

DMRT基因家族研究进展

张月圆 王昌留*

(鲁东大学生命科学学院, 烟台 264025)

摘要 DMRT(double-sex and mab-3 related transcription factor)基因家族是一个与性别决定有关的基因家族, 它编码的转录因子具有一个保守的DM(double-sex and male aberrant-3 relative domain)结构域, 靠特殊的锌指结构连接DNA。目前研究表明, DMRT基因家族主要参与胚胎的性别分化、性腺的发育、配子的形成, 并且参与神经发育等其他功能。该文主要从DMRT基因的结构、功能和作用机理三个方面对DMRT基因家族的研究进展进行了综述。

关键词 DMRT基因; DM结构域; 性别决定

Advances in the DMRT Gene Family Research

Zhang Yueyuan, Wang Changliu*

(College of Life Sciences, Ludong University, Yantai 264025, China)

Abstract The DMRT gene family is a gene family related to sexual determination. Transcription factors encoded by *DMRT* genes have a conserved DM-domain linking to DNA by special zinc finger structures. The present studies of *DMRT* genes show that they mainly participate in sexual differentiation of embryo, developing of gonads and formation of gametes, and take part in other functions such as neurodevelopment. This paper reviews the advances in the DMRT gene family research, and expounds its structure, function and mechanism of action.

Key words *DMRT* gene; DM-domain; sex determination

DMRT(double-sex and mab-3 related transcription factor)基因是指与果蝇*Dsx*(double-sex)基因和线虫*Mab-3*基因同源的基因^[1], 不同*DMRT*基因构成一个基因家族, 该基因家族有一个共同特征, 即所编码的蛋白质都包含一个高度保守的DM(double-sex and male aberrant-3 relative domain)结构域, DM结构域是在果蝇的性别决定基因*Dsx*编码的蛋白质中发现的结构基序, 通过锌指方式与特定的DNA序列结合及调控下游基因的表达来发挥*DMRT*基因的作用^[2], 主要参与性别决定和性别分化。此外, *DMRT*基因对某些器官的发育和功能维持也起着重要作用。

其中, *DMRT*基因主要参与胚胎的发育^[3]和配子的形成^[4]。

1 *DMRT*基因的基本结构特征

DMRT基因家族是指编码蛋白具有高度保守的DNA结合结构域(DM结构域)并作为转录因子参与性别分化等有关生理发育过程的一类基因。人们首先在果蝇、线虫中发现多种含有DM结构域的基因, 继而在脊椎动物、无脊椎动物中展开了对*DMRT*基因的研究。目前, 已在多种动物体内检测到DMRT基因家族成员, 该基因在进化上较为保守,

收稿日期: 2013-06-17 接受日期: 2013-09-04

国家高技术研究发展计划(“863”)(批准号: 2008AA092604)和山东省自然科学基金(批准号: ZR2010CM030)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0535-6697537, E-mail: changliuwang@sina.com

Received: June 17, 2013 Accepted: September 4, 2013

This work was supported by the National High-tech Research and Development Projects (“863”) (Grant No.2008AA092604) and the Shandong Natural Science Foundation (Grant No.ZR2010CM030)

*Corresponding author. Tel: +86-535-6697537, E-mail: changliuwang@sina.com

网络出版时间: 2013-10-18 15:27 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20131018.1527.001.html>

且基因数量不多。通过构建脊椎动物DMRT基因系统发生树, DMRT基因明显地聚为7类, 脊椎动物DMRT基因家族成员在基因组中的定位呈现高度保守的同线性, 主要集中于两大同线群, 即DMRT1~3和DMRT5~6^[5]。

人类中共发现8种DMRT基因, 分别命名为DMRT1~8^[6]。小鼠中共发现7种与人类DMRT基因高度同源的基因^[7]。在爬行类动物中检测到6种, 分别为DMRT1~6, 两栖类中共发现5种, 分别为DMRT1~5^[8]。鱼类研究中, 也发现DMRT基因集中在5大类群, 分别为DMRT1~5^[9]。

