



# Генетический контроль пола

Подготовила ст.гр БГ-41  
Вакуленко Мария

---

Пол – совокупность морфологических и физиологических особенностей организма, обеспечивающих половое размножение, сущность которого сводится к оплодотворению, то есть слиянию мужских и женских половых клеток (гамет) в зиготу, из которой развивается новый организм.

# Пол

```
graph TD; A[Пол] --> B[дифференциация пола (фенотипический пол), то есть появление внешних гениталий, вторичных половых признаков]; A --> C[первичное определение пола: появление гонады (репродуктивного органа соматической природы) самки или самца – яичника или тестиса]
```

дифференциация пола (фенотипический пол), то есть появление внешних гениталий, вторичных половых признаков

первичное определение пола: появление гонады (репродуктивного органа соматической природы) самки или самца – яичника или тестиса

**Таблица 1.** Принципиальная схема определения пола у некоторых представителей животного мира

	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Alligator mississippiensis</i>	Mammalia
Контролирующий сигнал	Транскрипция HO-гена	Соотношение X-хромосом и аутосом		Внешняя температура	Y-хромосома
↓					
Ключевой ген	MAT ( $\alpha/a$ )	her (+/-)	Sxl (+/-)	TDF	TDF-SRY
↓					
Гены, контролирующие гонадогенез (полопределяющие)	—	xol1 sdc1, sdc2 her1 tra2, tra3 fem1, fem2, fem3, tra1	sis-a, sis-b da, liz fl(2)d Sxl tra, tra2 dsx, ix	Эффекторные молекулы, гормоны	Гормоны
↓					
Гены, контролирующие половую дифференцировку	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Примечание. + и – означают альтернативу включения или выключения соответствующего гена.

# Детерминация пола у млекопитающих

“Специализация развивающихся гонад в тестис или яичник определяет последующую половую дифференциацию эмбриона” (Альфред Жост, 60-е гг.)

“Y-хромосома несет генетическую информацию, требуемую для детерминации пола у самцов”(1959 г.)

