



Матери **амадин гульда** способны тонко регулировать пол будущих потомков, производя в нежелательных браках 80% и более самцов.

S. R. Pryke, S. C. Griffith // Science. – 2009.



Домашние куры и зебровые амадины производят 72-83% самцов при инъекции ударных доз кортикостерона во время мейоза 1.

A. E. Gam, M. T. Mendonça, K. J. Navara // Journal of Avian Biology. – 2011



Домашние куры: 25% самцов в ответ на обработку прогестероном.

[S.M. Correa](#) et al., Biol Lett. 2005

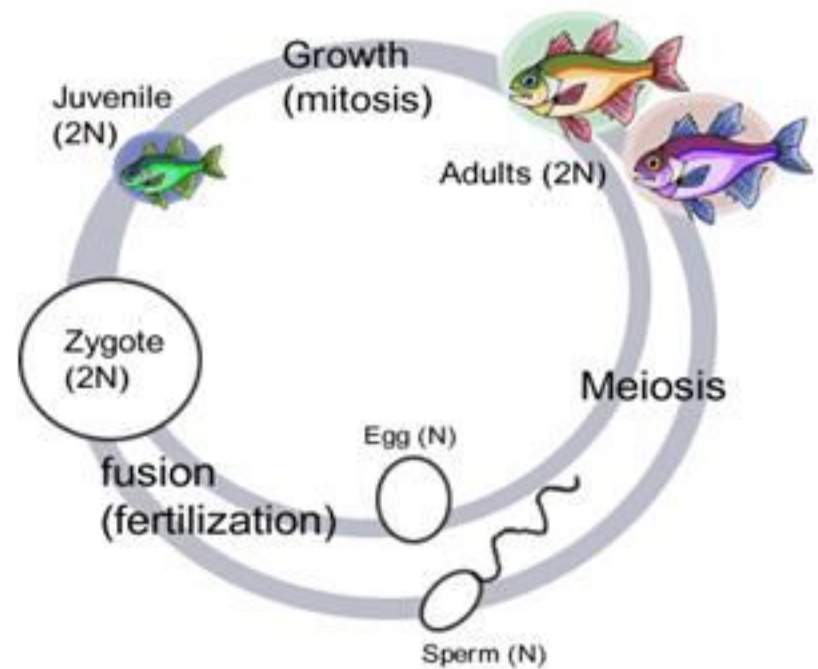
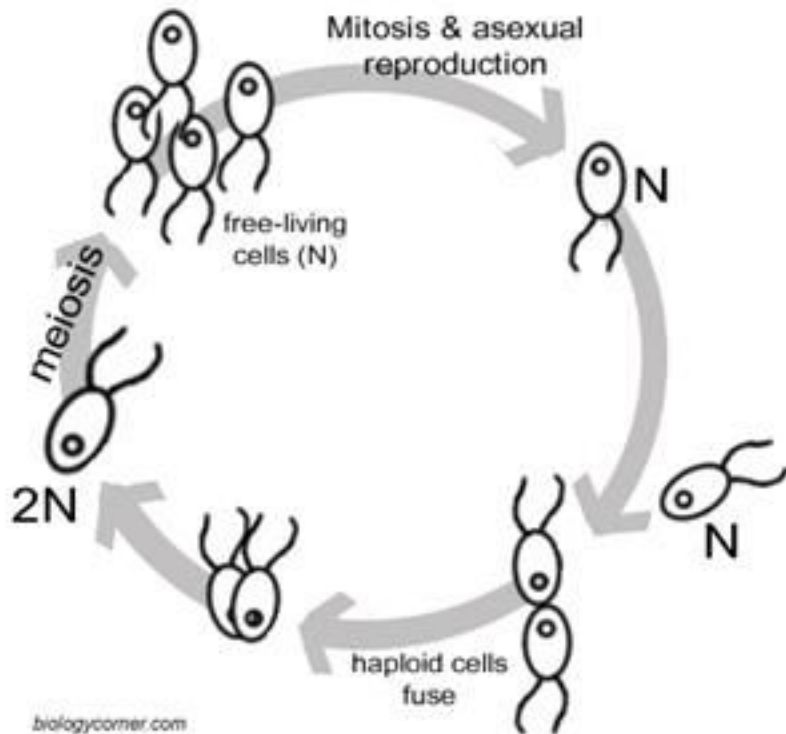


Перепела производят больше самок при обработке хроническими дозами кортикостерона.

[Thomas W Pike](#) and [Marion Petrie](#) // Proc Biol Sci. 2006

Зачем нужно половое размножение?

Why sex?



Бделлоидные коловратки – единственный класс животных, полностью отказавшийся от полового размножения



Бделлоидные коловратки: a — *Philodina roseola*, b — *Macrotrachela quadricornifera*, c — *Habrotrocha constricta*, d — *Adineta vaga*. Длина масштабной линейки 0,1 мм. Фото с сайта www.nature.com

Бделлоидные коловратки представляют собой удивительное исключение. Это целый класс животных (включающий около 400 видов), которые размножаются только бесполом путем (партеногенетически). Никто никогда не видел самцов бделлоидных коловраток. По-видимому, полового размножения не было уже у общего предка бделлоидных коловраток, который жил много десятков миллионов, возможно, около 100 миллионов лет назад. Бделлоидные коловратки — главный камень преткновения для всех теоретиков, пытающихся объяснить биологический смысл полового размножения. Какое ни придумай объяснение, сразу же возникает «проклятый» вопрос: если половое размножение такое полезное, как же бделлоидные коловратки без него обходятся? И если бделлоидные коловратки научились без него обходиться, почему другие животные не пошли по тому же пути?



Комодський варан



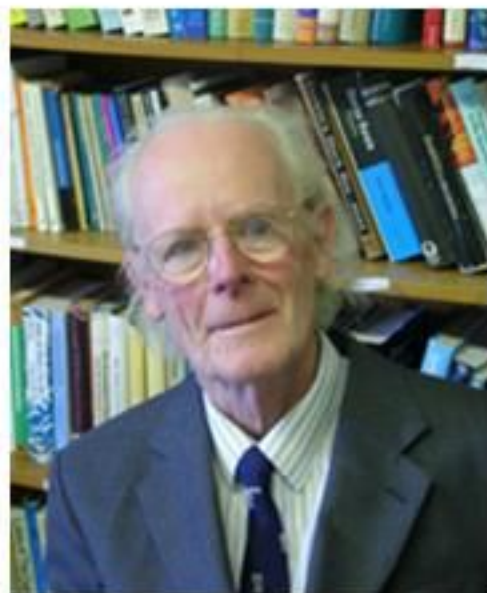
Скельні ящери

Англійські та італійські вчені повідомили про дивне відкриття – на відміну від інших одностатевих ящірок, партеногенетичне потомство варана – самці. Самки можуть появилися на світ тільки внаслідок статевого розмноження. (Phillip C. Wattset al., 2006)

ПАРТЕНОГЕНЕЗ

1. ЭНДОМИТОЗ: zw^4zw $zw+3$ пт(zw) все самки
2. ВИПАДІННЯ МЕЙОЗУ (обидва ділення екваційні): все zw (самиці)
3. ПРИДУШЕННЯ 1 ПОДІЛУ ДОЗРІВАННЯ (прередукція): все zw (самиці)
4. ПРИДУШЕННЯ 2 РОЗПОДІЛУ ДОЗРІВАННЯ (постредукція): все zz (самці), ww – let
5. НОРМАЛЬНИЙ МЕЙОЗ, ЗЛИТТЯ БЛАСТОМЕРІВ ПІСЛЯ 1 РОЗПОДІЛУ ДРОБЛЕННЯ: все zz (самці), ww – let
6. НОРМАЛЬНИЙ МЕЙОЗ, ЗЛИТТЯ ЯЙЦЕКЛІТИНИ З ПОЛЯРНИМ ТІЛЬЦЕМ: 4 $zw()$: 1 $zz()$: 1 $ww(\text{let})$

Two-fold cost of sex Двойная цена пола (точнее, двойная цена самцов)

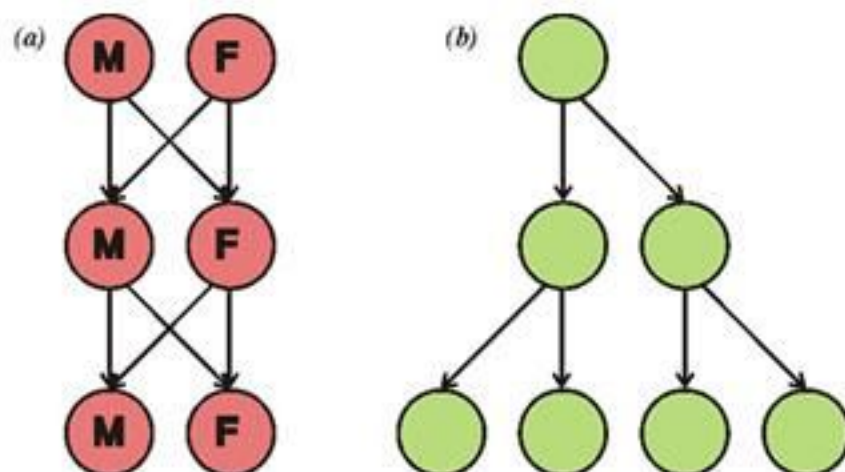


J. Maynard Smith (1920-2004)

Теоретико-игровой подход к изучению эволюции.

«Эволюционно-стабильное состояние (стратегия)» == Равновесие Нэша.

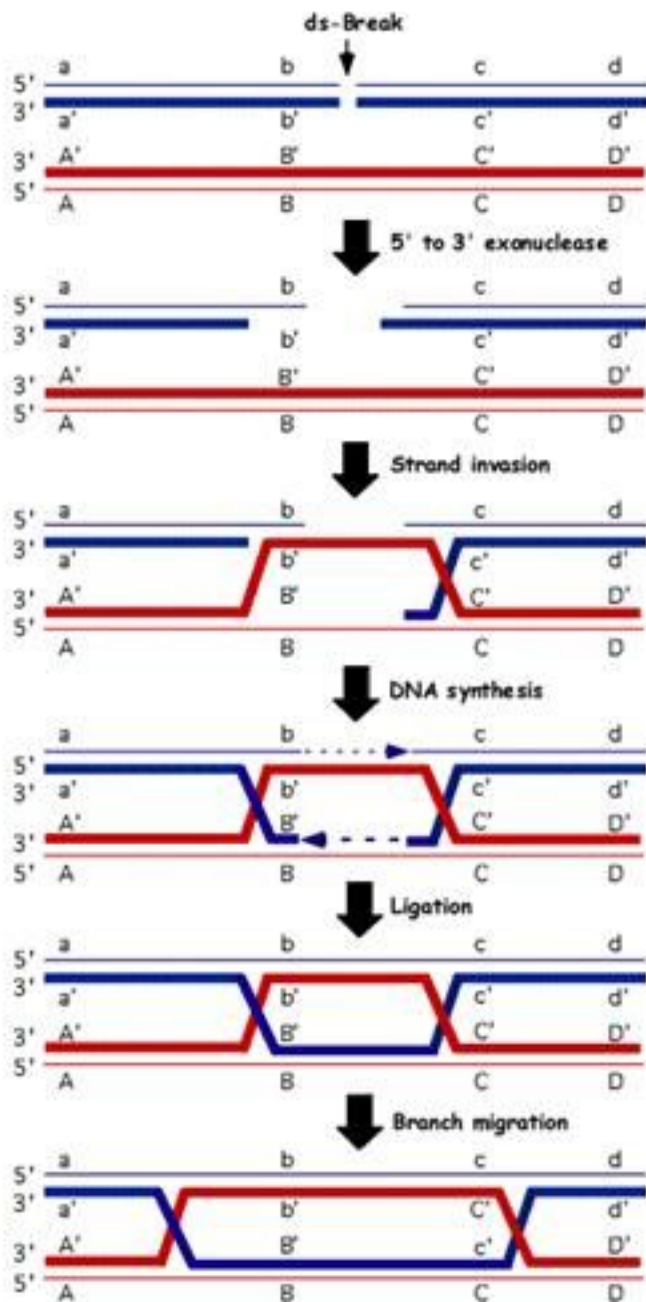
Это такое состояние признака, при котором никакая мутация, меняющая этот признак, не даст преимуществ своему носителю и не будет поддержана отбором.



У раздельнополых организмов половину потомства каждой самки составляют самцы, которые сами потомства не производят. При бесполом размножении всё потомство состоит из самок. Поэтому при прочих равных бесполое размножение вдвое эффективнее, чем с самцами.

Гомологичная рекомбинация

- Обмен гомологичными участками между разными молекулами ДНК.
- Есть у всех.
- Появился как механизм репарации (зашивания двойных разрывов, исправления нарушенных «вилок репликации»).
- Кроссинговер – это только одна из форм гомологичной рекомбинации.

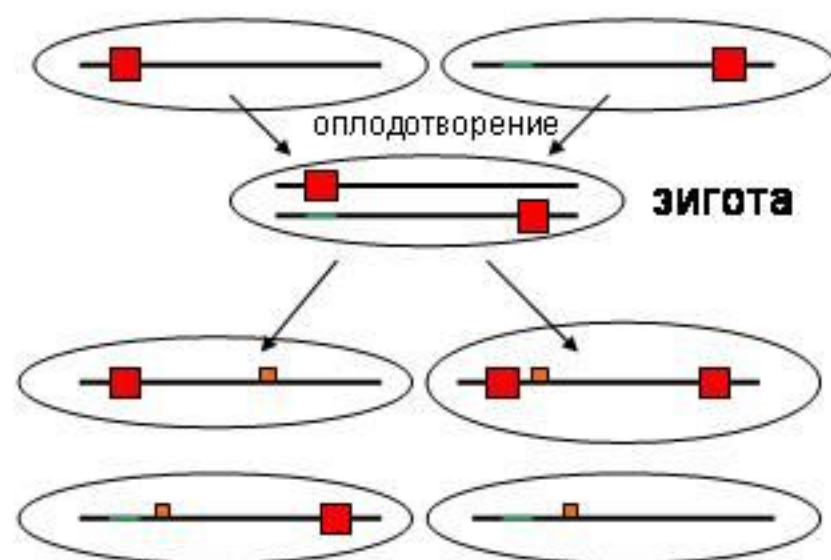


Храповик Мёллера

- Если у бесполого организма возникает вредная мутация, его потомки уже не могут от нее избавиться. «Родовое проклятие».
- Отбор может отбраковывать только целые геномы, но не отдельные гены.
- Если в бесполой популяции случайно погибает особь с наименьшим числом вредных мутаций, это - необратимая потеря.
- Бесполое организмы не могут позволить себе иметь много полезных генов (отсюда – вынужденная простота строения).
- Бесполое организмы не могут себе позволить иметь маленькие популяции (и крупные размеры), малое число потомков (т.к. только очень эффективный очищающий отбор может их спасти).

Рекомбинация «спасает» от храповика Мёллера

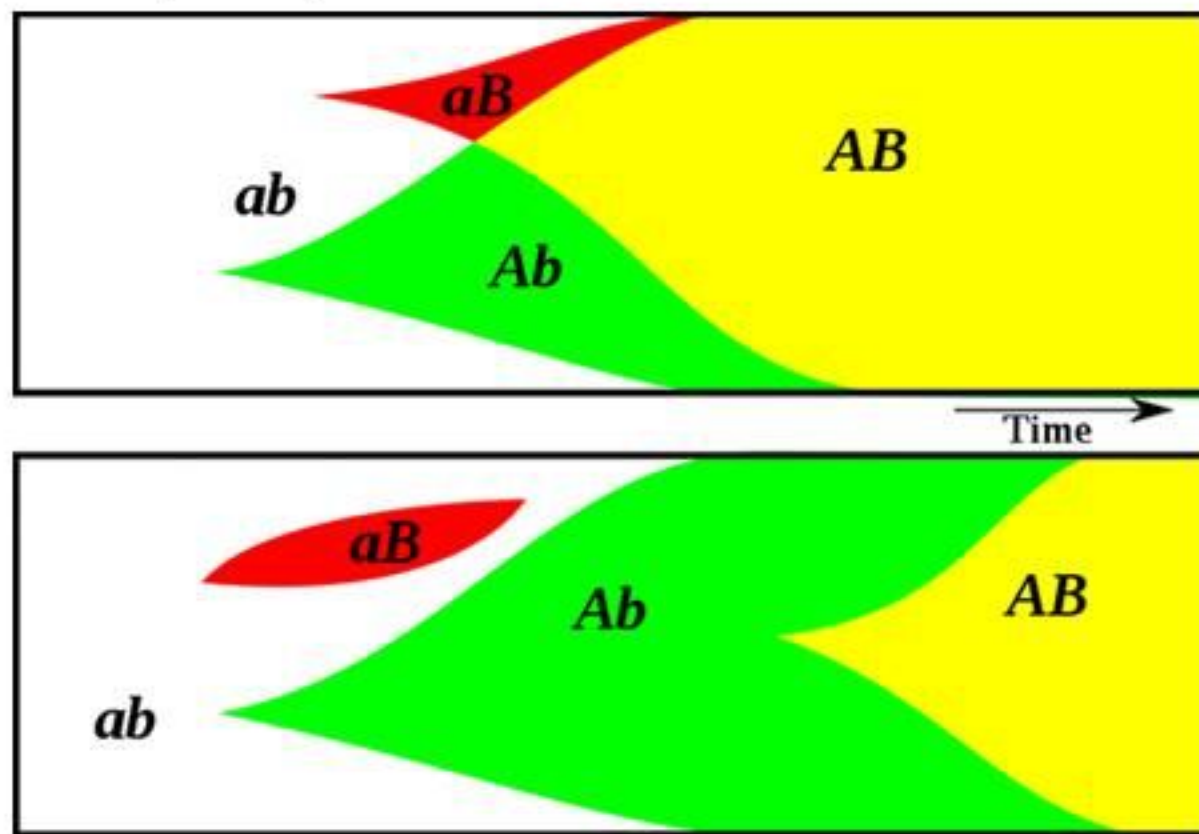
- Благодаря рекомбинации из «отягощенных» геномов постоянно генерируются менее отягощенные.
- Утрата самой неотягощенной особи – обратима.
- Гены отбираются по отдельности, а не целыми геномами.
- Генофонд популяции – особая новая сущность, которой нет у бесполок организмов.



кроссинговер между мутантными локусами ведет к образованию гамет, отягощенных мутациями а) сильнее, б) слабее, чем родительские гаметы

Идея №1: Половое размножение способствует очищению геномов от «генетического груза», то есть помогает избавляться от постоянно возникающих вредных мутаций, не допуская вырождения

Идея №2: Половое размножение способствует более быстрому накоплению полезных мутаций



При половом размножении (сверху) два новых полезных аллеля (A и B) быстро объединяются в результате скрещивания особей, каждая из которых имеет только один из этих аллелей. При бесполом размножении (снизу) приходится дожидаться, пока обе мутации случайно возникнут у одного и того же клона.

Вильям Хамильтон: компьютерная модель полового/бесполого размножения и болезни

- Двуполые организмы
выигрывают только тогда, когда в
систему вводятся паразиты

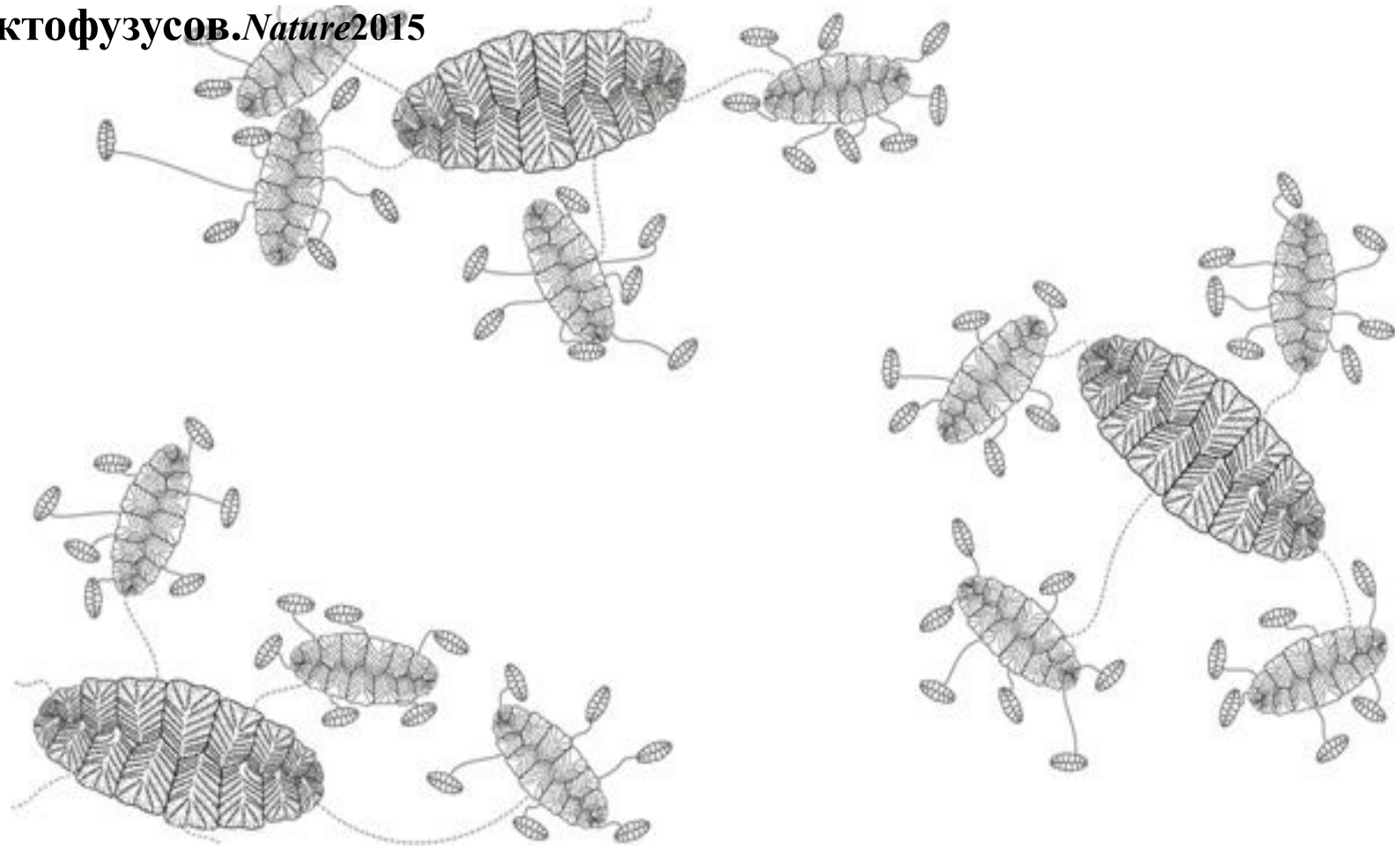
Теория красной королевы («черного ферзя») Ли Ван Вален

- У нас, - сказала Алиса, с трудом переводя дух, - когда долго бежишь со всех ног, непременно попадешь в другое место.
- Какая медлительная страна! - сказала Королева. - Ну, а здесь, знаешь ли, приходится бежать **со всех ног**, чтобы только остаться на том же месте! Если же хочешь попасть в другое место, тогда нужно бежать по меньшей мере вдвое быстрее!

