

МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ И ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА У ПТИЦ

М. Т. ТАГИРОВ

¹Институт птицеводства НААН Украины, с. Борки, Харьковская обл.

E-mail: tagirov-m@yandex.ru

Получено 21.05.2012



Рассмотрены современные представления о генетических основах детерминации пола у птиц. Подчиняясь генотипическому механизму определения пола, птицы реализуют сложную систему взаимодействий половых хромосом. *Z*-хромосома содержит дозозависимую детерминанту мужского пола — ген *DMTR1*, обеспечивающий развитие семенников при наличии двух копий в комбинации *ZZ*. Еще не идентифицированные факторы на *W*-хромосоме, с одной стороны, подавляют активность гена *DMTR1*, а с другой — активируют энзим ароматазу, что в комбинации *ZW* способствует развитию женского пола. Выдвинуто предположение, согласно которому по мере появления в ряду различных классов животных приспособлений, обеспечивающих стабильность зародышевого развития, снижается зависимость половой детерминации от внешних условий и внутренних сигналов на поздних стадиях эмбриогенеза. В то же время появляются закрепленные на генетическом уровне половые детерминанты, активные на самых ранних стадиях развития.

Ключевые слова: птица, детерминация пола, половые хромосомы, инверсия пола, мейотический драйв, гонады.

Проявляемый в последнее время повышенный интерес к половой детерминации у птиц объясняется прежде всего тем, что решение проблемы ранней диагностики пола или управления половой детерминацией птиц позволит сэкономить значительные финансовые, энергетические и пищевые ресурсы. Появится возможность инкубации либо производства зародышей определенного пола [1, 2]. В странах с высоким уровнем жизни все чаще затрагивается этическая сторона проблемы, связанная с массовым умерщвлением цыплят (в частности, петушков) в яичном птицеводстве, что связано с неэкономичностью их выращивания на мясо [1, 3]. В связи с этим вполне закономерны успехи, достигнутые за последние 20–30 лет в понимании молекулярно-генетических основ регуляции половой дифференциации у позвоночных животных [4–6].

Целью настоящей статьи является краткий обзор современных представлений о генетических механизмах определения и регуляции половой детерминации у птиц.

Генетические механизмы определения пола у птиц

В отличие от млекопитающих, у птиц гетерогаметным полом является самка

с хромосомной конституцией *ZW*. У самцов половые хромосомы представлены гомогаметной парой *ZZ*. Окончательный механизм детерминации пола у птиц до сих пор не выяснен, хотя в последнее время получены убедительные экспериментальные данные, в значительной степени проясняющие эту ситуацию [4–6].

Первый, наиболее простой механизм детерминации пола, аналогичный тому, что действует у млекопитающих, — это предположение о наличии на *W*-хромосоме фактора, детерминирующего самку. *W*-хромосома похожа на *Y*-хромосому млекопитающих: маленького размера, содержит мало активных генов и много повторяющейся ДНК. Считают, что половые хромосомы птиц произошли от аутоматной пары, а *W* — это деградированная *Z*-хромосома [7].

Неравномерное распределение хромосом у разных полов обуславливает разность в дозе генов, которые могут привести к дефектам развития. Зарегистрированы различные отклонения у человека, вызванные анеуплоидией по разным хромосомам: синдром Дауна — трисомия по 21-й хромосоме, синдром Эдварда — трисомия по 18-й хромосоме, синдром Кляйнфельтера — 47-й, XXУ и синдром Тернера — 45-й, X. Поскольку на ранних стадиях развития

зародыш млекопитающих весьма чувствителен к хромосомным отклонениям, только небольшая часть эмбрионов с хромосомными отклонениями доживают до рождения [8]. Известно, что независимо от количества X -хромосом присутствие Y -хромосомы у млекопитающих индуцирует тип развития самца: XXY — особи являются самцами, а XO — самками. К сожалению, у птиц не зарегистрированы анеуплоидные формы по половым хромосомам и их считают генетическими летальными [9].

В то же время птицы менее чувствительны к отклонениям количества хромосом; зарегистрировано множество фактов живых триплоидов или триплоид-диплоид мозаиков [10, 11]. Так, в коммерческих стадах 1 из 2 000 несушек является интерсексом, имеющим промежуточные свойства самца и самки. Большинство из этих интерсексов — либо триплоиды AAA/ZZW , либо триплоид-диплоид мозаики. Описаны живые особи триплоидов ZZZ и ZZW , но, к сожалению, они всегда не фертильны. Мозаики (AAA/ZZZ , AA/ZZ) характеризуются отставанием в эмбриональном развитии, пониженной митотической активностью [12]. Анализ триплоидов (ZZW) показал, что они являются интерсексами [13]. Будучи по фенотипу самками при рождении, триплоиды имеют правый семенник, левый овотестис, а к возрасту полового созревания женская составляющая овотестиса дегенерирует и птицы становятся самцами. Можно предположить присутствие на W -хромосоме детерминанты самки, которая находится под дозозависимым влиянием Z -хромосомы, и эта детерминанта не носит доминантный характер [14].

Анализ химер птиц типа $ZZ ZW$ показал, что первичные половые клетки ZZ способны пройти мейоз в тканях ZW яичника и формировать функциональные ооциты в отсутствие W -хромосомы [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что присутствие W -хромосомы не является обязательным условием для прохождения мейоза, и что гены оогенеза, вероятнее всего, расположены на Z -хромосоме или аутосомах.

Разные виды животных выработали различные реакции на дозу генов хромосом. Млекопитающие контролируют дозу генов половой хромосомы через инактивацию одной X -хромосомы в каждой клетке самки в комбинации с усилением экспрессии генов в оставшейся X -хромосоме обеих полов [16].

Вопрос, касающийся компенсации дозы генов и половой детерминации у птиц усложняется тем, что у бескилевых птиц практически нет кариотипических различий по Z - и W -хромосомам [17]. А такие таксономические группы птиц, как соколообразные (*Falconiformes*), журавлеобразные (*Gruiformes*) и дятлеобразные (*Piciformes*) имеют сильно увеличенные половые хромосомы (как Z , так и W), делая Z самой крупной хромосомой кариотипа [18]. Связано ли это с увеличением количества генов либо их плотности, еще не установлено.

