

# 动物性别决定基因及其同源性比较

曾 辉, 宋文芹, 陈瑞阳\*

(南开大学生命科学学院, 天津 300071)

**摘 要:** 有性繁殖是动物繁衍后代的主要方式, 关于这一机制的分子生物学研究已经有了相当的进展。在对模式动物线虫、果蝇以及人类自身的性别决定机制的研究中, 几个关键的基因已经被克隆, 其分子特征和作用机制也得到详细的阐述。通过对性别决定基因的比较发现, 在性别决定过程中其下游调节因子较上游更为保守, 在进化途径中出现较早。现就近几年动物性别决定进化途径的研究进展进行综述。

**关键词:** 有性繁殖; 性别决定; 同源类似基因

**中图分类号:** Q953    **文献标识码:** A    **文章编号:** 0253-9977(2004)02-129-04

繁殖后代对于物种生存的重要性不言而喻, 而有性生殖无疑是最为普遍的生殖方式。从低等到高等, 大部分动物都是以有性繁殖的方式繁衍后代。性别意味着要消耗巨大的能量去寻找理想的伴侣并与之交配; 在细胞内部, 雌性和雄性基因组必须准确融合在一起, 指导个体由受精卵一步步发育成熟。为什么有性繁殖在自然界中会如此盛行, 其优势何在, 目前还没有一个清楚而又明确的答案<sup>[1]</sup>。研究有性繁殖系统的进化规律是讨论有性生殖优势的一个重要的部分。一些模式生物中时间和空间上性别调节网络的建立, 以及不同物种性别调节基因之间分子相似性的发现, 已初步向人们显示出了性别二态性特征建立和演化的轮廓: 性别决定机制是十分古老的, 在进化过程中发生了高度的变异; 性别决定途径的下游基因相对更加保守, 上游基因很可能是在进化过程中不断地添加进去的<sup>[2]</sup>。

在开始比较进化地位不同的动物物种间的性别决定基因之前, 有必要先简单了解一下模式生物的性别决定机制。

## 1 模式生物中的性别决定基因

性别发育与三个顺序的过程有关: 1、在受精卵中性染色体的重新组合; 2、未分化的性腺发育成卵巢和睾丸; 3、与性别有关的特征形成。不同个体在性别决定上产生了不同机制。在线虫(*Caenorhabditis elegans*)和果蝇(*Drosophila melanogaster*)中通过基因补偿机制实现性别决定。

在哺乳动物中, 性别决定通过性染色体上基因的显性作用实现, 基因的剂量补偿作用也有存在<sup>[3]</sup>。

线虫的性别发育由一系列作用广泛的调控基因控制。X染色体上的几个基因, 被称为X信号因子, 它们通过在转录和转录后水平控制性别决定基因*xol-1*的活性来实现对X染色体活性的调节。*xol-1*在雄性中为激活状态, 而在雌性, 即XX个体中处于失活状态<sup>[4]</sup>。目前, 已知一个核激素受体SEX-1, 调节*xol-1*的转录, *sex-1*为X染色体失活的计数功能所必需<sup>[5]</sup>。线虫性别决定经过*sdc-1*, *sdc-2*, *sdc-3*, *her-1*, *fem-1*以及*tra-2*和*tra-3*等基因表达的联合调控, 最终表现为下游调控因子*tra-1*的开或关<sup>[6]</sup>。TRA-1通过抑制性别特异的调节因子的活性, 产生与性别有关的二态性表达, 所以*tra-1*基因直接或间接的控制多数性别特异性状基因, 这些基因决定着性别发育更为具体的方面。TRA1的一个直接的靶位点是*mab-3*。TRA1位点的突变会导致*mab-3*在两性中都有转录。有功能活性的MAB-3最小片段中至少含有2个有别于一般锌指结构的DNA结合结构域<sup>[7]</sup>, 它促进两种组织朝向雄性特异发育: 在外周神经系统, *mab-3*指导下胚层(sensory ray neuroblast)发育为与线虫定位和交配有关的外周感觉器官(V-rays); 在肠中, *mab-3*则抑制卵黄蛋白原基因的表达<sup>[8]</sup>。

