

# Механизмы половой дифференцировки

# Биологические уровни формирования пола

<i>Пол</i>	<i>Этап онтогенеза</i>
Хромосомный пол	Оплодотворение
Гонадный пол	Ранний эмбриогенез
Соматический пол	Более поздний эмбриогенез
Социальный пол	Пре/неонатальный период



# Основы образования пола гонад и соматического пола млекопитающих

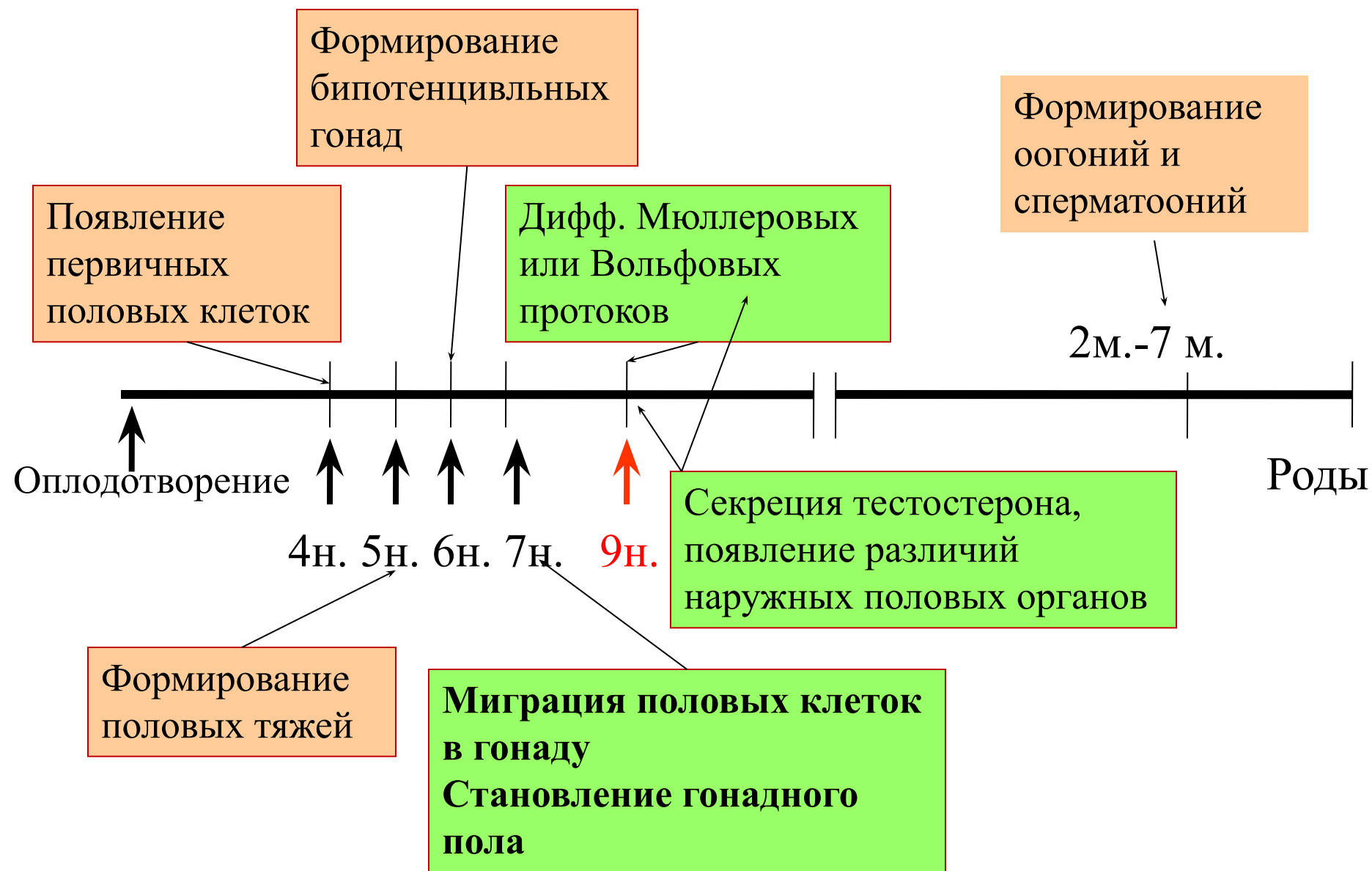
## Генотипическая половая дифференцировка:

- Присутствие Y-хромосомы → семенник
- Отсутствие Y-хромосомы → яичник

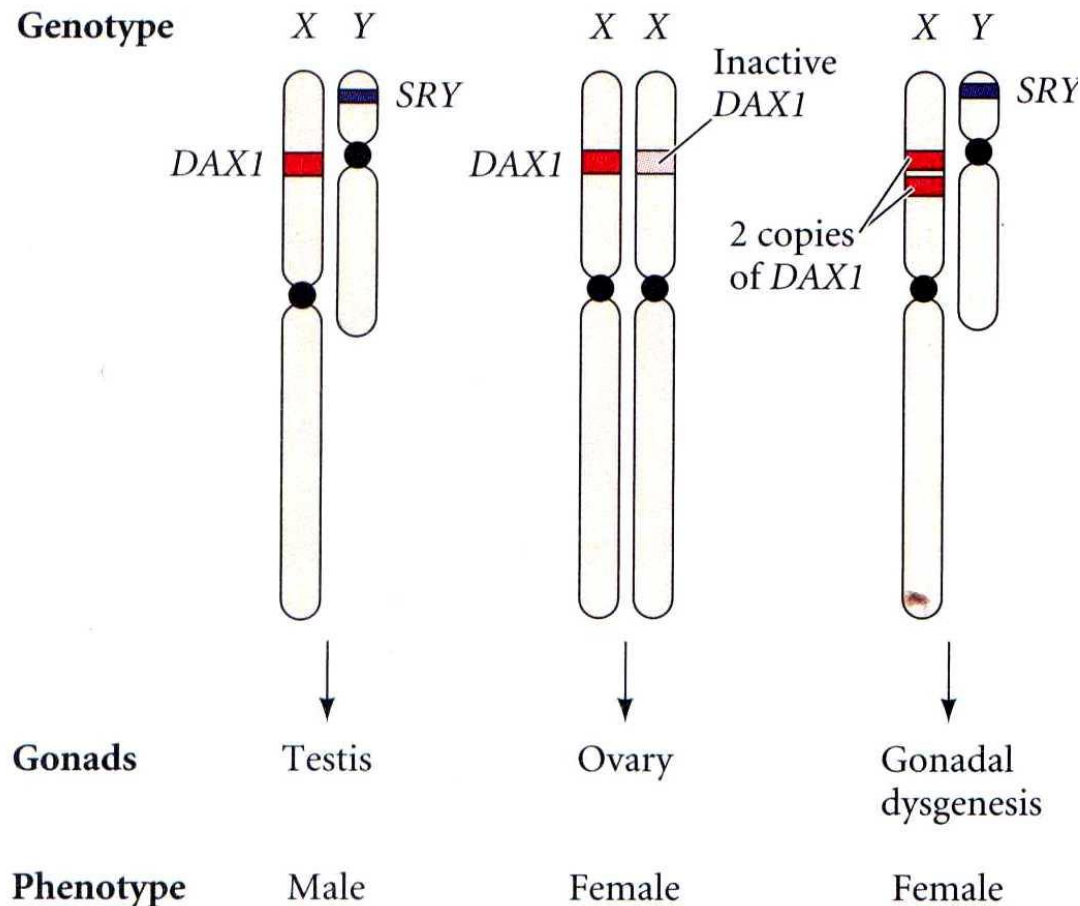
## Фенотипическая половая дифференцировка:

- Присутствие ФРМК и андрогенов – мужской фенотип
- Отсутствие ФРМК и андрогенов – женский фенотип

# Временная шкала детерминации пола

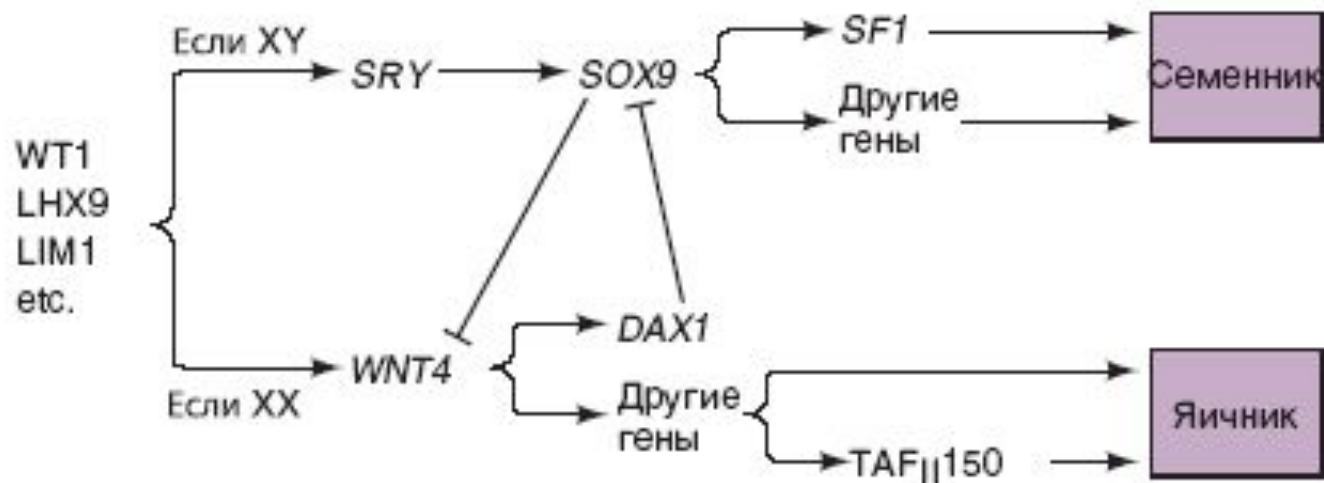


Выявление гена *DAX1* на X-хромосоме, ответственного за формирование женского пола. Ген был идентифицирован на X-хромосоме (в виде двух копий) при анализе двух близнецов с женским фенотипом, но с генотипом XY