На эухроматиновом плече W -хромосомы птиц были открыты два гена, которые могли бы выступить в роли половых детерминант. Первая из них — ген ASW [19]. Этот ген экспрессируется только в эмбрионах женского пола, в основном в гонадах, в то время как его единственный гомолог на Z -хромосоме — $ZPKCI$ — экспрессируется в значительно меньшей степени у обоих полов [19]. Однако, несмотря на многократные повторы гена ASW на W -хромосоме, половое развитие триплоидов ZZW показывает, что активность этого гена недостаточна для индукции перманентного развития таких особей по пути формирования самки. Предположение об определяющей роли гена ASW в детерминации яичника птиц опровергается и тем обстоятельством, что активность этого гена зафиксирована и в некоторых других органах, кроме гонад [20]. ASW также оказался неспособным индуцировать развитие самки при чрезмерной его экспрессии в эмбрионах самцов [4]. Кроме того, этот ген не обнаружен у бескилевых птиц [19]. У них половые хромосомы гомоморфны, но так же, как и у других представителей класса им присуща генотипическая детерминация пола и, вероятнее всего, общий с другими птицами генетический триггер.

Второй ген — $FET1$ — расположен на эухроматиновом участке короткого плеча W -хромосомы, не связан с ASW -геном и не имеет гомолога на Z -хромосоме. Он экспрессируется исключительно в мочеполовой системе самки в период, предшествующий половой дифференциации (4,5–6,5 сут; 25–30-я стадии развития). Уровень экспрессии $FET1$ в левой гонаде значительно выше, чем в правой. Этот ген не проявляет гомологии с каким-либо из известных генов и кодирует протеин из 434 аминокислотных остатков с предполагаемой сигнальной последовательностью и трансмембранным доменом. У млекопитающих нет ортологов генов ASW и $FET1$ [21].

Даже если эти гены окажутся детерминантами яичников у птиц, еще остаются отсутствующие звенья на пути активации ароматазы, ключевого фермента, превращающего тестостерон в эстрадиол. *ASW/WPKCI* и *FET1* экспрессируются раньше, чем проявляется активность ароматазы. Именно в связи с этим активация этого гена невозможна без участия других факторов [21].

Вторая гипотеза предполагает детерминацию мужского пола птиц двойной дозой генов, сцепленных с *Z*-хромосомой. Необходимым условием для этого является то, что такой ген не должен подвергаться компенсаторному механизму, согласно которому гены на одной из *Z*-хромосом в комбинации *ZZ* инактивируются. Хотя активность многих генов на *Z*-хромосоме у самок и самцов подобна [22], есть данные, что некоторые мРНК транскрибируются с генов обеих *Z*-хромосом в клетках самцов [23]. Поэтому, если у птиц и происходит компенсация дозы генов в ходе раннего развития, то этому механизму подчинены не все гены на *Z*-хромосоме.

Одним из генов, не подверженных компенсации дозы, является ген *DMRT1* — наиболее подходящий кандидат на роль детерминанты мужского пола у птиц. Он находится на *Z*-хромосоме, но не имеет гомолога на *W*-хромосоме. *DMRT1* экспрессируется в гонадах птиц до и в ходе их дифференциации, будучи более активным в семенниках, чем в яичниках [24, 25]. Протеин *DMRT1* изначально находится в ядрах клеток медуллярных канальцев, где начинается управление процессом формирования семенников. Более того, в клетках генетических самок, у которых произошла реверсия пола под влиянием ингибитора ароматазы, активность *DMRT1* возрастает, несмотря на присутствие одной копии [26]. *DMRT1* — пример консервативности полоопределяющих генов у различных типов животных, поскольку его аналоги задействованы в половой дифференциации как млекопитающих, так и насекомых [27].

Согласно данным Smith et al., подтверждающим дозозависимую гипотезу половой детерминации у птиц, высокие дозы гена *DMRT1* инициируют дифференциацию семенников у самцов, активируя экспрессию гена *SOX9* и подавляя активность ароматазы [4]. Ген *DMRT1* полностью отвечает требованиям к половой детерминанте птиц. Этот ген, сцепленный с полом, находится на *Z*-хромосоме у всех птиц, включая бескилевых [28]. Он экспрессируется исключительно в мочеполовой

системе перед половой дифференциацией гонад эмбрионов птиц. У других позвоночных *DMRT1* также участвует в развитии семенников. Было показано, что у нокаутных по гену *DMRT1* мышей наблюдается нарушение постнатального развития семенников, а при микроделециях последовательности этого гена у человека наблюдается тестикулярный дисгенез. У рептилий с температурной детерминацией пола концентрация *DMRT1* увеличивается в термочувствительный период и только при температуре, при которой происходит определение пола самца. [29, 30]. У рыбы медака *Oryzias latipes* двойная копия *DMRT1*, *dmy/dmrt1b*, является ведущей детерминантой семенников, а у амфибий копия *DMRT1*, сцепленная с *W*, *dmw* определяет развитие яичников [31]. Таким образом, *DMRT1* может оказаться дозочувствительным наследственным половым детерминантом как у птиц, так и у низших позвоночных, который заменяется геном *SRY* у млекопитающих.

Новая модель половой детерминации эмбрионов кур включает непосредственное взаимодействие фактора, производного *W*-хромосомы, и *Z*-хромосомы. Teranishi et al. [32] обнаружили на коротком плече *Z*-хромосомы гиперметилированный участок (МНМ-участок), состоящий из более чем 200 копий tandemных повторов размером 2,2 kb. Этот участок гиперметилирован и транскрипционно неактивен на обеих *Z*-хромосомах самцов, в то время как у самок он деметилирован, и продукт его транскрипции — высокомолекулярная РНК — ингибирует прилегающий *DMRT1*-локус. Интересно, что в триплоидах *ZZZ* все три *Z*-хромосомы гиперметилированы и неактивны, в то время как в триплоидах *ZZW* МНМ-участок гипометилирован и транскрибируется на обеих *Z*-хромосомах [32]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что гены на *W*-хромосоме могут быть вовлечены в процесс деметилирования МНМ-участка *Z*-хромосомы. У *ZZ*-самцов в отсутствие *W*-хромосомы МНМ-участок остается гиперметилированным и неактивным, не синтезируется РНК и не происходит подавление активности *DMRT1* (рис. 1).

