Биология развития

5. Детерминация пола. Экологические и медицинские аспекты биологии развития

Репродукция – важнейшее свойство живых систем

Вегетативное размножение

СОМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Половая репродукция

СОМАТИЧЕСКИЕ И ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

ЧЕРЕДОВАНИЕ ГАПЛОИДНЫХ И ДИПЛОИДНЫХ ФАЗ

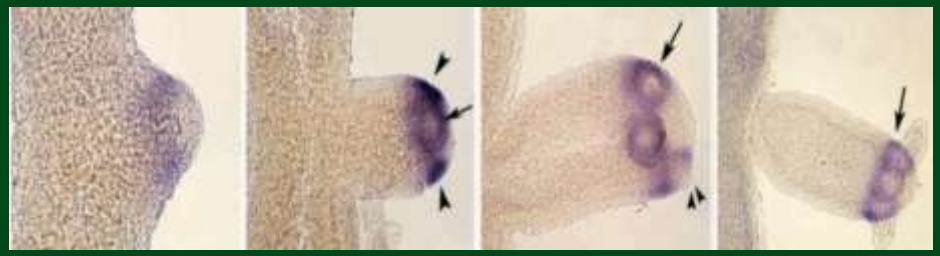
Детерминация пола - один из существенных элементов репродукции животных