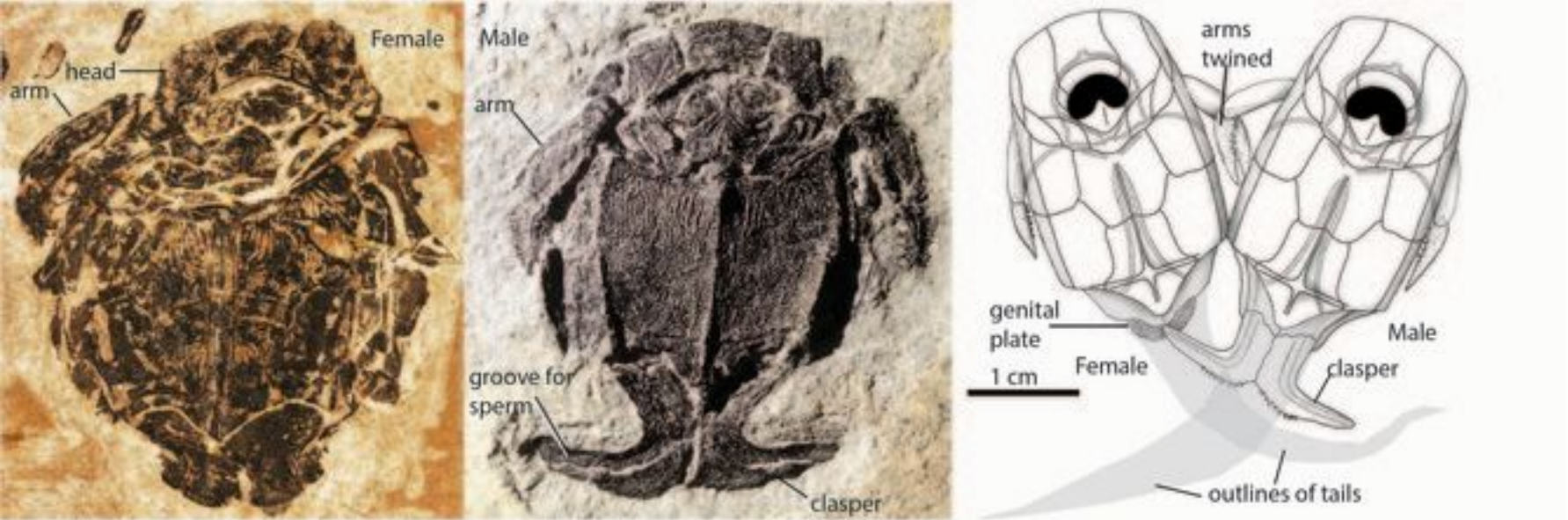
Теория красной королевы

- Только рекомбинация генов при мейозе и ауткроссинг генов при половом размножении обеспечивает быстрое распространение генов, повышающих устойчивость к атакам паразитов
- Половое размножение – это единственный шанс выжить для популяции медленно размножающихся макроорганизмов в условиях постоянного давления со стороны быстро размножающихся и мутирующих микроорганизмов

Упрощенная схема пространственного распределения фрактофузусов. *Nature* 2015



Fractofusus — организмы эдиакарского периода из группы рангеоморф имели два способа размножения и расселения. Новые участки дна они заселяли, находясь в плавающей стадии. Возникшие затем взрослые организмы порождали вокруг себя группы более молодых потомков с помощью «отводков»-столонов. За счет последнего способа могло возникать несколько поколений, образующие вложенные друг в друга группы всё более молодых особей. Возраст оценен в 565 ± 3 млн лет



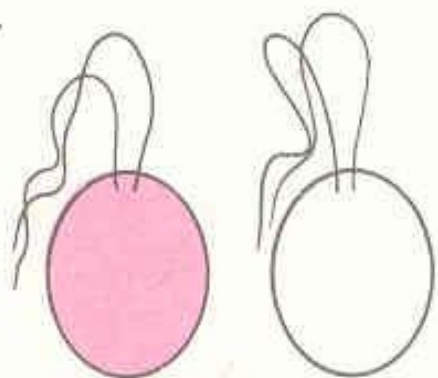
The 385 million-year-old placoderm fish *Microbrachius dicki* from Scotland shows the first evidence for mating by copulation in our evolutionary lineage. The males bore large L-shaped bony claspers for inseminating the females. Left, female fossil; centre, male fossil; right, mating position. J Long & B.Choo 2009



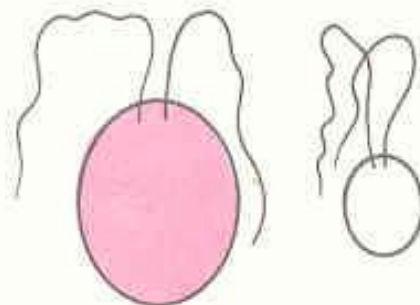


Flinders
UNIVERSITY

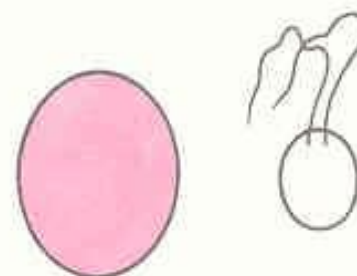
Типы гамет у хламидомонад: изогамия, анизогамия, оогамия



Изогамия



Анизогамия



Оогамия

СПОСОБИ ВИЗНАЧЕННЯ СТАТІ

1. **СІНГАМНИЙ** (у ссавців) - за допомогою статевих хромосом, стать визначається в момент утворення зиготи

2. **ПРОГАМНИЙ** (у археаннелід, попелиць, дафній) - ще до запліднення, стать визначається типом відкладених яєць (розмір, тестостерон та інші)

3. **ЕПІГАМНИЙ** (у деяких молюсків, риб та рептилій) - стать визначається умовами середовища

Кореляція між співвідношенням статей $F / (F + M)$ і температурою у риби *Menidia menidia* з'являється і наростає в більш теплих водах ареалу обітання. F-female (самка), M-male (самець)

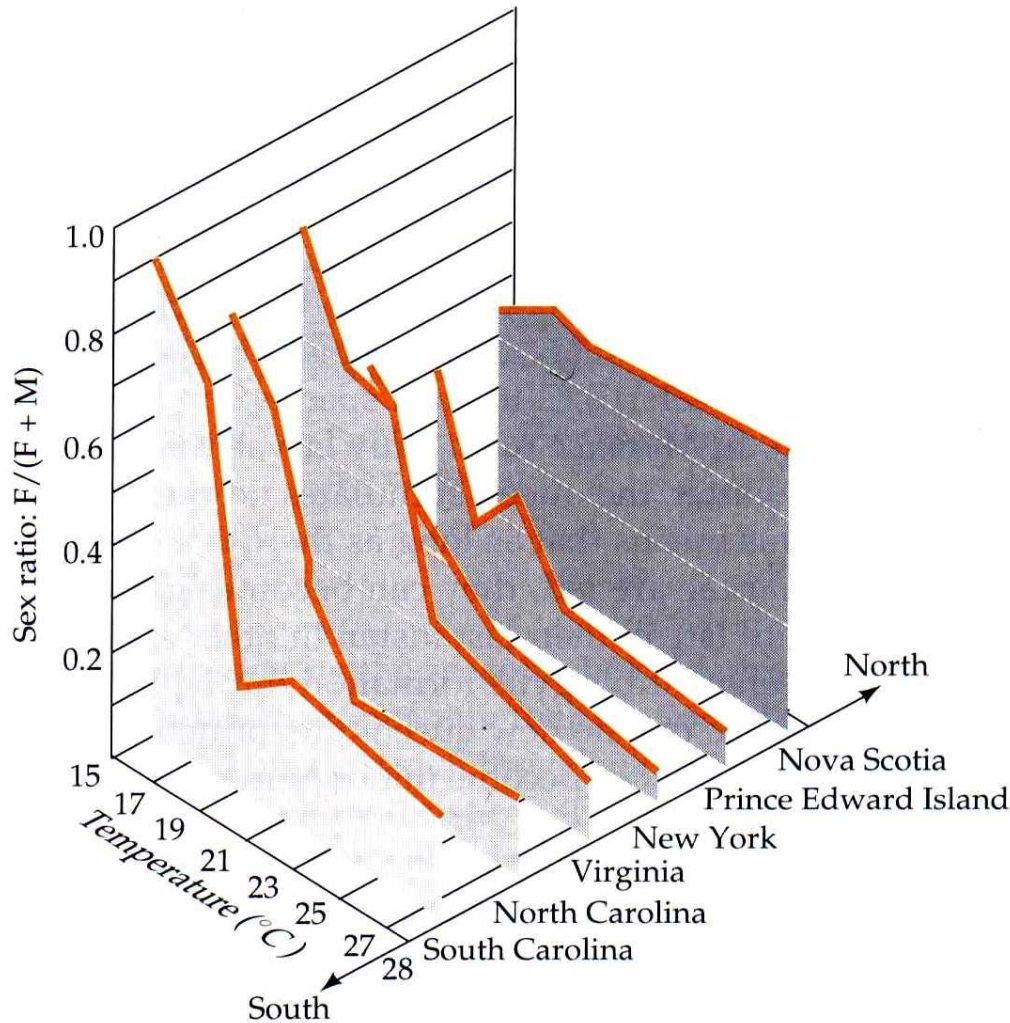


Figure 21.13

Relationship between temperature and sex ratio $F:(F+M)$ during the period of sex determination in *Menidia menidia*. In those fish collected from the northernmost portion of its range (Nova Scotia), temperature had little effect on sex determination. When embryos were collected from fish at more southerly locations (especially from Virginia through South Carolina), the environment had a large effect. (After Conover and Heins, 1987.)

Залежне від температури (інкубації яєць) визначення статі у трьох представників класу плазунів: грифова (Macrolemis) і червоновуха (Trachemys) черепахи і алігатор.

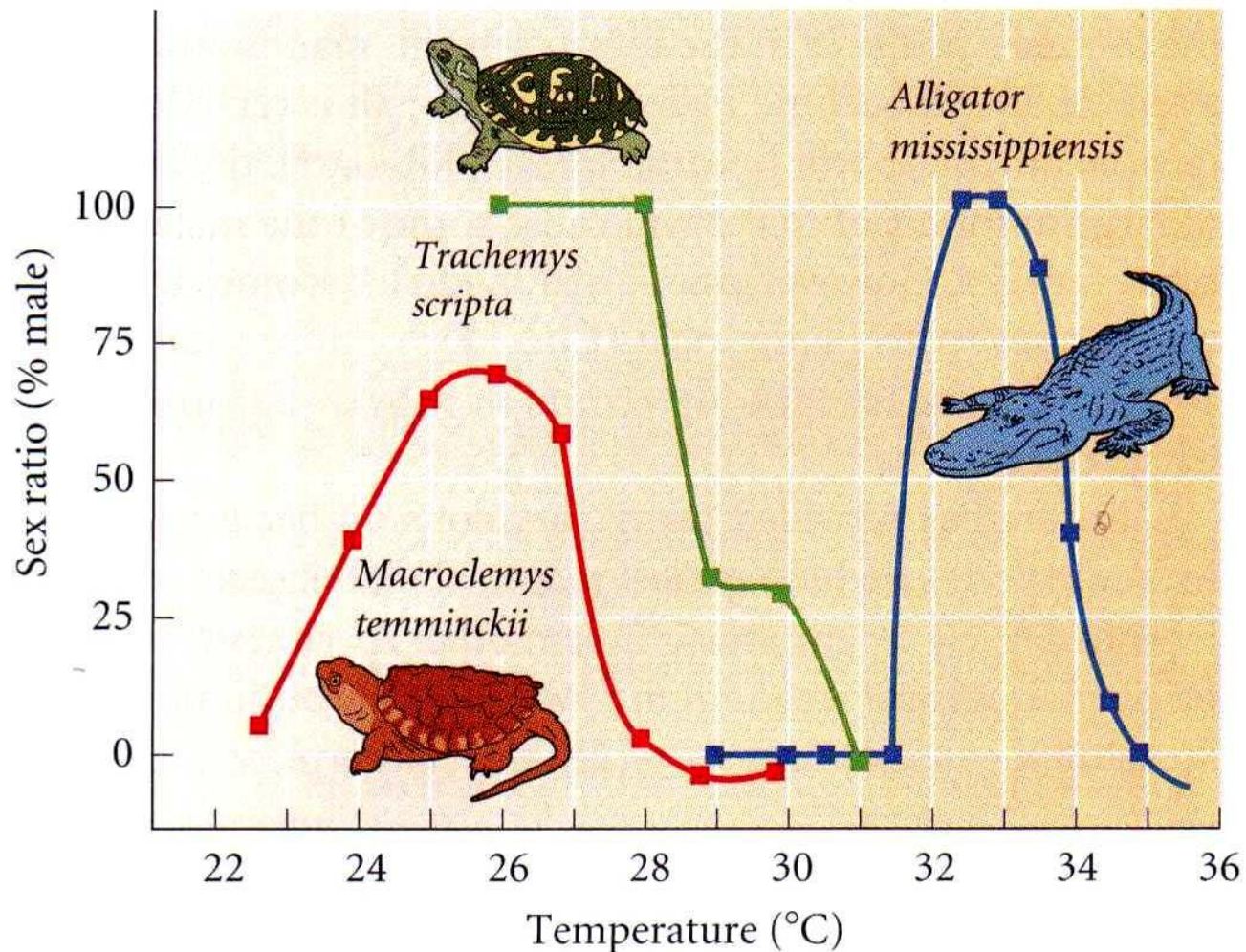


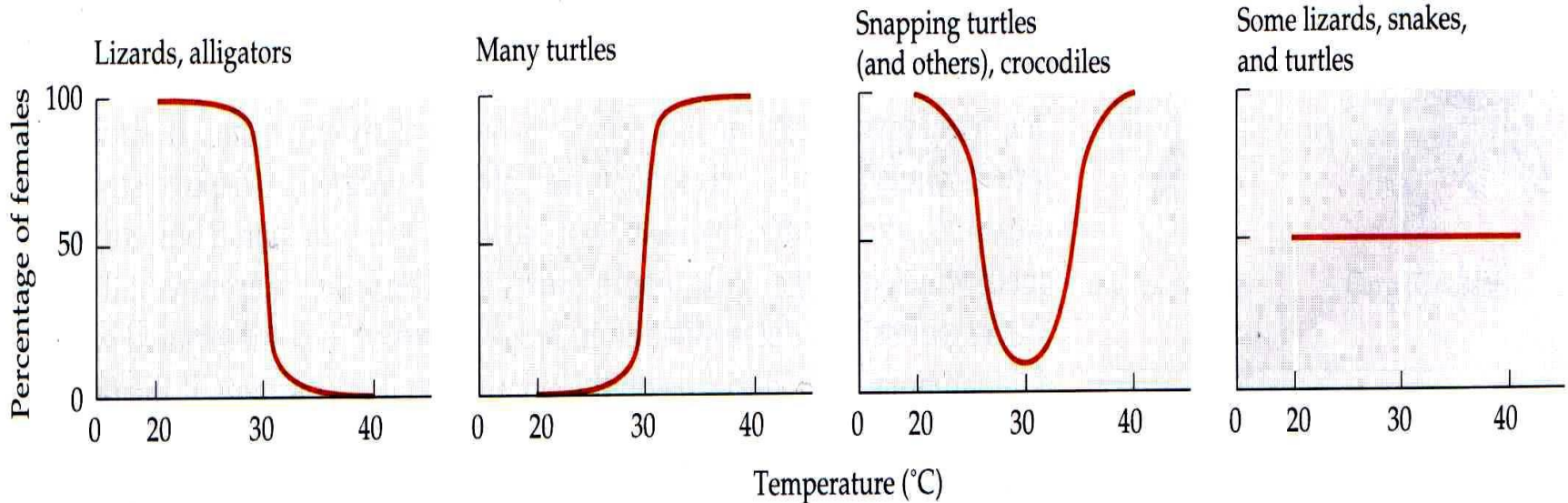
Figure 17.20

Temperature-dependent sex determination in three reptile species: the American alligator (*Alligator mississippiensis*), the red-eared slider turtle (*Trachemys scripta elegans*), and the alligator snapping turtle (*Macrolemis temminckii*). (After Crain and Guillette 1998.)

Температурно-залежна детермінація статі у ящірок, черепах і крокодилів

Figure 21.12

Patterns of temperature-dependent sex determination. In the first three panels, different temperatures give a predominance of males or females. In the last panel, temperature does not play a role. (After Bull, 1980.)



У эхиуриды *Bonellia* (организма, обитающего на морском каменистом грунте) формирование пола происходит у личинки в зависимости от места её прикрепления к поддерживающей среде. При осаднении на скалистый грунт формируется самка (тело - 10 см, ротовой хоботок - proboscis - около метра), при осаднении на proboscis самки - формируется самец (1-3 мм длиной), который мигрирует по кишечнику и обитает в матке (или нефридии), оплодотворяя яйца.

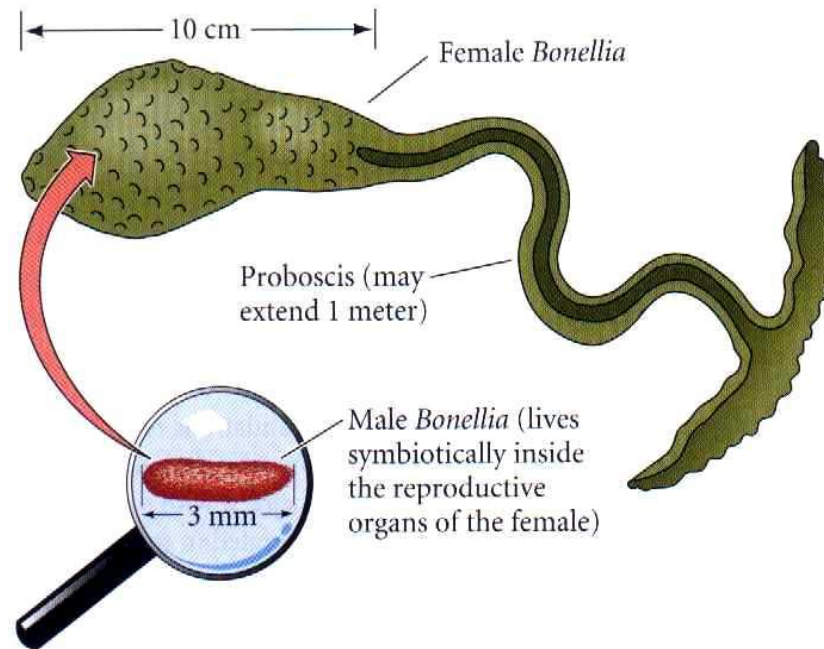


Figure 3.1

Sexual dimorphism in *Bonellia viridis*. The body of the mature female is about 10 cm in length, but the proboscis can extend up to a meter. The body of the symbiotic male is a minute 1–3 mm in length. While the body of the adult female is buried in the ocean sediments, her proboscis extends out of the sediments, where it can be used for feeding or attracting larvae.

У улитки- блюдечка *Crepidula fornicata*, новая особь, располагающаяся в колонии сверху - всегда самец. Затем мужская половая система дегенерирует и самец превращается в самку

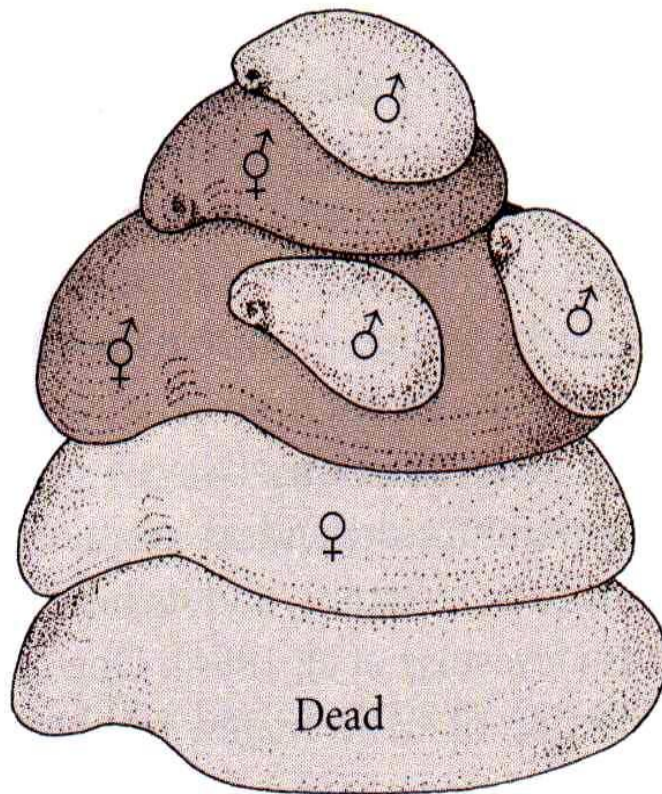


Figure 17.21

Cluster of *Crepidula* snails. Two individuals are changing from male to female. After these molluscs become female, they will be fertilized by the male above them. (After Coe 1936.)

У риб поряд з роздільностатевими видами є і гермафродити

Гермафродити можуть бути:

1. Синхронні (одночасно існують яєчник і семенник) - *Servanus Scriba*: по черзі метають ікру і її запліднюють.

2. Асинхронні (гонади генетично запрограмовані на зміну типу в ході онтогенезу): риба - папуга; Останні в свою чергу поділяються на **протогінних** (спочатку «самка») і **протоандрічних** (спочатку «самець») - *Sparus Auratus*

Крім того, вибір статі молодий особини може визначатися співвідношенням статей в існуючій популяції риб. (приклад - рибки коралових рифів)

Зміни структури гонад гермафродитної риби *Sparus aurata*

(A) MALE PHASE

(B) TRANSITORY PHASE

(C) FEMALE PHASE

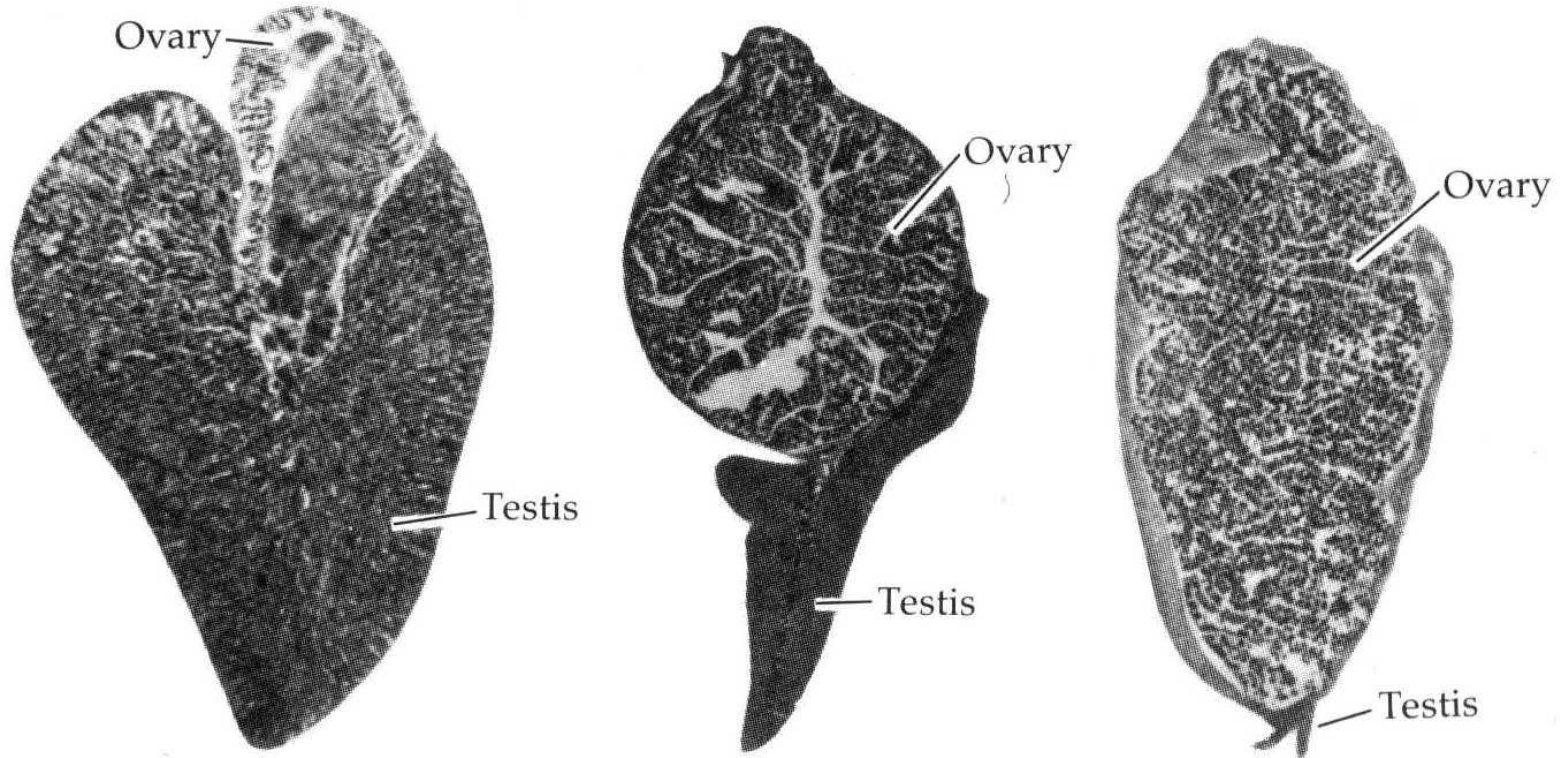


Figure 20.22

Gonadal changes in the hermaphroditic fish *Sparus auratus*, shown in section through the gonad of (A) the male phase, (B) the transitory phase, and (C) the final, female phase. (Courtesy of the family of T. Yamamoto.)