Если предположить, что роль фактора *F* выполняет продукт гена *FET1*, то результатом подавления его активности должен быть эффект, наблюдаемый при ингибировании активности ароматазы, т. е. реверсия пола в сторону самца. Нокаут гена *FET1* позволил бы прояснить это предположение, как это было показано с геном *DMRT1* [4].

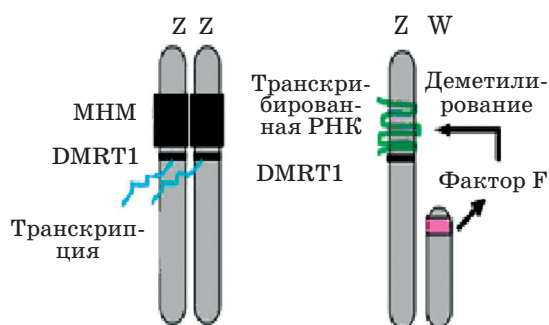


Рис. 1. Современная модель половой детерминации у птиц.

Гиперметилированный участок МНМ на ZZ-хромосомах у самцов транскрипционно неактивен. Соседние гены, такие как *DMRT1*, транскрипционно активны. В ZW-эмбрионах протеин (фактор F), кодируемый соответствующим геном на W-хромосоме, индуцирует деметилирование МНМ-участка, что приводит к активной транскрипции высокомолекулярной нетранслируемой РНК и снижению активности соседних генов, таких как *DMRT1*. (Модифицирован по Smith C. and Sinclair A. [21])

Смещение полового соотношения в результате нарушения сегрегации половых хромосом

Поставив вопрос о возможности управления детерминацией пола у птиц, нельзя обойти такое явление, как первичное смещение полового соотношения за счет нарушения сегрегации половых хромосом во время мейоза, или так называемый мейотический драйв половой хромосомы.

Так называемые нарушители сегрегации — это аллели, при которых изменяется нормальная сегрегация хромосом. Такие аллели обнаружены в целом ряде таксономических групп, в грибах, растениях и животных и присутствуют в более чем 90% функциональных гамет. Эффективное смещение сегрегации половых хромосом может стать причиной изменения соотношения полов от 0,5 до почти 1 (наличие особей только одного пола) [33, 34]. Нормальное соотношение полов может поддерживаться либо путем инактивации гена-нарушителя, либо при наличии принципиально иного механизма половой детерминации [35].

Драйв половой хромосомы означает неравную передачу половых хромосом от особей с гетерогаметным полом, что приводит к смещенному половому соотношению у потомков и внутри популяций [34]. В большинстве случаев нарушение сегрегации происходит в ходе сперматогенеза в результате нерасхождения Y-хроматид

в мейозе II или повреждения X-хромосомы, приводящей к неспособности развития сперматид [36]. У мухи *Trichosia pubescens* в сперматогенезе гетерогаметного самца наблюдается неслучайное расхождение хромосом в мейозе, что приводит к формированию гамет одного типа, несущих только материнский набор хромосом. Формирование одного типа гамет в данной системе становится возможным благодаря присутствию монополярного и моноцентрического веретена в первом делении мейоза, что является результатом инактивации кинетохоров отцовских хромосом, которые неспособны захватывать микротрубочки веретена [37].

Мейотический драйв самки известен значительно меньше. У бабочки *Eucheria socialis westwoodi* гетерогаметными являются самки, которые могут продуцировать потомство со строго смещенным в сторону самцов половым соотношением [38], вероятно, за счет неслучайного расхождения хромосом в мейозе самки. У некоторых млекопитающих гетерогаметные самки с X- и Y-хромосомами демонстрируют мейотический драйв. Например, у древесных леммингов *Myopus schisticolor* гетерогаметные самки продуцируют только ооциты, несущие X-хромосомы [39], как возможный результат элиминации Y-хромосомы на стадии первичных половых клеток или оогониев.

Другие механизмы мейотического драйва половых хромосом основаны на цитоплазматических элементах, ответственных за смещенное половое соотношение в сторону самок [34]. Наконец, аутомные нарушители сегрегации могут действовать через предотвращение конденсации гетерохроматина в ядрах сперматозоидов и формирования сперматид. У растений мейотический драйв часто вызывается производством нежизнеспособных гамет самцов [36].

Несмотря на то, что генетический механизм детерминации пола, характерный для птиц, не предполагает получение стабильного смещения полового соотношения, довольно широко распространено и зарегистрировано явление адаптивного изменения полового соотношения в связи с социальными и физиологическими условиями воспроизводства. Считают, что птицы обладают более развитыми механизмами в отношении смещения полового соотношения по сравнению с млекопитающими. Это обусловлено главным образом гетерогаметностью самки и тем, что при первом делении мейоза, которое происходит перед овуляцией и оплодотворением, происходит сегрегация

половых хромосом и определение пола у птиц. По мнению Rutkowska и Vadyaev [40], значительные различия между половыми хромосомами по размеру, форме, параметрам протеиновых тел, а также особенностям локализации мейотической пластинки, прикрепления хромосом к микротрубочкам, а также эпигенетические маркировки половых хромосом должны привести к смещению сегрегации половых хромосом в обычных условиях со вторичной эволюцией компенсаторных механизмов, необходимых для поддержания несмещенного мейоза. Все эти обстоятельства делают детерминацию пола у птиц особенно чувствительной к материнским влияниям (гормональный дисбаланс, стресс, расположение яйца в кладке, особенности роста ооцита и т. д.) [41].

Среди позвоночных животных птицы обладают выраженной способностью непосредственно контролировать пол потомства благодаря гетерогаметности самки, а также периферическому расположению мейотической пластинки в ооците и времени первого деления мейоза перед овуляцией.

Rutkowska и Vadyaev [40] предлагают ряд гипотез, которые могут объяснить механизмы нарушения сегрегации половых хромосом, приводящих к смещению полового соотношения у птиц:

1. Диморфизм размера половых хромосом способствует их неслучайной сегрегации.