在已发现的8种DMRT基因中, 除了在人和小鼠

中DMRT8不含有保守的DM结构域外, DMRT1~7均含有保守的DM结构域, 其中一部分也含有除了DM结构域之外的其他保守结构域, 称之为DMA结构域 (additional conserved region to DM domain)^[10]。Wang等^[11]通过比对分析不同物种的DMRT基因蛋白序列, 将DMRT基因归为两大类: 一类保守结构只有DM结构域, 另一类同时含有DM和DMA结构域, 另一方面基于DM结构域通过邻接法构建DMRT基因的系统进化树(图1), 将脊椎动物和无脊椎动物的DMRT基因联系起来, 也发现DMRT基因家族明显聚为7类, 并且一部分无脊椎动物的DMRT基因聚集到脊椎动物的DMRT1~7中。

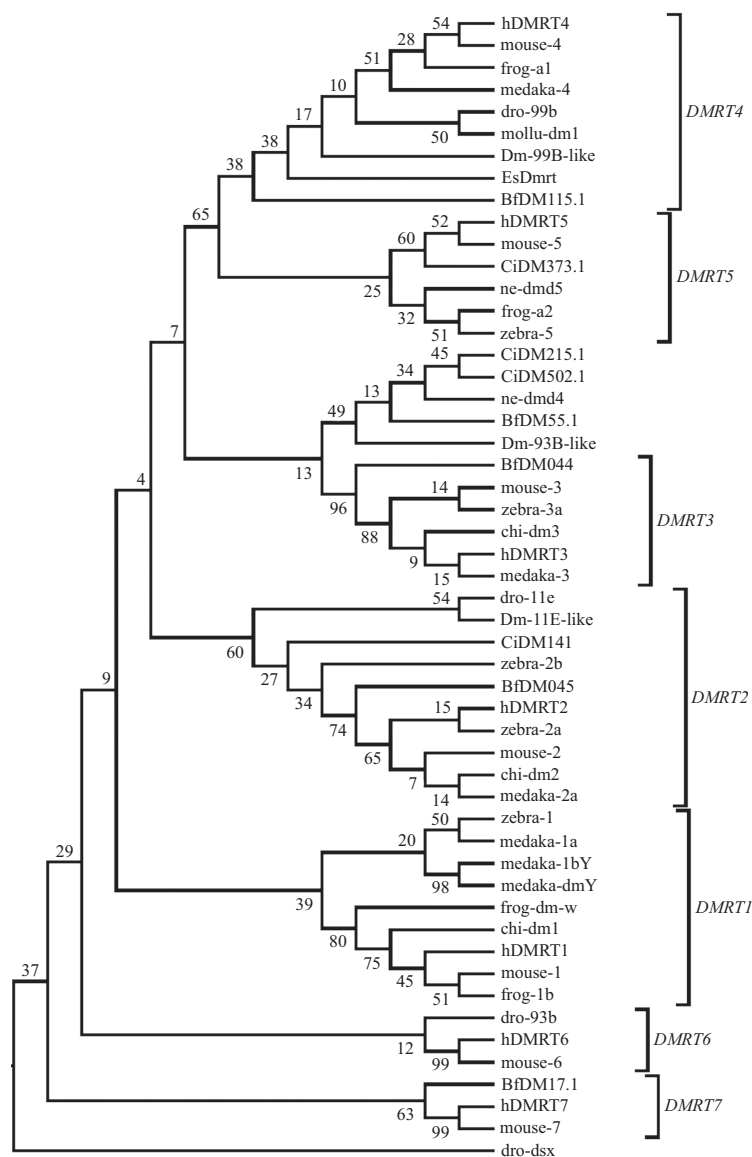


图1 DMRT基因系统进化树(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 Phylogenetic tree of DMRT gene family (modified from reference [11])

2 *DMRT*基因的功能研究

*DMRT*基因的功能主要表现在性别决定方面,在生物体性别决定、性别分化中发挥重要作用。其作用特点是在同一物种、物种之间*DMRT*基因具有保守性,在同一物种雌、雄个体以及不同物种之间*DMRT*基因表达又有差异性。

2.1 保守性

*DMRT*基因的保守性在结构上表现为DM结构域在*DMRT*基因家族内都表现出高度的保守性,在功能上表现为*DMRT*基因家族都与性别分化过程有关,主要参与性腺的分化和配子的形成,而其功能的保守性正是由其保守的结构基序所决定。