Хромосомне визначення статі.

У тварин існують статеві хромосоми, тому стать визначається в залежності від числа і складу статевих хромосом.

Самки тварин можуть визначатися генотипами XX, WZ

Самці - генотипами XY, ZZ або X0.

Приклади - XX- самки, XY- самці - комахи (дрозофіли), риби, плазуни, ссавці XX-самки, X0-самці (комахи) водяний клоп, деякі метелики і круглі черв'яки. WZ-самки, ZZ-самці - деякі види метеликів, риби, земноводні, плазуни, XX- гермафродити птиці, X0 -самці - нематоди (одночасно) XX, WZ -самкі XY, ZZ - самці - деякі риби і деякі плазуни.

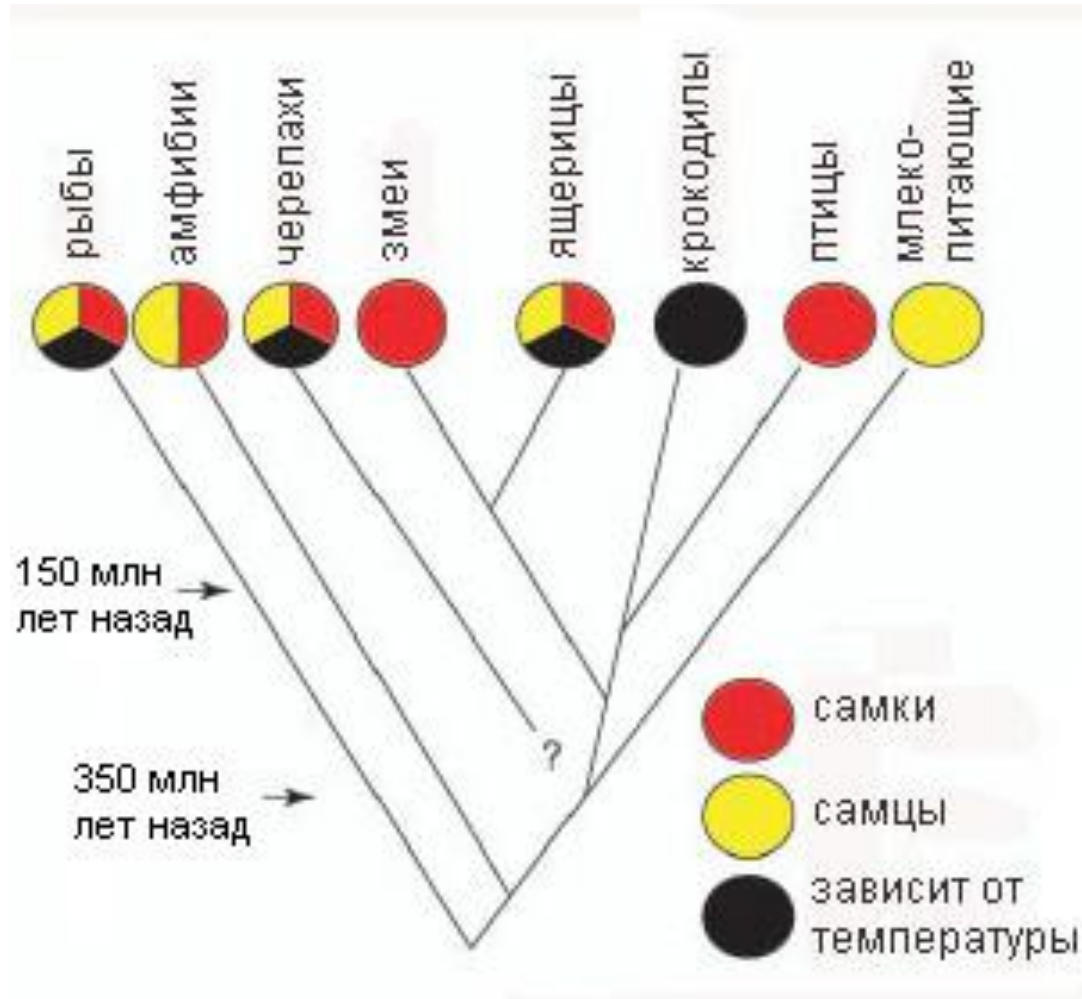
Диплоїдні особини - самки, гаплоїдні - самці
(перетинчастокрилі комахи)



zz top
самці

Походження статевих хромосом

Порівняльний аналіз статевих хромосом в різних таксонах дозволяє виділити їх основні ознаки: гетероморфність, що виявляється морфологічно і на генетичному рівні; гетерохроматизація Y (W) - хромосом, яка веде до генетичної інертності; наявність псевдоаутосомних регіонів і району заборони рекомбінації з алелями, що детермінують стать; компенсація дози X (Z) - хромосом. Послідовність еволюційних подій по відокремленню Y (W) -хромосом включає наступні етапи: пара аутосом → поява стать-детермінуючих алелей → поява району заборони рекомбінації → розширення меж району заборони рекомбінації → дегенерація Y (W) -хромосоми



У різних груп хребетних тварин стать визначається по-різному : червоними кругами помічені ті, у яких гетерогаметні самки, жовтими – гетерогаметні самці, чорним - стать визначається температурою інкубації яєць або ікри. Цифри ліворуч – час розходження гілок філогенетичного древа. Рис. з статті William S. Modi, David Crews (2005).

Існують два основних правила визначення статі у ссавців: перше з них було сформульовано в 1960 роках Альфредом Жостом (A. Jost, D. Price, R. G. Edwards, 1970) на основі експериментів по видаленню зачатку майбутніх гонад (гонадних валиків) у ранніх ембріонів кроликів;

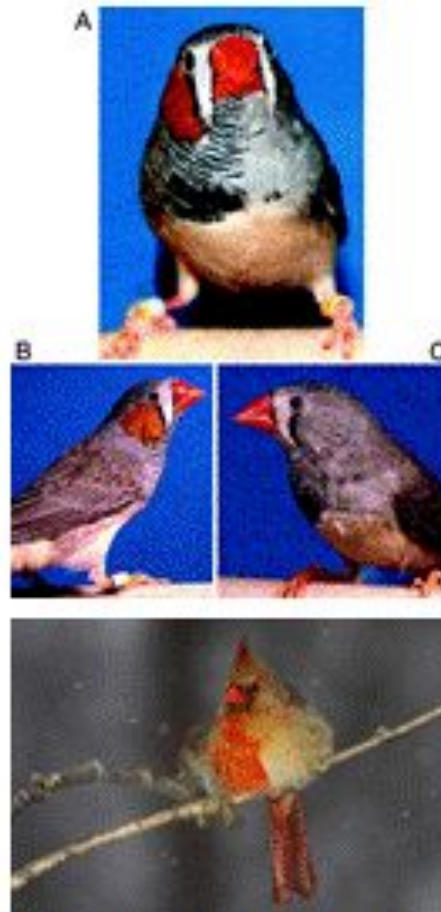
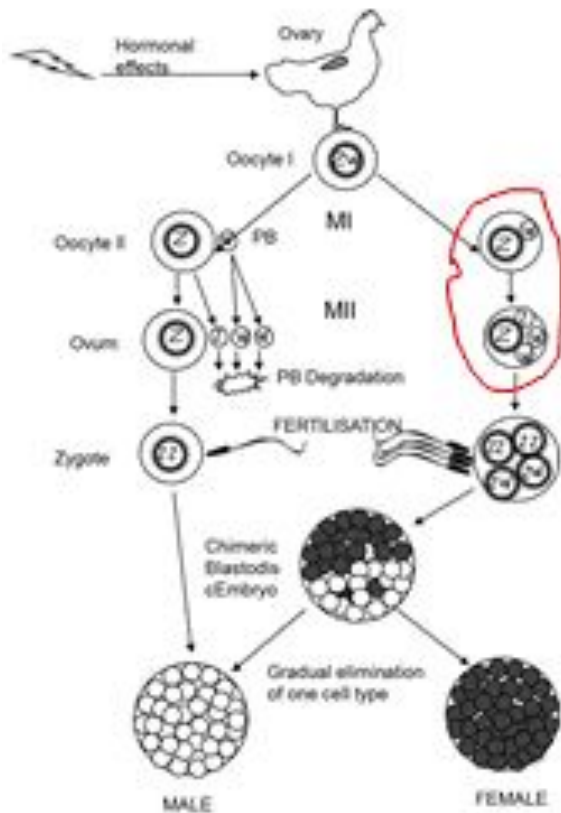
перше правило: видалення гонадних валиків до формування гонад приводить до розвитку всіх ембріонів як самок;

друге правило : Y-хромосома несе генетичну інформацію, що потрібна для визначення статі у самців.

Комбінацію двох правил називають **принципом росту**

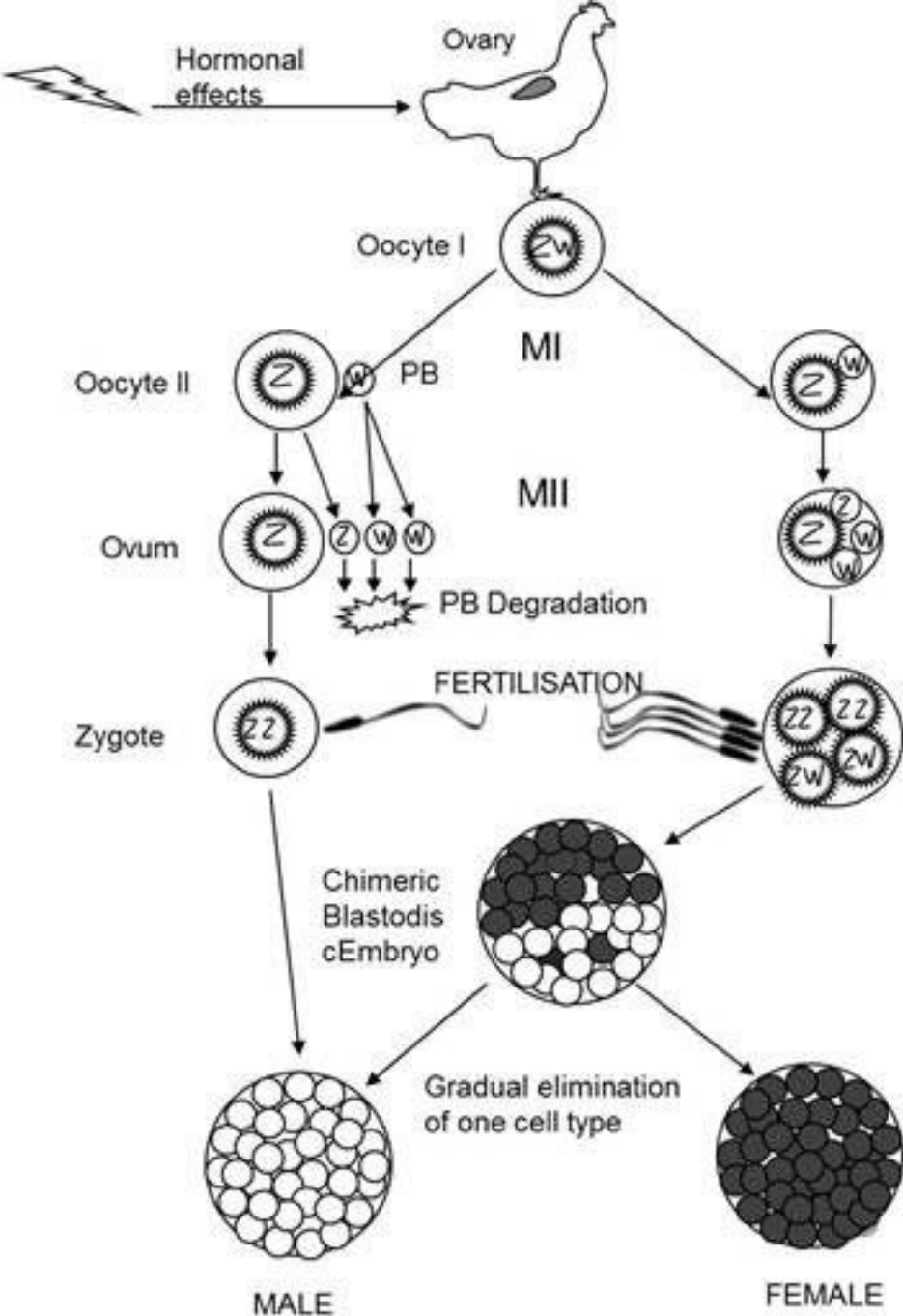
Появление и происхождение гинандроморфных птиц

Почему этот механизм наиболее вероятный?



Полиплоиды
Гинандроморфы:
Домашние куры;
Голуби;
Воробьи;
Лесные певуны;
Фазаны;
Горихвостка-чернушка;
Бородатые манакины.

Неспособность экстрезии ПТ и последующее оплодотворение яйца с множественными ядрами считается наиболее вероятной причиной появления гинандроморф у птиц



Гинандроморфізм поєднання у особини роздільностатевого виду чоловічих і жіночих ознак.

Гинандроморфи діляться на 3 типи:

Білатеральні: одна поздовжня половина тіла чоловічої статі, інша - жіночої;

Передньо-задні: передня частина однієї статі, задня - іншої;

Мозаїчні: у яких перемежуються ділянки тіла, що несуть ознаки різних статей

Гинандроморфы дрозофилы и мотылька, образовавшиеся в результате утраты в раннем развитии из ряда клеток одной их X-хромосом. В результате организм содержит частично женские, частично мужские структуры .

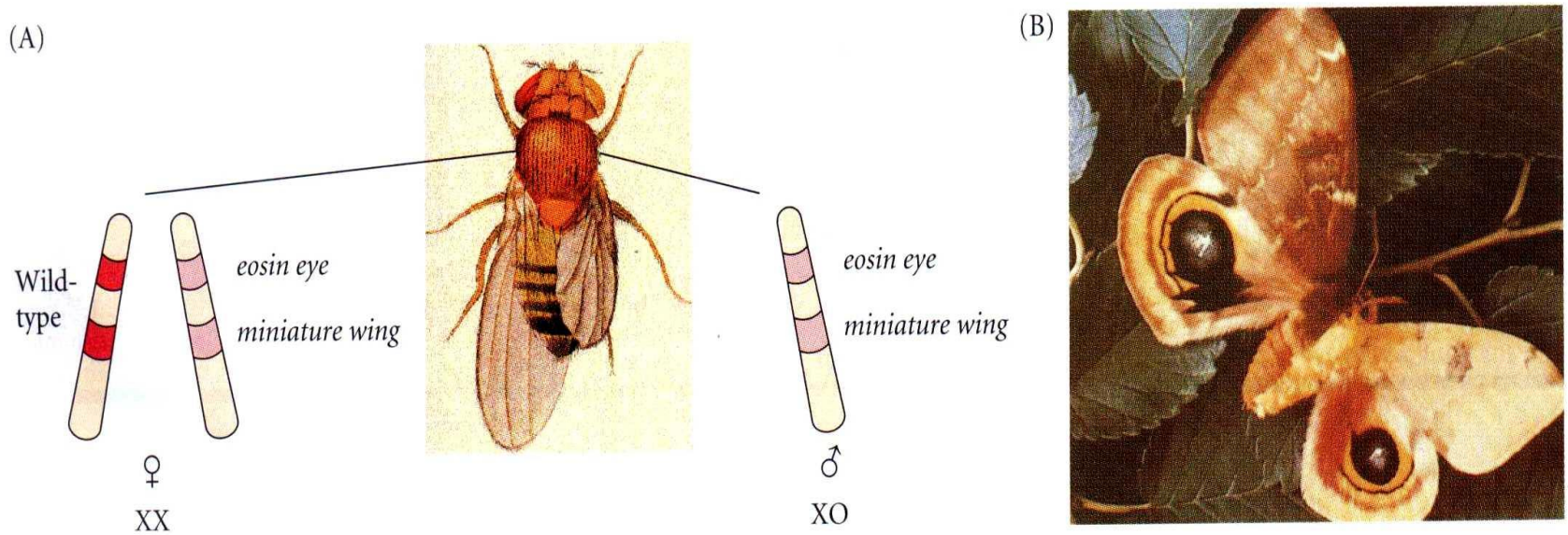
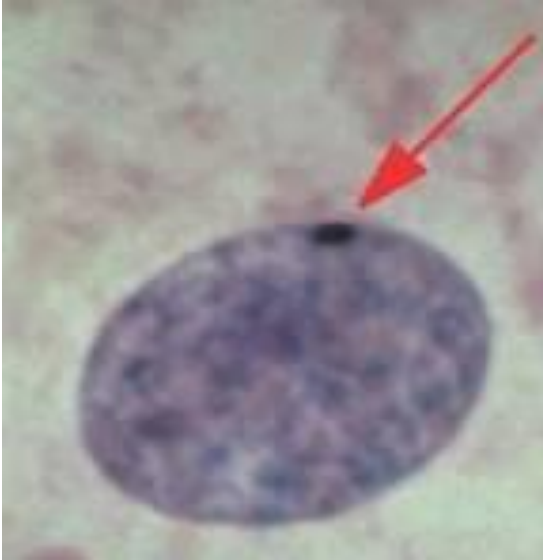


Figure 17.15

Gynandromorphs. (A) Gynandromorph of *D. melanogaster* in which the left side is female (XX) and the right side is male (XO). The male side has lost an X chromosome bearing the wild-type alleles of eye color and wing shape, thereby allowing the expression of the recessive alleles *eosin eye* and *miniature wing* on the remaining X chromosome. (B) Photograph of a gynandromorphic *Io* moth, divided bilaterally into a rose-brown female half and a smaller, yellow male half. (A from Morgan and Bridges 1919, drawn by Edith Wallace. B; photograph by T. R. Manley, courtesy of *The Journal of Heredity*.)

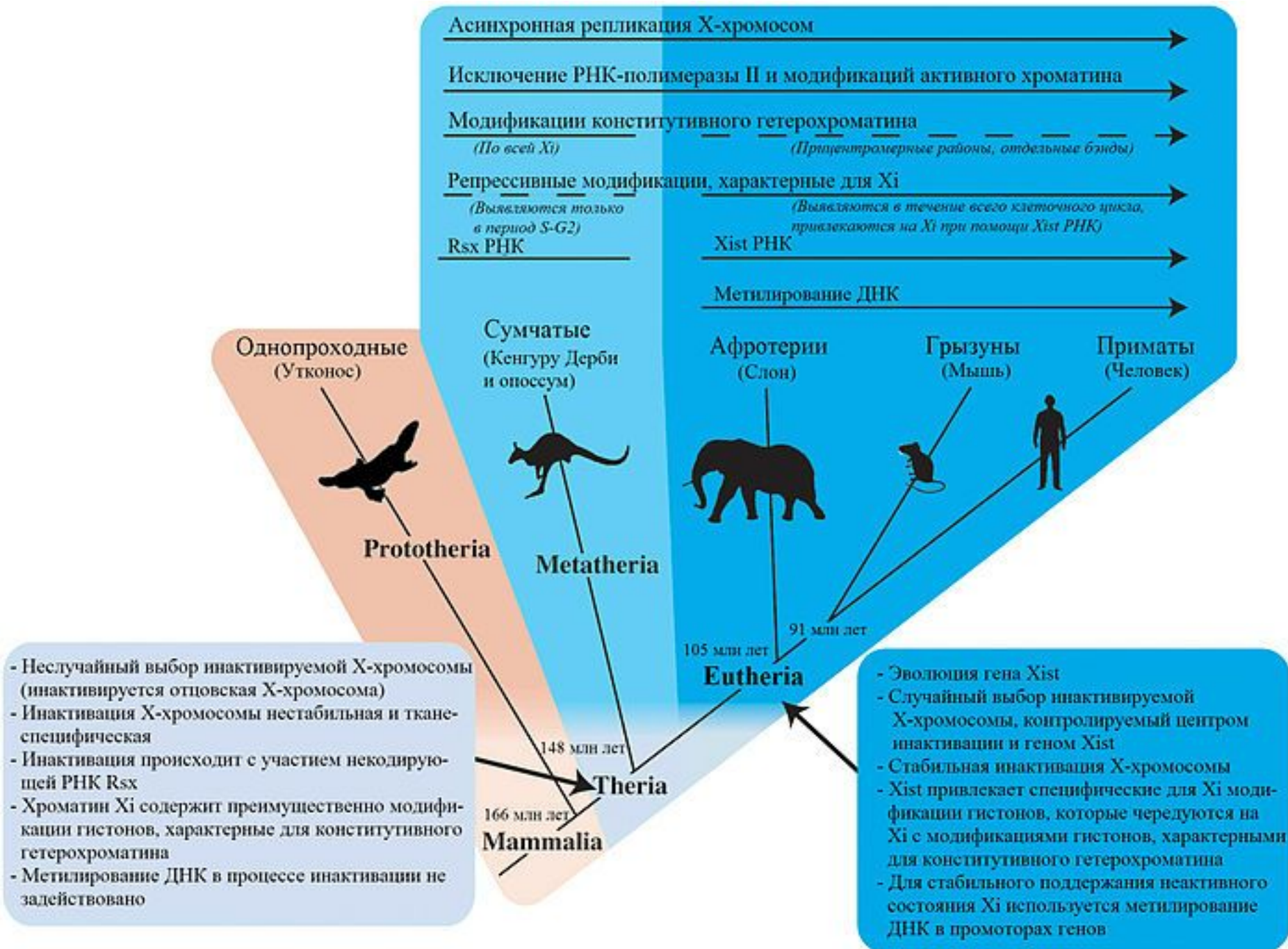
Лайонізація (Інактивація Х-хромосоми).



Тільце Барра в клітині



У самиць ссавців, гетерозиготних за будь-якою ознакою, що визначається геном Х-хромосоми в різних клітинах працюють різні аллели цього гена (мозаїцизм). Класичним прикладом такого мозаїцизма є забарвлення черепахових кішок - у половині клітин активна Х-хромосома з «рудим», а в половині - з «чорним» аллелем гена, який бере участь у формуванні меланіну.



