

4. Инге-Вечтомов С. Г., Андрианова В. М. Новый тип суперсупрессоров у дрожжей. — В сб.: Молекулярные механизмы генетических процессов. М., 1972, с. 189—195.
5. Инге-Вечтомов С. Г., Андрианова В. М. Рecessивные суперсупрессоры дрожжей. — Генетика, 1970, т. 6, № 11, с. 103—115.
6. Инге-Вечтомов С. Г., Карпова Т. С. Селективная система цитодукции с использованием recessивных супрессоров у дрожжей-сахаромицетов. — Генетика, 1984, т. 20, № 3, с. 398—407.
7. Инге-Вечтомов С. Г., Карпова Т. С. Доминантные супрессоры, эффективные при пониженной температуре (SLT), у дрожжей-сахаромицетов. — Генетика, 1984, т. 20, № 10, с. 1620—1627.
8. Инге-Вечтомов С. Г., Тер-Аванесян М. Д. Ядерный и митохондриальный контроль трансляции у дрожжей. — В кн.: Молекулярные и клеточные аспекты биотехнологии. Л., 1986, с.
9. Сургучев А. П. Рибосомная супрессия и функционирование аппарата белкового синтеза у эукариот. — Автореф. докт. дис., 1984, 44 с.
10. Тер-Аванесян М. Д., Инге-Вечтомов С. Г., Сургучев А. М., Смирнов В. Н. О связи митохондриального и цитоплазматического синтеза белка у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. — Докл. АН СССР, 1982, т. 264, № 5, с. 1262—1265.
11. Тихолирова В. Л., Карпова Т. С., Инге-Вечтомов С. Г., Тер-Аванесян М. Д. Генетический анализ взаимодействия тРНК-рибосомы в информационной супрессии у дрожжей. — Наст. сборник, с. 52—60.
12. Liebman S. W., All-Robyn I. A. A non-mendelian element, that causes lethality of omnipotent suppressors. The molecular biology of yeast. Abstr. Cold Spring Harbor Lab., 1983, p. 336.
13. Littauer U. Z., Inouye H. Regulation of tRNA. — Ann. Rev. Biochem., 1973, vol. 42, p. 439.
14. Masurecar M., Palmer E., Ono B. E. e. a. Misreading of the ribosomal suppressor SUP46 due to an altered 40S subunit in yeast. — J. Mol. Biol., 1981, vol. 147, p. 381.
15. Ono B. J., Stewart J. W., Sherman F. Yeast UAA suppressors effective in strains. — Serine inserting suppressors. — J. Mol. Biol., 1979, vol. 128, N 1, p. 81.
16. Saunders G. W., Gringold E. B., Trembath M. K., Lukins H. B., Linnane A. W. Mitochondrial genetics in yeast: segregation of a cytoplasmic determinant in crosses and its loss or retention in the petite. — In: Autonomy and biogenesis of mitochondria and Chloroplasts / Ed. A. W. Linnane e. a. Amsterdam, 1970, p. 185.
17. Sherman F. Suppression in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. — In: The molecular biology of yeast *Saccharomyces*, Monograph 11B / Ed. J. N. Strathern, E. W. Jones, J. R. Broach, 1982, Cold Spring Harbor Lab., p. 463—486.
18. Slonimsky P. P., Perrodin G., Croft J. N. Ethidium bromide induced mutation of yeast mitochondria: complete transformation of cells into respiratory deficient non-chromosomal petites. — Biochem. Biophys. Res. Commun., 1968, vol. 30, p. 232.
19. Surguchov A. P., Berestetskaya Yu. V., Fominykh E. S. e. a. Recessive suppression in yeast *Saccharomyces cerevisiae* is mediated by ribosomal mutation. — FEBS Letters, 1980, vol. 111, N 1, p. 175—178.
20. Surguchov A. P., Fominykh E. S., Smirnov V. N., Ter-Avanesyan M. D., Mironova L. N., Inge-Vechtomov S. G. Further characterization of recessive suppression in yeast. Isolation of the low temperature sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae* defective in the assembly of 60S ribosomal subunit. — Biochem. Biophys. Acta, 1981, vol. 654, N 1, p. 149.

## ИНДУКЦИЯ СИНТЕЗА мРНК В ДЕЙСТВИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Н. П. МЕРТВЕЦОВ

Явление индукции и репрессии генов было открыто и подробно исследовано у микроорганизмов [90, 91]. Клетки бактерий быстро приспособляются к изменениям питательной среды благодаря синтезу адаптивных ферментов. При появлении в среде нового субстрата в клетках бактерий начинается (или ускоряется) синтез ферментов, обеспечивающих его использование в качестве источника углерода, азота и энергии. Обратная ситуация имеет место в случае репрессии адаптивных ферментов.

### ИНДУЦИБЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В КЛЕТКАХ-МИШЕНЯХ ЖИВОТНЫХ

У высших организмов регуляция экспрессии генов носит более сложный характер, что обусловлено особой организацией генетическо-

Таблица 1. Индукция гормонами синтеза специфических матричных РНК, кодирующих индуцибельные белки в тканях животных и культурах клеток

Матричные РНК белков из тканей животных или культур клеток	Методы выявления мРНК *	ГОРМОН и его эффект	(+)	Литература	
1	2	3	4	5	
Тирозинаминотрансфераза:	I	Гидрокортизон		[132, 82, 16]	
печень крысы		Гидрокортизон			
		Цикло-АМФ		[54]	
		Глюкагон			
печень крысы		Гидрокортизон		[51, 52]	
клетки гепатомы НТС		Дексаметазон		[118]	
печень крысы		Гидрокортизон		[113, 114]	
печень крысы		Гидрокортизон		[3, 18]	
Триптофанпирулаза:			Гидрокортизон		[132, 82]
печень крысы		Гидрокортизон	+	[58]	
печень крысы			Дексаметазон	+	[78]
Металлотионеин-1:			Цикло-АМФ		[88]
печень крысы			Дексаметазон		[89]
печень крысы			Циклогексимид		
Глутаминсинтетаза:		V	Гидрокортизон		[138, 156]
сетчатка куриного эмбриона.	Гидрокортизон			[43]	
Фенилаланингидроксилаза:			Гидрокортизон		[100]
клетки гепатомы крыс Н4-П-Е-С3			Тироксин		[58, 59]
α 2и-глобулин			Дигидротестостерон		[136]
печень крысы			Эстрадиол		
Альбумин:			Гидрокортизон		[36]
клетки гепатомы			Цикло-АМФ		
Овальбумин:	II		Эстрадиол		[120]
культура ткани яйцевода			Прогестерон		
ткань яйцевода курочек	II		Эстрадиол		[130]
			Прогестерон		
Овальбумин:			Эстрадиол		[120, 108, 158]
культура ткани яйцевода цыплят			Диэтилстильб-эстрол		[158, 86, 145, 45]
яйцевод цыплят			Эстрадиол		[127, 147, 150]
		Прогестерон			
ядерная фракция и эксплантаты яйцеводов цыплят		Тестостерон			
		Эстрадиол		[109, 121]	
		Прогестерон			
ядерная фракция яйцеводов цыплят и кур		Эстрадиол	+	[164, 144, 135]	
		Диэтилстильб-эстрол			
ткань яйцевода цыплят		Дексаметазон		[77]	
Культура ткани яйцевода цыплят		Эстрадиол		[120]	
		Прогестерон			

\* Методы выявления специфической мРНК: трансляция в бесклеточной системе из зародышей пшеницы (I), из ретикулоцитов кролика (II), из асцитных клеток Кребс II (III), в ооцитах *Xenopus laevis* (IV), гибридизация с комплементарной ДНК (V), с иммуопреципитацией продукта в I, II, IV.

эксплантат яйцеводов цыплят, ядерная фракция	V	Эстрадиол Прогестерон	+	[109]
ткань яйцеводов цыплят	V	Диэтилстильбэстрол	+	[86]
ядерная фракция яйцевода цыплят	V	Диэтилстильбэстрол	+	[115]
ткань яйцевода цыплят и кур	V	Эстрадиол Прогестерон Тестостерон	+	[150] [104] [108]
ткань яйцевода цыплят	V	Дексаметазон	+	[77]
Вителлогенин: печень шпорцевой лягушки	IV	Эстрадиол	+	[101, 24, 152, 167]
печень самца шпорцевой лягушки	V		-	[60, 61]
печень петухов (петушков)	II	Диэтилстильбэстрол	+	[71, 168, 37]
печень петушков	II	Диэтилстильбэстрол	+	[165]
культура печени самцов	V	Эстрадиол	+	[149]
Овомукоид: клетки яйцевода	V	Диэтилстильбэстрол Эстрадиол	+	[163] [86, 147]
Лизоцим: ткань яйцевода курицы (цыпленка)	V	Диэтилстильбэстрол	+	[148] [86, 147]
Казени: молочные железы мыши	V	Кортизол Пролактин	+	[27] [28]
молочные железы крыс	V	Прогестерон Пролактин	+	[83, 84]
культура интактной молочной железы мыши	V	Кортизол Инсулин Пролактин	+	[110]
культура эпителиальных клеток молочной железы крольчихи	V	Пролактин Кортизол	+	[159]
эксплантаты молочной железы мышей	V	Кортизол Инсулин Пролактин	+	[63, 112]
клетки экдометрия кроликов	V	Прогестерон Эстрадиол	+	[107, 139]
Преобладающая мРНК ВЕНТРАЛЬНОЙ ПРОСТАТЫ ткань вентральной простаты крысы	V	Тестостерон	+	[122, 123]

го материала, наличием такого сложного нуклеопротеидного комплекса, как хроматин, содержащий специфические регуляторные белки [4, 10, 11, 12, 20, 25, 79, 87, 116, 131, 161].

Использование принципа генетической индукции в обеспечении процессов жизнедеятельности у многоклеточных организмов не вызывает сомнений. В ряде работ показано, что многие гормоны животных осуществляют свое регуляторное действие, изменяя содержание и активность определенных ферментов в тканях-мишенях [21, 22, 23, 33, 39, 41, 67, 128, 137, 143, 154, 158].

Возрастание ферментативной активности может быть следствием как активации уже предсуществующих ферментов, так и синтеза ферментных белков de novo. Работы по изучению молекулярных механизмов действия гормонов дают нам примеры того и другого рода [9, 128].

В соответствии с рекомендацией Комиссии по ферментам Международного биохимического союза гормональной индукцией фермента нужно считать вызываемое гормоном увеличение синтеза ферментного белка (синтез фермента de novo) [7].