2. Нарушение сегрегации половых хромосом может происходить за счет диморфизма расположения центромеры.

3. Теломеры, удлиненные в ходе созревания ооцита, влияют на движение хромосом на некоторых стадиях мейоза, включая их расположение в яйце перед сегрегацией.

4. Эпигенетическая маркировка хромосом (характер метилирования) делает возможным идентификацию определенной половой хромосомы и может повлиять на ее движение в ходе сегрегации.

5. Изменение структуры протеинов сцепления может влиять на расположение хромосомы в зародышевом пузырьке перед разрывом его мембраны.

6. Перемещение хромосом в сторону экваториальной части веретена во время мейоза направляется филаментами актина, которые испытывают сильное влияние материнских гормонов.

7. Размер центромеры влияет на прикрепление микротрубочек к кинетохору и таким образом ответствен за неслучайную сегрегацию хромосом.

8. Центромеры и протеины сцепления изменяют функцию кинетохора, влияют на

прикрепление микротрубочек и способствуют смещенному половому соотношению.

9. Изменение направления сегрегации хромосом в ооцит или в полярное тельце, что может быть результатом поворота мейотического веретена, — это процесс, который может находиться под влиянием материнских гормонов.

Таким образом, краткое рассмотрение явления неслучайной сегрегации половых хромосом у птиц позволяет сделать следующие выводы:

1. Диморфизм размеров и формы половых хромосом, характер созревания женских половых клеток индуцирует у самок птиц мейотический драйв в половой хромосоме.

2. Нарушение сегрегации половых хромосом может быть как следствием эпигенетических эффектов, связанных с физиологическим состоянием птицы, так и результатом присутствия алелей-нарушителей нормального хода мейоза.

3. Наличие генетически закрепленных факторов, приводящих к смещению полового соотношения, является предпосылкой для проведения специальных исследований, направленных на селекцию по признаку смещения полового соотношения в различных популяциях птиц.

Механизмы, лежащие в основе инверсии пола у птиц

Детерминацию пола позвоночных животных можно ориентировочно разделить на два типа: генотипическая (ГДП) и средовая (СДП) детерминация. Эти два типа детерминации представляют собой крайние варианты, между которыми существуют множество переходных форм. При ГДП, наблюдаемой у млекопитающих, птиц, многих видов рептилий и рыб, один пол продуцирует один тип гамет, гомозиготных по половой аллели или хромосоме (гомогаметный), а другой — равное количество двух различных типов гамет (гетерогаметный).

СДП означает, что пол организма необратимо определяется в раннем эмбриогенезе условиями окружающей среды: температурой, рН, соленостью воды и относительными ювенальными размерами [42, 43]. Следует, однако, отметить, что у многих видов рыб смена пола после первичной детерминации является частью нормальной жизни и индуцируется различными факторами окружающей среды.

Классическая теория Fisher [44] предполагает, что половое соотношение в потом-

стве должно стремиться к соотношению 1:1, но часто при СДП наблюдается смещение в сторону самцов или самок. Молекулярный механизм, посредством которого изменение температуры индуцирует детерминацию пола, до конца не выяснен, однако работы по влиянию гормонов на половое соотношение показывают, что полоопределяющие триггеры действуют через изменение концентрации эстрогенов или их рецепторов [45].

В то время как пол у млекопитающих определяется в момент оплодотворения, у птиц — после первого, редуцированного, деления мейоза, полоопределяющие гены активируются позднее, в ходе эмбриогенеза, включая формирование семенников и яичников. У птиц первичные половые клетки появляются в эпибласте и мигрируют через кровоток в гонады. Первичные гонады и млекопитающих, и птиц формируются из промежуточной мезодермы на вентральной поверхности эмбриональных почек (мезонефроса). Половая дифференциация гонад у птиц может происходить в отсутствие половых клеток [46, 47]. У млекопитающих, в отличие от птиц, для формирования яичников необходимо присутствие мейотических герминативных клеток, хотя семенники могут формироваться и в отсутствие половых клеток [48, 49].

Гонады птиц на 3,5–4,5 сут развития бипотенциальны. Направление половой дифференциации гонад зависит от того, какая из составляющих гонады — кортекс или медуллярный слой — получит дальнейшее развитие.

Установлено, что у млекопитающих гонадогенез нечувствителен к действию половых гормонов матери. Развитие гонад у птиц более лабильно и чувствительно к обработке гормонами. Реверсию пола можно индуцировать инъекцией половых гормонов *in ovo* либо подавлением их секреции. Таким образом, у птиц эстрогены играют критическую роль в половой детерминации. Синтетические ингибиторы ароматазы — энзима, катализирующего синтез эстрогена, могут индуцировать устойчивую реверсию пола самка→самец [50]. Левая гонада маскулинизируется, а правая становится семенником [51]. Критическим фактором, как отмечают авторы, является время воздействия, соответствующее трем суткам инкубации яиц (рис. 2). Напротив, обработка самцов эстрадиолом приводит к феминизации, хотя и обратимой. Два важных энзима, необходимых для синтеза эстрогена — ароматаза и 17 HSD — экспрессируются только в го-

надах ZW-самок в начале морфологической дифференциации. Они вырабатываются в медуллярных канальцах гонад самок и их можно считать ключевыми компонентами полового диморфизма. Следует обратить внимание на явное противоречие: с одной стороны, как мы отмечали выше, гонады генетических самок наиболее чувствительны к ингибиторам ароматазы на 3-и сутки инкубации, а с другой, по данным Nishikimi et al. [52], наиболее ранняя экспрессия ароматазы у птиц регистрируется только на 5-е сутки развития. Логично было бы предположить, что ген-детерминатор самки на W-хромосоме активирует раннюю экспрессию ароматазы и 17 HSD. В то же время, по-видимому, половые гормоны самца тестостерон и дегидротестостерон не играют какой-либо определяющей роли в раннем развитии самцов [22].