Первичная и вторичная детерминация пола у млекопитающих

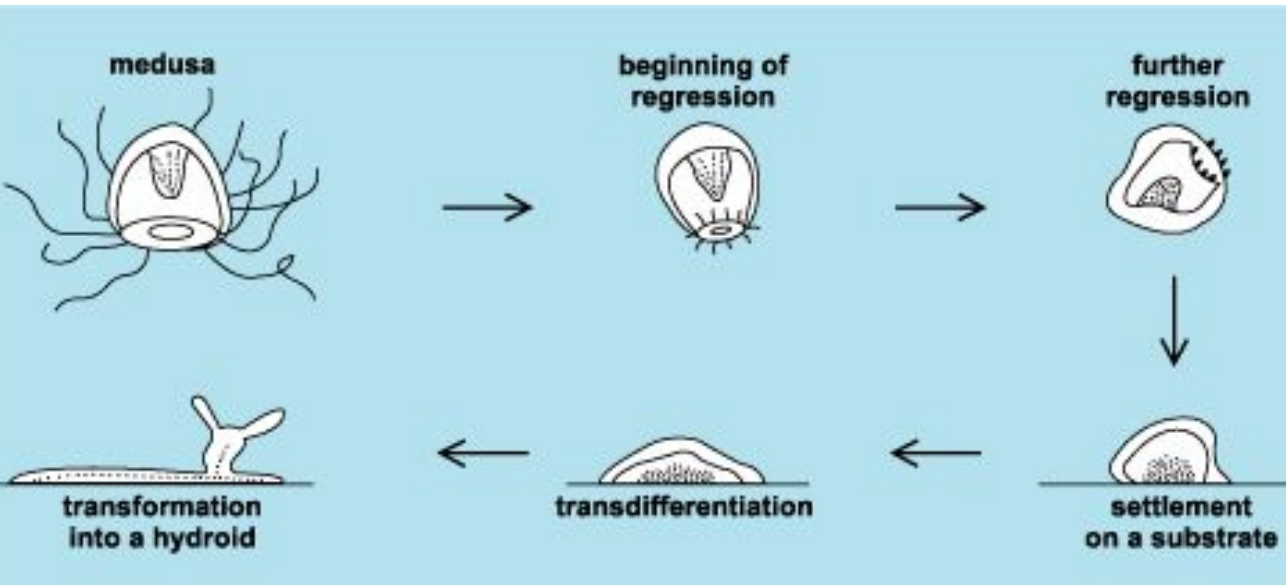
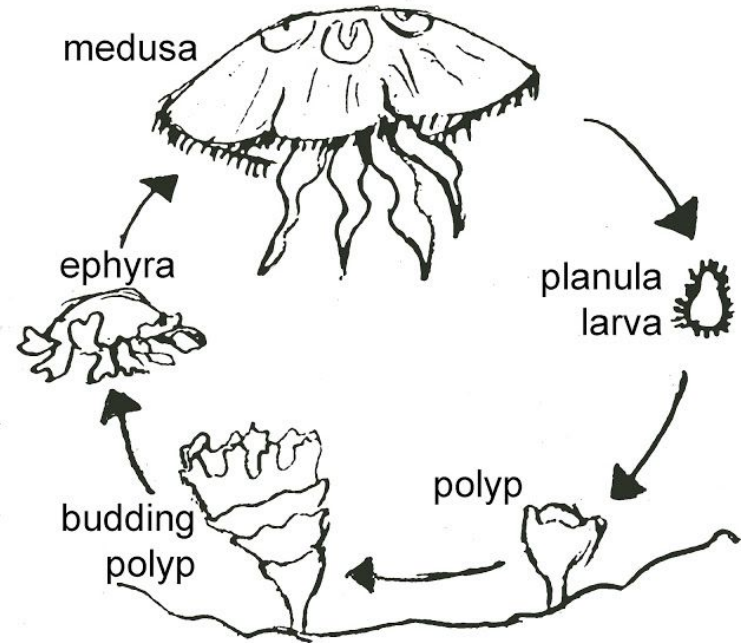
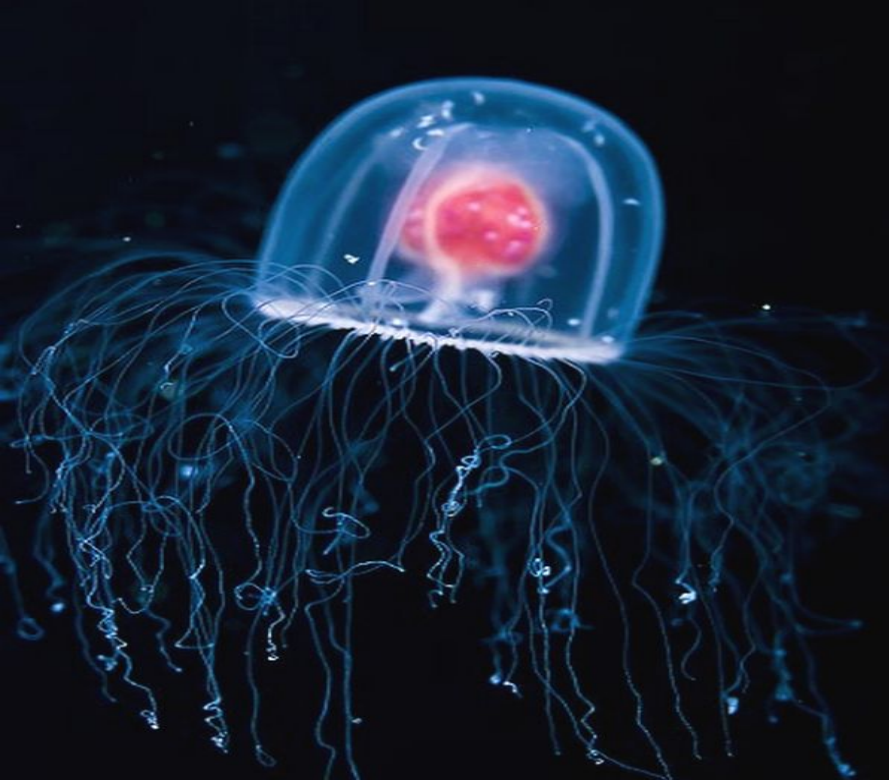
Первичная детерминация пола – это детерминация гонад. Семенники и яичники формируются из бипотенциальных гонад в зависимости от полового генотипа XY или XX. При наличии Y-хромосомы, в независимости от числа X-хромосом, пол гонады мужской

Вторичная детерминация пола - определяет фенотип особи вне гонад. Она затрагивает системы выводящих канальцев и протоков самцов и самок, формы их гениталий.

Вторичные половые признаки контролируются гормонами, секретруемыми половыми железами.

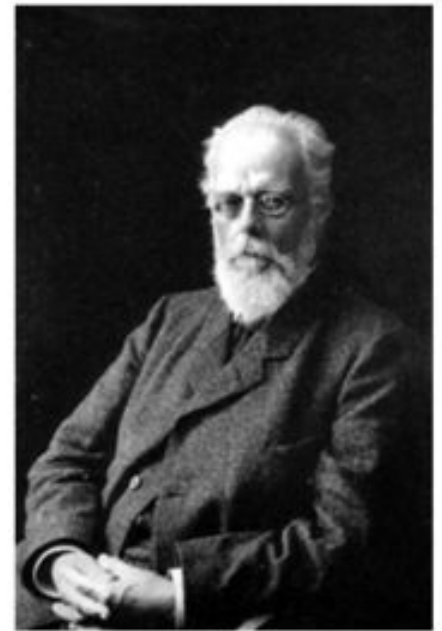
Удаление гонад приводит к формированию женского фенотипа безотносительно к половому генотипу.

Бессмертная *Turritopsis nutricula*.

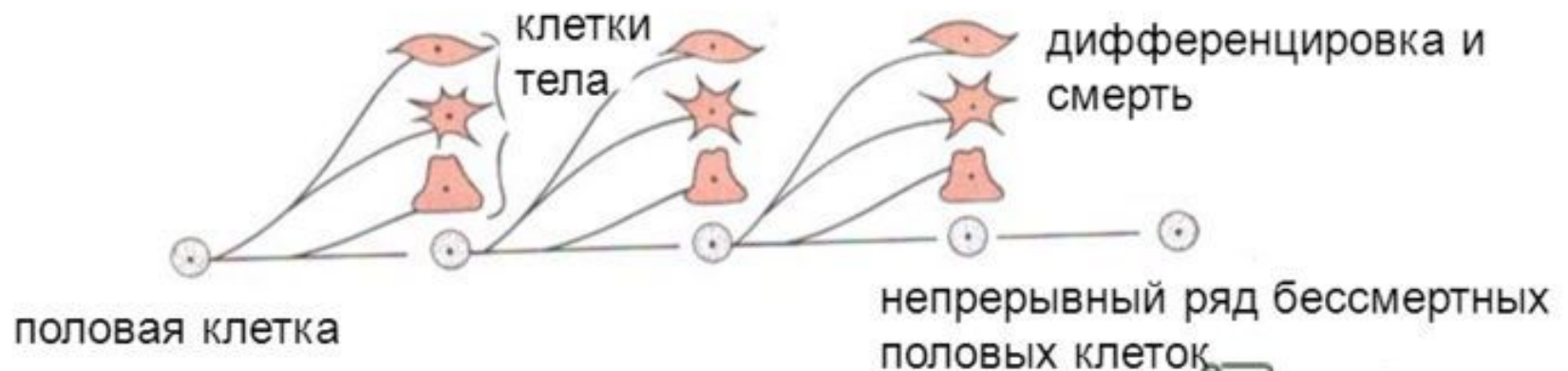


1. Август Вейсман: непрерывность зародышевой плазмы и ограниченная жизнь взрослого организма

(«сома одноразового использования»)



1834 - 1914



Первичные половые клетки (ППК) у млекопитающих, производные клеток внутренней массы, выявляются в пограничном районе желточного мешка и аллантаоиса вблизи задней части кишки. Затем ППК мигрируют в гонадные валики

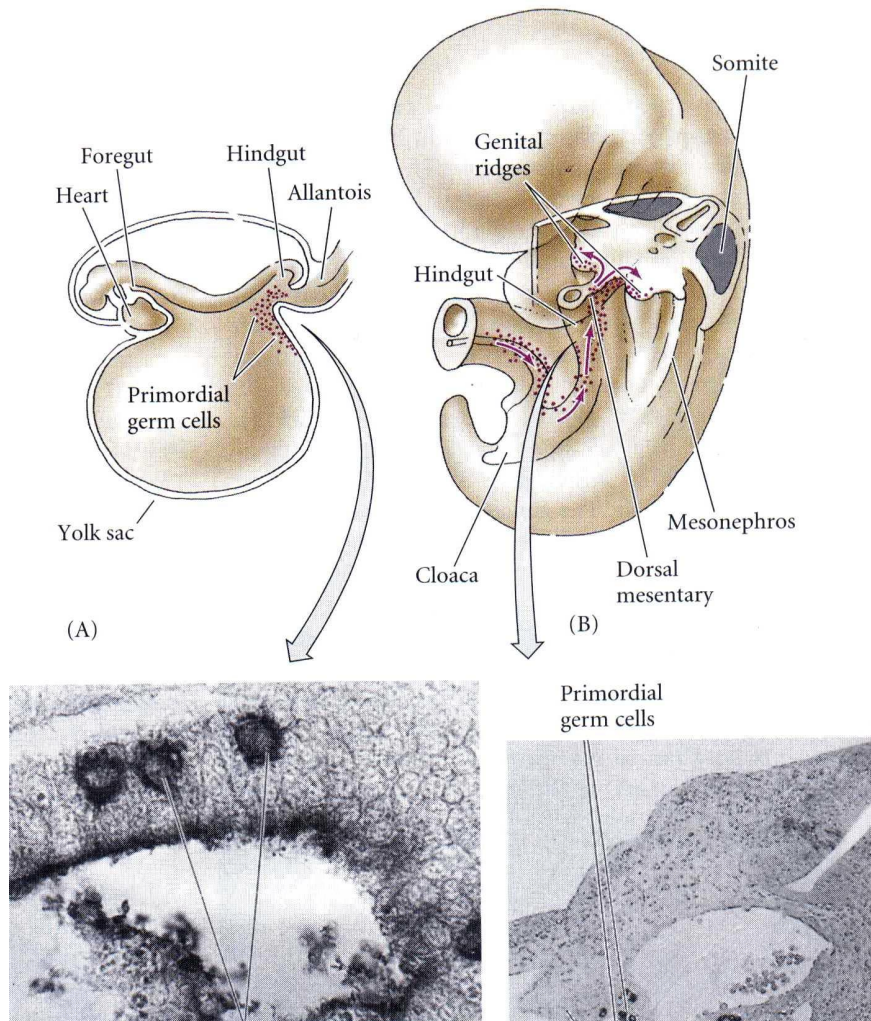


Figure 19.6

Pathway for the migration of mammalian primordial germ cells. (A) PGCs seen in the yolk sac near the junction of the hindgut and allantois. (B) The PGCs migrate through the gut and, dorsally, up the dorsal mesentery and into the genital ridges. (C) Four large PGCs in the hindgut of a mouse embryo (near the allantois and yolk sac) stain positively for high levels of alkaline phosphatase. (D) Such alkaline phosphatase-staining cells can be seen migrating up the dorsal mesentery and entering the genital ridges. (A and B from Langman 1981; C from Heath 1978; D from Mintz 1957; photographs courtesy of the authors.)

Маркёрными белками ППК млекопитающих являются фактор транскрипции *Ost4* и щелочная фосфатаза

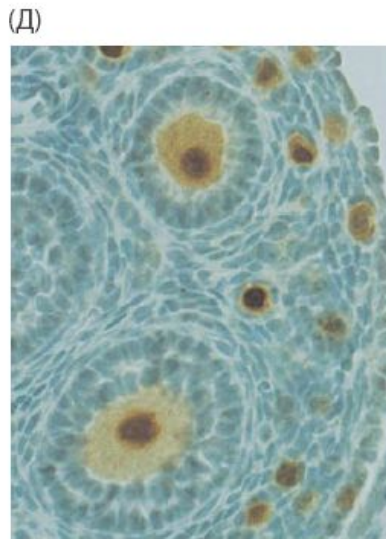
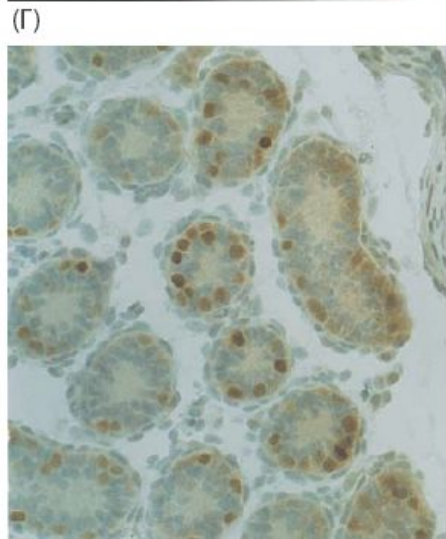
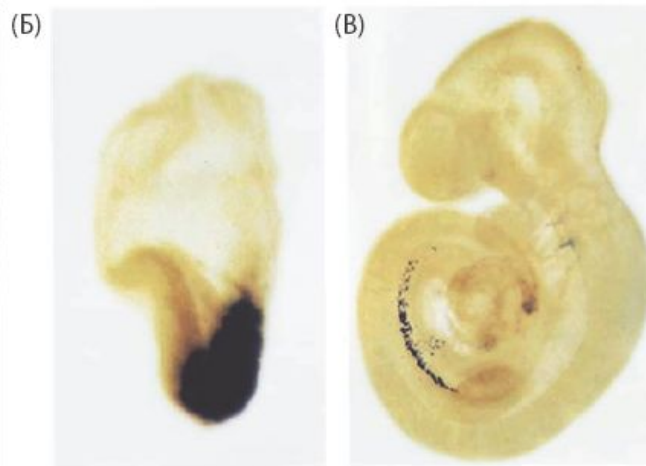
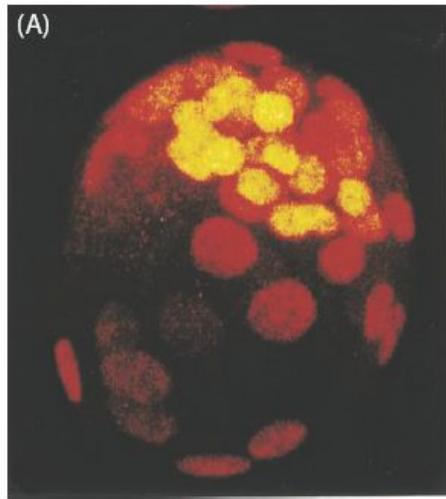
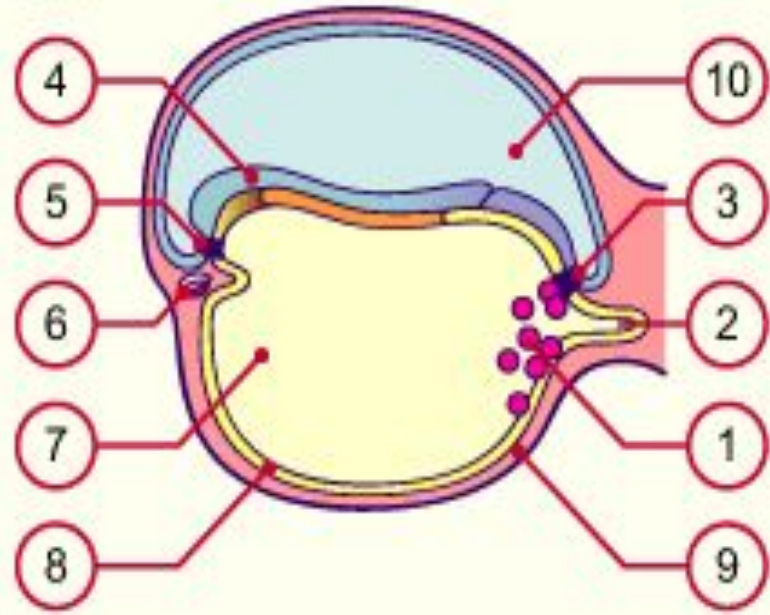


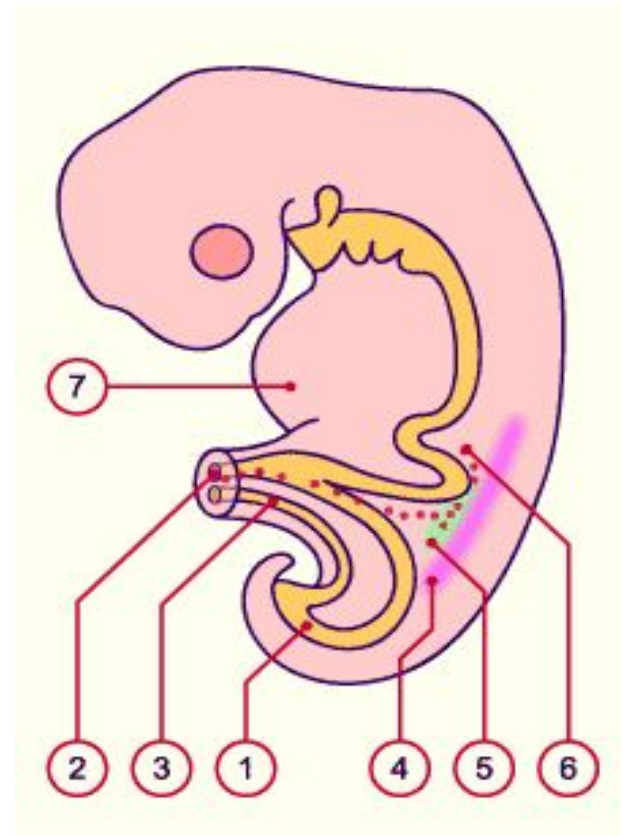
Рисунок 19.9

Экспрессия иРНК *Ost4* коррелирует с тотипотентностью и способностью к формированию половых клеток. (А) Фактор транскрипции *Ost4* окрашен в зеленый цвет флуоресцирующими антителами, в то время как все клеточные ядра окрашены в красный цвет йодидом пропидия. Также видно (показано желтым цветом), что *Ost4* находится только во внутренней клеточной массе. Б, В — Сплавленный трансген *Ost4/LacZ*, поставленный под промотор *Ost4* экспрессируется (тёмное окрашивание): (Б) в постериорном эпибласте зародыша мыши в возрасте 8,5 суток и (В) в мигрирующих ППК у 10,5-суточного зародыша (Г, Д) Окрашивание мечеными антителами (коричневый цвет) выявило белок *Ost4* в ядрах (Г) оогониев в постнатальных яичниках и (Д) сперматогониев в постнатальных семенниках (А–В — по Yeom et al. 1996; Г, Д — по Pesce et al. 1998)

9-25

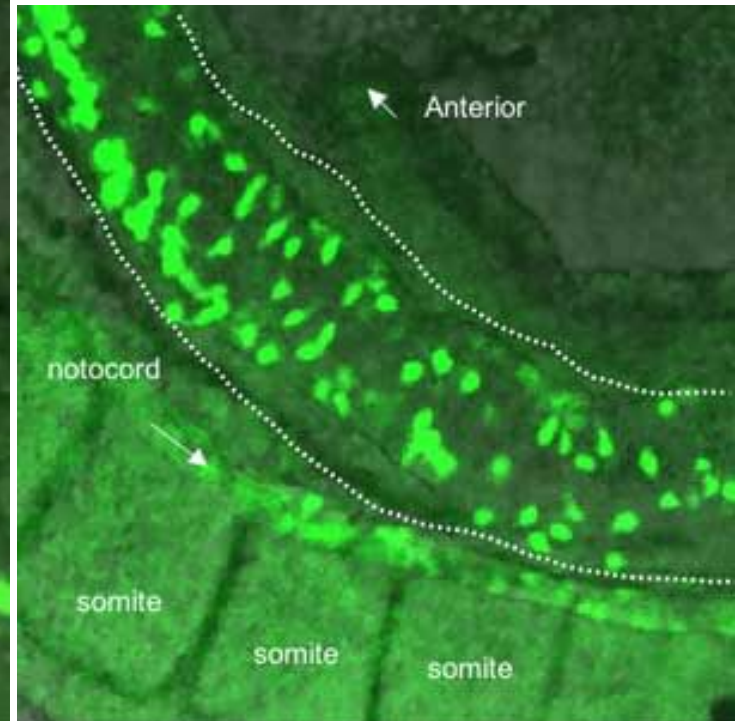
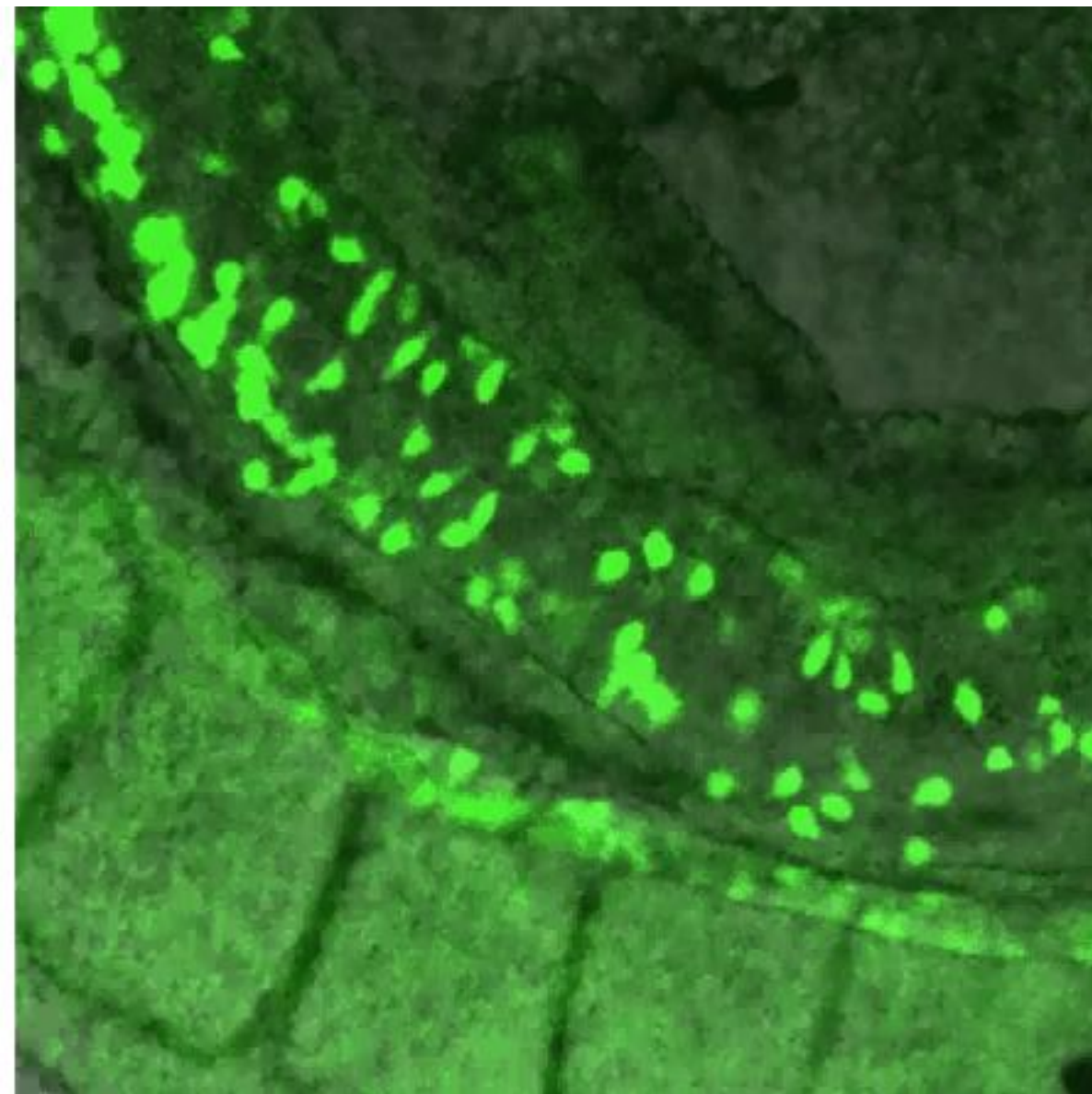


Після міграції з ектодерми первинні зародкові клітини тепер розташовані серед клітин ентодерми стінки вторинного жовткового мішку. 1. Первинна статеві клітина; 2. Алонтоїс; 3. Пряма кишка; 4. Ектодерма; 5. Передня кишка; 6. Закладка серця; 7. Вторинний жовтковий мішок; 8. Ентодерма (жовта); 9. Мезодерма (червона); 10. Амніотична порожнина.