Критерии индуцибельности ферментов в эукариотических системах следующие:

1) повышение активности фермента в ткани-мишени под действием гормона-индуктора; 2) возрастание скорости синтеза индуцибельного белка под действием индуктора, тестируемое по включению радиоактивных предшественников (аминокислот) в иммуопреципитат, который образует исследуемый белок и специфические антитела; 3) увеличение под действием гормона-индуктора количества мРНК, кодирующей индуцибельный белок, что определяется по накопленному радиоактивному продукту (аминокислот) в специфических иммуопреципитатах при трансляции суммарной мРНК в бесклеточной системе синтеза белка и по гибридизации комплементарной ДНК (кДНК), синтезированной на исследуемой мРНК.

К настоящему времени установлено, что указанным критериям индуцибельности удовлетворяет целый ряд ферментов и других физиологически важных белков эукариотических тканей (табл. 1). Наиболее исследованными индукторами являются следующие гормоны: глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон, кортикостерон), минералокортикоиды (альдостерон), эстрогены (17 $\beta$ -эстрадиол, диэтилстильбэстрол), андрогены (тестостерон), гестагены (прогестерон), гормоны гипофиза, гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон). Данные анализа специфических мРНК, индуцируемых соответствующими гормонами, приведены в табл. 1. На рис. 1 представлена общая схема метаболизма РНК и белка у эукариот.

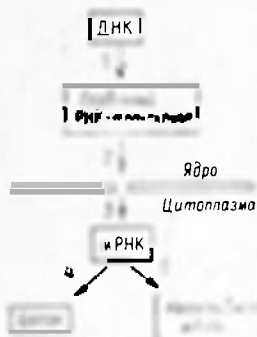


Рис. 1. Общая схема метаболизма РНК и белка у эукариот [20].

Контроль: 1 — транскрипция; 2 — процессинг; 3 — трансляция; 4 — трансляция в защитной мРНК

Отдельные районы генома транскрибируются РНК-полимеразой II в РНК-предшественник цитоплазматической мРНК (первичный РНК-транскрипт). А priori можно выделить следующие уровни модуляции синтеза белка в клетке гормонами (рис. 1): изменения в интенсивности транскрипции гена РНК-полимеразой; избирательное влияние на ядерный гидролитический процессинг или ядерную модификацию специфических пре-мРНК; селективный транспорт специфических мРНК в цитоплазму; возрастание или снижение нуклеазной активности в цитоплазме, которое может избирательно стабилизировать мРНК или усиливать ее деградацию; исключение отдельной мРНК путем комбинации с цитоплазматическим репрессором; изменения в трансляционной активности специфических мРНК; или, наконец, изменения времени полужизни самого белка в цитоплазме, которое может избирательно стабилизировать белок. Таким образом, контроль каждого из этих этапов может осуществляться, и в конечном итоге в уровне синтеза определенного белка.

В последние годы весьма успешно используются методы экстракции мРНК из тканей РНК из тканей животных, синтез кДНК с помощью обратной транскриптазы и меченых дезоксин-НТФ, методы гибридизации кДНК с мРНК.

После изучения кинетики гибридизации мРНК с кДНК, можно рассчитать в числе различных РНК-последовательностей в ткани и число ко-

ний каждого вида мРНК на клетку. В результате, сравнивая образцы мРНК, выделенной из тканей с различным гормональным статусом, удастся выявить индуцируемые гормонами специфические типы мРНК [60, 61, 77, 112, 124, 139, 148, 149, 153, 158].

### ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ — ИНДУКТОРЫ ПРОЦЕССОВ ТРАНСКРИПЦИИ И СИНТЕЗА ФЕРМЕНТОВ В КЛЕТКАХ-МИШЕНЯХ

Основным физиологическим эффектом II-оксикортикостероидов (глюкокортикоидов) в организме млекопитающих, в частности гидрокортизона (кортизола) у человека и собаки и кортикостерона у крысы и мыши, является усиление глюконеогенеза и активация катаболизма аминокислот, вовлекаемых в процесс глюконеогенеза. Молекулярным выражением этих процессов является вызываемое глюкокортикоидами увеличение активности соответствующих ферментов в клетках тканей-мишеней (рис. 2). Повышение активности ферментов катаболизма

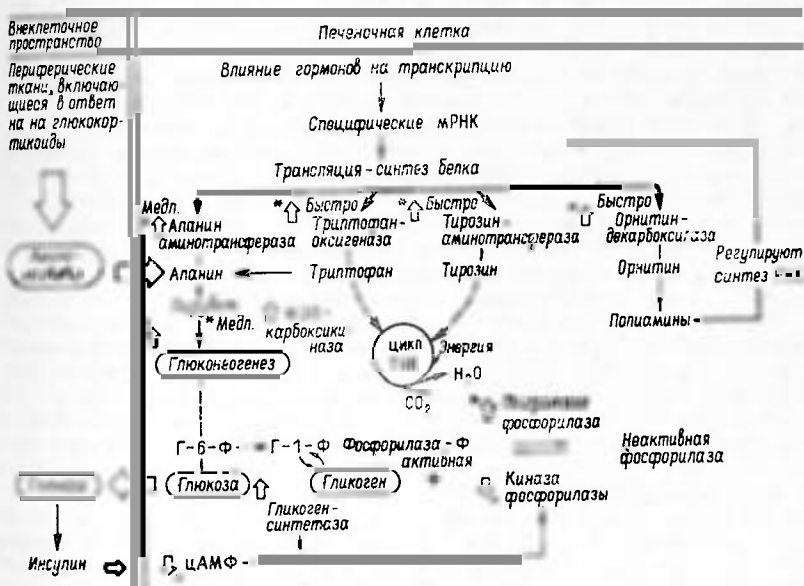


Рис. 2. Метаболические эффекты в клетках печени, индуцированных глюкокортикоидами [38].

Стрелками обозначены: \* ↑ — стимуляция глюкокортикоидами; ↓ — последующее повышение содержания инсулина.

аминокислот, индукция всех ферментов мочевинообразования [62, 140, 141, 142] приводят к выделению азота в виде мочевины и вовлечению углеводов остатков аминокислот в метаболизм углеводов [134, 151].

**Индукция триптофаноксигеназы.** Хорошо изученным индуцибельным ферментом печени крысы является триптофанпирролаза (триптофаноксигеназа — TO, КФ, 1.11.14), катализирующая превращение триптофана в кинуренин. Установлено, что инъекция гидрокортизона intactным животным приводит к быстрому (уже через 1 ч) возрастанию активности этого фермента, которая достигает максимума через

3—5 ч; через 8—10 ч активность фермента возвращается к исходному уровню [44, 58]. Установлено, что глюкокортикоиды — индукторы ТО — эффективны также *in vitro* в интактной печени и в клетках гепатомы, переведенных в культуру [95, 166, 169].

Используя специфические антитела к ТО печени, исследователи показали, что гормональная индукция активности ТО сопровождается соответствующим возрастанием в печени уровня иммунохимически детектируемого ферментного белка [57].

Выявлен следующий ряд событий, обеспечивающих глюкокортикоидную индукцию ТО в печени: а) гормон (глюкокортикоид) проникает в клетки печени; б) в цитоплазме (цитозоле) гормон связывается со специфическим цитоплазматическим белком, глюкокортикоидным рецептором; в) комплекс глюкокортикоид — рецептор трансформируется в цитозоле в активную форму (активируется); г) активированный гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и связывается с хроматином; д) в результате индукции транскрипции резко возрастает уровень специфической мРНК, кодирующей ТО; е) на конечном этапе резко возрастает скорость синтеза этого фермента, что выражается в увеличении количества ТО на гепатоцит.

Установлено, что на протяжении фазы собственно индукции синтеза фермента (1—5 ч) содержание мРНК для ТО в клетках печени пропорционально возрастает. Во время деиндукции, когда уровень фермента падает (6—8 ч), содержание мРНК-ТО также снижается.

**Индукция тирозинаминотрансферазы.** К группе ферментов печени, участвующих в катаболизме аминокислот и индуцируемых кортизолом, относится тирозинаминотрансфераза (ТАТ, 1-тирозин:2-оксоглутаратаминотрансфераза, КФ 2.6.1.5). Индукция синтеза ТАТ в печени крыс — один из наиболее детально изученных примеров гормональной индукции и является адекватной моделью для изучения реализации генетической информации у млекопитающих.

ТАТ катализирует процесс переаминирования между L-тирозином и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой с образованием глутаминовой и *n*-окси-фенилпировиноградной кислоты — первую и ключевую реакцию катаболизма L-тирозина [97]. Продукты этой реакции участвуют в углеводном и азотистом обмене и в синтезе пуринов [38, 56, 133].

Установлено, что однократное введение как интактным, так и адреналэктомизированным крысам кортизола приводит к резкому увеличению активности ТАТ в печени [105], при этом максимальное увеличение активности (в 5—7 раз) наблюдалось через 5 ч после введения гормона, а через 18—20 ч активность фермента снижалась до исходного уровня [95, 105, 106]. Возрастание активности ТАТ в печени крыс под влиянием кортизола обнаруживает линейную зависимость от дозы гормона в пределах от 0,5 до 5 мг/100 г веса тела животного; активность ТАТ в почке и сердце при этом не увеличивается [96, 106]. Гидрокортизон индуцирует синтез ферментного белка *de novo*. Убедительные доказательства этого положения были получены при радиоиммунологическом определении количества ТАТ в печени крыс после введения гидрокортизона [92, 93, 94]. В этих экспериментах установлено, что повышение ферментативной активности при индукции обусловлено возрастанием скорости синтеза ТАТ [93, 94]. Аналогичные данные получены при иммунохимическом определении количества ТАТ в культуре клеток гепатомы, инкубированной с глюкокортикоидом дексаметазоном [74]. Возрастание активности ТАТ в печени, вызванное гидрокортизоном, тормозится при введении одновременно с гормоном ингибитора синтеза РНК актиномицина и, следовательно, опосредуется ДНК-зависимым синтезом РНК [49, 64, 65, 75].

При перфузии изолированной печени крыс установлено, что гидро-

кортизон, так же как и *in vivo*, вызывает увеличение активности ТАТ в клетках печени [29, 72, 76, 117]. Индуцированное гидрокортизоном повышение активности ТАТ блокируется ингибитором транскрипции актиномицином D [29, 76] и ингибиторами трансляции — пуромицином и циклогексимидом [29, 72]. Сходство закономерностей индукции ТАТ под действием гидрокортизона *in vivo* и при действии гормона на изолированную печень указывает на то, что она является результатом прямого взаимодействия гормона с органом-мишенью. Это положение подтверждается работами по исследованию индукции ТАТ в культуре клеток [69, 103, 129, 160].