Репродукция – важнейшее свойство живых систем

Бесполое размножение у животных

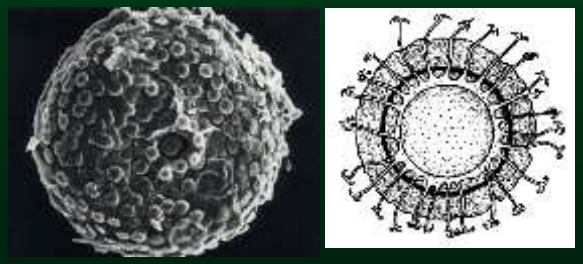
ДЕЛЕНИЕ

ПОЧКОВАНИЕ



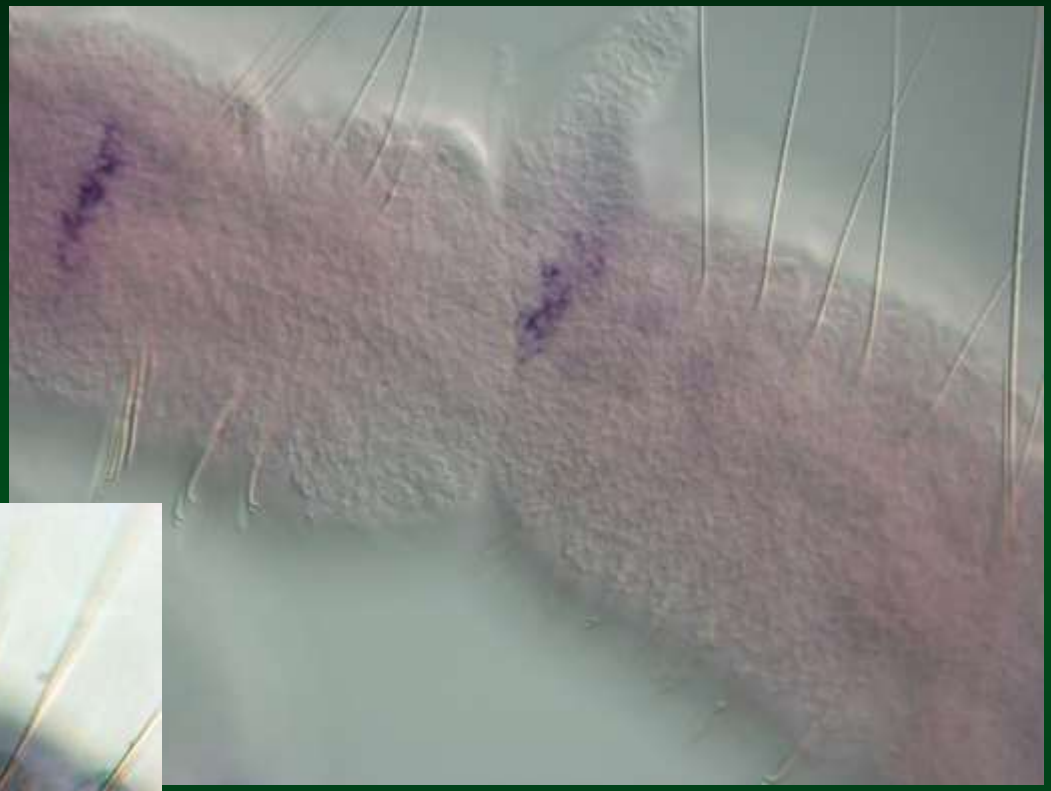
ПОЛИЭМБРИОНИЯ

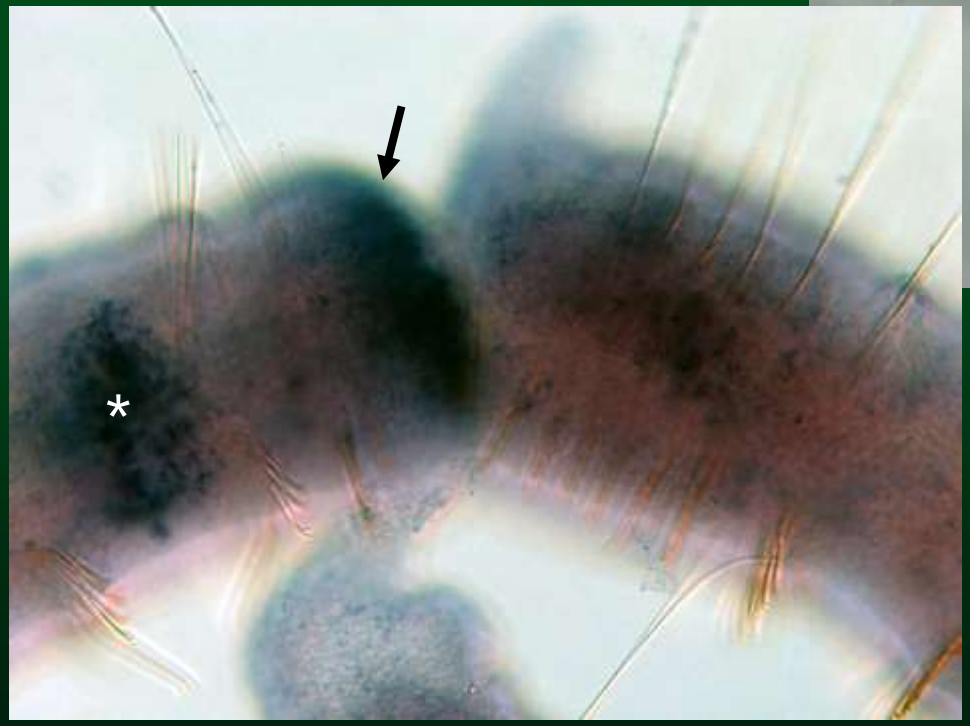
АГРЕГАЦИЯ КЛЕТОК



Деление поперечное

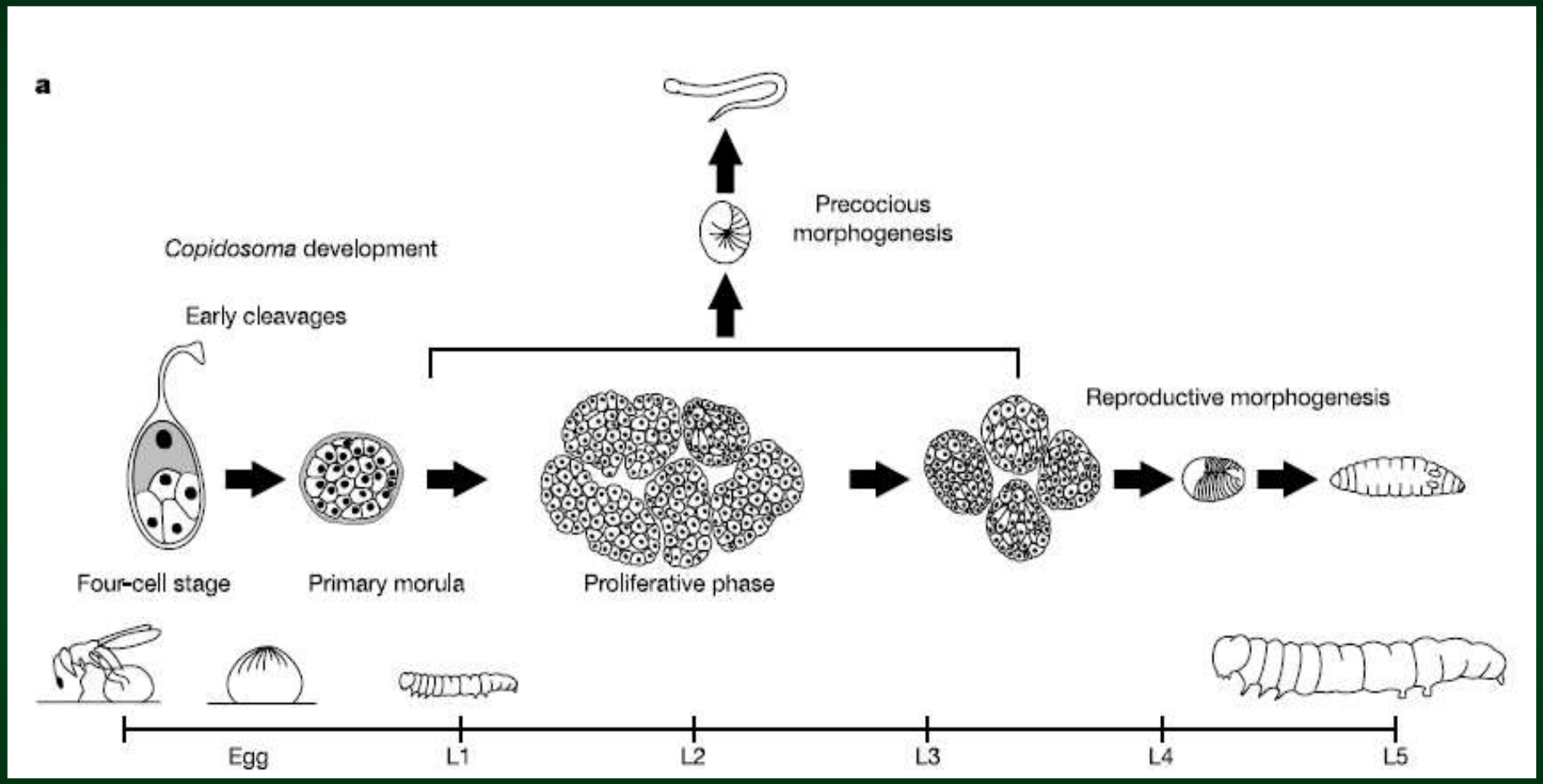
Pristina





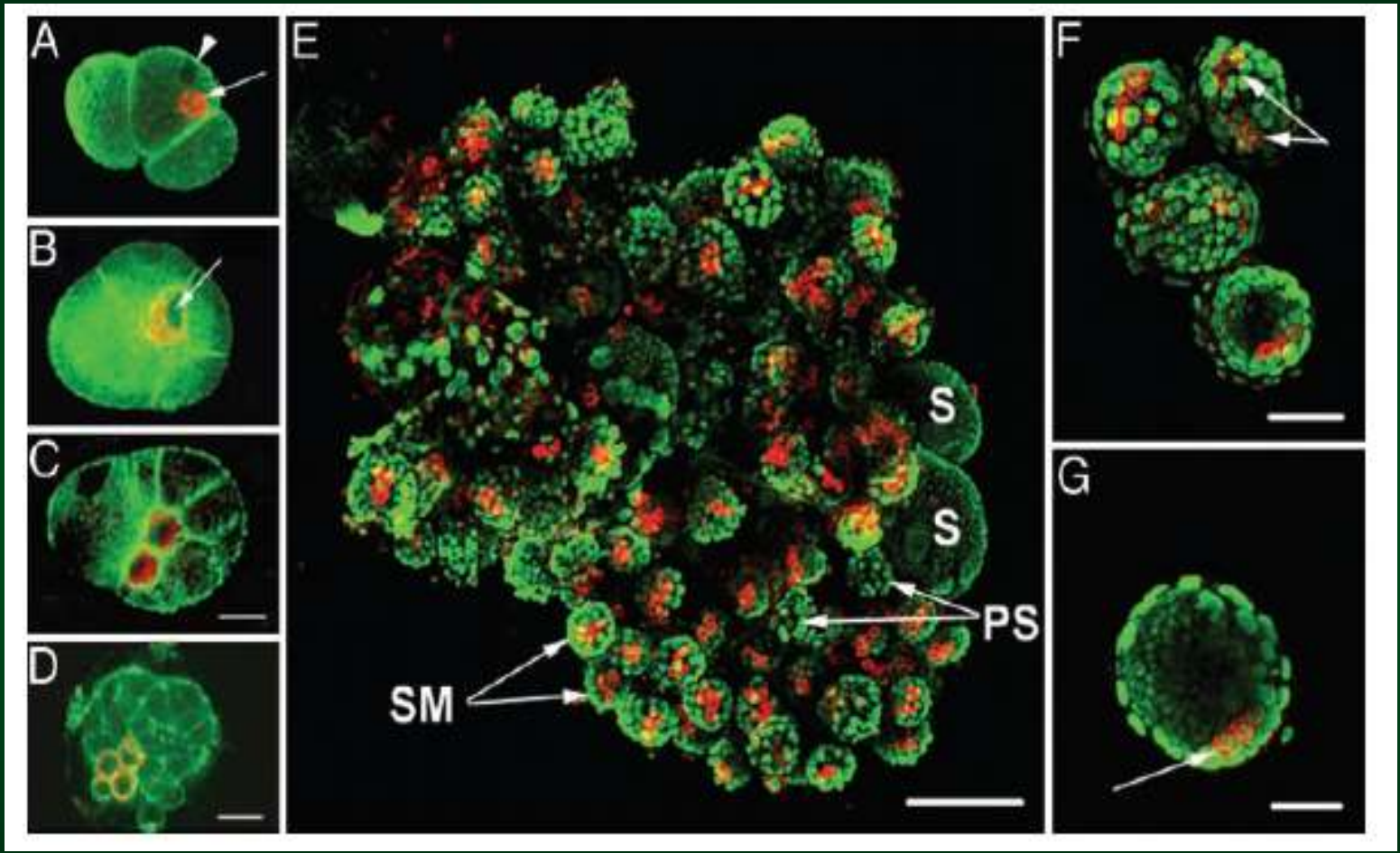
Р. П. Костюченко

ПОЛИЭМБРИОНИЯ



Zhurov et al., 2004

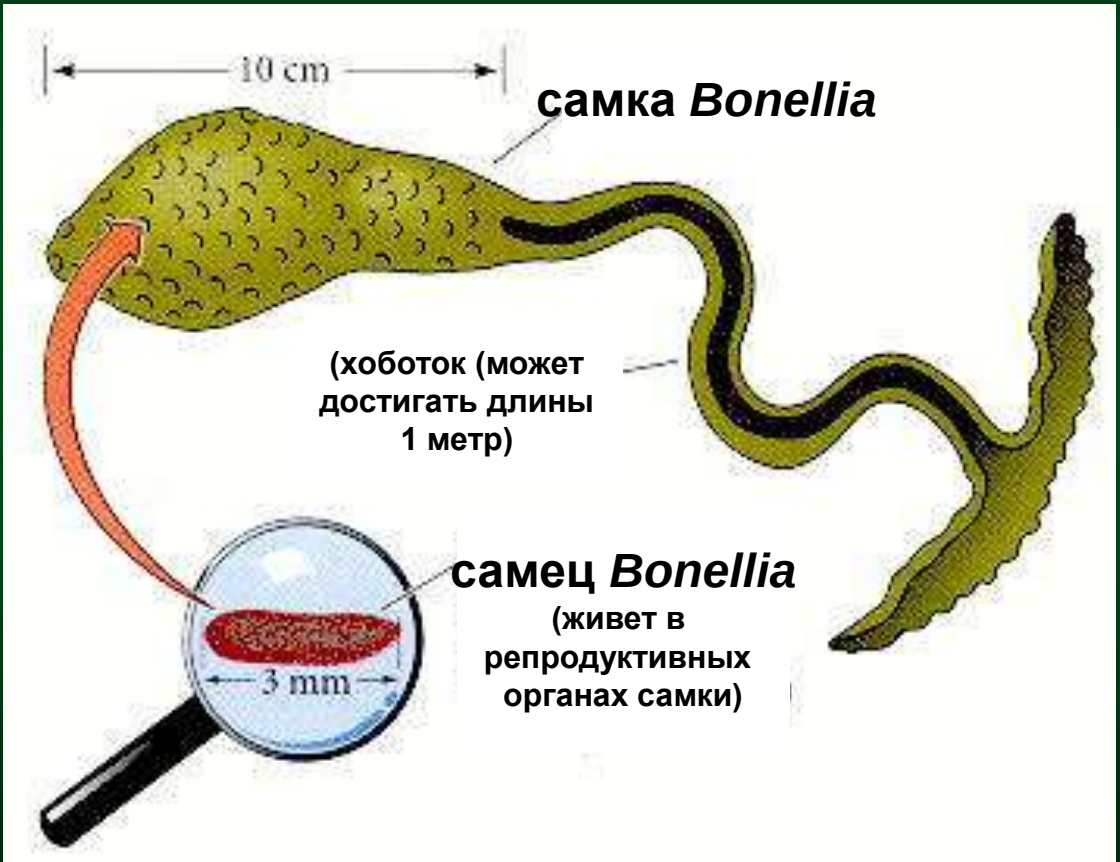
ПОЛИЭМБРИОНИЯ



Donell et al., 2004

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ

морфологические и физиологические различия между самцами и самками



По Гилберт, 2010

Детерминация пола

ПЕРВИЧНАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА СВЯЗАНА С МЕХАНИЗМАМИ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА ГАМЕТ

ИЗОГАМИЯ → **АНИЗОГАМИЯ**

PROTOZOA → **METAZOA**

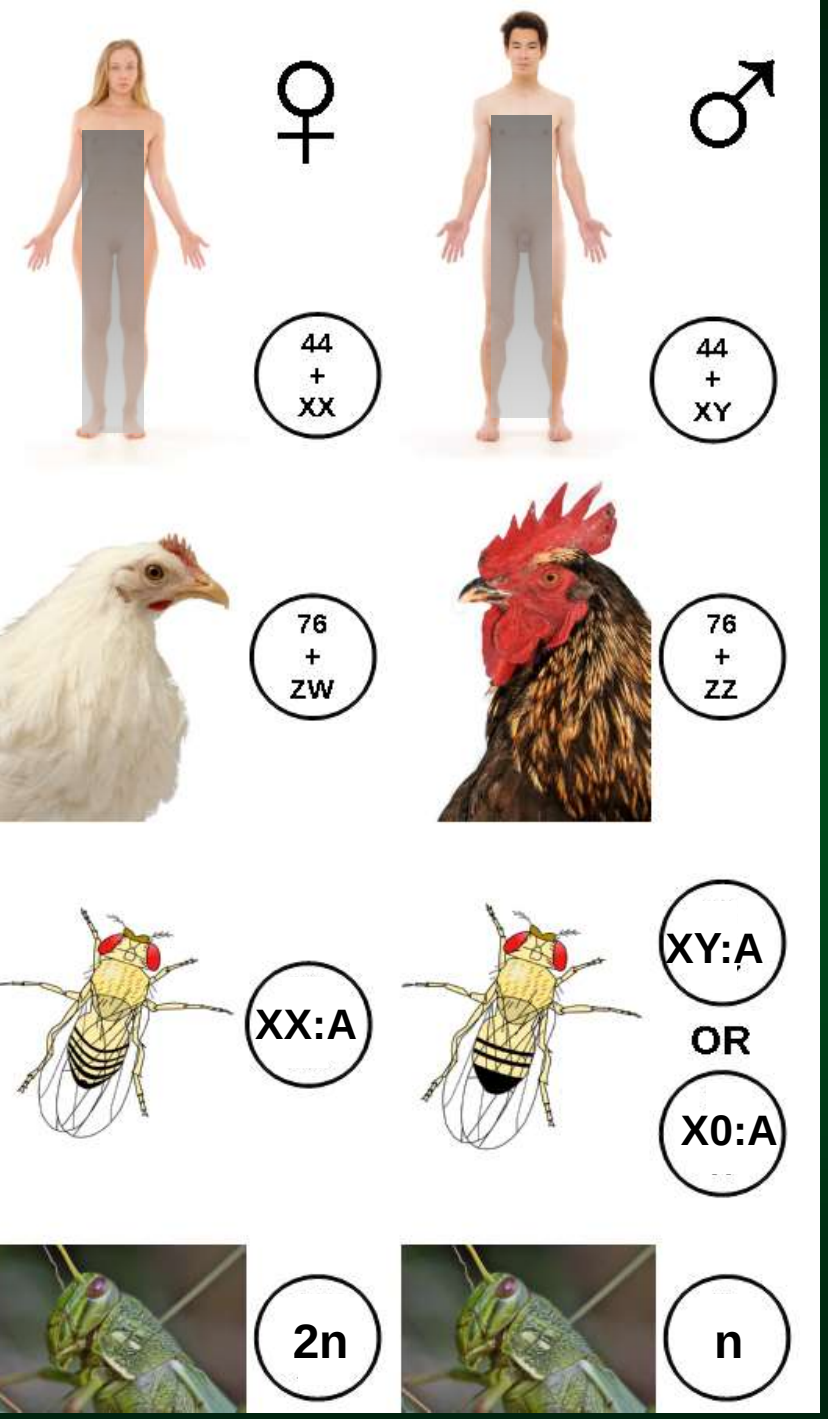
МУЖСКИЕ ГАМЕТЫ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВСТРЕЧИ ГАМЕТ

ЖЕНСКИЕ ГАМЕТЫ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЗАРОДЫША ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ РЕСУРСАМИ

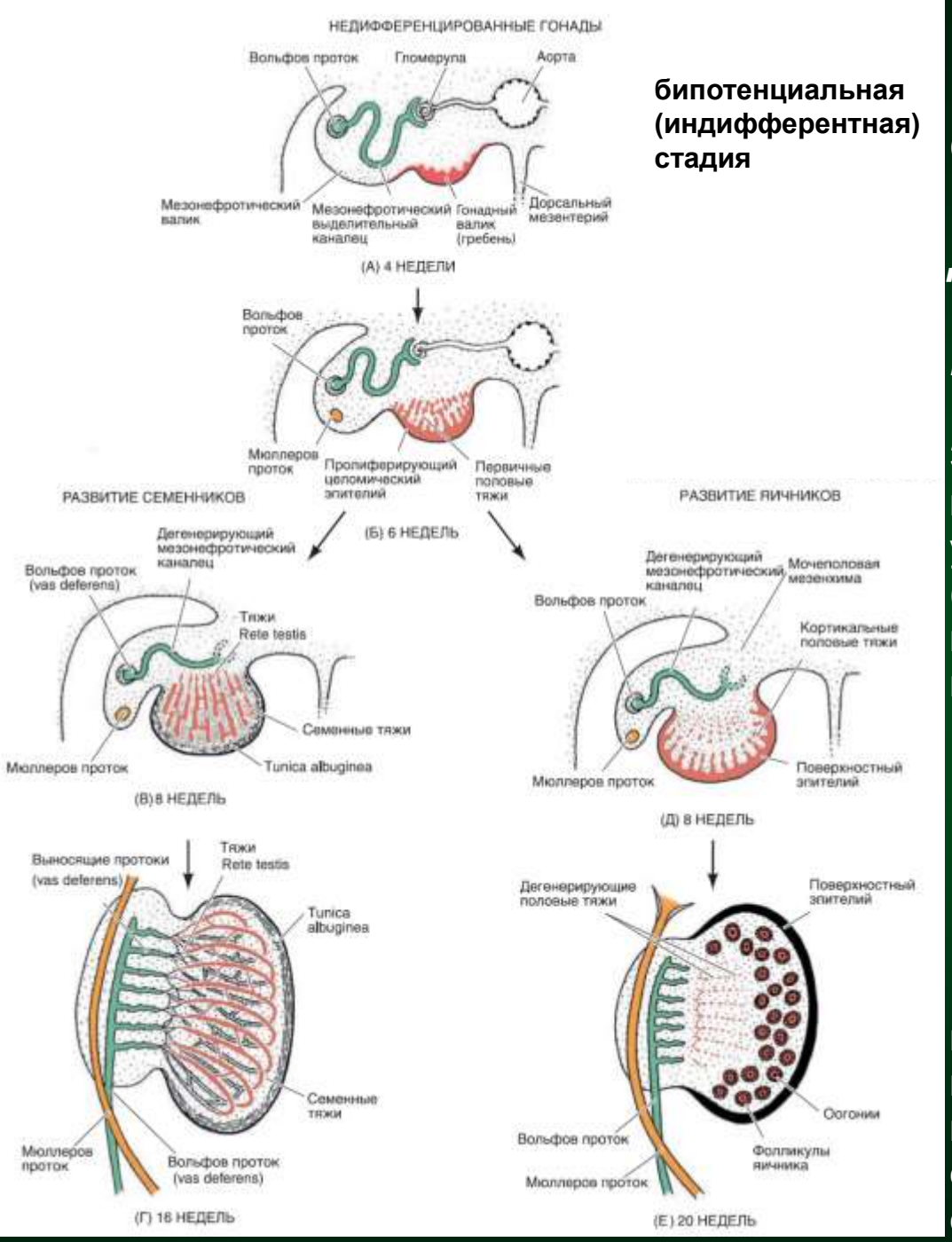
ОРГАНИЗМЫ

- **ОБОЕПОЛЫЕ**
  - ОДНОДОМНЫЕ РАСТЕНИЯ
  - ГЕРМАФРОДИТЫ
    - СИНХРОННЫЕ
    - ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ
      - Дихогамия у растений = неодинаковая скорость созревания пыльников и рылец
      - ПРОТАНДРИЧЕСКИЕ
      - ПРОТОГИННЫЕ
- **РАЗНОПОЛЫЕ**
  - ДВУДОМНЫЕ РАСТЕНИЯ
  - ГОНОХОРИСТЫ

Детерминация пола



РАЗВИТИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ



бипотенциальная (индифферентная) стадия

Дифференциация гонад у человека начинается с 6-ой недели беременности

Зачатки гонад закладываются в виде парных гребневидных утолщенных участков промежуточной мезодермы (гонадных гребней, валиков), они прилегают к мезонефоротическим почкам

эпителий половых валиков пролиферирует и распространяется в рыхлую соединительную мезенхимную ткань, располагающуюся над ним и образует **первичные половые тяжи**

генотип плода XY - половые тяжи пролиферируют до 8-й недели включительно, глубоко проникая в соединительную ткань и образуя **тяжы семенника**

