

性别决定与性腺发育

性别决定

1、概念

是指性别分化方向的确立，即决定个体是向雄性还是雌性发育。

通常性染色体是性别决定的物质基础。

2、性别决定类型

性染色体决定类型

1) XY型和X0型

XY型

XX雌性、XY雄性

哺乳类、大多雌雄异株植物、果蝇、部分鱼类和两栖类。

X0型

XX雌性、X0雄性(一条X)

虱子、蝗虫、蟑螂等。

2) ZW型和ZO型

ZW型

ZW雌性、ZZ雄性

鸟类、两栖类、爬行类、部分鱼类、家蚕。

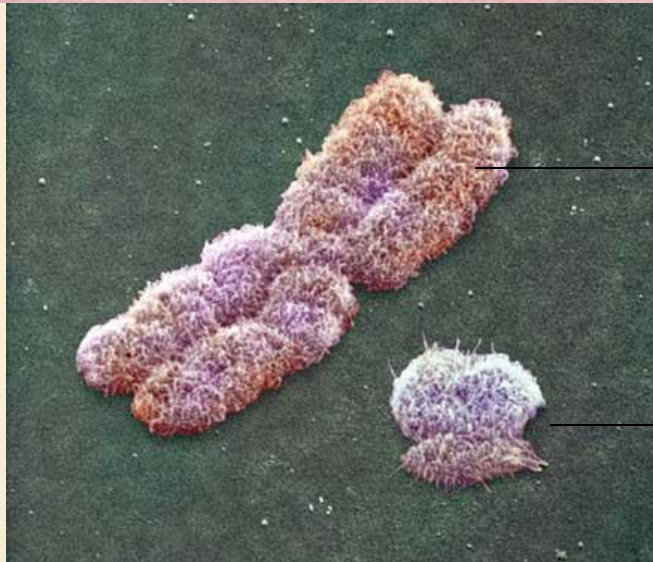
ZO型

ZO雌性、ZZ雄性

某些鸡、鳞翅目昆虫等。

3、哺乳动物的性别决定

哺乳动物初级性别决定是严格由染色体决定的。



X染色体

Y染色体

哺乳动物性染色体

$XX \rightarrow \text{ovary}$

$XY \rightarrow \text{testis}$

$XO \rightarrow \text{fibrous gland}$

$XXY \rightarrow \text{testis}$

$XXXXXXXXXY \rightarrow \text{testis}$

**Y染色体是哺乳动物雄性
决定的关键因素**

**Y染色体的短臂上携带一基因编码精巢决定因子
(**testis-determining factor, TDF**)。**

①雄性分子决定机制

性染色体决定基因

TDF蛋白

Y染色体短臂：睾丸决定因子（TDF）的基因。

短臂（+），长臂（-）= ♂

短臂（-），长臂（+）= ♀

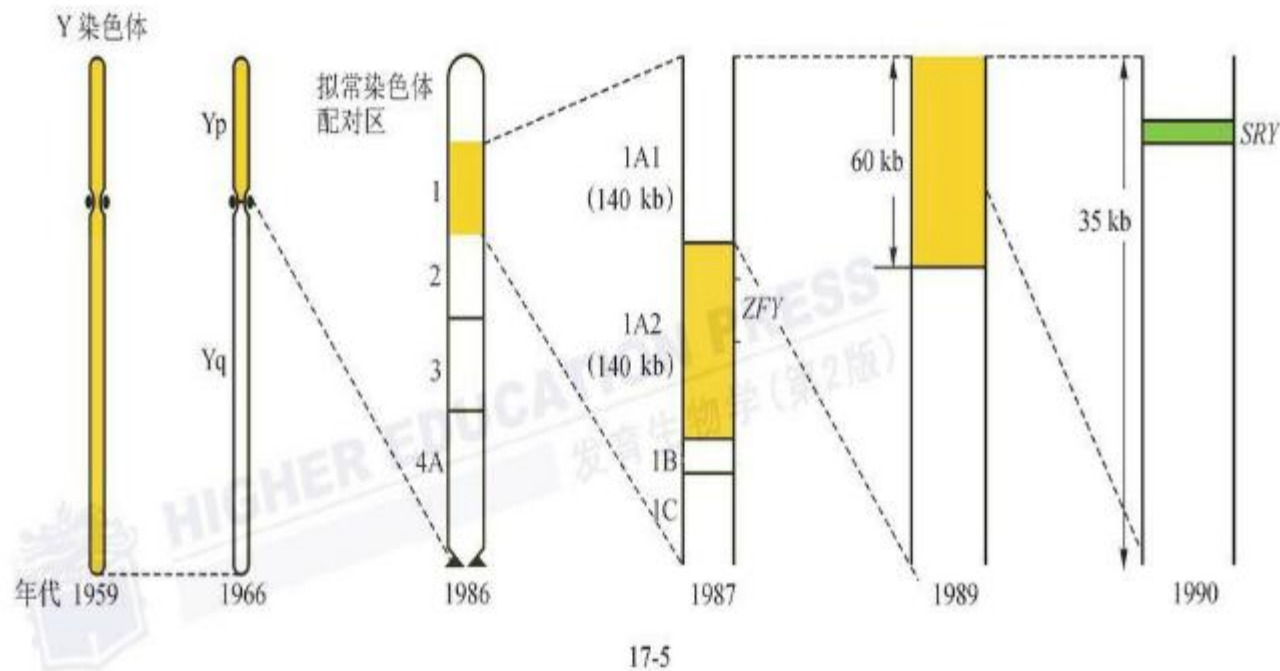
1985年，TDF基因在Y染色体1区（Y1）

人群中存在XX = ♂（1 / 20,000 ♂）

其中一个X具有转位的Y1中的DNA

XY = ♀

Y染色体丢失了Y1



Y有TDF → TDF位于Y短臂 → TDF位于Y1

SRY基因编码TDF蛋白

Sry基因

- ✚ *Sry*基因位于Y染色体的35000碱基对的区域;
- ✚ *Sry*基因编码一个含有223个氨基酸的肽;
- ✚ SRY为转录因子: 含有HMG-box的DNA结合域;
- ✚ AMF和P450芳构化酶的启动子有SRY结合位点——至少有两个涉及第二性征决定的基因。

常染色体决定基因

Sox9: 为含HMG (high mobility group) DNA结合区的转录因子。含一个额外的SOX9的XX human 将发育为male; 而75%的、只含一个有功能的SOX9的XY humans发育为female或两性人。

小鼠的Sox9只在雄性生殖嵴中表达, 表达时间比Sry约晚。Sox9蛋白可与Amh (抗缪勒氏管激素基因) 的启动子结合, 促进Amh的表达。

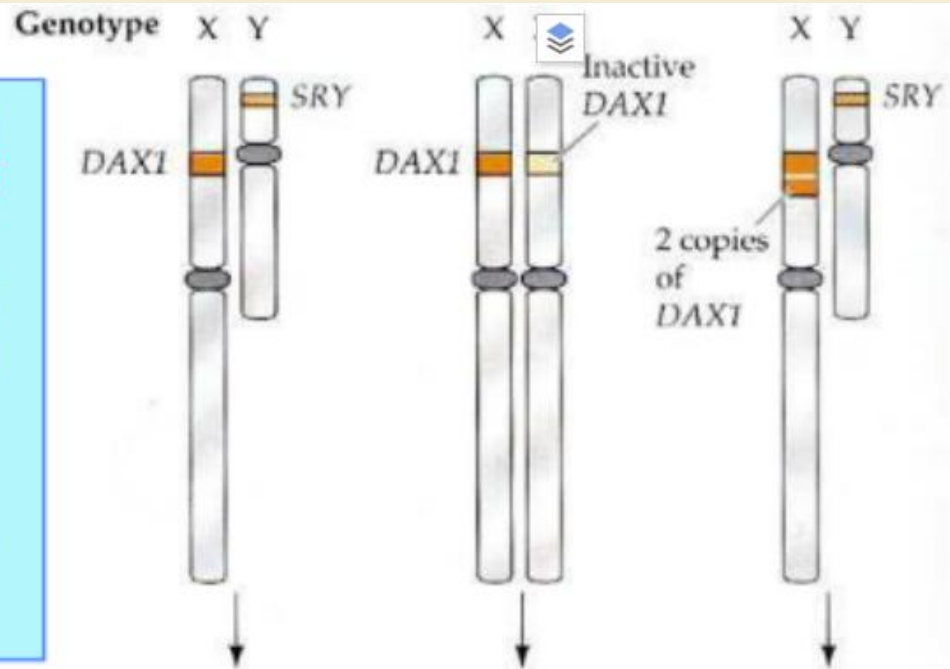
SF1(steroidogenic factor 1): 为含HMG DNA结合区的转录因子。Sf1在雌雄小鼠的未分化的性腺中都表达, 但分化开始后就局限在XY小鼠的正在发育的精巢中。SF1在精巢支持细胞中通过协助Sox9而增强AMH基因的表达 而在精巢的间质细胞中, 它可激活睾酮合成酶基因。

②雌性分子决定机制

性染色体决定基因——DAX1

DAX1: 它编码细胞核激素受体，是X染色体上的潜在的卵巢决定基因。1980年首次发现于XY姊妹中，1994年克隆出基因，其性别逆转是由于2个拷贝的DAX1可以抑制SRY的作用。

小鼠Dax1在生殖嵴细胞中表达，它可能是拮抗Sry的活性而下调sf1的表达。

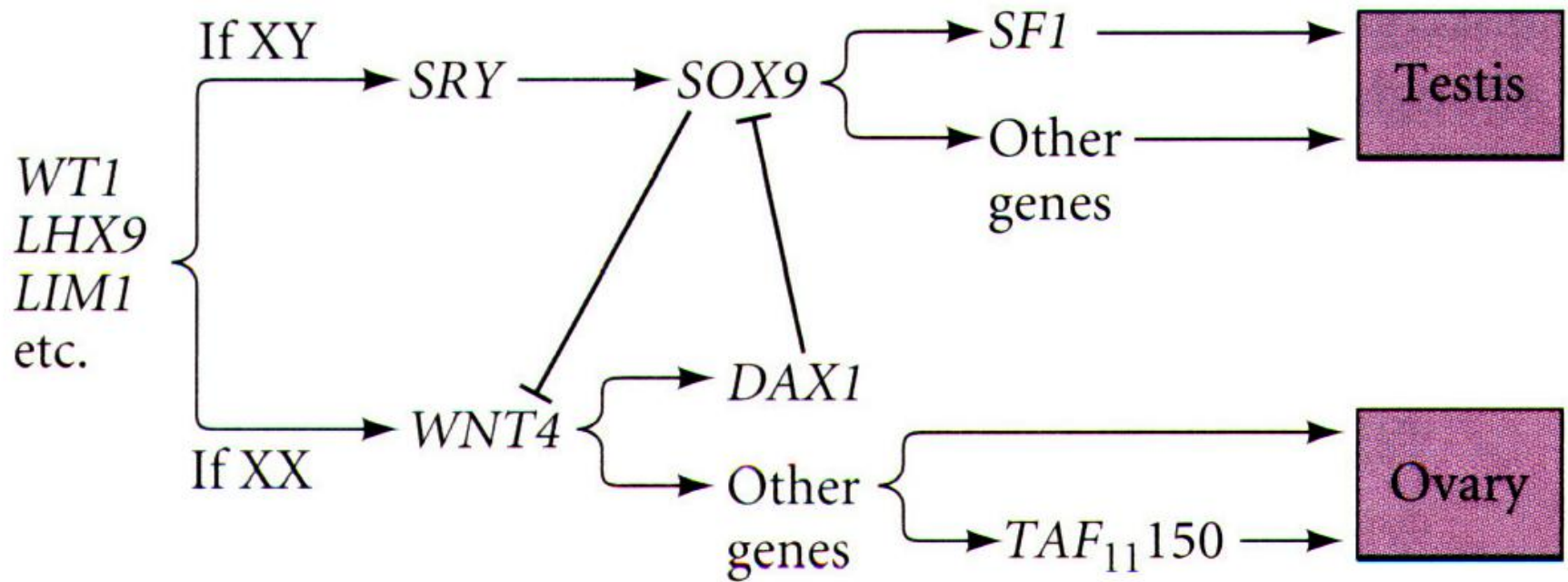


雄性: 在单拷贝的情况下，Y染色体上的SRY基因产物在竞争中强于X染色体上的DAX1的基因产物，决定了睾丸发育。

雌性: 只有一条X染色体上的DAX1活化(另一拷贝位于不活跃的X染色体上)，其基因产物决定了卵巢发育。

常染色体上基因——WNT4

WNT4: 是常染色体上潜在的卵巢决定基因。小鼠 *Wnt 4* 在分化前的 **XX** 和 **XY** 生殖嵴中都表达，其后只在 **XX** 生殖腺中表达。