**Индукция синтеза мРНК, кодирующих тирозинаминотрансферазу и триптофаноксигеназу.** В 1968 г. Ланг и др. [102] показали, что под действием гидрокортизона в печени крыс усиливается синтез мРНК, программирующей ТАТ. Синтез этой мРНК начинается уже через 30 мин после введения гормона. Выделенная из печени фракция такой мРНК программировала синтез ТАТ в бесклеточной системе. Эта фракция сохраняла свою матричную активность после обработки трипсином и повторной экстракции фенолом, что служило доказательством отсутствия в ней примеси ТАТ. Введение в инкубационную смесь пуромицина и исключение из смеси хотя бы одной из аминокислот резко тормозило образование ТАТ под влиянием исследуемой фракции РНК. Синтез ТАТ *in vitro* не происходил при замене микросом печени рибосомами из *E. coli*; обработка фракции мРНК рибонуклеазой резко снижала матричную активность препарата, тогда как дезоксирибонуклеаза не оказывала такого влияния. Полученные факты позволили авторам заключить, что введение крысам гидрокортизона стимулирует в печени накопление информационной РНК, программирующей тирозинаминотрансферазу [102]. Позднее исследовали [132] влияние гидрокортизона на уровень полисомных мРНК в печени крыс, кодирующих ТАТ и ТО, и сравнили изменение концентрации мРНК в ткани с кинетикой индукции ферментов. Были выполнены две серии экспериментов, одна с малыми дозами (2 мг/100 г веса тела) и другая с высокими дозами (20 мг/100 г веса тела) гидрокортизона. Крыс предварительно адреналэктомировали для устранения эффектов эндогенных глюкокортикоидов и других адреналовых факторов. Затем выделяли мРНК из цитоплазматических компонентов, преципитируемых  $MgCl_2$ , и исследовали количество специфических транслируемых мРНК ТАТ и ТО. Показано [132], что введение гидрокортизона вызывает резкое возрастание количества транслируемых мРНК, ТАТ и ТО. Максимальные уровни мРНК наблюдаются через 4 и 6 ч в случае малых и высоких доз гормона соответственно. Возвращение уровня мРНК к контрольным величинам наблюдается раньше (через 8 ч) после введения малых доз гидрокортизона, чем после введения высоких доз, — в последнем случае уровень мРНК возвращается к контрольным величинам через 14 ч.

Изменение содержания мРНК для ТАТ подобно таковому для мРНК ТО и параллельно кривой изменения активности фермента с отставанием по фазе в 2 ч. Максимальные уровни мРНК для ТАТ и ТО после введения высоких доз гидрокортизона были в 3—4 раза выше, чем после введения малых доз гормона.

Эти данные о действии малых доз гидрокортизона на содержание мРНК—ТАТ совпадают с более ранними наблюдениями [146, 147], согласно которым кривые изменения ферментативной активности параллельны кривым динамики количества мРНК (и пик ферментативной активности отстает на 2 ч от пика активности мРНК). Уровни мРНК хорошо коррелируют с уровнями ферментативной активности,

составляя соответственно в 3—4 раза большие величины при введении высоких доз гормона, чем при введении низких доз [146].

Аналогичные результаты получены при трансляции поли-А<sup>+</sup>-мРНК, выделенной из печени индуцированных гидрокортизоном крыс, в бесклеточной системе из ретикулоцитов кролика [51, 52]. Показано, что семикратное возрастание содержания мРНК для ТАТ наблюдается через 5 ч после введения гидрокортизона, а через 8 ч содержание мРНК возвращается к нормальному уровню. Максимальное возрастание ферментативной активности примерно совпадает с максимумом синтеза мРНК—ТАТ (рис. 3) [52]. Сходные результаты были получены [95, 96] при трансляции суммарной полисомной мРНК, выделенной из печени индуцированных крыс, в очищенных *Xenopus laevis* [113, 114].

Рис. 3. Кинетика индукции ТАТ и мРНК—ТАТ гидрокортизоном (а) и дибутилтиоло-АМФ (б).

а — активность мРНК ТАТ (—) и ТАТ (---) в клетках печени крысы (взвешено) и ТАТ (—) в клетках специфической активности). Указанные величины представляют стандартно описанное определение, использующее три отдельных измерения.

Прослеживается прямая связь между концентрацией кортикостероидов в крови и уровнем индукции тирозинамиотрансферазы в печени крыс [119]. При этом наблюдается также прямая зависимость между интенсивностью насыщения глюкортикоидного рецептора стероидами, уровнем транслокации гормон-рецепторного комплекса в клеточное ядро и связывания его с хроматином и интенсивностью синтеза специфической мРНК и ферментного белка ТАТ в клетках печени [98, 119].

Таким образом, косвенные данные свидетельствуют, что накопление мРНК—ТАТ и мРНК—ТО после гормональной стимуляции есть результат возрастания скорости синтеза мРНК. Подобное возрастание уровней транскрибируемых мРНК наблюдается в различных тканях после введения разных стероидных гормонов, свидетельствуя о едином механизме их действия [31, 33, 40, 50, 81, 107, 112, 123, 138, 149, 153, 158, 168].

**Влияние гидрокортизона на аппарат трансляции.** Известно, что при индукции гидрокортизоном в печени крыс усиливается синтез рРНК и Д—РНК (ДНК-подобной РНК, относящейся к типу про-мРНК). Гидрокортизон стимулирует также синтез РНК в изолированных ядрах печени крыс при инкубации *in vitro* [13, 30]. В то же время влияние стероидных гормонов на процессы накопления матричных РНК в полирибосомах, изменения их синтеза, распада функциональной активности при гормональной индукции изучены сравнительно слабо.

Нами было исследовано влияние гидрокортизона на содержание вновь синтезированной поли-А<sup>+</sup>-мРНК в полирибосомах печени крыс и ее трансляционную активность в разные сроки после введения гормона. Изучали также влияние гидрокортизона на распределение полирибосом печени по размерам в динамике индукции.

Через 3—5 ч после введения гидрокортизона возрастает удельная радиоактивность полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК; через 12—16 ч этот показатель снижается до исходного уровня (рис. 4). Введение гидрокортизона существенно не влияет на удельную радиоактивность пула уридиновых нуклеотидов (предшественников синтеза РНК). Обнару-



жено накопление меченой поли-А<sup>+</sup>-мРНК в полирибосомах печени через 3—5 ч после введения гормона животным.

При индукции изменяется функциональная активность самой мРНК: удельная трансляционная активность полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК печени существенно (в 2—2,5 раза) повышается через 2—4 ч после введения гидрокортизона и снижается к 12 ч после инъекции.

Под влиянием гидрокортизона изменяется распределение полирибосом печени по размерам. Относительное содержание тяжелых полирибосом (350—412 S, 12—16 моносом) достигает максимума через 4—8 ч индукции, а спустя 16 ч их содержание становится таким же, как в печени интактных крыс (рис. 5). Относительное содержание легких полирибосом

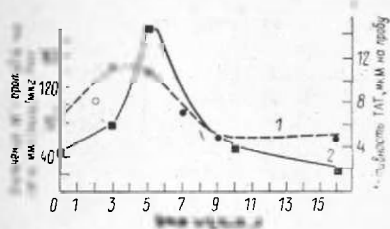


Рис. 4. Характер изменения удельной радиоактивности поли-А<sup>+</sup>-мРНК (1) и активности ТАТ (2) под действием гидрокортизона.

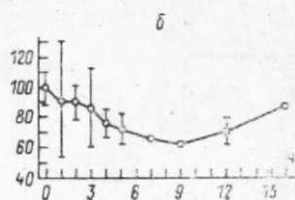
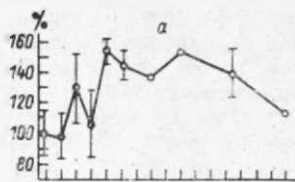


Рис. 5. Изменение относительного содержания тяжелых (а, 350—412S) и легких (б, 80—150S) полирибосом в печени крыс после введения животным гидрокортизона.

(80—150 S, 1—3 моносомы) в печени крыс снижается через 5—9 ч после введения гидрокортизона, а затем восстанавливается.

В последующем было показано, что при трансляции полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК печени в бесклеточной системе из зародышевой печени синтезируется белок, специфически осаждаемый антителами к аноклому изоферменту ТАТ. При трансляции *in vitro* полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК из печени крыс, индуцированной гидрокортизоном, наблюдается [16] усиленный приблизительно в 2 раза по сравнению с таковым у интактных животных синтез индуцируемого фермента ТАТ:

Тип поли-А-содержащей РНК из полирибосом печени крыс:	Общий белок, имп. мин:	Белок в иммунопреципitate, имп. мин:
Эндогенный синтез (без мРНК печени)	18 773	236
РНК из печени интактных крыс	134 316	536
РНК из печени крыс, индуцированных гидрокортизоном	142 776	1981

При неизменной скорости деградации мРНК в процессе индукции гидрокортизоном наблюдаемое возрастание синтеза индуцибельного фермента в бесклеточной системе должно быть следствием усиленного синтеза и накопления в полирибосомах соответствующей специфической мРНК.

В усиленный синтез белка-антигена может вносить определенный вклад и вызываемое гидрокортизоном возрастание трансляционной активности мРНК.

**Анализ синтеза мРНК путем гибридизации со специфической кДНК—ТАТ.** По результатам бесклеточного синтеза, а также по данным иммунохимического фракционирования полирибосом печени антителами к индуцируемому изоферменту ТАТ содержание специфической мРНК для ТАТ в печени индуцированных гидрокортизоном крыс составляет 0,5—1,0%. Развитие методов иммунохимического фракционирования полирибосом позволило разработать способ выделения специфической мРНК, кодирующей ТАТ [1, 2, 17].

Выделение состоит из 2 этапов: 1) получение фракции специфических полирибосом печени путем афинной хроматографии на колонках с иммуносорбентом; 2) выделение поли-А<sup>+</sup>-мРНК из фракции специфических полирибосом на колонке с поли-У-Сефарозой 4В (рис. 6 и 7).