Инверсию пола самка→самец можно вызвать пересадкой эмбрионального семенника в генетическую самку перед половой дифференциацией [53]. В этом случае обе гонады развиваются как семенники. Ответственным за реверсию пола считают антимюллеров гормон (АМГ) — гликопротеин, секретлируемый клетками Сертоли развивающихся семенников. АМГ вызывает регрессию мюллерова протока у самцов, который в противном случае развивался бы в яичник. У млекопитающих АМГ экспрессируется позже ключевых генов, сцепленных с полом, таких как *SOX9*. Кроме того, выяснилось, что АМГ не является необходимым компонентом, определяющим формирование семенников у мышей [54]. У птиц экспрессия АМГ в гонадах начинается непосредственно перед половой дифференциацией, и его активность выше у самцов [55]. Эта разница важна, поскольку добавление АМГ может вызвать полную реверсию пола у птиц. У млекопи-

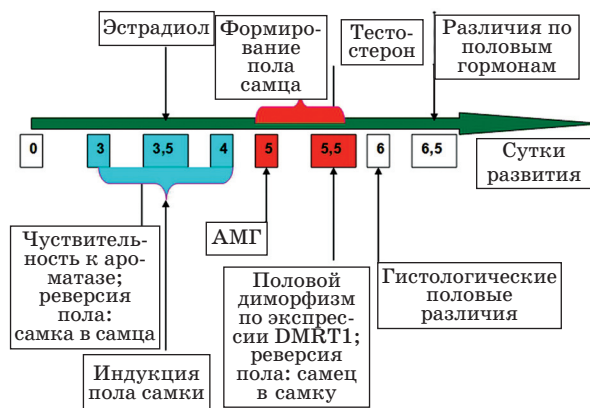


Рис. 2. Последовательность событий во времени при детерминации пола у птиц

тающих экзогенный АМГ также может вызывать формирование семенных канальцев в гонадах самок (так называемый эффект фримартинов). Считают, что это обусловлено эффектом подавления АМГ мейотических половых клеток мышей, которые у млекопитающих необходимы для формирования яичников [48]. У птиц развитие гонад не зависит от половых клеток [46, 47], поэтому АМГ может играть более существенную роль в определении пола у самца, возможно, путем подавления экспрессии ароматазы.

Если проследить филогенетическое древо от рыб до плацентарных млекопитающих, то можно отметить снижение в половой детерминации роли стероидных гормонов. У рыб и амфибий обычным является чувствительность половой дифференциации гонад к андрогенам и эстрогенам [56, 57], а у рептилий [58], птиц [59] и сумчатых млекопитающих [60] — к эстрогенам. У плацентарных млекопитающих половая дифференциация гонад не зависит от половых стероидов и может происходить без их участия [61, 62]. Возможно, такая тенденция связана с обеспеченностью стабильных условий вынашивания потомства или инкубации яиц (рис. 3). По мере появления в ряду различных классов животных приспособлений, обеспечивающих стабильность зародышевого развития, на поздних стадиях эмбриогенеза снижается зависимость половой детерминации от внешних условий и эндогенных сигналов. В то же время появляются закрепленные на генетическом уровне половые детерминанты, активные на самых ранних стадиях развития.

Согласно палеонтологическим и молекулярно-генетическим исследованиям ближайшими родственниками птиц являются крокодилы, которые относятся к диапсидам. Следует отметить, что помимо птиц для всех групп позвоночных, относящихся к

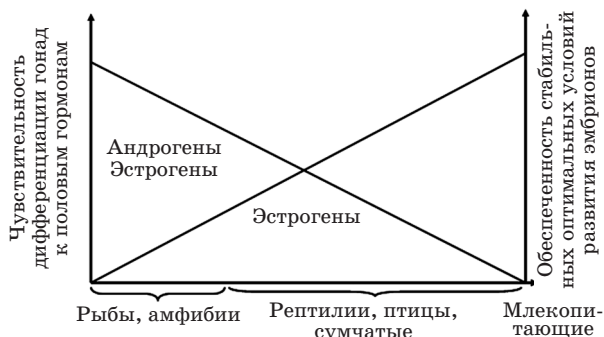


Рис. 3. Возможная связь между чувствительностью дифференциации гонад к половым гормонам и уровнем обеспеченности стабильных условий эмбриогенеза

диапсидам — крокодилам, черепахам, змеям и ящерицам — характерны как ГДП, так и СДП, с возможностью полного смещения пола в ту или иную сторону в зависимости от температуры инкубации яиц. Отличительной особенностью птиц является эволюционное приобретение гомойотермности. Эмбрион птиц представляет собой пойкилотермный организм и поддерживает постоянную температуру тела за счет внешних источников [63]. Однако новорожденный цыпленок быстро становится гомойотермным, и уровень потребления кислорода очень быстро возрастает при рождении благодаря уникальной системе дыхания, характерной для птиц. Возможно, у всех диапсидов, включая птиц, работает один и тот же механизм детерминации пола, подобный описанному выше. Известно, что австралийский бородатый дракон *Pogona vitticeps*, проявляя гетерогаметность самки (ZW) при обычных условиях, способен изменить пол ZZ-самцов в сторону формирования самок при повышенных температурах [64]. Это указывает на то, что присутствие W-хромосомы не является обязательным условием детерминации пола самки у некоторых видов ящериц. Как было отмечено выше, то же самое справедливо и в отношении птиц. Если предположить, что мужским половым детерминантом у этих ящериц является ген *DMRT1*, как и у птиц, то у некоторых видов могут встречаться формы, кодирующие термочувствительные продукты, инактивируемые при высоких температурах. Возможно, такой эффект высокой температуры у австралийской ящерицы можно сравнить с инактивацией гена *DMRT1* у птиц с использованием механизма РНК-интерференции [4]. Если это действительно так, то вполне оправдан поиск таких форм и среди птиц. И тогда замена *DMRT1* у птиц на его термочувствительную форму может обеспечить целенаправленное получение особей только женского пола.

