

ANNA MASŁOWSKA¹, BOGDAN LASOTA¹, MARIA LASZCZYŃSKA²

¹*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt
Katedra Biotechnologii Rozrodu Zwierząt i Higieny Środowiska
Judyma 6, 71-466 Szczecin*

²*Samodzielna Pracownia Histologii i Biologii Rozwoju
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
E-mail: amaslowska@zut.edu.pl*

RECEPTOR ANDROGENOWY W GONADZIE MĘSKIEJ

WSTĘP

Testosteron jest syntetyzowany zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych komórkach Leydiga, a następnie przedostaje się przez błonę cytoplazmatyczną tych komórek i dalej do krwioobiegu. Tam, u człowieka, jest transportowany przez globulinę wiążącą hormony płciowe. U ludzi jest to specyficzne białko (SHBG) wiążące zarówno testosteron, jak i 5 α -dihydrotestosteron (DHT). Androgeny penetrują błonę cytoplazmatyczną wszystkich komórek, działają wyłącznie w komórkach, w których znajduje się receptor. Receptor androgenowy (AR) zlokalizowany jest w cytoplazmie lub w jądrach komórek docelowych (DOHLE i współaut. 2003). Występuje w komórkach jądra, najądrza i prostaty (GOYAL i współaut. 1998, BILIŃSKA i współaut. 1999, BANERJEE i współaut. 2001) oraz w żołądku, jelicie, płucach, odbycie, nerkach, tarczycy (WILSON i MCPHAUL 1996). Receptor wiąże specyficznie wszystkie androgeny i inne steroidy, ale najsilniejsze powinowactwo wykazuje do 5 α -dihydrotestosteronu oraz testosteronu (BRYŚ i KRAJEWSKA 1997). Androgeny odgrywają ważną rolę podczas różnicowania płci, determinują ekspresję męskiego fenotypu, to jest drugorzędowych cech płciowych, oraz zapoczątkowanie i utrzymanie spermatogenezy (BRINKMANN i współaut. 1995, BRINKMANN 2001, WANG i współaut.

2009). Następnym związaniem androgenów z receptorami, a następnie z DNA, jest aktywacja białek o różnych funkcjach (DOHLE i współaut. 2003). Najnowsze doniesienia sugerują, że hormony mogą działać niezależnie od receptorów, dając niegenomowy efekt (COLLINS i współaut. 2003, JORDAN i DONCARLOS 2008). Odmienne od klasycznego działanie testosteronu w komórkach Sertolego może regulować ekspresję wielu genów niezwiązanych z bezpośrednim działaniem testosteronu przez receptor androgenowy, ale mających wpływ na proces spermatogenezy (RAHMAN i CHRISTIAN 2007). Szybki wzrost koncentracji jonów wapnia w komórce może być odpowiedzią na niegenomowy efekt działania androgenów. Ta reakcja może być zatrzymana przy działaniu antagonistów AR, np. flutamidu (FORADORI i współaut. 2008). Androgeny mogą pośrednio oddziaływać na ekspresję genów, które nie zawierają regionu ARE (element odpowiedzi na androgeny). Efekt ten jest wywołany zmianą koncentracji lub aktywności czynników transkrypcyjnych (np. geny homeotyczne *Nkx-3.1*, *Pem* oraz innych przekazników: c-Fos, c-Myc) lub miejscowo produkowanych czynników wzrostu, działających autokrynnie i parakrynnie albo przez hormony (np. hormon wzrostu) (VERHOEVEN i SWINNEN 1999).

ROLA RECEPTORÓW ANDROGENOWYCH W JĄDRACH

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że receptory androgenowe, zlokalizowane we wszystkich somatycznych komórkach jądra, odgrywają ważną rolę w procesie spermatogenezy. Receptory są niezbędne podczas procesu mejozy I oraz spermiogenezy. Ze względu na lokalizację genu *AR* na chromosomie X oraz istotny wpływ receptora na płodność męską, mutacje genu mają wpływ na płodność mężczyzn. Kobiety natomiast są nosicielkami zmutowanego genu i mogą przekazywać go potomstwu (KERKHOF i współaut. 2009). U mężczyzn rozpoznano szereg chorób związanych z mutacjami w genie receptora androgenowego. Są to: rak prostaty, zespół niewrażliwości na androgeny (AIS), choroba Kennedy'ego (SBMA) oraz niepłodność (BRINKMANN 2001, HOLDCRAFT i BRAUN 2003).

