. и др.* Локализация сайта, избирательно взаимодействующего с белками печени самцов, в двух генах эстрогенсульфотрансферазы крысы // Биохимия. 2003. Т. 68. № 4. С. 494–500.
- Бабасян С.А., Астапова И.И., Свердлова П.С. и др.* Индукция синтеза специфических для самок вариантов мРНК рецептора гормона роста в печени самцов крыс // Молекуляр. биология. 1998. Т. 32. № 5. С. 830–831.
- Богорад Р.Л., Зенкова Т.Ю., Рубцов П.М. и др.* Влияние обструктивного холестаза и половых гормонов на соотношение двух альтернативных изоформ мРНК рецептора пролактина в гепатоцитах крысы // Биохимия. 2004. Т. 69. № 10. С. 1371–1380.
- Богорад Р.Л., Остроухова Т.Ю., Орлова А.Н. и др.* Рецепторы пролактина холангиоцитов крысы: независимая от пола регуляция уровня и соотношения изоформ // Там же. 2006. Т. 71. № 2. С. 229–236.
- Гончаров Н.П., Качия Г.В., Нижник А.Н.* Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. М.: ООО Издат. тов-во «АдамантЪ», 2004. 159 с.
- Ковтун И.В., Смирнов А.Н., Туровецкий В.Б., Смирнова О.В.* Иммуногистохимическая идентификация рецепторов андрогенов в печени половозрелых самцов крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. Т. 122. № 8. С. 193–196.
- Морозов И.А., Астапова И.И., Смирнов А.Н. и др.* Локализация матрикссвязываемых элементов в 5'-области гена эстрогенсульфотрансферазы крысы // Биоорг. химия. 2004. Т. 30. № 4. С. 389–393.
- Остроухова Т.Ю., Курашева О.Ю., Розенкранц А.А. и др.* Повышенная, зависящая от пола экспрессия рецепторов пролактина при внутрипеченочной трансплантации клеток гепатомы Н27 крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 3. С. 276–279.



- Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В. и др. Половая дифференцировка функций печени. М.: Медицина, 1991. 336 с.
- Смирнов А.Н. Ядерные рецепторы: номенклатура, лиганды, механизмы влияния на экспрессию генов (обзор) // Биохимия. 2002. Т. 67. № 9. С. 1157–1181.
- Смирнов А.Н. Мембранная локализация ядерного рецептора: парадокс с важными последствиями // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 1. С. 31–45.
- Смирнов А.Н., Смирнова О.В., Розен В.Б. Выявление и предварительная характеристика особого эстрогенсвязывающего белка печени самцов крыс // Биохимия. 1977. Т. 42. № 3. С. 560–571.
- Смирнова О.В., Богорад Р.Л. Короткие формы мембранных рецепторов: образование и роль в проведении гормонального сигнала // Биохимия. 2004. Т. 69. № 4. С. 437–452.
- Смирнова О.В., Вишнякова Т.Г., Розен В.Б. Роль некоторых гормонов общеметаболического действия в экспрессии половой дифференцировки печени крыс по особому эстрогенсвязывающему белку // Пробл. эндокринологии. 1989. Т. 35. № 3. С. 59–63.
- Смирнова О.В., Олейник Н.В., Розен В.Б. Закономерности андрогенной рецепции в печени крыс и ее роль в реализации прямых андрогенных эффектов // Биохимия. 1991. Т. 56. № 4. С. 681–686.
- Шелкунова Т.А., Смирнов А.Н. Экспрессия особого эстрогенсвязывающего белка в печени андрогенизированных взрослых самок крыс при регенерации после отравления  $CCl_4$  // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. Т. 122. № 7. С. 28–31.
- Agrawal A.K., Shapiro B.H. Differential expression of gender-dependent hepatic isoforms of cytochrome P-450 by pulse signals in the circulating masculine episodic growth hormone profile of the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. V. 292. № 1. P. 228–237.
- Agrawal A.K., Shapiro B.H. Intrinsic signals in the sexually dimorphic circulating growth hormone profiles of the rat // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. V. 173. № 1–2. P. 167–181.
- Ahlgren R., Norstedt G., Baumbach W.R. et al. Hormonal regulation of the female enriched GH receptor/binding protein mRNA in rat liver // Ibid. 1995. V. 113. № 1. P. 11–17.