2.1.1 *DMRT*基因结构上的保守性 王光花^[12]从奥利亚罗非鱼精巢中分离和测定了*DMRT1*的cDNA序列,扩增得到1 086 bp的片段,共编码254个氨基酸,将其与尼罗罗非鱼、黑鲷、黄鳝、新月鱼、虹鳟等动物的*DMRT1*氨基酸序列进行比较,发些同源性分别为:99%、80%、78%、73%、62%,说明*DMRT1*基因在不同物种中有高度同源性。Veith等^[13]利用cDNA进行Southern blot印记杂交,在花斑剑尾鱼Y染色体上发现*DMRT1*,用*DMRT1*探针进行BAC克隆杂交后获得了*DMRT1*、*DMRT3*、*DMRT2*和*DMRT4*。在中华蟾蜍中,对7种不同的*DMRT*基因进行引物克隆、序列分析,发现*DMRT1*、*DMRT2*、*DMRT3a*、*DMRT3b*、*DMRT3c*和两种*DMRT5*都含有两种保守的锌指结构CCHC和HCCC^[14]。陈启龙等^[15]在大绿蛙研究中,通过PCR扩增了*DMRT*基因的保守序列,发现大绿蛙雌雄个体之间*DMRT*基因序列没有差异,并且与人和其他动物的*DMRT*基因有非常高的相似性。王浩洵等^[16]用中华绒螯蟹为材料,采用PCR技术扩增了*DMRT*基因的DM结构域,经序列分析获得了*DMRT*基因家族的4个成员基因*EsDMRT2a*、*EsDMRT2b*、*EsDMRT2c*和*EsDMRT5*,这些成员也具有高度的同源性。上述结果表明*DMRT*基因在系统进化上是高度保守的。

2.1.2 *DMRT*基因功能上的保守性 *DMRT*基因的功能主要是在性腺的早期发育和分化中发挥重要作用。Matsuda等^[17]和Yoshimoto等^[18]研究发现,*DMRT*基因与青鳉鱼、非洲爪蟾雌雄性别分化有关。Matson等^[19]发现,*DMRT1*在出生后小鼠的睾丸发育中是必不可少的。Yamaguchi等^[20]在日本河豚的中发现了*DMRT*基因在精巢的组织分化中的作用,以

及在精巢中性腺的分化和发育中的作用。Zhang等^[21]进一步发现,相关的*EsDMRT-like*基因表达的mRNA存在于曲细精管外围的Sertoli细胞,以及发育过程中的生殖细胞中,包括精原细胞、精母细胞和精细胞,但是不存在于精子中,并且*DMRT*基因在脊椎动物性腺的形态学的分化之前,有关mRNA和蛋白质就已经出现在原始生殖细胞周围的体细胞中。最近的研究结果揭示在哺乳动物卵巢内,*DMRT1*可以促进卵子的发生^[22]。

2.2 差异性

*DMRT*基因表达的差异性主要表现在时空性上,即基因的表达在不同物种或者不同组织器官中表达有先后,在不同物种、不同组织中的表达产物有差异,并且这种差异主要是通过基因的可变剪辑完成的。*DMRT*基因在不同性腺中早期的表达比较保守,之后在雄性性腺中表达较高,而雌性相反。

在动物体内,胚胎发育过程中和成体不同组织中*DMRT*基因表达都存在组织特异性。Guo等^[23]通过研究斑马鱼*DMRT*基因的结构和表达,发现*DMRT1*含有7个外显子,可以通过可变剪辑形成不同的蛋白,其中在性腺中至少存在三种*DMRT1*亚型。Veith等^[24]研究发现,不只在鱼类和其他物种之间,即使在鱼类之间,*DMRT*基因家族的表达也存在非常大的不同。文爱韵^[25]在牙鲆中通过RT-PCR发现,*DMRT1*基因在原始性腺和性腺分化期间的表达都很低,在分化的精巢中表达强度迅速上升,而在卵巢中的表达却依然很弱,*DMRT4*则在原始性腺中高表达,在其后的性腺分化期间表达降到很低的水平,然后在分化的精巢中又呈强表达。对家鸡的研究显示,*DMRT1*基因也是主要特异性表达于家鸡精巢中,在家鸡卵巢中仅有少量表达,而在家鸡其他组织中则未见表达^[26]。