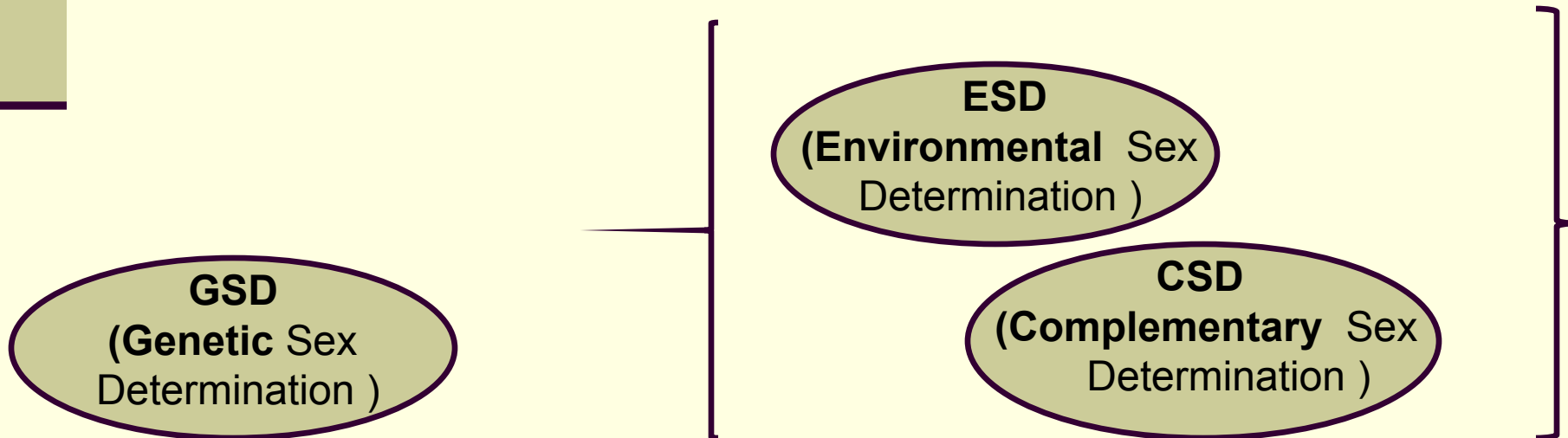
Тестостерон

MIS

у

# Принцип Жоста

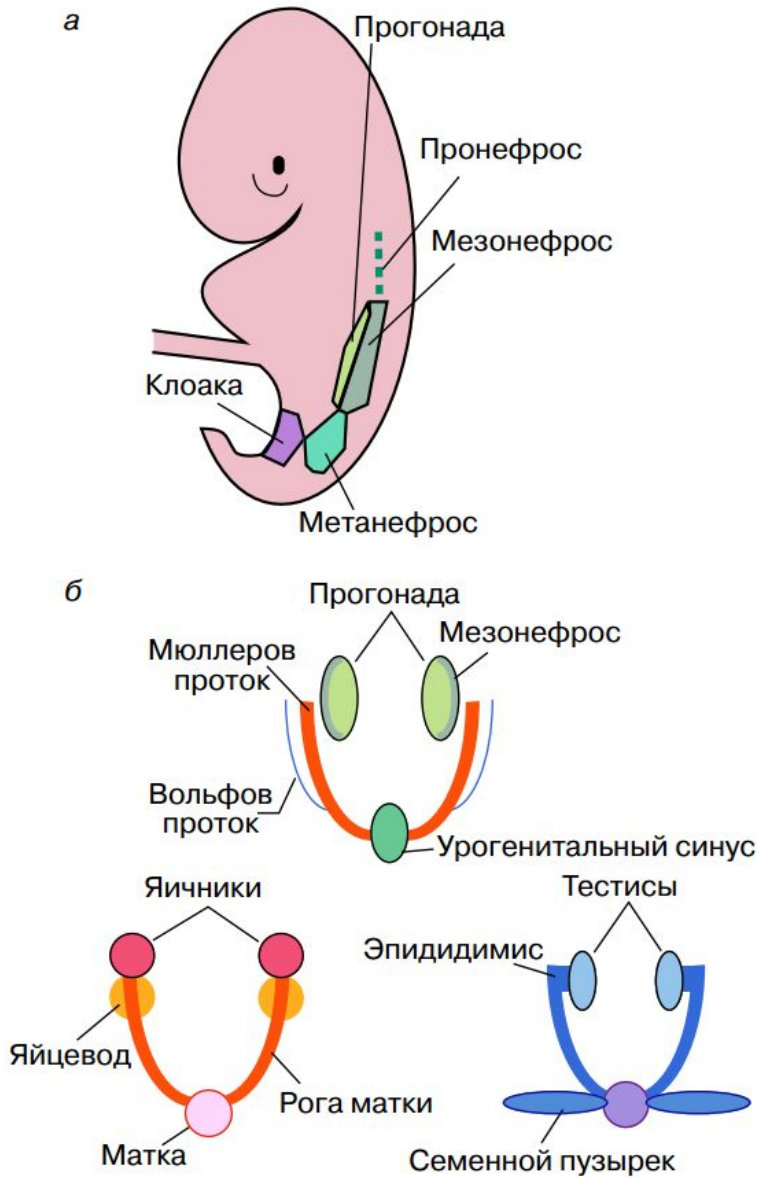
“Хромосомный пол, связанный с присутствием или отсутствием Y-хромосомы, определяет дифференциацию эмбриональной гонады, которая, в свою очередь, контролирует фенотипический пол организма”



## Рис. 1. Развитие гонад у млекопитающих:

а – плод с недифференцированной прогонадой;

б – схема мочеполовой системы самцов и самок у такого плода. Первые половые различия между развивающимися гонадами наблюдаются у человека через 6 недель после зачатия, у мышей на 12,5-й день.