- Ahluwalia A., Clodfelter K.H., Waxman D.J. Sexual dimorphism of rat liver gene expression: regulatory role of growth hormone revealed by deoxyribonucleic Acid microarray analysis // Mol. Endocrinol. 2004. V. 18. № 3. P. 747–760.
- Alvaro D., Alpini G., Onori P. et al. Estrogens stimulate proliferation of intrahepatic biliary epithelium in rats // Gastroenterology. 2000. V. 119. № 6. P. 1681–1691.
- Alvaro D., Mancino M.G., Onori P. et al. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12. № 22. P. 3537–3545.
- Astapova I.I., Yakovenko A.R., Shchelkunova T.A. et al. Cloning and preliminary characterization of the rat estrogen sulfotransferase gene 5'-region // Proc. Int. Symp. "Current Problems of Molecular Genetics and Cell Biology" / Eds. Georgiev G.P. et al. M., 2000. P. 182–188.
- Björnström L., Sjöberg M. Mutations in the estrogen receptor DNA-binding domain discriminate between the classical mechanism of action and cross-talk with Stat5b and activating protein 1 (AP-1) // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. № 50. P. 48479–48483.
- Bogorad R.L., Ostroukhova T.Y., Orlova A.N. et al. Long isoform of prolactin receptor predominates in rat intrahepatic bile ducts and further increases under obstructive cholestasis // J. Endocrinol. 2006. V. 188. № 2. P. 345–354.
- Böttner M., Christoffel J., Jarry H. et al. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on pituitary function in rats // Ibid. 2006. V. 189. № 1. P. 77–88.
- Bourdeau V., Deschênes J., Laperrière D. et al. Mechanisms of primary and secondary estrogen target gene regulation in breast cancer cells // Nucl. Acids Res. 2008. V. 36. № 1. P. 76–93.
- Bowman R.E., Maclusky N.J., Diaz S.E. et al. Aged rats: sex differences and responses to chronic stress // Brain Res. 2006. V. 1126. № 1. P. 156–166.
- Brown R.J., Adams J.J., Pelekanos R.A. et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer // Nat. Struct. Mol. Biol. 2005. V. 12. № 9. P. 814–821.
- Brzica H., Breljak D., Krick W. et al. The liver and kidney expression of sulfate anion transporter sat-1 in rats exhibits male-dominant gender differences // Pflugers Arch. 2009. V. 457. № 6. P. 1381–1392.
- Buckley D.B., Klaassen C.D. Mechanism of gender-divergent UDP-glucuronosyltransferase mRNA expression in mouse liver and kidney // Drug Metab. Dispos. 2009. V. 37. № 4. P. 834–840.
- Cao J., Gowri P.M., Ganguly T.C. et al. PRL, placental lactogen, and GH induce NA(+)/taurocholate-cotransporting polypeptide gene expression by activating signal transducer and activator of transcription-5 in liver cells // Endocrinology. 2001. V. 142. № 10. P. 4212–4222.
- Carroll J.S., Brown M. Estrogen receptor target gene: an evolving concept // Mol. Endocrinol. 2006. V. 20. № 8. P. 1707–1714.
- Carter-Su C., Schwartz J., Smit L.S. Molecular mechanism of growth hormone action // Annu. Rev. Physiol. 1996. V. 58. P. 187–207.
- Chen L., Thung S.N., Woo S.L. Metabolic basis of sexual dimorphism in PKU mice after genome-targeted PAH gene therapy // Mol. Ther. 2007. V. 15. № 6. P. 1079–1085.
- Chen P.H., Tsao Y.P., Wang C.C. et al. Nuclear receptor interaction protein, a coactivator of androgen receptors (AR), is regulated by AR and Sp1 to feed forward and activate its own gene expression through AR protein stability // Nucl. Acids Res. 2008. V. 36. № 1. P. 51–66.
- Cheng X., Maher J., Lu H. et al. Endocrine regulation of gender-divergent mouse organic anion-transporting polypeptide (Oatp) expression // Mol. Pharmacol. 2006. V. 70. № 4. P. 1291–1297.