在不同物种中,*DMRT*基因表达方式及表达时间同样有差异性。在哺乳动物中,*DMRT1*在Sertoli细胞和生殖细胞的表达中有明显共同特征,但在小鼠中发现,*DMRT1*并不在Sertoli细胞和生殖细胞中表达,却参与出生以后的小鼠睾丸分化^[27]。其虽然在上述两种细胞中没有活化,但也参与生殖细胞和性原细胞的迁移和早期Sertoli细胞的分化^[28]。Winkler等^[29]在青鳉鱼研究中发现,在胚胎形成的过程中并没有像其他脊椎动物一样检测到*DMRT1a*的表达。同样,*DMRT2*、*DMRT3*、*DMRT4*也未在早期发育的性腺中特异性转录与表达,*DMRT1~4*四种

基因在幼体发育分化中的性腺和雄性成体性腺中都有表达。Johnsen等^[30]对大西洋鳕鱼5种DMRT基因研究发现,其性腺的功能与DMRT基因表达剂量相关。Capriglione等^[31]对意大利壁蜥的研究中,通过RT-PCR和原位杂交等手段发现,DMRT1在精巢中的表达与季节有关。

2.3 除性别决定以外其他功能研究

DMRT基因普遍被认为与性别分化有关,但近年来许多研究表明,DMRT基因不仅仅参与性别的决定与分化,还存在其他一些功能。在脊椎动物研究中发现,在一些非性腺组织中也出现了DMRT2、DMRT3、DMRT4、DMRT5和DMRT6的表达,说明某些DMRT基因可能具有除性别分化以外的其他功能,这也表明在与性别分化不直接相关的组织中DMRT基因的表达尚未被全面了解^[32]。Volf等^[33]在后生多细胞类群进化中发现,DM结构域作为独立的结构在生物基因组进化中表现出了不同,在不同物种之间出现了数量的差异,正是这种差异性为DMRT基因拥有其他功能提供了可能。

DMRT基因在许多其他器官组织的发育过程中也有一定作用。Meng等^[34]在研究脊椎动物体节发生时发现编码DM结构域的两性决定基因Terra在中胚层表达并参与生物体体节的发生,首次证明了性别分化相关基因也参与机体其他生物功能。在鱼类、蟾蜍等神经系统形成过程中DMRT基因也被发现发挥重要作用^[29]。宾夕法尼亚大学的Huang等^[35]对非洲爪蟾DMRT4基因的研究发现,其最初在神经脊形成过程中表达,然后逐渐限定在端脑和嗅觉神经基板中发挥作用。Parlier等^[36]发现,DMRT5和DMRT4都参与调控非洲爪蟾的嗅觉基板形成。Li等^[37]在斑马鱼中发现,DMRT3可能作为一个转录因子在嗅觉基板、神经管和生殖细胞的细胞核中发挥作用。Gennet等^[38]认为,DMRT5参与哺乳动物中脑神经前体细胞的发育和多巴胺神经元的作用。

3 作用机理方面的研究

DMRT基因是转录调控因子,其编码的蛋白质均至少包括一个DNA结合区,即DM区,能以锌指方式与特异的DNA片段结合来调控下游基因的表达^[39]。除了在个体和物种之间存在细微差别之外,DMRT基因的主要功能还表现在与性别决定相关,在个体精巢以及卵巢最终发育形成过程中发挥选择

基因的作用,即在两性异形发育过程中发挥决定作用^[40]。

Zhu等^[41]研究发现在性别决定机制中,复杂多样的上游信号下,通路下游的转录调节因子确是保守的富含半胱氨酸的DNA结合结构域(DM结构域),这个与性别决定相关的结构域是由互相缠绕的CCHC和HCCC构成的含有Zn²⁺结合位点的特殊的锌指模型和可以识别 α 螺旋的无序的尾组成。正是这个特殊的结构引导了性别有关的组织基因表达所需的增强子结合到相应的基因上,从而调控基因的表达,达到控制性别分化的作用。在线虫研究中,Yi等^[42]发现Mab-3是一个直接以tra-1为目标的调控因子,而tra-1又直接决定了卵黄蛋白的转录和与性别相关神经的形成,从而证明DM结构域在性别分化过程中发挥重要作用。Ross等^[43]进一步研究发现,含有DM结构域的Mab-3蛋白通过调节bHLH蛋白来促进通路的发生,从而诱导与性别分化有关的某些神经形成。Murphy等^[44]研究发现,DMRT1在脊椎动物睾丸的发育中发挥重要作用,DMRT1通过促进和抑制相关基因的表达来调控生殖细胞和Sertoli细胞不同的基因表达。Matson等^[45]发现DMRT1作为一个关键调控因子决定了脊椎动物雄性生殖细胞是进行有丝分裂还是减数分裂,并且参与调控Sertoli细胞的细胞周期,同时由于减数分裂所需的视黄酸受到DMRT1的调控,从而说明了DMRT1与精子的发生有关。Herpin等^[46]通过对青鳉鱼等的研究发现,在睾丸的性别分化之前DMRT1bY可以调节原始生殖细胞(PGCs)的有丝分裂的终止,并认为这可能是通过Sertoli细胞和PGCs之间的细胞通讯完成的。