<i>Gene</i>	<i>Number of copies</i>	<i>Phenotype</i>
SRY	0	Female
	1	Male
Dax-1	1	Normal
	2	Female XY
Sox9	1	Female XY
	2	Normal
	3	Male XX
SF-1	1	Female XY
	2	Normal
WT1	1	Female XY
	2	Normal
Dmrt1	1	Female XY
	2	Normal

4、哺乳动物的性别决定过程

哺乳动物性别决定分为初级决定和次级决定。

初级性别决定：性腺发育方向的决定，即生殖腺发育为睾丸或卵巢的决定。

次级性别决定：性腺以外的性器官、附性征及其体态特征的决定。

4.1初级性别决定

指生殖腺发育为精巢或卵巢的选择。胚胎生殖腺(**gonad**)的发育命运决定于其染色体组成，**Y**染色体的存在使生殖腺的体细胞发育为**testis**而非**ovary**。

e.g., 基因型为**XXY**的**Kline felter**综合症（先天性睾丸发育不全综合征）患者的表型为**male**，但不具生殖力；基因型为**XO**的**Turner**综合症患者为不能产卵的**female**（纤维性生殖腺）。

4.2 次级性别决定

- 指睾丸或卵巢形成后，由它们分泌的激素来影响性器官的发育。
- 在出现睾丸的胚胎中，中肾旁管(Mullerian duct)退化，而中肾管(Wolffian duct)分化为输精管、附睾、精囊。
- 在出现卵巢的胚胎中，中肾管退化，中肾旁管分化为输卵管、子宫等。

卵巢可分泌卵泡素、孕酮、松弛素和雌性激素。

睾酮(testosterone)：由精巢间质细胞合成，其作用是诱导中肾管分化为输精管、精囊、附睾。

二氢睾酮(dihydrotestosterone)：由睾酮转变而成，其作用是控制雄性外生殖器官的形成。缺少**5-酮类固醇还原酶 2**的**XY**个体的外形像**female**。

雌激素(estrogen)：

在**female**胚胎中，雌激素由卵巢合成，它诱导**Müllerian duct**分化为雌性器官。

在**male**胚胎中，雌激素由肾上腺合成，它使中肾旁管细胞吸收睾丸中的水分，有助于增加精子的寿命和数量。

5.鱼类性别决定

- 内因对性别决定的影响（GSD）：染色体及其基因
- 外因对性别决定的影响（ESD）：外源性激素、外界环境因素

□ 5.1 染色体决定类型

(1) XX/XY 型

异型雄鱼 (XY) 和同型雌鱼 (XX)，如大部分鲑科鱼类。

(2) ZW/ZZ 型

异型雌鱼 (ZW) 和同型雄鱼 (ZZ)，如花鲈。

(3) 常染色体型

此种鱼类没有性染色体，其性别是由常染色体上多个基因共同决定的，如斑马鱼。

(4) XX/XO 和 ZO/ZZ 型。在 XO/XX 型中,XX 型为雌性,而 XO 型为雄性,灯笼鱼科中的几种鱼类属于此类型；在 ZO/ZZ 型中,ZZ 型为雄性,ZO 型为雌性，如短颌鲚。

(5) XX/XY 或 ZW/ZZ 复性染色体型。花鳅、红鲑鱼和一些青鳉鱼属。

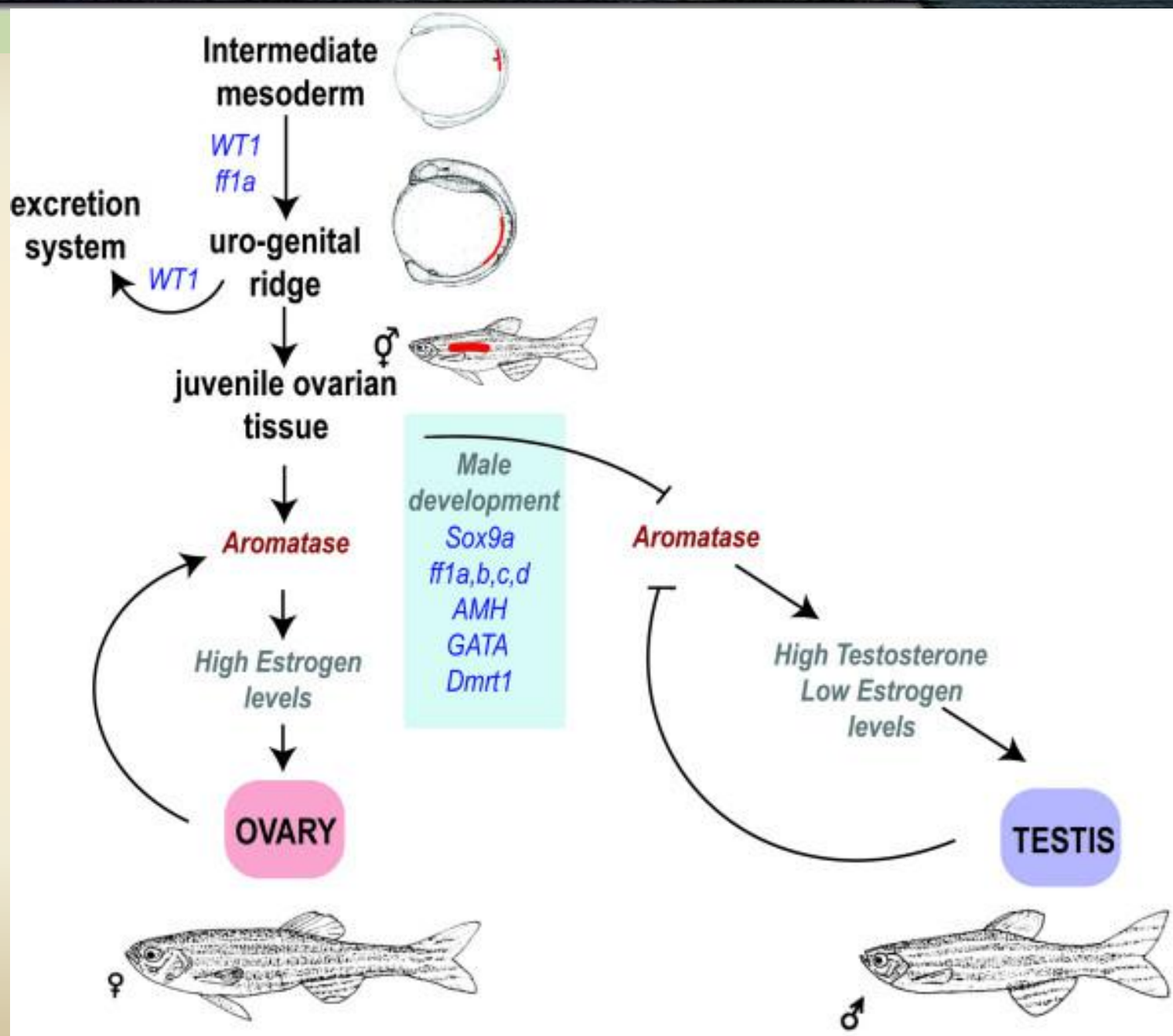
- 鱼类性别往往不是这么简单，由于常染色体也有可能参与性别决定，以及可能存在的性别决定的多因子剂量效应，又是若干小的因子就会掩盖主要的性别决定因子的作用，表现为雌核发育或雄核发育的性别并不是完全与与其相符合。
- 鱼类性别决定机制是个有待深入研究的重大课题！



目	种 名	类型
鲤形目	鲫 <i>Carassius auratus auratus</i>	XX/XY
	银鲫 <i>C. a. gibelio</i>	XX/XY
	大鳞副泥鳅 <i>Paramisgurnus dabryanus</i>	ZZ/ZW
鲶形目	胡子鲶 <i>Clarias fuscus</i>	XX/XY
	革胡子鲶 <i>C. leather</i>	XX/XY
	斑点胡子鲶 <i>C. macrocephalus</i>	XX/XY
	蟾胡子鲶 <i>C. batrachus</i>	XX/XY
	白缘鲶 <i>Leiobagrus marginatus</i>	XX/XY
	黑尾鲶 <i>L. nigricauda</i>	XX/XY
	拟缘鲶 <i>L. marginatoides</i>	XX/XY
鲈形目	刺鲈 <i>Mastacembelus sinensis</i>	XX/XY
鲱形目	短颌鲚 <i>Coilia brachygnathus</i>	ZO/ZL
鳗鲡目	星康吉鳗 <i>Conger myriaster</i>	ZW/ZL
鲉形目	斑头鱼 (<i>Agrammus agrammus</i>)	XX/XY

□ 5.2相关基因

- (1) **sox**基因。**sox9**基因与精巢的形成和分化有一定的联系。**sox3**基因潜在调控石斑鱼卵子的发生和配子的分化。
- (2) **DMRT**基因，脊椎动物中最原始的性别决定基因，位于常染色体，雌雄表达量不同，其功能可能与精巢足细胞发育有关。**Dmrt1**具有一个锌指样的**DNA**结合结构域,称为**DM**结构域。**DM**结构域以调控目的基因转录的方式来调节发育过程。
- (3) **DAX-I**是一个较强的转录抑制子， 可能通过抑制**SF-1** 和**WT-1**的相互作用来影响性别。
- (4) 芳香化酶基因 (**P450**)，芳香化酶可以使睾酮（雄激素）转变成雌二醇（雌激素），内源性地导致雄性向雌性逆转。用芳香化酶抑制剂**Fadrozole**或**17 α -甲基睾丸酮**可抑制芳香化酶的表达,这样在全雌后代中获得雄性个体。
- (5) **AMH**基因。缪勒氏体抑制基因。
- (6) **DMY**基因。青鳉Y染色体上与精巢发育相关。
- (7) **FOXL2**、**BKM**序列、**H-Y**抗原、**SRY**、锌指蛋白基因**ZFY**。