收稿日期: 2003-07-02; 修回日期: 2003-09-26

国家自然科学基金资助项目(30070113)。

\* 通讯作者, E-mail: chenry@you.com

果蝇的性别调控网络是由转录、剪切和翻译机制相互影响,联合控制的。性别决定的初始信号来自X:A的比率,这一信号的监视者为*sex-lethal*(*sxl*)基因。果蝇的性别即取决于基因*sex-lethal*(*sxl*)的表达与否<sup>[9]</sup>。而*sxl*的表达受到X染色体上的*sisterless-A*, *scute*(*sisterless-B*), *sisterless-C*和*runt*等基因,以及常染色体上的抑制因子基因的调节,其中部分调节通过JAK-STAT(Janus Kinase- Signal Transducer and Activator of Transcription)信号传导途径来实现<sup>[10]</sup>。在雄性个体中,由于单个X染色体上编码的正调控因子数量不足以超过来自双倍常染色体上基因产生的抑制因子的作用,*sxl*不能表达。在雌性个体发育过程中,*sxl*基因表达并激活一个正调控循环,并最终导致果蝇发育为雌性。SXL是一个RNA结合蛋白,它与U2AF(U2 snRNP Auxiliary Factor)转录调控因子竞争性结合于*tra* pre-mRNA的3'端,并激活其3'端下游的隐蔽剪切位点,导致雌性特异的mRNA产生<sup>[11]</sup>。SXL不仅可以调控RNA的特异剪切,同时还具有转录调控的功能。SXL的作用相当广泛,例如它还控制着实现剂量补偿作用的重要基因*Msl-2*的选择性剪切<sup>[12]</sup>。由SXL调控产生的雌性特异TRA与*tra-2*(*transformer-2*)编码的RNA结合蛋白TRA-2形成二聚体<sup>[9]</sup>,它们在性别决定方面,其至少有三个不同的作用位点:*dsx*, *fru*和*dsf*。它们中的每一个基因都代表着性别决定体系结构中不同分支的第一个基因。TRA和TRA-2的二聚体指导*dsx*的雌性特异性剪切,并引起DSX<sup>F</sup>和DSX<sup>M</sup>的差异性表达,二者编码产物的碳端有所不同,其中DSX<sup>M</sup>为缺省形式<sup>[13]</sup>。DSX位于性别调控结构的底层,它使*yp1*(yolk protein 1)基因表达,其产物储存于脂肪体中<sup>[14]</sup>。*fru*编码产物具有锌指结构,已知其与雄性和雌性之间的求爱行为和雄性特异的肌肉异形有关。*dsf*(*dissatisfaction*)基因突变不仅会导致雄性之间发生求爱行为,还会引起雄性果蝇在交配时腹部弯曲不利,以及雌性产卵失败等问题。*tra*和*tra-2*对*fru*和*dsf*转录的控制方式还不清楚<sup>[15]</sup>。在果蝇性别决定中,还有其他基因的参与,例如,*rbp9*不仅在配子细胞性别维持(*sex identity*)中发挥作用,而且其突变可以引起果蝇的性转变过程(*sex transformation*)<sup>[16]</sup>。

在哺乳动物中,性别决定始于中胚层内性腺的分化,这一过程中关键的事件不是卵巢滤泡细胞的形成,而是睾丸细管中滋养细胞(Sertoli细胞)的形

成<sup>[9]</sup>。这个关键步骤由Y染色体短臂上的睾丸决定因子SRY调节<sup>[17]</sup>。SRY的氨基端和碳端无明显结构域,其中央结构域与高泳动率蛋白(HMG)的DNA结合结构域(HMG-Box)同源。SRY是一个相当不典型的转录因子。它与某些非特异的DNA序列有相当高的亲合度,并常常能够很好的忍受结合位点的突变。体外实验显示,SRY蛋白通过HMG-Box与DNA序列A/TAACAAT优先结合<sup>[3]</sup>。目前,关于SRY直接作用的下游基因还了解得不多<sup>[18]</sup>。

除了Y染色体上的*Sry*外,X染色体以及常染色体上几个的基因也与性别决定相关。SOX9编码另一个含HMG-Box的蛋白,它在雄性性腺中特异表达,并可能在睾丸分化中占重要地位<sup>[19]</sup>,例如在缺乏正常功能的*Sry*小鼠中,*Sox9*的表达足够指导小鼠全部的雄性发育。与此相反,DAX1在早期雄性性腺和雌性性腺发育时表达,似乎是与SRY拮抗<sup>[20]</sup>。在雄性中,与睾丸分化相关的基因还有*Sfl*, *Wtl*, *Gata4*, *Dhh*和*Dmrt1*等基因<sup>[9]</sup>。