4 小结

通过对DMRT基因的研究我们了解到,DMRT基因家族是一群保守的主要与性别分化相关的基因,其编码蛋白都具有保守的DM结构域形成锌指结构连接DNA。DMRT基因家族广泛存在于动物体内,对胚胎性别分化、性器官的发育、配子的形成具有重要作用,且对于雄性的作用大于雌性,现已发现其在动物机体的神经形成发育过程中也有一定作用。目前,虽然对DMRT基因家族有了初步了解,但是大部分研究主要集中在DMRT基因家族的保守性以及性别决定方面的研究,对于DMRT基因家族的表达调控机理和其他功能的研究还有待进一步深入。

参考文献 (References)

- 1 Zarkower D. Establishing sexual dimorphism: Conservation amidst diversity? *Nat Rev Genet* 2001; 2(3): 175-85.
- 2 Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, *et al.* Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* 1998; 391(6668): 691-5.
- 3 Bellefroid EJ, Leclère L, Saulnier A, Keruzore M, Sirakov M, Vervoort M, *et al.* Expanding roles for the evolutionarily conserved DMRT sex transcriptional regulators during embryogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2013; doi: 10.1007/s00018-013-1288-2.
- 4 Zarkower D. DMRT genes in vertebrate gametogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2013; 102: 327-56.
- 5 Guo YQ, Cheng HH, Gao S, Zhou RJ. Phylogenetic tree and synteny of DMRT genes family of vertebrates. *Yi Chuan Xue Bao* 2004; 31(10): 1103-8.
- 6 Ottolenghi C, Fellous M, Barbieri M, McElreavey K. Novel paralogy relations among human chromosomes support a link between the phylogeny of doublesex related genes and the evolution of sex determination. *Genomics* 2002; 79(3): 333-43.
- 7 Kim S, Kettlewell JR, Anderson RC, Bardwell VJ, Zarkower D. Sexually dimorphic exually dimorphic expression of multiple doublesex related genes in the embryonic mouse gonad. *Gene Expr Patterns* 2003; 3(1): 77-82.
- 8 汪海, 王婷茹, 袁静, 杨超, 于祥国, 李明辉, 等. 脊椎动物DMRT基因的研究进展. *贵州农业科学*(Wang Hai, Wang Tingru, Yuan Jing, Yang Chao, Yu Xiangguo, Li Minghui, *et al.* Advances in DMRT gene family of vertebrate. *Guizhou Agricultural Sciences*) 2012; 40(5): 148-52.
- 9 曹谨玲, 陈建杰, 甘西, 罗永巨. 鱼类DMRT基因的研究进展. *广东海洋大学学报*(Cao Jinling, Chen Jianjie, Gan Xi, Luo Yongju. Advances in the DMRT genes research of fishes. *Journal of Guangdong Ocean University*) 2011; 31(1): 94-8.
- 10 Veith AM, Klattig J, Dettai A, Schmidt C, Englert C, Volff JN. Male-biased expression of X-chromosomal DM domain-less Dmrt8 genes in the mouse. *Genomics* 2006; 88(2): 185-95.
- 11 Wang F, Yu Y, Ji D, Li H. The DMRT gene family in amphioxus. *J Biomol Struct Dyn* 2012; 30(2): 191-200.
- 12 王光花. 奥利亚罗非鱼DMRT1基因的克隆及其性别决定机制的研究(硕士论文). 南京农业大学(Wang Guanghua. Cloning DMRT1 cDNA of *Oreochromis aurea* and study of sex-determining mechanism in tilapia. Nanjing Agricultural University), 2004.
- 13 Veith AM, Froschauer A, Körting C, Nanda I, Hanel R, Schmid M, *et al.* Cloning of the DMRT1 gene of *Xiphophorus maculatus*: dmY/DMRT1Y is not the master sex-determining gene in the platyfish. *Gene* 2003; 317(1/2): 59-66.
- 14 Chen Wen, Nie Liuwang and Zheng Pingping. Isolation and sequencing of doublesex/male abnormal 3 (DM) related transcription factor (DMRT) genes from the Asian toad *Bufo gargarizans*. *Genet Mol Biol* 2007; 30(4): 1189-93.
- 15 陈启龙, 马文丽, 郑文岭, 姚文娟, 聂刘旺. 大绿蛙Sox基因和DMRT基因的序列分析. *激光生物学报*(Chen Qilong, Ma Wenli, Zheng Wenling, Yao Wenjuan, Nie Liuwang. Sequences analysis of sox gene and Dmrt gene of *Rana livida*. *Acta Laser Biology Sinica*) 2007; 16(3): 310-4.