- Cheung L., Andersen M., Gustavsson C. et al. Hormonal and nutritional regulation of alternative CD36 transcripts in rat liver—a role for growth hormone in alternative exon usage // BMC Mol. Biol. 2007. V. 8. P. 60.

- Choi H.K., Waxman D.J. Growth hormone, but not prolactin, maintains, low-level activation of STAT5a and STAT5b in female rat liver // *Endocrinology*. 1999. V. 140. № 11. P. 5126–5135.
- Choi H.K., Waxman D.J. Plasma growth hormone pulse activation of hepatic JAK-STAT5 signaling: developmental regulation and role in male-specific liver gene expression // *Ibid.* 2000. V. 141. № 9. P. 3245–3255.
- Chowen J.A., Frago L.M., Argente J. The regulation of GH secretion by sex steroids // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. V. 151. Suppl. 3. P. U95–100.
- Clodfelter K.H., Holloway M.G., Hodor P. et al. Sex-dependent liver gene expression is extensive and largely dependent upon signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b): STAT5b-dependent activation of male genes and repression of female genes revealed by microarray analysis // *Mol. Endocrinol.* 2006. V. 20. № 6. P. 1333–1351.
- Clodfelter K.H., Miles G.D., Wauthier V. et al. Role of STAT5a in regulation of sex-specific gene expression in female but not male mouse liver revealed by microarray analysis // *Physiol. Genomics*. 2007. V. 31. № 1. P. 63–74.
- Cui T.X., Kwok R., Schwartz J. Cooperative regulation of endogenous cAMP-response element binding protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta in GH-stimulated c-fos expression // *J. Endocrinol.* 2008. V. 196. № 1. P. 89–100.
- Delesque-Touchard N., Park S.H., Waxman D.J. Synergistic action of hepatocyte nuclear factors 3 and 6 on CYP2C12 gene expression and suppression by growth hormone-activated STAT5b. Proposed model for female specific expression of CYP2C12 in adult rat liver // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 44. P. 34173–34182.
- Demyan W.F., Song C.S., Kim D.S. et al. Estrogen sulfotransferase of the rat liver: complementary DNA cloning and age- and sex-specific regulation of messenger RNA // *Mol. Endocrinol.* 1992. V. 6. № 4. P. 589–597.
- Dhir R.N., Dworakowski W., Thangavel C. et al. Sexually dimorphic regulation of hepatic isoforms of human cytochrome p450 by growth hormone // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. V. 316. № 1. P. 87–94.
- Dhir R.N., Thangavel C., Shapiro B.H. Attenuated expression of episodic growth hormone-induced CYP2C11 in female rats associated with suboptimal activation of the Jak2/Stat5B and other modulating signaling pathways // *Drug Metab. Dispos.* 2007. V. 35. № 11. P. 2102–2110.
- Donohue T.M., Curry-McCoy T.V., Nanji A.A. et al. Lysosomal leakage and lack of adaptation of hepatoprotective enzyme contribute to enhanced susceptibility to ethanol-induced liver injury in female rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007. V. 31. № 11. P. 1944–1952.
- Edinger R.S., Mambo E., Evans M.I. Estrogen-dependent transcriptional activation and vitellogenin gene memory // *Mol. Endocrinol.* 1997. V. 11. № 13. P. 1985–1993.
- Endo M., Takahashi Y., Sasaki Y. et al. Novel gender-related regulation of CYP2C12 gene expression in rats // *Ibid.* 2005. V. 19. № 5. P. 1181–1190.
- Erikoğlu M., Sahin M., Ozer S. et al. Effects of gender on the severity of sepsis // *Surg. Today*. 2005. V. 35. № 6. P. 467–472.
- Faulkner L., Altmann D.M., Ellmerich S. et al. Sexual dimorphism in superantigen shock involves elevated TNF-alpha and TNF-alpha induced hepatic apoptosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. № 5. P. 473–482.
- Fischer L.M., daCosta K.A., Kwock L. et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 85. № 5. P. 1275–1285.
- Flores-Morales A., Greenhalgh C.J., Norstedt G. et al. Negative regulation of growth hormone receptor signaling // *Mol. Endocrinol.* 2006. V. 20. № 2. P. 241–253.