从上述的介绍中可以看出,动物的性别决定是受精卵细胞沿着一条特定的性别发育途径分化的过程。原初的那个性别决定信号可以采取不同的形式,一些是基于染色体的,一些是环境控制的,一些与两者都有关系<sup>[2]</sup>。不管是那种原因触发了这个过程,在不同物种之间的这种途径是显著不同的。

## 2 性别决定基因的比较

在这个充满活力、可塑性强的性别决定机制进化过程中,无论是在同一动物门内,还是在不同动物门之间,与上游性别调节因子相比,下游性别调节因子显示出更高的相关性。这种相关性表现为,不同分类单元的物种之间的基因在序列和功能方面都相似,甚至某个物种中的基因可以在功能上替代另一个分类上较远的物种中的相应基因。虽然不同物种之间的对应基因在序列上有一定差异,但在其编码肽链的氨基酸顺序中却往往会显示出相当高的保守性,并表现为特定的模式,即具有相同的结构域。下面从不同模式生物中对性别决定机制过程中几个下游基因的介绍会充分说明了这种保守性。

在果蝇属中,目前已从*Drosophila virilis*中克隆到了*sex lethal*(*sxl*)、*transformer*(*tra*)、*transformer-2*(*tra-2*)和*doublesex*(*dsx*)的同源类似物,从这两个物种在进化上相分离的历史可以推测,果蝇中的性别调控途径至少已经存在了6千万年<sup>[2]</sup>。在*Droso-*

*phila* 属中, 只有一个明显的改变: *Sxl* 在 *D.virilis* 的两个性别中都表达, 而在 *D.melanogaster* 中只在雌性中有活性<sup>[2]</sup>。从家蝇 *Musca* 中分离的 *sxl*, 虽然序列十分相似, 但是不能在果蝇的体内实验中替代 *sxl*<sup>[21]</sup>。虽然 *sxl* 也存在于关系更远的双翅目昆虫中, 但是在果蝇之外, 该基因不再在不同性别之间差异表达<sup>[22]</sup>。

在果蝇属之外没有发现 *tra* 类似基因, 该基因在果蝇属内也存在很大差异。然而, *tra-2* 基因不仅在蝇类中高度保守, 在哺乳动物中也已经分离出两个与 *tra-2* 相类似基因(*TRA2 $\alpha$*  和 *TRA2 $\beta$* )<sup>[23]</sup>。人类的两种 *TRA2* 蛋白都保持了序列特异性剪切激活因子的活性, 而且 *TRA2 $\alpha$*  还可以在果蝇体内实验中替代 *tra-2*。*TRA-2 $\beta$*  基因在哺乳动物发育的不同时期和胚胎的不同位置中, 其表达模式与 *tra-2* 有所不同<sup>[24]</sup>。现在还不清楚 *tra-2* 在性别调节中是一个古老的角色, 还是在蝇类性别决定中进化过程中被招募来的一个普通剪切因子。

在性别决定基因中, *dsx* 基因看起来在性别发育中出现的时间最长, 它是古老的性别调节因子的最佳的候选者。对线虫性别调节的下游因子 *male abnormal 3(mab-3)* 的分析显示, 其编码的蛋白与果蝇 *DSX* 相似, 两个基因编码的蛋白都含有 DM 结构域——一个新的锌指 DNA 结合结构域<sup>[7]</sup>。它们都至少控制两个性别特异特征: 首先, 两个基因都通过结合类似的 DNA 调节序列调控卵黄蛋白基因的转录; 其次, 两个基因都调节性别特异的感受器官的分化。然而, 果蝇中的 *dsx* 基因比 *mab-3* 控制了更多特征。作为蝇类和蠕虫之间性别调节因子唯一相似的例子, 暗示了该基因在进化上的保守性, 即 *dsx* 和 *mab-3* 都来自同一个古老的含 DM 结构域的性别调节因子。尽管如此, 这两个基因的相似也有可能是在昆虫和线虫在进化上的趋同的表现, 即节肢动物和线虫谱系都在各自的进化过程中又分别产生了具有 DM 结构域的调节基因。但是越来越多的证据更支持前一种可能性<sup>[2]</sup>。

如果 *dsx* 和 *mab-3* 来自一个共同的性别调节因子, 那么在脊椎动物的性别决定过程中是否使用了与之类似的基因呢?