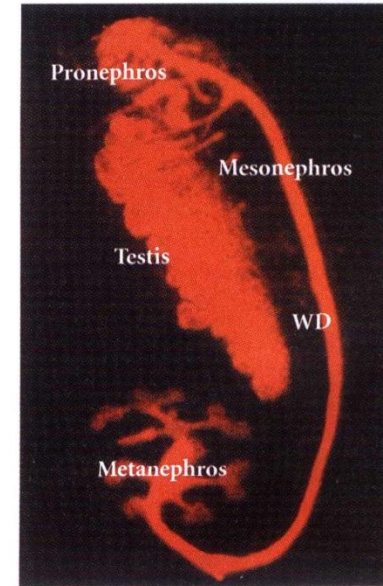
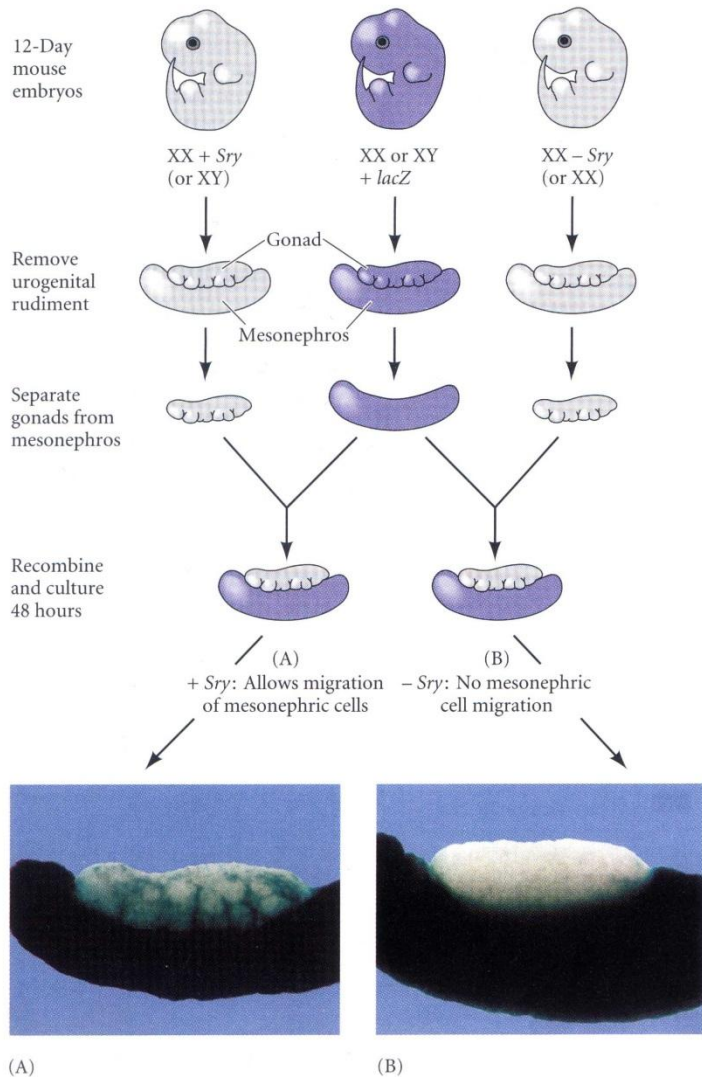
**Figure 17.9**

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.

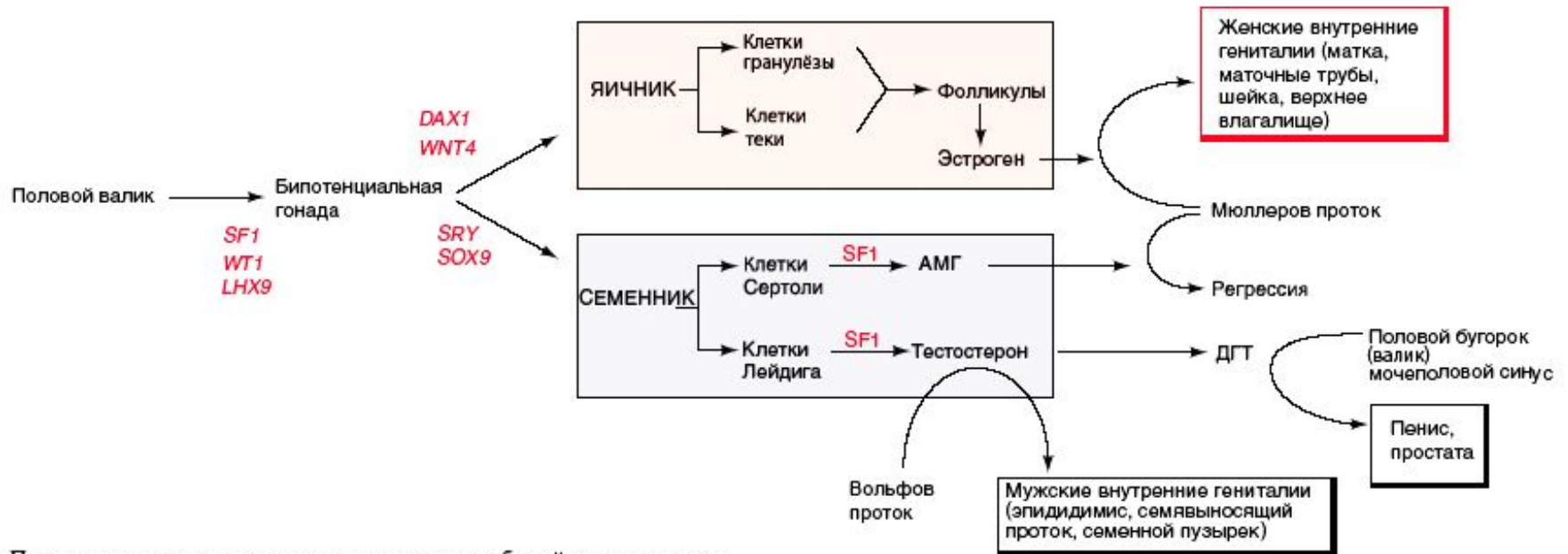
Проникновение (миграция) мезонефротических клеток (любого генотипа: XY или XX) в *Sry*<sup>+</sup> гонадные валики (генотипа XY) *in vitro*, доказывает важность экспрессии гена *Sry* в клетках производных гонадных валиков для индукции ими образования связи Вольфова протока (через мезонефротические клетки)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



(C)

**Figure 17.7**

Migration of the mesonephric cells into *Sry*<sup>+</sup> 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  $\beta$ -galactosidase transgene (*lacZ*) that is active in every cell. Thus every cell of this mouse turns blue when stained for  $\beta$ -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.)