- 16 王浩洵, 彭巧玲, 张部昌, 张兰馨. 中华绒螯蟹Dmrt基因保守区段的克隆和序列分析. *生物学杂志*(Wang Haoxun, Peng Qiaoling, Zhang Buchang, Zhang Lanxin. Cloning and sequence analysis of conserved segment of Dmrt genes in *Eriocheir sinensis*. *Journal of Biology*) 2011; 28(5): 6-8.
- 17 Matsuda M, Nagahama Y, Shinomiya A, Sato T, Matsuda C, Kobayashi T, *et al.* DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish. *Nature* 2002; 417(6888): 559-63.
- 18 Yoshimoto S, Ito M. A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*. *FEBS J* 2011; 278(7): 1020-6.
- 19 Matson CK, Murphy MW, Sarver AL, Griswold MD, Bardwell VJ, Zarkower D. DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. *Nature* 2011; 476(7358): 101-4.
- 20 Yamaguchi A, Lee KH, Fujimoto H, Kadamura K, Yasumoto S, Matsuyama M. Expression of the DMRT gene and its roles in early gonadal development of the Japanese pufferfish *Takifugu rubripes*. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics* 2006; 1(1): 59-68.
- 21 Zhang EF, Qiu GF. A novel DMRT gene is specifically expressed in the testis of Chinese mitten crab, *Eriocheir sinensis*. *Dev Genes Evol* 2010; 220(5/6): 151-9.
- 22 Krentz AD, Murphy MW, Sarver AL, Griswold MD, Bardwell VJ, Zarkower D. DMRT1 promotes oogenesis by transcriptional activation of Stra8 in the mammalian fetal ovary. *Dev Biol* 2011; 356(1): 63-70.
- 23 Guo Y, Cheng H, Huang X, Gao S, Yu H, Zhou R. Gene structure, multiple alternative splicing, and expression in gonads of zebrafish DMRT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330(3): 950-7.
- 24 Veith AM, Schäfer M, Klüber N, Schmidt C, Schulteis C, Scharl M, *et al.* Tissue-specific expression of dmrt genes in embryos and adults of the platyfish *Xiphophorus maculatus*. *Zebrafish* 2006; 3(3): 325-37.
- 25 文爱韵. 性别相关基因在牙鲆性腺分化和性别表型形成中的遗传学分析(博士论文). 中国科学院研究生院(海洋研究所)(Wen Aiyun. Genetic analyses of sex-related genes during gonadal differentiation and sexual phenotype formation in Olive Flounder, *Paralichthys olivaceus*. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Institute of Oceanology) 2010.
- 26 岳建辉, 范雯, 王亚军, 张细权, 李娟. 家鸡DMRT1a基因的克隆及其组织表达图谱分析//四川省动物学会第九次会员代表大会暨第十届学术研讨会论文集(Yue Jianhui, Fan Wen, Wang Yajun, Zhang Xiquan, Li Juan. Molecular cloning and tissue expression pattern analysis of DMRT1a in *Gallus domesticus*//Conference proceedings of the 9th Congress of Sichuan province zoological society), 2011.
- 27 Raymond CS, Kettlewell JR, Hirsch B, Bardwell VJ, Zarkower D. Expression of Dmrt1 in the genital ridge of mouse and chicken embryos suggests a role in vertebrate sexual development. *Dev Biol* 1999; 215(2): 208-20.
- 28 Herpin A, Scharl M. Dmrt1 genes at the crossroads: A widespread and central class of sexual development factors in fish. *FEBS J* 2011; 278(7): 1010-9.
- 29 Winkler C, Hornung U, Kondo M, Neuner C, Duschl J, Shima A, *et al.* Developmentally regulated and non-sex-specific expression of autosomal dmrt genes in embryos of the Medaka fish (*Oryzias latipes*). *Mech Dev* 2004; 121(7/8): 997-1005.