在脊椎动物中, 最早被发现含有 DM 结构域的基因是 *DMRT1(dsx- and mab-3-related transcription factor)*<sup>[7]</sup>, 它与雄性性别发育有关<sup>[25]</sup>。包括哺乳动物, 鸟类, 爬行类和鱼类在内的不同脊椎动物胚胎

中, 很早就可以在产生性腺结构的生殖嵴中检测到 *Dmrt1* 基因的表达。除小鼠外, 在性腺分化之前, *Dmrt1* 在未来雄性的生殖嵴中的表达水平都高于未来雌性<sup>[26]</sup>。*Dmrt1* 在脊椎动物中的广泛存在, 显示出其很有可能是一个十分通用的调节因子, 并在睾丸发育中扮演一个保守的角色。

迄今, 哺乳动物中详细的性别调节途径还没有建立, 但是在哺乳动物性别决定过程中, 几个基因已经被确定。它们中的个别基因虽然广泛的存在于不同物种中, 但它们在调节脊椎动物性别发育中的具体角色已发生显著的变化。最明显的例子是两个都含有 HMG-box 的基因, *Sry* 和 *Sox9*。*Sry* 基因对于触发哺乳动物的雄性发育是必需而且充分的; 然而比较发现, 啮齿类和灵长类的 *Sry* 基因序列已具有很大差异。目前, 在哺乳动物之外尚未发现 *Sry* 的同源类似物, 这意味着 *Sry* 仅在哺乳动物的性别决定中发挥作用; 结合哺乳动物在进化上成为独立分支的时间, 可以推断, *Sry* 大约在 1 亿 3 千万年前才成为性别决定基因的<sup>[27]</sup>。常染色体基因 *Sox9* 在整个脊椎动物之间保守性较高。与 *Sry* 不同, 除哺乳动物外, 还在鸟类和爬行类中找到了与 *Sox9* 类似的基因。这些基因参与了广泛的发育调控, 也显示出其可能具有更长时间的进化历史<sup>[28]</sup>。

通过上述性别决定相关基因的比较可以揭示出某些有关动物性别决定的简单规律。随着更多与性别发育有关的基因被分离和鉴定, 以及基因芯片在基因表达规律研究中的更广泛应用, 一定会有更多的规律被发现。这些规律无疑将了解自然界有性繁殖的盛行和优势提供有价值的线索。

## 参 考 文 献

- [1] HINES P, CULOTTA E. The evolution of sex[J]. *Science*, 1998, **281**(5385): 1979.
- [2] ZARKOWER D. Establishing sexual dimorphism: conservation amidst diversity?[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, **2**(3): 175 - 185.
- [3] RAMKISSOON Y, GOODFELLOW P. Early steps in mammalian sex determination[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1996, **6**(3): 316 - 21.
- [4] STOTHARD P, PILGRIM D. Sex-determination gene and pathway evolution in nematodes[J]. *Bioessays*, 2003, **25**(3): 221 - 231.
- [5] CARMÍ I, KOPCZYNSKI J B, MEYER B J. The nuclear hormone receptor SEX-1 is an X-chromosome signal that determines nematode sex[J]. *Nature*, 1998, **396**(6707): 168 - 173.
- [6] CLINE TW, MEYER B J. Vive la difference: males vs females

