

УДК 599.592/599

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА И РЕПРОДУКТИВНОЙ БИОЛОГИИ ОДНОПРОХОДНЫХ, СУМЧАТЫХ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2014 г. И. Ю. Баклушинская

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва 119334, Россия

e-mail: i.bakloushinskaya@idbras.ru

Поступила в редакцию 06.05.2013 г.

Представлен анализ сходства и различий ряда основных особенностей млекопитающих, связанных с воспроизведением: формирование плаценты, выкармливание детенышей молоком, генетические основы детерминация пола. Показано высокое разнообразие этих характеристик у млекопитающих, что, несомненно, обусловлено сложными перестройками геномов, включая такие процессы как многочисленные транслокации участков аутосом и половых хромосом, мутации генов каскада детерминации пола, доместикиция мобильных элементов и т.д.

Ключевые слова: пол, плацента, лактация, эмбриональное развитие.

DOI: 10.7868/S0044513414070046

Раннее развитие млекопитающих было предметом изучения для многих поколений зоологов, особенности морфологических характеристик использовались как основа для реконструкции филогении класса. Например, Геккель (Haeckel, 1874) полагал, что сумчатые произошли от однопроходных, а плацентарные, утратив сумку, являются прямыми потомками сумчатых. Монофилетичность класса млекопитающих в настоящее время также не подвергается сомнению, несмотря на то, что родственные связи млекопитающих представляются не столь однозначными, а система, в первую очередь, плацентарных млекопитающих претерпела значительные изменения. Такое изменение взглядов на эволюцию млекопитающих стало возможным благодаря комплексному анализу палеонтологических и молекулярных данных (Meredith et al., 2011; Аверьянов, Лопатин, 2014), включая цитогенетические данные о структуре и гомологиях половых хромосом (Yeung et al., 2008). Время расхождения основных клад млекопитающих оценивается на основе молекулярно-генетических и палеонтологических данных примерно в 166 млн лет для подклассов Prototheria и Theria и 147 млн лет для инфраклассов Metatheria и Eutheria (Bininda-Emonds et al., 2007). Класс Mammalia в настоящее время представлен двумя подклассами: яйцекладущие (однопроходные) Prototheria и звери (живородящие) Theria, который включает два инфракласса: сумчатые Metatheria (=Marsupialia) и плацентарные Eutheria (Simpson, 1931; Павлинов, 2003; MSW3,

2005, Meredith et al., 2011). Вскармливание молоком характерно для всех представителей класса, именно эта особенность была отражена Карлом Линнеем в названии группы (Linnaeus, 1758). Названия под- и инфраклассов млекопитающих отражают особенности, характерные для этих групп; эмбриональное и раннее постнатальное развитие, включая лактацию и формирование плаценты. Эти процессы, как и детерминация пола, имеют существенные различия у современных млекопитающих. Цель данного обзора – анализ сходства и различий ряда основных особенностей млекопитающих, связанных с воспроизведением, таких как вынашивание детенышей (эволюция плаценты), выкармливание молоком, детерминация пола и гормональный контроль формирования гонад.

ЭВОЛЮЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

При внутриутробном развитии эмбрион изолирован от внешней среды, поэтому вынужден получать кислород и питательные вещества, а также выделять продукты обмена через орган-посредник. Таким органом, временно формирующимся у самок в период вынашивания потомства, является плацента. В разных группах беспозвоночных и позвоночных животных плацента возникла независимо и неоднократно, что свидетельствует об эволюционном значении такого пути развития (Sheng et al., 2012). Формирование

плаценты позволяет уменьшить количество питательных веществ, которые необходимо накопить в яйце, чтобы оно было достаточным для развития эмбриона. У Amniota формируются четыре эмбриональные оболочки: амнион, желточный мешок, аллантаис и хорион. В зависимости от способа соединения эмбриональных оболочек и стенки матки различают разные типы плаценты. Наиболее примитивный — хориовителлиновая плацента, в состав которой со стороны зародыша входят ворсинки хориона с кровеносными сосудами желточного мешка; другой тип плаценты — хориоаллантаидная, в ее формировании участвуют вторичные ворсинки хориона и кровеносные сосуды аллантаиса (Wooding, Burton, 2008).

Морфология, физиология и, особенно, репродуктивная биология однопроходных приводили в замешательство исследователей на протяжении более 200 лет. Ричард Оуэн (Owen, 1834), предполагал, что биология размножения у однопроходных и сумчатых (“Marsupialia”), “абберантных” млекопитающих, сходна с некоторыми зауропсидами, поскольку они сочетают откладку яиц и живорождение. Гораздо позже было показано, что только однопроходные могут называться “яйцекладущими”, поскольку откладывают яйца, покрытые оболочкой, для развития эмбрионов в которых накоплены питательные вещества, а извне поступает только кислород (Caldwell, 1887; Haacke, 1895, цит. по: Hughes, 1993).

У высших позвоночных развитие эмбриона обеспечивают протеины группы вителлогенинов, которые сосредоточены преимущественно в желтке яйца. Так происходит у большинства амниот, но у млекопитающих возникает плацента, временный орган, обеспечивающий ресурсами эмбрион, и лактация, вскармливание молоком на постнатальных стадиях. Эти источники ресурсов постепенно снизили необходимость запасать питательные вещества в яичном желтке, почти до полного его отсутствия у плацентарных (Dunbrack, Ramsay, 1989). Сравнительный анализ геномов трех групп млекопитающих позволил выявить тенденцию утраты функции, переход в состояние псевдогенов для вителлогенинов, основных генов, благодаря которым формируется желток. Однопроходные сохранили функциональный ген вителлогенина, что можно объяснить тем, что, несмотря на выкармливание детенышей молоком, часть эмбрионального развития проходит в яйце вне тела матери (Brawand et al., 2008).

Эмбриональное развитие однопроходных остается плохо изученным, поскольку количество образцов, доступных для изучения, крайне мало. Известно, что как у утконоса, так и у австралийской ехидны (для *Zaglossus* таких данных нет) наблюдается внутриматочное развитие, а именно, морфогенез как эмбриона, так и экстра-эмбриональных структур (Hughes, 1993). В период роста

в матке эмбрион не отделен яйцевой оболочкой и получает питательные вещества из организма матери через хориовителлиновую плаценту. Зародыш претерпевает меробластическое дробление (Caldwell, 1887; Haacke, 1895, цит. по: Hughes, 1993), что характерно и для зауропсид, птиц и рептилий, яйца которых также богаты желтком. К моменту откладки яйца, после короткого периода внутриутробного развития (около 18 дней, Wooding, Burton, 2008), эмбрион утконоса находится на такой стадии, когда ни одна из жизненно важных систем органов еще не сформировалась, поэтому желточный мешок с запасенными питательными веществами остается исключительно важной функциональной структурой, обеспечивающей дальнейшее развитие. Яйца однопроходных содержат значительно больше желтка, чем у сумчатых (Hughes, Hall, 1998). Ооцит сумчатых, в свою очередь, содержит значительно больше желтка, чем ооцит плацентарных (Rothchild, 2003). По сравнению с яйцами птиц и рептилий (относительно массы тела взрослого животного), яйца утконоса очень малые — около 2 см в диаметре (Dawson, 1983). Размеры яйца у сумчатых 0.13–0.2 мм (Breed, 1996; Freyer et al., 2007). Для части сумчатых характерно формирование хориовителлиновой плаценты, у других групп сумчатых оболочка яйца исчезает в период внутриутробного развития и формируется хориоаллантаидная плацента в последнюю четверть очень короткой (12–14 дней) беременности. Затем новорожденный детеныш продолжает развитие в сумке (Tyndale-Biscoe and Renfree 1987; Wooding, Burton, 2008). В любом случае, плацента сумчатых выполняет все функции, характерные для этого органа, включая продукцию гормонов (Menzies и др., 2011; Renfree и др., 2013).