- Gardmo C., Mode A. *In vivo* transfection of rat liver discloses binding sites conveying GH-dependent and female-specific gene expression // *J. Mol. Endocrinol.* 2006. V. 37. № 3. P. 433–441.
- Gardmo C., Persson B., Mode A. Cloning of a novel growth hormone-regulated rat complementary deoxyribonucleic acid with homology to the human  $\alpha$ 1B-glycoprotein, characterizing a new protein family // *Endocrinology*. 2001. V. 142. № 6. P. 2695–2701.
- Gebert C.A., Park S.H., Waxman D.J. Down-regulation of liver JAK2-STAT5b signaling by the female plasma pattern of continuous growth hormone stimulation // *Mol. Endocrinol.* 1999. V. 13. № 2. P. 213–227.
- Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E. et al. Sex hormones and risk of liver tumor // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. № 1089. P. 228–236.
- Gibney J., Johannsson G., Leung K.C. et al. Comparison of the metabolic effects of raloxifene and oral estrogen in postmenopausal and growth hormone-deficient women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. № 7. P. 3897–3903.
- Gonçalves I., Alves C.H., Quintela T. et al. Transthyretin is up-regulated by sex hormones in mice liver // *Mol. Cell. Biochem.* 2008. V. 317. № 1–2. P. 137–142.
- Groos J., Bannasch P., Schwarz M. et al. Comparison of mode of action of four hepatocarcinogens: a model-based approach // *Toxicol. Sci.* 2007. V. 99. № 2. P. 446–454.
- Gupta S., Pathak R.U., Kanungo M.S. DNA methylation induced changes in chromatin conformation of the promoter of the vitellogenin II gene of Japanese quail during aging // *Gene*. 2006. V. 377. P. 159–168.
- Helander H., Gustafsson J.A., Mode A. Possible involvement of truncated signal transducer and activator of transcription-5 in the GH pattern-dependent regulation of CYP2C12 gene expression in rat liver // *Mol. Endocrinol.* 2002. V. 16. № 7. P. 1598–1611.
- Higashi E., Fukami T., Itoh M. et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor // *Drug Metab. Dispos.* 2007. V. 35. № 10. P. 1935–1941.
- Hinchliffe S.A., Woods S., Gray S. et al. Cellular distribution of androgen receptors in the liver // *J. Clin. Pathol.* 1996. V. 49. № 5. P. 418–420.
- Ho K.K., Gibney J., Johannsson G. et al. Regulating of growth hormone sensitivity by sex steroids: implications for therapy // *Front. Horm. Res.* 2006. V. 35. P. 115–128.
- Holloway M.G., Miles G.D., Dombkowski A.A. et al. Liver-specific HNF4 $\alpha$ -deficiency: greater impact on gene expression in male than in female mouse liver // *Mol. Endocrinol.* 2008. V. 22. № 5. P. 1274–1286.

- Itagaki T., Shimizu I., Cheng X. et al.* Opposing effects of oestradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress induced activation of cultured rat hepatic stellate cells // *Gut*. 2005. V. 54. № 12. P. 1782–1789.
- Jahn G.A., Daniel N., Jolivet G. et al.* *In vivo* study of prolactin (PRL) intracellular signalling during lactogenesis in the rat: JAK/STAT pathway is activated by PRL in the mammary gland but not in the liver // *Biol. Reprod.* 1997. V. 57. № 4. P. 894–900.
- Jansson J.O., Edén S., Isaksson O.* Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion // *Endocrinol. Rev.* 1985. V. 6. № 2. P. 128–150.
- Kang J.S., Ahn B., Kim C.K. et al.* Suppression of chemical-induced liver tumors by castration or estradiol-3-benzoate treatment in F344 rats // *Oncol. Rep.* 2005. V. 14. № 2. P. 377–382.
- Kawai T., Yokoyama Y., Kawai S. et al.* Does estrogen contribute to the hepatic regeneration following portal branch ligation in rats? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. V. 292. № 2. P. G582–589.
- Kloet E.R. de.* Hormones, brain and stress // *Endocrinol. Regul.* 2003. V. 37. № 2. P. 51–68.
- Kotokorpi P., Gardmo C., Nyström C.S. et al.* Activation of the glucocorticoid receptor or liver X receptors interferes with growth hormone-induced *akr1b7* gene expression in rat hepatocytes // *Endocrinology*. 2004. V. 145. № 12. P. 5704–5713.