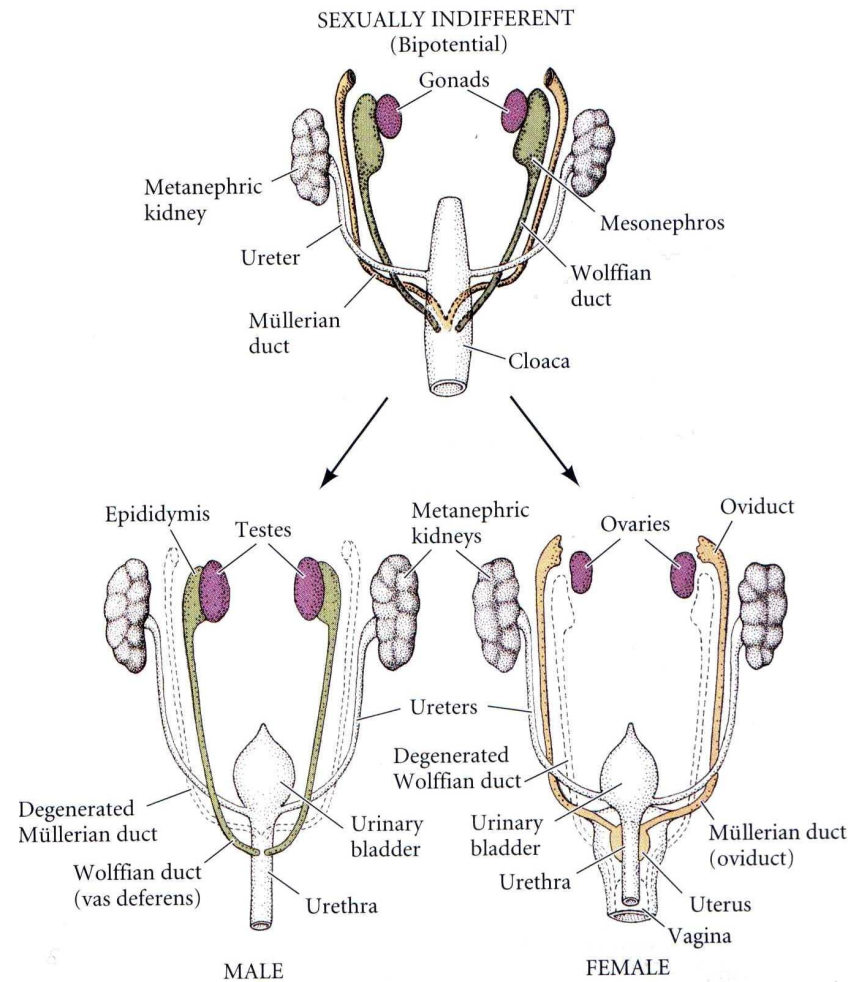


Постулированные схемы последовательности событий, приводящих к образованию различных половых фенотипов у млекопитающих. Превращение полового валика в бипотенциальную гонаду происходит, по всей вероятности, под действием генов *LHX9*, *SF1* и *WT1*, поскольку мыши, не имеющие этих генов, не имеют гонад. 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

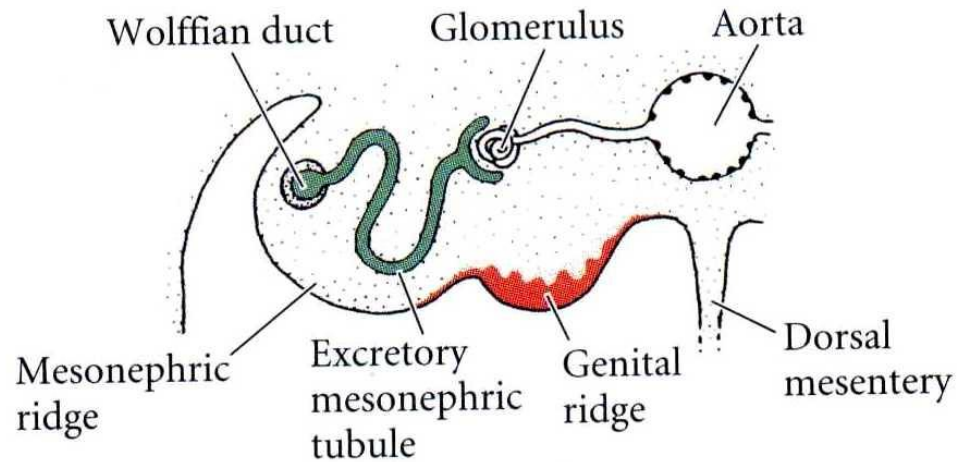


**Figure 17.4**

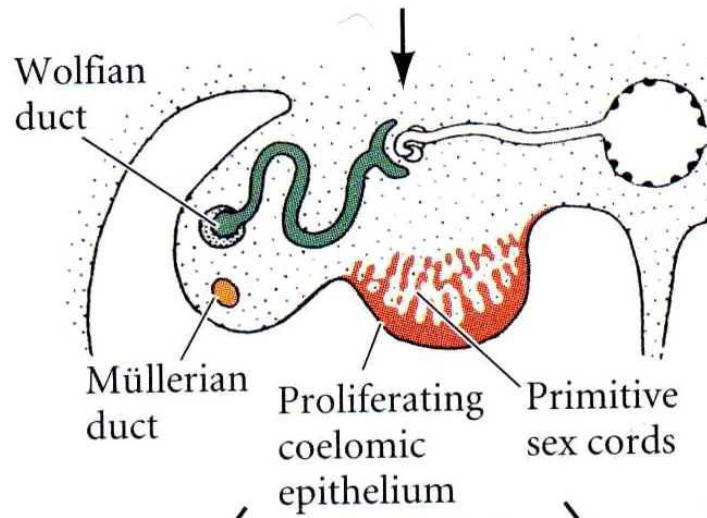
Summary of the development of the gonads and their ducts in mammals. Note that both the Wolffian and Müllerian ducts are present at the indifferent gonad stage.