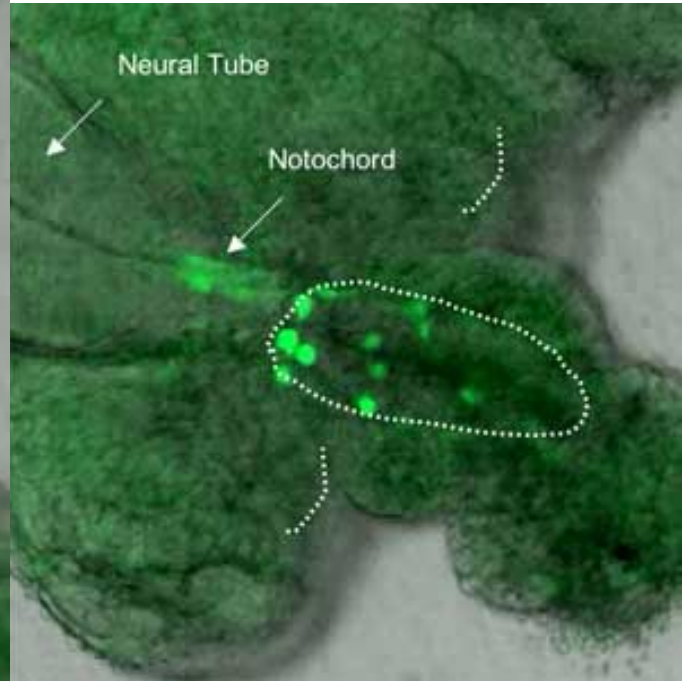
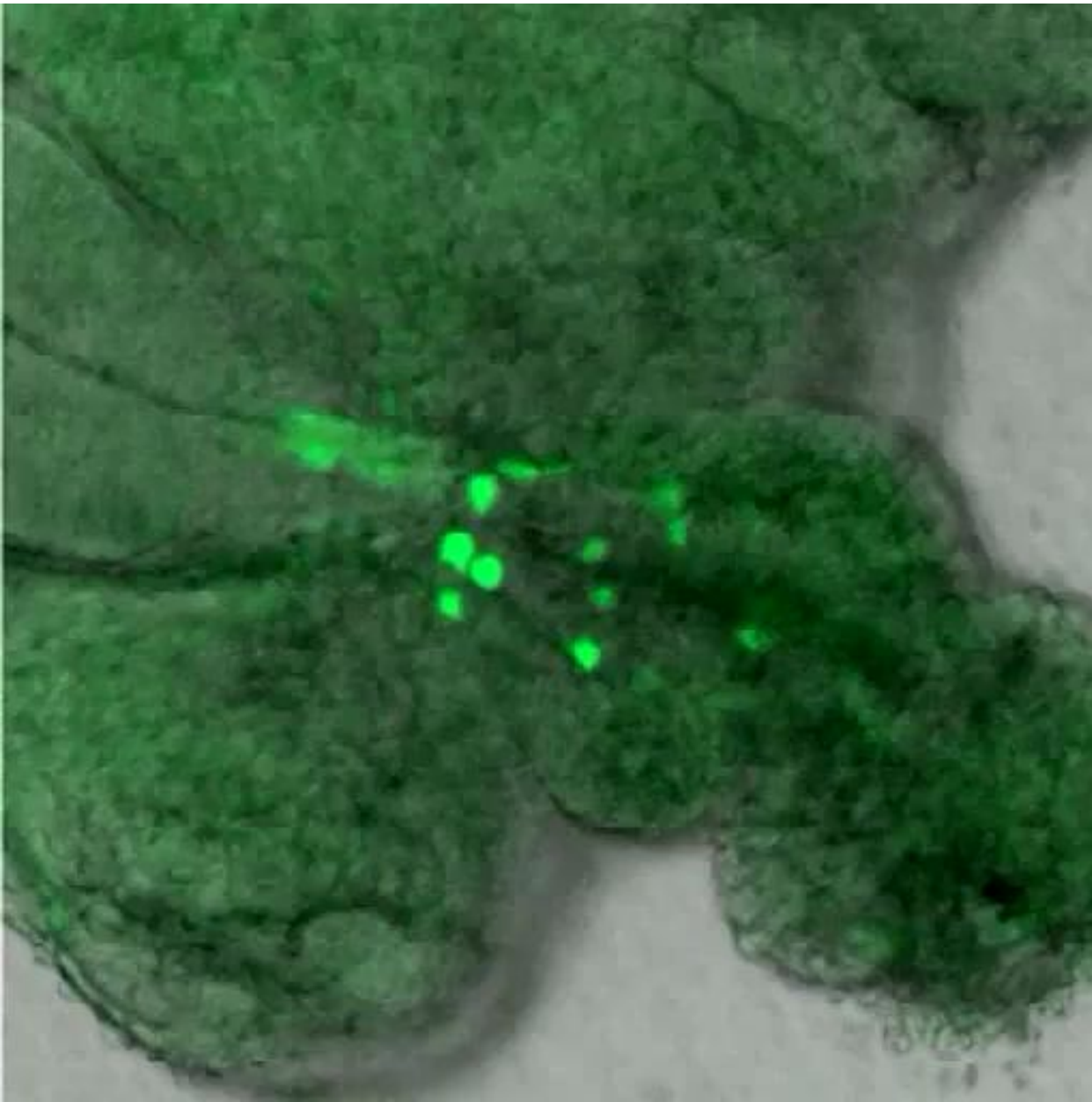


Первинні статеві клітини переміщуються вздовж стінки жовткового мішку, жовткової і спинної брижі в гонадний валик. Досягають цю структуру на 6-му тижні. 1. Пряма кишка; 2. Жовтковий мішок; 3. Алонтоїс; 4. Нейрогенний тяж; 5. Гонадний валик (зелений); 6. Первинні статеві клітини (червоні точки); 7. Серце.

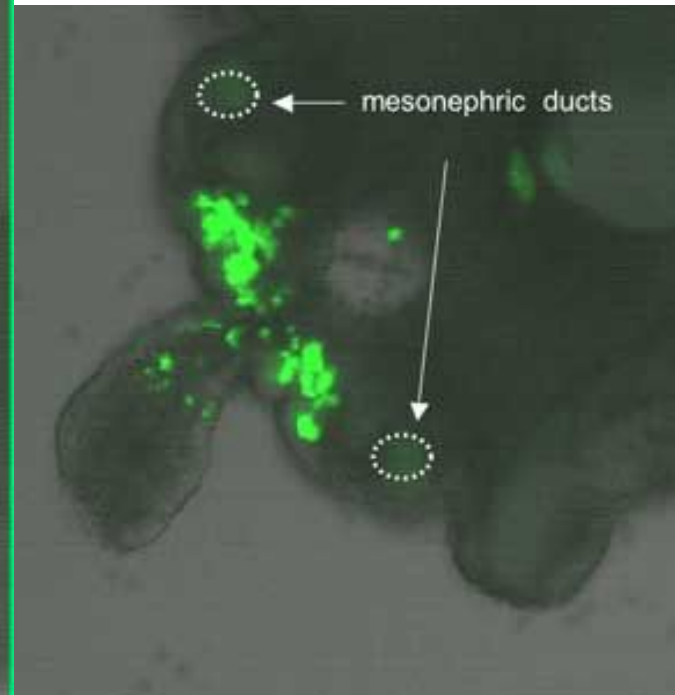
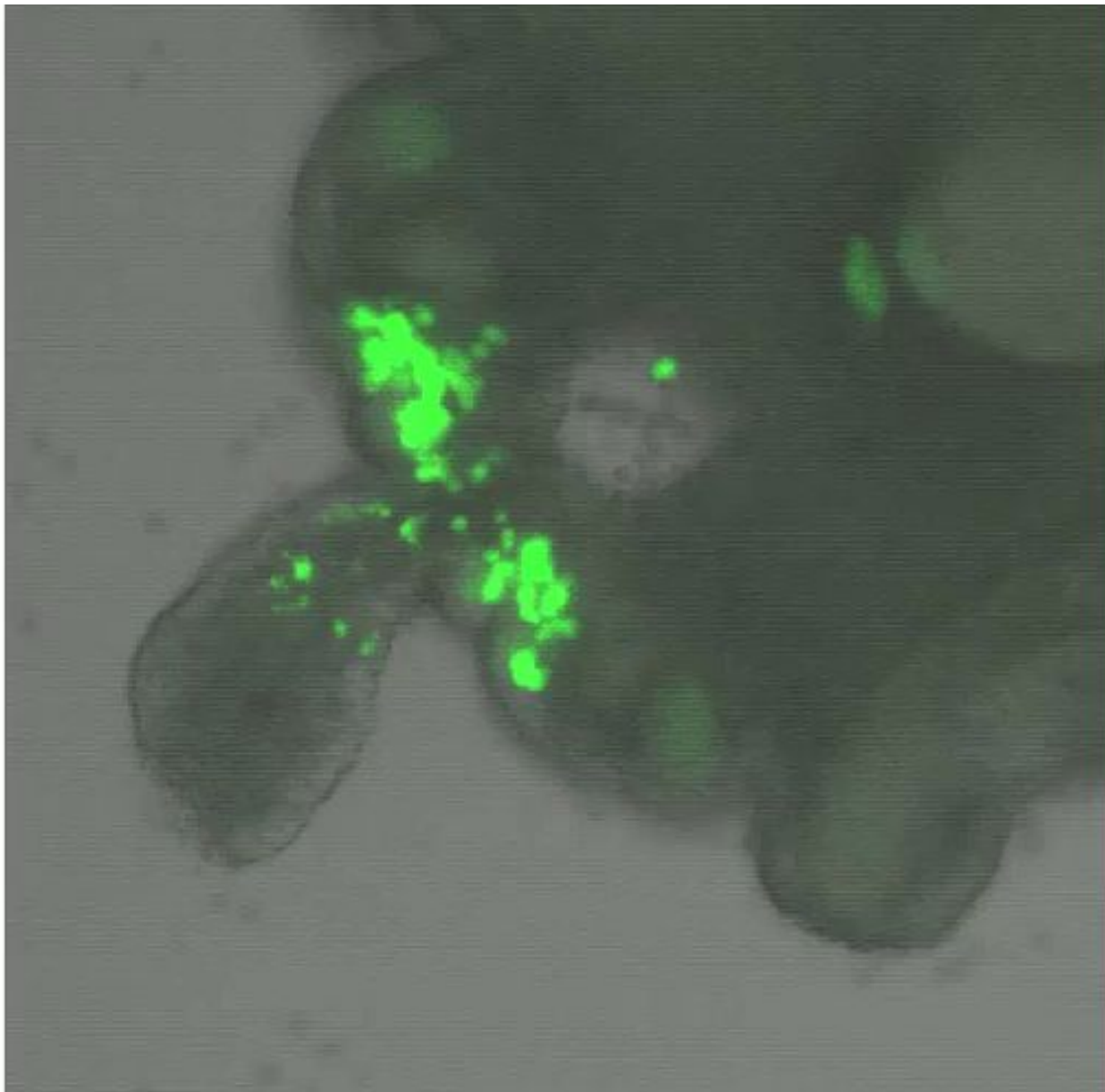
Mouse E9.0 Primordial Germ Cell Migration

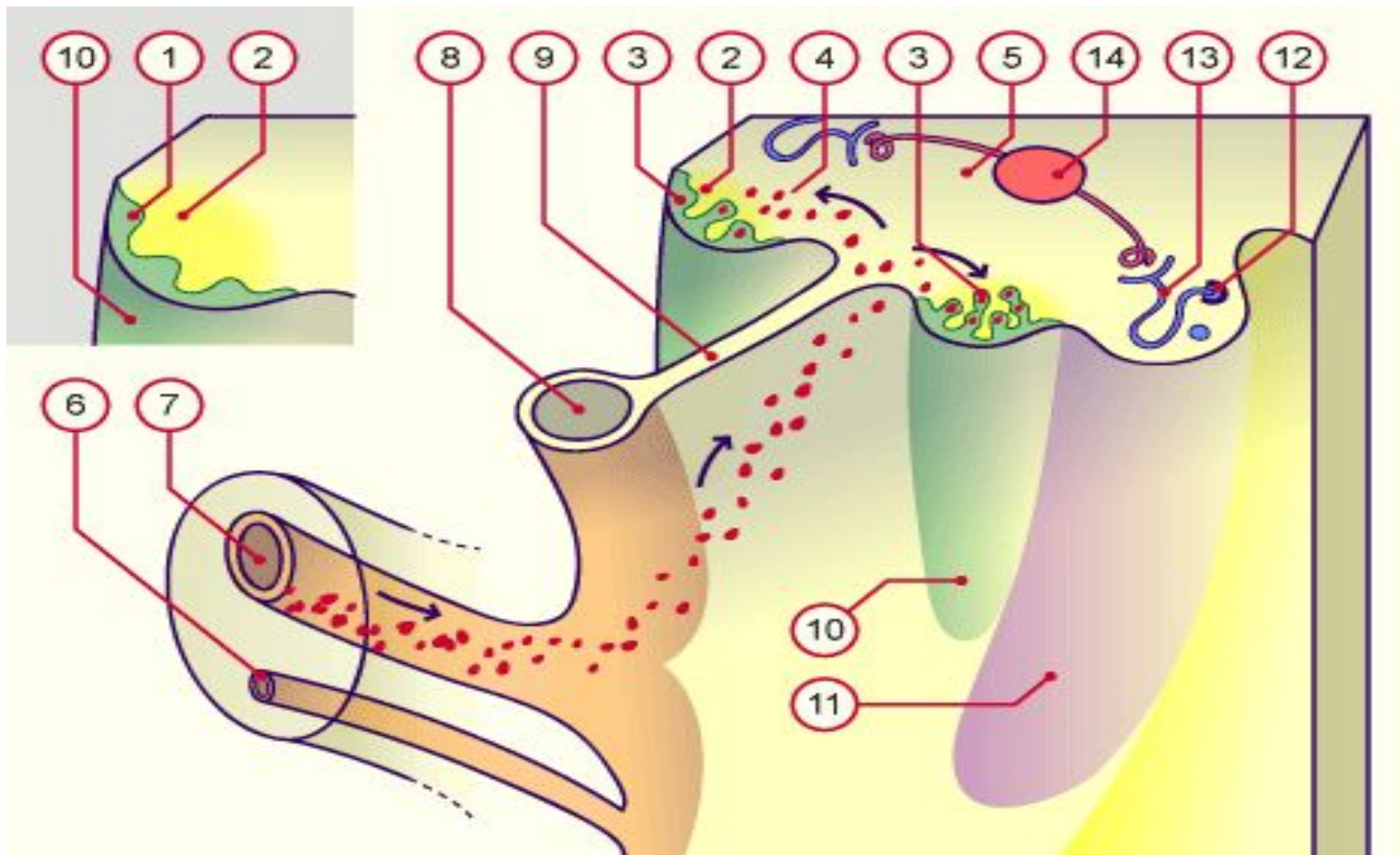


Mouse E9.5 Primordial Germ Cell Migration



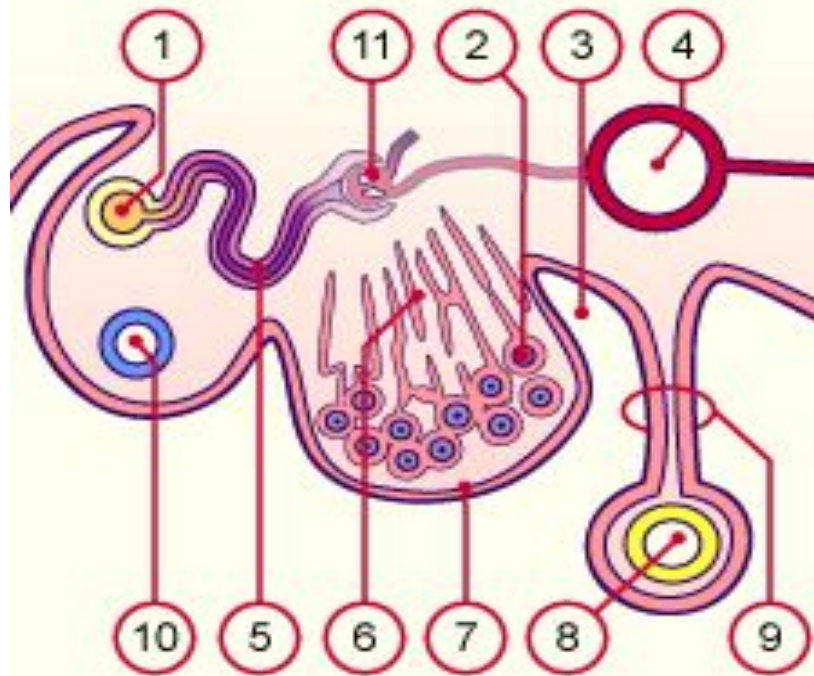
Mouse E10.5 Primordial Germ Cell Migration





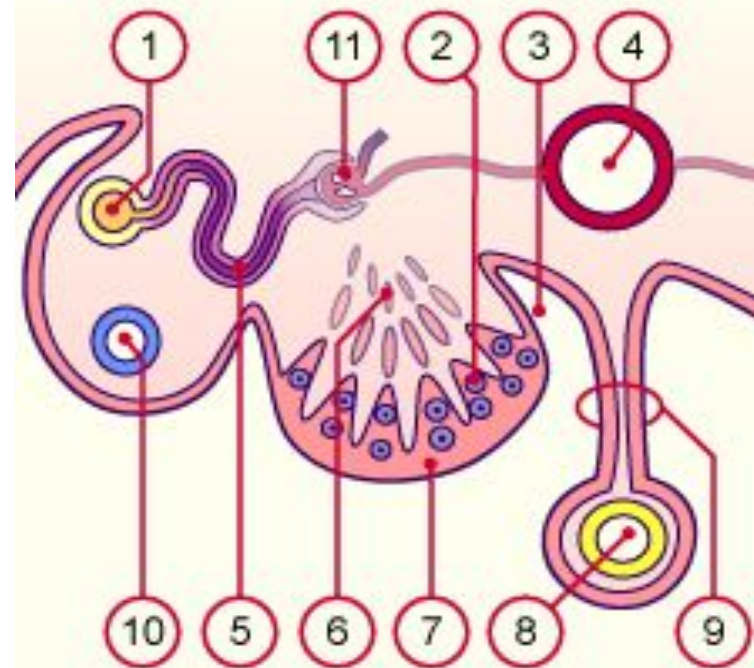
Зачаток гонадного валику на 5-му тижні розвитку. *Великий малюнок* : формування недиференційованого зачатку гонади на 6 тиждень з міграцією первинних статевих клітин (червоні точки). 2. Проліферуючий епітелій ; 3- потовщення мезенхіми; 4- гоноцити (червоні точки); 5 - Мезенхіма; 6 – Алантоїс; 7. Жовткові тяжі; 8. Кишкова трубка; 9. Спинні брижі; 10 – Гонадний валик; 11. Нефрогенний шнур; 12. Мезонефрос; 13. Вольфов канал; 14. Мезонефрічна трубка.

18 - 44



Розвиток сім'яних канальців в зачатку сім'яника. 1. Вольфів канал; 2-первинні статеві клітини; 3 – черевна порожнина; 4 – аорта; 5 – канальці мезонефросу; 6 – гонадні тяжі; 7- епітелій порожнини тіла; 8 – епітелій кишечника; 9 – брижейка; 10- зачаток каналу Мюллера; 11 – Нейфрон мезонефросу.