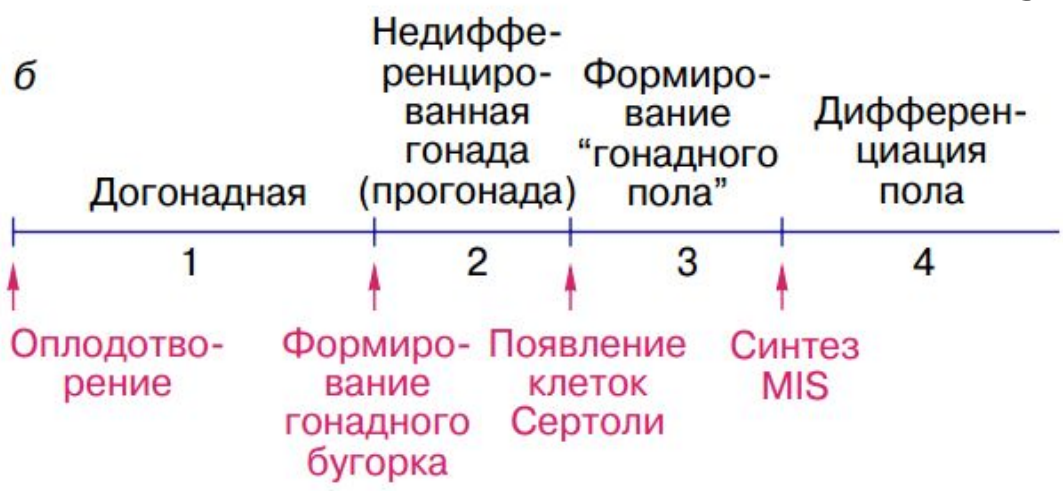
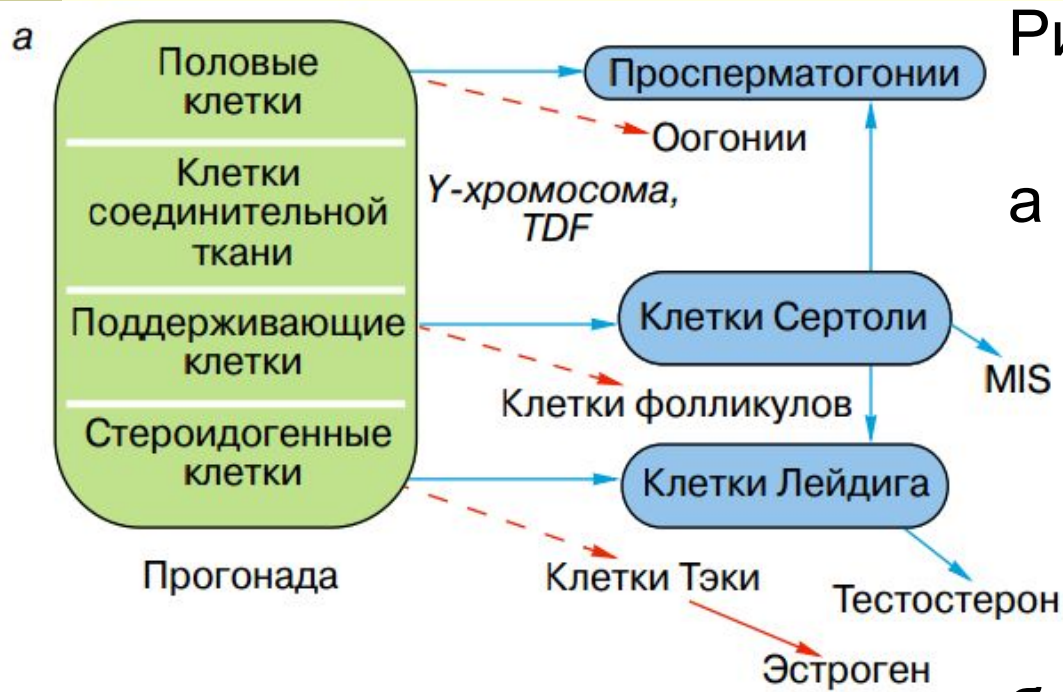
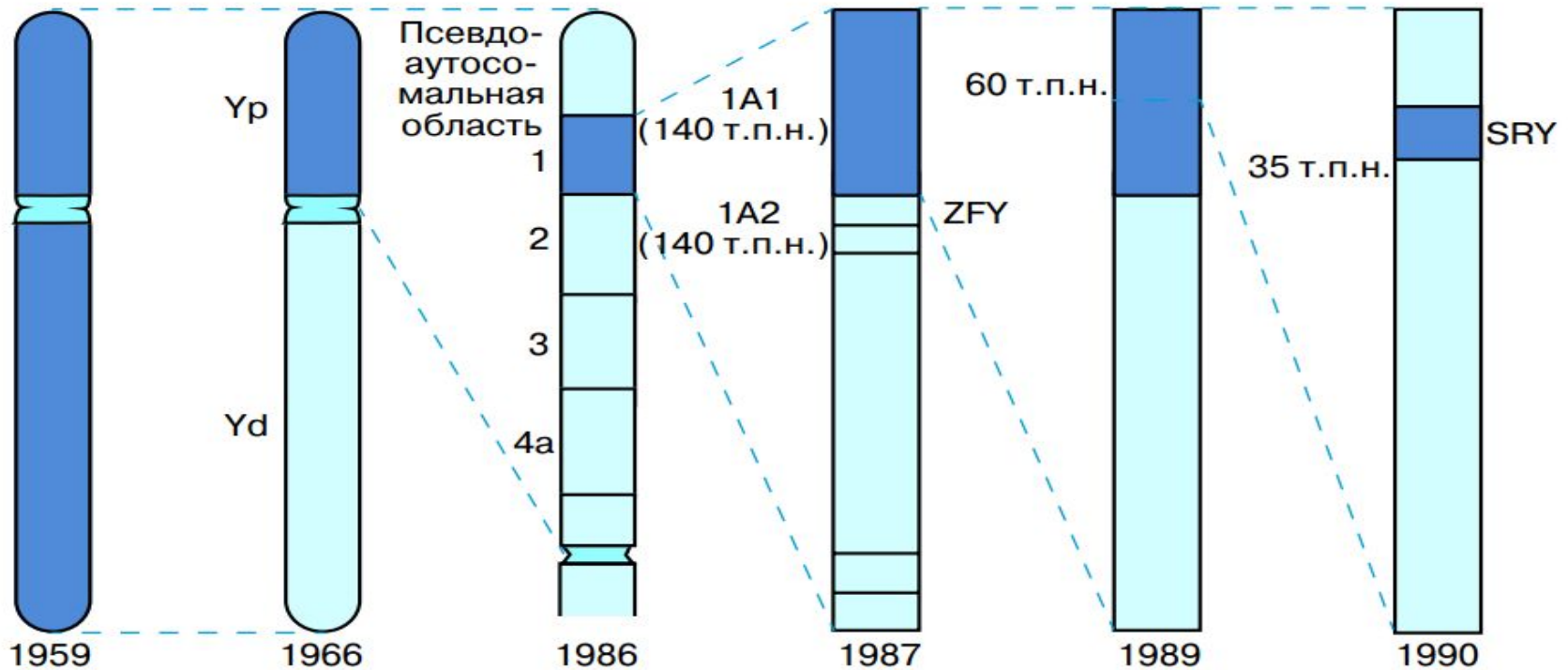