Wyłączenie genu receptora androgenowego (ang. androgen receptor knockout, ARKO) we wszystkich komórkach somatycznych jądra skutkuje wystąpieniem żeńskich narządów płciowych zewnętrznych u samca, wnetrostwem oraz zmniejszeniem gonad i obniżoną masą ciała. Wielkość komórek Leydiga jest znacznie zredukowana, ich liczba spada o 75%, a w nasieniu nie znajduje się ani spermatyd, zarówno okrągłych, jak i wydłużonych, ani dojrzałych plemników, co świadczy o tym, że spermatogeneza zatrzymana została w fazie pachytenu profazy pierwszego podziału meiotycznego. Badania te wskazują, iż receptory androgenowe i androgeny są niezbędne do przebiegu prawidłowego procesu spermatogenezy (YEH i współaut. 2002, COLLINS i współaut. 2003, ABEL i współaut. 2008, LIM i współaut. 2009, ZHOU 2010). Natomiast w przypadku wyłączenia genu receptora androgenowego tylko w komórkach Sertolego (ang. Sertoli cell androgen receptor knockout, SCARKO) zmniejszona jest jedynie liczebność komórek Leydiga (o 50%), podczas gdy ich rozmiar jest podobny do komórek w gonadach kontrolnych lub większy od nich. Może to świadczyć o tym, że część komórek Leydiga jest zależna od androgenów działających poprzez receptory zlokalizowane w komórkach Sertolego. Z drugiej strony, zmniejszenie do jednej czwartej liczby komórek Leydiga w przypadku ARKO sugeruje, że oprócz komórek Sertolego do rozwoju normalnych komórek Leydiga niezbędne są inne jądrowe typy komórek (DE GENDT i współaut. 2005). MAEKA-

WA i współaut. (1996) wskazują, że komórki mioidalne mogą częściowo pośredniczyć w przekazywaniu androgenów. Badania immunohistochemiczne potwierdzają obecność receptorów androgenowych również w tych komórkach. Testosteron reguluje funkcje i różnicowanie się komórek mioidalnych. Wyłączenie genu receptora androgenowego w omawianych komórkach skutkuje zmniejszeniem rozmiaru jąder, ale płodność jest utrzymana (ZHOU 2010).

CHANG i współaut. (2004) przedstawili mechanizm powstawania bezpłodności na przykładzie samców myszy pozbawionych receptorów androgenowych w komórkach Sertolego. Jądra zbudowane są z czterech typów komórek: Leydiga, Sertolego, komórek mioidalnych oraz gamet. Badania wykazały, że wszystkie komórki uczestniczą w dwóch głównych funkcjach gonady męskiej: steroidogenezie i spermatogenezie, w związku z tym wydaje się, że także androgeny i receptory androgenowe odgrywają ważną rolę w obydwu procesach. Interesujące jest powiązanie komórek Sertolego i produkcji androgenów przez komórki Leydiga. Komórki Leydiga wydzielają testosteron, który, działając na komórki mioidalne, stymuluje je do produkcji białka PModS. Jest to parakrynnny czynnik wzrostu, który modyfikuje funkcje komórek Sertolego w taki sposób, aby dostarczały one substancje odżywcze niezbędne do rozwoju gamet. Komórki Sertolego pozbawione receptorów androgenowych wysyłają sygnał komórkom Leydiga poprzez wzrost poziomu AMH (ang. anti-mullerian hormon) i niską koncentrację testosteronu. Spadek stężenia testosteronu powoduje obniżenie koncentracji białka PModS, w wyniku czego przebieg spermatogenezy jest zakłócony. BILIŃSKA i współaut. (2001) sugerują, że funkcje komórek Sertolego są kontrolowane przez androgeny pośrednio poprzez receptory androgenowe zlokalizowane w komórkach mioidalnych oraz bezpośrednio poprzez AR zlokalizowane w komórkach Sertolego. HOLDCRAFT i BRAUN (2003) twierdzą, że dwa etapy spermatogenezy są uzależnione od prawidłowego funkcjonowania receptorów androgenowych. Pierwszy z nich, to późny okres różnicowania spermatyd (krótko przed spermiacją). Etap drugi, uzależniony od prawidłowych AR zlokalizowanych w komórkach Sertolego, to okres wydłużania się spermatyd i zmniejszania się adhezji komórek germinalnych do ko-