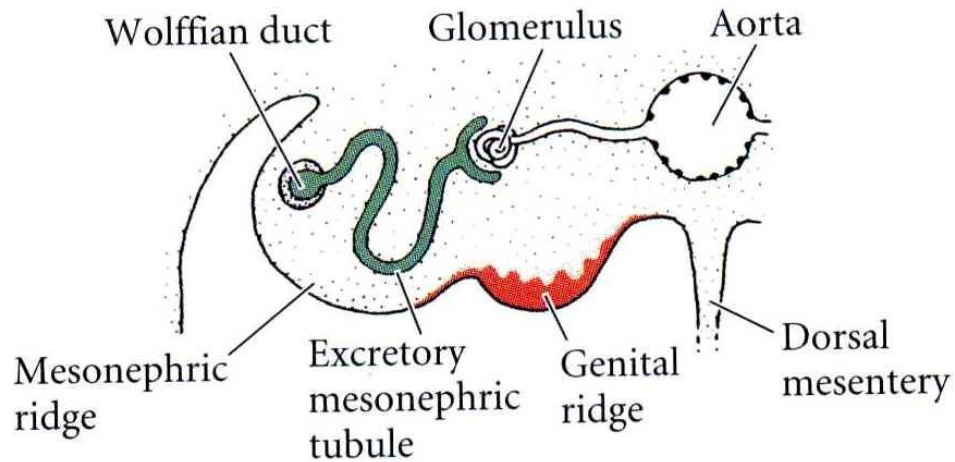
20 - 49



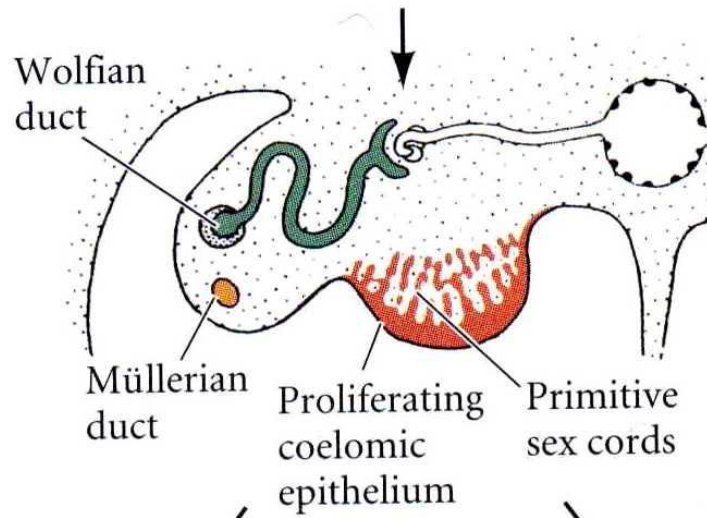
Розвиток яєчника. Зародкові тяжі дегенерують у віддаленому від стінки регіоні зачатку гонади регіоні. Внаслідок проліферації епітелію порожнини тіла зародкові тяжі, які не втратили з нею контакт залишаються. 1.-Вольфів канал; 2 - первинні статеві клітини; 3 – черевна порожнина; 4 – аорта; 5 – канальці мезонефросу; 6 – дегенеруючі гонадні тяжі; 7- епітелій порожнини тіла; 8 – епітелій кишечника; 9 – брижейка; 10- зачаток каналу Мюллера; 11 – Нейфрон мезонефросу.

Дифференцировка гонад человека (начало)

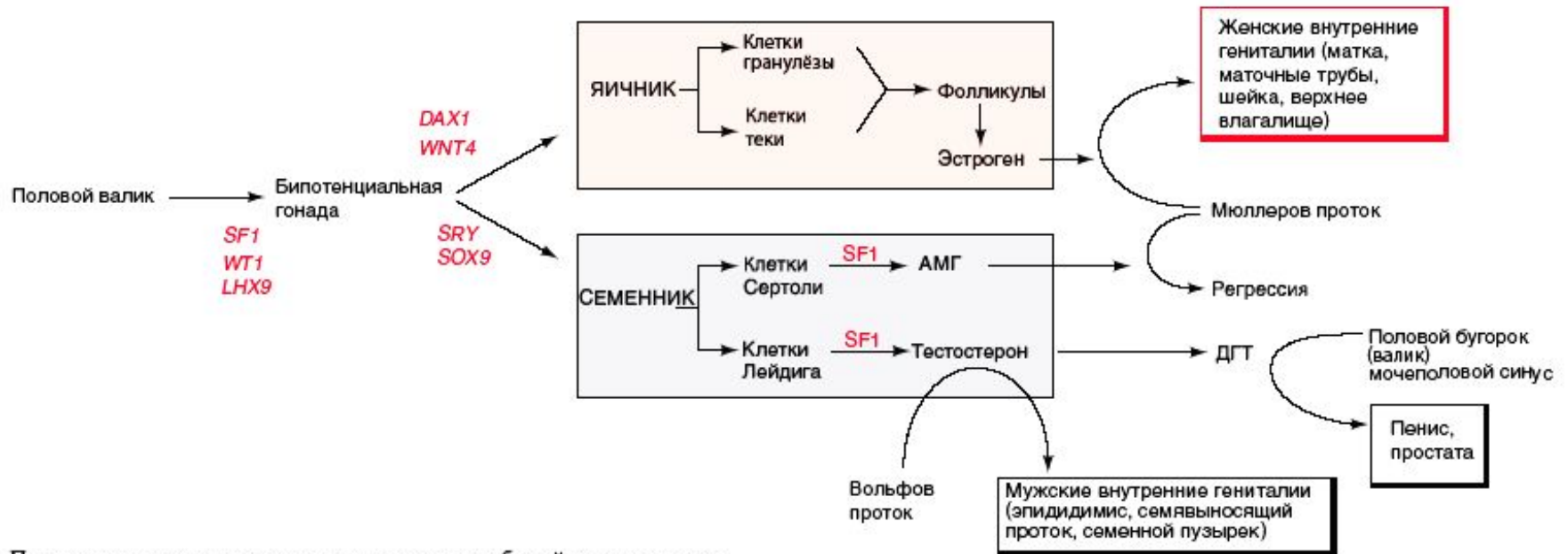
INDIFFERENT GONADS



(A) 4 WEEKS



(B) 6 WEEKS



Постулированные схемы последовательности событий, приводящих к образованию различных половых фенотипов у млекопитающих. Превращение полового валика в бипотенциальную гонаду происходит, по всей вероятности, под действием генов *LHX9*, *SF1* и *WT1*, поскольку мыши, не имеющие этих генов, не имеют гонад. Бипотенциальная гонада дифференцируется по женскому пути развития (образование яичника) под действием генов *WNT4* и *DAX1*, а по мужскому пути развития (образование семенника) — под действием гена *SRY* (на Y — хромосоме) и ауто-сомных генов, таких как *SOX9*. В яичнике формируются текальные и гранулёзные клетки, которые совместно способны синтезировать эстроген. Под влиянием эстрогена (сначала поступающего от матери, а потом

производящегося в гонадах плода) мюллеров проток плода дифференцируются в женские гениталии, а у родившегося ребёнка впоследствии формируются женские вторичные половые признаки. Семенник производит два важных гормона. Первый — это антимюллеров гормон (АМГ), вызывающий регрессию мюллерова протока. Второй — тестостерон, вызывает дифференцировку вольфова протока во внутренние половые органы. В урогенитальном районе тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который обуславливает морфогенез пениса и предстательной железы (Marx 1995; Birk et al. 2000.)

Дифференцировка бипотенциальных гонад и образование половых структур из Вольфова и Мюллерова протоков

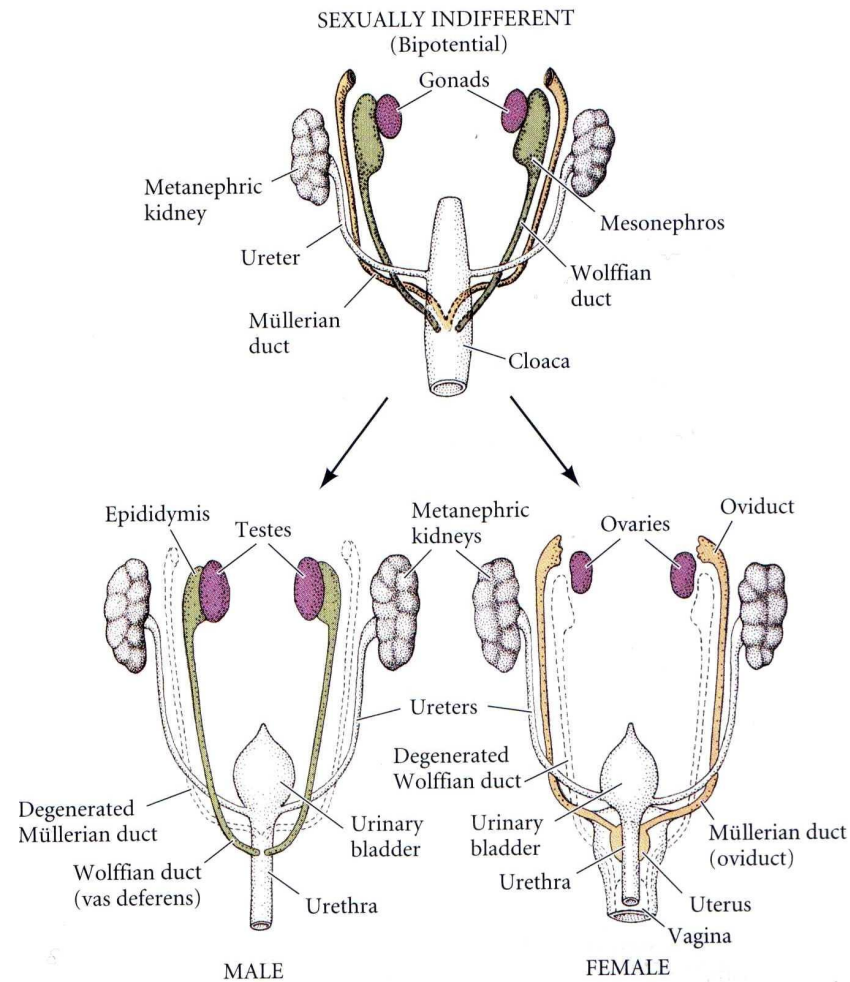


Figure 17.4

Summary of the development of the gonads and their ducts in mammals. Note that both the Wolffian and Müllerian ducts are present at the indifferent gonad stage.

Дифференцировка гонад человека (продолжение)

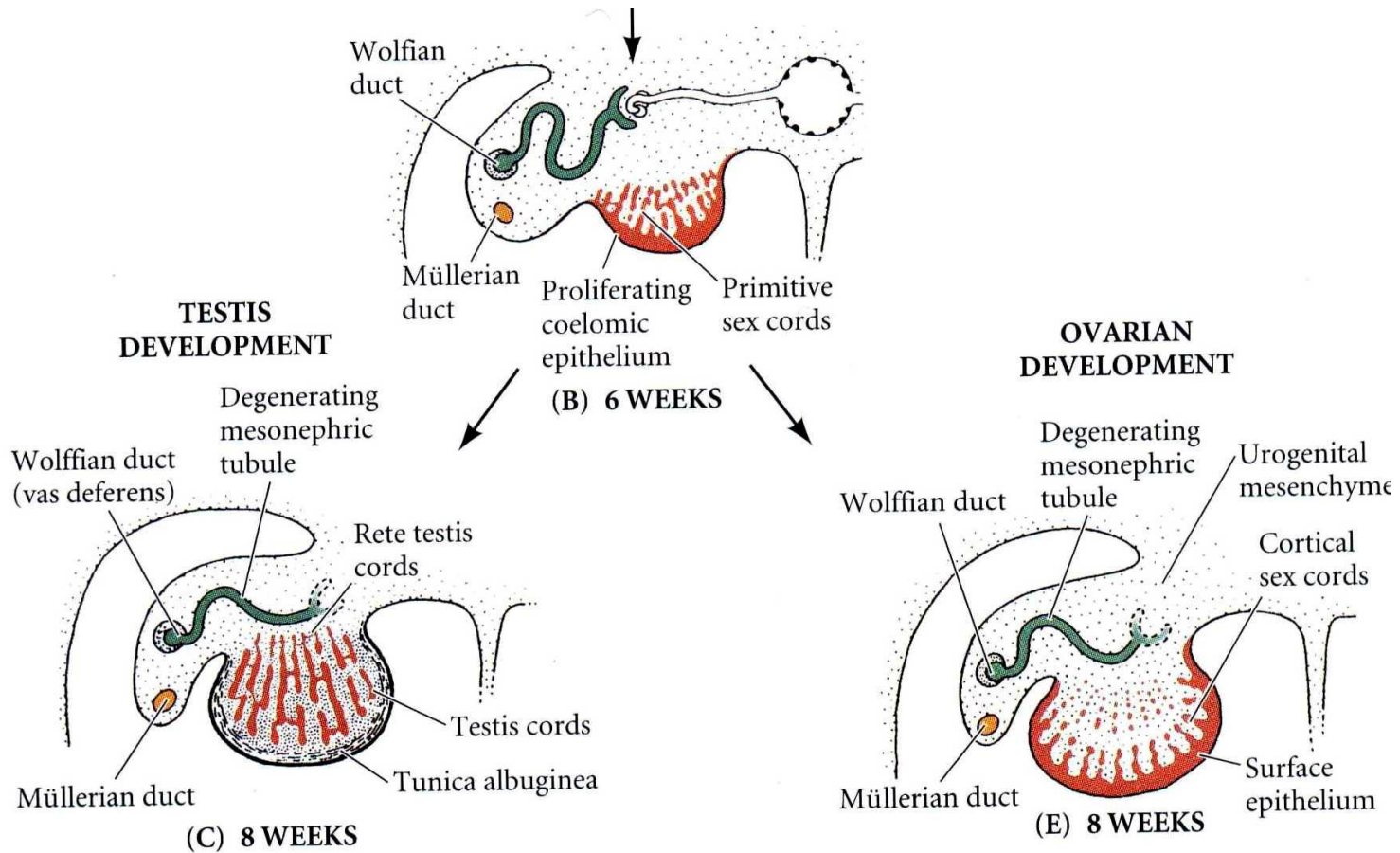
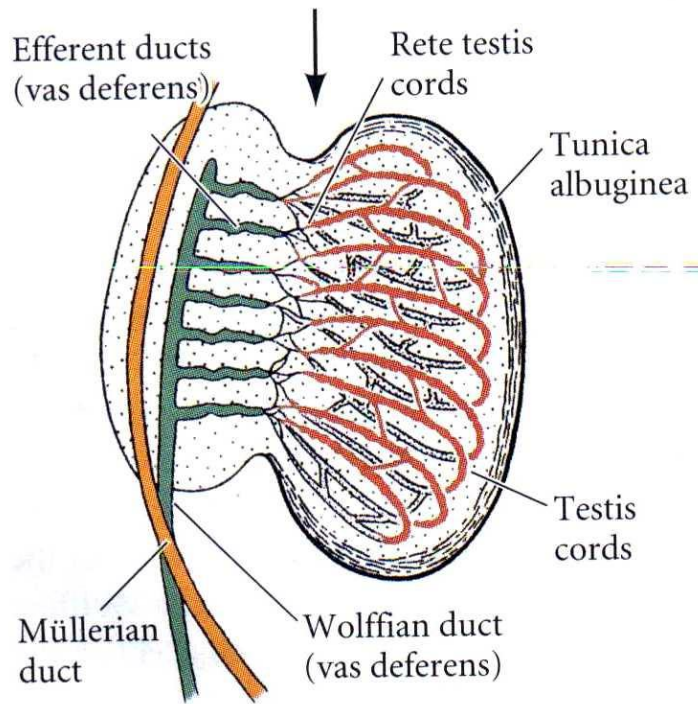
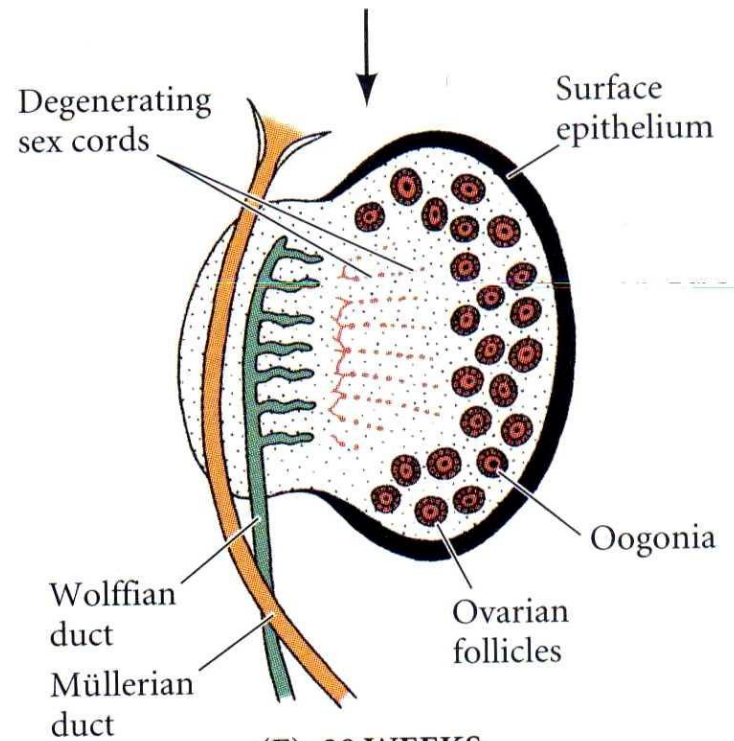


Figure 17.3
 Differentiation of human gonads shown in transverse section
 (A) Genital ridge of a 4-week embryo. (B) Genital ridge of a 6-week indifferent gonad showing primitive sex cords. (C) Testis development in the eighth week. The sex cords lose contact with the cortical epithelium and develop the rete testis. (D) By the sixteenth week of development, the testis cords are continuous with the rete testis and connect with the Wolffian duct. (E) Ovary development in an 8-week human embryo, as primitive sex cords degenerate. (F) The 20-week human ovary does not connect to the Wolffian duct, and the cortical sex cords surround the germ cells that have migrated into the genital ridge. (After Langman 1981.)



(D) 16 WEEKS



(F) 20 WEEKS

| ГОНАДЫ | | |
|--|---|--|
| Тип гонады | Семенник | Яичник |
| Половые тяжи | Медуллярные (внутренние) | Кортикальные (поверхностные) |
| ПРОТОКИ | | |
| Сохраняющиеся для половых клеток протоки | Вольфов | Мюллеров |
| Дифференцировка протока | Vas deferens, эпидидимис, семенной пузырьек | Яицевод, тело и шейка матки, верхняя часть влагалища |

При анализе Y-хромосомы выяснилось, что гипотетический фактор, отвечающий за формирование пола, существует в действительности - это ген *SRY/Sry* (sex region of Y-chromosome), локализован на коротком плече Y-хромосомы. Его белок - транскрипционный фактор, он содержит HMG-домен и относится к семейству SOX-белков. На X-хромосоме гена *SRY* нет. Ген был найден также в редких случаях у лиц мужского пола с генотипом XX, которые содержали транслоцированный ген *SRY*. Для детерминации мужского фенотипа нужен также белок другого гена Sox-семейства - *SOX9*, локализованного на аутосоме. Мутация по нему вызывает превращение особей XY в самок или в гермафродитов. Гены *SRY* и *SOX9* экспрессируются вместе в гонадных валиках самцов

The Y chromosome

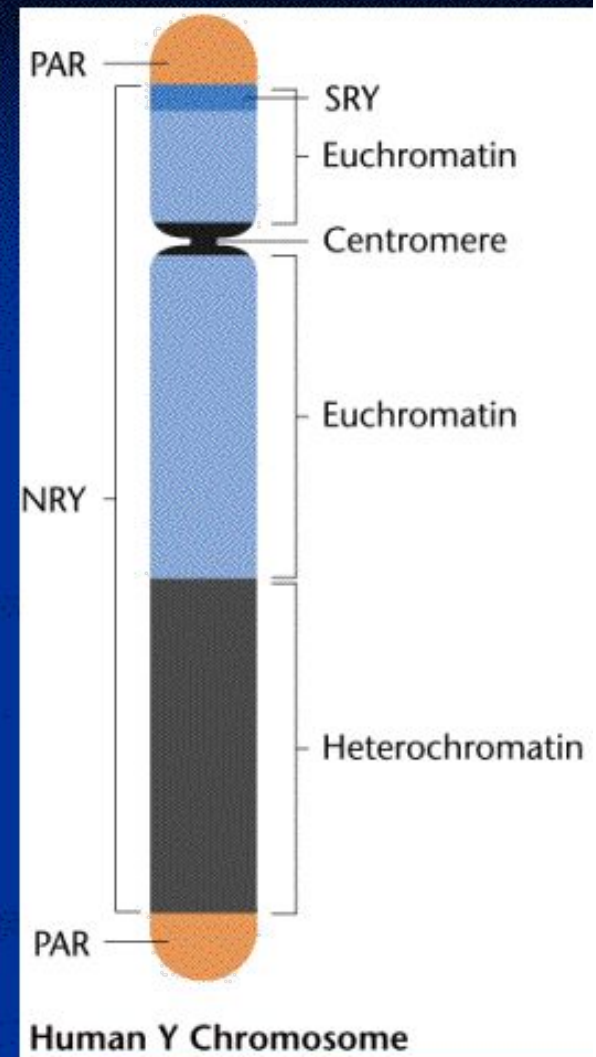
pseudoautosomal regions (PAR) - homologous with regions on X; synapsis and recombination occurs during meiosis.

nonrecombining region (NRY) - everything else.

euchromatin - region that contains functional genes

heterochromatin - region that lacks genes

sex-determining region Y (SRY) - gene that controls male sexual development; produces testis-determining factor (TDF), a product that triggers the formation of testes from undifferentiated embryonic gonadal tissue



Мышь с половым генотипом XX, трансгенная по гену SRY(справа), в норме локализованном на Y-хромосоме обладает фенотипом самца