Рис. 2. Схема определения пола у млекопитающих:  
**а** – определение тестисов из четырех клеточных типов прогонады;

**б** – временная диаграмма последовательных стадий определения пола.



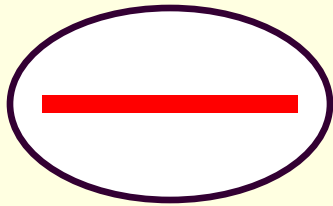


1959 – вся Y-хромосома (2–3% генома);  
 1966 – гипотетический TDF связывают с коротким плечом;  
 1986 – поиск сужается до района 1 короткого плеча;  
 1987 – дальнейшее ограничение поиска участком 1A1 и приграничных участков. Выявлен ген ZFY (Zinc Finger Protein, Y-Linked);  
 1989 – обнаружены мужчины, не обладающие ZFY;  
 1990 – идентифицирован вероятный TDF – ген SRY (sex-determining region Y). Мутации, связанные с инверсией пола, захватывают лишь небольшой консервативный мотив этого гена HMG-бокс (High-Mobility Group) (80 аминокислотных остатков, 320 п.н.)

# Тестисопределяющие гены

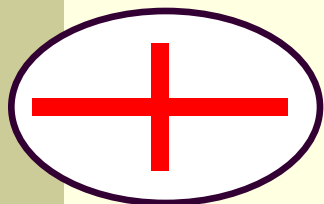
---

## ZFY (Zinc Finger Protein, Y-Linked)



- у млекопитающих для детерминации гонад не требуется присутствия половых клеток, которые ⊕ ZFY (в последнее время необходимость наличия половых клеток для ⊕ ZFY опровергнута)
- ZFY аутосомно расположен у сумчатых

# SRY (Sex determining Region Y gene)



- SRY расположен в полопределяющей области и содержит консервативный домен (HMG-бокс);
- его активность отмечена накануне периода дифференциации прогонады в тестис;
- специфические точковые мутации или делеции в HMG-боксе этого гена у женщин XY приводят к инверсии пола;
- перенос этого ген в оплодотворенную яйцеклетку гомогаметной особи с помощью микроинъекции привел к появлению “самца” с XX-кариотипом (дефектный сперматогенез);
- белок, кодируемый HMG-боксом SRY-гена, специфически связывается с ДНК, приводя к изгибанию ее молекулы, что играет важную роль в регуляции транскрипции, репликации и рекомбинации;
- имеется экспериментальный материал, свидетельствующий в пользу опосредованного положительного контроля SRY-активности со стороны белкового продукта MIS-гена и отрицательного гена ароматазы, контролирующего превращение мужских стероидных гормонов в женские.