- 30 Johnsen H, Andersen Ø. Sex dimorphic expression of five dmrt genes identified in the Atlantic cod genome. The fish-specific dmrt2b diverged from dmrt2a before the fish whole-genome duplication. *Gene* 2012; 505(2): 221-32.
- 31 Capriglione T, Vaccaro MC, Morescalchi MA, Tammaro S, De Iorio S. Differential DMRT1 expression in the gonads of *Po-darcis sicula* (Reptilia: Lacertidae). *Sexual Development* 2010; 4(1/2): 104-9.
- 32 Hong CS, Park BY, Saint-Jeannet JP. The function of DMRT genes in vertebrate development: It is not just about sex. *Dev Biol* 2007; 310(1): 1-9.
- 33 Volff JN, Zarkower D, Bardwell VJ, Scharl M. Evolutionary dynamics of the DM domain gene family in metazoans. *J Mol Evol* 2003; 57 Suppl 1: S241-9.
- 34 Meng A, Moore B, Tang H, Yuan B, Lin S. A Drosophila doublesex-related gene, terra, is involved in somitogenesis in vertebrates. *Development* 1999; 126(6): 1259-68.
- 35 Huang X, Hong CS, O'Donnell M, Saint-Jeannet JP. The doublesex-related gene, XDMRT4, is required for neurogenesis in the olfactory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(32): 11349-54.
- 36 Parlier D, Moers V, Van Campenhout C, Preillon J, Leclère L, Saulnier A, *et al.* The *Xenopus* doublesex-related gene Dmrt5 is required for olfactory placode neurogenesis. *Dev Biol* 2013; 373(1): 39-52.
- 37 Li Q, Zhou X, Guo Y, Shang X, Chen H, Lu H, *et al.* Nuclear localization, DNA binding and restricted expression in neural and germ cells of zebrafish Dmrt3. *Biol Cell* 2008; 100(8): 453-63.
- 38 Gennet N, Gale E, Nan X, Farley E, Takacs K, Oberwallner B, *et al.* Doublesex and mab-3-related transcription factor 5 promotes midbrain dopaminergic identity in pluripotent stem cells by enforcing a ventralmedial progenitor fate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(22): 9131-6.
- 39 Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, *et al.* Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* 1998; 391(6668): 691-5.
- 40 Kopp A. Dmrt genes in the development and evolution of sexual dimorphism. *Trends Genet* 2012; 28(4): 175-84.
- 41 Zhu L, Wilken J, Phillips NB, Narendra U, Chan G, Stratton SM, *et al.* Sexual dimorphism in diverse metazoans is regulated by a novel class of intertwined zinc fingers. *Genes Dev* 2000; 14(14): 1750-64.
- 42 Yi W, Ross JM, Zarkower D. Mab-3 is a direct tra-1 target gene regulating diverse aspects of *C. elegans* male sexual development and behavior. *Development* 2000; 127(20): 4469-80.
- 43 Ross JM, Kalis AK, Murphy MW, Zarkower D. The DM domain protein MAB-3 promotes sex-specific neurogenesis in *C. elegans* by regulating bHLH proteins. *Dev Cell* 2005; 8(6): 881-92.
- 44 Murphy MW, Sarver AL, Rice D, Hatzi K, Ye K, Melnick A, *et al.* Genome-wide analysis of DNA binding and transcriptional regulation by the mammalian doublesex homolog DMRT1 in the juvenile testis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(30): 13360-5.
- 45 Matson CK, Murphy MW, Griswold MD, Yoshida S, Bardwell VJ, Zarkower D. The mammalian doublesex homolog DMRT1 is a transcriptional gatekeeper that controls the mitosis versus meiosis decision in male germ cells. *Dev Cell* 2010; 19(4): 612-24.
- 46 Herpin A, Schindler D, Kraiss A, Hornung U, Winkler C, Scharl M. Inhibition of primordial germ cell proliferation by the medaka male determining gene Dmrt1 by. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 99-114.