- in flies vs worms [J]. *Annu Rev Genet*, 1996, **30**: 637—702.
- [7] RAYMOND C S, SHAMU C E, SHEN M M, *et al.* Evidence for evolutionary conservation of sex-determination gene [J]. *Nature*, 1998, **391**(6668): 691—695.
- [8] SHEN M M, HODGKIN J. mab-3, a gene required for sex-specific yolk protein expression and a male-specific lineage in *C.elegans*[J]. *Cell*, 1988, **54**(7): 1019—1031.
- [9] LALLI E, OHE K, LATORRE E, *et al.* Sexy splicing: regulatory interplays governing sex determination from *Drosophila* to mammals [J]. *J Cell Sci*, 2003, **116**(Pt 3): 441—445.
- [10] JINKS T M, POLYDORIDES A D, CALHOUN G, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway is required for the initial choice of sexual identity in *Drosophila melanogaster* [J]. *Mol Cell*, 2000, **5**(3): 581—587.
- [11] REED R. Mechanisms of fidelity in pre-mRNA splicing [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, **12**(3): 340—345.
- [12] BASHAW G J, BAKER B S. The regulation of the *Drosophila* msl-2 gene reveals a function for sex-lethal in translational control [J]. *Cell*, 1997, **89**(5): 789—798.
- [13] BURTIS K C, BAKER B S. *Drosophila* doublesex gene control somatic sexual differentiation by producing alternatively spliced mRNA, encoding related sex-specific polypeptides [J]. *Cell*, 1989, **56**(6): 997—1010.
- [14] COSCHIGANO K T, WENSINK P C. Sex-specific transcriptional regulation by the male and female doublesex proteins of *Drosophila* [J]. *Genes Dev*, 1993, **7**(1): 42—54.
- [15] YAMAMOTO D, FUJITANI K, USUI K, *et al.* From behavior to development: genes for sexual behavior define the neuronal sexual switch in *Drosophila* [J]. *Mech Dev*, 1998, **73**(2): 135—146.
- [16] LEE S H, KIM Y J, KIM-HA J. Requirement of Rdp9 in the maintenance of *Drosophila* germline sexual identity [J]. *FEBS Lett*, 2000, **465**(2-3): 165—168.
- [17] SINCLAIR A H, BERTA P, PALMER M S, *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif [J]. *Nature*, 1990, **346**(6281): 240—244.
- [18] CAPEL B. The battle of the sexes [J]. *Mech Dev*, 2000, **92**(1): 89—103.
- [19] MONIOT B, BERTA F, SCHERER G, *et al.* Male specific expression suggests role of DMRT1 in human sex determination [J]. *Mech Dev*, 2000, **91**(1-2): 323—325.
- [20] SWAIN A, NARVAEZ V, BURGOYNE P, *et al.* Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination [J]. *Nature*, 1998, **391**(6669): 761—767.
- [21] BOPP D, CALHOUN G, HORABIN J I, *et al.* Sex-specific control of sex-lethal is a conserved mechanism for sex determination in the genus *Drosophila* [J]. *Development*, 1996, **122**(3): 971—982.
- [22] MEISE M, HILFIKER-KLEINER D, DUBENDORFER A, *et al.* Sex-lethal, the master sex-determining gene in *Drosophila*, is not sex-specifically regulated in *Musca domestica* [J]. *Development*, 1998, **125**(8): 1487—1494.
- [23] DAUWALDER B, AMAYA-MANZANARES F, MATTOX W. A human homologue of the *Drosophila* sex determination factor transformer-2 has conserved splicing regulatory functions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(17): 9004—9009.
- [24] CHEN X, GUO L, LIN W, *et al.* Expression of Tra2beta isoforms is developmentally regulated in a tissue- and temporal-specific pattern [J]. *Cell Biol Int*, 2003, **27**(6): 491—496.
- [25] RAYMOND C S, PARKER E D, KETTLEWELL J R, *et al.* A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, **8**(6): 989—996.
- [26] BOYER A, DORNAN S, DANEAU I, *et al.* Conservation of the function of DMRT1 regulatory sequences in mammalian sex differentiation [J]. *Genesis*, 2002, **34**(4): 236—243.
- [27] MARIN I, BAKER B S. The evolutionary dynamic of sex determination [J]. *Science*, 1998, **281**(5385): 1990—1994.
- [28] 周荣家. 参与发育的基因家族[J]. *遗传*, 2001, **23**(1): 86—88.

## Sex-determined Genes and Their Homologous Comparison in Animals

ZENG Hui, SONG Wen Qin, CHEN Rui Yang\*

(The College of Life Sciences, NanKai University, Tianjin 300071, China)

**Abstract:** Sexual reproduction is by far dominant in the nature. Biologists have spun the theories about it, but there is still no single clear answer. Molecular biology research provides a new insight for the genetic mechanism and the evolution of sexual reproduction. To date, several important genes playing roles in sex determination have been well characterized in model animals including silkworm, fruit fly, mouse and so on. The comparison of these genes will suggest valuable clues for understanding the prevalence and the advantage of sexual reproduction.

**Key words:** sexual reproduction; sex determination; homologous gene

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(30070113)

\*Corresponding author, E-mail: chenry@eyou.com