Эволюция плаценты шла в сторону увеличения площади контакта для более интенсивного обмена между материнским организмом и эмбрионом. У *Eutheria* сначала формируется хориовителлиновая плацента, затем она заменяется хориоаллантаидной. У плацентарных описано большое разнообразие вариантов плаценты как по ее макроскопическим морфологическим характеристикам — диффузные плаценты (ворсинки распределены равномерно; свиньи, киты), котиледонные (ворсинки собраны в равномерно распределенные группы; жвачные), зонарные (ворсинки располагаются пояском; хищные), дисковидные (в виде одного диска — грызуны, в виде двух дисков — приматы); так и на основании морфофункциональных особенностей контакта плода и матери (по глубине проникновения ворсинок хориона в слизистую матки) — эпителиохориальный, синдесмохориальный, эндотелиохориальный и гемохориальный типы плацент (Grosser 1927; Wooding, Burton, 2008). Вместе с тем, нет прямой связи между типом плаценты и размерами новорожден-

ного детеныша или его мозга. По-видимому, существует определенное ограничение для увеличения скорости роста, обусловленное, в первую очередь, развитием центральной нервной системы (Capellini и др., 2011).

В обеспечении формирования и функционирования такого сложного органа, как плацента, задействованы различные семейства генов, такие как факторы роста фибробластов FGF, а также специфичные для плаценты гены *Tp53*, *Plac1* (Rawn, Cross, 2008). При возникновении плаценты у млекопитающих, по-видимому, важную роль сыграли мобильные элементы. Ретровирусы претерпели процесс доместикации, именно благодаря контролю ретроэлементов не происходит отторжения плода (Haig, 2012). Современные данные позволяют предположить, что гены семейства *env*, способствующие слиянию клеток, что необходимо для образования синцитиев (такие как *Syncytin-Car1*), имеют вирусное происхождение, они встраивались в геном млекопитающих неоднократно и независимо, возможно, поэтому наблюдается столь широкое разнообразие типов плацент (Cornelis и др., 2012).

Внутриутробное вынашивание, помимо выработки механизма передачи питательных веществ к эмбриону и продуктов обмена от него, требует контроля отторжения чуждого генотипа материнским организмом (Moffett, Loke, 2006). Нарушения различного рода, возникающие в ходе беременности, связаны с разным иммунным статусом плода и матери (Carter, 2012). Известно, что во время беременности клетки плода (предшественники кроветворных и мезенхимальных клеток) проникают через плаценту и оседают в костном мозге матери, что ведет к микрохимеризму (Herzenberg et al., 1979; Bianchi et al., 1996). Механизмы этого явления не до конца понятны, но есть данные о том, что оно может быть связано с рядом аутоиммунных расстройств (Aragi, Rózsa, 2009) и поэтому может являться одним из способов становления межвидовых барьеров.

Как видим, во всех группах млекопитающих формируются плацентарные структуры разного типа. Таким образом, наличие плаценты может рассматриваться как еще один отличительный признак класса млекопитающих.

ЛАКТАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Вскармливание молоком — уникальное явление, его можно рассматривать как ароморфоз, позволивший млекопитающим продлить постнатальное развитие, тем самым предоставив возможность для более сложной дифференцировки. Состав молока сложен, оно содержит липиды, соединения кальция, фосфора, аминокислоты и другие вещества, необходимые детенышу для ро-

ста. По-видимому, лактация возникла у общего для всех млекопитающих предка (Blackburn et al., 1989; Oftedal, 2002, Oftedal, Dhouailly, 2013). Эта гипотеза подтверждается генетическими исследованиями: показано, что ген казеина, одного из основных протеинов молока, появился у общего предка млекопитающих около 200–310 млн лет назад (Brawand et al., 2008). Высказывалась также гипотеза о том, что лактация возникла как способ увлажнять яйца с пергаментной скорлупой (такой, как у утконоса), имеющей множество пор, через которые могут проникать жидкости, газы и питательные вещества (Oftedal, 2002a). В ходе последующей радиации в разных группах млекопитающих произошла диверсификация лактации в соответствии с особенностями репродуктивной биологии. Как строение молочных желез, так и состав молока различаются в разных группах млекопитающих (Oftedal, 2013; Oftedal, Dhouailly, 2013).

У однопроходных молочные железы не имеют сосков, протоки открываются в небольшой области в вентральной части тела, т.н. железистом поле. У самок ехидн в период размножения образуется брюшная выводковая сумка, в которой располагаются два молочных железистых поля. Такое строение рядом исследователей рассматривается как наиболее примитивное и позволяет предположить, что молочные железы произошли от структур-предшественников апокринных желез, ассоциированных с волосяными фолликулами (Oftedal, 2002a). По мнению исследователей, работавших с другими группами, млечные железы сходны по строению с кожными, поэтому предполагается, что именно последние явились предшественниками этой новой сложной структуры у млекопитающих (Blackburn, 1993).

Детеныши однопроходных, вылупившиеся из яйца, как и другие млекопитающие, полностью зависят от выкармливающей их самки. Длительность лактации у *Monotremata* больше, чем длительность беременности или высиживания яиц, что свидетельствует о большой роли выкармливания молоком в данной группе (Grützner et al., 2008). Для однопроходных получено пока крайне мало данных о составе молока, есть лишь предварительные сведения об изменении его жирности в зависимости от диеты у ехидны, но о постоянном уровне жирности у утконоса; у ехидн также изменяется состав белков в течение лактации (Joseph, Griffiths, 1992). У плацентарных состав молока постоянен в течение всего периода лактации, за исключением первых дней, когда вырабатывается т.н. молозиво, содержащее антитела.

В отличие от этих групп, у сумчатых обнаружена значительная изменчивость состава молока в течение периода выкармливания. Детеныш сумчатых рождается после очень короткой беременности (например, длительность беременности у

кустарниковых валлаби *Macropus eugenii* составляет всего 26 дней), большая часть органов оказывается сформирована не полностью; часть пренатального развития у этой группы проходит, фактически, в постнатальный период благодаря удлинённому периоду лактации и меняющемуся составу молока (Tyndale-Biscoe, Renfree, 1987). Более того, у некоторых видов, например, у кустарниковых валлаби, молоко разного состава может продуцироваться одной парой молочных желез, в то время как другие железы не будут продуцировать его вовсе. Это явление, известное как “асинхронная конкурентная лактация” (Lefèvre, 2010), несомненно, высоко адаптивно, т.к. позволяет вынашивать одновременно двух детенышей разного возраста. При этом необходим строгий контроль экспрессии генов, т.е. программы лактации, обеспечивающий изменения в соотношении углеводов, жиров и протеинов в зависимости от фазы развития детенышей (Green et al., 1983).

Плацентарные в ходе эволюции выбрали собственный тип репродуктивной стратегии, включающей длительное внутриутробное вынашивание. Длительность беременности у плацентарных значительно превышает ее у других групп (Haysen, 1993) и, как правило, соизмерима с длительностью лактации. При этом известны исключения: самая короткая лактация (3-5 дней) у хохлача *Cystophora cristata* (Bowen et al., 1985) и самая долгая — более 900 дней — у приматов, таких как шимпанзе *Pan troglodytes* и орангутан *Pongo pygmaeus* (Lefèvre et al., 2010). Роль молока не ограничивается лишь передачей питательных веществ, также осуществляется регуляция развития и защита детеныша от инфекций благодаря поступлению с молоком антител, цитокинов, факторов роста и др. (McClellan et al., 2008).

