

- [19] Wakao, H. et al., 1994, *EMBO J*, 13: 2182—2191.
- [20] Hou, J. et al., 1994, *Science*, 265: 1701—1706.
- [21] Schindler, C. et al., 1995, *Annu. Rev. Biochem.*, 64: 621—659.
- [22] David, M. et al., 1995, *Science*, 269: 1721—1723.
- [23] Wen, Z. et al., 1995, *Cell*, 82: 241—250.

## 果蝇体细胞的性别决定

俞慧 赵德标

(中国科学院上海细胞生物研究所 200031)

对两性生物体而言,一个基本的发育分化是对性别的决定,或成为雌性,或成为雄性。这不仅是个体正常发育、生存不可缺少的一环,也是种族繁衍得以延续的物质基础。雌性和雄性在形态、生理和行为的许多特征及基因产物上都有很大的差异,然而它们的遗传信息的绝大部分却是一致的。因此性别发育是一个有关分化的基因调控事件,是对两套可轮换的遗传程序之一的精确决定和执行。近年来,随着不同的果蝇性别决定基因相继被发现,果蝇性别分化的调控机制也逐渐被揭示<sup>[1-5]</sup>。

本世纪初,一系列遗传学实验的结果导致了“果蝇的性别由X染色体和常染色体套数的比率(X:A)决定”这一重要概念的确立<sup>[6]</sup>。果蝇的Y染色体在性别决定中没有作用,仅凭X染色体的绝对数量也不意味着性别模式的确定。X:A的比值才形成了最初的个体性别决定信号,即 $X:A \geq 1.0$ 是雌性, $X:A \leq 0.5$ 为雄性,而 $0.5 < X:A < 1.0$ 则成间性。

由X:A信号启动的果蝇性别决定包括三个不同的性别特化过程:(1)体细胞的性别分化;(2)生殖细胞的性别决定;(3)剂量补偿,平衡雌雄两性的X-连锁基因产物的数量。这三个过程有着各自的调控体系。

在体细胞性别决定体系中,X:A比例信号是通过sexlethal(简称Sxl)基因起作用的。Sxl基因有早期和晚期两个启动子。早期启动子 $P_E$ 仅在胚胎发育极早期的瞬间转录过程中

起作用,此阶段的调控是在转录水平<sup>[7]</sup>;只在雌性胚胎中 $P_E$ 才被激活,而雄性中的 $P_E$ 处于非活性状态,不能形成早期的SXL蛋白,所以Sxl基因早期的转录和表达图式均为雌性专一。当来自 $P_E$ 的转录停止后,晚期启动子 $P_L$ 就被激活。晚期的转录子产生后,Sxl就进入RNA剪切水平的调控。 $P_L$ 位于 $P_E$ 上游5 Kb处,在两种性别中均被激活,并贯穿于其后的发育过程,呈组成型的转录图式。但SXL蛋白的表达图式却始终始终是雌性专一的,只在雌性中, $P_L$ 的转录物才被剪切成可编码有功能的SXL蛋白的mRNA,由一个包括SXL蛋白(早期或晚期)的正反馈作用在内的自动调节机制所控制<sup>[8]</sup>。故Sxl基因在雌性模式中处于功能状态,而在雄性模式中则是非功能状态。

X:A信号首先直接作用于Sxl基因的 $P_E$ 启动子,在雌性胚胎中启动Sxl的早期转录。对体细胞及其相应的剂量补偿过程来说,一旦这个遗传开关被确定,就不可逆地进入雌性或雄性发育模式,不再依赖于X:A比值的存在。

### 一、Sxl的激活

受精后果蝇的合子核通过12—13次快速的核分裂,而细胞质不分裂,形成了一个合胞体囊胚。开始的7次分裂发生在卵内部,随分裂的进行,产生的核沿卵中心向两极的区域内均匀分布。第九次分裂以后,其中一部分核迁移到卵表层,另外一部分留在卵黄区,成为

初级噬卵黄细胞。再经3—4次核分裂之后，处于卵表层的核被细胞膜彼此隔开，从而进入细胞化囊胚时期。受精后两小时，在合胞体囊胚期之前，大部分胚胎代谢和发育事件均由母性效应基因控制，而在此阶段后，胚胎发育开始逐渐依赖于自身基因组的调控。Sxl基因P<sub>2</sub>启动子的最初激活就发生在合胞体囊胚形成时，所以Sxl功能状态在雌性中的开启和维持由母性和合子型遗传因子的共同参与。

### 1. X:A 信号的分子、分母因素

X:A是细胞自主的信号，所以是严格合子型的。这一X:A比率的计数因素依作用的不同被分为“分子”和“分母”因素，分别为位于X染色体和常染色体的基因上。所谓分子因素就是那些位于X染色体上的基因，增加它们的拷贝数会增大X:A的比率，激活Sxl，导向雌性化发育；而降低它们的拷贝数则会减小X:A的比值，使Sxl无法激活而引起雄性化发育。分母因素指的是具有相反效应的一些常染色体座位。

Sisterless-a (sis-a)和sisterless-b(sis-b)是主要的两个分子基因<sup>[9]</sup>，它们都是Sxl的正调控因子。改变两种性别中的sis基因数量，会使雌性缺乏应有的Sxl活性或者使雄性不适当地激活Sxl。由于Sxl同时还控制着剂量补偿过程，由错误的X染色体转录水平所造成的功能性非整倍体将使个体存活降低甚至死亡。其中sis-b与一个参与神经发生的基因scute-α (sc-α)共享同一基因座位<sup>[10]</sup>，其蛋白与sc-α转录物中被称为T4的一个转录子所编码的产物一致。因此在胚胎发育后阶段，sc-α基因具二时段性表达图式，呈时空特异性。sc-α的表达图式受空间限制，其中T4是出现在感觉器官神经元的前体中；但在早期合胞体囊胚阶段的瞬间表达中，sc-α(sis-b)呈均一分布，其RNA的累积图式与sis-a非常相似<sup>[11]</sup>。