mórek Sertolego oraz uwalnianie się dojrzałych plemników do światła kanalików. Brak receptorów androgenowych w komórkach Sertolego skutkuje zazwyczaj zatrzymaniem procesu spermatogenezy na etapie mejozy. Jednak znalezienie kilku wydłużonych spermatyd może sugerować, że to receptory zlo-

kalizowane w komórkach mioidalnych, a nie w komórkach Sertolego, odpowiedzialne są za zakończenie mejozy. Potwierdzeniem tej sugestii jest obecność komórek mioidalnych we wszystkich stadiach spermatogenezy oraz ich położenie w sąsiedztwie spermatogoni.

LOKALIZACJA RECEPTORÓW ANDROGENOWYCH W GONADACH MĘSKICH

W dojrzałych gonadach nornicy rudej receptory androgenowe są zlokalizowane w komórkach Sertolego, Leydiga i komórkach mioidalnych, a ponadto występują w mięśniach gładkich wyściełających naczynia. Jednoznaczna reakcja immunochemiczna występowała tylko w komórkach Sertolego dojrzałych płciowo samców, charakteryzujących się pełną spermatogenezą. Natomiast w jądrach młodych zwierząt lub w jądrach ulegających uwarunkowanej światłem regresji nie we wszystkich kanalikach plemnikotwórczych stwierdzono receptory androgenowe w komórkach Sertolego. Sugeruje to zależność ekspresji AR od stadium kanalika. Niejednoznaczna reakcja immunochemiczna zauważona została w komórkach Sertolego w gonadach młodych samców. W jądrach ulegających regresji receptory zlokalizowane są w komórkach interstycjalnych, komórkach mioidalnych i w mięśniach gładkich wyściełających naczynia, natomiast komórki Sertolego nie wykazywały reakcji (TÄKHÄ i współaut. 1997).

Badania dystrybucji receptorów androgenowych i ich precyzyjnej lokalizacji w jądrach dorosłych szczurów (BREMNER i współaut. 1994) wykazały, że są one zlokalizowane w komórkach Sertolego, komórkach mioidalnych oraz w komórkach Leydiga. Jednakże liczebność receptorów w komórkach Sertolego zależała od stadium kanalika nasiennego. W stadium XII intensywność ekspresji AR jest najniższa, w stadiach I i VIII–XIV słaba, w etapach III–VI umiarkowana, natomiast w stadium VII najwyższa. U niedojrzałych płciowo samców najsilniejszą ekspresję receptorów androgenowych wykazywały komórki mioidalne, natomiast w komórkach Sertolego intensywność reakcji immunochemicznej wzrastała wraz z wiekiem zwierząt od 5. dnia aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej. SHAN i współaut. (1997) potwierdzają zróżnicowanie intensywności reakcji immunochemicznej w komórkach Sertolego w za-