外因对性别决定的影响（ESD）：外界环境因素

□ 斑马鱼，高温形成较多雄性，低温形成较多雌性。
一般认为温度影响激素的产生，激素影响性别分化。
基因型雌性斑马鱼——→高温诱导——→性腺中芳香
化酶活性降低——→ 卵母细胞凋亡 ——→ 表型雄性

性别的最终决定是遗传因子和环境等因素共同作用的结果。

6.果蝇的性别决定

果蝇的性别决定于X染色体的数量:

X染色体上的性别决定因子作为分子成分(**numerator elements**), 而常染色体上的性别决定因子作为分母成分(**denominator elements**)。即X: A ≤ 0.5 时, 个体将发育为雄性。

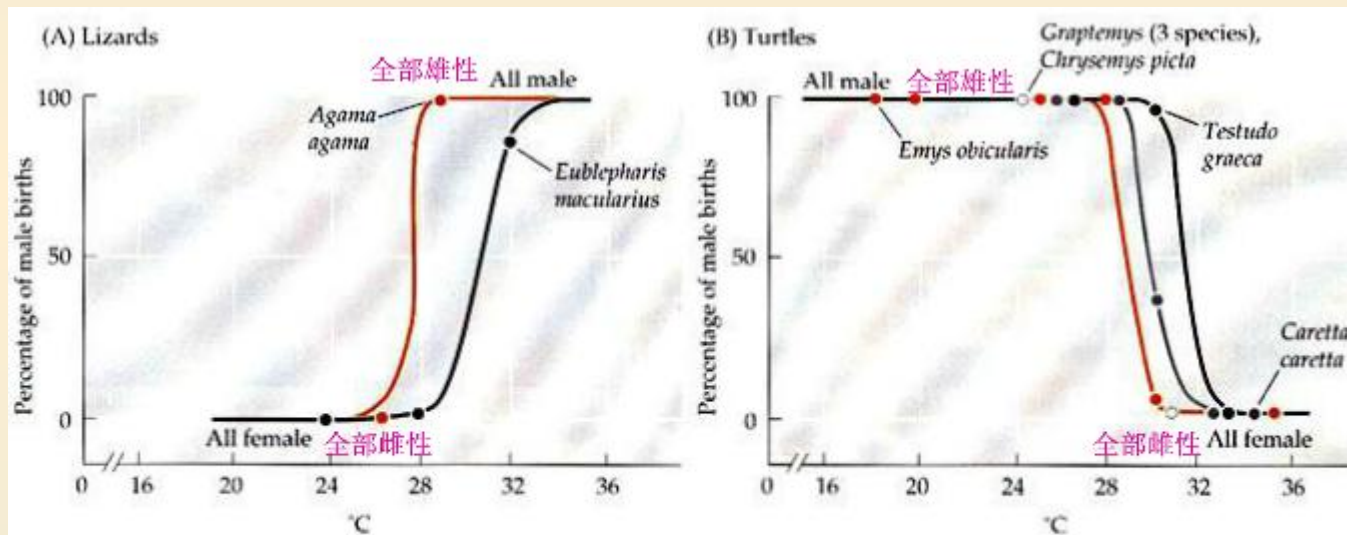
XX雌性; XY雄性

Table 20.1 Ratios of X chromosomes to autosomes in different sexual phenotypes in *Drosophila melanogaster*

X chromosomes	Autosome sets (A)	X:A ratio	Sex
3	2	1.50	Metafemale
4	3	1.33	Metafemale
4	4	1.00	Normal female
3	3	1.00	Normal female
2	2	1.00	Normal female
2	3	0.66	Intersex
1	2	0.50	Normal male
1	3	0.33	Metamale

7.其它性别决定方式——环境决定

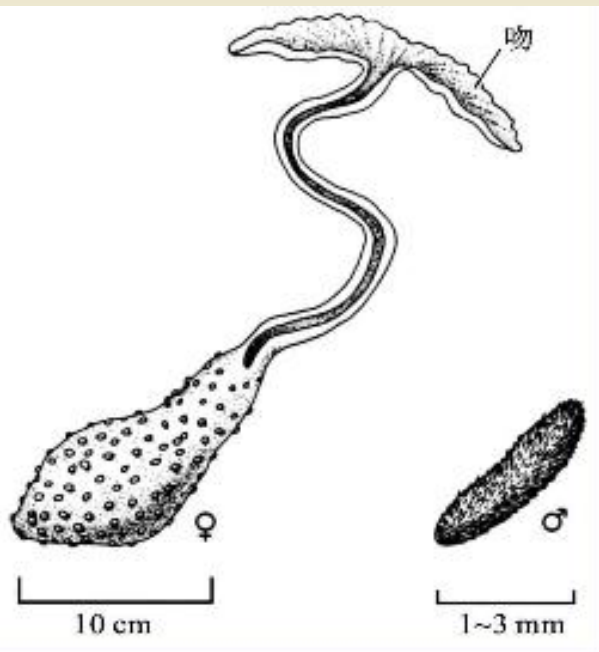
(1)爬行动物性别受温度影响



A. 两种蜥蜴，高温导致雄性比率骤增

B. 七种乌龟，高温导致雌性比率骤增

(2) 螻的性别决定取决于幼虫栖息地



管状鼻的作用

- ◆ 它将食物从石上刮下并送入雌螻的消化管中；
- ◆ 当幼虫固着于石表面将变为雌性，但相同的幼虫固着于雌性的管状鼻上，它将变为雄性。

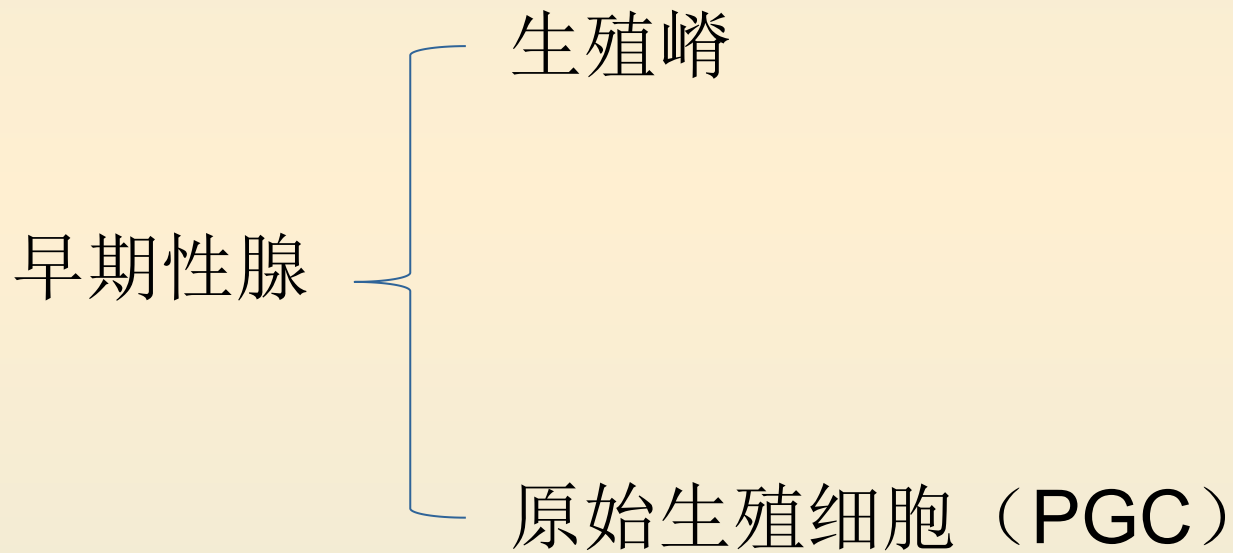
雌性个体大约**10**厘米长，吻伸展后能超过一米，共生在雌性体内的雄性个体仅有**1-3**毫米