Современные подходы позволили провести сравнительный анализ лактации на геномном уровне для трех групп млекопитающих: однопроходных (Lefèvre et al., 2009), сумчатых (Lefèvre et al., 2007) и плацентарных (Lemay et al., 2009). Эти исследования показали, что гены протеинов молока, за исключением генов, кодирующих казеины, не кластеризуются в геноме вместе, что свидетельствует об их независимой эволюции (Warren et al., 2008). Особенно высокое разнообразие специфичных для отдельных родов генов, кодирующих протеины молока, было выявлено у сумчатых (Lefèvre et al., 2010).

ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ: ЭВОЛЮЦИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ И ГЕНОВ КАСКАДА ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА

Детерминация пола — одно из основополагающих биологических явлений. Наличие двух полов предоставляет возможность для обмена генетиче-

ской информацией, половое размножение поддерживает генетическую связь между поколениями и обеспечивает генетическую целостность вида. Детерминация пола происходит при выборе развития по женскому или мужскому пути, при этом происходит формирование гонад, семенников или яичников, в раннем эмбриональном развитии. У млекопитающих формирование гонад детерминировано генетически, гетерогаметным полом является мужской пол. Женские и мужские гонады продуцируют гаметы и гормоны. Благодаря гормональной регуляции происходит дифференциация по полу, т.е. формирование особей женского или мужского пола, различающихся морфологическими, физиологическими особенностями, половым поведением и др. Предполагается, что мутация, приведшая к появлению фактора детерминации пола на proto-Y-хромосоме предка млекопитающих, сопровождалась нарушением рекомбинации, что и привело к возникновению половых гетерохромосом (Ohno, 1967; Skaletsky et al., 2003; Charlesworth et al., 2005) и к постепенному вырождению Y-хромосомы (Graves, 2000; Bachtrog, 2013). В результате эволюции у однопроходных, сумчатых и плацентарных сформировались различные системы половых хромосомы и комплексов генов, задействованных в детерминации пола (см. обзор Баклушинская, 2009).

ЭВОЛЮЦИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Представители Monotremata имеют множественные половые хромосомы: по пять X- и Y-хромосом у самца утконоса *Ornithorhynchus anatinus* и 10 X-хромосом у самки (Rens et al., 2004). X- и Y-хромосомы имеют гомологичные участки, поэтому в мейозе образуется цепочка $X1Y1X2Y2X3Y3X4Y4X5Y5$, сложная структура которой не препятствует правильному расхождению половых хромосом, в результате образуются гаметы, несущие гаплоидный набор аутомосом и, соответственно, $X1X2X3X4X5$ или $Y1Y2Y3Y4Y5$ (Grützner et al., 2004). Половые хромосомы австралийской ехидны (*Tachyglossus aculeatus*) не полностью гомологичны хромосомам утконоса (время дивергенции этих групп оценивается в 20 млн лет): у самца ехидны четыре Y-хромосомы, поэтому в мейозе образуется транслокационная цепочка из 9 половых хромосом (Rens и др., 2007). Хромосомный пэйнтинг подтвердил гомологию только для четырех из пяти X-хромосом австралийской ехидны и утконоса, при этом X1 не гомологична X-хромосоме плацентарных млекопитающих (Rens et al., 2007; Veyrunes et al., 2008).

Половые хромосомы подклассов млекопитающих имеют лишь частичную гомологию, у инфраклассов плацентарных и сумчатых гетерохромосомы образовались после дивергенции с однопроходны-

ми: на *X*-хромосоме сохранился консервативный участок (XCR), характерный для плацентарных и сумчатых, но отсутствующий у однопроходных (Glas et al., 1999). Большая и богатая генами *X*-хромосома и маленькая гетерохроматиновая *Y*-хромосома плацентарных млекопитающих имеют небольшой гомологичный участок, так называемый “псевдоаутосомный район” (“pseudoautosomal region”), по которому происходит рекомбинация (Burgoyne, 1982). У сумчатых, в отличие от плацентарных, отсутствуют гомологичные участки *X*- и *Y*-хромосом (Graves, Watson, 1991). *X*-хромосома плацентарных млекопитающих составляет около 5% гаплоидного генома (165 Mb), у человека она несет более полутора тысяч генов (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). *X*-хромосома консервативна по размерам и содержанию генов у различных видов плацентарных, что подтверждено результатами, полученными при использовании методов сравнительного геномного картирования и хромосомного пэинтинга (O'Brien et al., 1999). У большинства Eutheria *Y*-хромосома маленькая, гетерохроматиновая, у человека она составляет до 2% гаплоидного набора (60 Mb), большая часть состоит из повторяющейся, некодирующей ДНК (Skaletsky et al., 2003). *Y*-хромосома плацентарных содержит гены, соответствующие, по крайней мере, трем предковым блокам, имеет древний участок, соответствующий таковому у сумчатых, но остальная часть *Y*-хромосомы уникальна для плацентарных (Waters et al., 2001). У большинства сумчатых *X*-хромосома меньше, чем *X*-хромосома плацентарных, она составляет лишь 3% гаплоидного генома. У домового опоссума (*Monodelphis domestica*) размер *X*-хромосомы около 80 Mb, она несет по меньшей мере 442 протейн-кодирующих гена (Patel et al., 2010). Половые хромосомы сумчатых мельче, чем у плацентарных, вследствие того, что у Eutheria эти хромосомы претерпели слияние с фрагментами аутосом (Graves, 1995; Graves, 2006). Анализ генов половых хромосом кустарниковых валлаби показал, что три гена, имеющие гомологов на обеих половых хромосомах (*HCFC1X/Y*, *MESP2X/Y* и *HUWE1X/Y*) локализируются в древнем псевдоаутосомном районе (PAR), общем для сумчатых и плацентарных, т.е. возникшем до разделения этих групп. Три другие пары генов половых хромосом (*SOX3/SRY*, *RB-MX/Y* и *ATRX/Y*) частично утратили гомологию, приобрели собственные функции также до разделения сумчатых и плацентарных. Интересно, что эти пары генов вовлечены в формирование мозга и семенников (гомологи на *X*- и *Y*-хромосомах соответственно) (Murtagh et al., 2012). Таким образом, довольно большое количество древних генов сохранилось на маленьких *Y*-хромосомах сумчатых и плацентарных.

Наличие двух копий *X*-хромосом у самок млекопитающих и одной у самцов, ведет к различию

дозы генов между полами. В разных группах млекопитающих эта проблема решена по-разному. Для компенсации дозы генов у плацентарных появился механизм инактивации одной из *X*-хромосом (Lyon, 1961; Heard, Distech, 2006), однако часть генов при этом избегает инактивации (Berletch et al., 2011). Ключевым геном инактивации у плацентарных является *Xist* (*X*-inactive specific transcript), который отсутствует у сумчатых и однопроходных, при этом у последних, по-видимому, происходит случайное ингибирование транскрипции отдельных генов, а не целых хромосом (Deakin et al., 2009). У сумчатых наблюдается геномный импринтинг, во всех клетках организма самки инактивирована всегда только отцовская *X*-хромосома (Reik, Lewis, 2005). Получены первые данные о генетических основах этого явления, согласно которым, ключевым геном данного процесса является, по-видимому, ген *Rxx* (*RNA-on-the-silent X*) (Grant et al., 2012).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Эмбриональные гонады млекопитающих имеют смешанную популяцию первичных половых и соматических клеток (предшественники поддерживающих и стероидогенных клеток, а также мезенхимные клетки). Особенностью клеток эмбриональных гонад является их бипотенциальность, они могут дифференцироваться как в линию клеток яичников, так и в линию клеток семенников (Albrecht, Eicher, 2001). Как показали современные исследования, генетические программы развития по женскому или мужскому пути не являются абсолютно разными, напротив, множество генов вовлечены в оба пути развития, важно отметить при этом, что процесс формирования гонад инициируется в очень небольшой группе клеток пол-специфичными транскрипционными факторами, а уже затем этот процесс распространяется на окружающие клетки (см. обзоры Wilhelm et al., 2007; Tevosian, 2012). Считается, что у плацентарных млекопитающих базовый путь гонадогенеза — развитие яичников, а для дифференциации семенников необходимо, чтобы одновременно было оказано воздействие на линию поддерживающих клеток и была инициирована морфогенетическая программа, специфическая для самцов (Корочкин, 1999; Gilbert, 2010). Более 20 лет назад было показано, что фактором, детерминирующим развитие семенников, у плацентарных является ген *SRY* (*Sex-determining Region Y*) (Sinclair et al., 1990). Ген *SRY* человека имеет гомолога на *Y*-хромосоме сумчатых (Foster et al., 1992), но пока нет подтверждений тому, что он является фактором детерминации пола и в этой группе; *SRY* отсутствует у однопроходных