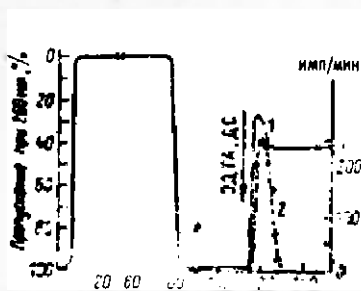


Рис. 6. Хроматография полирибосом, выделенных из печени крыс, на иммуносорбенте (анти-ТАТ-Сефарозе 4В).

1 — профиль оптической плотности при 260 нм, 2 — профиль радиоактивности.

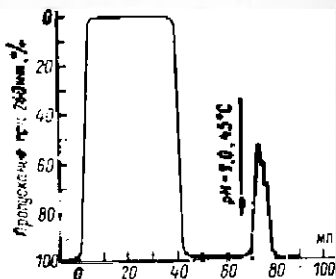


Рис. 7. Афинная хроматография специфической фракции полирибосом печени на колонке с поли(У)-Сефарозон.

Выход специфической мРНК-ТАТ в наших экспериментах составил 0,1—0,2 ед. А<sub>260</sub> на 1000 ед. полирибосом (табл. 2); молекулярная масса выделенной РНК — 5—6 · 10<sup>5</sup>, что соответствует молекулярной массе кодируемого пептида 50 000—60 000. Специфическая мРНК-ТАТ обладала матричной активностью в бесклеточной белоксинтезирующей системе и программировала белок, осаждаемый антителами к ТАТ и имеющий молекулярную массу до 40 000.

Таблица 2. Выделение из печени крыс специфической мРНК, программирующей синтез тирозинаминотрансферазы\*

№ эксперимента	Бол-во крыс, шт.	Вес печени, г	Кол-во полирибосом, ед. 260	Кол-во специфической мРНК, ед. 260	260:280 м. П.К.	Выход мРНК, ед. мРНК/1000 ед. ПРС
1	12	69	4040	0,85	3,7	0,21
2	12	69	4510	0,55	2,09	0,12
3	12	71	2790	0,25	2,19	0,089

\* Крысам за 4 ч до забоя вводили гидрокортизон-ацетат в дозе 5 мг/100 г веса. Во всех экспериментах использовали одну и ту же колонку с анти-ТАТ-Сефарозой; программировали 0,1 М глицин-HCl рН 2,5; 1 ед. полирибосом (ПРС) соответствует 1 мкг при 260 нм [17].

Метод представляется перспективным для выделения минорных мРНК из эукариотических клеток, получения кДНК и последующего изучения структурной организации генома.

В специальных экспериментах были подобраны условия, обеспечивающие синтез высокополимерных кДНК на различных мРНК эукариот [6]. Для препаратов мРНК-ТАТ эти условия были дополнительно оптимизированы [3].

В результате удалось повысить длину синтезируемых продуктов в реакции обратной транскрипции до 8—9 S, т. е. до 600—650 нуклеотидов, а в отдельных экспериментах была получена кДНК—ТАТ с коэффициентом седиментации 12—13 S (рис. 8). Такие препараты кДНК пригодны для проведения молекулярной гибридизации с поли-А<sup>+</sup>-мРНК, выделенной из полирибосом печени крыс [169]. Для определения изменения концентрации специфической мРНК-ТАТ в полирибосомах печени крыс при индукции гидрокортизоном использовали метод молекулярной гибридизации кДНК с поли-А<sup>+</sup>-мРНК [3].

Анализ полученных кривых гибридизации показал, что через 4 ч после введения гормона в полирибосомах печени крыс содержание специфической мРНК-ТАТ увеличивается в 3—4 раза, а через 16 ч после индукции оно возвращается к норме. Как отмечалось выше [132], по анализу радиоактивности специфических преципитатов были получены сходные результаты — количество транскрибируемой мРНК-ТАТ и мРНК триптофаноксигеназы в печени увеличивалось после введения адренал-эктомированным крысам гидрокортизона [132]. Аналогичные результаты получены нами [16] при трансляции суммарной полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК печени в бесклеточной белоксинтезирующей системе из зародышей пшеницы (см. табл. 2), а также при трансляции таких мРНК в ооцитах *Xenopus laevis* [113] и в бесклеточной системе из ретикулоцитов кролика [52].

По данным гибридизации суммарных мРНК со специфической кДНК-ТАТ значительное возрастание содержания мРНК-ТАТ наблюдается в период собственно индукции (1—4 ч), а снижение — в постиндукционный период (16 ч). Учитывая, что увеличение содержания специфической мРНК-ТАТ при индукции гидрокортизоном происходит на фоне возрастания удельной радиоактивности полисомной поли-А<sup>+</sup>-мРНК [16, 17], можно сделать заключение о том, что в индукционный период усиливается синтез специфической мРНК и накопление ее в полирибосомах. В постиндукционный период синтез мРНК-ТАТ тормозится, и происходит ее быстрый распад. Таким образом, усиление синтеза специфической мРНК-ТАТ в индукционный период регулируется на транскрипционном уровне.

Ранее было показано, что активность ТАТ в печени через 4 ч после индукции гидрокортизоном возрастает в 8—10 раз, что происходит за счет синтеза белка *de novo* [93, 94]. Несоответствие увеличения синтеза фермента с возрастанием количества мРНК-ТАТ в цитоплазме, по-видимому, можно объяснить усилением общей трансляционной активности полисомного аппарата и возрастанием удельной трансляционной активности самой мРНК [16, 17]. Возрастание синтеза специфической мРНК-ТАТ в первые часы индукции гидрокортизоном свидетельствует о том, что транскрипционный уровень, основанный на



Рис. 8. Анализ размеров кДНК, синтезированной по мРНК-ТАТ, в щелочном градиенте плотности сахарозы (5-20%-ный градиент, ротор SW 50.1, 5°C, 45000 об/мин, 10 ч).

активации специфических фракций хроматина, является основным в осуществлении гормональной регуляции.

Как указывалось выше, при индукции гидрокортизоном увеличивается также матричная активность поли-А<sup>+</sup>-мРНК, выделяемой из полирибосом печени. Это может быть связано с особыми структурными свойствами индуцируемых мРНК, например изменением степени полиаденилирования, изменением размеров молекулы вследствие задержки деградации мРНК, изменением вторичной структуры (конформации) РНК и т. п. Вероятно, под действием гидрокортизона синтезируются молекулы поли-А<sup>+</sup>-мРНК, обладающие повышенной способностью к инициации белкового синтеза [85, 99]. Можно думать, что увеличение доли тяжелых полирибосом при индукции гидрокортизоном обусловлено возрастанием скорости инициации белкового синтеза на индуцированных мРНК.

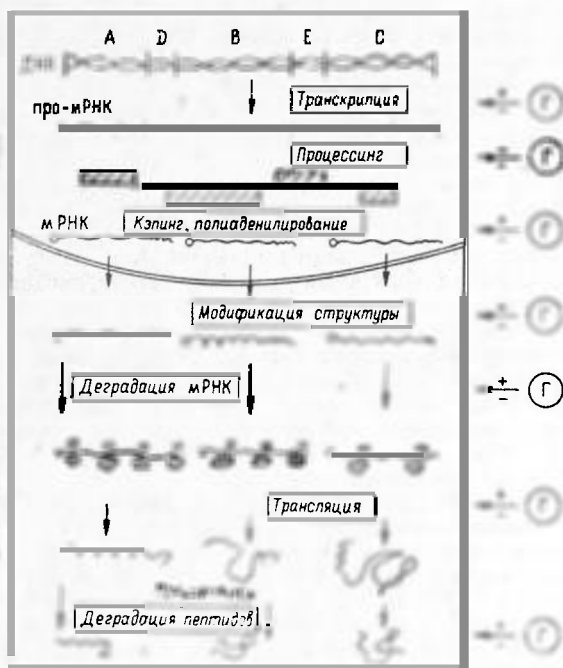


Рис. 9. Влияние стероидных гормонов на процессы транскрипции и трансляции в клетках-мишенях.

Г — стероидный гормон; А, В, С — структурные гены — экзоны; D, E — интроны; (+) — усиление процесса; (-) — торможение процесса.

При глюкокортикоидной индукции усиливается активность белкового аппарата клеток-мишеней в целом, что отражается в повышении активности отдельных его компонентов. Таким образом осуществляется быстрая реализация физиологического эффекта гормонов (рис. 9).

## СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОВ

Для выяснения тонких механизмов гормональной регуляции синтеза мРНК в клетках эукариот, кодирующих индуцибельные ферменты, необходимо изучить структурно-функциональную организацию соответствующих генов, особенно их регуляторных участков, включающих акцепторные локусы для узнавания стероид-рецепторных комплексов. В последние годы интенсивно развиваются исследования как экзон-интронной организации генов, кодирующих индуцируемые гормонами белки, так и первичной структуры акцепторных локусов, опознаваемых в хроматине клеток-мишеней комплексами стероидный гормон — активированный белок-рецептор [48, 70, 73, 111, 126, 145, 157].

В результате изучения структурно-функциональной организации генов овальбумина [34], триптофаноксигеназы [145], вируса опухоли желез мышей — ММТ [42, 53] и других генов, анализа структуры акцепторов для гормон-рецепторных комплексов, локализованных в составе соответствующих генов, проведена предварительная «инвентаризация» первичных структур акцепторных участков ДНК для ряда стероидных гормонов, постулировано существование универсальных первичных структур в составе акцепторов гормонов («consensus») [47, 48, 68, 111, 125, 157].

В качестве примера индуцибельного гена следует рассмотреть организацию гена триптофаноксигеназы (ТО) печени крыс. Ген ТО размером около 19 тыс. п. н. (килобаз — kb) включает 12 экзонов, прерываемых 11 интронами (рис. 10) [145]. Структурный ген ТО коди-

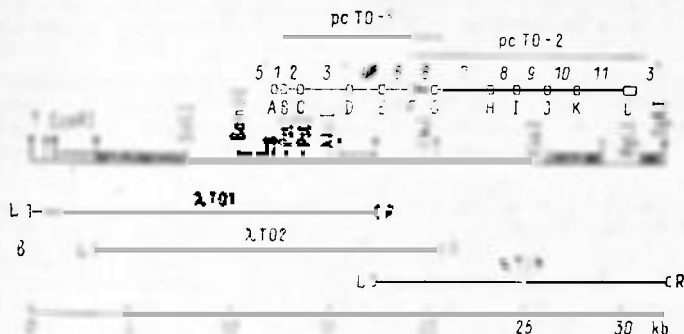


Рис. 10. Организация гена, кодирующего ТО печени крыс.