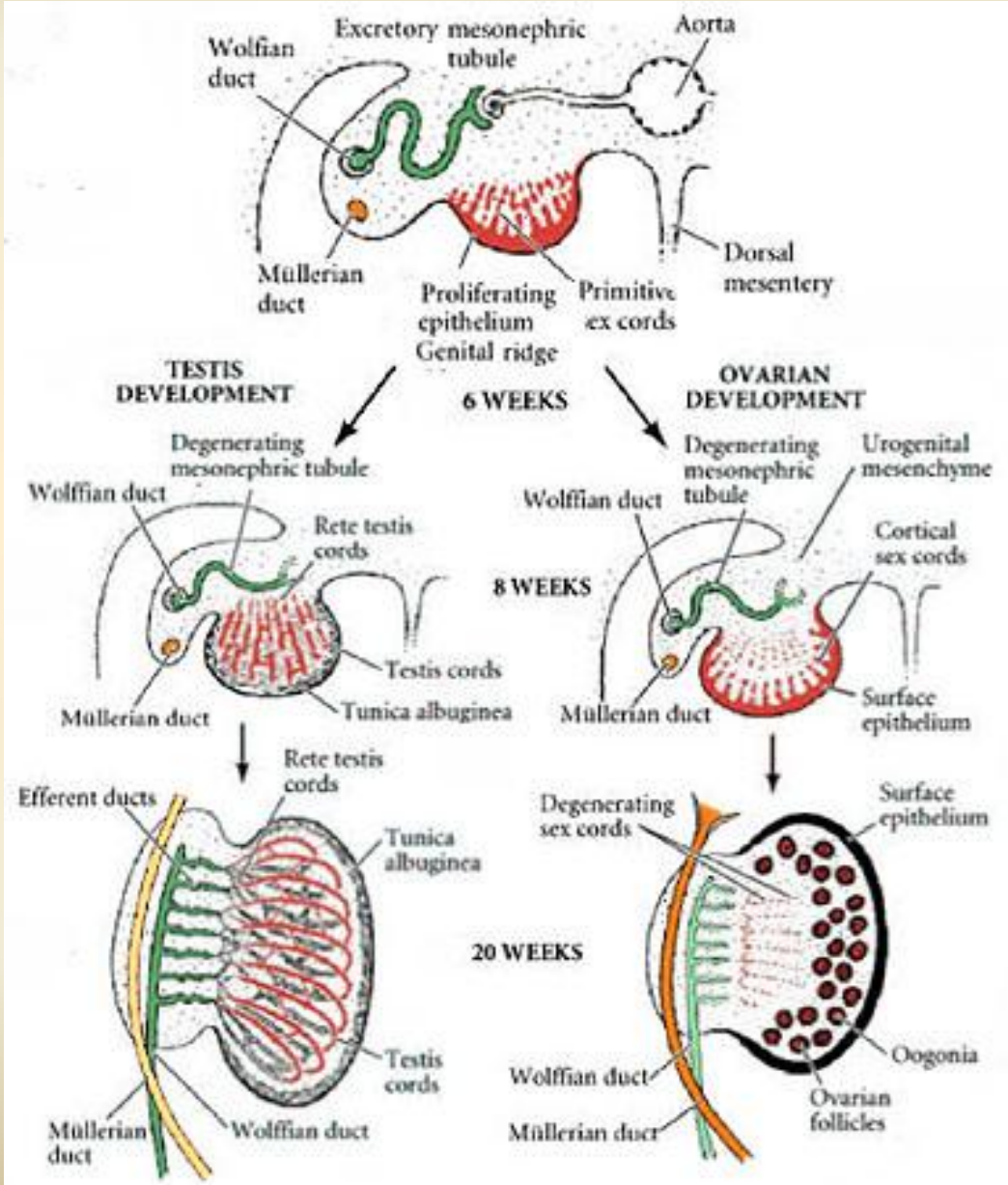
性腺发育

- 性腺发育过程中
- 一、细胞、组织变化
- 二、分子调控
- 三、激素调节

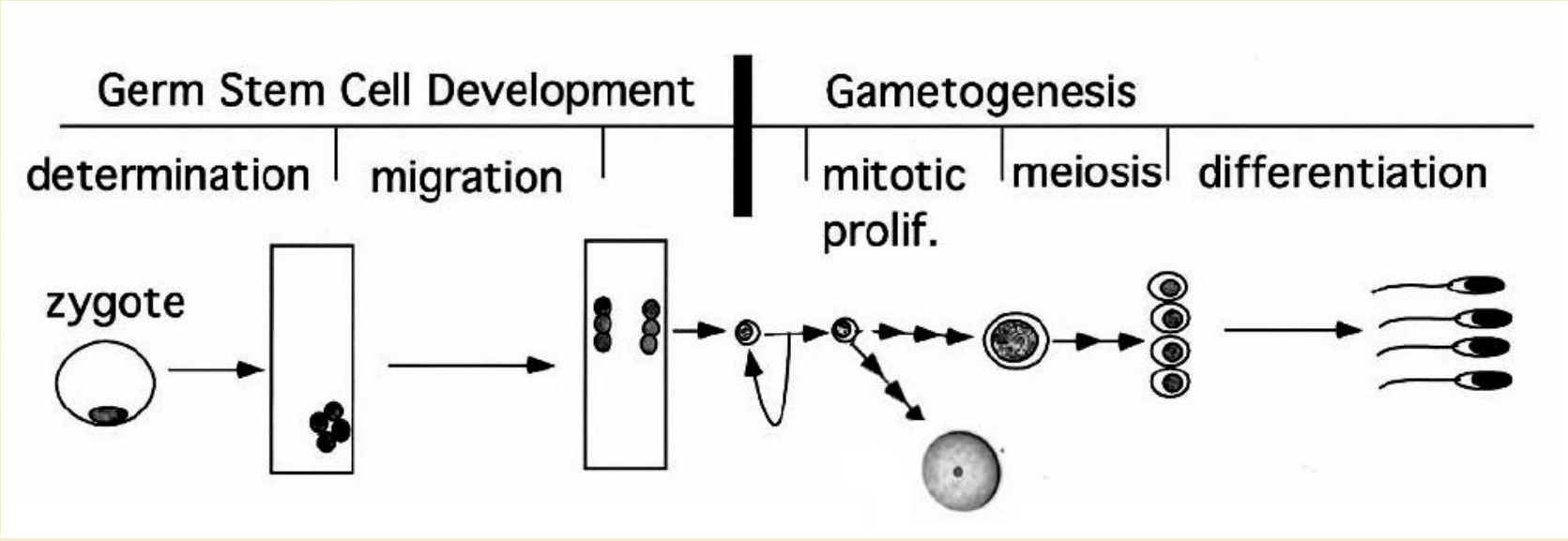
一、细胞、组织变化



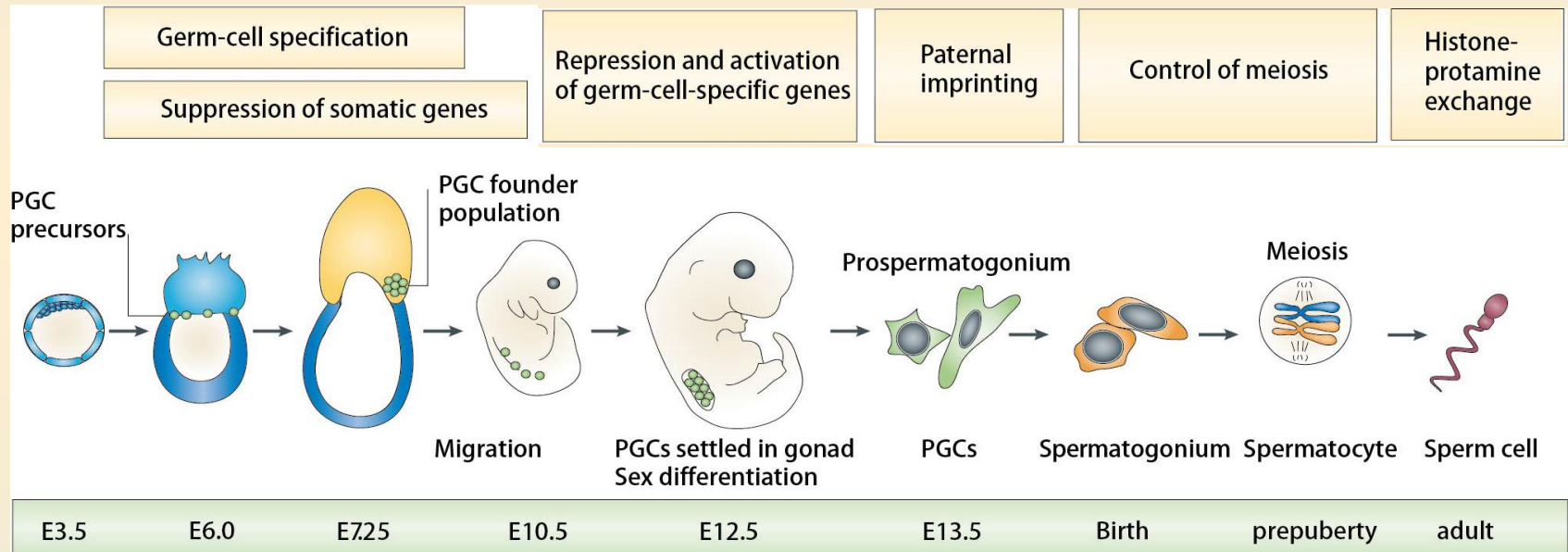
生殖嵴的发育



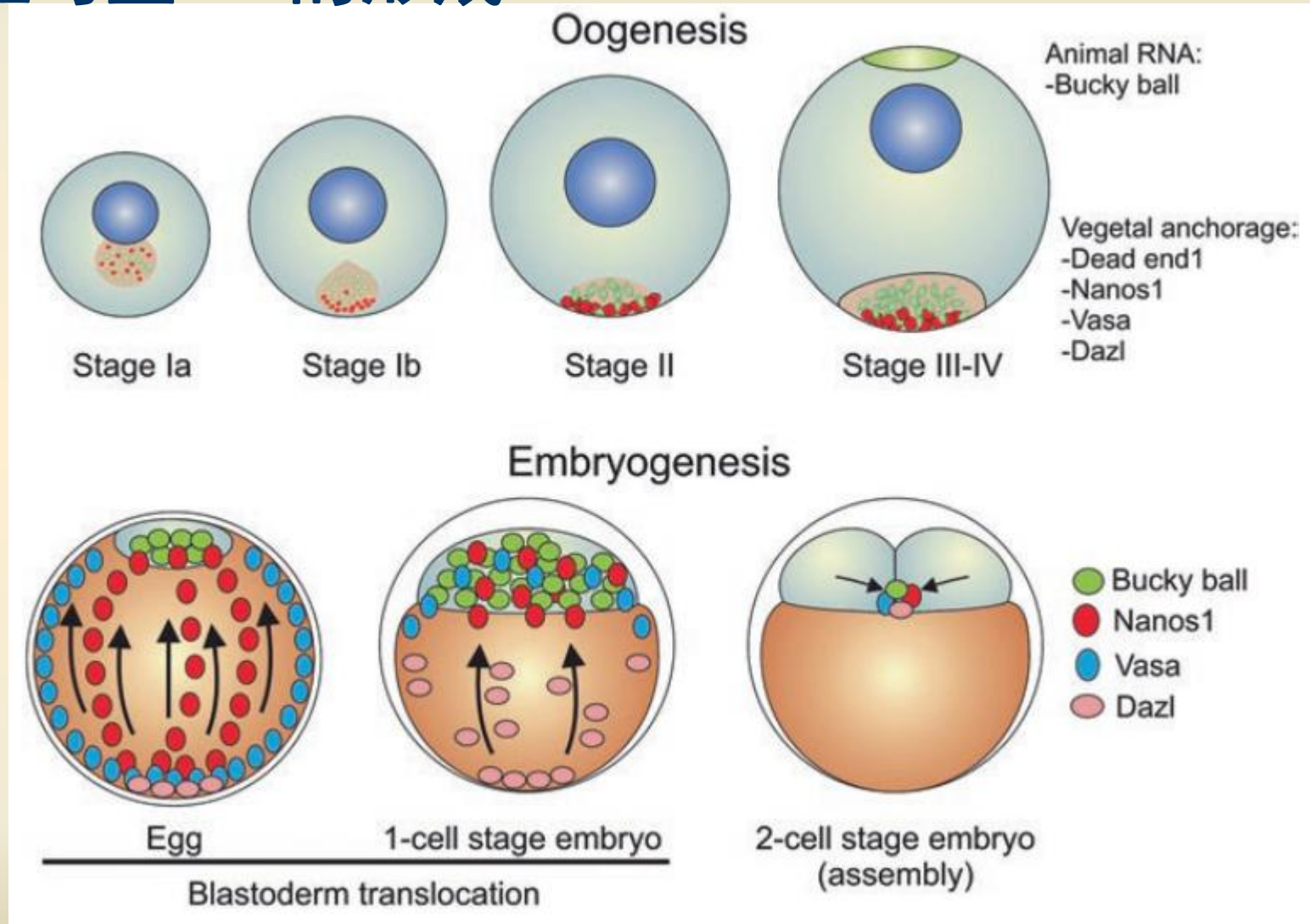
生殖细胞的发育



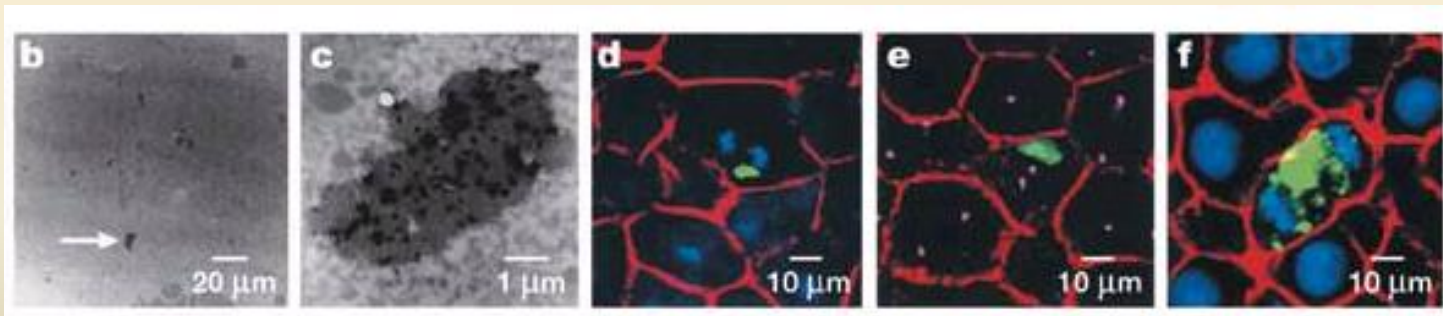
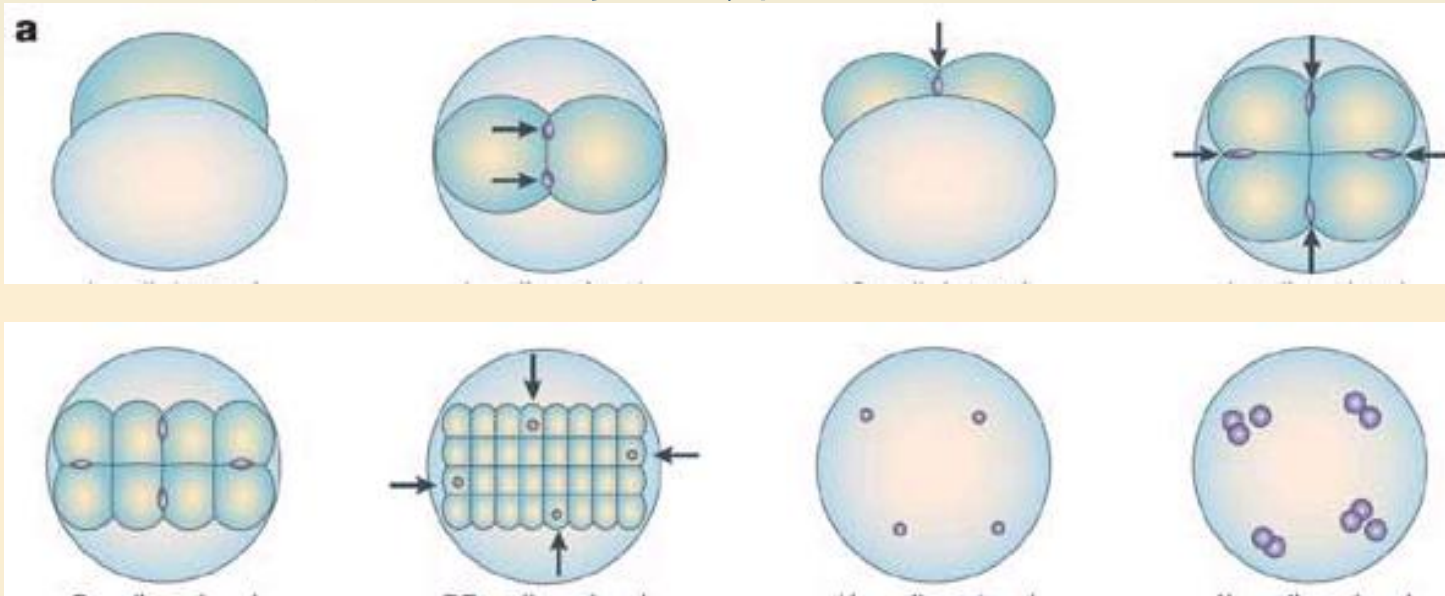
小鼠体内精子发生过程