- Krebs D.L., Hilton D.J.* SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling // *Stem Cells*. 2001. V. 19. № 5. P. 378–387.
- Lamba V., Lamba J., Yasuda K. et al.* Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. V. 307. № 3. P. 906–922.
- Landsman T., Waxman D.J.* Role of the cytokine-induced SH2 domain-containing protein CIS in growth hormone receptor internalization // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 45. P. 37471–37480.
- Laz E.V., Wiwi C.A., Waxman D.J.* Sexual dimorphism of rat liver nuclear proteins: regulatory role of growth hormone // *Mol. Cell. Proteomics*. 2004. V. 3. № 12. P. 1170–1180.
- Legraverend C., Mode A., Wells T. et al.* Hepatic steroid hydroxylating enzymes are controlled by the sexually dimorphic pattern of growth hormone secretion in normal and dwarf rats // *FASEB J.* 1992. V. 6. № 2. P. 711–718.
- Leong G.M., Moverare S., Brce J. et al.* Estrogen up-regulates hepatic expression of suppressors of cytokine signaling-2 and -3 *in vivo* and *in vitro* // *Endocrinology*. 2004. V. 145. № 12. P. 5525–5531.
- Le Stunff C., Gronowski A.M., Rotwein P.* Contrasting acute *in vivo* nuclear actions of growth hormone and prolactin // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996. V. 121. № 2. P. 109–117.
- Leung K.C., Doyle N., Ballesteros M. et al.* Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. № 3. P. 1016–1021.
- Leung K.C., Johannsson G., Leong G.M. et al.* Estrogen regulation of growth hormone action // *Endocrinol. Rev.* 2004. V. 25. № 5. P. 693–721.
- Li Z., Agellon L.B., Vance D.E.* A role for high density lipoproteins in hepatic phosphatidylcholine homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. V. 1771. № 7. P. 893–900.
- Lu S., Jenster G., Epner D.E.* Androgen induction of cyclin-dependent kinase inhibitor *p21* gene: role of androgen receptor and transcription factor Sp1 complex // *Mol. Endocrinol.* 2000. V. 14. № 5. P. 753–760.
- Lü P., Liu F., Wang C.Y. et al.* Gender differences in hepatic ischemic reperfusion injury in rats are associated with endothelial cell nitric oxide synthase-derived nitric oxide // *World J. Gastroenterol.* 2005. V. 11. № 22. P. 3441–3445.
- Marassi M.P., Fortunato R.S., da Silva A.C. et al.* Sexual dimorphism in thyroid function and type 1 iodothyronine deiodinase activity in pre-pubertal and adult rats // *J. Endocrinol.* 2007. V. 192. № 1. P. 121–130.
- McConnachie L.A., Mohar I., Hudson F.N. et al.* Glutamate cysteine ligase modifier subunit deficiency and gender as determinants of acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Toxicol. Sci.* 2007. V. 99. № 2. P. 628–636.
- Meinhardt U.J., Ho K.K.* Regulation of growth hormone action by gonadal steroids // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2007. V. 36. № 1. P. 57–73.
- Nagoshi S.* Sex- or gender-specific medicine in hepatology // *Hepatol. Res.* 2008. V. 38. № 3. P. 219–224.
- Naugler W.E., Sakurai T., Kim S. et al.* Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production // *Science*. 2007. V. 317. № 5834. P. 121–124.
- Park S.H., Liu X., Hennighausen L. et al.* Distinctive roles of STAT5a and STAT5b in sexual dimorphism of hepatic P450 gene expression. Impact of STAT5a gene disruption // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 11. P. 7421–7430.
- Park S.H., Waxman D.J.* Inhibitory cross-talk between STAT5b and liver nuclear factor HNF3beta: impact on the regulation of growth hormone pulse-stimulated, male-specific liver cytochrome P-450 gene expression // *Ibid.* 2001. V. 276. № 46. P. 43031–43039.
- Perrot-Appianat M., Gualillo O., Pezet A. et al.* Dominant negative and cooperative effects of mutant forms of prolactin receptor // *Mol. Endocrinol.* 1997. V. 11. № 8. P. 1020–1032.