млекопитающих (Wallis et al., 2007). *Sry* – транскрипционный фактор, его продукт контролирует структуру хроматина для того, чтобы повлиять на активность (возможно, опосредованно) гена *Sox9* (Canning, Lovell-Badge, 2002; Ukiyama et al., 2001; Jakob, Lovell-Badge, 2011). На сегодняшний день неизвестно, какие именно гены вовлечены в каскад детерминации пола у однопроходных и сумчатых. Основные данные получены для плацентарных млекопитающих, в основном, для человека и лабораторной мыши, при этом более детально изучен процесс детерминации пола у самцов.

В недифференцированных эмбриональных гонадах, способных к развитию в двух направлениях, гены *Wt1* и *Sf1* экспрессируются раньше гена *Sry*, на стадии полового валика (Polanco, Koopman, 2007). Предполагается, что стероидогенный фактор SF1 вовлечен в формирование семенников путем взаимодействия с продуктами генов *Sox9* и *Sry*. Процессы, определяющие судьбу соматических и первичных половых клеток, неотделимы друг от друга и взаимозависимы. Экспрессия гена *Sry* должна превысить определенный уровень в течение очень короткого периода развития (его длительность у лабораторных мышей около 6 часов) для того, чтобы соматические клетки развивающихся гонад индуцировали развитие клеток Сертоли (Kashimada, Koopman, 2010). Транскрипционный фактор *Sry* обеспечивает начало экспрессии *Sox9*, затем ген *Sox9* может поддерживать уровень своей экспрессии, даже когда экспрессия гена *Sry* прекращена, поскольку существует механизм обратной связи. В клетках Сертоли продукты гена *Sox9* и генов *Wt1* и *Sf1* контролируют экспрессию гена анти-Мюллеровского гормона *Amh*, вызывающего дегенерацию Мюллерова протока. Эти же факторы транскрипции в клетках Лейдига стимулируют образование и секрецию тестостерона. Экспрессия гена *Amh* – стартовый момент гормональной фазы дифференцировки пола по мужскому типу (Vaiman, 2003; Hutson, 2012). Показано, что гены *Wnt4* и *Fgf9* действуют как противоположно направленные сигналы в процессе детерминации пола (Kim et al., 2006). В гонадах мыши генотипа XY продукт гена *Sry* в норме инициирует взаимодействие между генами *Sox9* и *Fgf9*, увеличивает экспрессию *Fgf9* и снижает экспрессию *Wnt4*, в результате запускается программа дифференцировки зародышевых гонад в семенники. Нокаут по гену *Wnt4* в гонадах XX приводит к увеличению экспрессии генов *Fgf9* и *Sox9* в отсутствие экспрессии гена *Sry*. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что судьба бипотенциальных гонад зависит от баланса продуктов генов *Fgf9* и *Wnt4*. В отсутствие экспрессии *Sry/Sox9/Fgf9* увеличение экспрессии *Wnt4* становится достаточным для подавления развития семенников и переключения на женский путь развития (Kim, Capel, 2006).

Экспрессия гена *Sry* в клетках половых тяжей приводит к их дифференцировке в специфичные для семенников клетки Сертоли, при отсутствии продукта гена *Sry* бипотенциальные клетки дифференцируются в гранулезные клетки, характерные для яичников (Albrecht, Eicher, 2001). В отличие от раннего развития семенников, когда дифференцировка оказывается заметна вскоре после экспрессии гена *Sry*, в женских гонадах XX характерные морфологические структуры выявляются ближе к моменту рождения. Но это не означает, что экспрессия генов, определяющих развитие яичников, отсутствует. На этих стадиях развития показана экспрессия генов *Wnt4*, *Fst*, *Foxl2* (Vainio et al., 1999; Menke, Page, 2002; Schmidt et al., 2004). По-видимому, формирование достаточного количества гранулезных клеток так же критично для яичников, как и клеток Сертоли для семенников (Albrecht, Eicher, 2001). То, наличие экспрессии гена *Sry* является необходимым, но не достаточным условием для формирования семенников; при отсутствии экспрессии гена *Sry* в гонадах XX подавляется экспрессия гена *SOX9* и активируется программа дифференцировки соматических поддерживающих клеток в гранулезные клетки, т.е. программы развития яичников (Wilhelm et al., 2007). Как оказалось, даже у взрослых самок мышей возможно трансформирование яичников в семенники при блокировке гена *Foxl2* – вечная борьба самок с “внутренним” самцом (Uhlenhaut et al., 2009). Вместе с тем, в последнее время стало ясно, что для формирования яичников недостаточно “убрать” ген *Sry*, необходимы факторы, регулирующие программу развития. По-видимому, ключевым геном женского пути развития является ген *R-spondin1*, это обусловлено его ролью в регуляции каскада *Wnt-4* (Parma et al., 2006; Tomizuka et al., 2008; Tevosian, 2012).

Каскад взаимодействия генов не является линейным, экспрессия одного и того же гена может регулироваться в разное время разными факторами, что усложняет изучение закономерностей детерминации пола. Кроме того, гены полоопределяющего каскада, такие как *Sox9*, *Dax1*, *Fgf9*, *Wnt4* экспрессируются не только в гонадах, но и в мозге и других органах как самок, так и самцов (генотипов XX и XY) (Morais et al., 1996; Swain et al., 1998; Vainio et al., 1999; Kim et al., 2006).

Далеко не все гены, задействованные в процессе детерминации пола, находятся на половых хромосомах. Как уже отмечалось, ключевыми генами этого процесса являются гены семейства *SOX*, такие *Sry*, *Sox3*, *Sox9*. *Sox3* картирован на X-хромосоме у сумчатых, человека и мыши (Foster, Graves, 1994), но у однопроходных (утконоса и австралийской ехидны) *Sox3* локализован на 6 и 16 аутосомах соответственно (Wallis et al., 2007). Ген *Wt1* экспрессируется в урогенитальной складке и мезонефросе у плацентарных (Armstrong

et al., 1993). Семейство генов DM вовлечено в детерминацию пола у таких филогенетически далеких организмов как *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, кораллы, рыбы, млекопитающие (Raymond et al., 2000). Экспрессия гена *Dmrt1* (у человека этот ген картирован на 9 хромосоме) на ранних стадиях развития плацентарных в половой складке и вольфовом протоке указывает на его функцию во время дифференциации пола и/или дифференциации гонад. У утконоса ген *Dmrt1* находится на половой хромосоме X5 (Grützner et al., 2004), это является еще одним свидетельством негомологичности половых хромосом однопроходных и плацентарных млекопитающих.