斑马鱼PGC的形成

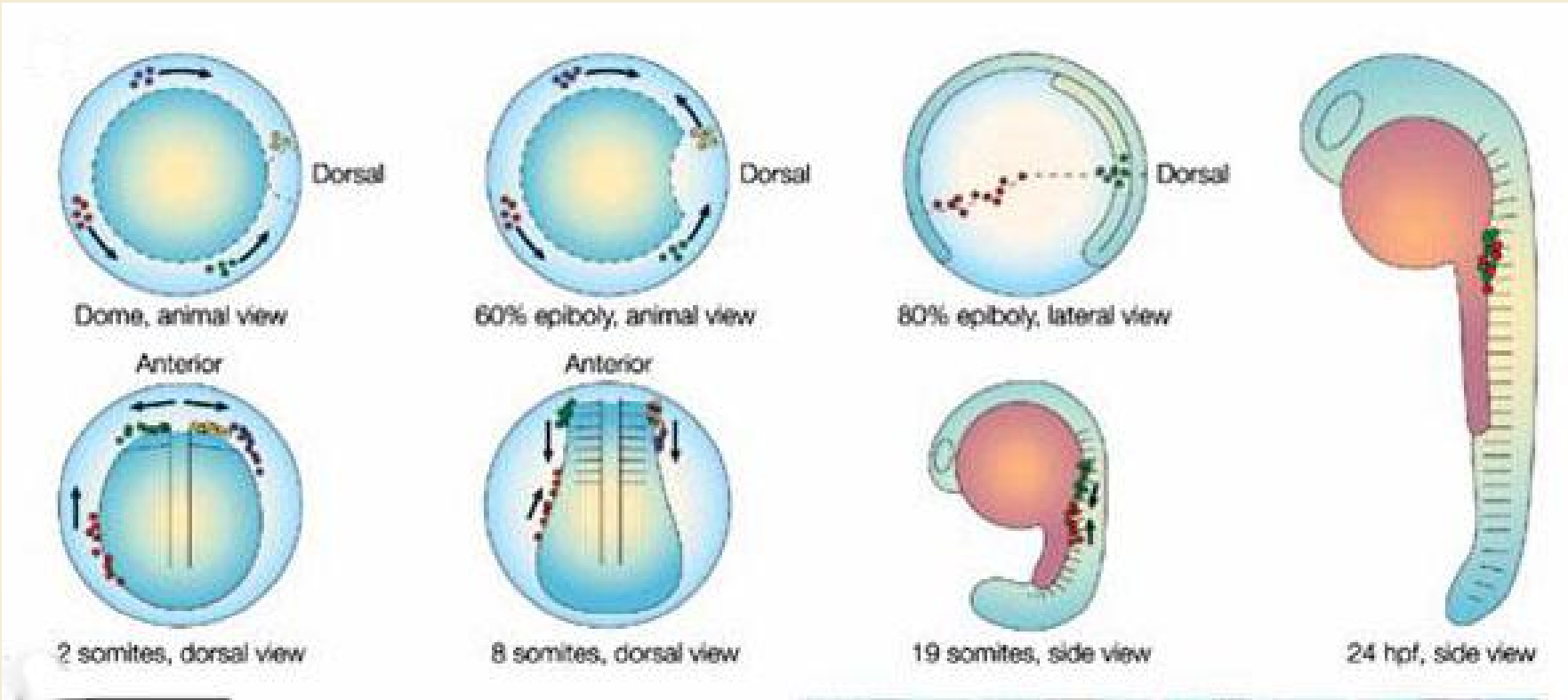


斑马鱼PGC的形成

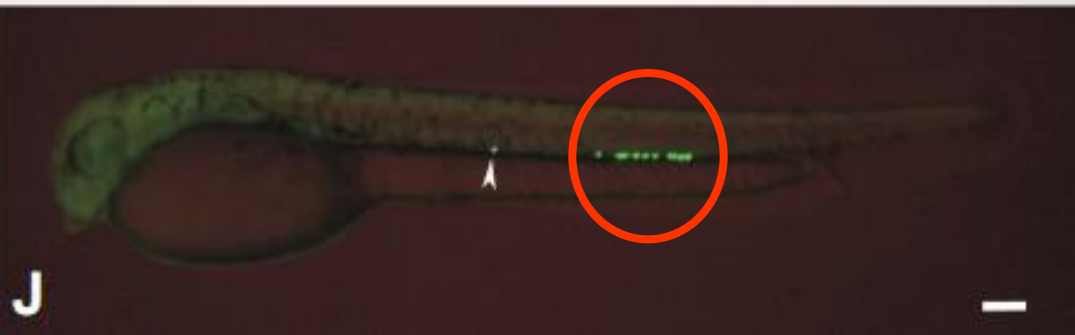




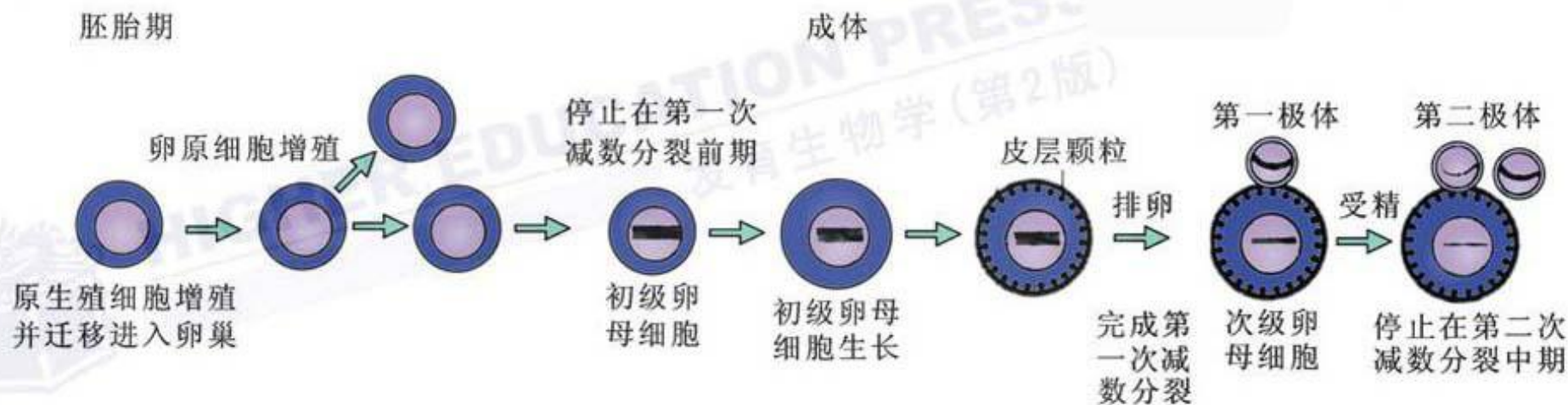
斑马鱼PGC的迁移



鱼类的PGC迁移



细胞学水平变化

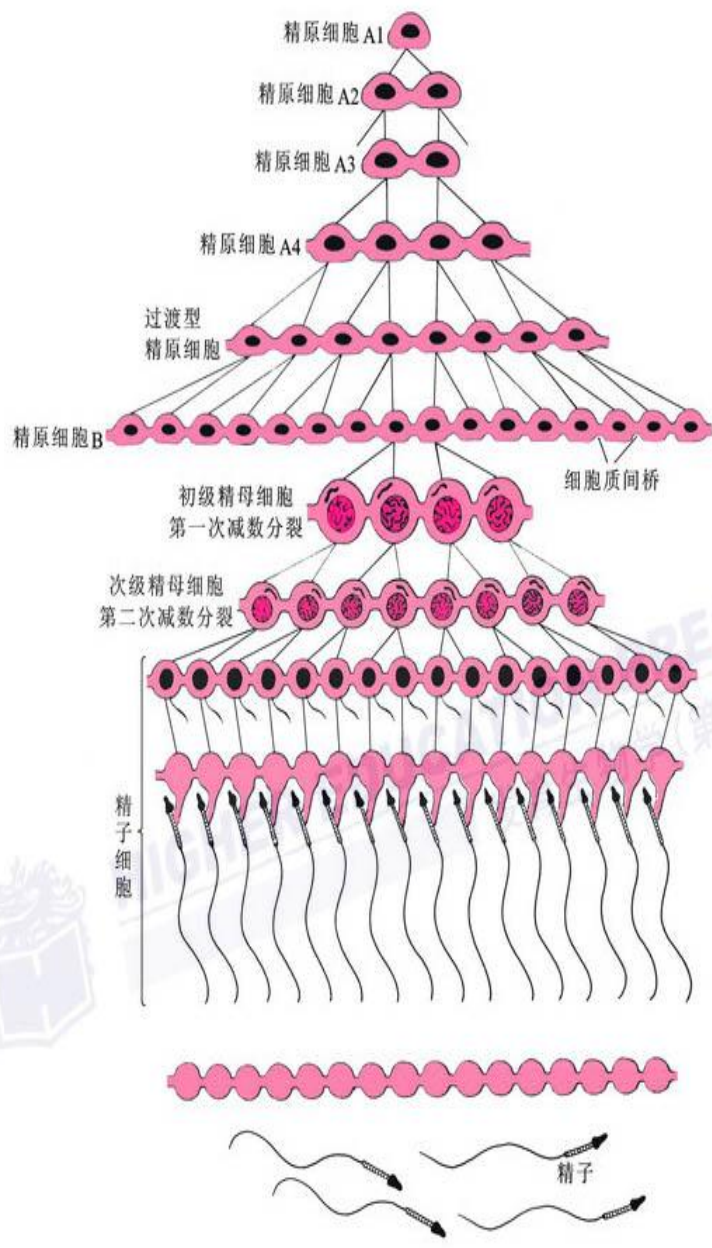


原生殖细胞进入胚胎卵巢后分化成为卵原细胞 (oogonia)。

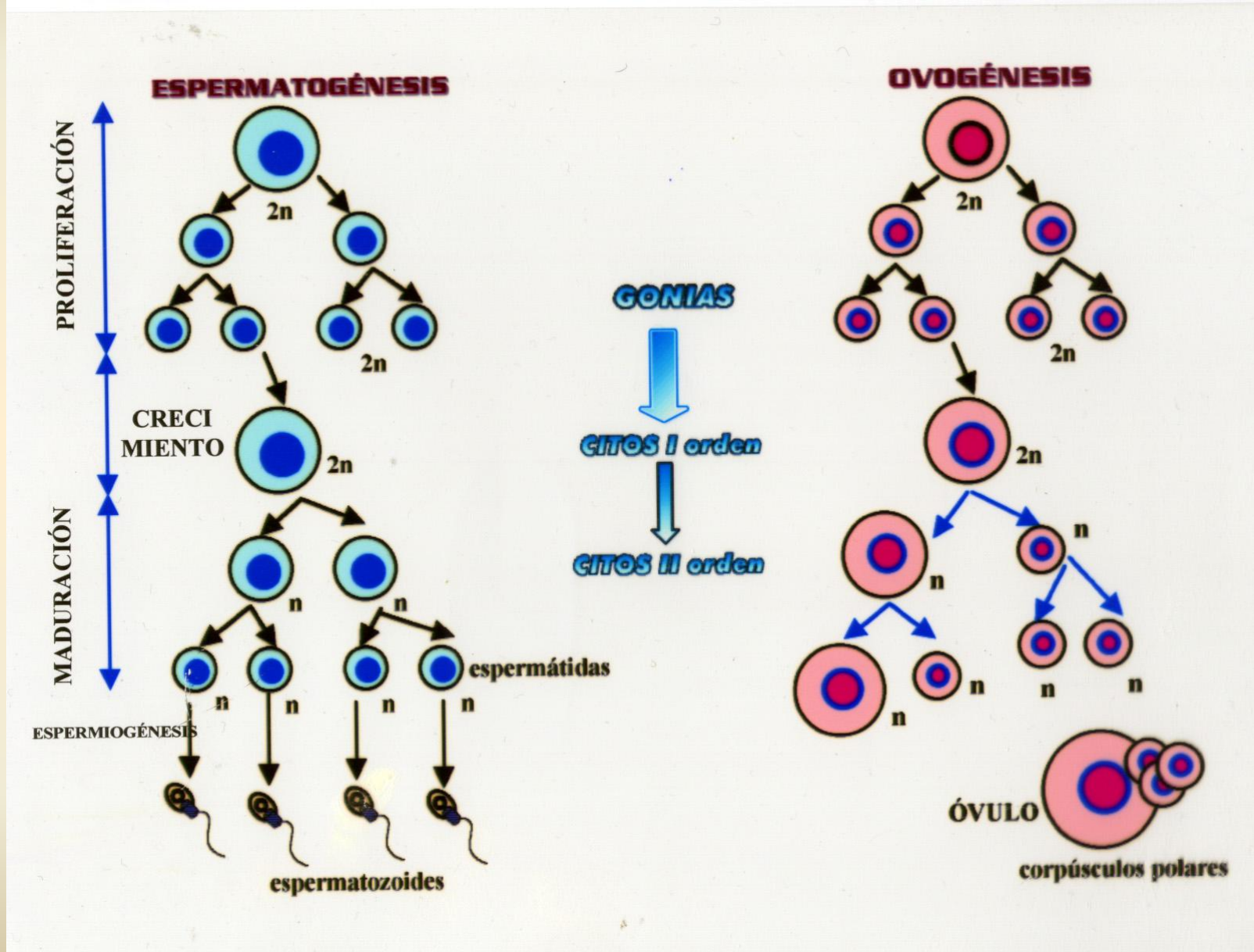
卵原细胞通过有丝分裂增殖，然后形成初级卵母细胞 (primaryoocyte) 进入第一次减数分裂前期。

初级卵母细胞停止在第一次减数分裂的前期双线期，这种阻断的情况一直维持到青春期。随着青春期的开始，初级卵母细胞在卵巢内激素的作用进一步发育成熟，阶段性地恢复减数分裂，排出第一极体形成次级卵母细胞，接着第二次减数分裂发生，进行排卵。