- Piccoletti R., Bendinelli P., Maroni P.* Signal transduction pathway of prolactin in rat liver // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997. V. 135. № 2. P. 169–177.
- Quintanilla M.E., Tampier L., Sapag A. et al.* Sex differences, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde burst, and aversion to ethanol in the rat: a systems perspective // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293. № 2. P. E531–537.
- Raddatz D., Henneken M., Armbrust T. et al.* Subcellular distribution of glucocorticoid receptor in cultured rat and human liver-derived cells and cell lines: influence of dexamethasone // *Hepatology*. 1996. V. 24. № 4. P. 928–933.
- Ram P.A., Park S.H., Choi H.K. et al.* Growth hormone activation of Stat 1, Stat 3, and Stat 5 in rat liver. Differential kinetics of hormone desensitization and growth hormone stimulation of both tyrosine phosphorylation and serine/threonine phosphorylation // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. № 10. P. 5929–5940.

- Ramaiah S.K., Rittling S. Role of osteopontin in regulating hepatic inflammatory responses and toxic liver injury // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007. V. 3. № 4. P. 519–526.
- Rogers A.B., Theve E.J., Feng Y. et al. Hepatocellular carcinoma associated with liver-gender disruption in male mice // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 24. P. 11536–11546.
- Rundlett S.E., Miesfeld R.L. Quantitative differences in androgen and glucocorticoid receptor DNA binding properties contribute to receptor-selective transcriptional regulation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1995. V. 109. № 1. P. 1–10.
- Safe S., Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways // *J. Mol. Endocrinol.* 2008. V. 41. № 5. P. 263–275.
- Sasaki Y., Takahashi Y., Nakayama K. et al. Cooperative regulation of CYP2C12 gene expression by STAT5 and liver-specific factors in female rats // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 52. P. 37117–37124.
- Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis // *J. Long Term Eff. Med. Implants.* 2005. V. 15. № 3. P. 329–338.
- Schirmer M., Rosenberger A., Klein K. et al. Sex-dependent genetic markers of CYP3A4 expression and activity in human liver microsomes // *Pharmacogenomics.* 2007. V. 8. № 5. P. 443–453.
- Sharma M.R., Polavarapu R., Roseman D. et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female versus male rats: a microarray analysis // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. V. 84. № 1. P. 46–58.
- Shimizu I., Kohno N., Tamaki K. et al. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.* 2007. V. 13. № 32. P. 4295–4305.
- Shin Y., Vaziri N.D., Willekes N. et al. Effects of gender on hepatic HMG-CoA reductase, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, and LDL receptor in hereditary analbuminemia // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 289. № 6. P. E993–998.
- Shirota M., Banville D., Ali S. et al. Expression of two forms of prolactin receptor in rat ovary and liver // *Mol. Endocrinol.* 1990. V. 4. № 8. P. 1136–1143.
- Simon F.R., Fortune J., Iwahashi M. et al. Multihormonal regulation of hepatic sinusoidal *Ntcp* gene expression // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. V. 287. № 4. P. G782–794.
- Smirnova O.V., Vishnyakova T.G., Smirnov A.N. et al. The unusual estrogen-binding protein (UEBP) of rat liver: the role of sex steroids and hypophysis in its regulation // *J. Steroid Biochem.* 1985. V. 23. № 4. P. 461–468.
- Smirnova O.V., Vishnyakova T.G., Rozen V.B. et al. *In vivo* and *in vitro* estimations of the direct effect of estrogen on rat hepatocytes tested by the changes in the unusual estrogen-binding protein content // *Ibid.* 1990. V. 35. № 3–4. P. 457–463.
- Smirnova O.V., Vishnyakova T.G., Bocharov A.V. et al. Evidence for direct action of testosterone on rat liver cells: *in vivo* and *in vitro* induction of unusual estrogen-binding protein // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992. V. 42. № 2. P. 243–249.
- Smirnova O.V., Kovtun I.V., Smirnov A.N. et al. Inheritance of androgen program of male-specific expression of unusual estrogen-binding protein by daughter hepatocytes at rat liver regeneration // *Ibid.* 1993. V. 44. № 2. P. 155–162.
- Soldaini E., John S., Moro S. et al. DNA binding site selection of dimeric and tetrameric Stat5 proteins reveals a large repertoire of divergent tetrameric Stat5a binding sites // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. № 1. P. 389–401.