НЕОБЫЧНЫЕ СИСТЕМЫ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА У ПЛАЦЕНТАРНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Как уже подчеркивалось выше, основные работы по генетике детерминации пола ведутся на человеке и лабораторной мыши. Вместе с тем, целый ряд необычных систем половых хромосом был известен для разных групп млекопитающих уже в 70-е годы 20-го в. Н.Н. Воронцов посвятил этому вопросу несколько статей (Vorontsov, 1973; Vorontsov et al., 1980). Множественные половые хромосомы характерны не только для однопроходных, у ряда видов млекопитающих образуются комплексы типа $X1X2/Y$, $X/Y1Y2$ или $X1X2/Y1Y2$ вследствие слияния половых хромосом с аутосомами (Yoshida, Kitano, 2012). У некоторых видов лишь часть популяций/особей имеют необычные половые хромосомы (см. обзор Romanenko, Volobuev, 2012). Несколько групп обнаруживают видоспецифичные характеристики, связанные с детерминацией пола. Первая группа таких исключений – наличие множества копий гена *Sry*, вторая – утрата гена *Sry* при частичной потере *Y*-хромосомы, и третья группа – исчезновение гена *Sry* и *Y*-хромосомы.

Первый случай многокопийности гена *Sry* был описан для *M. cabrae* (Bullejos et al., 1997). У этих полевок выявлены полиморфные последовательности (до 15 копий) гена *Sry* у самцов и самок, при этом у самок все копии, по-видимому, являются псевдогенами, а у самцов одна копия является функционирующим геном. Еще один случай множественных копий гена *Sry* обнаружен у *Tokudaia muenninki*: 24 копии *Sry*, большая часть которых является псевдогенами, локализованы только на *Y*-хромосоме (Murata et al., 2010). Обе половые хромосомы у данного вида необычно крупные вследствие слияний с разными аутосомами (Murata et al., 2012). Возможно, что именно благодаря этому слиянию, у *T. muenninki* сохранилась *Y*-хромосома, которая утрачена у двух других видов этого рода, *T. osimensis* ($2n = 25$, XO/XO) и *T. tokunoshimensis* ($2n = 45$, XO/XO). Эти виды –

еще одно исключение из правил детерминации пола у плацентарных: утрачен ген *SRY* и большая часть *Y*-хромосомы, лишь небольшой ее фрагмент транслоцирован на *X*-хромосому (Soullier et al., 1998; Kuroiwa et al., 2010).

Исчезновение *Sry* при полной утрате *Y*-хромосомы описана лишь для одной группы грызунов – слепушонок рода *Ellobius*, среди которых у одного вида, афганской слепушонки *E. fuscocapillus*, есть *Y*-хромосома и ген *Sry*, (половые хромосомы XX/XY); у горной слепушонки *E. lutescens* нет *Y*-хромосомы и гена *Sry*, есть только одна *X*-хромосома у обоих полов (XO/XO); нет *Y*-хромосомы и гена *Sry* и у видов-двойников, обыкновенной *E. talpinus* и восточной слепушонки *E. tancrei*. У последних видов имеются две *X*-хромосомы у обоих полов (XX/XX) (Matthey, 1953; Воронцов и др., 1969; Ляпунова, Воронцов, 1978; Just et al., 1995; Romanenko et al., 2007; Bakloushinskaya et al., 2012). Неизвестно, как осуществляется детерминация пола в отсутствие *Sry*, предполагалось, что существует еще какой-то фактор, регулирующий транскрипцию гена *Sox9*. Тем большей неожиданностью оказалось обнаружение делеции в консервативном участке гена *Sox9*, характерной для четырех видов слепушонок, включая *E. fuscocapillus* (Bagheri-Fam, et al., 2012). Наличие такой делеции делает невозможным формирование продукта гена *Sox9*, что должно дестабилизировать систему детерминации пола. Вместе с тем, все виды рода, по нашим данным, имеют соотношение полов 1:1 при рождении и не обнаруживают каких-либо нарушений развития (за исключением единичного случая гермафродитизма у *E. lutescens*, зафиксированного нами). Наличие делеции у *E. fuscocapillus* свидетельствует о том, что, по-видимому, эта мутация произошла у общего предка современных *Ellobius*, а также о том, что утрата гена *Sry* и *Y*-хромосомы могли произойти позже и независимо в двух под родах: *Bramus* (*E. lutescens* и *E. fuscocapillus*) и *Ellobius* (*E. talpinus*, *E. tancrei*, *E. alaicus*), в последней группе параллельно закрепились две *X*-хромосомы у обоих полов. Структура полового бивалента XX (наличие обширной зоной асинопсиса в центральном участке полового бивалента) и динамика его поведения в профазе I мейоза у самцов *E. talpinus* (Kolomiets et al., 2010), *E. tancrei*, а также их межвидовых гибридов (Bakloushinskaya et al., 2012) характерны для представителей гетерогаметного пола с гетероморфными половыми хромосомами, в том числе *E. fuscocapillus* (Kolomiets et al., 1991). На сегодняшний день это единственное доказательство функциональных различий изоморфных половых хромосом слепушонок.

Существование таких модельных групп как *Tokudaia* и *Ellobius* с необычными системами детерминации пола, утратой *Y* хромосомы, генов *Sry*, *Sox9*, заставляет пересматривать сложившие-

ся концепции, искать новые механизмы детерминации пола. Для *Ellobius* была проведена обширная поисковая работа, изучены и исключены в качестве претендентов на роль фактора детерминации семенников (testis determining factor TDF) такие гены, как *Dax1*, *Atrx*, *Ar*, *Nr5a1*, *Foxl2/Pisrt1*, *Sox9*, *Sox3*, *Dmrt1* (Just et al., 2007). Возможно, расшифровка геномов слепушонок позволит найти ключ к решению проблемы детерминации пола в отсутствие двух ключевых генов каскада полоопределения.