а — локализация экзонов (А—Л) и интронов (I—II), выявленных при гетеродуплексном анализе; б — расположение сайтов рестрикции; г — шкала в kb [145].

рует мРНК-ТО, состоящую из 1900 нуклеотидов (за исключением поли-А-сегмента). Общая длина 12 экзонов гена ТО —  $1875 \pm 98$  нуклеотидов, соответствует определяемой величине мРНК-ТО. Ген ТО представлен в геноме единственной копией.

Эксперименты с  $S_1$ -нуклеазой выявили два отдельных сайта инициации транскрипции в 5'-концевом регуляторном районе гена ТО. Была определена первичная структура участка ДНК гена ТО размером 766 нуклеотидов, начиная с 5'-конца. В этой последовательности нуклеотидов большой сайт инициации транскрипции находится в положении +1, и минорный сайт — 180 нуклеотидов, отступая от первого. Между нуклеотидами (—23) и (—29) большого сайта инициации транскрипции локализована нуклеотидная последовательность САТАААА, представляющая вариант последовательности ТАТАААА

(consensus), характерной для промоторного сайта РНК-полимеразы II эукариот [35]. Между нуклеотидами (—72) и (—80) имеется «СААТ-бокс», соответствующий боксу, присутствующему в большинстве эукариотических генов [32]. В позициях от (—203) до (—209) локализован промоторный ТАТА-бокс. Оба промотора (САТА-промотор и ТАТА-промотор) эффективно функционируют в системе транскрипции *in vitro*. Транскрипция инициируется с кодона АТС, находящегося в +93 положении нуклеотидной цепи.

С помощью компьютерного анализа авторы сравнили 766 нуклеотидов гена ТО с первыми 220 нуклеотидами от старта инициации транскрипции в большом терминальном повторе (LTR—long terminal repeat) вируса опухолей молочных желез мышей (MMTV—mouse mammary tumor virus) [53].

Известно, что для индукции экспрессии гена MMTVLTR синтетическим глюкокортикоидом дексаметазоном необходима специфическая нуклеотидная последовательность ДНК (акцептор), связывающая гормон-рецепторный комплекс (CRP—glucocorticoid receptor protein). После транскрипции эта последовательность локализована в первых 200 нуклеотидах, начиная от кэпа (шапочки) мРНК [46, 73]. Шмид и др. [145] нашли в положении от (—101) до (—110) гена ТО последовательность 5-ТСАСТТСТСА-3, имеющую 7 или 8 (из 10) нуклеотидов, сходных с подобной последовательностью, присутствующей в позиции (—102—111) гена MMTVLTR:

ТСАСТТСТСА [53]; ТААСТТСТСА; ТСАСТТСТСА ТО [145]  
ТСАСТТСТТА.

Вероятно, эти последовательности служат контрольными сигналами в составе акцепторов СРР при глюкокортикоидной индукции этих генов.

Аналогичную гену ТО структуру имеет ген тирозинаминотрансферазы печени крыс [155]. На первом этапе работы Шерер и соотр. осуществили клонирование в плазмидном векторе (рВR 322) комплементарной ДНК, соответствующей зрелой мРНК тирозинаминотрансферазы.

Клонированная кДНК-ТАТ в последующем использовалась для отбора геномных фрагментов ДНК из библиотеки генов крысы.

Структурный ген ТАТ был изолирован в составе рестриционных фрагментов ДНК крысы, клонированных в  $\lambda$ -векторе. Согласно данным гетеродуплексного анализа мРНК-ТАТ, имеющая в длину 2,4 кв. кодируется геном, насчитывающим 11 кв и содержащим 11 интронов [155].

Была проанализирована 5'-концевая нуклеотидная последовательность гена ТАТ. В ее составе обнаружена характерная структура (5'-Т-С-Т-Т-С-Т-3'), присутствующая в составе большого концевого повтора (LTR) MMTV и участвующая в специфическом взаимодействии с глюкокортикоидным рецептором. В результате выяснения множественности регулирующих воздействий гормонов на транскрипцию определенного индуцибельного гена сложилось представление о мультигормональной генетической индукции [19, 58].

В рамках этих представлений уместно допустить существование ~~множественных~~ акцепторных локусов для различных гормон-рецепторных комплексов в составе определенного индуцибельного гена; это обеспечило бы возможность реализации множественных гормональных сигналов на генетическом уровне. Наличие же одинаковых акцепторных участков в составе различных генов могло бы обеспечить способность одного генетического индуктора включать (или репрессировать) различные единицы транскрипции.

## Summary

A survey of world literature on hormonal regulation of mRNA synthesis in animals is given. Special attention is paid to modern methods of mRNA identification (reverse transcription, hybridization *in vitro*). The molecular correspondence of acceptors (7–10 nucleotids in DNAs) to glucocorticoid receptor has been shown. It is suggested that such acceptors are multiple and correspond to different specialized hormonal signals.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер В. В., Мечитов В. Н., Шапот В. С. Характеристика мРНК для тирозинаминотрансферазы. — Докл. АН СССР, 1977, т. 233, с. 719–721.
2. Адлер В. В., Мечитов В. Н. Получение мРНК для тирозинаминотрансферазы с использованием иммуносорбции полирибосом на Сефарозе 4Б. — Молек. биология, 1978, т. 12, с. 260–266.
3. Блинова Н. Н., Фролов И. В., Беклемшев А. Б., Мертвцов Н. П. Изменение содержания кодирующей тирозинаминотрансферазу матричной РНК в печени крыс при индукции гидрокортизоном. — Биохимия, 1984, т. 49, № 3, с. 470–478.
4. Боннер Д. Молекулярная биология развития. М., 1967, с. 45.
5. Боннер Д., Хуанг Р. Гистоны как специфические репрессоры синтеза РНК в хромосомах. — В кн.: Гистоны и перенос генетической информации. М., 1968, с. 25–58.
6. Головин С. Я., Беклемшев А. Б., Мертвцов Н. П. и др. Выделение и идентификация матричной РНК, кодирующей полипептид — предшественник β-липотропного и кортикотропного гормонов. Синтез комплементарной ДНК. — Докл. АН СССР, 1981, т. 261, с. 1009–1012.
7. Диксон М., Узбб Э. Кинетика действия ферментов. — В кн.: Ферменты. М., 1966, с. 54–147.
8. Жакоб Ф., Моно Ж. Биологические и генетические механизмы в бактериальной клетке. — В кн.: Молекулярная биология. Проблемы и перспективы. М., 1964, с. 14–39.
9. Ильин В. С. Механизм действия инсулина. — Вестн. АМН СССР, 1969, т. 8, с. 3–15.
10. Караванов А. А. Транскрипционно-активные участки хроматина. — Онтогенез, 1983, т. 14, № 4, с. 339–359.
11. Киселев Л. Л. Структура генома эукариот. — Журн. всесоюз. хим. о-ва, 1984, т. 29, № 2, с. 161–167.
12. Крамеров Д. А. Организация генома и единиц транскрипции у высших организмов. Итоги науки и техники, Биол. химия, ВИНТИ, 1982, т. 16, с. 4–56.
13. Мертвцов Н. П. Исследование некоторых закономерностей гормональной индукции при длительном введении гидрокортизона и инсулина. Автореф. канд. дис. Новосибирск, 1971. 21 с.
14. Мертвцов Н. П. Гормональная индукция ферментов: Автореф. докт. дис. М., 1979. 24 с.
15. Мертвцов Н. П., Чесноков В. Н., Блинова Н. Н. и др. Влияние гидрокортизона на свойства полирибосом печени крыс, метаболизм и матричную активность полисомной поли-А-содержащей РНК. — Биохимия, 1978, т. 43, № 5, с. 919–927.
16. Мертвцов Н. П., Ильдуганова Н. Н., Чесноков В. Н., Блинова Н. Н. Влияние кортизола на содержание мРНК, кодирующей индуцибельный изофермент тирозинаминотрансферазы в печени крыс. — Биохимия, 1978а, т. 43, № 6, с. 959–964.
17. Мертвцов Н. П., Чесноков В. Н., Блинова Н. Н. и др. Выделение из полирибосом печени крыс матричной РНК, кодирующей индуцируемый гидрокортизоном изофермент тирозинаминотрансферазы. — Молек. биология, 1978б, т. 12, № 4, с. 806–811.
18. Мертвцов Н. П., Блинова Н. Н., Головин С. Я. и др. Влияние кортизола на процессы транскрипции и трансляции в клетках печени крыс. — В кн.: Тезисы докладов IV съезда ВОГиС им. Н. И. Вавилова, ч. 1. Кишинев, 1981, с. 162–163.
19. Покровский Б. В. Мультииндукторный (мультигормональный) контроль экспрессии генов у эукариотов. — Успехи совр. биол., 1983, т. 95, № 2, с. 194–208.
20. Преображенская О. В., Карпов В. Д., Мирзабеков А. Д. Структура хроматина. Журн. Всесоюз. хим. о-ва, 1984, т. 29, № 2, с. 171–175.
21. Протасова Т. Н. Гормональная регуляция активности ферментов. М., 1975.
22. Юдаев Н. А., Протасова Т. Н. Механизм действия гормонов у животных. — Успехи биол. хим., 1971, т. 72, № 1, с. 118–142.
23. Юдаев Н. А., Покровский Б. В., Протасова Т. Н. Механизм действия гормонов. — В кн.: Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976, с. 326–374.
24. Ab G., Roskam W. G., Dijkstra M., Mulder J., Willems M., Arie V. D., Gruber M. Estradiol induced synthesis of vitellogenin. III. The isolation and characterization of vitellogenin messenger RNA from avian liver. — Biochim. Biophys. Acta, 1976, vol. 454, p. 67–78.