Исходя из вышеизложенного, обратимую инверсию пола у птиц в направлении самка→самец можно индуцировать химическими агентами или изменением внешних условий содержания, влияющих на активность соответствующих ферментов или гормонов. В качестве мишеней при таких воздействиях могут выступать гипотетический детерминатор самки на W-хромосоме, фермент ароматаза, а также эстрогены или АМГ. Подтверждением этому могут быть результаты исследований, полученные Ferguson [65, 66]. При обработке яиц слишком высо-

кими или низкими температурами в ходе инкубации были получены 10% особей, у которых половой фенотип (гистологические и макроскопические данные) отличался от полового генотипа (*W*-специфический молекулярный маркер). Очевидно, температурный фактор, по крайней мере в некоторых случаях, может изменить влияние генов, детерминирующих пол у птиц. Неизвестно, встречаются ли в природных условиях особи с реверсированным полом и с какой частотой.

Нами было обнаружено, что при продолжительном хранении яиц некоторых пород кур также происходит смещение полового соотношения в сторону преимущественного формирования самцов [67]. Можно предположить, что для нормальной индукции пола самки на определенной стадии развития (у кур это соответствует третьим суткам инкубации) необходим критически минимальный уровень энзима ароматазы, что, возможно, достигается определенной температурой инкубации и стадией развития зародыша. Известно, что после продолжительного хранения эмбрионы развиваются с большим отставанием, особенно в первую, критическую, неделю. Можно предположить существование видо- и породоспецифических аллельных форм гена ароматазы или

другого детерминатора женского пола на *W*-хромосоме, продукты которых по-разному чувствительны к факторам внешней среды.

Таким образом, краткий обзор данных по феномену инверсии пола у птиц дает основания сделать следующие выводы:

1) в начале эмбрионального развития происходит индукция женского пола, которая зависит от активности ароматазы, эстрогенов или АМГ;

2) если по каким-либо причинам не обеспечивается достаточный уровень активности необходимых энзимов или гормонов, то возможна истинная реверсия пола самка-самец. Это свидетельствует о том, что вероятнее не двойная доза гена *DMRT1* определяет мужской пол у птиц, а соотношение еще не определенных факторов — продуктов генов мужских и женских хромосом;

3) начало формирования пола самца совпадает с повышением активности гена *DMRT1* в будущих семенниках. Ингибирование активности гена *DMRT1* приводит к инверсии мужского пола в женский, но, очевидно, такой фактор должен действовать постоянно в ходе развития. Временная обработка эстрогенами приводит только к обратимой инверсии пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phelps P., Bhutada A., Bryan S. et al. Automated identification of male chicks prior to hatch // World's Poult Sci J. — 2003. — V. 64. — P. 32–36.
2. Steiner G., Bartels T., Stelling A. et al. Gender determination of fertilized unincubated chicken eggs by infrared spectroscopic imaging // Anal. Bioanal. Chem. — 2011. — V. 400. — N.9. — P. 2775–2782.
3. Kaleta E. F., Redmann T. Approaches to determine the sex prior to and after incubation of chicken eggs and of day-old chicks // World's Poultry Sci. J. — 2008. — V. 64. — P. 391–399.
4. Smith C. A., Roeszler K. N., Ohnesorg T. et al. The avian Z-linked gene *DMRT1* is required for male sex determination in the chicken // Nature. — 2009. — V. 461, N 10. — P. 267–271.
5. Reed K. J., Sinclair A. H. *FET-1*: a novel W-linked, female specific gene up-regulated in the embryonic chicken ovary // Mech. Develop. — 2002. — V. 119. — P. 87–90.
6. Panagiota M., Giagkos L., Roxani A. Molecular patterns of sex determination in the animal kingdom: a comparative study of the biology of reproduction // Reproduct. Biol. Endocrinol. — 2006. — V. 4(59). — P. 1–23.
7. Mizuno S., Kunita R., Nakabayashi O. et al. Z and W chromosomes of chickens: studies on their gene functions in sex determination and sex differentiation // Cytogenet. Gen. Res. — 2002. — V. 99 (1–4). — P. 236–244.
8. Zaragoza M. V., Surti U., Redline R. W. et al. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — V. 66, N 6. — P. 1807–1820.
9. Ellegren H. Hens, cocks and avian sex determination. A quest for genes on Z or W? // EMBO Reports. — 2001. — V. 2, N 3. — P. 192–196.
10. Abdel-Hameed F., Shoffner R. N. Intersexes and sex determination in chickens // Science. — 1971. May 28;172(3986): P. 962–964.
11. Thorne M. H., Collins R. K., Sheldon B. L. Live haploid-diploid and other unusual mosaic chickens (*Gallus domesticus*) // Cytogenet. Cell Genet. — 1987. — V. 45, N 1. — P. 21–25.
12. Bloom S. E., Buss E. G. Triploid-diploid mosaic chicken embryo // Science. — 1966. — V. 153(3737). — P. 759–60
13. Thorne M., Sheldon B. Triploid intersex and chimeric chickens: useful models for studies