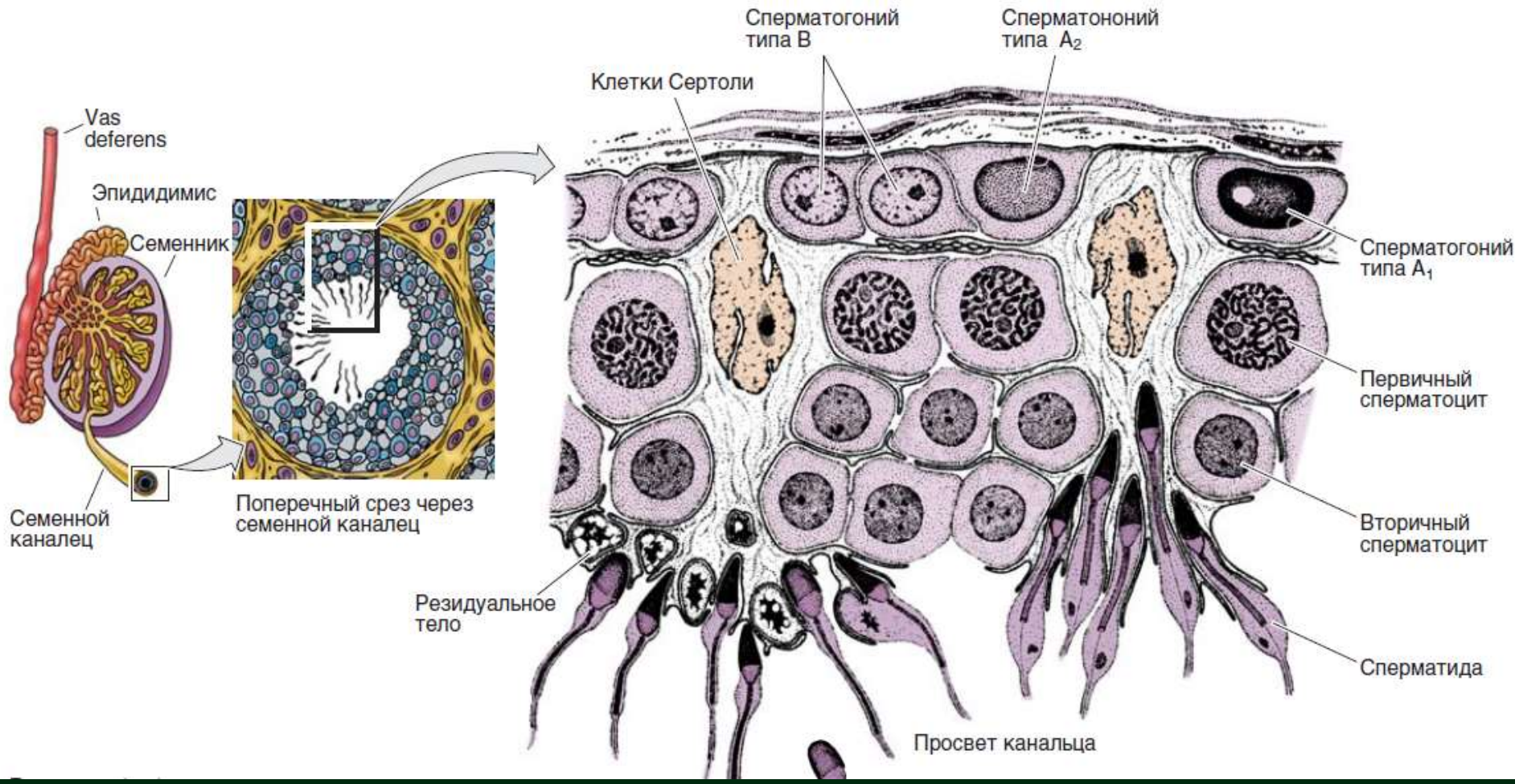
По Гилберт, 2010

Клетки Сертоли

АМГ (эмбриональном периоде)

Клетки Лейдига

тестостерон



По Гилберт, 2010

Фолликул – клетки теки и гранулёзы – окружает ооцит
Эстроген
Прогестерон

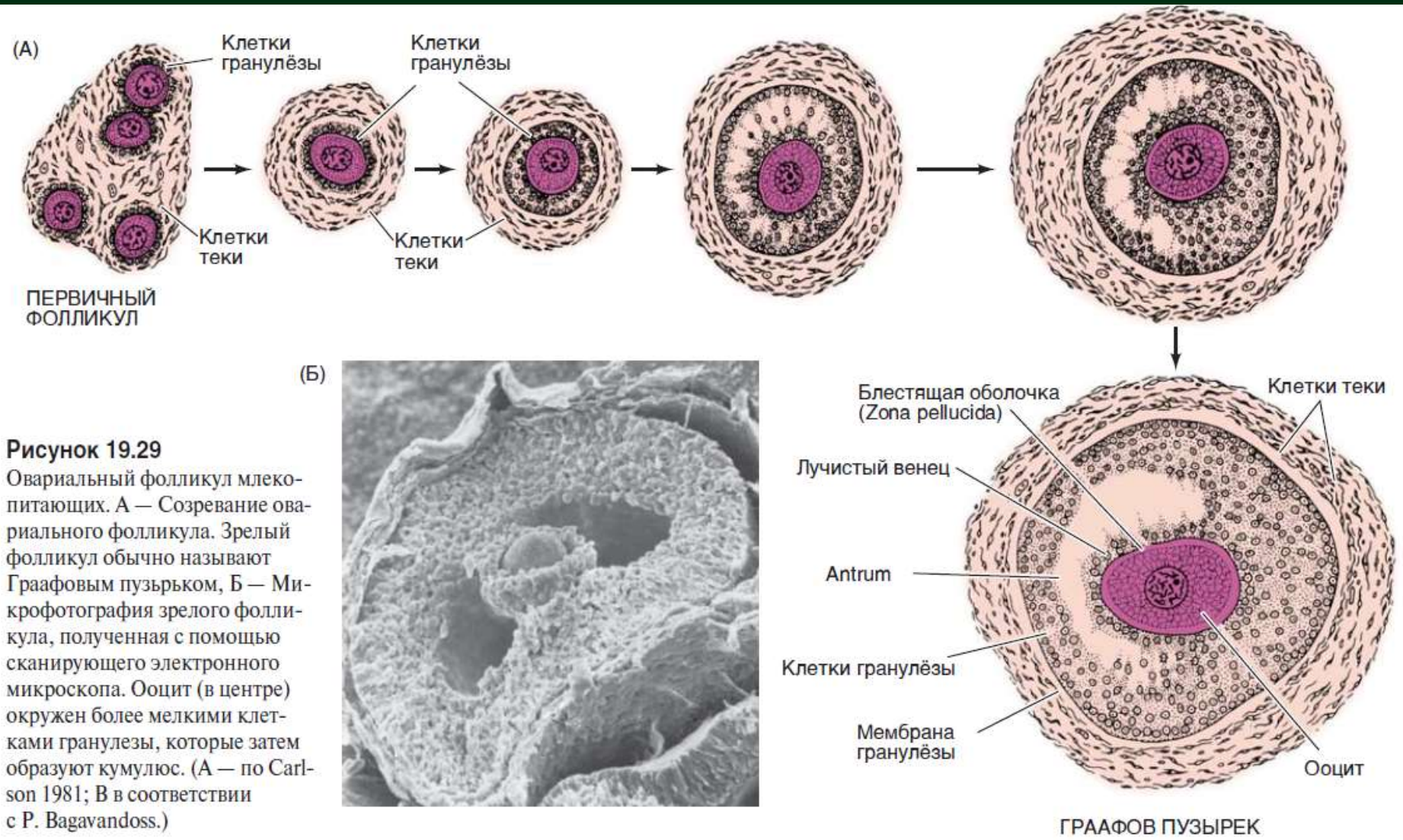
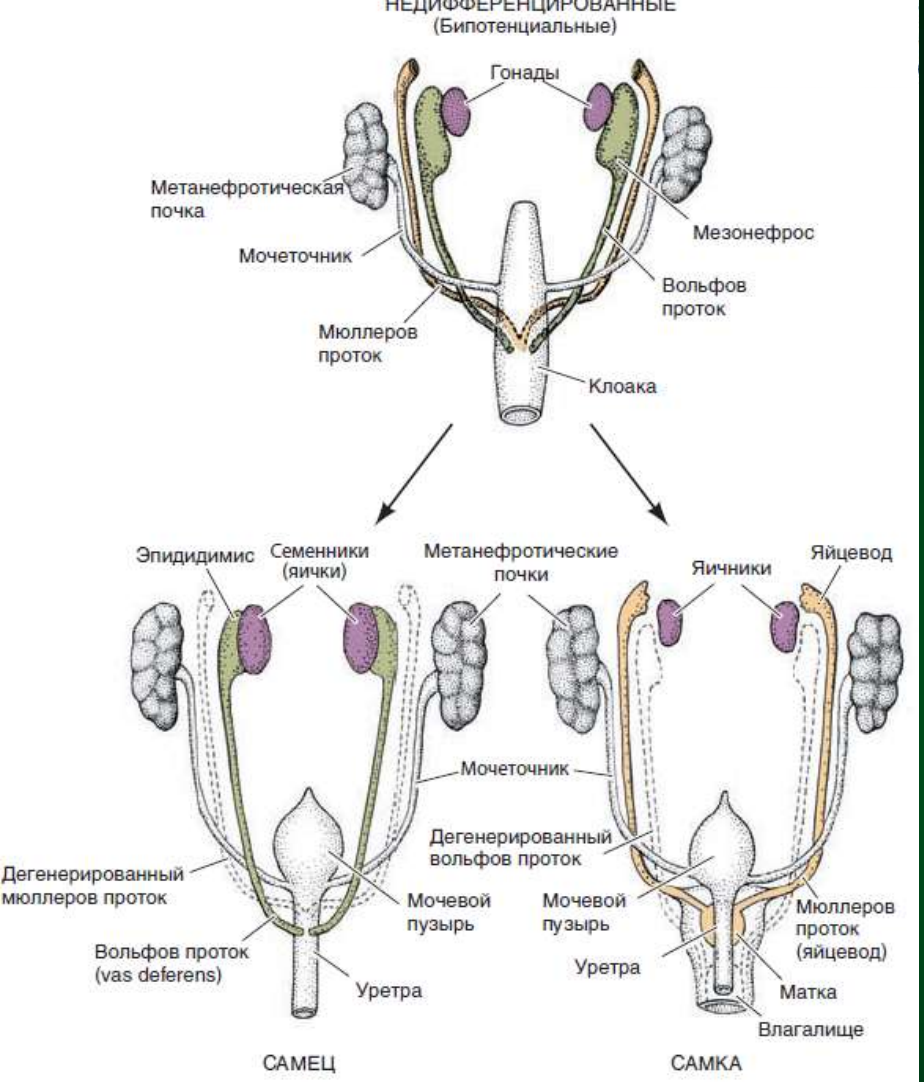


Рисунок 19.29
Овариальный фолликул млекопитающих. А — Созревание овариального фолликула. Зрелый фолликул обычно называют Граафовым пузырьком, Б — Микрофотография зрелого фолликула, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа. Ооцит (в центре) окружен более мелкими клетками гранулезы, которые затем образуют кумулюс. (А — по Carlson 1981; В в соответствии с P. Bagavandoss.)

По Гилберт, 2010



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 пузырек	Яицевод, тело и шейка матки, верхняя часть влагалища

У самцов **Вольфов проток (Wolffian duct)** дифференцируется в структуры **эпидидимиса** (придатка яичка) и **семявыносящего протока (vas deferens)**

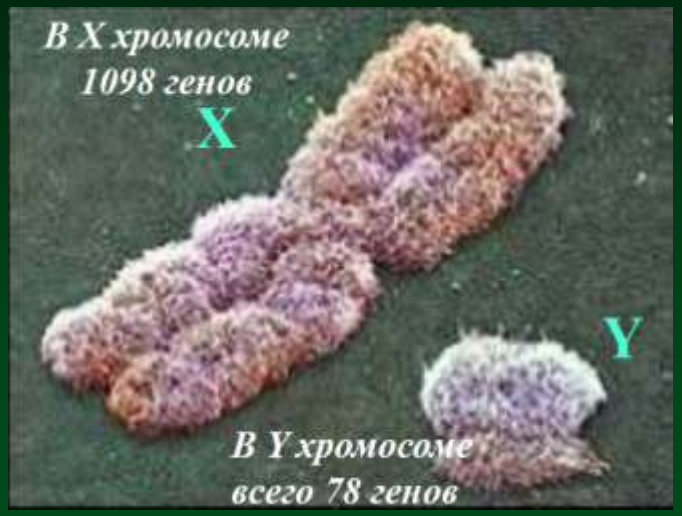
У самок **Мюллеров проток (Müllerian duct)** дифференцируется в **матку**, **яйцеводы** и в верхнюю часть **влагалища**

По Гилберт, 2010

Первичная и вторичная детерминация пола у млекопитающих

Многие гены Y- хромосомы отвечают за формирование мужских половых клеток.