Полученные в последние десятилетия данные о полных геномах, отдельных генах, гомологии хромосом, заставили изменить представления о размахе разнообразия таких важнейших процессов пре- и постнатального развития млекопитающих как детерминация пола, формирование плаценты, лактация. Несмотря на несомненную фундаментальность явления, генетические механизмы детерминации пола оказались чрезвычайно изменчивы; они различаются не только на уровне под- и инфраклассов, но и на уровне видов, что и составляет главную интригу изучения этих процессов. Генетические основы формирования плаценты в разных группах млекопитающих изучены крайне отрывочно, бесспорно, это также весьма перспективное направление исследований. Переход от узкого ряда моделей к т.н. немодельным объектам, использование новых методов при изучении пре- и постнатального развития, расширит наши представления об эволюции млекопитающих в целом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование поддержано Российским научным фондом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверьянов А.О., Лопатин А.В., 2014. Макросистематика плацентарных млекопитающих: современное состояние проблемы // Зоологический журнал. Т. 93. № 7. С. 798–813.
- Баклушинская И.Ю., 2009. Эволюция системы определения пола у млекопитающих // Известия РАН. Серия биологическая. № 2. С. 209–217.
- Воронцов Н.Н., Ляпунова Е.А., Закарян Г.Г., Иванов В.Г., 1969. Кариология и систематика рода *Ellobius* (Mistotinae, Rodentia) // Материалы II Всесоюзного совещания по млекопитающим “Млекопитающие, эволюция, кариология, систематика, фаунистика”. Новосибирск. С. 127–129.
- Корочкин Л.И., 1999. Введение в генетику развития. М.: Наука. 253 с.
- Ляпунова Е.А., Воронцов Н.Н., 1978. Генетика слепушонок (*Ellobius*, Rodentia). Сообщение I. Кариологическая характеристика четырех видов рода *Ellobius* // Генетика. Т. 14. С. 2012–2024.
- Павлинов И.Я., 2003. Систематика современных млекопитающих. М.: Изд-во МГУ. 297 с.
- Albrecht K.H., Eicher E.M., 2001. Evidence that Sry is expressed in pre-Sertoli cells and Sertoli and granulosa cells have a common precursor // Developmental biology. V. 240. P. 92–107.
- Apari P., Rózsa L., 2009. The tripartite immune conflict in placentals and a hypothesis on fetal → maternal microchimerism // Medical Hypotheses. V. 72. P. 52–54.
- Armstrong J.F., Pritchard-Jones K., Bickmore W.A., Hastie N.D., Bard J.B.L. 1993. The expression of the Wilms' tumour gene, WT1, in the developing mammalian embryo // Mechanisms of development. V. 40. P. 85–97.
- Bachtrog D., 2013. Y-chromosome evolution: emerging insights into processes of Y-chromosome degeneration // Nature Reviews Genetics. V. 14 (2). P. 113–124.
- Bagheri-Fam S., Sreenivasan R., Bernard P., Knowler K.C., Sekido R. et al., 2012. *Sox9* gene regulation and the loss of the XY/XX sex-determining mechanism in the mole vole *Ellobius lutescens* // Chromosome Research. V. 20. P. 191–199.
- Bakloushinskaya I.Yu., Matveevsky S.N., Romanenko S.A., Serdukova N.A., Kolomiets O.L. et al., 2012. A comparative analysis of the mole vole sibling species *Ellobius tancrei* and *E. talpinus* (Cricetidae, Rodentia) through chromosome painting and examination of synaptonemal complex structures in hybrids // Cytogenetic and genome research. V. 136. P. 199–207.
- Berleth J.B., Yang F., Xu J., Carrel L., Disteche C.M., 2011. Genes that escape from X inactivation // Human Genetics. V. 130. P. 237–245.
- Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S., DeMaria M.A., 1996. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum // Proceedings of the National Academy of Sciences. V. 93. P. 705–708.
- Bininda-Emonds O.R.P., Cardillo M., Jones K.E., MacPhee R.D., Beck R.M. et al., 2007. The delayed rise of present-day mammals // Nature. V. 446. P. 507–512.
- Blackburn D.G., 1993. Lactation: historical patterns and potential for manipulation // Journal of dairy science. V. 76. P. 3195–3212.
- Blackburn D.G., Hayssen V., Murphy C.J., 1989. The origin of lactation and the evolution of milk: A review with new hypotheses // Mammal Review. V. 19. P. 1–26.
- Bowen W.D., Oftedal O.T., Boness D.J., 1985. Birth to weaning in 4 days: remarkable growth in the hooded seal, *Cystophora cristata* // Canadian Journal of Zoology. V. 63. P. 2841–2846.
- Brawand D., Wahli W., Kaessmann H., 2008. Loss of egg yolk genes in mammals and the origin of lactation and placentation // PLoS Biol. V. 6 (3): e63.
- Breed W.G., 1996. Egg maturation and fertilization in marsupials // Reproduction, fertility and development. V. 8. P. 617–643.
- Bullejos M., Sánchez A., Burgos M., Hera C., Jiménez R., 1997. Multiple, polymorphic copies of SRY in both males and females of the vole *Microtus cabreræ* // Cytogenetic and Genome Research. V. 79. P. 167–171.
- Burgoyne P.S., 1982. Genetic similarity and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals // Human genetics. V. 61. P. 85–90.

- Canning C.A., Lovell-Badge R., 2002. *SRY* and sex determination: how lazy can it be? // *TRENDS in Genetics*. V. 18. P. 111–113.
- Capellini I., Venditti C., Barton R.A., 2011. Placentation and maternal investment in mammals // *The American Naturalist*. V. 177. P. 86–98.
- Carter A.M., 2012. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses // *Physiological reviews*. V. 92. P. 1543–1576.
- Charlesworth D., Charlesworth B., Marais G., 2005. Steps in the evolution of heteromorphic sex chromosomes // *Heredity*. V. 95. P. 118–128.
- Cornelis G., Heidmann O., Bernard-Stoecklin S., Reynaud K., Véron G. et al., 2012. Ancestral capture of syncytin-Car1, a fusogenic endogenous retroviral envelope gene involved in placentation and conserved in Carnivora // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. V. 109 (7). E432–E441.
- Dawson T.J., 1983. *Monotremes and marsupials: The other mammals*. Southampton: Edward Arnold Publishers. 87 p.
- Deakin J.E., Chaumeil J., Hore T.A., Graves J.A.M., 2009. Unravelling the evolutionary origins of *X* chromosome inactivation in mammals: insights from marsupials and monotremes // *Chromosome Research*. 17. P. 671–685.
- Dunbrack R., Ramsay M., 1989. The evolution of viviparity in amniote vertebrates: Egg retention versus egg size reduction // *The American Naturalist*. V. 133. P. 138–148.
- Foster J.W., Brennan F.E., Hampikian G.K., Goodfellow P.N., Sinclair A.H. et al., 1992. Evolution of sex determination and the *Y* chromosome: *SRY*-related sequences in marsupials // *Nature*. V. 359. P. 531–533.
- Foster J.W., Graves J.A.M., 1994. An *SRY*-related sequence on the marsupial *X* chromosome: implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. V. 91. P. 1927–1931.
- Freyer C., Zeller U., Renfree M.B., 2007. Placental function in two distantly related marsupials // *Placenta*. V. 28. P. 249–257.
- Gilbert S., 2010. *Developmental Biology*. Sunderland, MA: Sinauer Ass. Inc. 711 p.
- Glas R., Graves J.A.M., Toder R., Ferguson-Smith M., O'Brien P.C., 1999. Cross-species chromosome painting between human and marsupial directly demonstrates the ancient region of the mammalian *X* // *Mammalian Genome*. V. 10. P. 1115–1116.
- Grant J., Mahadevaiah S.K., Khil P., Sangrithi M.N., Royo H. et al., 2012. *Rsx* is a metatherian RNA with *Xist*-like properties in *X*-chromosome inactivation // *Nature*. V. 487. № 7406. P. 254–258.
- Graves J.A.M., 1995. The origin and function of the mammalian *Y* chromosome and *Y*-borne genes – an evolving understanding // *Bioessays*. V. 17. P. 311–320. – 2000. Human *Y* chromosome, sex determination, and spermatogenesis—a feminist view // *Biology of Reproduction*. V. 63 (3). P. 667–676. – 2006. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals // *Cell*. V. 124. P. 901–914.
- Graves J.A.M., Watson J.M., 1991. Mammalian sex chromosomes: evolution of organization and function // *Chromosoma*. V. 101. P. 63–68.
- Green B., Griffiths M., Leckie R.M., 1983. Qualitative and quantitative changes in milk fat during lactation in the tamar wallaby (*Macropus eugenii*) // *Australian journal of biological sciences*. V. 36. P. 455–461.
- Grosser O., 1927. *Fruhentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere*. München: Bergmann. 454 p.
- Grützner F., Nixon B., Jones R. C., 2008. Reproductive biology in egg-laying mammals // *Sexual Development*. V. 2 (3). P. 115–127.
- Grützner F., Rens W., Tsend-Ayush E., El-Mogharbel N., O'Brien P.C. et al., 2004. In the platypus a meiotic chain of ten sex chromosomes shares genes with the bird *Z* and mammal *X* chromosomes // *Nature*. V. 432. P. 913–917.
- Haeckel E., 1874. *Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Leipzig: Engelmann. 770 p.
- Haig D., 2012. Retroviruses and the placenta // *Current Biology*. V. 22. R609–R613.
- Hayssen V., 1993. Empirical and theoretical constraints on the evolution of lactation // *Journal of dairy science*. V. 76. P. 3213–3233.
- Heard E., Disteche C.M., 2006. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the *X* chromosome // *Genes & development*. V. 20. P. 1848–1867.
- Herzenberg L.A., Bianchi D.W., Schroder J., Cann H.M., Iverson G.M., 1979. Fetal cells in the blood of pregnant women: Detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting (Y chromatin/HLA/prenatal diagnosis/chromosome abnormalities) // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. V. 76 (3). P. 1453–1455.
- Hughes R.L., 1993. Monotreme development with particular reference to the extraembryonic membranes // *Journal of Experimental Zoology*. V. 266(6). P. 480–494.
- Hughes R.L., Hall L.S., 1998. Early development and embryology of the platypus // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. V. 353. P. 1101–1114.
- Hutson J.M., 2012. *The Hormones Regulating Sex Development Disorders of sex development: an integrated approach to management*. Berlin, Heidelberg: Springer. P. 23–30.
- Jakob S., Lovell-Badge R., 2011. Sex determination and the control of *Sox9* expression in mammals // *FEBS Journal*. V. 278. P. 1002–1009.
- Joseph M., Griffiths M., 1992. Whey proteins in milks of monotremes and wallabies // *Australian Mammalogy*. V. 14. P. 125–127.
- Just W., Baumstark A., Süß A., Graphodatsky A., Rens W. et al., 2007. *Ellobius lutescens*: sex determination and sex chromosome // *Sexual Development*. V. 1. P. 211–221.
- Just W., Rau W., Vogel W., Akhverdian, M., Fredga K., et al., 1995. Absence of *Sry* in species of the vole *Ellobius* // *Nature Genetics*. V. 11. P. 117–118.
- Kashimada K., Koopman P., 2010. *Sry*: the master switch in mammalian sex determination // *Development*. V. 137. P. 3921–3930.