leżności od stadium kanalika nasiennego i wskazują, że faza VII i VIII charakteryzuje się najwyższą ekspresją AR. Również liczebność receptorów androgenowych w komórkach Leydiga jest zależna od wieku samca: najwięcej jest ich w komórkach Leydiga niedojrzałych zwierząt (w wieku 35 dni), a najmniej w komórkach szczurów dojrzałych płciowo (w wieku 90 dni). Na podstawie tych badań można przypuszczać, że androgeny odgrywają znaczącą rolę w różnicowaniu się komórek Leydiga podczas dojrzewania samców. Zmiany intensywności reakcji w komórkach Leydiga w zależności od wieku szczurów zaobserwował również zespół badawczy Bilińskiej. U dojrzewających płciowo samców reakcja immunohistochemiczna była słaba, najsilniejszą zaobserwowano po osiągnięciu dojrzałości płciowej samców (BILIŃSKA i współaut. 2001).

ZHOU i współaut. (2002) zlokalizowali receptor androgenowy w jądrze myszy, u której na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzili, że silna reakcja immunologiczna wystąpiła w komórkach Leydiga oraz w 95% komórek mioidalnych. Komórki Sertolego wykazały reakcję zależną od stadium kanalików nasiennych. Najbardziej intensywne wybarwienie AR występowało w stadiach VI–VII, a najsłabsze w stadiach I–III oraz VIII–XII. W pozostałych stadiach intensywność barwy była umiarkowana. W komórkach płciowych reakcja nie zachodziła.

HOLDCRAFT i BRAUN (2003) oraz LIM i współaut. (2009) potwierdzają lokalizację receptorów androgenowych w komórkach Leydiga, Sertolego i w komórkach mioidalnych oraz brak ich występowania w komórkach gametogenicznych u myszy i ludzi. Podobne wnioski wyciągnęła BILIŃSKA i współaut. (1999, 2001) na podstawie badań przeprowadzonych u nornicy rudej. Zauważyli oni ponadto, że u zwierząt, u których krótki dzień wpływa hamująco na biosyntezę androgenów, obniża się także liczba receptorów LH. Badania te wykazują,

że ilość receptorów androgenowych może się zmieniać.

Obecność receptorów androgenowych w komórkach plemnikotwórczych została zaobserwowana u niektórych gatunków ssaków (ZHOU i współaut. 1996), jednakże większość badań nie potwierdziła takiej lokalizacji (ZHOU i współaut. 2002, WANG i współaut. 2009). KIMURA i współaut. (1993) potwierdzili obecność receptorów androgenowych w ludzkich komórkach gametogenicznych. Wybarwienie zlokalizowanych tam, a także w komórkach Sertolego, receptorów było silniejsze niż w komórkach mioidalnych i w komórkach Leydiga.

Przeprowadzono badania także na tkankach płodu. Receptory androgenowe są obecne już u 7-tygodniowego płodu ludzkiego w komórkach mioidalnych i w niektórych komórkach Leydiga. Natomiast u wczesnych zarodków szczura (14 dni post

coitum) AR zostały zaobserwowane w komórkach interstycjalnych oraz w komórkach mioidalnych. Komórki Sertolego nie wykazywały obecności receptorów aż do 5. dnia życia noworodka. U rozwijających się zarodków myszy receptory androgenowe były widoczne w prospermatogoniach już w 14. dniu post coitum, natomiast dopiero po urodzeniu zostały zaobserwowane w spermatogoniach, komórkach Leydiga, komórkach Sertolego i komórkach mioidalnych. Zatem czas pojawienia się receptorów androgenowych w komórkach płodowych ssaków jest zróżnicowany. SHAPIRO i współaut. (2005) uważają, że AR w komórkach Sertolego pojawiają się dopiero u zwierząt dojrzewających płciowo. Wzrost liczby receptorów androgenowych w jądrach płodu ludzkiego następuje w wyniku wzrostu liczebności zawierających je komórek (DOHLE i współaut. 1999).