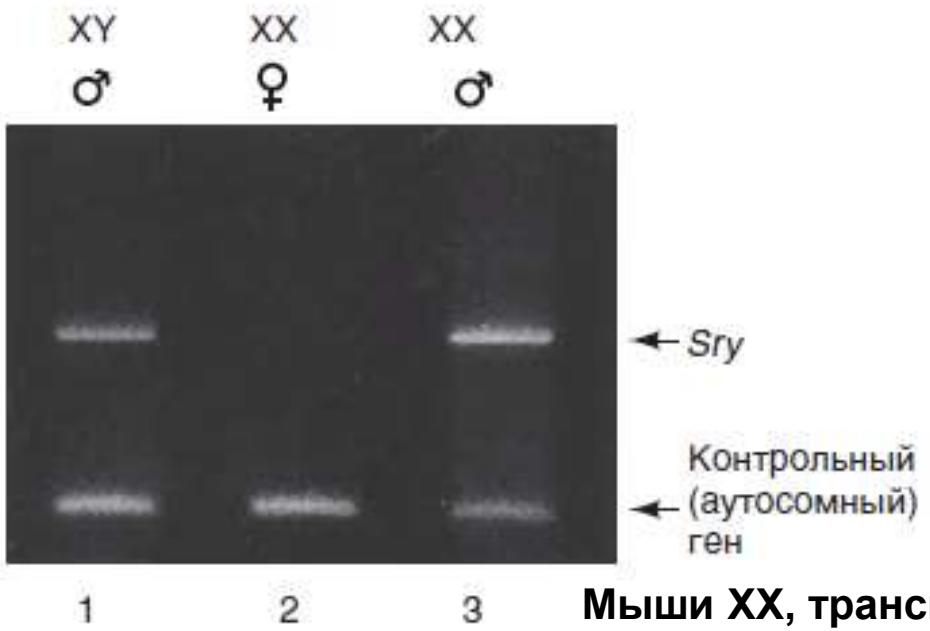
SRY выполнят роль «переключателя» в процессе определения пола



По Гилберт, 2010

Механизмы первичной детерминации пола у млекопитающих

SRY (sex-determining region of the Y chromosome) – фактор, ответственный за формирование семенников



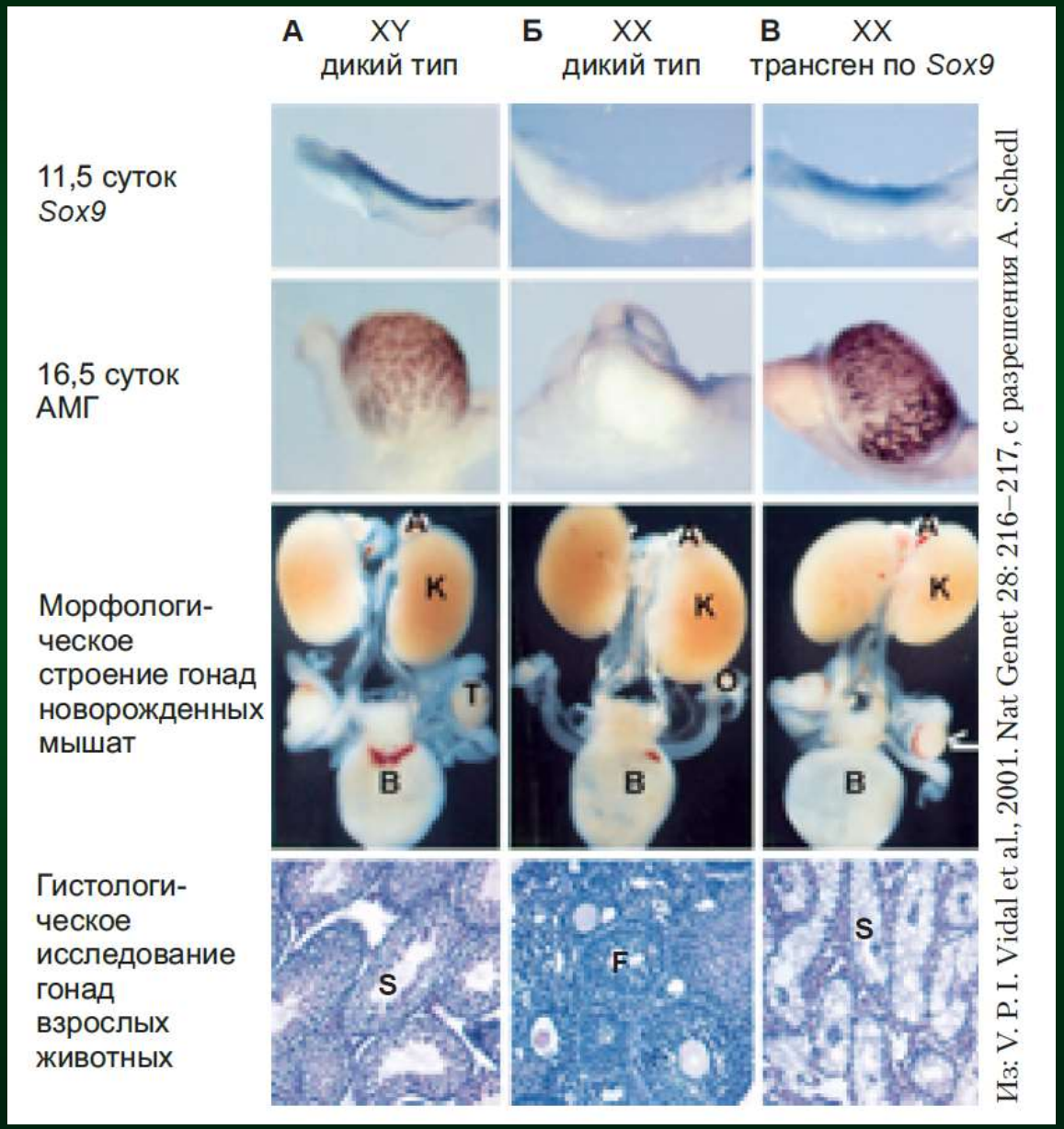
Мыши XX, трансгенные по гену *Sry*, являются самцами

Sry/SRY необходим, но не достаточен для формирования полноценных семенников

По Гилберт, 2010

Sox9 — аутосомный ген, детерминирующий семенники

Sry обнаруживается только у млекопитающих, *Sox9* имеется у всех позвоночных



фактор сплайсинга и регулятор транскрипции.

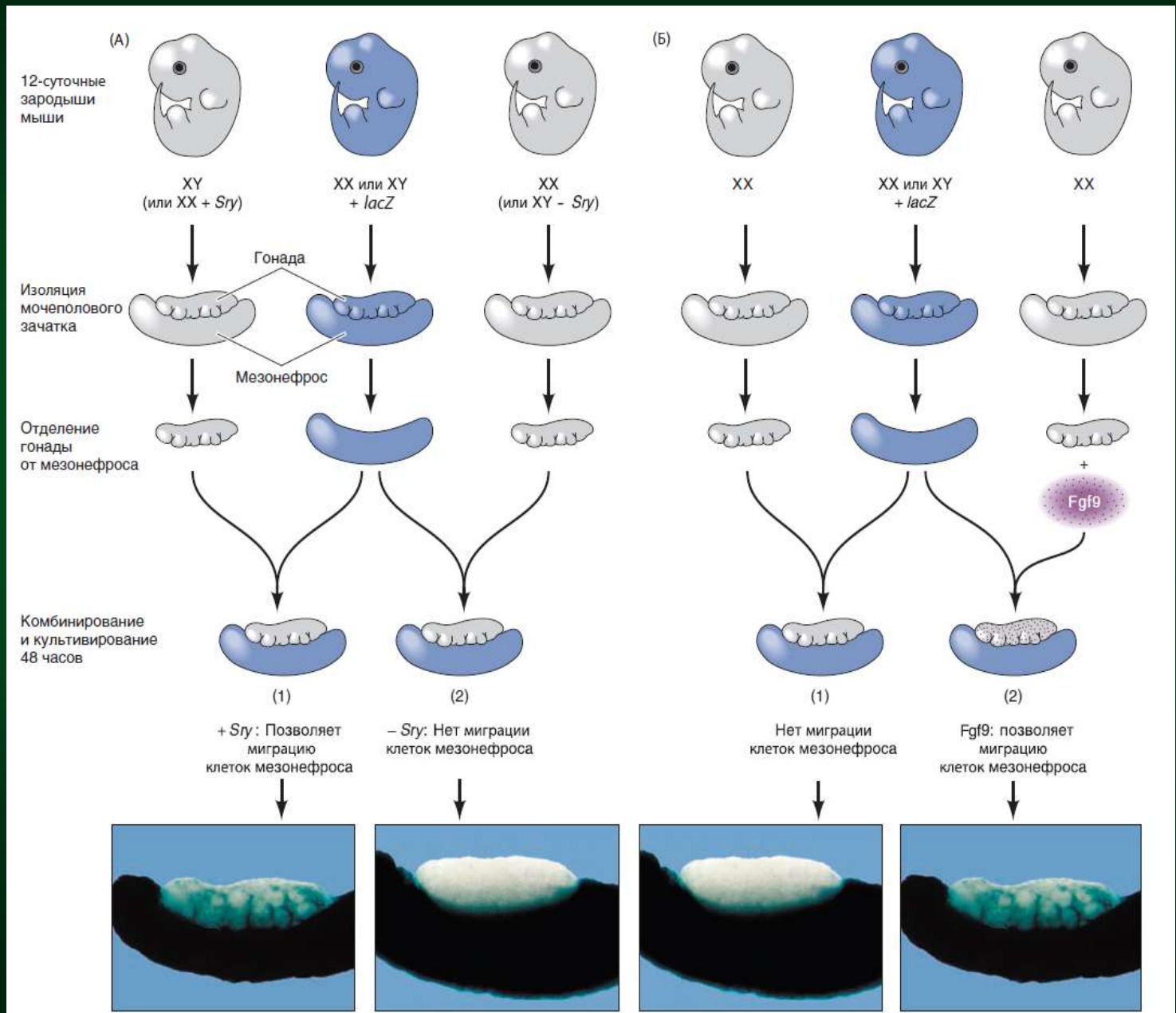
мигрирует в ядра клеток на стадии детерминации пола ген AMH -- формирование мужского фенотипа

Sry - «включатель», активирующий ген *Sox9*, а уже белок SOX9 инициирует эволюционно консервативный путь образования семенников

Барреси, Гилберт, 2022

FGF9 - решающий для образования семенников фактор, индуцирующий миграцию мезонефротических клеток в гонаду

Sry, активируясь в клетках гонадных валиков, индуцирует секрецию клетками хемотактического фактора, позволяющего клеткам мезонефроса мигрировать в XY-гонаду, где они индуцируют клетки эпителия гонады к дифференциации в клетки Сертоли



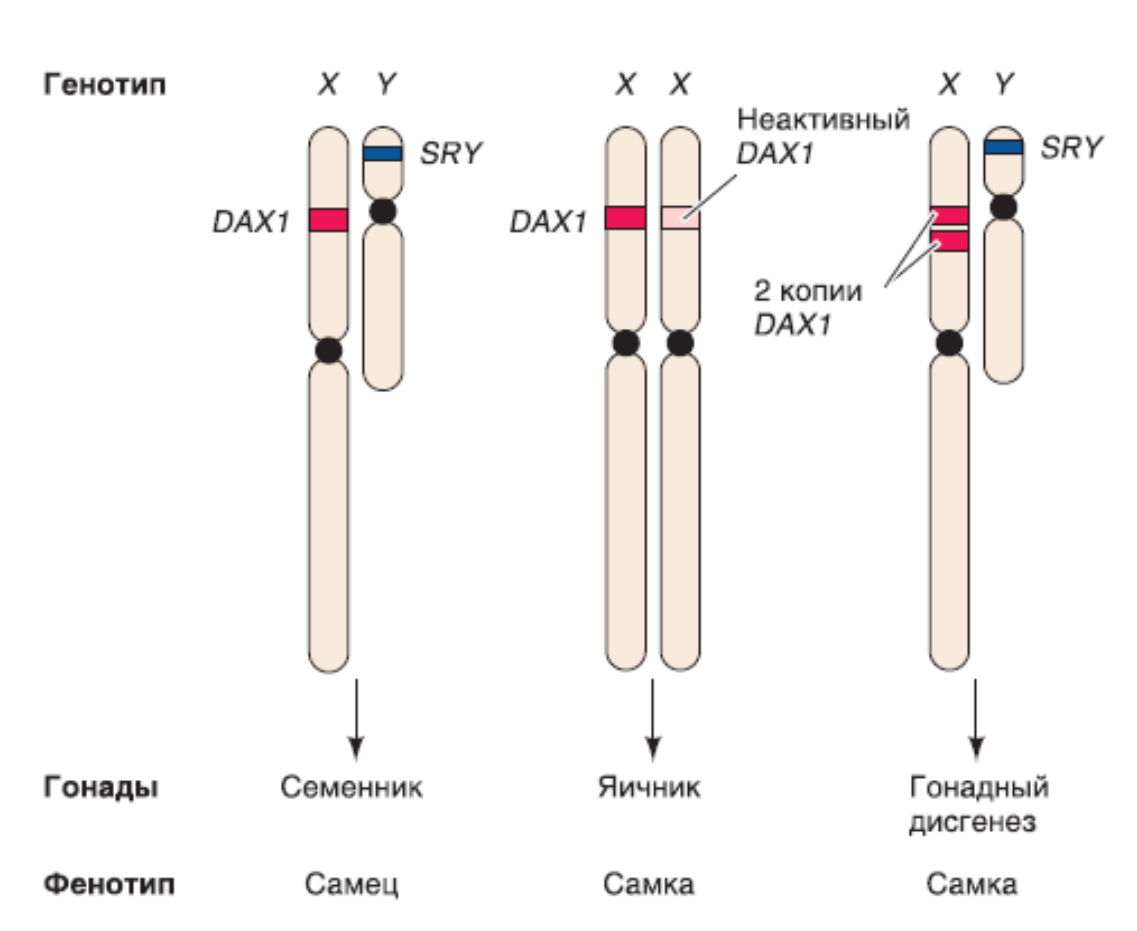
По Гилберт, 2010

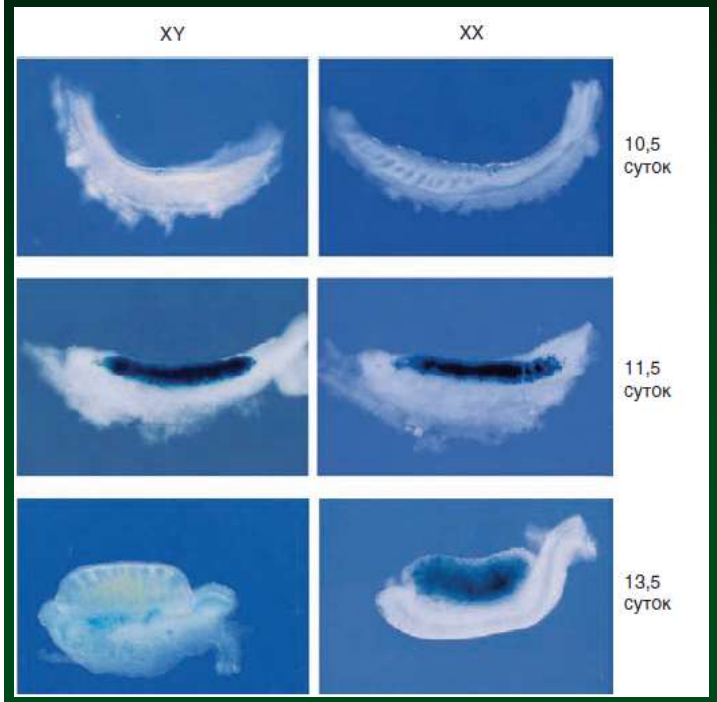
транскрипционный фактор **SF1** (стероидогенный фактор1)