- Kim Y., Capel B., 2006. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem // *Developmental dynamics*. V. 235. 2292–2300.
- Kim Y., Kobayashi A., Sekido R., DiNapoli L., Brennan J. et al., 2006. *Fgf9* and *Wnt4* act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination // *PLoS Biology*. 4(6). e187.
- Kolomiets O.L., Matveevsky S.N., Bakloushinskaya I.Y., 2010. Sexual dimorphism in prophase I of meiosis in the Northern mole vole (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770) with isomorphic (XX) chromosomes in males and females // *Comparative Cytogenetics*. V. 4. P. 55–66.
- Kolomiets O.L., Vorontsov N.N., Lyapunova E.A., Mazurova T. F., 1991. Ultrastructure, meiotic behavior, and evolution of sex chromosomes of the genus *Ellobius* // *Genetica*. V. 84. P. 179–189.
- Kuroiwa A., Ishiguchi Y., Yamada F., Shintaro A., Matsuda Y., 2010. The process of a Y-loss event in an XO/XO mammal, the Ryukyu spiny rat // *Chromosoma*. V. 119 (5). P. 519–526.
- Lefèvre C.M., Digby M.R., Whitley J.C., Strahm Y., Nicholas K.R. 2007. Lactation transcriptomics in the Australian marsupial, *Macropus eugenii*: transcript sequencing and quantification // *BMC Genomics*. V. 8. P. 417.
- Lefèvre C.M., Sharp J.A., Nicholas K.R., 2009. Characterization of monotreme caseins reveals lineage specific expansion of an ancestral casein locus in mammals // *Reproduction, fertility and development*. V. 21. P. 1015–1027. – 2010. Evolution of lactation: ancient origin and extreme adaptations of the lactation system // *Annual review of genomics and human genetics*. V. 11. P. 219–238.
- Lemay D.G., Lynn D.J., Martin W.F., Neville M.C., Casey T.M. et al., 2009. The bovine lactation genome: insights into the evolution of mammalian milk // *Genome biology*. V. 10. R43.
- Linnaeus C., 1758. Tomus I. Systema naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis. Editio decima, reformata. Holmiae. (Laurentii Salvii). 824 p.
- Lyon M.F., 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) // *Naturwissenschaften*. V. 190. P. 372–373.
- Matthey R., 1953. La formule chromosomique et le problème de la détermination sexuelle chez *Ellobius lutescens* Thomas (Rodentia–Muridae–Microtinae) // *Arch Klaus-Stift VererbForsch*. V. 28. P. 65–73.
- McClellan H.L., Miller S.J., Hartmann P.E., 2008. Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species // *Nutrition research reviews*. V. 21(2). P. 97–116.
- Menke D.B., Page D.C., 2002. Sexually dimorphic gene expression in the developing mouse gonad // *Gene Expression Patterns*. V. 2. P. 359–367.
- Menzies B.R., Pask A.J., Renfree M.B., 2011. Placental expression of pituitary hormones is an ancestral feature of therian mammals // *Evodevo*. V. 2 (1). P. 16.
- Meredith R.W., Janečka J.E., Gatesy J., Gatesy J., Ryder O.A. et al., 2011. Impacts of the Cretaceous terrestrial revolution and KPg extinction on mammal diversification // *Science*. V. 334. P. 521–524.
- Moffett A., Loke C., 2006. Immunology of placentation in eutherian mammals // *Nature Reviews Immunology*. V. 6 (8). P. 584–594.
- Morais da Silva S., Hacker A., Harley V., Goodfellow P., Swain A., Lovell-Badge R., 1996. *Sox9* expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds // *Nature genetics*. V. 14. P. 62–68.
- Murata C., Yamada F., Kawauchi N., Matsuda Y., Kuroiwa A., 2010. Multiple copies of SRY on the large Y chromosome of the Okinawa spiny rat, *Tokudaia muenninki* // *Chromosome Research*. V. 18. P. 623–634. – 2012. The Y chromosome of the Okinawa spiny rat, *Tokudaia muenninki*, was rescued through fusion with an autosome // *Chromosome Research*. V. 20. P. 111–125.
- Murtagh V.J., O’Meally D., Sankovic N., Delbridge M.L., Kuroki Y. et al., 2012. Evolutionary history of novel genes on the tammar wallaby Y chromosome: implications for sex chromosome evolution // *Genome Research*. V. 22. P. 498–507.
- O’Brien S.J., Eisenberg J.F., Miyamoto M., Hedges S.B., Kumar S. et al., 1999. Genome maps 10. Comparative genomics. Mammalian radiations. Wall. Chart // *Science*. V. 286. P. 463–478.
- Oftedal O.T., 2002. The mammary gland and its origin during synapsid evolution // *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. V. 7. P. 225–252. – 2002a. The origin of lactation as a water source for parchment-shelled eggs // *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. V. 7. P. 253–266. – 2013. Origin and evolution of the major constituents of milk // *Advanced dairy chemistry*. Springer US. P. 1–42.
- Oftedal O.T., Dhoulailly D., 2013. Evo-Devo of the mammary gland // *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. P. 1–16.
- Ohno S., 1967. Sex chromosomes and sex linked genes. Heidelberg: Springer-Verlag. 202 p.
- Owen R., 1834. On the generation of the marsupial animals, with a description of the impregnated uterus of the kangaroo // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. V. 124. P. 333–364.
- Parma P., Radi O., Vidal V., Chaboissier M.C., Dellambra E., et al., 2006. *R-spondin1* is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy // *Nature Genetics*. V. 38 (11). P. 1304–1309.
- Patel H.R., Delbridge M.L., Graves J.A.M., 2010. Organization and evolution of the marsupial X chromosome // *Marsupial Genetics and Genomics*. Springer Netherlands. P. 151–171.
- Polanco J.C., Koopman P., 2007. *Sry* and the hesitant beginnings of male development // *Developmental Biology*. V. 302 (1). P. 13–24.
- Rawn S.M., Cross J.C., 2008. The evolution, regulation, and function of placenta-specific genes // *Annual review of cell and developmental biology*. V. 24. P. 159–181.
- Raymond C., Murphy M., O’Sullivan M., Bardwell V.J., Zarkower D., 2000. *Dmrt1*, a gene related to worm and fly sexual regulators, is required for mammalian testis differentiation // *Genes & Development*. V. 14. P. 2587–2595.