25. Ahmed K., Wilson M. J. Chromatin controls in the prostate. — In: Cell nucleus, vol. 6. Chromatin. Part C. New York, 1978, p. 409—459.
26. Alberts B., Bray D., Lewis J. e. a. Molecular biology of the cell. New York and London, 1983, p. 34.
27. Banerjee M. R., Terry P. M., Sakai S., Lin F. K. Regulation of messenger RNA and specific milk protein in mammary gland. — J. Toxicol. and Environ. Health 1977, vol. 3, N 1—2, p. 281—308.
28. Banerjee M. R., Terru P. M., Sakai S., Lin F. K., Ganguli R. Hormonal regulation of casein messenger RNA (mRNA), "In vitro", 1978, vol. 14, N 1, p. 128—139.
29. Barnabei O., Sereny F. Cortisol-induced increase of tyrosine- $\alpha$ -Ketoglutarate transaminase in the isolated perfused rat liver and its relation to ribonucleic acid synthesis. — Biochim. Biophys. Acta, vol. 91, N 2, p. 239—247.
30. Beato M., Homoki J., Lukacs I., Sekeris C. E. On the mechanism of hormone action. X. Increased template activity for RNA synthesis of rat liver nuclei incubated with cortisol in vitro. — Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 1968, vol. 349, N 9, p. 1099—1104.
31. Beato M., Nieto A. Translation of the mRNA for rabbit uteroglobin in cell-free system. — Europ. J. Biochem., 1976, vol. 64, p. 15—25.
32. Benoist C., O'Hare K., Breathnach R. and Chambon P. The ovalbumin gene sequence in putative control. — Nucl. Acids Res., 1980, vol. 8, p. 127—142.
33. Birnberg N. C., Lissitzky J.-C., Hinman M., Herbert E. Glucocorticoids regulate proopiomegalocortin gene expression in vivo at the levels of transcription and secretion. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci., 1983, vol. 80, p. 6982—6986.
34. Breathnach R., Benoist C., O'Hare K., Gannon F. and Chambon P. Ovalbumin gene: evidence for a leader sequence in mRNA and DNA sequences at the exon-intron boundaries. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978, vol. 75, p. 4853—4857.
35. Breathnach R., Chambon P. Organization and expression of eucaryotic split genes coding for proteins. — Ann. Rev. Biochem., 1981, vol. 50, p. 349—383.
36. Brown P. C., Papaconstantinou J. Coordinated modulation of albumin synthesis and mRNA levels in cultured hepatoma cells by hydrocortisone and cyclic analogs. — J. Biol. Chem., 1979, vol. 254, N 19, p. 9379—9384.
37. Burns A. T. H., Deeley R. G., Gordon J. I., Udell D. S., Mullinix K. P., Goldberger R. F. Primary induction of vitellogenin mRNA in the rooster by 17 $\beta$ -estradiol. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978, vol. 75, N 4, p. 1815—1819.
38. Cake M. H., Litwack G. The glucocorticoid receptor. — In: Biochemical actions of hormones / Ed. by G. Litwack. New York; London; San Francisco, 1975, vol. III, p. 317—387.
39. Campbell P. N., Craig R. K. Hormonal regulation of specific gene expression. — FEBS Letters, 1979, vol. 99, N 2, p. 223—237.
40. Cato A. C. B. How do steroid hormones to induce the transcription of specific genes? — Biosci. Repts., 1983, vol. 3, N 2, p. 101—111.
41. Chan L., O'Malley B. W. Steroid hormone action: recent advances. — Ann. Intern. Med., 1978, vol. 89, N 5, pt 1, p. 694—701.
42. Chantler V. L., Maler B. A., Yamamoto K. DNA sequences bound specifically by glucocorticoid receptor in vitro render A heterologous promoter hormone responsive in vivo. — Cell, 1983, vol. 33, p. 489—499.
43. Ciappetta U., Haggerty D. F., Lynch M., Popjak G. Translation of phenylalanine hydroxylase mRNA in vitro: evidence for pretranslational control by glucocorticoids. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci., 1981, vol. 78, N 4, p. 2105—2109.
44. Civen M., Knox W. E. The independence of hydrocortisone and tryptophan induction of tryptophan pyrrolase. — J. Biol. Chem., 1959, vol. 234, N 7, p. 1787—1790.
45. Colbert D. A., Knoll B. J., Woo S. L. C., Mae M. L., Tsui M., O'Malley B. W. Distal enhancer: consistency of the ovalbumin gene and its pseudogenes in the DNA. — J. Biol. Chem., 1980, vol. 19, N 24, p. 5586—5592.
46. Cohen S. N., O'Malley B. W., Cohen S. N. Characterization of the structural gene and putative 5'-regulatory sequences for human proopiomegalocortin. — Nature, 1982, vol. 297, N 5881, p. 335—340.
47. Curren T. G., Schrader W. T., O'Malley B. W. Selective binding of chicken proopiomegalocortin A subunit to a DNA fragment containing ovalbumin gene sequences. — Biochim. Biophys. Res. Comm., 1982, vol. 105, N 1, p. 96—104.
48. Curren T. G., Schrader W. T., O'Malley B. W. DNA sequence preference of the proopiomegalocortin receptor. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, vol. 80, p. 16—20.
49. Curren T. G., Gwangard O., Knox W. E. The induction of tyrosine aminotransferase by glucocorticoids and hydrocortisone. — J. Biol. Chem., 1967, vol. 242, N 11, p. 2688—2692.
50. D'Agostino A., Roy J., White R., Parker M. G. Androgenic regulation of messenger RNA in rat pyridoximase. — Biochem. J., 1980, vol. 190, N 3, p. 505—512.
51. Diesterhaft M., Noguchi T., Hargrove J., Thornton Ch., Granner D. Translation of tyrosine aminotransferase mRNA in modified reticulocyte system. — Biochem. Biophys. Res. Comm., 1977, vol. 4, p. 1015—1022.



52. Diesterhaft M., Noguchi T., Granner D. Regulation of rat liver tyrosine aminotransferase mRNA by hydrocortisone and by N<sup>6</sup>,O<sup>2</sup>-dibutyryladenosine-3',5'-phosphate — *Eur. J. Biochem.*, 1980, vol. 108, p. 357—365.
53. Donehower L. A., Huang A. L., Hager G. L. Regulatory and coding potential of the mouse mammary tumor virus long terminal redundancy. — *J. Virology*, 1981, vol. 37, N 1, p. 226—238.
54. Ernest M. J., Feigelson P. Increase of hepatic tyrosine aminotransferase mRNA coding enzyme induction by N<sup>6</sup>,O<sup>2</sup>-diputryl cyclic AMP. — *J. Biol. Chem.*, 1978, vol. 253, N 2, p. 319—322.
55. Fallon H. J., Byrne W. L. Depression of enzyme activity by cortisone: an effect on serine metabolism. — *Endocrinology*, 1967, vol. 80, N 5, p. 847—850.
56. Feigelson P., Feigelson M. Studies on the mechanism of regulation by cortisone of metabolism of liver purine and ribonucleic acid. — *J. Biol. Chem.*, 1963, vol. 3, p. 1073—1077.
57. Feigelson P., Greengard O. Immunological evidence for increased titers of liver tryptophan pyrrolase during substrate and hormonal enzyme induction. — *J. Biol. Chem.*, 1962, vol. 237, p. 3714—3717.
58. Feigelson P., Kurtz D. T. Hormonal modulation of 2u-globulin mRNA: sequence measurements using a specific c-DNA probe. — *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1978, vol. 42, N 2, p. 659—663.
59. Feigelson P., Kurtz D. T. Hormonal modulation of specific messenger RNA species in normal and neoplastic rat liver. — *Adv. in Enzymol.*, 1978, vol. 47, p. 275—312.
60. Felber B. K., Maurhofer S., Jaggi R. B. e. a. Isolation and translation in vitro of four related vitellogenin mRNAs of estrogen-stimulated *Xenopus laevis*. — *Eur. J. Biochem.*, 1980, vol. 105, N 1, p. 17—24.
61. Felber B. K., Ryffel G. U., Weber R. Estradiol induced accumulation of vitellogenin mRNA and secretion of vitellogenin in liver cultures of *Xenopus*. — *Mol. and Cell. Endocrinology*, 1978, vol. 12, p. 151—166.
62. Freedland R. A., Sodikoff C. H. Effect of diets and hormones on two urea cycle enzymes. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1962, vol. 109, N 2, p. 394—396.
63. Ganguly R., Ganguly M., Mehta N. M., Banerjee M. R. Absolute requirement of glucocorticoid for expression of the casein gene in the presence of prolactin. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, vol. 77, p. 6003—6006.
64. Garren L. D., Howell R. R., Tomkins G. M., Grocco R. M. A paradoxical effect of actinomycin D: the mechanism of regulation of enzyme synthesis by hydrocortisone. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1964, vol. 52, N 4, p. 1121—1129.
65. Garren L. D., Howell R. R., Tomkins G. M. Mammalian enzyme induction by hydrocortisone. The possible role of RNA. — *J. Mol. Biol.*, 1964a, vol. 9, N 1, p. 100—108.
66. Geisse S., Scheiderei C., Westphal H. M., Hynes N. E., Groner B., Beato M. Glucocorticoid receptor recognize DNA sequences in and around murine mammary tumor virus DNA. — *The EMBO J.*, 1982, vol. 1, N 12, p. 1613—1619.
67. Gelehrter T. D. Enzyme induction. — *The New England J. of Medicine*, 1976, vol. 18, p. 646—651.
68. Gene regulation by steroid hormones 2 / Ed. A. K. Roy, J. H. Clark. New York e. a., 1983. XIV, 353 p.
69. Gerschenson L. E., Davidson M. B., Andersson M. Hormonal regulation of rat liver cells cultured in chemically defined medium. Dexamethasone and insulin effects on different forms of tyrosine: 2-oxoglutarate transaminase. — *Eur. J. Biochem.*, 1974, vol. 41, N 1, p. 139—149.
70. Glanville N., Durnham D. M., Palmiter R. D. Structure of mouse metallothionein-I gene and its mRNA. — *Nature*, 1981, vol. 292, p. 267.
71. Goldberger R. F., Deeley R. G. The effect of estrogen on gene expression in avian liver. — In: Gene regulation by steroid hormones. New York, 1980, p. 32—56; Discuss., p. 56—77.
72. Goldstein L., Ha E. J., Know W. E. The effect of hydrocortisone on tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase and tryptophan pyrrolase activities in isolated, perfused rat liver. — *J. Biol. Chem.*, 1962, vol. 237, N 5, p. 1723—1736.
73. Goldstein L., M. V. Spessa E., Majors J. Purified glucocorticoid receptor-hormone complex from rat liver binds specifically to cloned mouse mammary tumor virus long terminal repeat in vitro. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, vol. 79, p. 5177—5181.
74. Goldstein L., Tomkins G. M. Stimulation of tyrosine phosphorylation in cell culture. — *J. Biol. Chem.*, 1964, vol. 239, p. 100—108.
75. Induction of liver enzymes. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, vol. 30, p. 1—10.
76. Hester C. B., Manning P. T. Regulation of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transami-

nase in rat liver. VII. Hormonal effects on synthesis in the isolated, perfused liver — *J. Biol. Chem.*, 1968, vol. 243, N 12, p. 3276—3300.