# Дифференцировка гонад человека (начало)

## INDIFFERENT GONADS

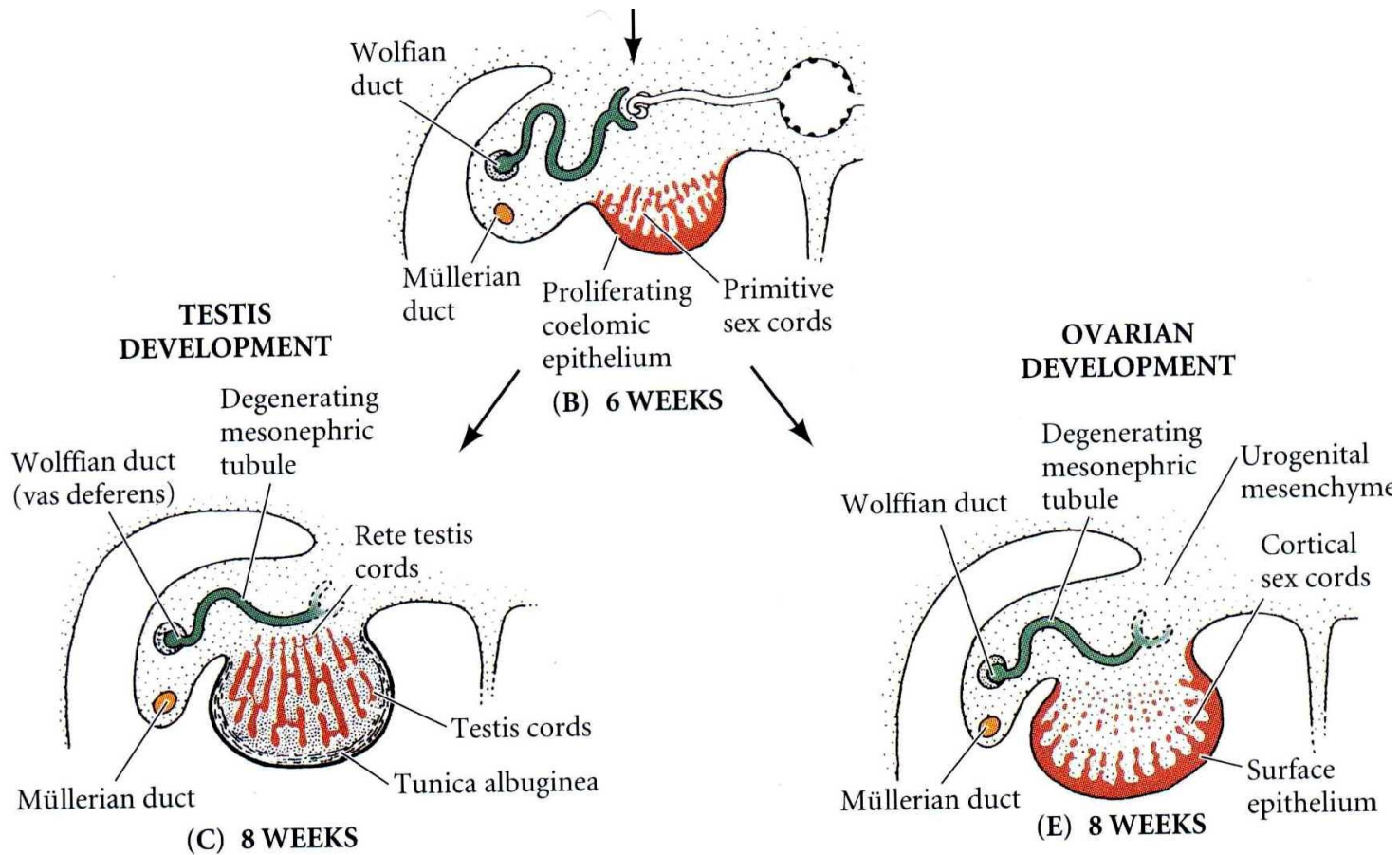


(A) 4 WEEKS



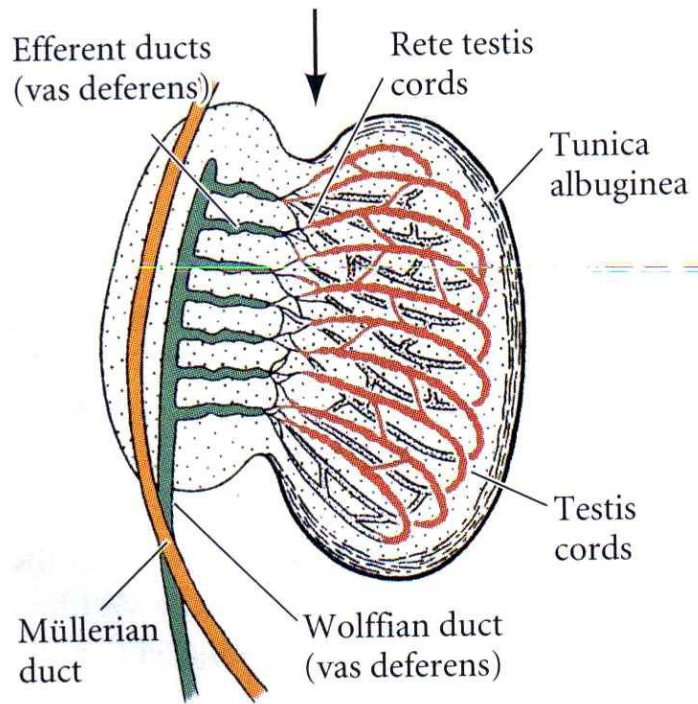
(B) 6 WEEKS

# Дифференцировка гонад человека (продолжение)

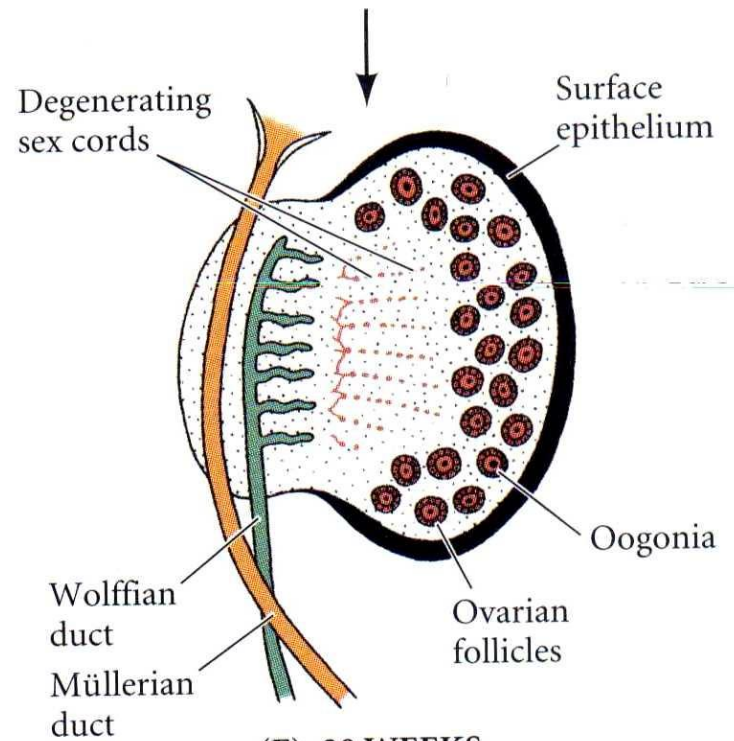


**Figure 17.3**

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

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

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)

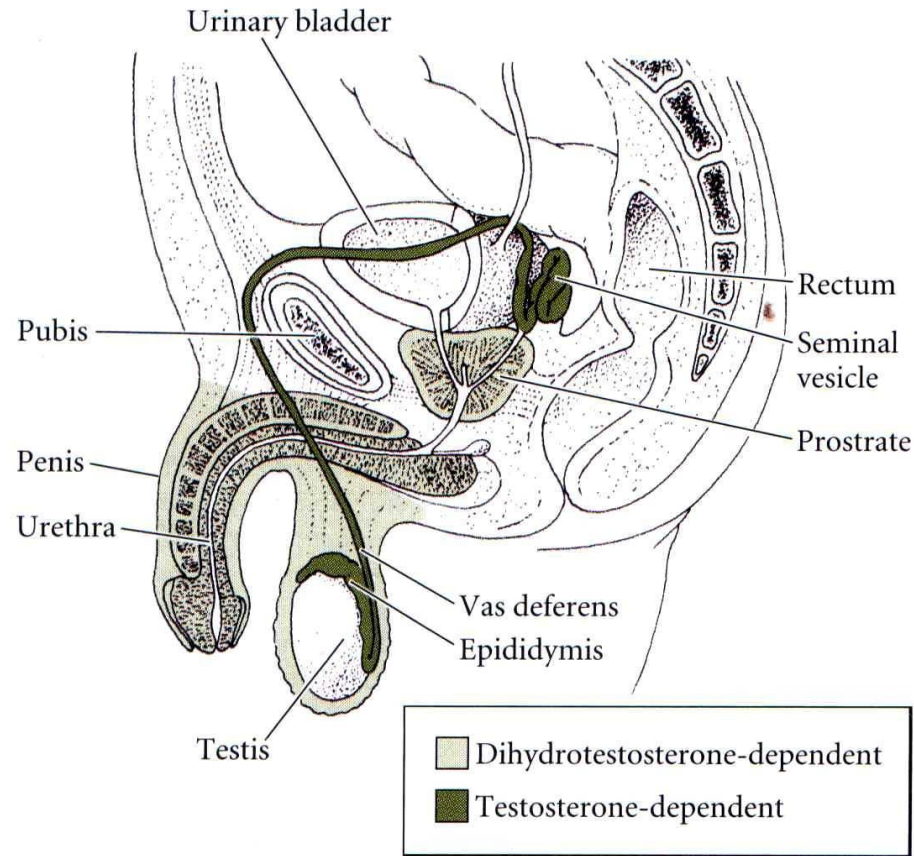


Тестостерон и 5  $\alpha$ -дигидротестостерон - андрогены. Тестостерон синтезируется в клетках Лейдига и отвечает за образование эпидидимиса, семенных пузырьков, *vas deferens* и, в меньшей степени, за образование мошонки и пениса. Дигидротестостерон образуется из тестостерона (фермент- 5  $\alpha$  -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.

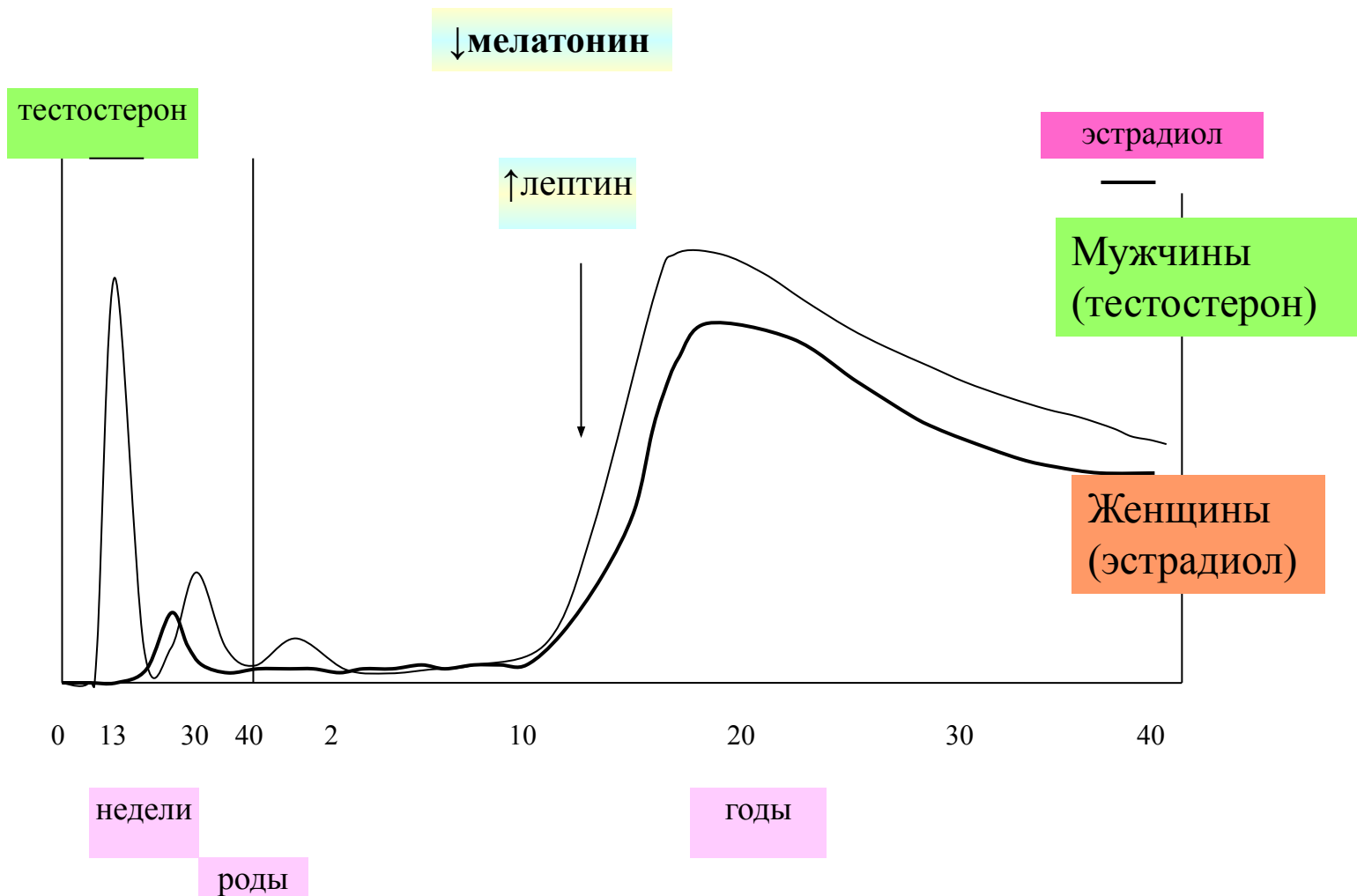
В клетках Лейдига, кроме тестостерона, синтезируется (и секретируется из клеток) инсулин-подобный гормон 3 - (Ins1-3). Он вносит вклад в формирование мошонки