# Гены, участвующие в детерминации пола

---

## Gdy (growth and development)

Расположен в Sxr-участке Y-хромосомы мышей  
WT1(Wilms tumor), влияет на деление клеток прогонад

## WT1(Wilms tumor)

Вызывающий ряд наследственных заболеваний: опухоль Вильмса, синдром Дэнис–Драма, экспрессирующийся на 9-й день эмбрионального развития и контролирующий развитие недифференцированной, бисексуальной гонады.

# Sox9 (SRY type HMG box)

локализованный на хромосоме 11 мыши и имеющий гомолог на хромосоме 17 человека, помимо доминантного CD-синдрома, играет роль в аутосомальной инверсии пола, модификатор влияния SRY на экспрессию MIS (Mullerian-inhibiting substance), своеобразный ограничитель рамок его активности в раннем эмбриогенезе.

## ген Z

отрицательный регулятором развития тестисов: в норме функционирует у самок, а у самцов его активность блокируется геном SRY. Предполагается существование аллели  $Z_i$ , не чувствительной к такой супрессии.

# DAX1 (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1)

локализован на участке Xp21. При дупликации вызывает зависимость от дозы реверсию мужского пола к женскому, чувствителен к гормонам и в увеличенной дозе способен преодолеть сигнал SRY и сдвигать развитие гонад в направлении яичника. Этот ген рассматривается как реликт более примитивной X- хромосомной системы детерминации пола.

## Стероидогенный фактор SF1

Мутации по SF1-гену могут приводить к отсутствию гонад у обоих полов. Предполагается и его участие в контроле активности гена антимюллеровского гормона (MIS) в клетках Сертоли.

# Аутосомный ген Tda1b (testis-determining autosomal)

---

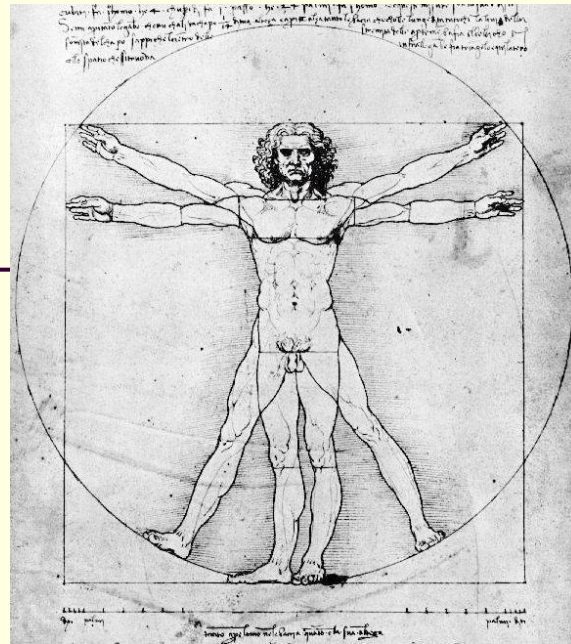
взаимодействует с TDF (Testis determining factor), влияет на появление овотестиса или яичника у мышей с кариотипом XY.

# Аутосомный ген Tas (Testis associated sex reversal gene)

приводит к появлению XY-самок и гермафродитов с овотестисами.