- of avian sex determination / Reed K. C., Graves J. A. M., ed. Sex chromosomes and sex determining genes. — Chur, Switzerland: Harwood Academic, 1993. — P. 201–208.
14. Lin M., Thorne M. H., Martin I. C. A. Development of the gonads in the triploid (ZZW and ZZZ) fowl, *Gallus domesticus*, and comparison with normal diploid males (ZZ) and females (ZW) // *Reprod. Fert. Dev.* — 1995. — V. 7. — N.5. — P. 1185–1197.
 15. Kagami H., Clark M. E., Gibbins V. A. M., Etches R. J. Sexual differentiation of chimeric chickens containing ZZ and ZW cells in the germline // *Mol. Reprod. Dev.* — 1995. — V. 42. — N 4. — P. 379–387.
 16. Nguyen D., Disteche C. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals // *Nat. Genet.* — 2006. — V. 38. — P. 47–53.
 17. Nishida-Umehara C., Fujiwara A., Ogawa A. et al. Differentiation of Z and W chromosomes revealed by replication banding and FISH mapping of sex-chromosome-linked DNA markers in the cassowary (Aves, Ratitae) // *Chrom. Res.* — 1999. — V. 7, N 8. — P. 635.
 18. Ellegren H. Evolution of the avian sex chromosomes and their role in sex determination // *Trend. Ecol. Evol.* — 2000. — V. 15, N 5. — P. 188–192.
 19. Hori T., Asakawa S., Itoh Y. et al. Wpkci, encoding an altered form of PKCI, is conserved widely on the avian W chromosome and expressed in early female embryos: implication of its role in female sex determination // *Mol. Biol. Cell.* — 2000. — N 11. — P. 3645–3660.
 20. O'Neill M., Binder M., Smith C. A. et al. ASW: a gene with conserved avian W-linkage and female specific expression in chick embryonic gonad // *Dev. Gen. Evol.* — 2000. — V. 210. — P. 243–249.
 21. Smith C. A., Sinclair A. H. Sex determination: insights from the chicken // *Bioessays.* — 2004. — V. 26, N 2. — P. 120–132.
 22. McQueen H., McBride D., Miele G. et al. Dosage compensation in birds // *Curr. Biol.* — 2001. — V. 11. — P. 253–257.
 23. Kuroda Y., Arai N., Arita M. et al. Absence of Z-chromosome inactivation for five genes in male chickens // *Chrom. Res.* — 2001. — V. 9. — N 6. — P. 457–468.
 24. Smith C. A., McClive P. J., Western P. S. et al. Conservation of a sex-determining gene // *Nature.* — 1999. — V. 402 (6762). — P. 601–602.
 25. Raymond C. S., Kettlewell J. R., Hirsch B. et al. Expression of Dmrt1 in the genital ridge of mouse and chicken embryos suggests a role in vertebrate sexual development // *Dev. Biol.* — 1999. — V. 215. — N.2. — P. 208–220.
 26. Smith C. A., Katz M., Sinclair A. H. DMRT1 is up-regulated in the gonads during female-to-male sex reversal in ZW chicken embryos // *Biol. Reprod.* — 2003. — V. 68. — N.2. — P. 560–570.
 27. Raymond C. S., Shamu C. E., Shen M. M. et al. Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes // *Nature.* — 1998. — V. 391. — P. 691–695.
 28. Shetty S., Kirby P., Zarkower D., Graves J. A. DMRT1 in a ratite bird: evidence for a role in sex determination and discovery of a putative regulatory element // *Cytogenet. Gen. Res.* — 2002. — V. 99 (1–4). — P. 245–251.
 29. Shoemaker C., Ramsey M., Queen J., Crews D. Expression of *Sox9*, *Mis*, and *Dmrt1* in the gonad of a species with temperature-dependent sex determination // *Dev. Dyn.* — 2007. — V. 236. — N.4. — P. 1055–1063.
 30. Kettlewell J. R., Raymond C. S., Zarkower D. Temperature-dependent expression of turtle *Dmrt1* prior to sexual differentiation // *Genesis.* — 2000. — V. 26. — N. 3. — P. 174–178.
 31. Matsuda M., Nagahama Y., Shinomiya A. et al. DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish // *Nature.* — 2002. — V. 417. — P. 559–563.
 32. Teranishi M., Shimada Y., Hori T. et al. Transcripts of the MHM region on the chicken Z chromosome accumulate as non-coding RNA in the nucleus of female cells adjacent to the DMRT1 locus // *Chrom. Res.* — 2001. — V. 9. — N 2. — P. 147–165.
 33. Kozielska M., Weissing F. J., Beukeboom L. W., Pen I. Segregation distortion and the evolution of sex-determining mechanisms // *Heredity.* — 2010. — V. 104. — P. 100–112.
 34. Jaenike J. Sex chromosome meiotic drive // *Annu. Rev. Ecol. Syst.* — 2001. — V. 32. — P. 25–49.
 35. Bull J. J., Charnov E. L. Changes in the heterogametic mechanism of sex determination // *Heredity.* — 1977. — V. 39. — P. 1–14.
 36. Taylor D. R., Ingvarsson P. K. Common features of segregation distortion in plants and animals // *Genetica.* — 2003. — V. 117. — P. 27–35.
 37. Fuge H. Unorthodox male meiosis in *Trichosia pubescens* (Sciaridae)—chromosome elimination involves polar organelle degeneration and monocentric spindles in 1st and 2nd division // *J. Cell Sci.* — 1994. — V. 107. — P. 299–312.
 38. Underwood D. L. A., Shapiro A. M. A male-biased primary sex ratio and larval mortality in *Eucheira socialis* (Lepidoptera: Pieridae) // *Evol. Ecol. Res.* — 1999. — N 1. — P. 703–717.