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



**Figure 17.12**

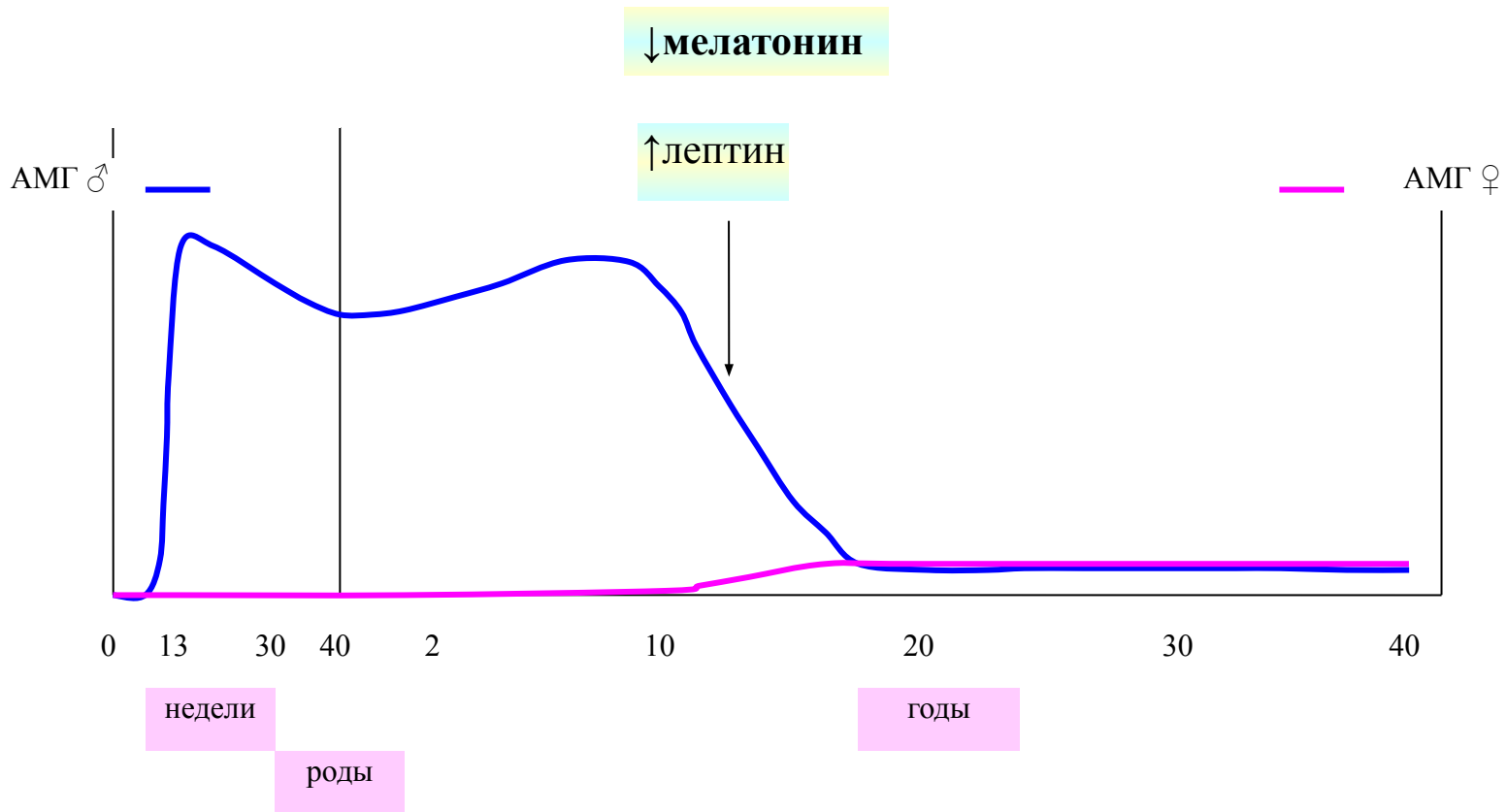
Testosterone- and dihydrotestosterone-dependent regions of the human male genital system. (After Imperato-McGinley et al. 1974.)



Динамика продукции половых гормонов в развитии человека



# Динамика продукции антимюллерового гормона в развитии человека

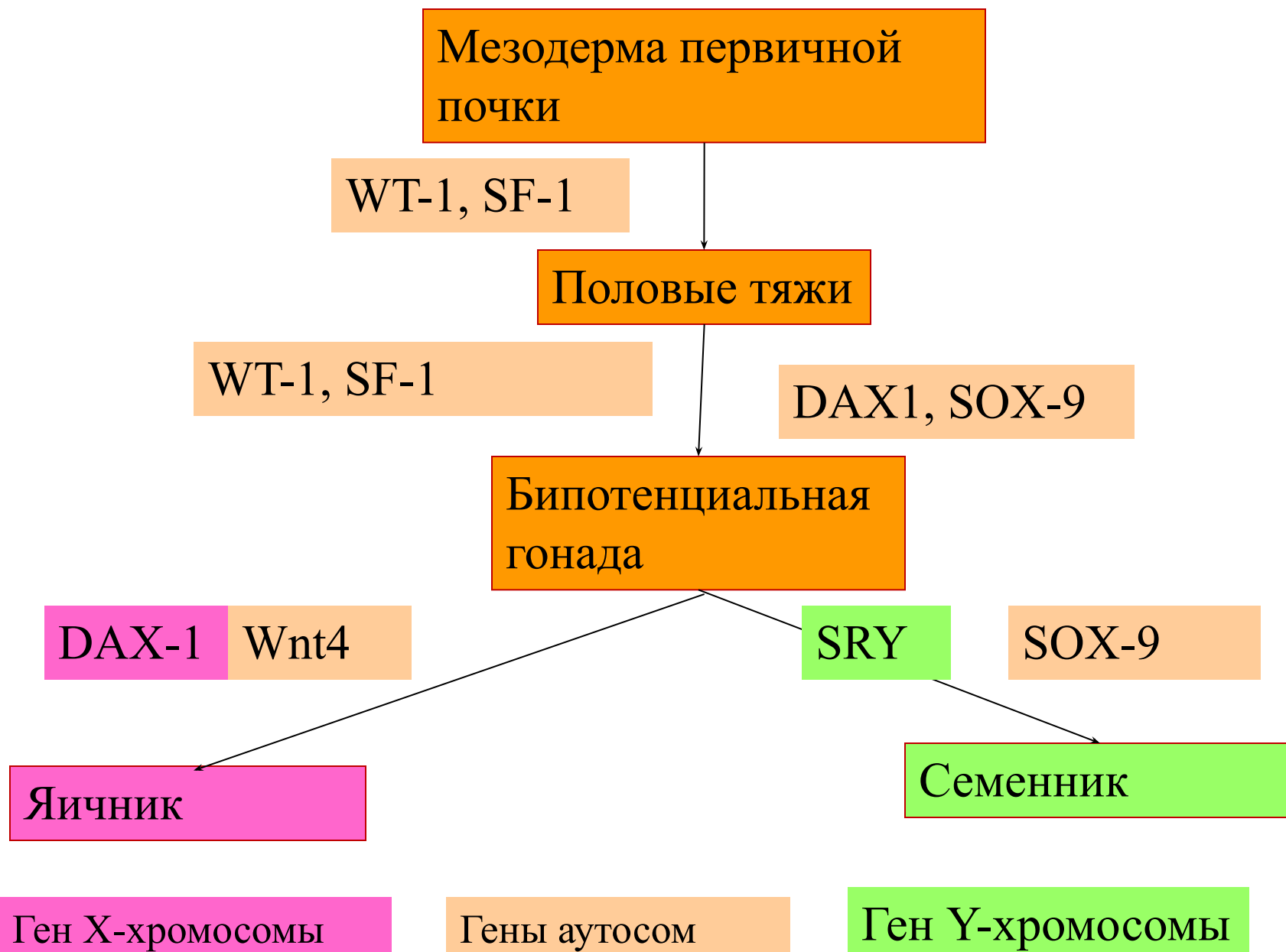


# Генетические механизмы половой дифференцировки

## Генетические механизмы половой дифференцировки

- Хромосомный пол
- Гонадный пол
- Базисная (нейтральная) программа пола
- База для реализации гормональной программы пола (синтез полспецифических стероидов гонад; экспрессия рецепторов половых стероидов)