необходим для образования бипотенциальной гонады,
и, по-видимому, важен для дифференцировки клеток
Сертоли и клеток Лейдига

SRY (прямо или косвенно) поддерживает экспрессию *SF1*, а белок SF1 участвует в активации АМГ в клетках Сертоли и в стимуляции продукции тестостерона в клетках Лейдига

ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ГЕНЫ *SRY* И *DAX1*





ген *Dax1* в гонадном валике зародышей обоих типов на 12-е сутки; на14-е сутки экспрессия продолжается в зачатках гонад XX, но не в зачатках гонад XY

Фенотипическая реверсия пола у людей, имеющих две копии генетического локуса *DAX1*

По Гилберт, 2010

Первичная детерминации пола у млекопитающих не происходит «по умолчанию»

мутации по ***Wnt4*** и **R-spondin** (**Rspo1**, активатор Disheveled) – маскулинизация XX гонад

Rspo1 и Wnt4 петля позитивной связи

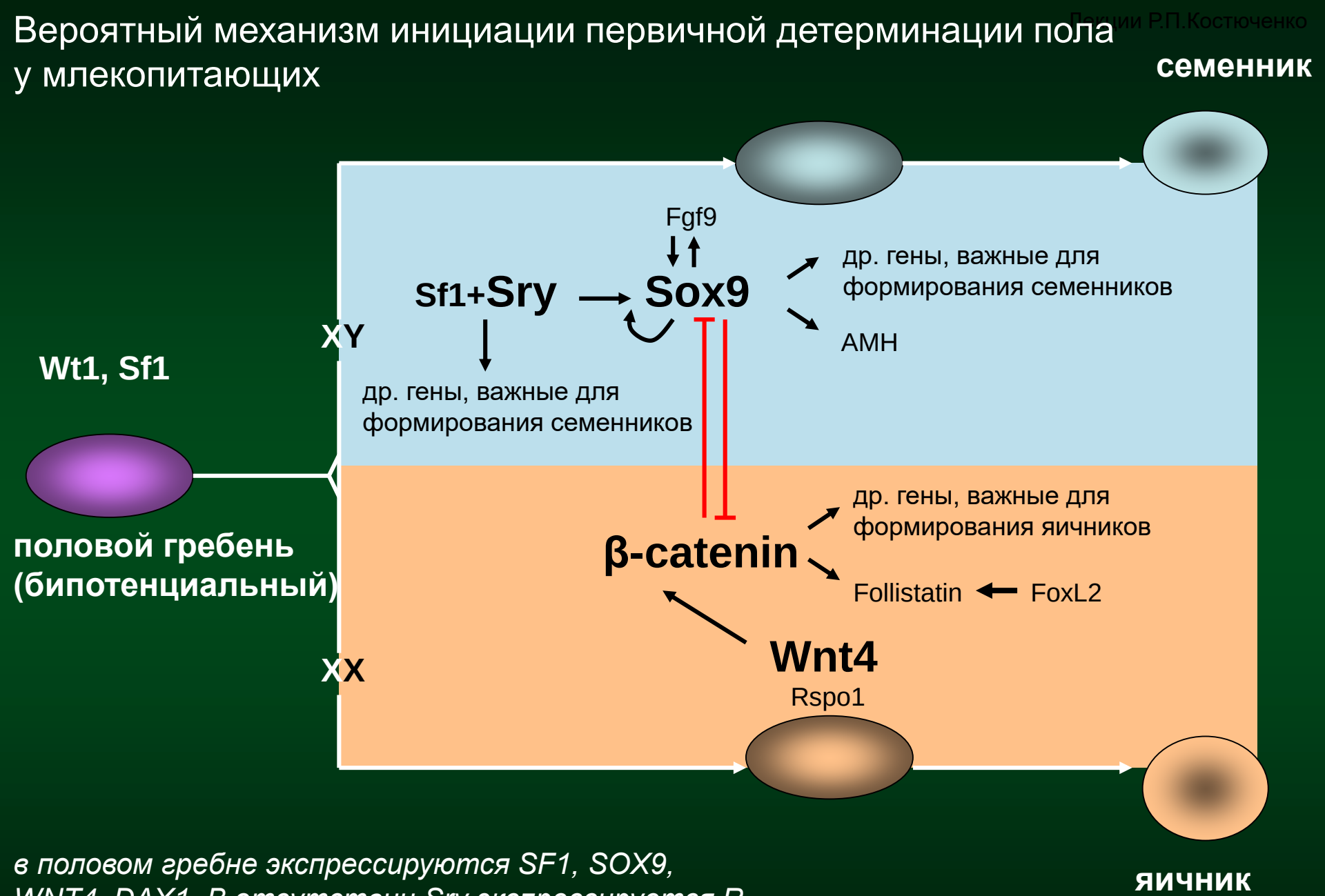
β-catenin – критически важный фактор для яичника

TAFII 105 (кофактор РНК-полимеразы) при мутации – яичник без зрелых фолликулов

FoxL2 при мутации - маскулинизация XX гонады, тестостерон, SOX9

Follistatin (ингибитор FGF-β) вероятно, организует эпителий в клетки гарнулёзы яичника

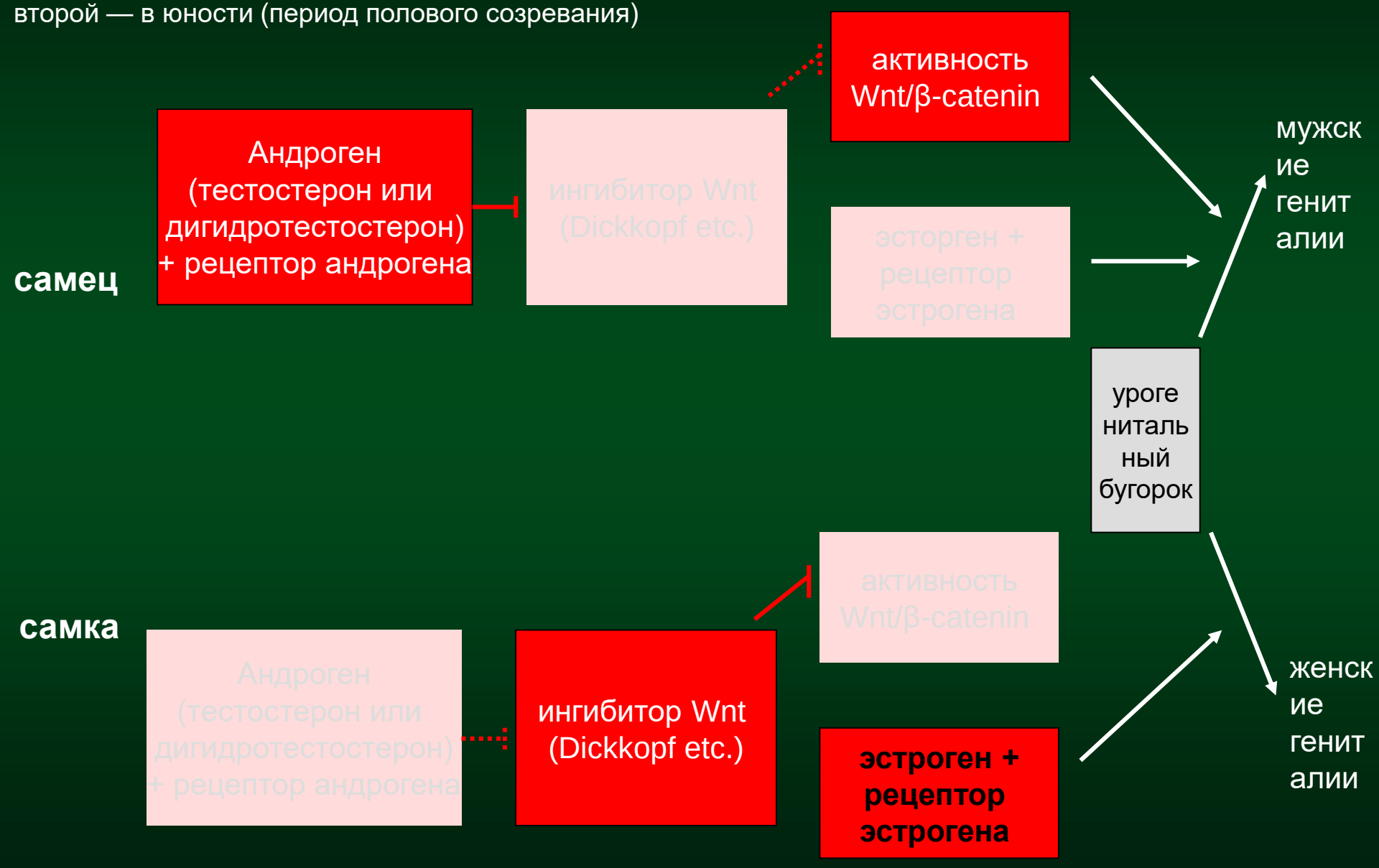
Вероятный механизм инициации первичной детерминации пола у млекопитающих



в половом гребне экспрессируются SF1, SOX9, WNT4, DAX1. В отсутствии Sry экспрессируется R-Spondin 1, при этом усиливается экспрессия WNT4 и DAX1, а экспрессия SOX9 падает

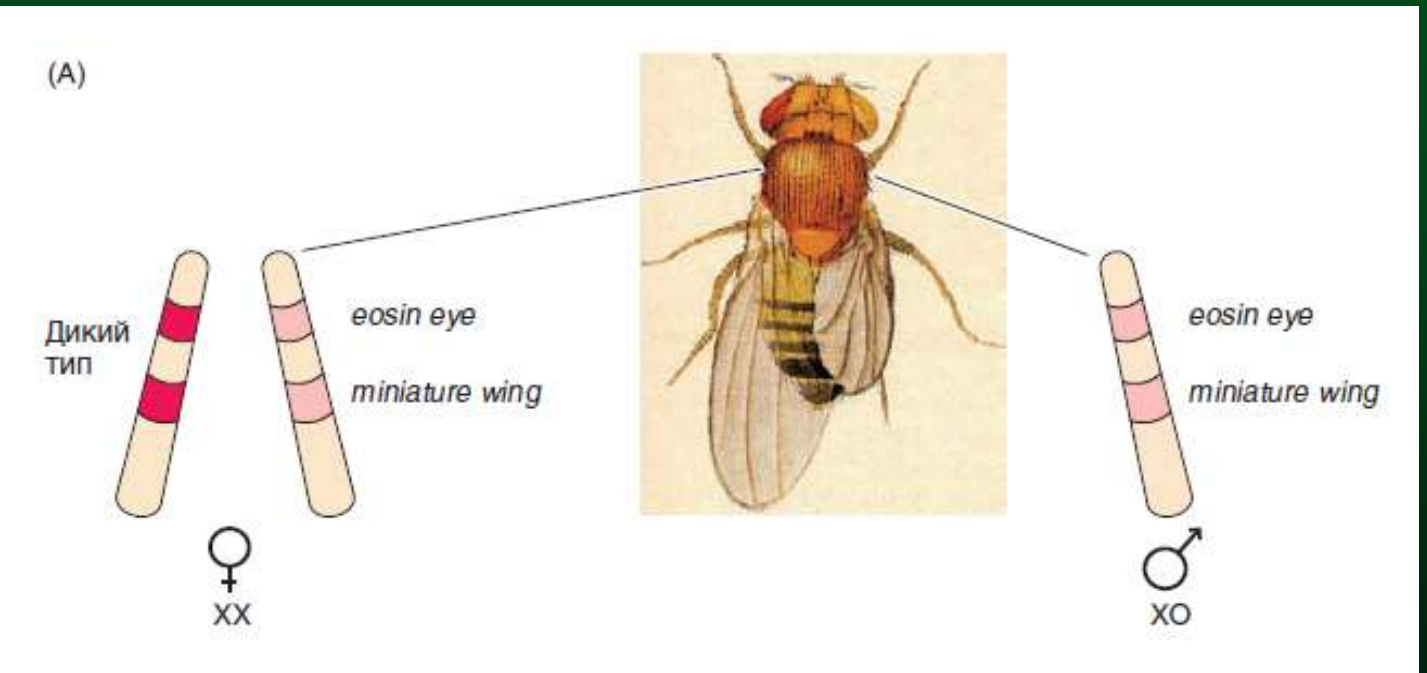
Вторичная детерминация пола: гормональная регуляция полового фенотипа

Первый период -в зародыше в ходе органогенеза, а второй — в юности (период полового созревания)



ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА У ДРОЗОФИЛЫ

Y-хромосома не участвует в детерминации пола, она содержит гены, отвечающие за формирование спермиев у взрослой особи



Гинандроморфизм

каждая клетка принимает своё собственное «решение» по выбору пола

Это решение определяется взаимодействием белков, синтез которых контролируется генами Х хромосомы и аутосом

ФОРМУЛА КАЛЬВИНА Б. БРИДЖЕСА

Если соотношение числа X хромосом и числа наборов аутосом равно или больше единицы, образуются самки, если оно равно или меньше 0,5 - образуются самцы