- Soric S., Belanger M.P., Askin N. et al. Impact of female sex hormones on liver tissue lactic acidosis during ischemia // *Transplantation.* 2007. V. 84. № 6. P. 763–770.
- Stopková R., Stopka P., Janotová K. et al. Species-specific expression of major urinary proteins in the house mice (*Mus musculus musculus* and *Mus musculus domesticus*) // *J. Chem. Ecol.* 2007. V. 33. № 4. P. 861–869.
- Tanaka M., Suzuki M., Kawana T. et al. Differential effects of sex steroid hormones on the expression of multiple first exons including a novel first exon of prolactin receptor gene in the rat liver // *J. Mol. Endocrinol.* 2005. V. 34. № 3. P. 667–673.
- Tang W., Norlin M., Wikvall K. Regulation of human CYP27A1 by estrogens and androgens in HepG2 and prostate cells // *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 462. № 1. P. 13–20.
- Thangavel C., Shapiro B.H. A molecular basis for the sexually dimorphic response to growth hormone // *Endocrinology.* 2007. V. 148. № 6. P. 2894–2903.
- Thangavel C., Shapiro B.H. Inherent sexually dimorphic expression of hepatic CYP2C12 correlated with repressed activation of growth hormone-regulated signal transduction in male rats // *Drug Metab. Dispos.* 2008. V. 36. № 9. P. 1884–1895.
- Thangavel C., Dhir R.N., Volgin D.V. et al. Sex-dependent expression of CYP2C11 in spleen, thymus and bone marrow regulated by growth hormone // *Biochem. Pharmacol.* 2007. V. 74. № 10. P. 1476–1484.
- Thangavel C., Dworakowski W., Shapiro B.H. Inducibility of male-specific isoforms of cytochrome p450 by sex-dependent growth hormone profiles in hepatocyte cultures from male but not female rats // *Drug Metab. Dispos.* 2006. V. 34. № 3. P. 410–419.
- Trott J.F., Hovey R.C., Koduri S. et al. Alternative splicing to exon 11 of human prolactin receptor gene results in multiple isoforms including a secreted prolactin-binding protein // *J. Mol. Endocrinol.* 2003. V. 30. № 1. P. 31–47.
- Verdier F., Rabionet R., Gouilleux F. et al. A sequence of the CIS gene promoter interacts preferentially with two associated STAT5A dimers: a distinct biochemical difference between STAT5A and STAT5B // *Mol. Cell. Biol.* 1998. V. 18. № 10. P. 5852–5860.
- Verma A.S., Dhir R.N., Shapiro B.H. Inadequacy of the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription signal transduction pathway to mediate episodic growth hormone-dependent regulation of hepatic CYP2C11 // *Mol. Pharmacol.* 2005. V. 67. № 3. P. 891–901.
- Vickers A.E., Lucier G.W. Estrogen receptor levels and occupancy in hepatic sinusoidal endothelial and Kupffer cells are enhanced by initiation with diethylnitrosamine and promotion with 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in rats // *Carcinogenesis.* 1996. V. 17. № 6. P. 1235–1242.

- Wagnerberger S., Schäfer C., Schwarz E. et al. Is nutrient intake a gender-specific cause for enhanced susceptibility to alcohol-induced liver disease in women? // *Alcohol Alcohol.* 2008. V. 43. № 1. P. 9–14.
- Wang Y., Cheng C.H. ERalpha and STAT5a cross-talk: interaction through C-terminal portions of the proteins decreases STAT5a phosphorylation, nuclear translocation and DNA-binding // *FEBS Lett.* 2004. V. 572. № 1–3. P. 238–244.
- Wang A.G., Lee K.Y., Kim S.Y. et al. The expression of estrogen receptors in hepatocellular carcinoma in Korean patients // *Yonsei Med. J.* 2006a. V. 47. № 6. P. 811–816.
- Wang Z., Zhang X., Shen P. et al. A variant of estrogen receptor- $\alpha$ , hER- $\alpha$ 36: transduction of estrogen- and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006b. V. 103. № 24. P. 9063–9068.