# Образование пола гонад

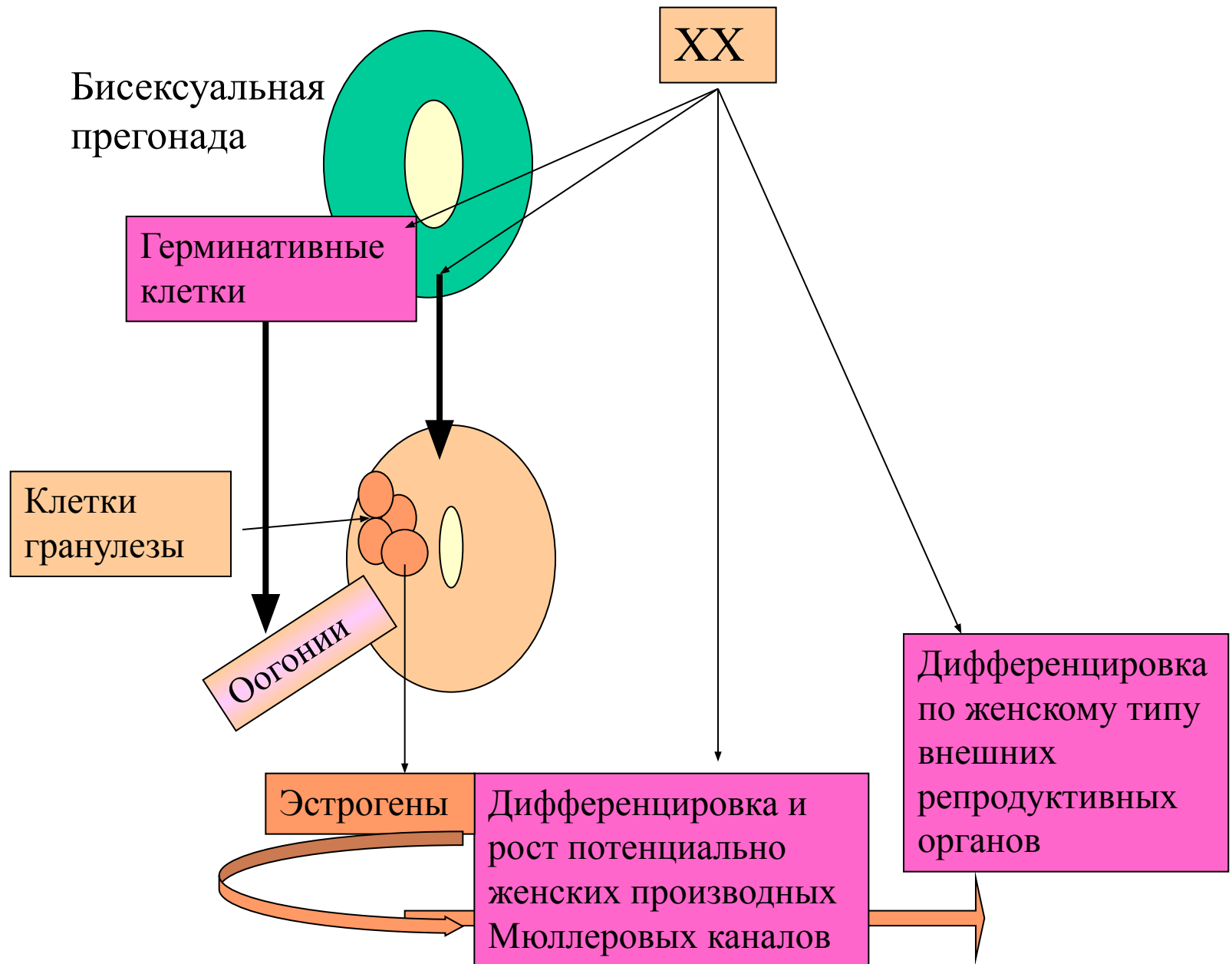


# Женский нейтральный пол и экспрессия половых хромосом в онтогенезе млекопитающих

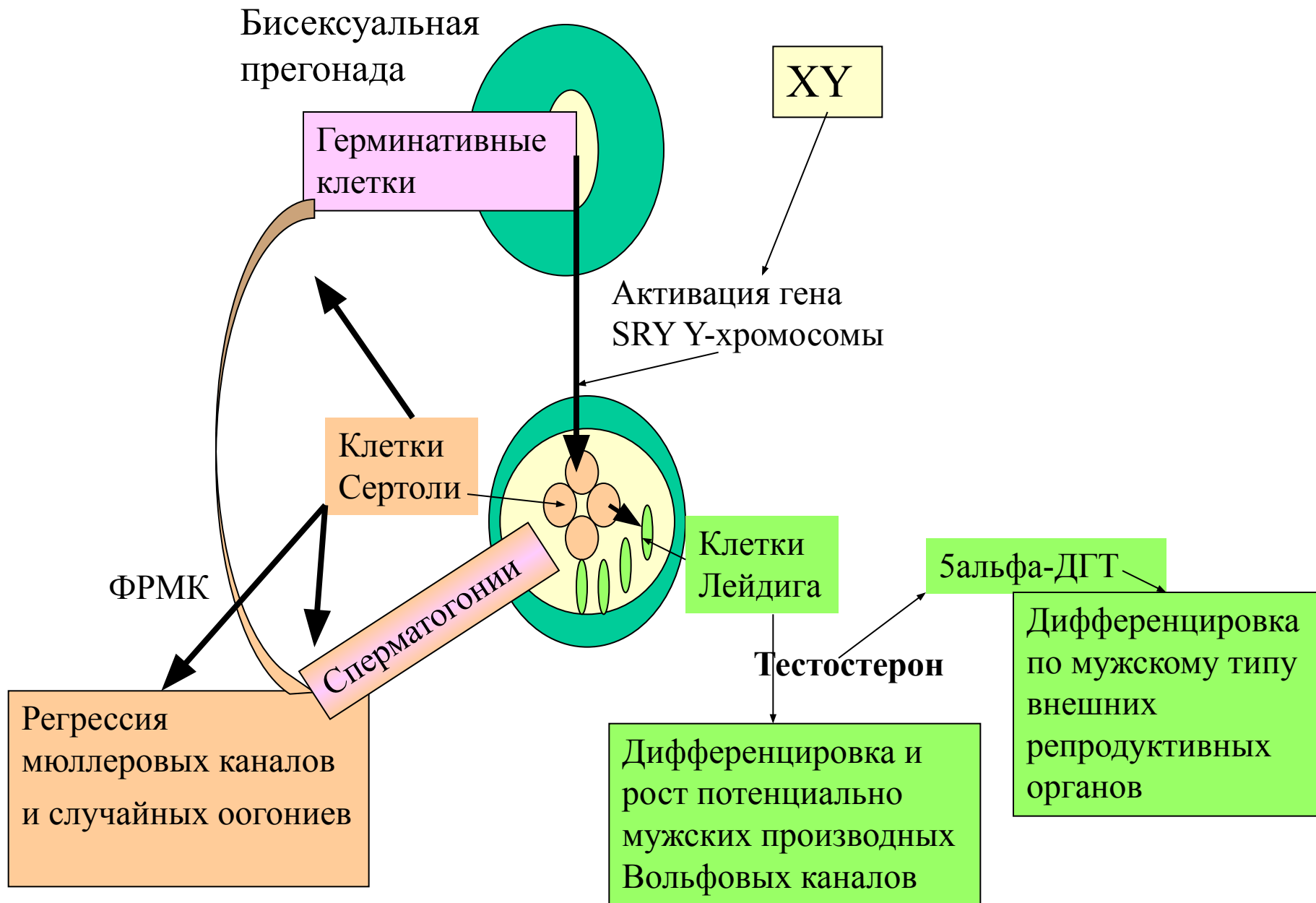
СТАДИЯ ОНТОГЕНЕЗА	САМКИ	САМЦЫ
Зигота	2 XX A	2A XY
Бластоциста	Инактивация одной из X-хромосом	X-хромосома активна, Y- хромосома не активна
Период эмбриональной дифф-ки гонад	Активна одна из X- хромосом	Активация SRY-гена Y- хромосомы в прегонадах
Последующие стадии онтогенеза	Соматические клетки: Активна одна из X- хромосом [2       ] A X(-)	Соматические клетки:  Активна X-хромосома, Y-хромосома неактивна/малоактивна [2       ] A X(-)