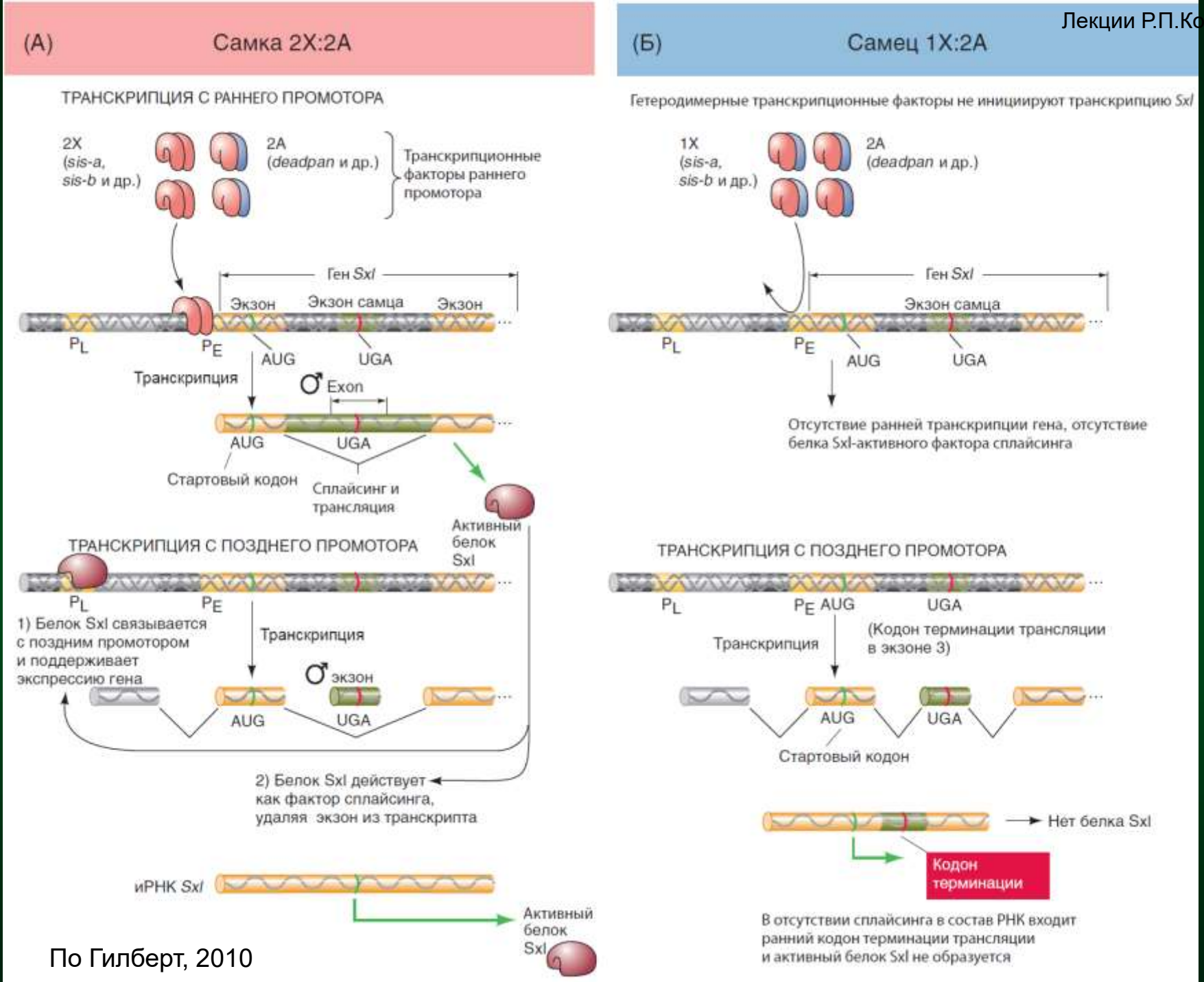
X:A ответственны за активацию гена феминизации ***Sex-lethal*** **(*Sxl*).**
В клетках XY ген *Sxl* на ранних стадиях развития остаётся неактивным

соотношение X : A реализуется в виде конкуренции между кодируемыми X-хромосомой активаторами и кодируемыми аутосомами репрессорами за функциональное состояние гена *Sxl*

специфическая для самок активация *Sxl*

стимулируется ***Sisterless-a*** и ***Sisterless-b, Scute, Unpaired, Runt*** .

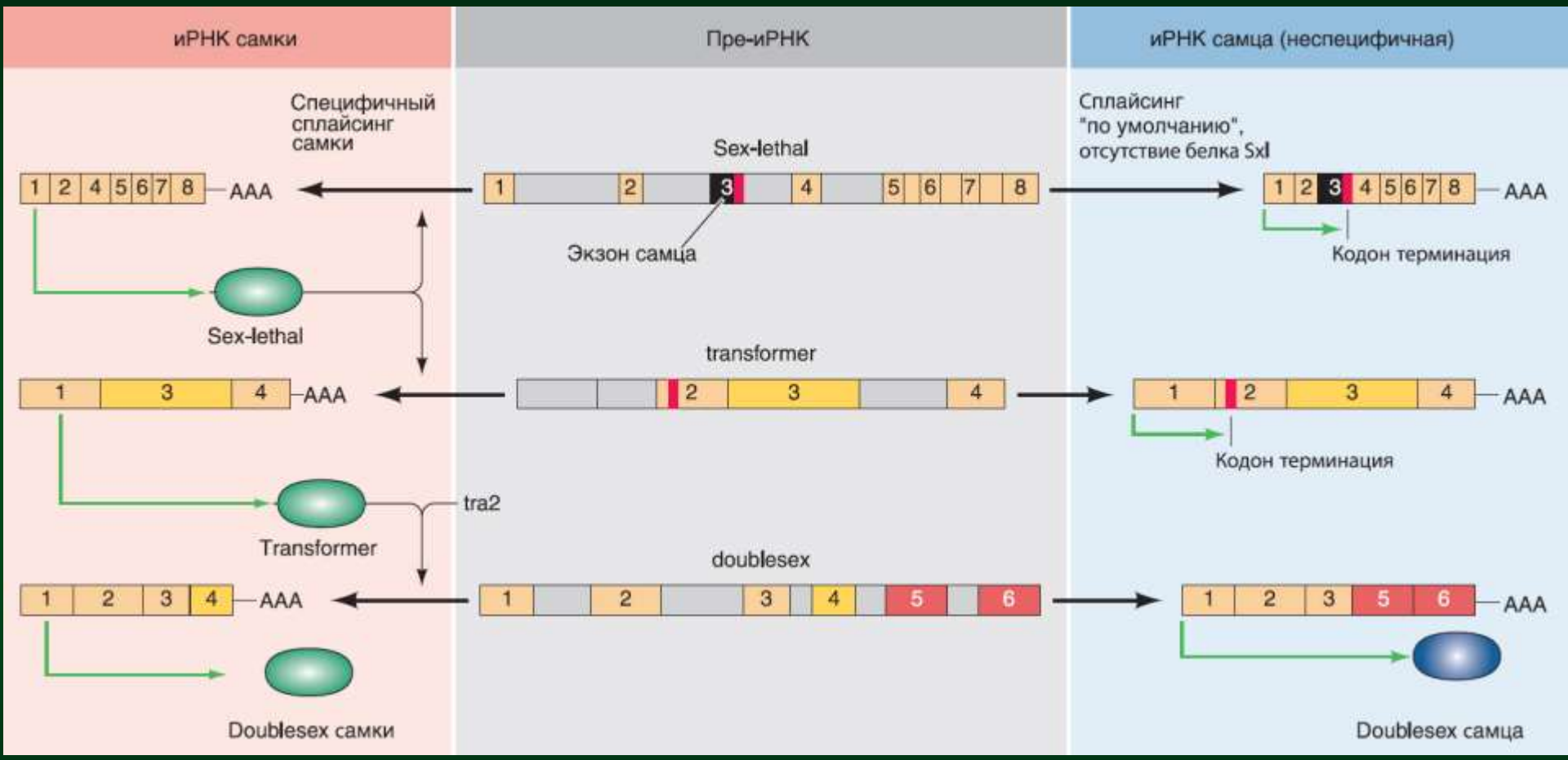
репрессируется кодируемым на аутосомах, относятся **Deadpan**, **Extramacrochaetae**.



По Гилберт, 2010

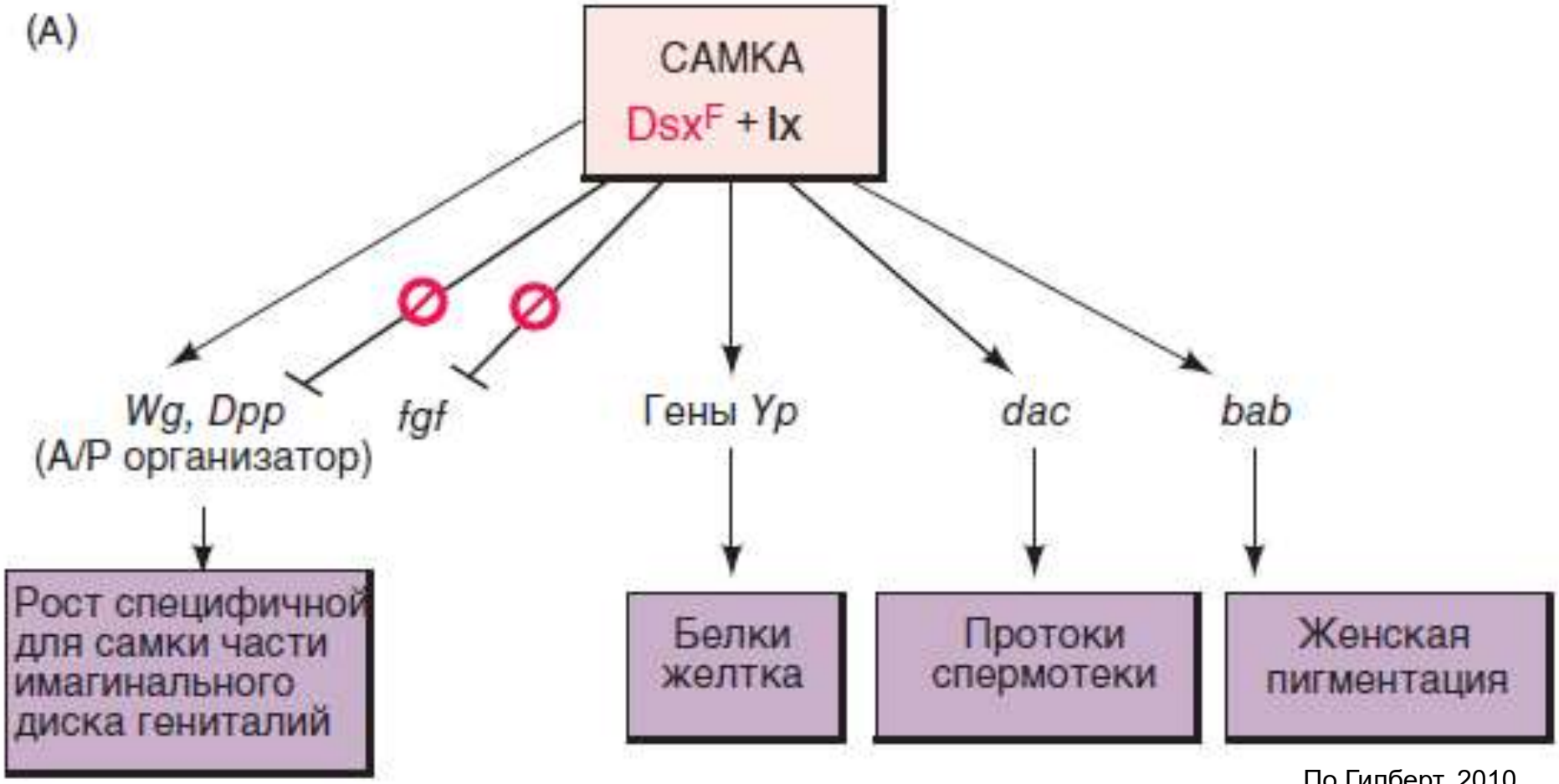
	синцитиальная бластодерма	целлюляризация
XX ♀	***Slx*** **(ранний промотор)** → **пре-иРНК** → **иРНК** → **белок Slx**	***Slx*** **(поздний промотор)** → **пре-иРНК** → **иРНК (экзон1,2,4)** → **белок Slx**
XY ♂	*Slx* (ранний промотор) **нет** пре-иРНК **нет** иРНК **нет** белка Slx	*Slx* (поздний промотор) → пре-иРНК → иРНК (экзон1-4) ⊥ **нет** белка Slx

Общая схема пол-специфического сплайсинга РНК-транскриптов трёх главных генов дрозофилы, отвечающих за детерминацию пола