PODSUMOWANIE

Testosteron jest syntetyzowany zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych komórkach Leydiga, a następnie przedostaje się przez błonę cytoplazmatyczną tych komórek do krwioobiegu. Androgeny penetrują błonę cytoplazmatyczną wszystkich komórek, działając wyłącznie w komórkach, w których znajdują się receptory, rozmieszczone albo w cytoplazmie, albo w jądrze komórki docelowej. Receptory androgenowe, zlokalizowane we wszystkich somatycznych komórkach gonady męskiej, odgrywają ważną rolę w procesie spermatogenezy – są niezbędne do jego prawidłowego przebiegu. Wyłączenie genu receptora androgenowego we wszystkich komórkach somatycznych jądra skutkuje powstaniem żeńskich narządów płciowych zewnętrznych u samca, wnetrostwem oraz zmniejszeniem gonad i obniżoną masą ciała. Receptory androgenowe są zlokalizowane w komórkach Sertolego, Leydiga i komórkach mioidalnych. Występowanie receptorów androgenowych w komórkach Sertolego jest zróżnicowane w zależności od stadium kanalik nasienne.

Testosteron jest syntetyzowany zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych komórkach Leydiga, a następnie przedostaje się przez błonę cytoplazmatyczną tych komórek do krwioobiegu. Androgeny penetrują błonę cytoplazmatyczną wszystkich komórek, działając wyłącznie w komórkach, w których znajdują się receptory, rozmieszczone albo w cytoplazmie, albo w jądrze komórki docelowej. Receptory androgenowe, zlokalizowane we wszystkich somatycznych komórkach gonady męskiej, odgrywają ważną rolę w procesie spermatogenezy – są niezbędne do jego prawidłowego przebiegu. Wyłączenie genu receptora androgenowego we wszystkich komórkach somatycznych jądra skutkuje powstaniem żeńskich narządów płciowych zewnętrznych u samca, wnetrostwem oraz zmniejszeniem gonad i obniżoną masą ciała. Receptory androgenowe są zlokalizowane w komórkach Sertolego, Leydiga i komórkach mioidalnych. Występowanie receptorów androgenowych w komórkach Sertolego jest zróżnicowane w zależności od stadium kanalik nasienne.

RECEPTOR ANDROGENOWY W GONADZIE MĘSKIEJ

Streszczenie

Receptor androgenowy (AR) zlokalizowany jest w cytoplazmie lub w jądrach komórek docelowych. Występuje w komórkach jądra, najądra i prostaty oraz w żołądku, jelicie, płucach, odbycie, nerkach, tarczycy. W gonadzie męskiej receptory androgenowe są rozmieszczone w komórkach Sertolego, Leydiga i komórkach mioidalnych. Ekspresja receptorów androgenowych w komórkach Sertolego jest zróżnicowana w zależności od stadium kanalik nasienne.

Receptor androgenowy wiąże specyficznie wszystkie androgeny i inne steroidy, ale najsilniejsze powinowactwo wykazuje do 5α -dihydrotestosteronu. Skutkiem związania się androgenów z receptorami, a następnie z DNA, jest aktywacja białek o różnorodnych funkcjach.

Receptory androgenowe, zlokalizowane we wszystkich somatycznych komórkach jądra, odgrywają ważną rolę w procesie spermatogenezy. Są one

niezbędne podczas procesu mejozy I oraz spermatogenezy. Wyłączenie genu receptora androgenowego (ARKO – androgen receptor knockout) we wszystkich komórkach somatycznych jądra powoduje wystąpienie żeńskich narządów płciowych zewnętrznych u samca, wnetrostwo, zmniejszenie gonad i obniżoną masę ciała. Wielkość i liczba komórek Leydiga jest znacznie zredukowana, a w nasieniu nie znajduje się ani spermatyd ani dojrzałych plemników, co świadczy o zahamowaniu spermatogenezy w fazie pachytenu profazy pierwszego podziału meiotycznego.

Ze względu na lokalizację genu AR na chromosomie X oraz istotny wpływ receptora na płodność męską, jego mutacje wpływają znacząco na płodność mężczyzn. Rozpoznano szereg chorób związanych z mutacjami w genie receptora androgenowego: raka prostaty, zespół niewrażliwości na androgeny (AIS), chorobę Kennedy'ego (SBMA) oraz niepłodność.