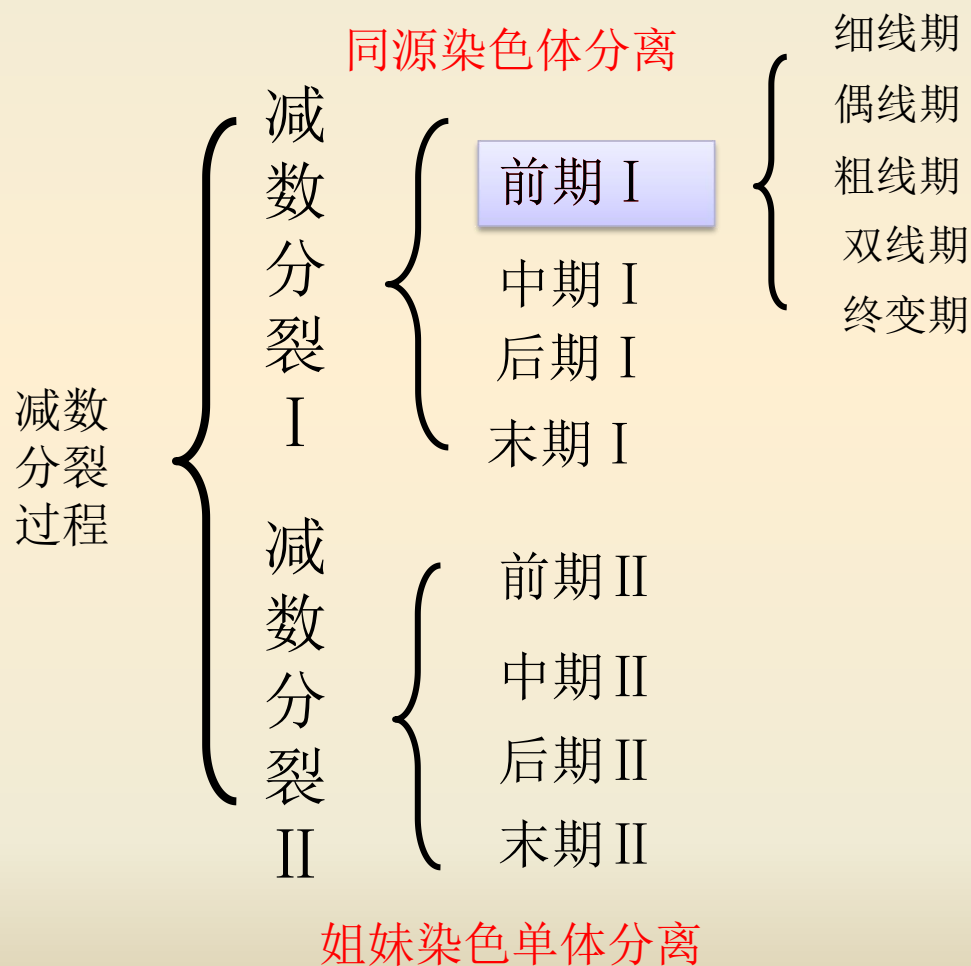
成熟的卵处于第二次减数分裂的中期。



PGCs抵达雄性胚胎的生殖嵴之后经有丝分裂产生A1型精原细胞，然后停留在G1期直到性成熟时再分裂产生一个A1细胞和一个A2型细胞，A2型精原细胞分裂产生A3型细胞，A3型产生A4型。A4型精原细胞有三种命运：自我更新形成另一个精原细胞A4、细胞凋亡、过渡型精原细胞。过渡型精原细胞分裂形成精原细胞B，精原细胞B有丝分裂产生初级精母细胞，初级精母细胞经第一次减数分裂形成次级精母细胞，次级精母细胞经第二次减数分裂形成精子细胞，精子细胞通过进一步分化形成成熟精子。



染色体水平变化



3.染色体行为

蝗虫

鱼

前期 I

细线期:

染色体凝集成细线状。

偶线期:

同源染色体配对，形成联会联会复合体。

粗线期:

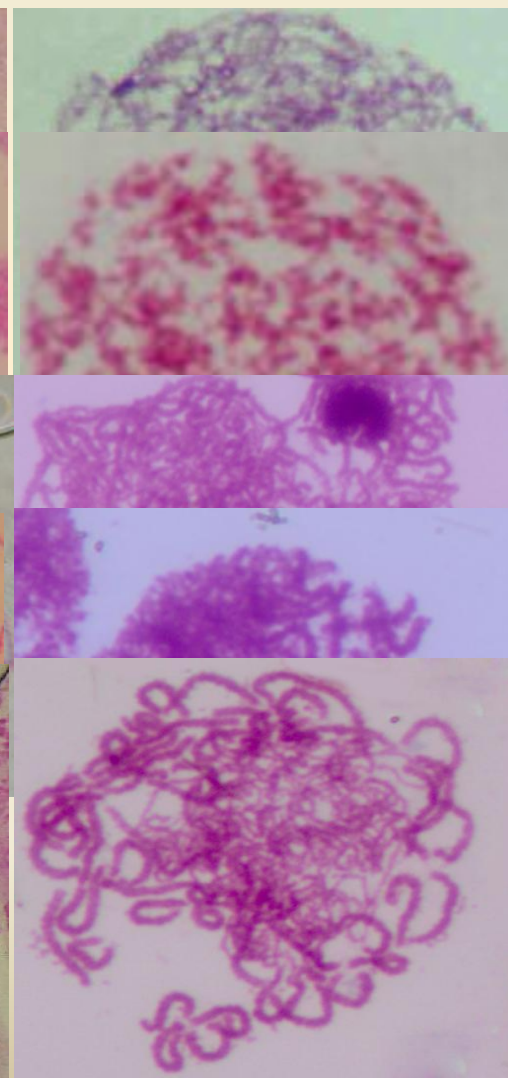
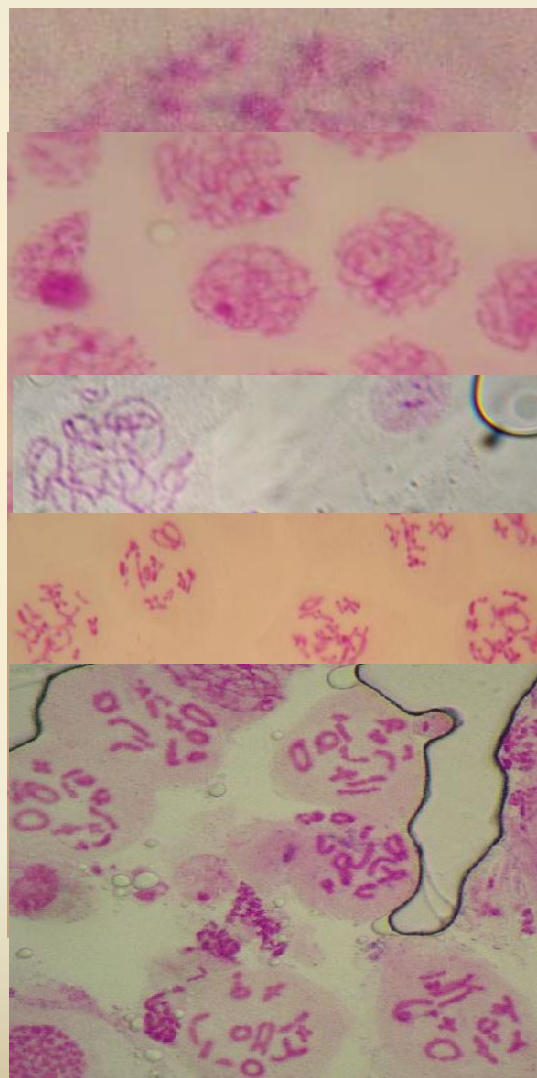
同源重组，出现交叉，
DNA片段交换。

双线期:

交叉明显，同源染色体分开，但不完全。

终变期:

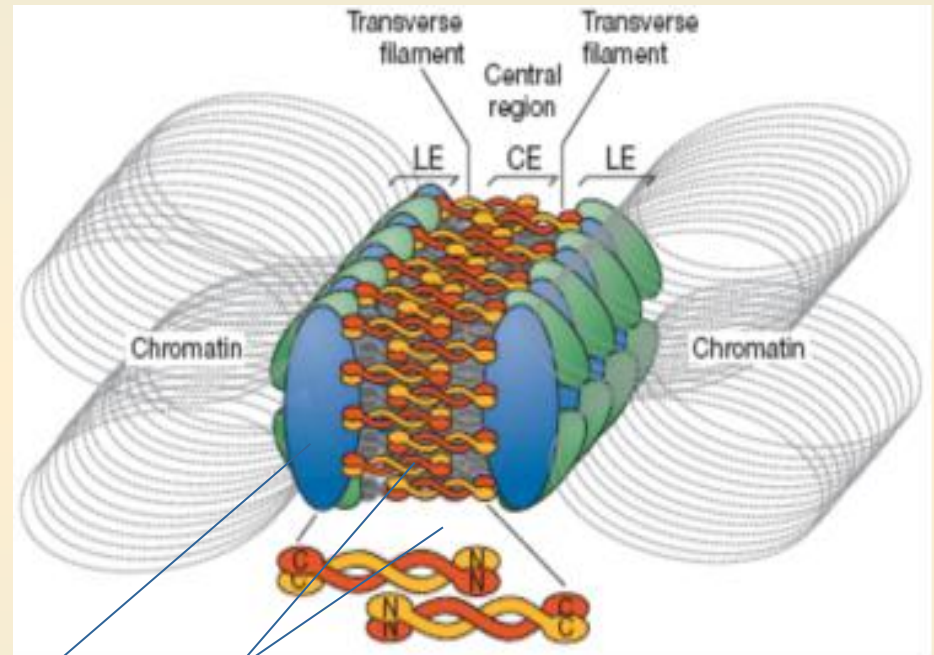
染色体紧密凝集并向核的周围靠近。



4.主要分子事件——联会复合体（SC）、重组节（MN）的形成

细线期：启动同源染色体搜索和配对，轴向（**AE**）元件组建。重组节（MN）形成。

偶线期：同源染色体配对（同源染色体相关联），中央元件（**CE**）组建，横向纤维（**TF**）连接侧向元件（**LE**，**AE-LE**），形成联会复合体（**SC**）。

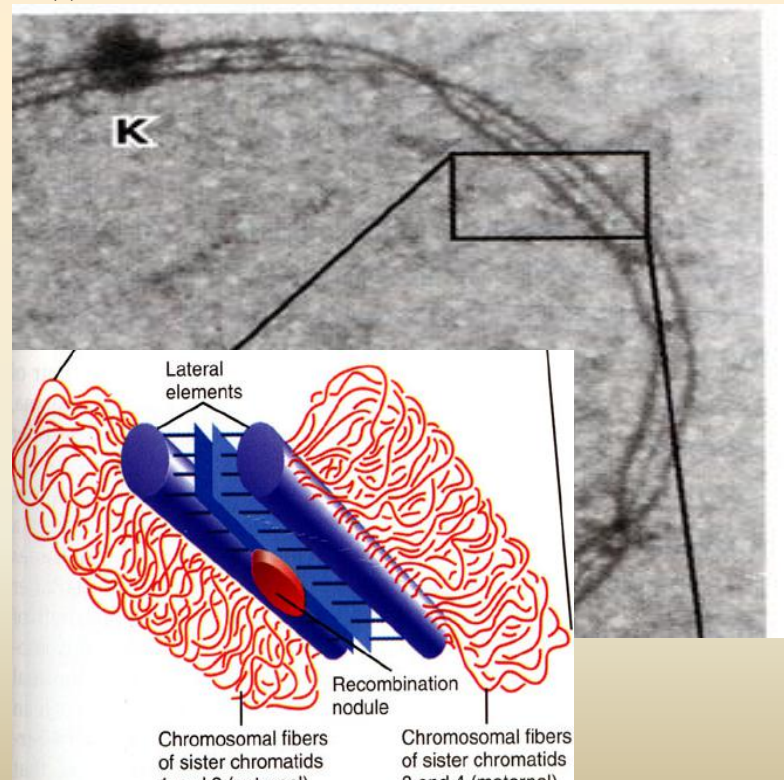


AE/LE: Scp2、Scp3、Rec8、Smc3、Red1、Mek1

TF : Scp1、Zip1、Zip2、Zip3

CE: Sce1、CESC1、FKBP6

MN: MLH1、MLH3



4.主要分子事件——同源重组

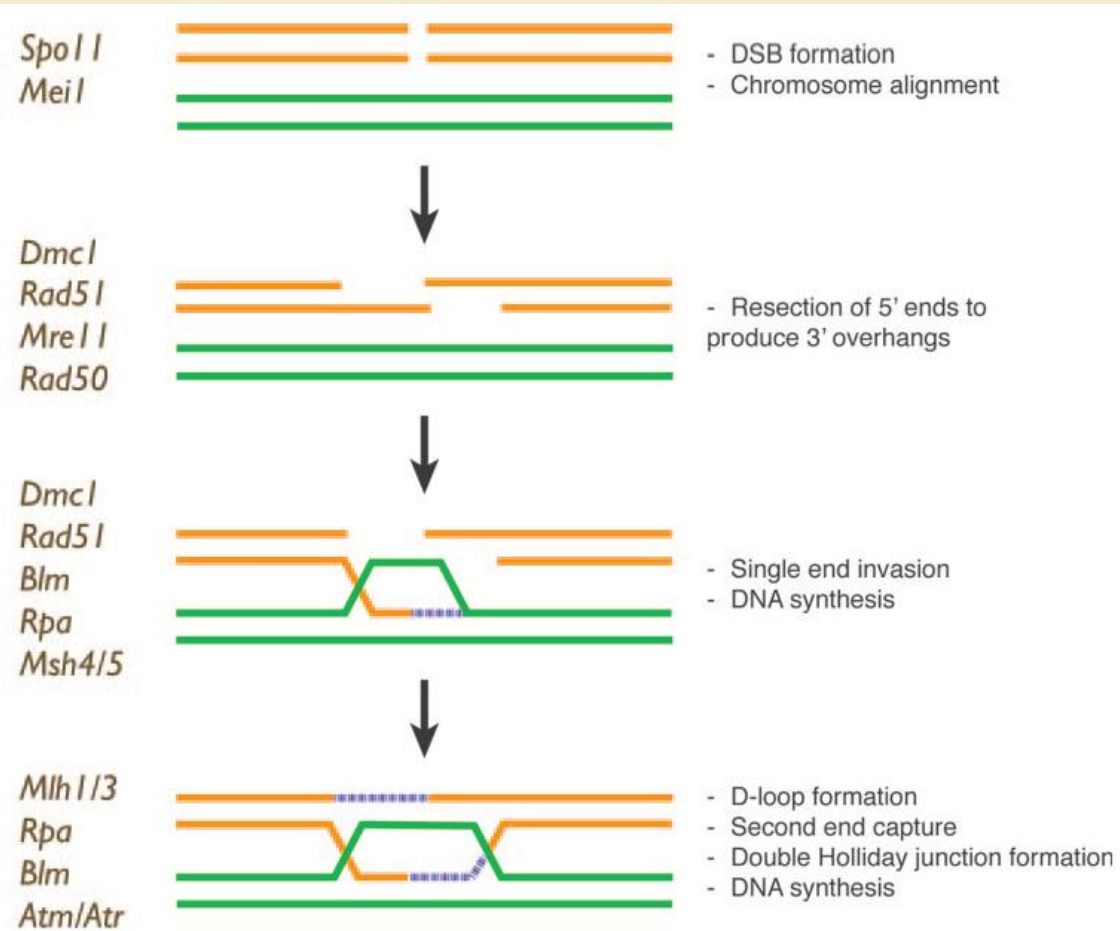
粗线期：同源重组，出现交叉（重组节，Dmc1/Rad51,细菌中是RecA),DNA片段交换。（CE在同源染色体上全部组装完全，停留时间长，同源染色体紧密联系。后期时CE开始解离，同源染色体相斥开始分离）