# androgen receptor (AR)

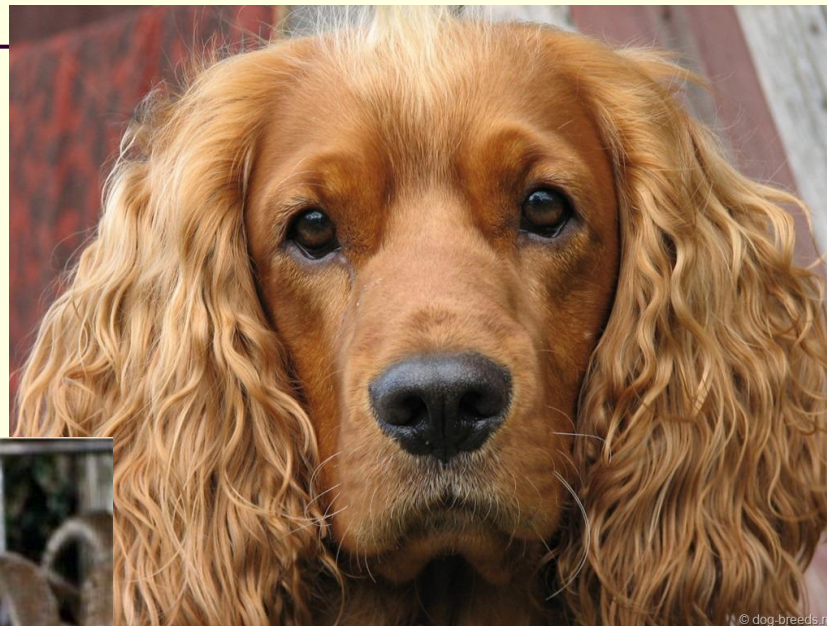
феминизация



ОСНОВНОЙ  
полопределяющий  
и ген (или гены)-  
модификатор



# аутосомный ген – детерминатор инверсии пола у коккер-спаниэлей



аутосомная  
мутация  
Polled у коз

# Дополнительных генетические факторы контроля первичной детерминации пола

Генетический фактор	Участие в контроле детерминации пола
Gry	Контролирует скорость роста эмбрионов и прогонад
WT1	Влияет на развитие прогонады примерно на 9-й день эмбрионального развития. Связан с наследственными заболеваниями: опухоль Вильмса, синдром Дэнис–Драма
Sox9	Содержит HMG-бокс. Ответствен за CD-синдром и аутосомальную инверсию пола. Экспрессируется до 13-го дня эмбрионального развития. Возможный модификатор влияния SRY на MIS-ген
Z	Отрицательный регулятор развития тестисов. В норме активен у самок, у самцов заблокирован работой SRY. Существует мутация $Z^i$ , нечувствительная к эффекту воздействия TDF-SRY
DAX1 (DSS)	Локализован в районе Xp21. В двойной дозе способен преодолевать эффект SRY и сдвигать развитие гонад в направлении яичника. Кодирован ядерный рецептор. Ответствен за дозозависимую реверсию пола
Tda <sup>1b</sup>	Предположительно связан с хромосомами 2-й и 4-й мыши. Приводит к появлению овотестисов у В6Y <sup>DOM</sup> -гибридов
Tas	Аутосомная мутация на хромосоме 17 мышей, приводящая к появлению XY-самок
MIS	Ген антимюллеровского гормона, секретируется клетками Сертоли в ответ на активность SRY. Ингибирует развитие Мюллерова протока. Локализован на хромосоме 19 человека – p13,2–p13,3
Tfm(hAR)	Ген рецептора андрогенов. У человека локализован на X-хромосоме (Xp11-12). Вызывает тестикулярную феминизацию
Гены сперматогенеза и спермиогенеза	Известен ряд факторов: Sry, SMSY, UBE1Y, TSPY, YRRM, проявляющих такую активность
SF1	Ген рецептора стероидных гидролаз. У человека предположительно локализован в участке 9q33. Необходим для развития недифференцированной прогонады и регуляции активности MIS-гена в клетках Сертоли
Od	Гипотетический X-хромосомный или аутосомный ген, ответственный за дифференциацию прогонады в яичник и отрицательно регулируемый геном SRY