77. Hager L. J., McKnight G. S., Palmiter R. D. Glucocorticoid induction of egg white mRNA in chick oviduct. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 16, p. 7796—7800

78. Hager L. J., Palmiter R. D. Transcriptional regulation of mouse liver metallo-thionein-I gene by glucocorticoids. — *Nature*, 1981, vol. 291, N 5813, p. 340—342.

79. Hamilton T. H., Chin Sung Teng. Regulation by oestrogen of synthesis of chromatin-directed RNA and non-histone chromatin proteins. — *Genetics*, 1969, vol. 61 p. 381.

80. Huang Y. L., Ebner K. E. Induction of tyrosine aminotransferase in isolated liver cells. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, vol. 191, N 1, p. 161—163.

81. Higgins S. J., Parker M. G., Fuller F. M., Jackson P. J. Androgenic regulation of messenger RNA sequences complexity in accessory sexual tissues in the male rat studied with fractionated complementary DNA. — *Eur. J. Biochem.*, 1979, vol. 102 N 2, p. 431—440.

82. Hojer E., Sekeris C. E. Cycloheximide causes increased accumulation of translatable mRNA for tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase in livers of cortisil-treated rats. — *Eur. J. Biochem.*, 1978, vol. 86, N 2, p. 547—554.

83. Houdebine L.-M. Effects of prolactin and progesterone on expression on casein genes. Titration of casein mRNA by hybridization with complementary DNA. — *J. Biochem.*, 1976, vol. 68, p. 219—225.

84. Houdebine L.-M., Devinoy E., Delouis C. Stabilization of casein mRNA by prolactin and glucocorticoids. — *Biochimie*, 1978, vol. 60, N 1, p. 57—63.

85. Humphries S., Doel M., Williamson R. The translation of mouse globin mRNA from which the polyadenylic and sequence has been removed in a reinitiating protein synthesis system. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1976, vol. 58, p. 927—931.

86. Hynes N. E., Groner B., Sippel A. S., Jeep S., Wurtz T., Nguen-Nuu M. Ch., Giesecke K., Schütz G. Control of cellular content of chicken egg white protein specific mRNA during estrogen administration and with drowal. — *Biochemistry*, 1979, vol. 18, N 4, p. 616—624.

87. Ilyin J. V., Georgiev G. P. The main types of organization of genetic material in eukaryotes. — *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 1982, vol. 12, p. 237—287.

88. Iymedjian P. B., Hanson R. Increase in level of functional messenger RNA coding for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) during induction by cyclic adenosine-3',5'-monophosphate. — *J. Biol. Chem.*, 1977, vol. 252, N 2, p. 655—662.

89. Iymedjian P. B., Jacot M. M. Glucocorticoid-dependent induction of mRNA coding for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in rat kidney. Its inhibition by cycloheximide. — *Eur. J. Biochem.*, 1980, vol. 111, N 1, p. 89—98.

90. Jacob F., Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. — *J. Mol. Biol.*, 1961, vol. 3, p. 318—356.

91. Jacob F., Monod J. On the regulation of gene activity. — *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1961a, vol. 26, p. 193—211.

92. Kenney F. T. Induction of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. II. Enzyme purification and preparation of Antitransaminase. — *J. Biol. Chem.*, 1962, vol. 237, N 5, p. 1605—1609.

93. Kenney F. T. Induction of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. III. Immunochemical analysis. — *J. Biol. Chem.*, 1962a, vol. 237, N 5, p. 1610—1614

94. Kenney F. T. Induction of Tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. IV. Evidence for an increase in the rate of enzyme synthesis. — *J. Biol. Chem.*, 1962, vol. 237, N 11, p. 3495—3498.

95. Kenney F. T., Flora R. M. Induction of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. I. Hormonal nature. — *J. Biol. Chem.*, 1961, vol. 236, N 10, p. 2699—2702.

96. Kenney F. T., Wick W. D., Greenman D. L. Hydrocortisone stimulation of RNA synthesis in induction of hepatic enzymes. — *J. Cell and Compar. Physiol.*, Suppl. 1, 1965, vol. 66, N 2, p. 125—136.

97. Knox W. L., Le May-Knox M. The oxidation of L-tyrosine to acetoacetate through p-hydroxyphenylpyruvate and homogentisic acid. — *Biochem. J.*, 1951, vol. 49, N 1, p. 1—10.

98. Kraw J., Deber N., Dastugue B., Tichonicky L. Chromatin hormone interaction and the effect of glucocorticoid and thyroid hormones. — In: *Cell differentiation in the mammalian plant and animal*, 1977, p. 94—108.

99. Kraw J., Pralhan D. S. Nature of RNAs synthesized in the presence of glucocorticoids. — *Mol. and Cell Endocrinol.*, 1979, vol. 13, N 3, p. 269—280

100. Lerner R. D., Saper A. F., Avish-Yidom R., Feigelson P. Effects of sex hormones on the synthesis of messenger RNA for the hepatic protein  $\alpha$ 2u-globulin. — *J. Biol. Chem.*, 1976a, vol. 251, p. 359f

101. Lerner R. D., Hammon T. H. Translation of hormone induced messenger RNA in amphibian oocytes. I. Induction by estrogen of messenger RNA encoded for

- vitellogenic protein in the liver of the male African clawed toad (*Xenopus laevis*) — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1975, vol. 72, N 10, p. 3934—3938.
102. *Lang N., Herrlich P., Sekeris C. E.* On the mechanism of hormone action. VII. Induction by cortisol of a messenger RNA coding for tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in an in vitro system. — Acta endocrinol., 1968, vol. 57, N 1, p. 33—44.
103. *Lee Kai-Lin, Reel J. R., Kenney F. T.* Regulation on tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. IX. Studies on the mechanism of hormonal induction in cultured hepatoma cells. — J. Biol. Chem., 1970, vol. 245, N 21, p. 5806—5811.
104. *Lee D. C., McKnight G. S., Palmiter R. D.* The action of estrogen and progesterone on the expression of the transferrin gene. A comparison of the response in chick liver and oviduct. — J. Biol. Chem., 1978, vol. 253, N 10, p. 3494—3503.
105. *Lin E. C. C., Knox W. E.* Adaptation of the rat liver tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase. — Biochim. Biophys. Acta, 1957, vol. 26, N 1, p. 85—88.
106. *Lin E. C. C., Knox W. E.* Specificity of the adaptive response tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in the rat. — J. Biol. Chem., 1958, vol. 233, N 5, p. 1186—1189.
107. *Loosfelt H., Atger M., Logest F., Vu Hai M. T., Milgrom E.* Regulation by progesterone of gene expression in the endometrium. — Biochim. Soc. Trans., 1981, vol. 9, N 2, p. 17.
108. *McKnight S. G.* The induction of ovalbumin and conalbumin mRNA by estrogen and progesterone in chick oviduct explant cultures. — Cell, 1978, vol. 14, N 2, p. 403—413.
109. *McKnight S. G., Palmiter R. D.* Transcriptional regulation of the ovalbumin and conalbumin genes by steroid hormones in chick oviduct. — J. Biol. Chem., 1979, vol. 254, N 18, p. 9050—9058.
110. *Mehta N. M., Ganguly N., Ganguly R., Banerjee M. R.* Hormonal modulation of the casein gene expression in a mammogenesis—lactogenesis culture model of the whole mammary gland of the mouse. — J. Biol. Chem., 1980, vol. 255, N 10, p. 4430—4434.
111. *Mulvihill E. R., LePenec J.-P., Chambon P.* Chicken oviduct progesterone receptor: Location of specific regions of high-affinity binding in cloned DNA fragments of hormone-responsive genes. — Cell, 1982, vol. 28, p. 621—632.
112. *Nagaiah K., Holander F. F., Nichols K. P., Takamoto T., Tropper Y. J.* Prolactin-induced accumulation of casein mRNA in mouse mammary explants: a selective role of glucocorticoid. — Biochem. Biophys. Res. Comm., 1981, vol. 98, N 2, p. 380—387.
113. *Nickol J. M., Lee Kai-Lin, Hollinger T. G., Kenney F. T.* Translation of messenger RNA specific for tyrosine aminotransferase in oocytes of *Xenopus laevis*. — Biochem. Biophys. Res. Comm., 1976, vol. 72, N 2, p. 687—693.
114. *Nickol J. M., Lee Kai-Lin, Kenney F. T.* Changes in Hepatic Levels of Tyrosine Aminotransferase Messenger RNA during Induction by Hydrocortisone. — J. Biol. Chem., 1978, vol. 253, N 11, p. 4009—4015.
115. *Nguyen-Nuu M., Barrett K. J., Giesecke K., Wurtz T., Sippel A. E., Schultz G.* Transcription of the chicken ovalbumin and conalbumin gene during early secondary induction with estrogens. — Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1978, vol. 359, N 10, p. 1307—1313.
116. *Nola E., Puca G. A., Sica V., Bresciani F.* Estrogen receptors and their interaction with chromatin. — Acta Med. Romana, 1978, vol. 16, N 1, p. 81—110.
117. *Ohtsuka H.* Hormonal regulation of tyrosine transaminase synthesis in isolated rat liver perfused with synthetic medium. — J. Biochem., 1974, vol. 75, N 1, p. 53—58.
118. *Olson P. S., Thompson E. B., Granner D. K.* Regulation of hepatoma tissue culture cell tyrosine aminotransferase messenger ribonucleic acid by dexamethasone. — Biochemistry, 1980, vol. 19, N 8, p. 1705—1711.
119. *Ormani G., Rosner W., Loeb J. N.* Induction of hepatic tyrosine aminotransferase by physiological stress: relation to endogenous glucocorticoid secretion and cytosol receptor depletion. — J. Steroid Biochem., 1980, vol. 13, N 7, p. 719—722.
120. *Palmiter R. D., Mulvihill E., Moore P., Emlage S.* Kinetics of ovalbumin and conalbumin mRNA induction by estrogen and progesterone. — In: Molecular Mechanism of the control gene expression. New York e. a., 1976, p. 331—336.
121. *Palmiter R. D., Lee D. C.* Regulation of gene transcription by estrogen and progesterone. Lack of hormonal effects on transcription by *Escherichia coli* RNA polymerase. — J. Biol. Chem., 1980, vol. 255, N 20, p. 9693—9698.
122. *Parker M. G., Scrae G. T.* The androgenic regulation of abundant mRNA in rat ventral prostate. — Eur. J. Biochem., 1978, vol. 85, N 2, p. 399—406.
123. *Parker M. G., Scrae G. T.* Regulation of protein synthesis in rat ventral prostate: cell free translation of mRNA. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, vol. 76, N 4, p. 1580—1584.
124. *Parker M., White R.* Androgenic effects on gene expression in rat ventral prostate. — Biochem. Soc. Trans., 1981, vol. 9, N 2, p. 16.
125. *Pajour F., Wrangle O., Carlsted-Duke J., Okret S., Gustafsson J. A., Yama-*

*moto K. R.* Purified glucocorticoid receptors bind selectively in vitro to a cloned DNA fragment whose transcription is regulated by glucocorticoid in vitro. — *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1981, vol. 78, N 11, p. 6628—6632.