# Гормональные механизмы половой дифференцировки

# Механизм половой дифференцировки по женскому типу



# Механизм половой дифференцировки по мужскому типу





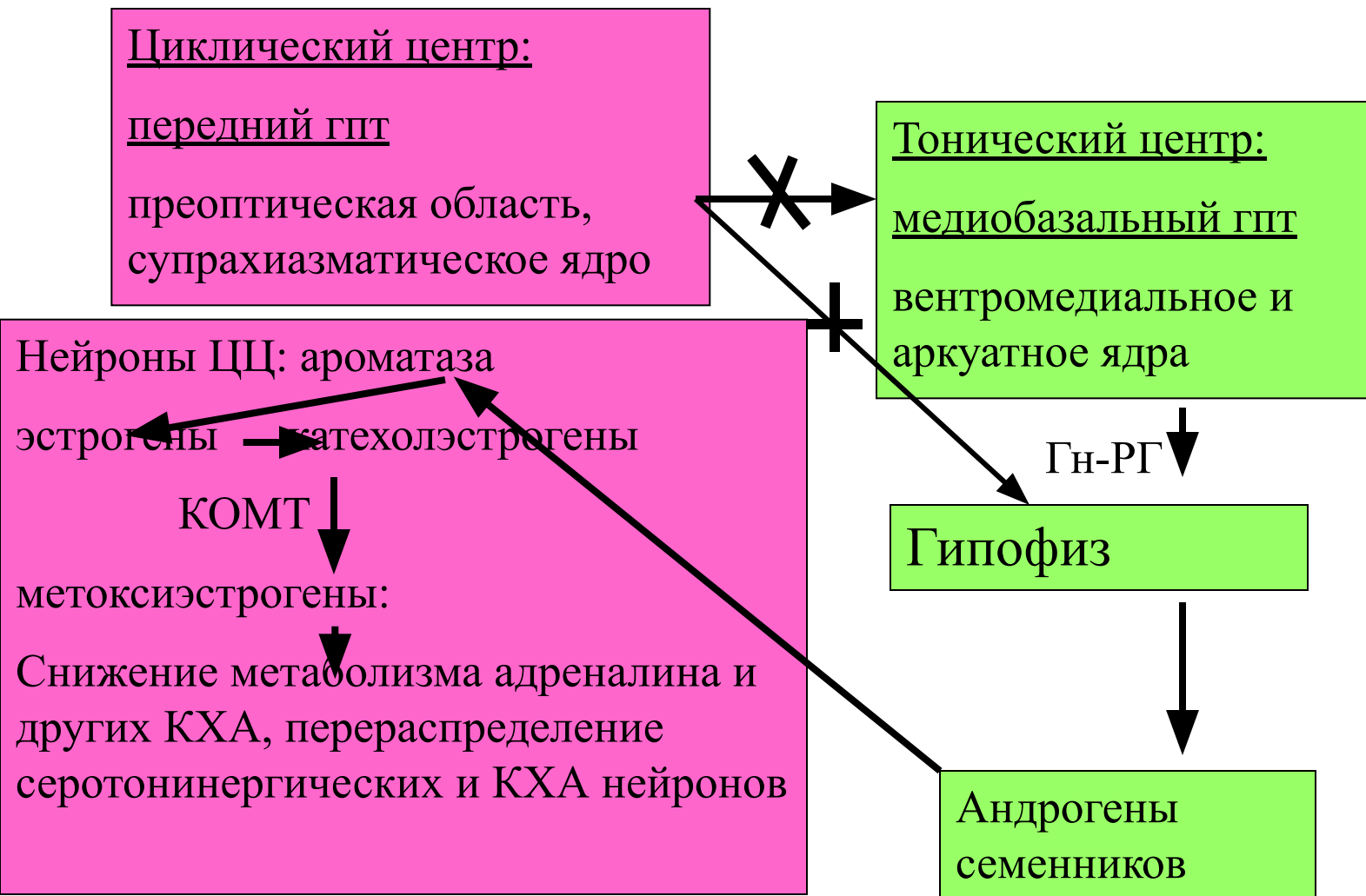
## Функции ФРМК (АМН)

- Участие в дифференцировке клеток Лейдига
- Направление дифференцировки половых клеток в сперматогонии
- Регрессия мюллеровых каналов
- Опущение яичек в мошонку

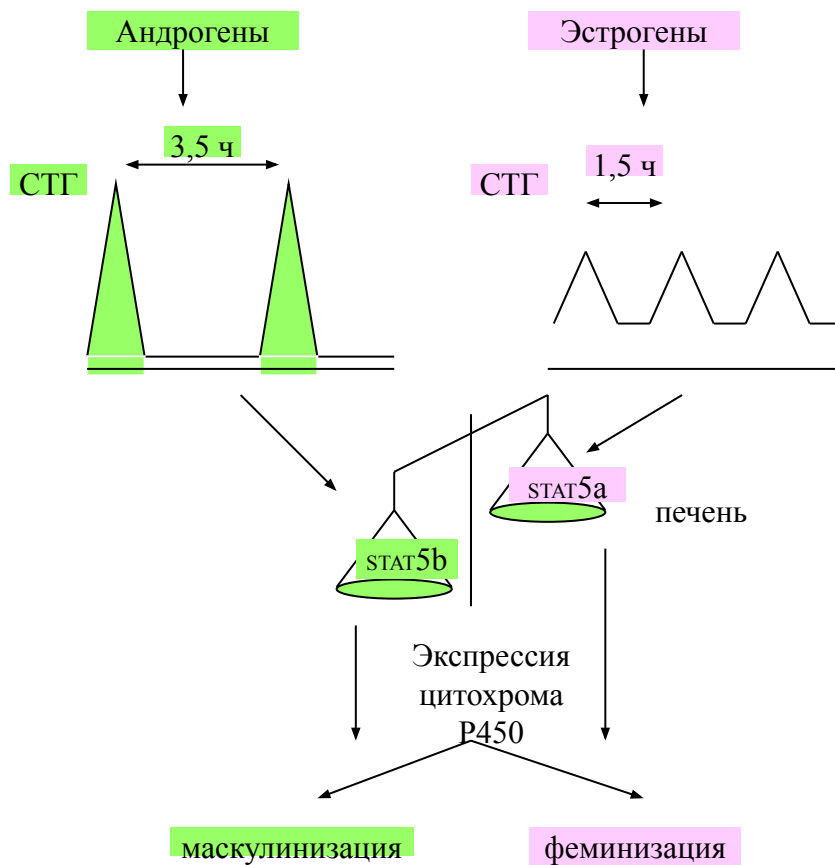
# Этапы половой дифференцировки репродуктивных органов человека

Зачатки	Нейтральная (женская) генетическая программа	Андрогенная программа
<p><i>Бисексуальные:</i></p> <p>Урогенитальный бугорок</p> <p>Урогенитальные валики и складки</p> <p>Урогенитальный синус: Верхние отделы</p> <p>Нижние отделы</p>	<p>Клиитор</p> <p>Половые губы</p> <p>Мочеиспускательный канал, мочевой пузырь</p> <p>Преддверие влагалища</p>	<p>Пенис (<math>5\alpha</math>-DHT)</p> <p>Мошонка (<math>5\alpha</math>-DHT)</p> <p>Простата (<math>5\alpha</math>-DHT), Купферовы железы (<math>5\alpha</math>-DHT + T), часть мочеиспускательного канала, мочевой пузырь</p> <p>Дистальная часть мочеиспускательного канала</p>
<p><i>Потенциально мужские:</i></p> <p>Мезонефральные (Вольфовы) протоки</p>	<p>Редукция в отсутствие андрогенов</p>	<p>Семявыносящий проток, эпидидимис, семенные пузырьки, коагуляторные железы (T)</p>
<p><i>Потенциально женские:</i></p> <p>Парамезонефральные (Мюллеровы) каналы</p>	<p>Яйцеводы, матка, верхняя часть влагалища</p>	<p>Редукция (AMГ)</p>

# Механизмы половой дифференцировки мозга



# Гормональный механизм половой дифференцировки экспрессии цитохромов Р-450 в печени крысы



# Ползависимость продолжительности жизни

Компонент оси	Инактивирующая Мутация/нокаут	Фенотип	Продолжительность жизни
Prop1	Prop1 <sup>df/df</sup>	Мыши-карлики Ames	<b>Рост на 68% у самок</b> Рост на 49% у самцов
Pit1	Pit1 <sup>dw/dw</sup>	Мыши-карлики Snell	Рост
Рецептор СТГ-РГ	GHRHR <sup>lit/lit</sup>	Мыши-карлики Little (66% от нормы)	<b>Рост на 25% у самок</b> Рост на 23% у самцов
СТГ	Инакт. мутации	Карликовость	?
Рецептор СТГ	GHR-KO Mice	Мыши-карлики Ларона	Рост
ИФР-1	Инакт. мутации IGF-KO	Карликовость карликовость	Гибель до половозрелости
Рецептор ИФР-1	IGF-1R-KO <sup>+/-</sup>  IGF-1R-KO <sup>-/-</sup>	Самки < на 5% Самцы < на 8% Карлики	<b>Рост на 33% у самок</b> Рост на 16% у самцов Постнат. смерть

# Гормональная регуляция размножения

# Особенности периода репродукции у человека

- Долгоживущий вид (низкая плодовитость)
- Моноовуляторный цикл
- Продолжительность светового дня не используется для подавления размножения (отсутствие сезонности)
- Редукция природных противозачаточных средств (сезонность, лактация, беременность)
- Отсутствие изменений фенотипа и полового поведения в момент овуляции (животные - изменение окраски кожных покровов, изменение фенотипа внешних половых органов, изменение полового поведения, поиски самца, реакция на феромоны, лордозная поза и т.д.)
- Возможность дополнительного спаривания после овуляции (животные - закрытие или заращение влагалища и т.д.)
- Угнетающее действие лактации на овуляцию, а не на имплантацию как у многих видов животных