ANDROGEN RECEPTOR IN TESTIS

Summary

Testosterone is synthesized in both human and animal Leydig cells, and then passes through the inner membrane of these cells into the bloodstream. Androgens penetrate the inner membrane of all cells, acting only in cells that contain receptors, located in the cytoplasm or in the nucleus of the target cell. Androgen receptors, located in all somatic cells of male gonads, play an essential role in sper-

matogenesis, being necessary for its proper course. Knocking out androgen receptor gene in all somatic gonadal cell in males results in female external genitalia, cryptorchidism, reduced gonads and reduced body weight. Androgen receptors are located in Sertoli cells, Leydig cells and peritubular-myoid cells. Presence of androgen receptors in Sertoli cells is vary and depends on the stage of the seminal tubules.

LITERATURA

- ABEL M. H., BAKER P. J., CHARLTON H. M., MONTEIRO A., VERHOEVEN G., DE GENDT K., GUILLLOU F., O'SHAUGHNESSY P. J., 2008. *Spermatogenesis and Sertoli cell activity in mice lacking Sertoli cell receptors for follicle-stimulating hormone and androgen*. Endocrinology 149, 3279–3285.
- BANERJEE P., BANERJEE S., BROWN T., 2001. *Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe-specific spontaneous hyperplasia of the brown norway rat prostate*. Endocrinology 142, 4066–4075.
- BILIŃSKA B., DRĄG E., SCHMALZ-FRĄCZEK B., 1999. *Immunolocalization of androgen receptors in testicular cells during postnatal development of the bank vole (Clethrionomys glareolus, S.)*. Tissue Cell 31, 621–626.
- BILIŃSKA B., SCHMALZ-FRĄCZEK B., KOTULA M., CARREAU S., 2001. *Photoperiod-dependent capability of androgen aromatization and the role of estrogens in the bank vole testis visualized by means of immunohistochemistry*. Mol. Cell. Endocrinol. 178, 189–198.
- BREMNER W. J., MILLAR M. R., SHARPE R. M., SAUNDERS P. T. K., 1994. *Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat testis: evidence for stage-dependent expression and regulation by androgens*. Endocrinology 135, 1227–1234.
- BRINKMANN A. O., JENSTER G., RIS-STALPERS C., VAN DER KORPUT J. A. G. M., BRÜGGENWIRTH H. T., BOEHMER A. L. M., TRAPMAN J., 1995. *Androgen Receptor Mutations*. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 53, 443–448.
- BRINKMANN A. O., 2001. *Molecular basis of androgen insensitivity*. Molec. Cell. Endocrinol. 179, 105–109.
- BRYŚ M., KRAJEWSKA W., 1997. *Receptor androgenowy – struktura, funkcja oraz udział w nowotworzeni gruczołu krokowego*. Post. Biol. Kom. 24, 49–66.
- COLLINS L. L., LEE H.-J., CHEN Y.-T., CHANG M., HSU H.-Y., YEH S., CHANG C., 2003. *The androgen receptor in spermatogenesis*. Cytogenet. Genome Res. 103, 299–301.
- CHANG C., CHEN Y.-T., YEH S.-D., XU Q., WANG R.-S., GUILLLOU F., LARDY H., YEH S., 2004. *Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells*. PNAS 101, 6876–6881.
- DE GENDT K., ATANASSOVA N., TAN K. A. L., DE FRANCA L. R., PARREIRA G. G., MCKINNEL CH., SHARPE R. M., SAUNDERS P. T. K., MASON J. I., HARTUNG S., IVELL R., DENOLET E., VERHOEVEN G., 2005. *Development and function of the adult generation of Leydig cells in mice with Sertoli cell – selective or total ablation of the androgen receptor*. Endocrinology 146, 4117–4126.
- DOHLE G. R., SMIT M., WEBER R. F. A., 2003. *Androgens and male fertility*. World J. Urol. 21, 341–345.
- FORADORI C. D., WEISER M. J., HANDA R. J., 2008. *Non-genomic actions of androgens*, Frontiers Neuroendocrinol. 29, 169–181.
- GOYAL H. O., BARTOL F. F., WILEY A. A., WILLIAMS C. S., VIG M. M., 1998. *Regulation of androgen and estrogen receptors in male excurrent ducts of the goat: An immunohistochemical study*. Anat. Record 250, 164–171.
- HOLDCRAFT R. W., BRAUN R. E., 2003. *Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids*. Development 131, 459–467.
- JORDAN C. L., DONCARLOS L., 2008. *Androgens in health and disease: An overview*. Hormones Behav. 53, 589–595.
- KERKHOFS S., DENAYER S., HAELENS A., CLAESSENS F., 2009. *Androgen receptor knockout and knock-in mouse models*. J. Mol. Endocrinol. 42, 11–17.
- KIMURA N., MIZOKAMI A., OONUMA T., SASANO H., NAGURA H., 1993. *Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues*. J. Histochem. Cytochem. 41, 671–678.
- LIM P., ROBSON M., SPALIVIERO J., MCTAVISH K. J., JIMENEZ M., ZAJAC J. D., HANDELSMAN D. J., ALLAN C. M., 2009. *Sertoli cell androgen receptor DNA binding domain is essential for the completion of spermatogenesis*. Endocrinology 150, 4755–4765.
- MAEKAWA M., KAMIMURA K., NAGANO T., 1996. *Peritubular myoid cells in the testis: Their structure and function*. Arch. Histol. Cytol. 59, 1–13.
- RAHMAN F., CHRISTIAN H. C., 2007. *Non-classical actions of testosterone: an update*. Trends Endocrinol. Metabolism 18, 371–378.
- SHAN L.-X., BARDIN C.W., HARDY M.P., 1997. *Immunohistochemical analysis of androgen effects on androgen receptor expression in developing Leydig and Sertoli cells*. Endocrinology 138, 1259–1266.
- SHAPIRO E., HUANG H., MASCH R. J., MCFADDEN D. E., WU X.-R., OSTRER H., 2005. *Immunolocalization of androgen receptor and estrogen receptors α and β in human fetal testis and epididymis*. J. Urol. 174, 1695–1698.
- TÄKHÄ K. M., ZHUANG Y.-H., TÄKHÄ S., TOUCHIMAA P., 1997. *Photoperiod-induced changes in androgen receptor expression in testes and accessory sex glands of the bank vole, Clethrionomys glareolus*. Biol. Reproduct. 56, 898–908.
- WANG R. S., YEH S., TZENG C. R., CHANG C., 2009. *Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific an-*