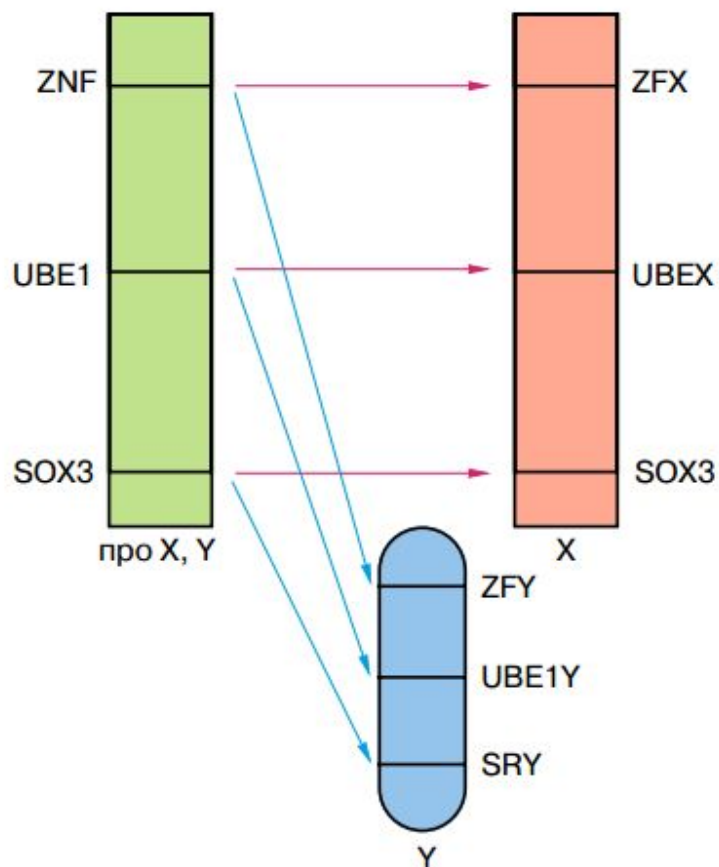
# Y-хромосома и пол

---

- 1) обедненность генами;
- 2) обогащенность повторяющимися блоками нт, и в частности, сателлитной ДНК;
- 3) присутствие значительных гетерохроматиновых районов;
- 4) наличие области гомологии с X-хромосомой – псевдоаутосомальной области (PAR).



# Схема определения эволюции генов Y-хромосомы в связи с определением и дифференциацией пола.



Гены Sox3 и UBE1 принадлежали к консервативной части прогоносомы: ZNF – к более новой ее части. На постепенно деградирующей Y-хромосоме аллель Sox3 /SRY приобретает тестисопределяющие функции, а аллели UBE1/UBE1Y и ZNF/ZNY – роль в сперматогенезе. Ген UBE1Y утерян у приматов, возможно, за счет выполнения его функций другими генами (SMCY, YRRM и т.д.) реализуется функция детерминации пола.