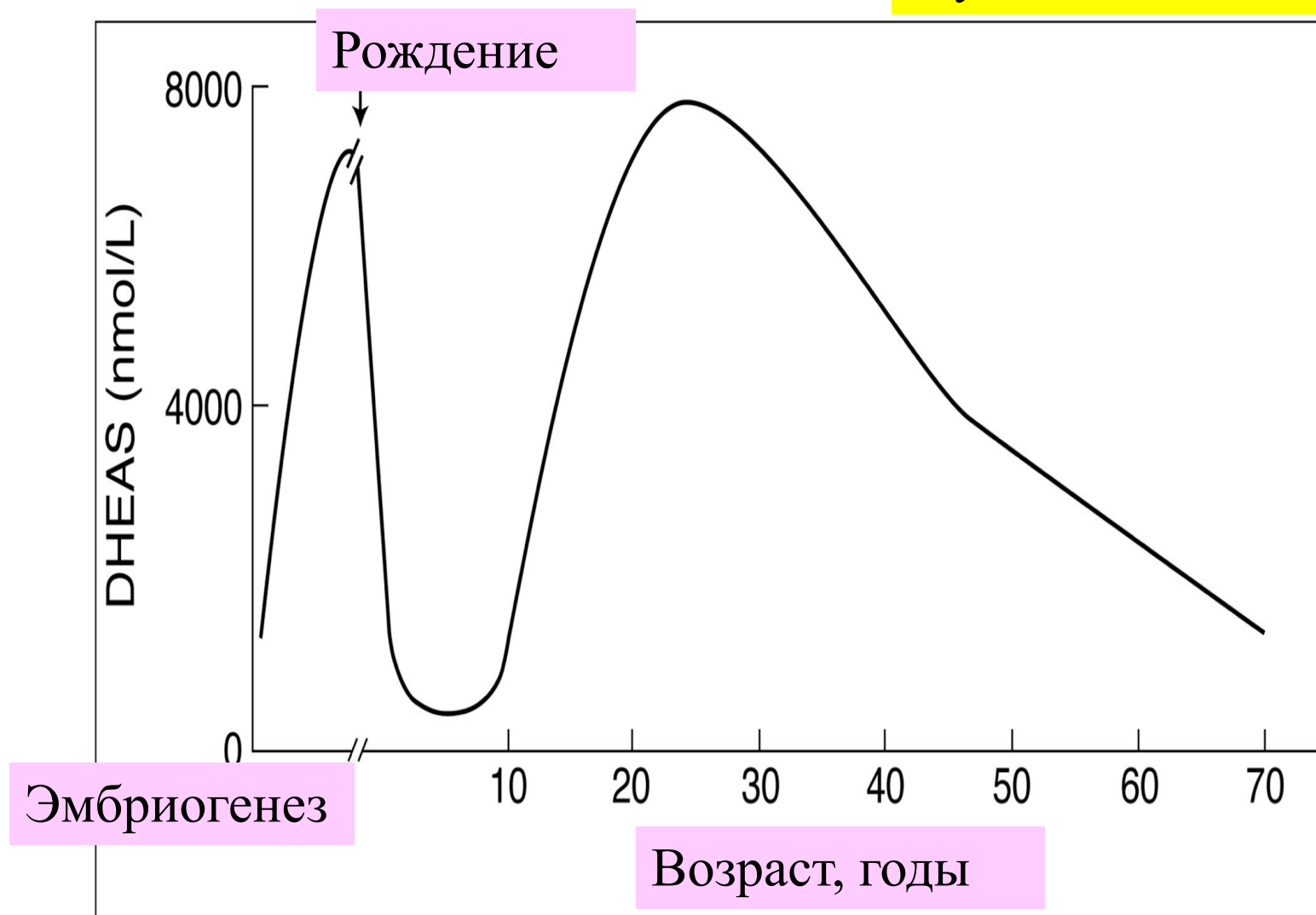
## Половое созревание человека

- Длительный период половозрелости (человек= $1/4-1/5$  жизни, животные= $1/8-1/10$ )
- Неравномерность полового созревания: 1 год, 5-6 лет, 12-16 лет)
- Роль лептина ( $\uparrow$ ) и мелатонина ( $\downarrow$ )



# Динамика продукции дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEA-S) корой надпочечников в развитии человека

Мужчины ≈ Женщины

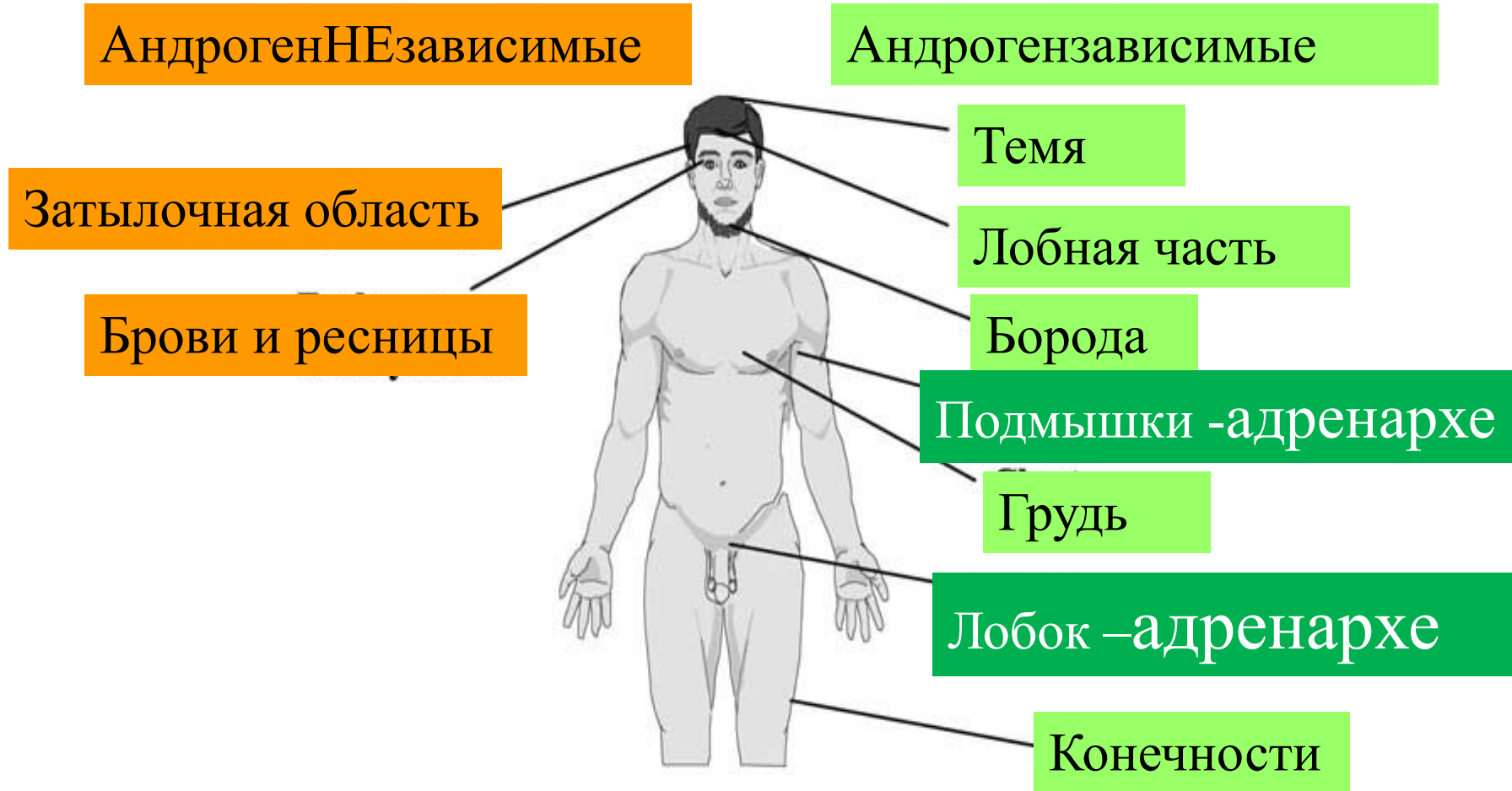


# Гормональная регуляция размножения у мужских особей

## Объекты гормональной регуляции репродуктивной функции у мужских особей

- Сперматогенез (количество и активность сперматозоидов, включая поперечную и продольную подвижность, но не скорость сперматогенеза)
- Качественный и количественный состав семенной жидкости (добавочные половые железы)
- Половое поведение
- Другие ткани

# Андрогензависимые и андрогеннезависимые зоны оволошения



## Функции и гормональная регуляция активности клеток Лейдига

### **ФУНКЦИИ:**

- Системная и местная секреция тестостерона
- Поддержание активности клеток Сертоли

### **ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ НА КЛЕТКИ ЛЕЙДИГА:**

- ЛГ - стимуляция синтеза андрогенов
- Пролактин – снижение синтеза андрогенов
- Эстрогены – снижение рецепторов ЛГ
- ИФР-1 – рост рецепторов ЛГ
- Ингибин - снижение продукции андрогенов
- Активин – стимуляция продукции андрогенов

# Секреторная активность и гормонзависимые функции клеток Сертоли

## Секреторная активность:

- ФРМК
- эстрогены (ФСГ (+))
- ингибин (ФСГ (+))
- активин
- ИФР-1
- Андроген-связывающий белок (ФСГ (+))

## ГОРМОНЗАВИСИМЫЕ ФУНКЦИИ:

- Формирование и поддержание гемато-тестикулярного барьера (ФСГ(+))
- Контроль состава среды, окружающей дифференцирующиеся сперматогонии (ФСГ (+))
- Направление дифференцировки гоноцитов в сперматогонии (ФРМК)
- Прогрессия дифференцировки сперматоцитов в сперматозоиды (ФСГ(+))
- Стимуляция пролиферации половых клеток (активин (+); ингибин (-))
- Фагоцитоз резидуальных телец - продуктов сперматогенеза (ФСГ (-))