126. *Payjar F., Firestone G. L., Ross S. R., Chandler V. L., Wrangle O., Carlsted-Duke J., Gustafsson J.-A., Yamamoto K. R.* Multiple specific binding sites for purified glucocorticoid receptors in mammary tumor virus DNA. — *J. Cell. Biochem.*, 1982, vol. 19, p. 241—247.

127. *Penneguin P., Robins D., Schimke R. T.* Regulation of translation of ovalbumin messenger RNA by estrogen and progesterone in oviduct of withdrawn chicks — *Eur. J. Biochem.*, 1978, vol. 90, N 1, p. 51—58.

128. *Pitot H. C., Yatvin M. B.* Interrelationships of mammalian hormones and enzyme levels in vivo. — *Physiol. Rev.*, 1973, vol. 53, N 1, p. 228—325.

129. *Reel J. R., Lee Kai-Lin, Kenney F. T.* Regulation of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in rat liver. VII. Induction by hydrocortisone and insulin in culture hepatoma cells. — *J. Biol. Chem.*, 1970, vol. 245, N 21, p. 5800—5805.

130. *Robins D., Schimke R. T.* Differential effects of estrogen and progesterone on ovalbumin mRNA utilization. — *J. Biol. Chem.*, 1978, vol. 253, N 24, p. 8925—8934

131. *Rochejort H., Andre J., Baskevitch P. P., Kallcs J., Vignon F., Westley B.* Nuclear translocation and interaction of the estrogen receptor in uterus and mammary tumors. — *J. Steroid Biochem.*, 1980, vol. 51, N 1, p. 135—142.

132. *Roewekamp W., Hofer E., Sekeris C. L.* Translation of mRNA from rat liver polysomes into tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase in a protein-synthesizing system from wheat germ. Effects of cortisol on the translatable levels of mRNA from these two enzymes. — *Eur. J. Biochem.*, 1976, vol. 70, p. 259—268.

133. *Rosen F., Nickol C. A.* Studies in the nature and specificity of the induction of several adaptive enzymes responsive to cortisol. — *Adv. in Enzyme Regul.*, 1964, vol. 2, p. 115—135.

134. *Rosen F., Roberts N. R., Nickol C. A.* Glucocorticoids and transaminase activity. I. Increased activity of glutamic-pyruvic transaminase in four conditions associated with gluconeogenesis. — *J. Biol. Chem.*, 1959, vol. 234, N 3, p. 476—480.

135. *Rosen J. M., O'Malley B. W.* Hormonal regulation of specific gene expression in chick oviduct. — In: *Biochemical action of hormones* /Ed. by G. Litwack. New York; San Francisco; London, 1975, vol. III, p. 271—315.

136. *Roy A. K., Chatterjee B., Desphande A. K.* Hormone-dependent expression of  $\alpha$ 2u-globulin gene in rat liver. — In: *Gene regulation by steroid horm.* New York, 1980, p. 230—245; Discuss., p. 245—246.

137. *Satgani R. I.* Some patterns of genetic induction of protein synthesis in animal cells. — In: *The cell nucleus*, New York, 1979, vol. VII, p. 327—367.

138. *Sarkar P. K., Griffith B.* Messenger RNA for glutamine synthetase: its partial purification, translation in a cell-free system and its regulation by hydrocortisone. — *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1976, vol. 68, po. 657—681.

139. *Sawciet J. I., Loosjelt H., Ager M., Milgrom E.* Differential hormonal control of a messenger RNA in two tissues. Uteroglobin mRNA in the lung and the endometrium. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 4131—4136.

140. *Schimke R. T.* Adaptive characteristics of urea cycle enzymes in the rat. — *J. Biol. Chem.*, 1962, vol. 237, p. 459—468.

141. *Schimke R. T.* Differential effects of fasting and protein-free diets on levels of urea cycle enzymes in rat liver. — *J. Biol. Chem.*, 1962a, vol. 237, p. 1921—1924.

142. *Schimke R. T.* Studies on factors affecting the levels of regulation by cortisone of metabolism of liver purine and ribonucleic acid. — *J. Biol. Chem.*, 1963, vol. 238, N 3, p. 1073—1077.

143. *Schimke R. T., Doule D.* Control of enzyme level in animal tissues. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, vol. 39, p. 929—976.

144. *Schimke R. T., McClintock S., Shapiro D. L.* Nucleic acid probes and analysis of hormone action in oviduct. — In: *Biochemical action of hormones* /Ed. by G. Litwack; London, 1977, vol. III, p. 245—269.

145. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Isolation and characterization of the rat liver tyrosine aminotransferase gene. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1287—1291.

146. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Messenger RNA for tyrosine aminotransferase: its regulation by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

147. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Control of tyrosine aminotransferase mRNA by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

148. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Control of tyrosine aminotransferase mRNA by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

149. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Control of tyrosine aminotransferase mRNA by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

150. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Control of tyrosine aminotransferase mRNA by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

151. *Schmiedel G., Danesch U., Grotzer H., Matthias P., Strange C.* Control of tyrosine aminotransferase mRNA by glucocorticoid. — *J. Biol. Chem.*, 1980, vol. 255, N 9, p. 1218—1221.

messenger ribonucleic acid accumulation in the chick oviduct during secondary stimulation: influence of combinations of steroid hormones and circadian rhythmus — *Biochemistry*, 1980, vol. 19, N 7, p. 1410—1416.

151. *Segal H., Kim Y. S.* Glucocorticoid stimulation of biosynthesis of glutamic-alanine transaminase. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1964, vol. 50, N 5, p. 912—918.

152. *Shapiro D. J., Baker H. J., Stitt D. T.* In vitro translation and estradiol-17 $\beta$  induction of *Xenopus laevis* vitellogenin messenger RNA. — *J. Biol. Chem.*, 1976, vol. 251, p. 3105—3111.

153. *Shapiro D. J., Brock M. L., Hayward M. A.* Estrogen receptor regulation of vitellogenin gene transcription and chromatin structure. — In: *Gene regulation by steroid hormones*. 2. New York e. a., 1983, p. 61—65; Discuss., p. 76—78.

154. *Shields R.* Control of enzyme synthesis by steroid hormones. — *Nature*, 1975, vol. 258, p. 477—478.

155. *Shinomiya T., Scherer G., Schmid W., Zentgraf H., Schütz G.* Isolation and characterization of rat tyrosine aminotransferase gene. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, vol. 81, p. 1346—1350.

156. *Soh B. M., Sarkar P. K.* Control of glutamine synthetase messenger RNA by hydrocortisone in the embryonic chick retina. — *Develop. Biol.*, 1978, vol. 64, N 2, p. 316—328.

157. *Suske G., Weng M., Cato A. C. B., Beato M.* The uteroglobin gene region: hormonal control, repetitive elements and complete nucleotide sequence of the gene. — *Nucl. Acids. Res.*, 1983, vol. 11, N 8, p. 2257—2271.

158. *Swanack G. E., Tsai M.-J., O'Malley B. W.* Induction of ovalbumin mRNA by estrogen in the chick oviduct. — *J. Steroid Biochem.*, 1980, vol. 12, p. 185—191.

159. *Teyssot B., Servely J.-L., Delouis C., Houdebine L.-M.* Control of casein gene expression in isolated cultured rabbit epithelial, mammary cells. — *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1981, vol. 23, N 1, p. 33—48.

160. *Thompson E. B., Tomkins G. M., Curran Y. E.* Induction of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase by steroid hormones in a newly established tissue culture cell line. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966, vol. 56, N 1, p. 296—303.

161. *Thrall C. L., Webster R. A., Spelsberg T. C.* Steroid receptor interaction with chromatin. — In: *The cell nucleus, chromatin*. Part C. New York e. a., 1978, vol. 6, p. 461—529.

162. *Tomkins G. M., Gelehrter T. D., Granner D., Martin D., Samuels H. H., Thompson E. B.* Control of specific gene expression in higher organism. — *Science*, 1969, vol. 166, N 3912, p. 1474—1480.

163. *Tsai S. Y., Roop D. R., Tsai M.-J., Stein J. P., Means A. R., O'Malley B. W.* Effect of estrogen on gene expression in the chick oviduct: Regulation of the ovomucoid gene. — *Biochemistry*, 1978, vol. 17, N 26, p. 5773—5780.

164. *Tsai S. Y., Tsai M.-J., Lin C. T., O'Malley B. W.* Effect of estrogen on ovalbumin gene expression in differentiated nontargeted tissues. — *Biochemistry*, 1979, vol. 18, N 25, p. 5726—5731.

165. *Wetekam W., Deeley R. G., Mullinix K. P., Gordon J. I., Meyers M., Kent K. A., Goldberger R. E.* Effect of estrogen on gene expression: vitellogenin synthesis may be regulated at the level of both transcription and translation. — In: *Molecular mechanism of the control gene express.* New York, 1976, p. 349—354.

166. *Wieks W. D.* Induction of tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase in fetal rat liver. — *J. Biol. Chem.*, 1968, vol. 243, N 5, p. 900—906.

167. *Wiggins T. L., Tucciarone L. M., Lanclos K. D.* Effects of estradiol-17 $\beta$  in the male *Xenopus laevis*: isolation and translation of cytoplasmic messenger RNA populations. — *Mol. and Cell. Biochem.*, 1978, vol. 21, N 3, p. 145—151.

168. *Wiskocil R., Bensky P., Dower W., Goldberger R. F., Gordon J. I., Deeley R. G.* Coordinate regulation of two estrogen-dependent genes in avian liver. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, 1980, vol. 77, N 8, p. 4474—4478.

169. *Young B. D., Harrison P. R., Gilmour R. S., Lurnie G. D., Hell A., Humphries S., Paul J.* Kinetic studies of gene frequency. — *J. Mol. Biol.*, 1974, vol. 84, p. 555—568.