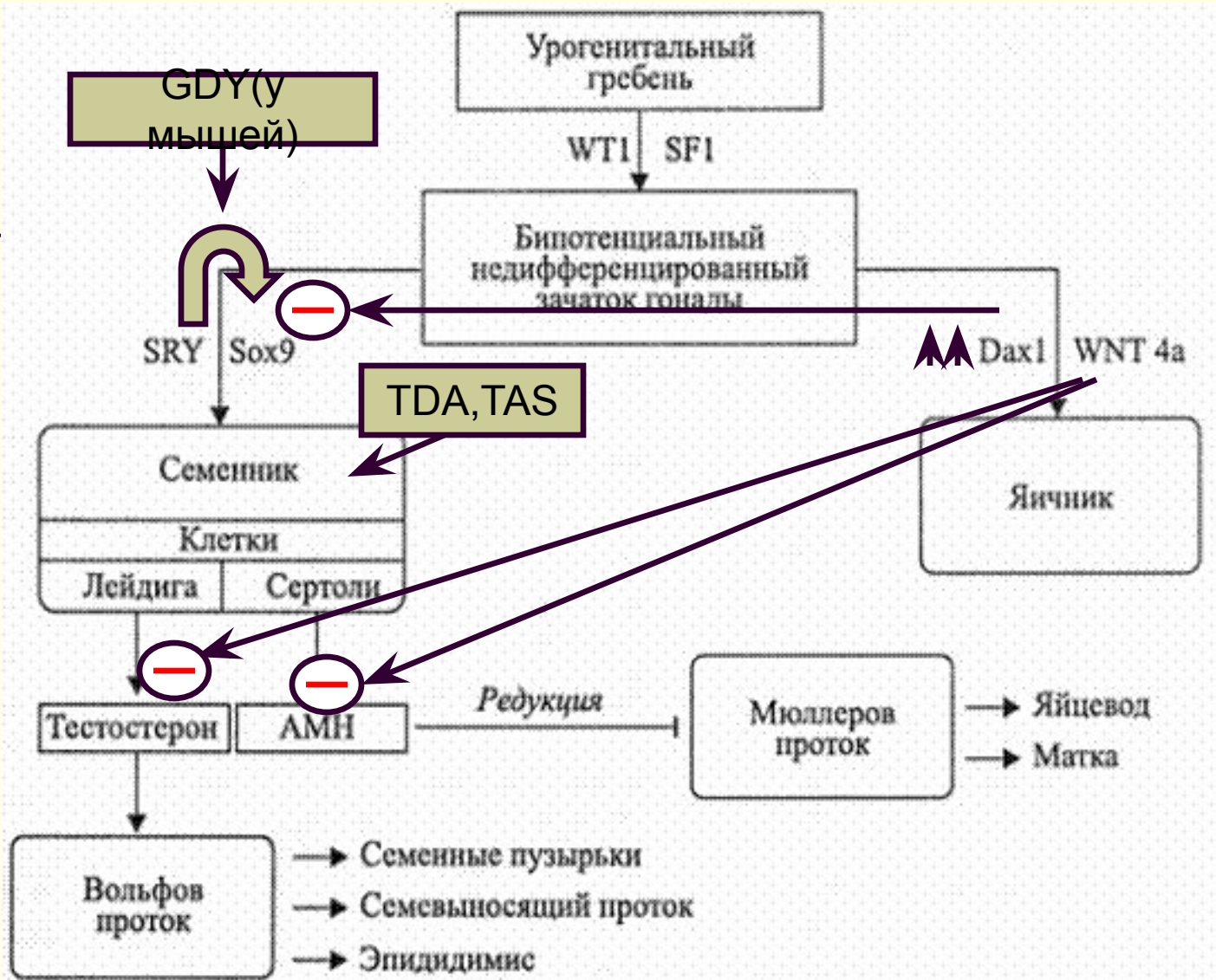
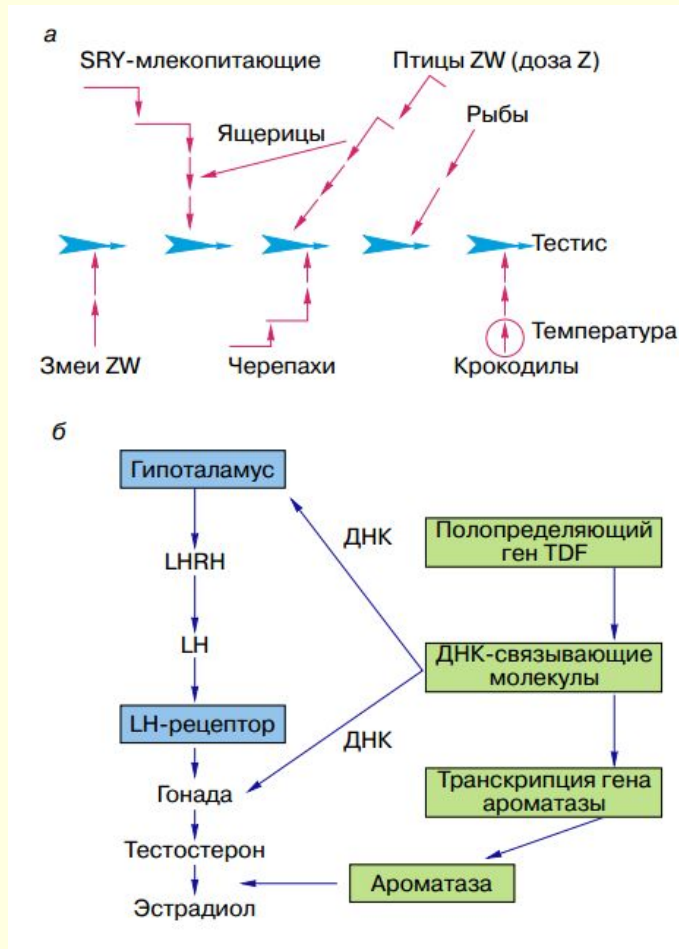


Рис. 8-14. Схема детерминации пола у высших млекопитающих.

# Возможные пути генетического контроля гонадогенеза у позвоночных:



а – предполагается наличие сходного многоэтапного механизма гонадогенеза и разнообразие генетического контроля этого процесса в разных группах позвоночных.

( этап гонадогенеза,  
 положительный контроль,  
 отрицательный контроль)

б – гипотетический механизм температурного варианта определения пола. Этапы, взятые в рамки, предполагают температурочувствительность. ЛН и LHRH – люитенизирующий гормон и его релизинг – агент, положительно контролирующей синтез ЛН.