- drogen receptor knockout mice*. Endocrinology Rev. 30, 119–132.
- WILSON C. M., MCPHAUL M. J., 1996. *A and B form of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues*. Mol. Cell. Endocrinol. 120, 51–57.
- VERHOEVEN G., SWINNEN J. V., 1999. *Indirect mechanism and cascades of androgen action*. Mol. Cell. Endocrinol. 151, 205–212.
- YEH S., TSAI M.-Y., XU Q., MU X.-M., LARDY H., HUANG K.-E., LIN H., YEH S.-D., ALTUWAIJRI S., ZHOU X., XING L., BOYCE B. F., HUNG M.-C., ZHANG S., GAN L., CHANG C., 2002. *Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: An in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 13498–13503.
- ZHOU Q., 2010. *Roles of androgen receptor in male and female reproduction: Lessons from global and cell-specific androgen receptor knockout (ARKO) mice*. J. Androl. 31, 235–243.
- ZHOU Q., KUDO A., KAWAKAMI H., HIRANO H., 1996. *Immunohistochemical localization of androgen receptor in mouse testicular germ cells during fetal and postnatal development*. Anat. Record 245, 509–518.
- ZHOU Q., NIE R., PRINS G. S., SAUNDERS P. T. K., KATZENELLENBOGEN B. S., HESS R., 2002. *Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive traits*. J. Androl. 23, 870–881.