双线期：同源染色体分开，但不完全，交叉明显。（SC已经解离，重组节一直持续至减I中期，以保证同源染色体成对。重组节过早解离会导致减I中染色体不均等分离）。

卵子发生的第一次停滞——

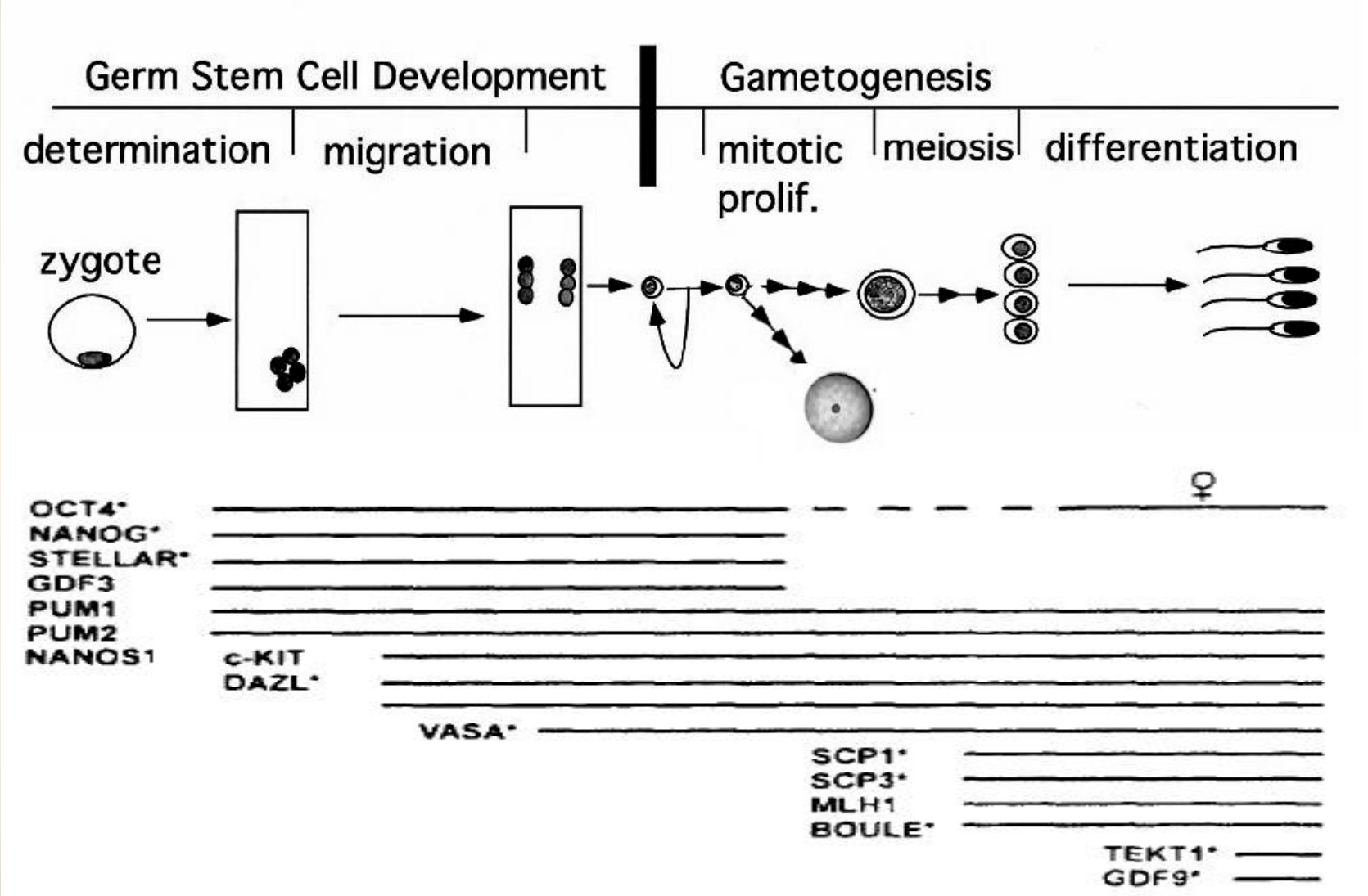
减I前期的双线期

终变期：染色体紧密凝集并向核的周围靠近。联会复合体（SC）解离，留下侧向元件（LE）。（LE组分与姐妹染色体的黏连相关，一直维持至减II中期）



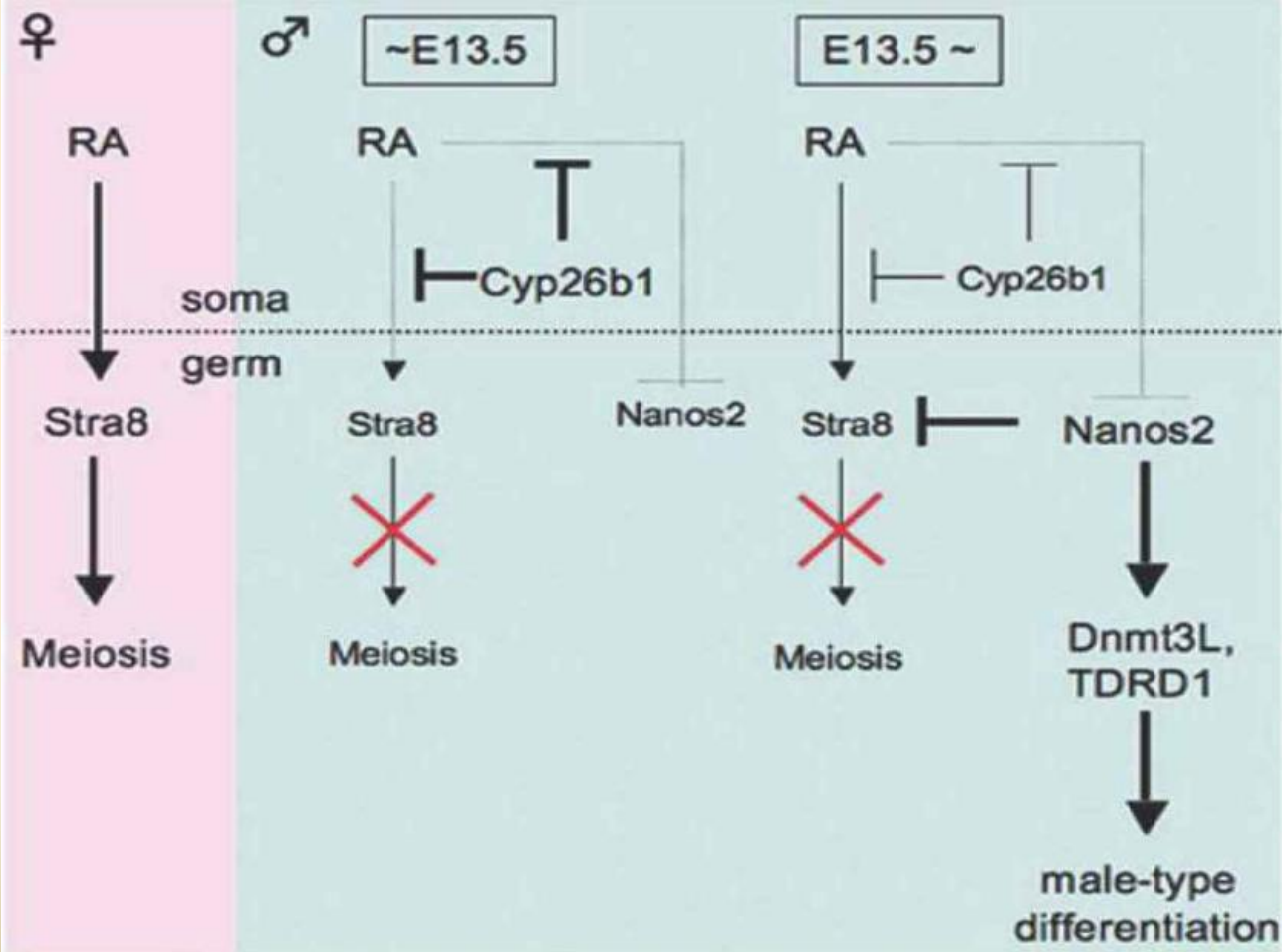


二、分子机制



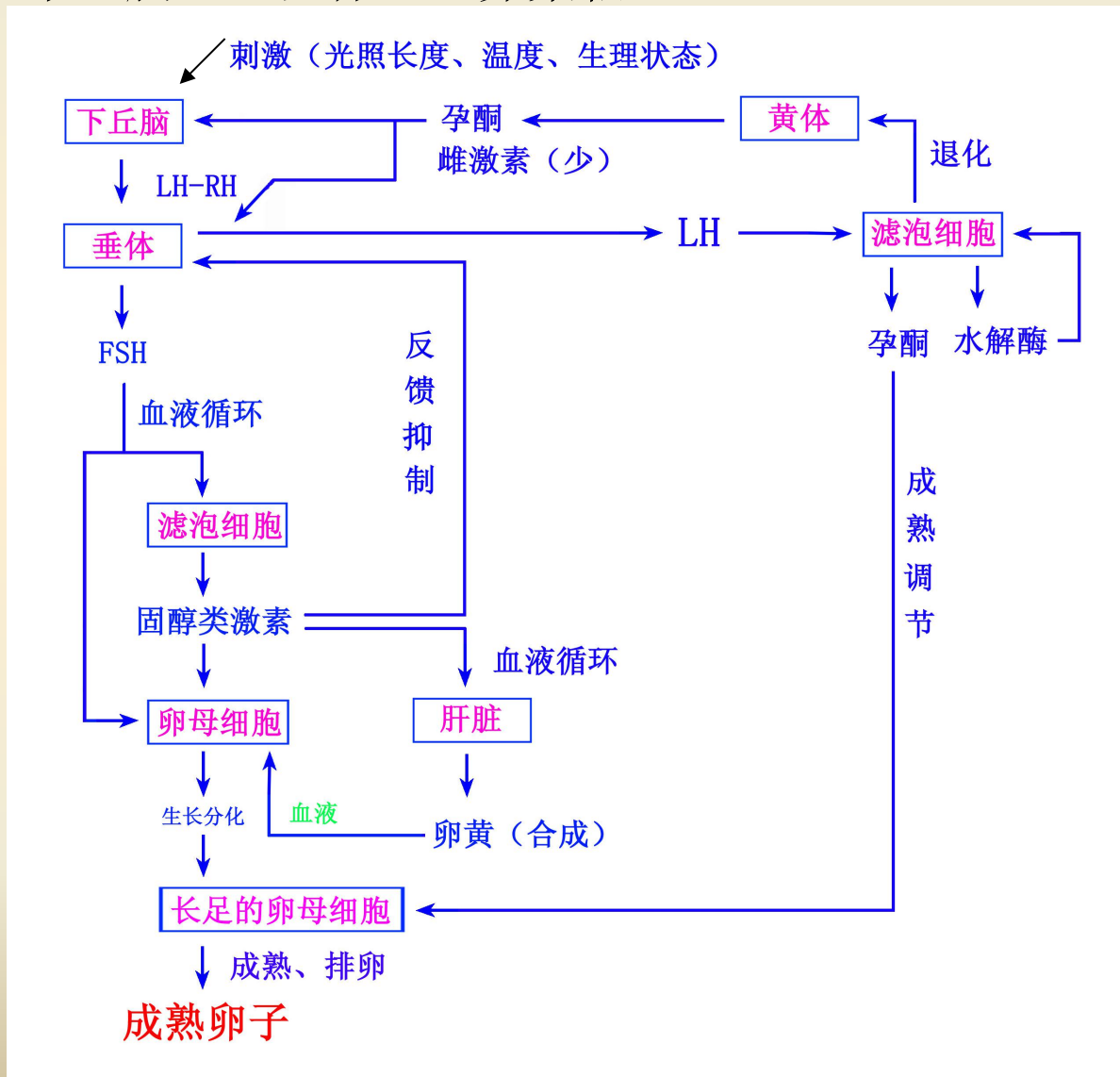


1.减数分裂的诱导



三、激素调节（HPG轴）

下丘脑——垂体——卵巢轴





下丘脑——垂体——睾丸轴