- Reik W., Lewis A., 2005. Co-evolution of X-chromosome inactivation and imprinting in mammals // *Nature Reviews Genetics*. V. 6. P. 403–410.
- Renfree M.B., Suzuki S., Kaneko-Ishino T., 2013. The origin and evolution of genomic imprinting and viviparity in mammals // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. V. 368. № 1609. 0120151.
- Rens W., Grützner F., O'Brien P.C., Fairclough H., Graves J.A., et al., 2004. Resolution and evolution of the duck-billed platypus karyotype with an X1Y1X2Y2X3Y3X4Y4X5Y5 male sex chromosome constitution // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. V. 101. P. 16257–16261.
- Rens W., O'Brien P. C., Grutzner F., Clarke O., Graphodatskaya D. et al., 2007. The multiple sex chromosomes of platypus and echidna are not completely identical and several share homology with the avian Z // *Genome Biology*. V. 8 (11). R243.
- Romanenko S.A., Sitnikova N.A., Serdukova N.A., Perelman P.L., Rubtsova N.V. et al., 2007. Chromosomal evolution of Arvicolinae (Cricetidae, Rodentia). II. The genome homology of two mole voles (genus *Ellobius*), the field vole and golden hamster revealed by comparative chromosome painting // *Chromosome Research*. V. 15. P. 891–897.
- Romanenko S.A., Volobouev V., 2012. Non-Sciuriform rodent karyotypes in evolution // *Cytogenetic and Genome Research*. V. 137 (2–4). P. 233–245.
- Rothchild I., 2003. The yolkless egg and the evolution of eutherian viviparity // *Biology of reproduction*. V. 68. P. 337–357.
- Schmidt D., Ovitt C.E., Anlag K., Fehsenfeld S., Gredsted L. et al., 2004. The murine winged-helix transcription factor *Foxl2* is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance // *Development*. V. 131. P. 933–942.
- Sheng G., Foley A.C., 2012. Diversification and conservation of the extraembryonic tissues in mediating nutrient uptake during amniote development // *Annals of the New York Academy of Sciences*. V. 1271 (1). P. 97–103.
- Simpson G.G., 1931. A new classification of mammals // *American Museum of Natural History*. V. 59. P. 259–293.
- Sinclair A.H., Berta P., Hawkins J.R., Hawkins J., Griffiths B. et al., 1990. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif // *Nature*. V. 346. P. 240–244.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L. et al., 2003. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes // *Nature*. V. 423. P. 825–837.
- Soullier S., Hanni C., Catzefflis F., Berta P., Laudet V., 1998. Male sex determination in the spiny rat *Tokudaia osimensis* (Rodentia: Muridae) is not *Sry* dependent // *Mammalian Genome*. V. 9. P. 590–592.
- Swain A., Narvaez V., Burgoyne P. et al., 1998. *Dax1* antagonizes *Sry* action in mammalian sex determination // *Nature*. V. 391. P. 761–767.
- Tevosian S.G., 2012. Genetic control of ovarian development // *Sexual Development*. V. 7 (1–3). P. 33–45.
- Tomizuka K., Horikoshi K., Kitada R., Sugawara Y., Iba Y., et al., 2008. *R-spondin1* plays an essential role in ovarian development through positively regulating Wnt-4 signaling // *Human Molecular Genetics*. V. 17. P. 1278–1291.
- Tyndale-Biscoe C.H., Renfree M.B., 1987. *Reproductive Physiology of Marsupials*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press. 492 p.
- Uhlenhaut N.H., Jakob S., Anlag K., Eisenberger T., Sekido R., et al., 2009. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by *FOXL2* ablation // *Cell*. V. 139. P. 1130–1142.
- Ukiyama E., Jancso-Radek A., Li B., Milos L., Zhang W., et al., 2001. SRY and architectural gene regulation: the kinetic stability of a bent protein-DNA complex can regulate its transcriptional potency // *Molecular Endocrinology*. V. 15. P. 363–377.
- Vaiman D., 2003. Sexy transgenes: the impact of gene transfer and gene activation technologies on the understanding of mammalian sex determination // *Transgenic research*. V. 12. P. 255–269.
- Vainio S., Heikkila M., Kispert A., Chin N., McMahon A.P., 1999. Female development in mammals is regulated by *Wnt4* signalling // *Nature*. V. 397. P. 405–409.
- Veyrunes F., Waters P.D., Miethke P., Rens W., McMillan et al., 2008. Bird-like sex chromosomes of platypus imply recent origin of mammal sex chromosomes // *Genome Research*. V. 18. P. 965–973.
- Vorontsov N.N., 1973. The evolution of the sex chromosomes / *Cytotaxonomy and vertebrate evolution*. L.: Acad. Press. P. 619–657.
- Vorontsov N.N., Lyapunova E.A., Borisov Yu.M., Dovgal V.E., 1980. Variability of sex chromosomes in mammals // *Genetica (Hague)*. V. 52/53. P. 361–372.
- Wallis M.C., Waters P.D., Delbridge M.L., Kirby P.J., Pask A.J., et al., 2007. Sex determination in platypus and echidna: autosomal location of *SOX3* confirms the absence of *SRY* from monotremes // *Chromosome Research*. V. 15. P. 949–959.
- Warren W.C., Hillier L.W., Graves J.A.M., Birney E., Ponting C.P. et al., 2008. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution // *Nature*. V. 453. P. 175–83.
- Waters P., Duffy B., Frost C.J., Delbridge M.L., Graves J.A.M., 2001. The human Y chromosome derives largely from a single autosomal region added 80–130 million years ago // *Cytogenetic and Genome Research*. V. 92. 74–79.
- Wilhelm D., Palmer S., Koopman P., 2007. Sex determination and gonadal development in mammals // *Physiol. Rev.* V. 87. P. 1–28.
- Wilson D.E., Reeder D.M. (eds), 2005. *Mammal Species of the World. A Taxonomic and Geographic Reference* (3rd ed), Johns Hopkins University Press. 2142 p.
- Wooding F.B.P., Burton G.J., 2008. *Comparative placentation: structures, functions and evolution*. Springer. 301 c.
- Yoshida K., Kitano J., 2012. The contribution of female meiotic drive to the evolution of neo-sex chromosomes // *Evolution*. V. 66. P. 3198–3208.

**SEX DETERMINATION AND REPRODUCTIVE BIOLOGY OF MONOTREMES,
MARSUPIALS, AND PLACENTAL MAMMALS****I. Yu. Bakloushinskaya***Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia
e-mail: i.bakloushinskaya@idbras.ru*

The review presents the analysis of similarities and differences in a number of basic mammalian features associated with reproduction: formation of the placenta, lactation, genetics of sex determination. These characteristics display a high diversity in mammals, which is undoubtedly due to the complex genomic rearrangements, including such processes as multiple translocations of autosomes and sex chromosomes, gene mutations, domestication of mobile elements, etc.

Keywords: sex, placenta, lactation, embryonic development.