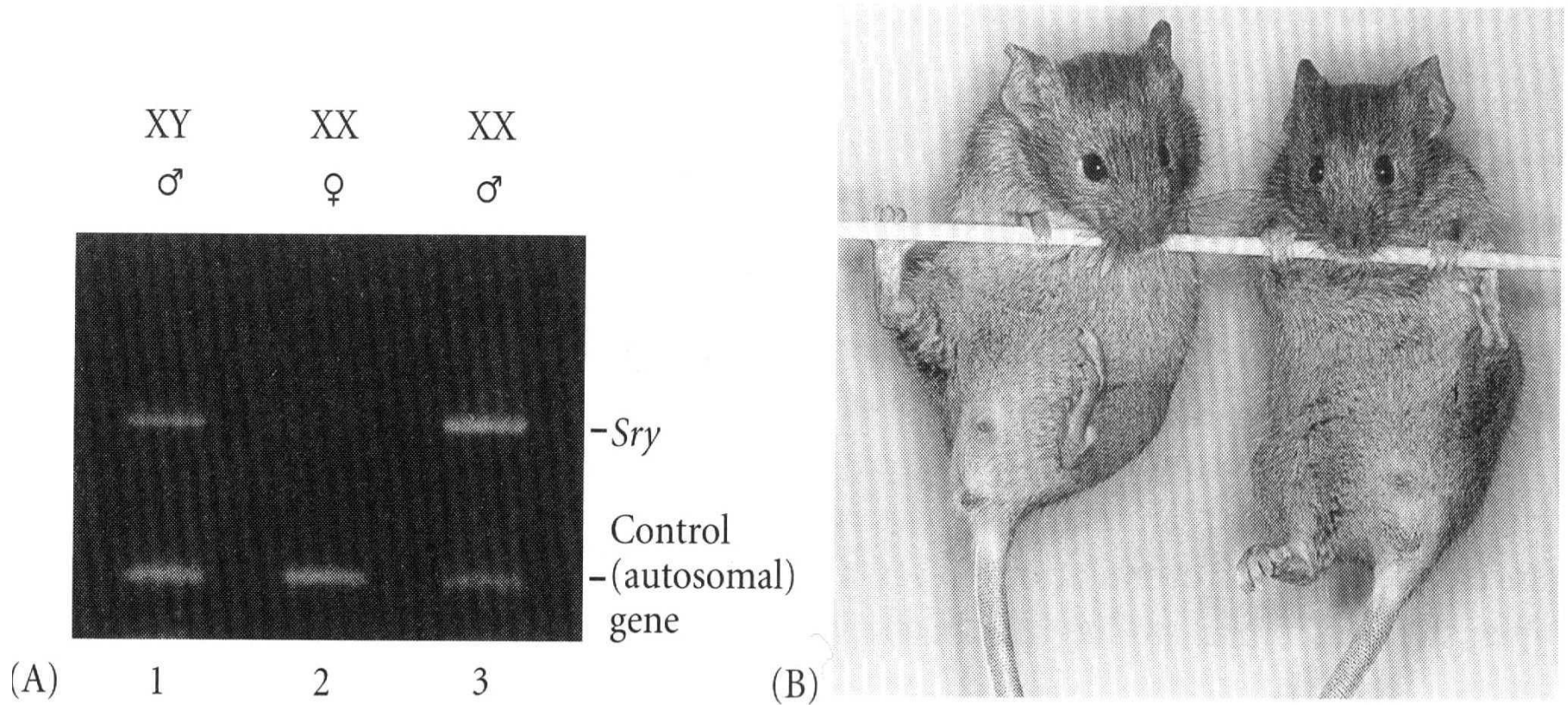
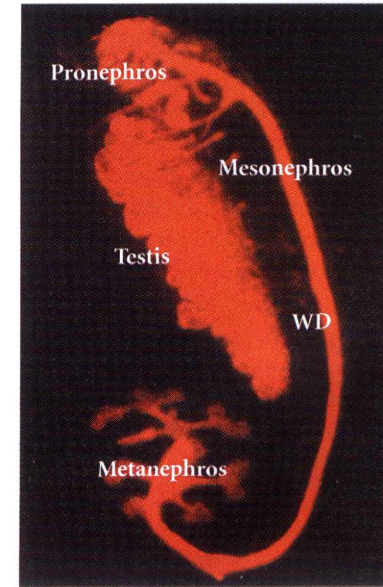
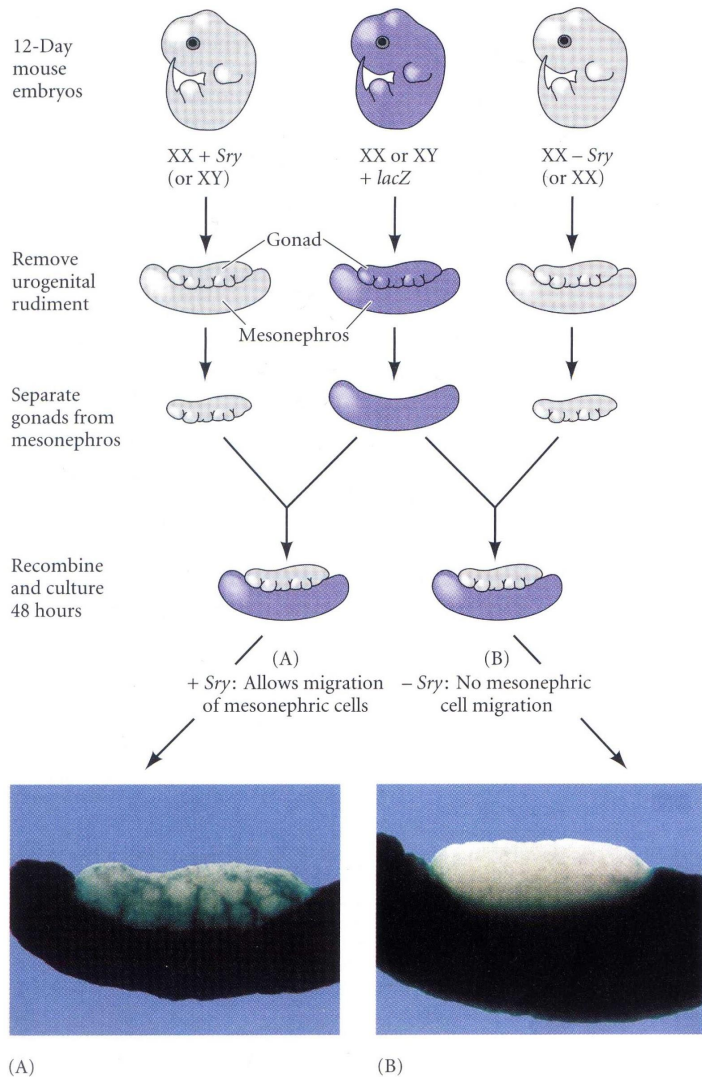


Figure 17.6

An XX mouse transgenic for *Sry* is male. (A) Polymerase chain reaction followed by electrophoresis shows the presence of the *Sry* gene in normal XY males and in a transgenic XX *Sry* mouse. The gene is absent in a female XX littermate. (B) The external genitalia of the transgenic mouse are male (right) and essentially the same as in an XY male (left). (From Koopman et al. 1991; photographs courtesy of the authors.)

Проникновение (миграция) мезонефротических клеток (любого генотипа: XY или XX) в *Sry*⁺ гонадные валики (генотипа XY) *in vitro*, доказывает важность экспрессии гена *Sry* в клетках производных гонадных валиков для индукции ими образования связи Вольфова протока (через мезонефротические клетки) с половыми тяжами (будущими семенными канальцами), формирующимися из гонадных валиков



(C)

Figure 17.7

Migration of the mesonephric cells into *Sry*⁺ gonadal rudiments. In the experiment diagrammed, urogenital rudiments (containing both the mesonephric kidneys and gonadal rudiments) were collected from 12-day embryonic mice. One of the mice was marked with a β -galactosidase transgene (*lacZ*) that is active in every cell. Thus every cell of this mouse turns blue when stained for β -galactosidase. The gonad and mesonephros were separated and recombined, using gonadal tissue from unlabeled mice and mesonephros from labeled mice. (A) Migration of mesonephric cells into the gonad was seen when the gonadal cells were XY or when they were XX with an *Sry* transgene. (B) No migration of mesonephric tissue into the bipotential gonad was seen when the gonad contained either XX cells or XXY cells in which the Y chromosome had a deletion in the *Sry* gene. The sex chromosomes of the mesonephros did not affect the migration. (C) Intimate relation between the mesonephric ducts and the developing gonad in the 16-day male mouse embryo. The duct tissue has been stained for cytokeratin-8. WD, Wolfian duct. (A, B after Capel et al. 1999, photographs courtesy of B. Capel; C from Sariola and Saarma 1999, photograph courtesy of H. Sariola.)

Экспрессия гена *Sry* приводит к активации генов *SF1* и *Sox9* в тех же клетках. Взаимодействие белков *Sox9* и *SF1* (стероидогенного фактора) важно для активации гена антимюллерова гормона (*Amh*) в клетках Сертоли, вызывающего дегенерацию мюллерова протока. Эти же факторы транскрипции в клетках Лейдига стимулируют образование и секрецию тестостерона.

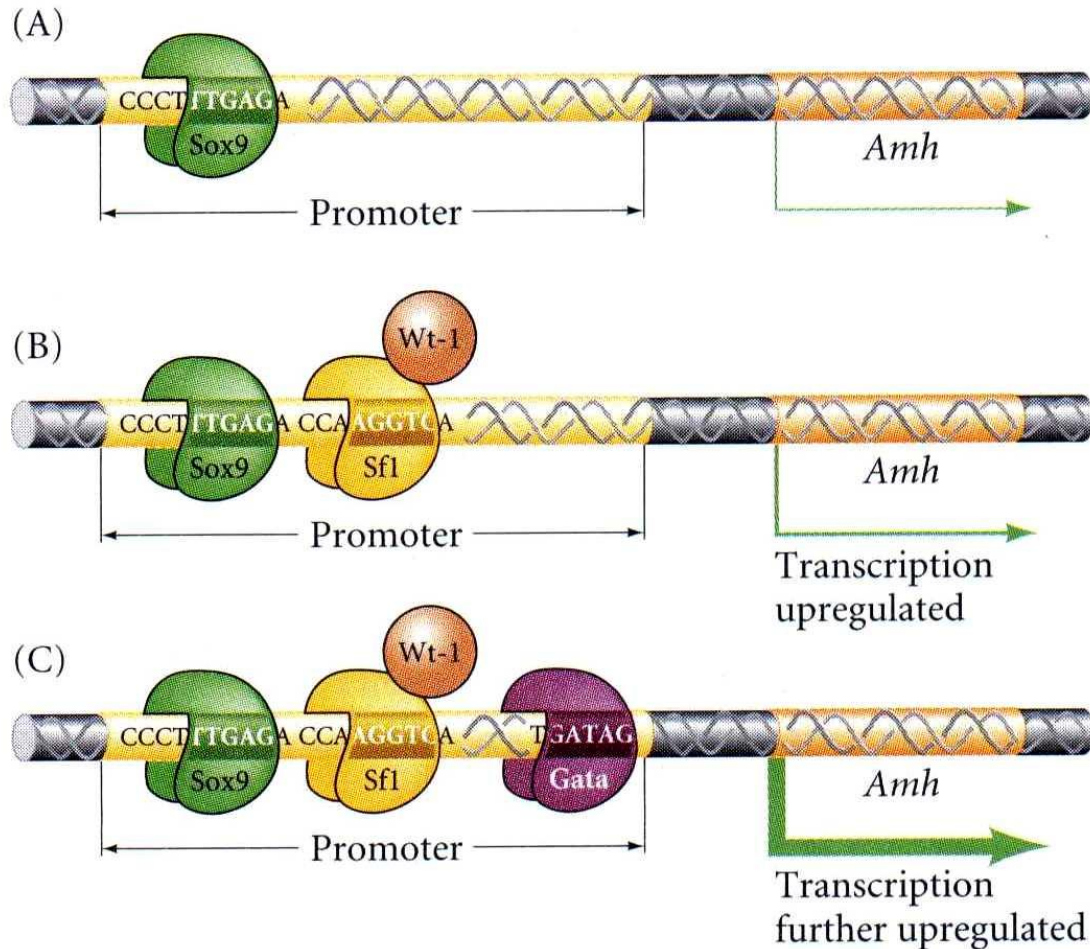
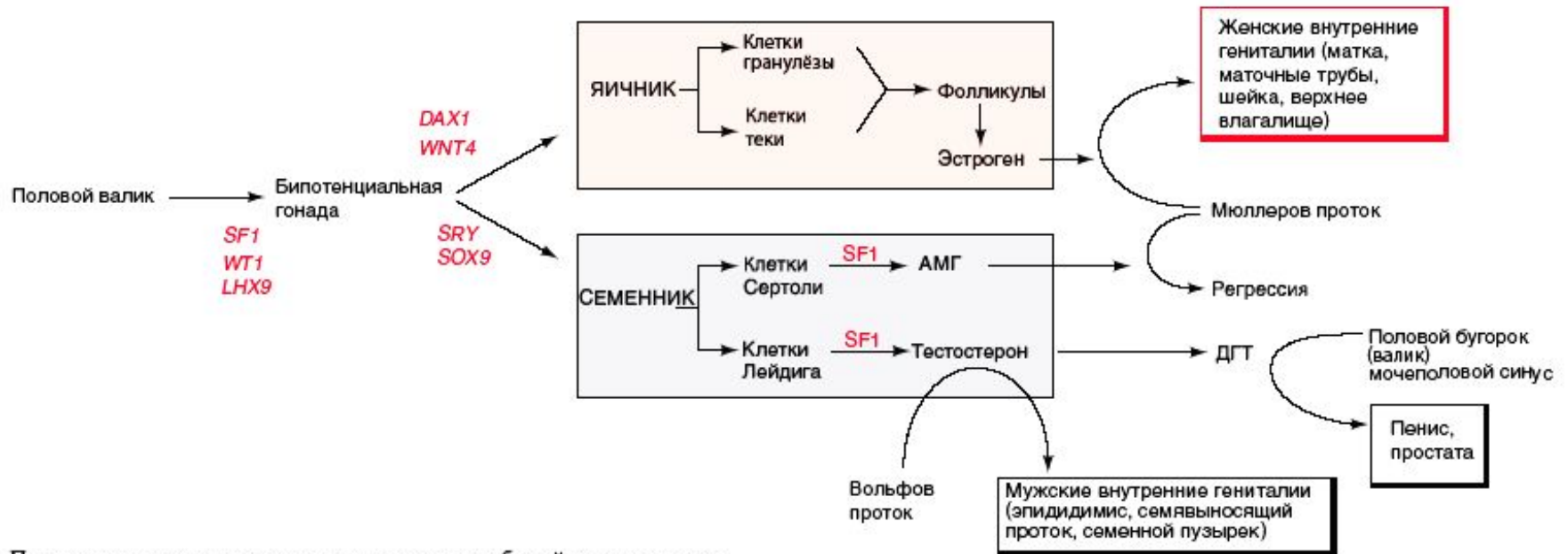


Figure 17.8
Synergism of Sox9 and Sf1 to activate the expression of the *Amh* gene. (A) The binding of Sox9 to the *Amh* promoter initiates transcription of the *Amh* gene in the Sertoli cells. (B) After Sox9 binds, the expression of AMH is upregulated by the binding of SF1 and Wt-1. AMH is believed to position SF1 on its DNA-binding site, and Wt-1 is joined to the Sf1 protein. (C) Gata (a transcription factor common to many cell types) upregulates *Amh* expression further. Neither Sf1 nor Gata can function if Sox9 is absent. (After Arango et al. 1999.)



Постулированные схемы последовательности событий, приводящих к образованию различных половых фенотипов у млекопитающих. Превращение полового валика в бипотенциальную гонаду происходит, по всей вероятности, под действием генов *LHX9*, *SF1* и *WT1*, поскольку мыши, не имеющие этих генов, не имеют гонад. Бипотенциальная гонада дифференцируется по женскому пути развития (образование яичника) под действием генов *WNT4* и *DAX1*, а по мужскому пути развития (образование семенника) — под действием гена *SRY* (на Y — хромосоме) и ауто-сомных генов, таких как *SOX9*. В яичнике формируются текальные и гранулёзные клетки, которые совместно способны синтезировать эстроген. Под влиянием эстрогена (сначала поступающего от матери, а потом

производящегося в гонадах плода) мюллеров проток плода дифференцируются в женские гениталии, а у родившегося ребёнка впоследствии формируются женские вторичные половые признаки. Семенник производит два важных гормона. Первый — это антимюллеров гормон (АМГ), вызывающий регрессию мюллерова протока. Второй — тестостерон, вызывает дифференцировку вольфова протока во внутренние половые органы. В урогенитальном районе тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который обуславливает морфогенез пениса и предстательной железы (Marx 1995; Birk et al. 2000.)

Роль антимюллерова гормона в дегенерации мюллерова протока (плод крысы). Слева - открыты оба протока, справа - через 3 суток после действия АМН, открыт только вольфов проток

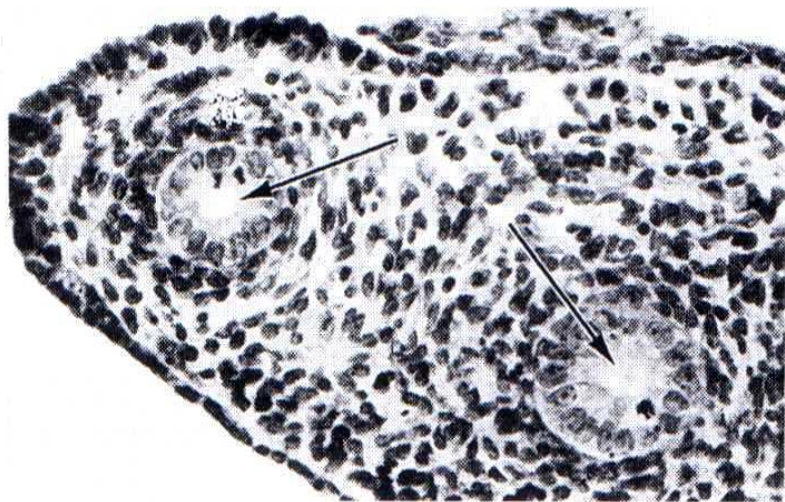
Figure 17.13

Assay for AMH activity in the anterior segment of a 14.5-day fetal rat reproductive tract.

(A) At the start of the experiment, both the Müllerian duct (arrow at left) and Wolffian duct (arrow at right) are open. (B) After 3 days in culture with AMH-secreting tissue, the Wolffian duct (arrow) is open, but the Müllerian duct has degenerated and closed.

(Photograph courtesy of N. Josso.)

(A)



(B)



Выявление гена *DAX1* на X-хромосоме, ответственного за формирование женского пола. Ген был идентифицирован на X-хромосоме (в виде двух копий) при анализе двух близнецов с женским фенотипом, но с генотипом XY

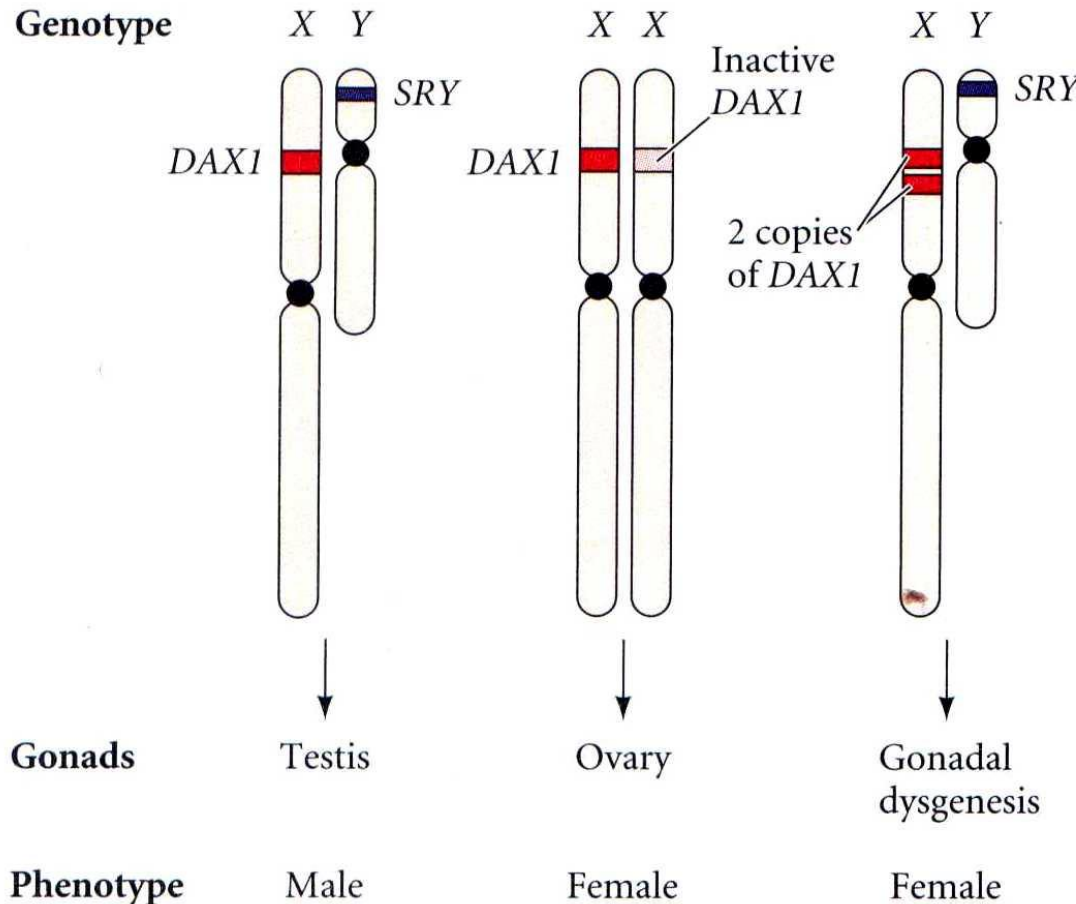
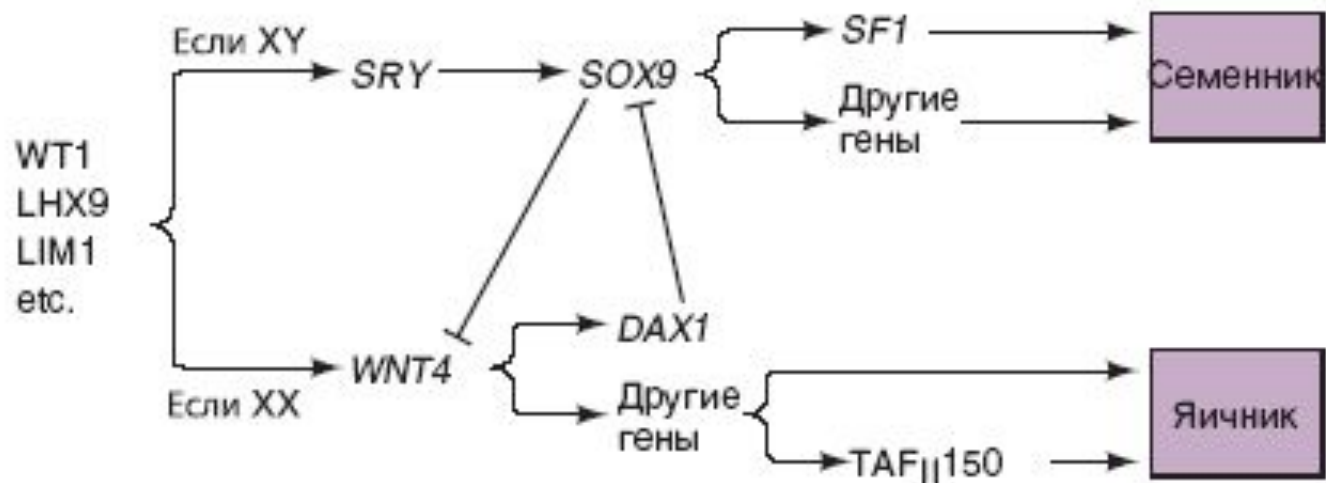
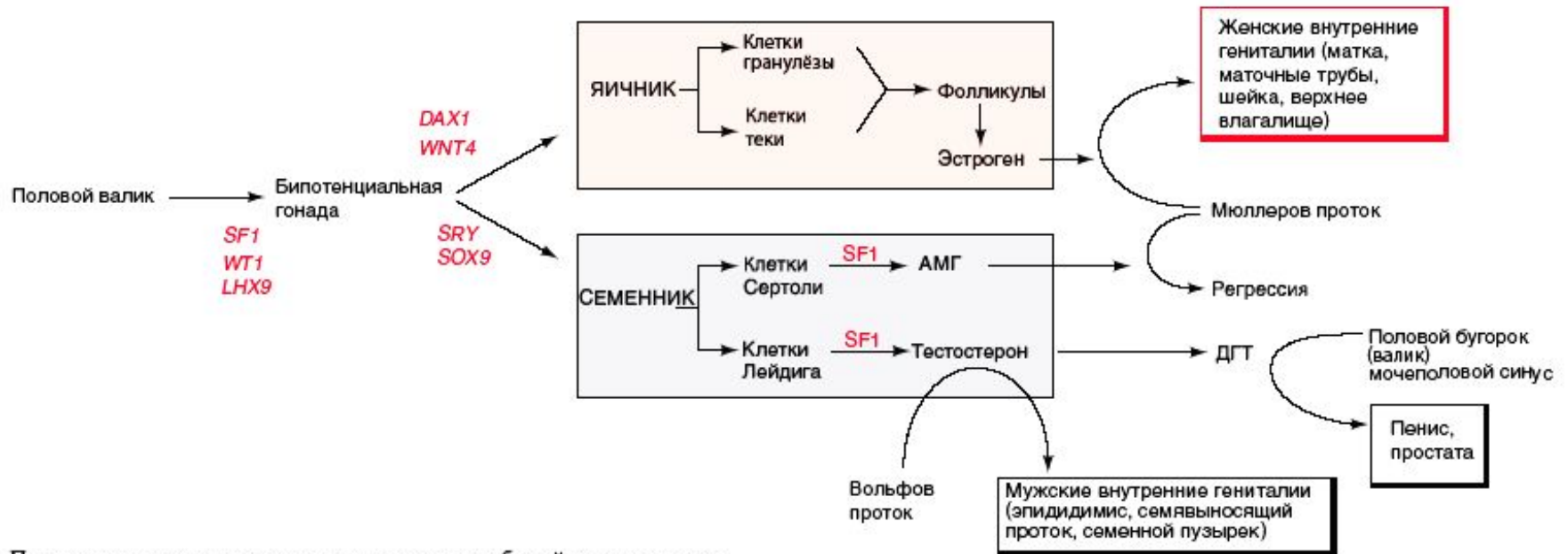


Figure 17.9

Phenotypic sex reversal in humans having two copies of the *DAX1* locus. *DAX1* (on the X chromosome) plus *SRY* (on the Y chromosome) produces testes. *DAX1* without *SRY* (since the other *DAX1* locus is on the inactive X chromosome) produces ovaries. Two active copies of *DAX1* (on the active X chromosome) plus *SRY* (on the Y chromosome) lead to a poorly formed gonad. Since the gonad makes neither AMH nor testosterone, the phenotype is female. (After Genetics Review Group 1995.)