- Waters M.J., Hoang H.N., Fairlie D.P. et al. New insights into growth hormone action // *J. Mol. Endocrinol.* 2006. V. 36. № 1. P. 1–7.
- Waxman D.J., O'Connor C. Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression // *Mol. Endocrinol.* 2006. V. 20. № 11. P. 2613–2629.
- Waxman D.J., LeBlanc G.A., Morrissey J.J. et al. Adult male-specific and neonatally programmed rat hepatic P-450 forms RLM2 and 2a are not dependent on pulsatile plasma growth hormone for expression // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. № 23. P. 11396–11406.
- Waxman D.J., Ram P.A., Notani G. et al. Pituitary regulation of the male-specific steroid 6 beta-hydroxylase P-450 2a (gene product IIIA2) in adult rat liver. Suppressive influence of growth hormone and thyroxine acting at a pretranslational level // *Mol. Endocrinol.* 1990. V. 4. № 3. P. 447–454.
- Webb S.J., Geoghegan T.E., Prough R.A. et al. The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors // *Drug Metab. Rev.* 2006. V. 38. № 1–2. P. 89–116.
- Wiwi C.A., Waxman D.J. Role of hepatocyte nuclear factors in transcriptional regulation of male-specific CYP2A2 // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 5. P. 3259–3268.
- Wiwi C.A., Gupte M., Waxman D.J. Sexually dimorphic P450 gene expression in liver-specific hepatocyte nuclear factor 4alpha-deficient mice // *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. № 8. P. 1975–1987.
- Wood M., Ananthanarayanan M., Jones B. et al. Hormonal regulation of hepatic organic anion transporting polypeptides // *Mol. Pharmacol.* 2005. V. 68. № 1. P. 218–225.
- Xiao F., Mirwald A., Papaioannou M. et al. Secretoglobin 2A1 is under selective androgen control mediated by a peculiar binding site for Sp family transcription factors // *Mol. Endocrinol.* 2005. V. 19. № 12. P. 2964–2978.
- Yang X., Schadt E.E., Wang S. et al. Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice // *Genome Res.* 2006. V. 16. № 8. P. 995–1004.
- Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y. Which gender is better positioned in the process of liver surgery? Male or female? // *Surg. Today.* 2007. V. 37. № 10. P. 823–830.
- Zandieh Doulabi B., Platvoet-ter Schiphorst M., van Beerden H.C. et al. TR( $\beta$ )1 protein is preferentially expressed in the pericentral zone of rat liver and exhibits marked diurnal variation // *Endocrinology.* 2002. V. 143. № 3. P. 979–984.
- Zhou Y., Shimizu I., Lu G. et al. Hepatic stellate cells contain the functional estrogen receptor beta but not the estrogen receptor alpha in male and female rats // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2001. V. 286. № 5. P. 1059–1065.
- Zivna H., Zivny P., Palicka V. et al. The differences in selected biochemical markers and histological findings after bile duct ligation in male and female rats // *Adv. Clin. Path.* 2001. V. 5. № 4. P. 147–153.

## Hormonal Mechanisms of Sex Differentiation of the Liver: the Modern Conception and Problems

A. N. Smirnov

Lomonosov Moscow State University, Leninsky Gori 1/12, Moscow, 119991 Russia

E-mail: smirnov\_\_an@mail.ru

**Abstract**—The level of thousands of genes expression in the liver is differentiated on the basis of sexual dimorphism that affects the frequency of appearance of different pathological forms. The main hormonal factors of the liver's sex differentiation are sex steroids and growth hormone. The impulsive and close to continuous secretion character of growth hormone in male and female individuals may have effects on masculinization or feminization processes, accordingly. The mechanism of decoding the growth hormone's secretion pattern by liver cells is not known. Some genes in the liver with the expression of sex differentiated genes, have so called *memory* of gender, which is created, probably, during early postnatal ontogenesis with involvement of both androgens and growth hormone. The physical transporter of this *memory* is not known. The possible molecular mechanisms of various effects based on sex differentiation in liver have been described in this survey, including unique cases of determining the role of the growth hormone's pattern and permissive function of the growth hormone concerning the direct effect of sex steroids to hepatocytes.

*Key words:* liver, sex differentiation, sex hormones, growth hormone, secretion pattern, hormonal imprinting.