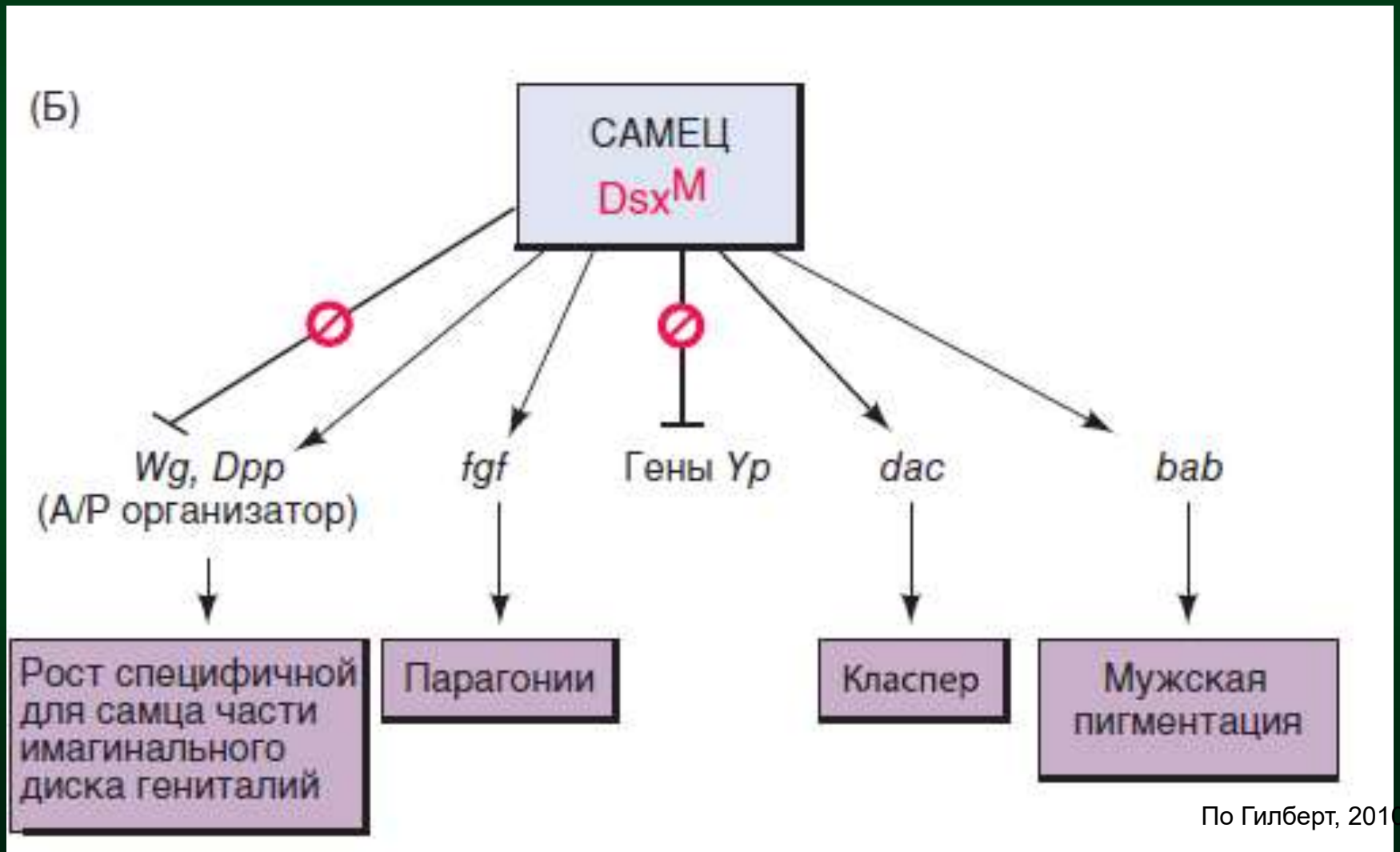
По Гилберт, 2010

У мух XX , Doublesex комплексирует с белковым продуктом гена *intersex* , образуя белковый комплекс-транскрипционный фактор, отвечающий за реализацию женских признаков.



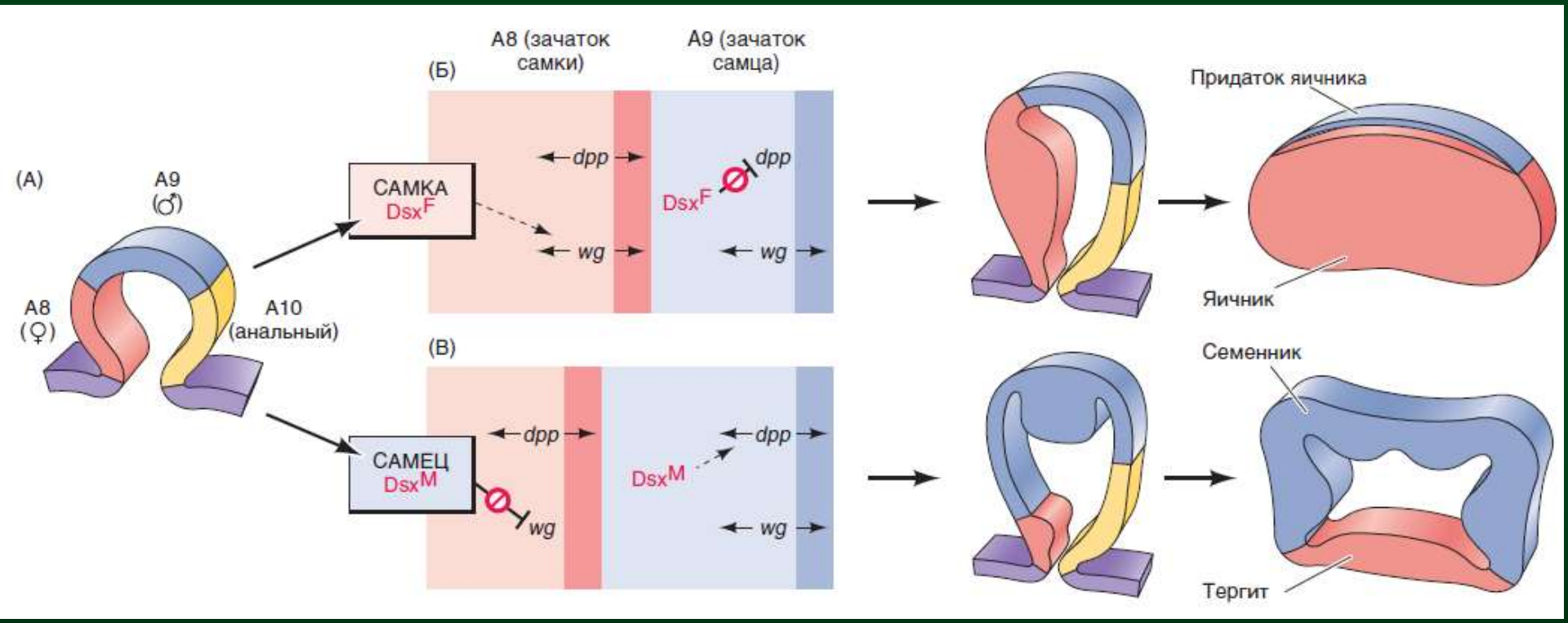
По Гилберт, 2010

Doublesex самца действует как самостоятельный транскрипционный фактор и определяет развитие мужских признаков



По Гилберт, 2010

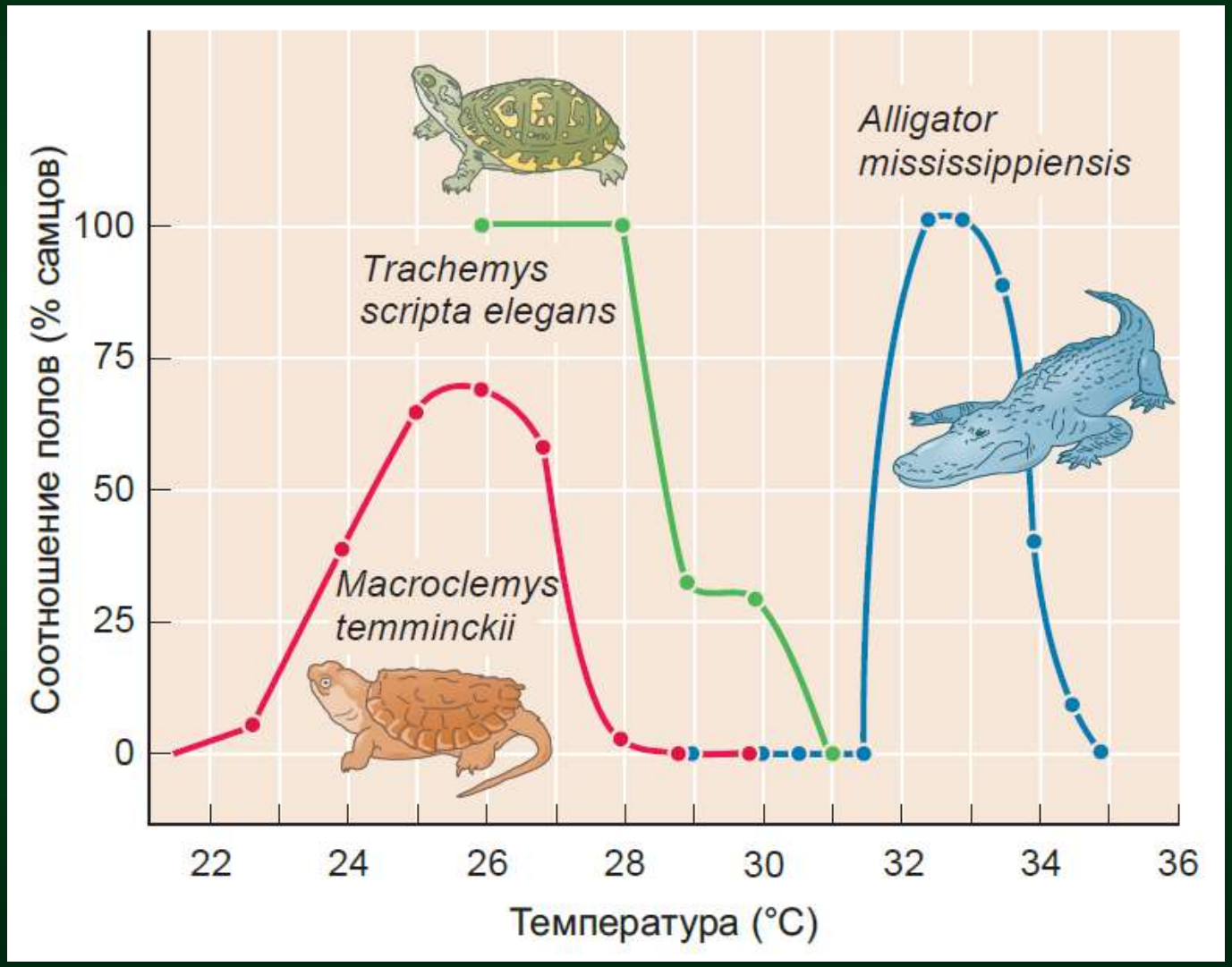
мужские и женские гениталии у дрозофилы образуются из разных клеточных популяций **генитального имагинального диска** личинок



По Гилберт, 2010

ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА, ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Температурная зависимость детерминации пола у пресмыкающихся и рыб

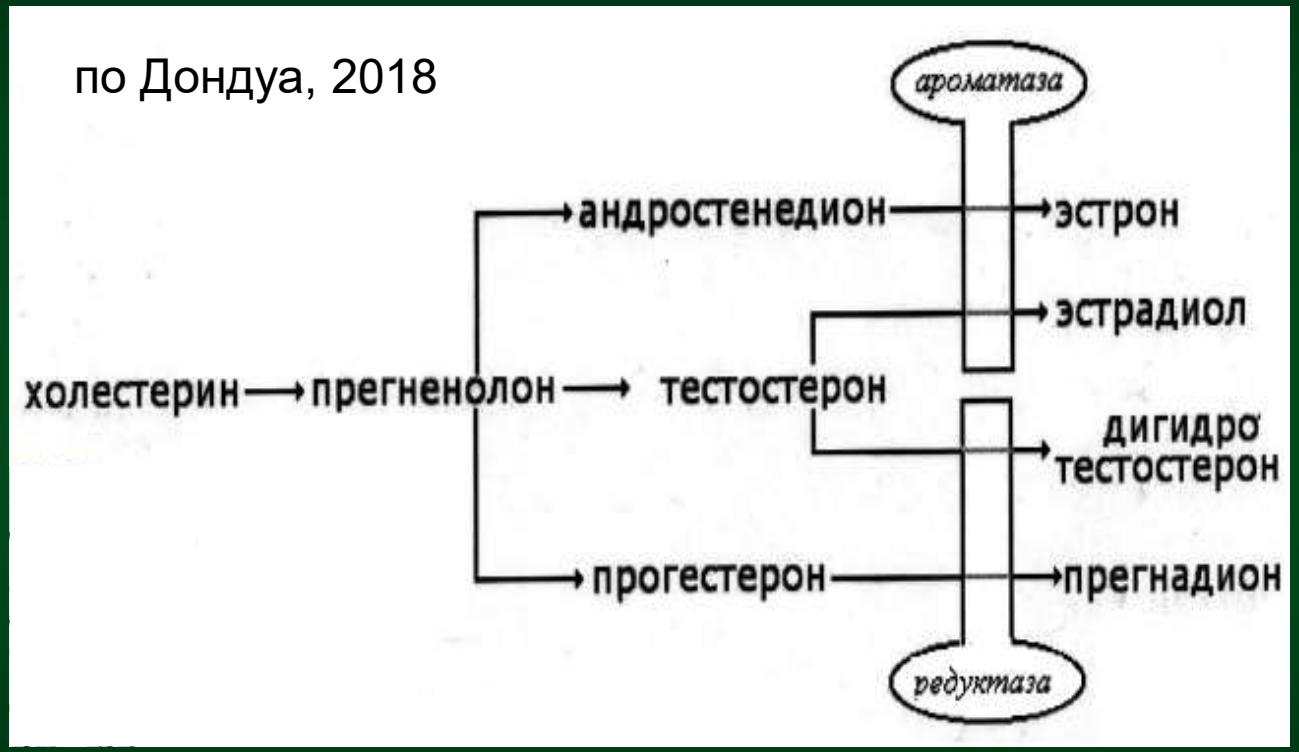


Барреси, Гилберт, 2022

ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА, ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Температурная зависимость детерминации пола у пресмыкающихся