Предполагаемый механизм первичной детерминации пола у млекопитающих. Хотя мы мало что знаем о подлинных взаимосвязях между отдельными этапами процесса детерминации пола, эта модель представляет собой попытку представить данный процесс в виде последовательных событий. Возможны и другие модели. В соответствии с данной моделью, *Dax1* блокирует активацию *Sox9*, происходящую в цепочке событий после активации *Sry*. Активный *Sox9* блокирует активацию *Wnt4*, но активирует АМГ и гены, отвечающие за дифференцировку гонад в семенники. *Dax1* активирует гены, ответственные за дифференцировку гонад в яичники.



Постулированные схемы последовательности событий, приводящих к образованию различных половых фенотипов у млекопитающих. Превращение полового валика в бипотенциальную гонаду происходит, по всей вероятности, под действием генов *LHX9*, *SF1* и *WT1*, поскольку мыши, не имеющие этих генов, не имеют гонад. Бипотенциальная гонада дифференцируется по женскому пути развития (образование яичника) под действием генов *WNT4* и *DAX1*, а по мужскому пути развития (образование семенника) — под действием гена *SRY* (на Y — хромосоме) и ауто-сомных генов, таких как *SOX9*. В яичнике формируются текальные и гранулёзные клетки, которые совместно способны синтезировать эстроген. Под влиянием эстрогена (сначала поступающего от матери, а потом

производящегося в гонадах плода) мюллеров проток плода дифференцируются в женские гениталии, а у родившегося ребёнка впоследствии формируются женские вторичные половые признаки. Семенник производит два важных гормона. Первый — это антимюллеров гормон (АМГ), вызывающий регрессию мюллерова протока. Второй — тестостерон, вызывает дифференцировку вольфова протока во внутренние половые органы. В урогенитальном районе тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который обуславливает морфогенез пениса и предстательной железы (Marx 1995; Birk et al. 2000.)

Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон - андрогены. Тестостерон синтезируется в клетках Лейдига и отвечает за образование эпидидимиса, семенных пузырьков, *vas deferens* и, в меньшей степени, за образование мошонки и пениса. Дигидротестостерон образуется из тестостерона (фермент- 5 α -кетостероидредуктаза), синтезируется позднее в мочеполовом синусе и в семенных пузырьках, более активен в индукции образования уретры, простаты, мошонки и пениса.

Небольшая община в Доминиканской республике имеет членов, несущих мутацию по ферменту кетостероидредуктазе, и, следовательно, не содержащих дигидротестостерона. Эти люди с генотипом XY до полового созревания имеют неразвитые внешние женские признаки, но при половом созревании большие количества тестостерона все же стимулируют образование мошонки и пениса и эти люди идентифицируются как юноши.

В клетках Лейдига, кроме тестостерона, синтезируется (и секретируется из клеток) инсулин-подобный гормон 3 - (Ins1-3). Он вносит вклад в формирование мошонки

Районы мужской половой системы, формирующиеся под контролем тестостерона и дидротестостерона.

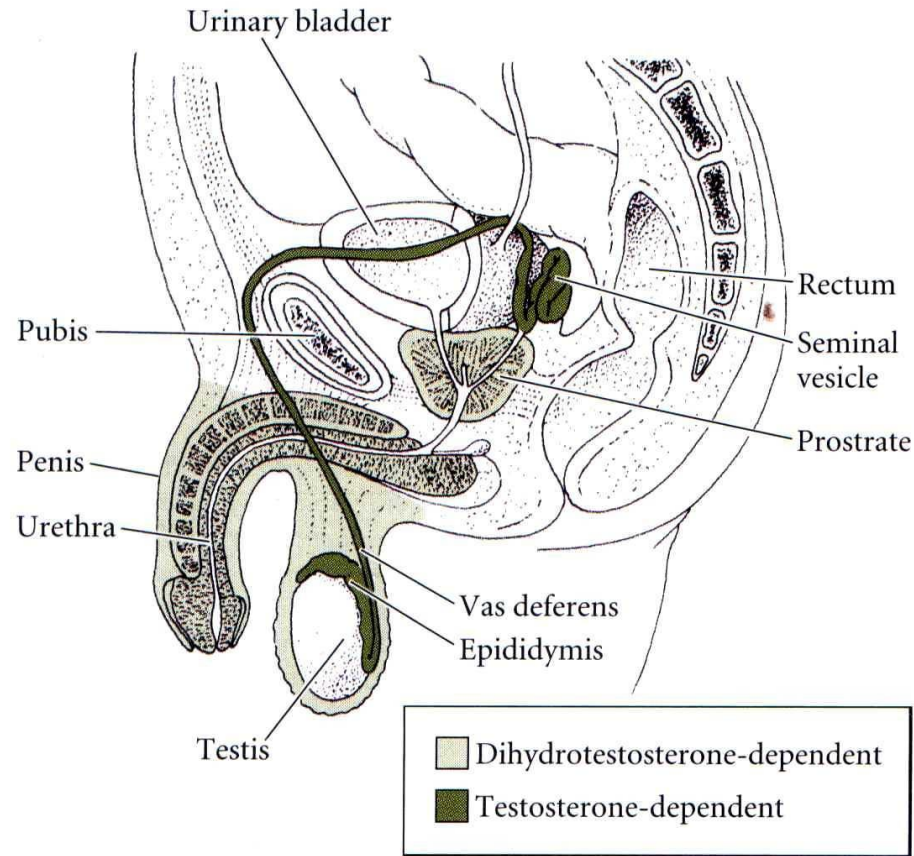


Figure 17.12

Testosterone- and dihydrotestosterone-dependent regions of the human male genital system. (After Imperato-McGinley et al. 1974.)

Мужские и женские стероидные гормоны. Эстрогены (включая их аналоги-диэтилстилбестрол и др.) важны не только для формирования женских половых органов -матки, шейки матки, влагалища и клитора -из структур мюллерова протока, но также для развития молочных желез.

Диэтилстилбестрол важен для нормального протекания беременности.

У самцов эстрогены продуцируется в ряде тканей (включая мозг) и важны для фертильности спермы. Если концентрация эстрогенов в крови выше у самок, то концентрация их в канальцах семенников - rete testis выше, чем в крови у самок. У самок также имеются андрогены

Gonadal Steroids

- **Male sex hormones:**
 - testosterone, dihydrotestosterone, estradiol
- **Female sex hormones:**
 - progesterone, estrogen, estradiol

Виды женских половых гормонов и их функции

Female Sex Hormone Functions

- Estrogens
 - required for maturation of female sex characteristics, genital and breast development
 - growth of endometrial lining
 - alteration of fat distribution, decrease lipid oxidation, increase TG synthesis
 - decrease bone resorption by antagonizing PTH

Female Sex Hormone Functions

- Progesterone
 - glandular development in breast
 - cyclic glandular development of endometrium
 - can compete with aldosterone
 - increases body temp
 - alters respiratory function

Female Sex Hormone Functions

- Androgens
 - principally testosterone and dihydrotestosterone
 - may be responsible for normal hair growth
 - possible roles in other metabolic processes

Эволюционные связи между генами, ответственными за детерминацию пола у разных животных

- В то время как *Sry* обнаруживается только у млекопитающих, *Sox9* имеется у всех позвоночных. Следовательно, *Sox9* является более древним геном и, видимо, играет более общую роль в детерминации пола, чем *Sry*. У млекопитающих *Sox9* активируется родственным геном *Sry*. Таким образом, *Sry* может действовать, прежде всего, как «включатель», активирующий ген *Sox9*, а уже белок *Sox9* инициирует эволюционно консервативный путь образования семенников (Pask, Graves 1999).

Сколько раз в эволюции возникали механизмы детерминации пола?

Гипотеза:

Существуют две группы позвоночных (начиная с костистых рыб), у одной группы – функционально активен ортолог гена *Sox9*, у другой

TABLE 1

Full description of gene abbreviations.

| Gene | Full name |
|------------------|---|
| <i>SRY</i> | <u>S</u> ex determining <u>R</u> egion on the <u>Y</u> chromosome |
| <i>SOX3</i> | <u>S</u> RY-related HMG containing <u>bOX</u> -gene 3 |
| <i>SOX9</i> | <u>S</u> RY-related HMG containing <u>bOX</u> -gene 9 |
| <i>DMRT1,2</i> | <u>D</u> oublesex and <u>M</u> ab-3 <u>R</u> elated <u>T</u> ranscription factor 1 and 2 |
| <i>DAX1</i> | <u>D</u> osage sensitive sex reversing <u>A</u> drenal Hypoplasia Congenita critical region on the <u>X</u> |
| <i>AMH (MIH)</i> | <u>A</u> nti <u>M</u> üllerian <u>H</u> ormone (<u>M</u> üllerian <u>I</u> nhibitory <u>H</u> ormone) |
| <i>SF-1</i> | <u>S</u> teroidogenic <u>F</u> actor-1 |
| <i>WT-1</i> | <u>W</u> ilms' <u>T</u> umor suppressor-1 |

Miller. Sex determination and dinosaur extinction. Fertil Steril 2004.

Пути биосинтеза мужских и женских стероидных гормонов у позвоночных (на примере млекопитающих)

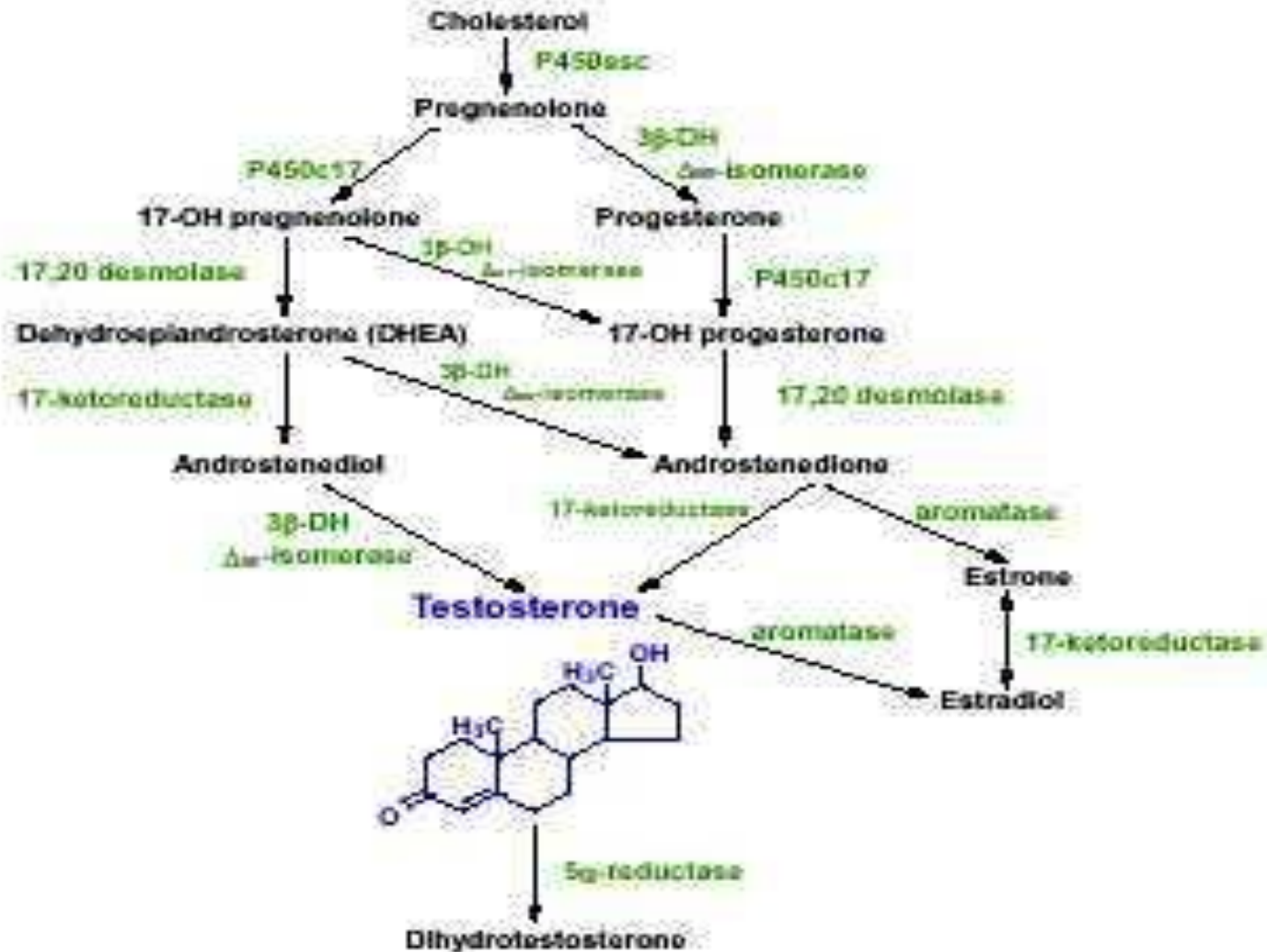
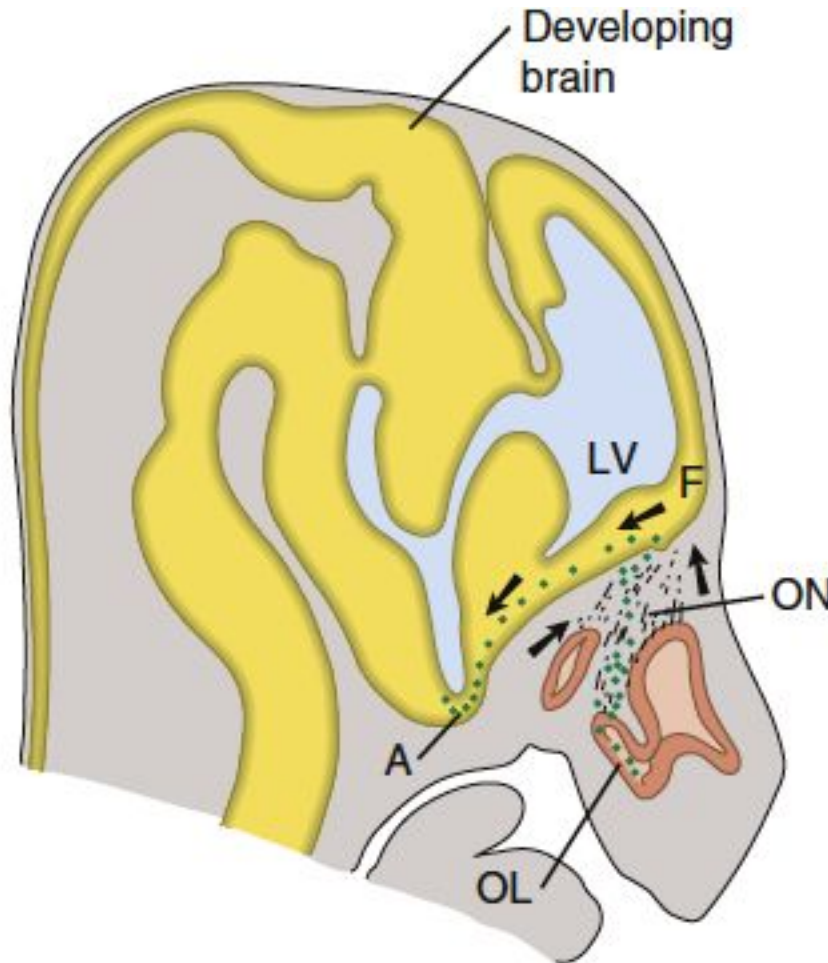


Diagram of a section through the head of a human embryo showing the migration route of GnRH neurons (green dots) from the nasal cavity to the hypothalamus.



A, arcuate nucleus of the hypothalamus (GnRH cells migrating to here control gonadotropin secretion in the adult); F, forebrain (route of migration in brain); LV, lateral ventricle; OL, olfactory lining in developing nasal cavity; ON, olfactory nerve fibers (route of migration outside brain); large arrows, migration pathways of GnRH cells.

TABLE 16.1 Some Known or Suspected Sexually Dimorphic Areas in the Adult Human Central Nervous System^a

| Structure | Brain region | Sexual dimorphism in heterosexuals (size) ^b | Homosexual males ^a | Homosexual females ^c | Transsexual males ^d | Function of structure |
|---|--------------|---|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
| Suprachiasmatic nucleus | Hypothalamus | Sex difference in shape, not cell number | Enlarged | ? | No difference | Controls daily and seasonal rhythms |
| Sexually dimorphic nucleus, or INAH 1 (first interstitial nucleus of the anterior hypothalamus) | Hypothalamus | M > F | No difference | ? | No difference | Male mating behavior |
| INAH 2 (second interstitial nucleus of the anterior hypothalamus) | Hypothalamus | M > F | No difference | ? | ? | Some aspect of male sexual behavior? |
| INAH 3 (third interstitial nucleus of the anterior hypothalamus) | Hypothalamus | M > F | Reduced | ? | Enlarged? | Some aspect of sexual orientation |
| Bed nucleus of the stria terminalis (central region) | Hypothalamus | M > F | No difference | No difference | Reduced | Connects amygdala (which influences sexual behavior) with hypothalamus; gender identity? |
| Massa intermedia | Thalamus | F > M | ? | ? | ? | Connects right and left thalamus (a sensory relay region) |
| Amygdala | Cerebrum | M > F | Female-like? | Male-like? | ? | Formation and storage of emotional memory |
| Hippocampus | Cerebrum | F > M | ? | ? | ? | Memory, spatial mapping |
| Anterior cingulate gyrus | Cerebrum | F > M | ? | ? | ? | Autonomic functions, cognition, emotion |
| Anterior commissure | Cerebrum | F > M | Enlarged | ? | ? | Communication between right and left cerebral cortex; connects olfactory bulbs on either side |
| Planum temporale in temporal lobe of cerebral cortex | Cerebrum | Larger on left than on right in both sexes, but less lateralization (right larger too) in females | ? | ? | ? | Auditory speech functions; melodies and speech tones |
| Splenium (posterior end of corpus callosum) | Cerebrum | F > M | Enlarged | ? | ? | Communication between right and left visual cortex |
| Cuneate area in occipital lobe of cerebral cortex | Cerebrum | Larger on right in F; larger on left in M | ? | ? | ? | Vision |
| Caudate nucleus of basal ganglia | Cerebrum | F > M | ? | ? | ? | Learning and memory |
| Spinal nucleus of bulbocavernosus muscle (ejaculatory center) | Spinal cord | M > F | ? | ? | ? | Contracts bulbocavernosus muscle during orgasm |

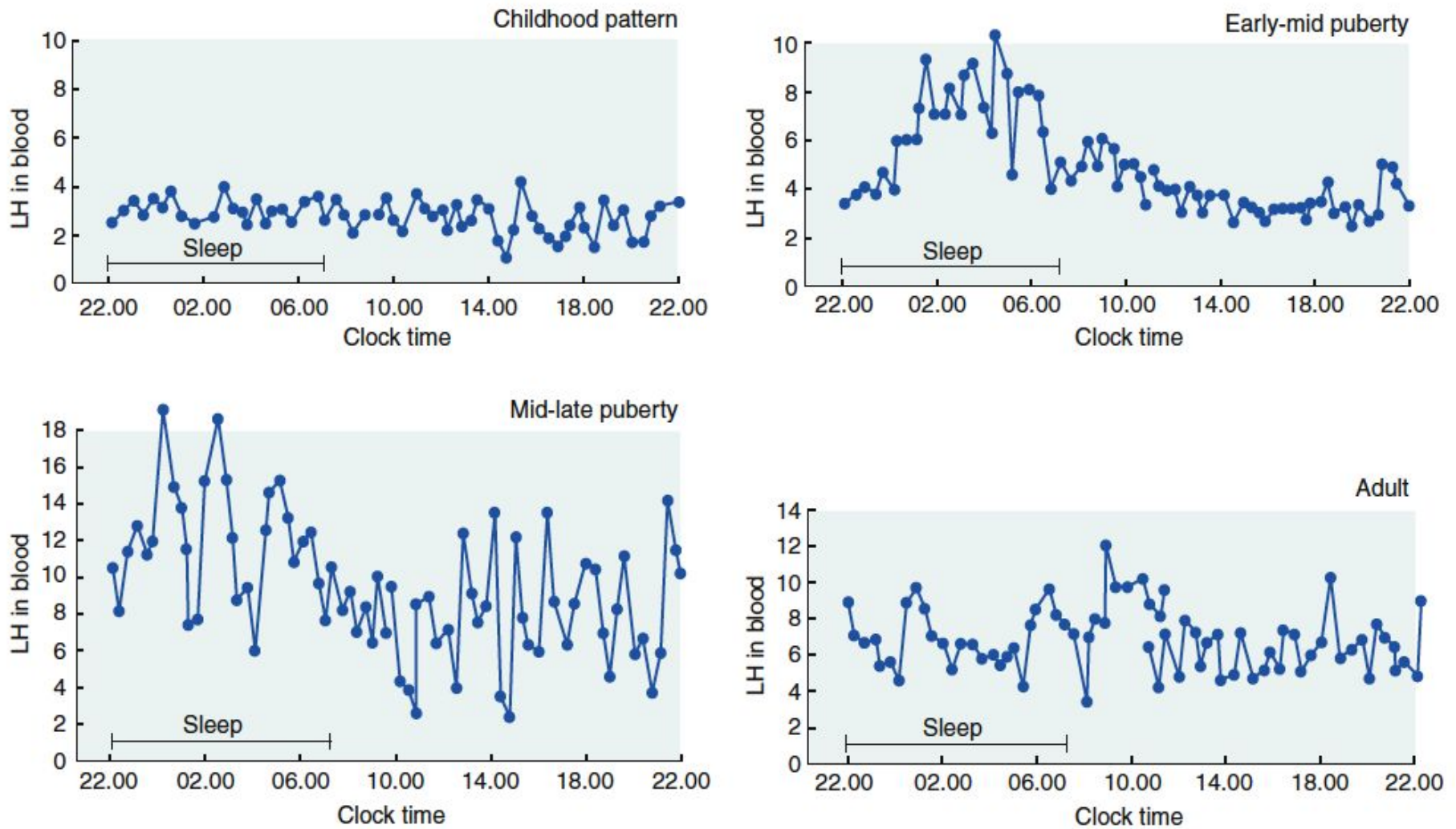


FIGURE 6.9 Daily patterns of LH levels in blood of females at various stages of sexual maturation. Note that during puberty, LH levels rise during sleep and exhibit marked hour-to-hour fluctuations. Average levels and fluctuations in both day and night then increase during late puberty, before decreasing somewhat in the adult. LH concentrations are in milli-IUs per milliliter of blood (see Figure 3.2.).