39. *Fredga K., Gropp A., Winking H., Frank F.* Fertile XX- and XY-type females in wood lemming *Myopus schisticolor* // *Nature*. — 1976. — N 261. — P. 225–227.
40. *Rutkowska J., Badyaev A. V.* Meiotic drive and sex determination: molecular and cytological mechanisms of sex ratio adjustment in birds // *Phil. Trans. R. Soc. B*. — 2008. — V. 363(1497). — P. 1675–1686.
41. *Young R. L., Badyaev A. V.* Evolution of sex-biased maternal effects in birds: I. Sex-specific resource allocation among simultaneously growing oocytes // *J. Evol. Biol.* — 2004. — V. 17. — N.6. — P. 1355–1366.
42. *Francis R. C., Barlow G. W.* Social control of primary sex differentiation in the Midas cichlid // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1993. — V. 90(22). — P. 10673–10675.
43. *Holmgren K., Mosegaard H.* Implications of individual growth status on the future sex of the European eel // *J. Fish Biol.* — 1996. — V. 49. — P. 910–925.
44. *Fisher R. A.* The genetical theory of natural selection. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1930. — 47 p.
45. *Pieau C., Dorizzi M.* Oestrogens and temperature-dependent sex determination in reptiles: all is in the gonads // *J. Endocrinol.* — 2004. — V. 181. — N.3. — P. 367–377.
46. *McCarrey J. R., Abbott U. K.* Chicken gonad differentiation following excision of primordial germ cells // *Dev. Biol.* — 1978. — V. 66. — P. 256–265.
47. *McCarrey J. R., Abbott U. K.* Functional differentiation of chick gonads following depletion of primordial germ cells // *J. Embryol. Exp. Morph.* — 1982. — V. 68. — P. 161–174.
48. *McLaren A.* Development of the mammalian gonad: the fate of the supporting cell lineage // *BioEssays*. — 1991. — V. 13. — N 4. — P. 151–156.
49. *Yao H. H., Tilman C., Zhao G. Q., Capel B.* The battle of the sexes: opposing pathways in sex determination // *Novartis Found Symposium*. — 2002. — V. 244. — P. 187–198.
50. *Elbrecht A., Smith R. G.* Aromatase enzyme activity and sex determination in chickens // *Science*. — 1992. — V. 255(5043) — P. 467–470.
51. *Vaillant S., Dorizzi M., Pieau C., Richard-Mercier N.* Sex reversal and aromatase in chicken // *J. Exp. Zool.* — 2001. — V. 290. — N 7. — P. 727–740.
52. *Nishikimi H., Kansaku N., Saito N. et al.* Sex differentiation and mRNA expression of p450c17, p450arom and AMH in gonads of the chicken // *Mol. Reprod. Dev.* — 2000. — V. 55, N 1. — P. 20–30.
53. *Maraud R., Vergnaud O., Rashedi M.* New insights on the mechanism of testis differentiation from the morphogenesis of experimentally induced testes in genetically female chicken embryos // *Am. J. Anat.* — 1990. — V. 188. — N.4. — P. 429–437.
54. *Behringer R. R., Finegold M. J., Cate R. L.* Mullerian inhibiting substance function during mammalian sexual development // *Cell*. — 1994. — V. 79. — N 3. — P. 415–425.
55. *Smith C. A., Smith M. J., Sinclair A. H.* Gene expression during gonadogenesis in the chicken embryo // *Gene*. — 1999. — V. 234. — N 2. — P. 395–402.
56. *Nakamura M., Kobayashi T., Chang X.-T., Nagahama Y.* Gonadal sex differentiation in teleost fish // *J. Exp. Zool.* — 1998. — V. 281. — P. 362–372.
57. *Hayes T.* Sex determination and primary sex differentiation in amphibians: genetic and developmental mechanisms // *Ibid.* — 1998. — V. 281. — N 5. — P. 373–399.
58. *Pieau C.* Temperature variation and sex determination in reptiles // *Bioessays*. — 1996. — V. 18. — P. 19–26.
59. *Scheib D.* Effects and role of estrogens in avian gonadal differentiation // *Differentiation*. — 1983. — V. 23. Suppl. — P. 87–92.
60. *Coveney D., Shaw G., Renfree M. B.* Estrogen-induced gonadal sex reversal in the tammar wallaby // *Biol. Reprod.* — 2001. — V. 65. — N 2. — P. 613–621.
61. *Jost A.* Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* — 1970. — V. 259. — P. 119–130.
62. *Hu M. C., Hsu N. C., El Hadj N. B. et al.* Steroid deficiency syndromes in mice with targeted disruption of CYP11A1 // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — V. 16. — N 8. — P. 1943–1950.
63. *Tazawa H., Rahn H.* Temperature and metabolism of chick embryos and hatchlings after prolonged cooling // *J. Experimental Zoology. Suppl.* — 1987. — N 1. — P. 105–109.
64. *Quinn A. E., Georges A., Sarre S. D. et al.* Temperature sex reversal implies sex gene dosage in a reptile // *Science*. — 2007. — V. 316(5823). — P. 411.
65. *Ferguson M. W. J.* Temperature dependent sex determination and growth in reptiles and manipulation of poultry sex by incubation temperature // In *Proceedings of the 9th European Poultry Conference in Glasgow*. — 1994a. — P. 380–382.
66. *Ferguson M. W. J.* Method of hatching avian eggs // *Patent WO 94/13132*. — 1994b.
67. *Тазиоров М. Т.* Смещение полового соотношения у кур после продолжительного хранения яиц // *Біотехнологія*. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 84–90.

**МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ
ТА ДЕТЕРМІНАЦІЇ СТАТІ
У ПТАХІВ**

М. Т. Тагіров

Інститут птахівництва НААН України,
с. Борки, Харківська обл.

E-mail: tagirov-m@yandex.ru

Розглянуто сучасні уявлення щодо генетичних основ детермінації статі у птахів. Підпорядковуючись генотипному механізму визначення статі, птахи реалізують складну систему взаємодії статевих хромосом. *Z*-хромосома містить дозозалежну детермінанту чоловічої статі — ген *DMTR1*, що забезпечує розвиток сім'яників за наявності двох копій у комбінації *ZZ*. Ще не ідентифіковані фактори на *W*-хромосомі, з одного боку, пригнічують активність гена *DMTR1*, а з другого — активують ензим ароматазу, яка в комбінації *ZW* сприяє розвитку жіночої статі. Висловлено припущення, згідно з яким залежно від появи у ряду різних класів тварин пристосувань, що забезпечують стабільність ембріонального розвитку, знижується залежність статевої детермінації від зовнішніх чинників і внутрішніх сигналів на пізніх стадіях ембріогенезу. Водночас з'являються закріплені на генетичному рівні статеві детермінанти, які є активними на початкових стадіях розвитку.

Ключові слова: птиця, детермінація статі, статеві хромосоми, інверсія статі, мейотичний драйв, гонади.

**SEX DETERMINATION
AND CONTROL MECHANISMS
IN BIRDS**

М. Т. Tagirov

Poultry Research Institute of National Academy
of Agrarian Sciences of Ukraine, Borki
of Kharkiv Region

E-mail: tagirov-m@yandex.ru

The modern conception of genetic bases of bird's sex determination is considered. Following the genotypic mechanism of sex determination, birds implement a complex system of sex chromosome relationships. *Z* chromosome contains a dose-dependent male sex determinant — gene *DMTR1* ensuring the testicles development upon two copy availability in the *ZZ* combination. Some factors on the *W* chromosome are not yet identified. On the one hand, they suppress the activity of the *DMTR1* gene and on the other hand they activate aromatase enzyme, which in *ZW* combination promotes the female sex development. It was suggested that while a number of different classes of animal adaptations are appeared ensuring stable embryo development, the dependence of sex determination upon environment and inner signals at the later stages of embryogenesis is reduced. At the same time, sex determinants fixed on genetic level are appeared that are active at the very early stages of development.

Key words: bird, sex determination, sex chromosomes, sex inversion, meiotic drive, gonads.