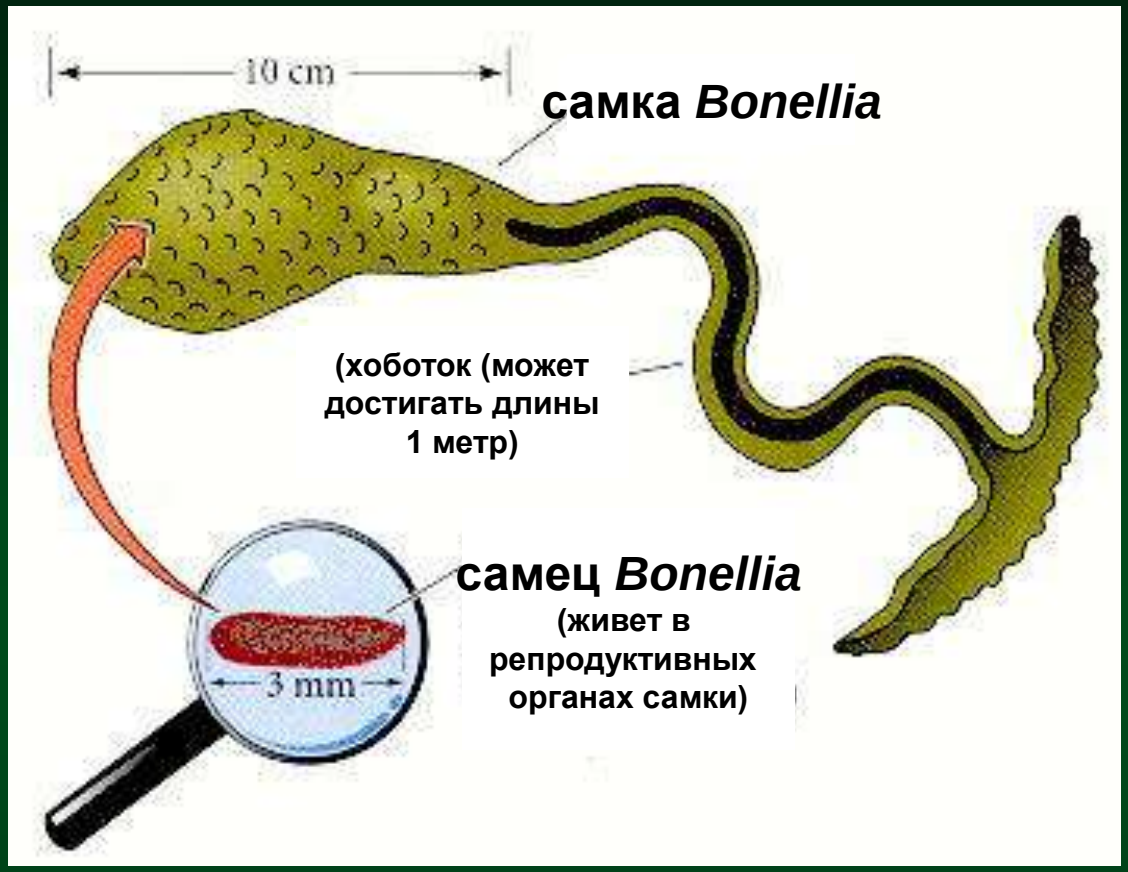
тестостерон -эстроген

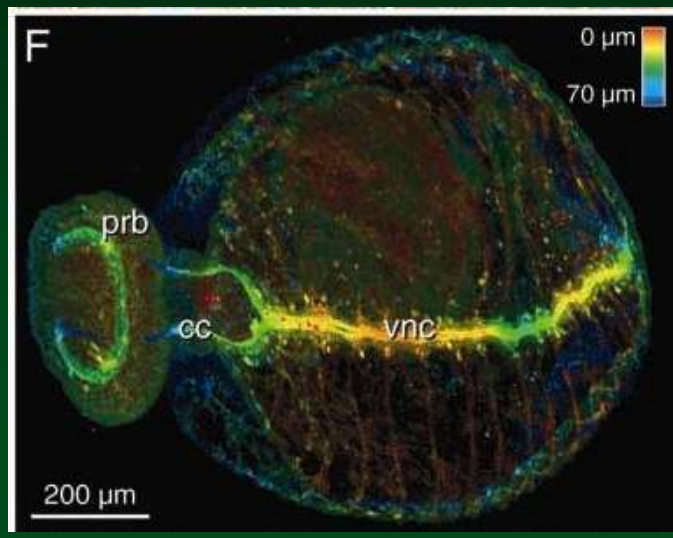


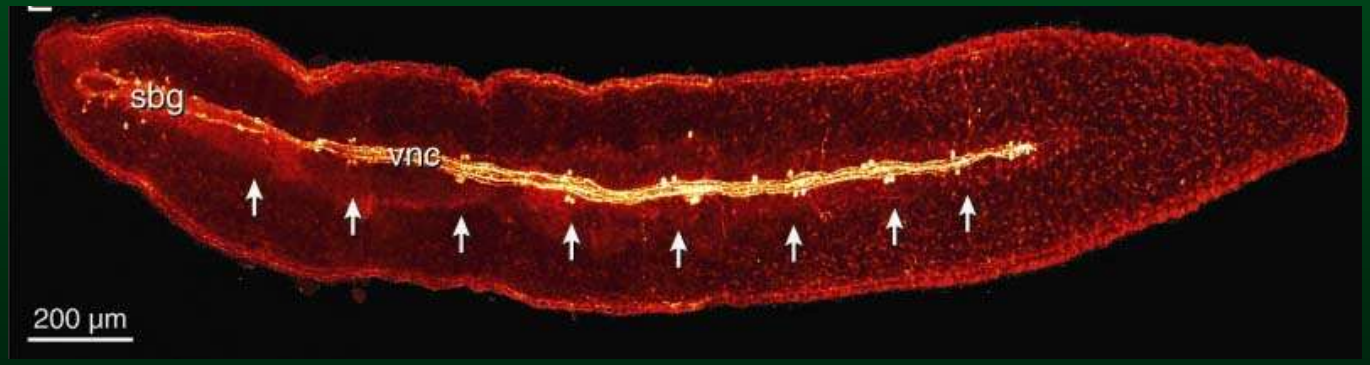
первичная детерминация пола у пресмыкающихся (и птиц) является гормонозависимой. У птиц и пресмыкающихся эстроген весьма важен для развития яичников.

ген *Dmrt1*

ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА У ЭХИУРИДЫ *Bonellia viridis*

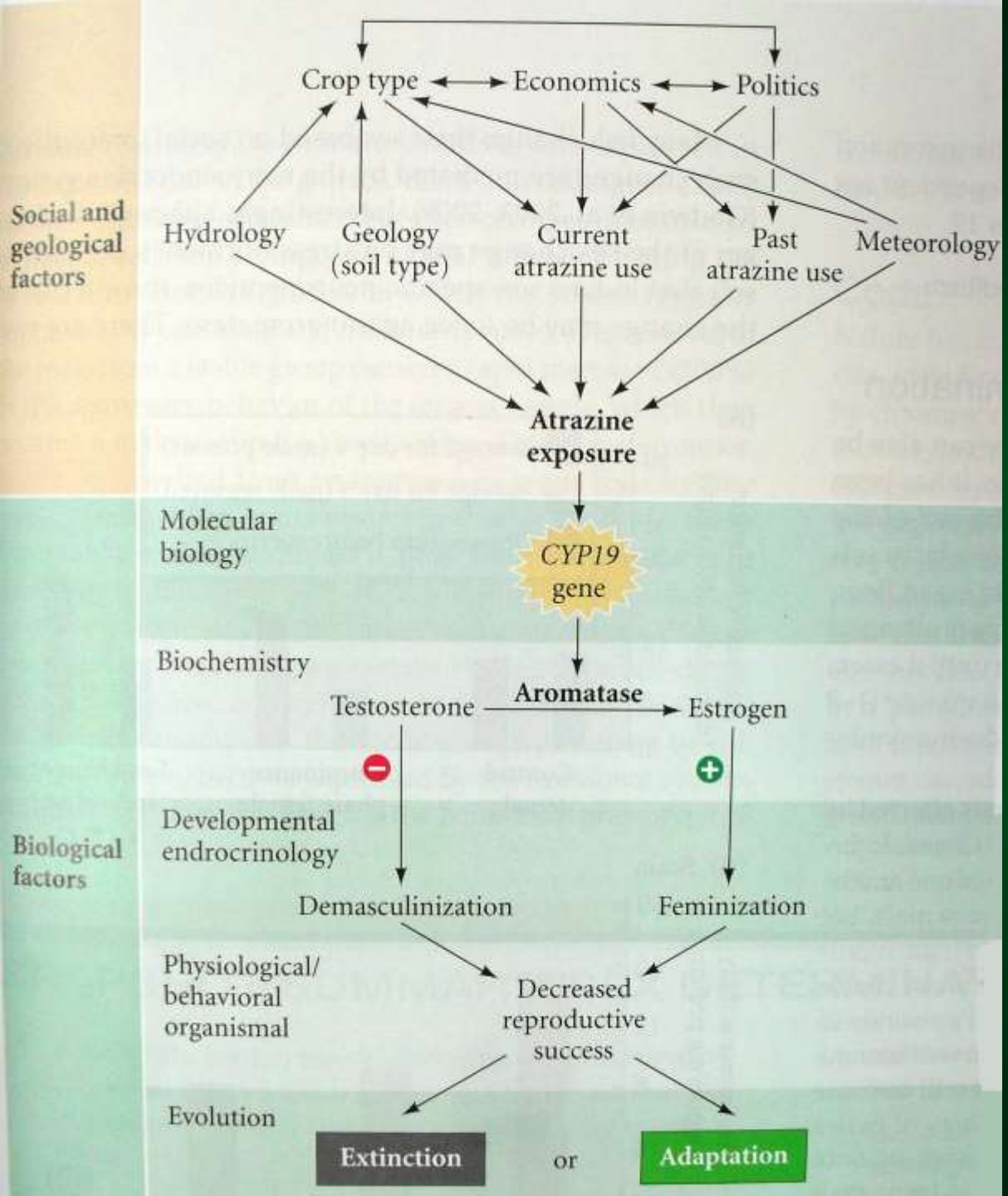






Реверсия пола в зависимости от факторов окружающей среды

атразин



Эстрогены окружающей среды

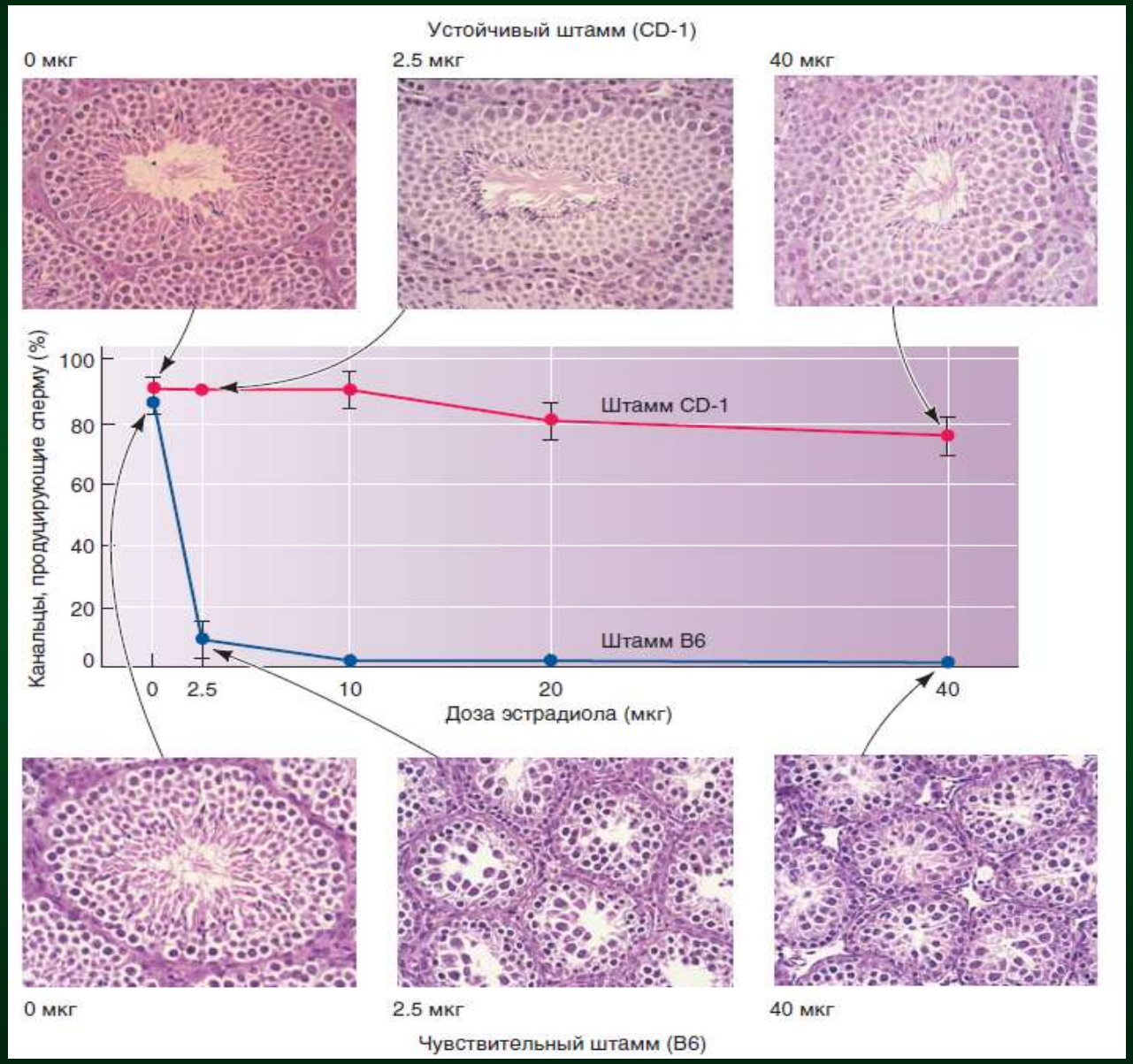
фитоэстрогены
содержатся в некоторых растениях (например, в соевых бобах)

лекарственные препараты

пестициды и соединения промышленного происхождения

Эстроген — более чем просто “половой гормон”. У обоих полов эстроген участвует в регуляции роста мышц и скелета, поддерживает плотность костной ткани, влияет на развитие органов иммунной системы и способствует поддержанию нервной системы

Эстрогены окружающей среды



По Гилберт, 2010