另一个分子因素是runt(run)基因<sup>[12]</sup>，它的计数作用要比sis基因弱，在胚胎中的分布不均一，只在胚胎的中央区域影响Sxl的激活。

所以run可能不是所有胚胎细胞的性别决定信号成份，或者Sxl的活性需要某些因素在胚胎中的不均一分布。

迄今为止，唯一被认定的分母因素是deadpan(dpn)基因<sup>[13]</sup>，降低dpn的拷贝数同时提高sc-α的拷贝数会引起雄性致死；相反，加倍dpn的基因数量并减少sc-α的数量将造成雌性致死。这两种致死作用均与Sxl不适当的活性或非活性状态有关，但与是否带有母性来源的dpn多余拷贝无关。在发育早期，dpn的表达与sc-α执行其SIS-B功能的表达时间相一致，说明dpn以其合子型的产物与sc-α相作用。dpn的这种和分子因素相反，与Sxl活性相关的数量作用，以及它位于常染色体上的特点，表明了它是一个不折不扣的分母因素，只是其效应不及sis基因那么强。

对X:A信号因素的进一步筛选并不如意。在分子因素的寻找中获得了—个单基因sisterless-c的系列等位基因<sup>[2]</sup>，而在分母因素的筛选中只发现了七个不同强度的sis-a抑制子突变株<sup>[2]</sup>。另外X染色体上的两个不同区域17A9—10；17A12-B1[Df(1)N19]和7D10；7F12[Df(1)RA2]对Sxl的活性也显示有作用<sup>[14]</sup>，只是其中Df(1)RA2区域的作用是母性来源的。基于这些因素的作用实在太微弱，不足以担当分子或分母之名。相反，有些母性效应基因在Sxl的激活中却起着不可忽视的作用。

### 2. Sxl 激活过程中的母性信号

daughterless(da)是一个多效应基因，参与多个发育过程。它的母性来源产物对Sxl的早期表达起着正调控作用<sup>[15]</sup>。在卵发生时若无da活性，其形成的卵在受精后无论其X染色体数量如何，均不能激活Sxl，结果所有的子代都向雄性化发育，使2X个体因剂量不适而死亡。另一个母性效应基因是extra macrochaetae(emc)<sup>[16]</sup>，与da的作用相反，是Sxl的一个负调控子，emc的突变对雄性有害。

由于da和emc在性别决定中的作用是严

格母性效应的,其合子型拷贝数不影响合子的性别发育<sup>[15,16]</sup>,况且 da 也不是 X-连锁的,所以都不能被称为 X:A 中的分子或分母因素。无论是雄性还是雌性合子,它们都含有相等水平的母性来源的 da 和 emc 基因产物。这一特点表明它们不象分子因素,因为分子因素本身的启动就是性别信号的组成部分;但却与位于常染色体上的分母因素的情形很相似,均在两种性别中保持了恒定含量。

### 3. Sxl 早期激活的可能模型

在影响 Sxl 激活的合子型和母性基因中,只有 sis-a 基因在发育早期表达,它唯一的功能就是参与性别决定,所以 sis-a 基因的限制性时间表达标志着 X:A 信号的作用时间点<sup>[11]</sup>。其他几个基因在发育中都有着双重甚至多重作用,如 sc- $\alpha$ 、dnp、run、da 和 emc 都和神经发生有关,da 还被发现在卵发生中有作用<sup>[17]</sup>,而 run 同时又是一个体节成对基因。X-连锁的 sc- $\alpha$  和 run 基因在其他发育阶段执行功能时,通过剂量补偿使两性含有相等的表达量。但在性别决定机制中,它们的表达与 sis-a 一样,发生在 Sxl 的最初激活之前。而剂量补偿是在 Sxl 的功能状态被决定后才确立的,所以这一时期雌性合子的 sis-a、sc- $\alpha$  (sis-b) 和 run 基因产物是雄性合子的两倍。这

样,X染色体的计数机制就是将合子 sis 基因的一个小小数量差异扩增成 Sxl 基因转录的全或无(all-or-none)的质的效应。

研究发现,缩短 Sxl P<sub>E</sub> 启动子上游的调控区域,会进行性地降低启动子对性别决定信号的敏感性<sup>[18]</sup>。参与这一过程的几个基因中,sis-a 编码的蛋白含有锌指蛋白转录因子家族的基本结构域<sup>[11]</sup>;run 蛋白是属于一个新的能与 DNA 结合的异源二聚体转录调控蛋白家族的成员<sup>[19]</sup>;sc- $\alpha$ 、dnp 和 da 均编码碱性区-螺旋-环-螺旋蛋白(bHLH);emc 基因产物则是一个 HLH 蛋白。bHLH 蛋白的碱性区部分(b)提供 DNA 结合功能,而 HLH 结构部分可与其他 HLH 蛋白相互作用。所以 bHLH 蛋白有可能以同源或异源二聚体复合物的形式,充当有 DNA 结合能力的转录调控因子。不同的 bHLH 蛋白相互作用就形成对不同 DNA 结合位点有亲和力的不同复合体,而缺乏碱性区部分(b)的 HLH 蛋白可通过与 bHLH 蛋白作用来解除其与 DNA 的结合能力<sup>[20]</sup>。

于是,一个可能影响 Sxl P<sub>E</sub> 启动子激活的分子模型是(图 1):DA 和 SIS-B(即 SC- $\alpha$ ,图中简称为 SC)结合成能激活 Sxl 转录的异源二聚体复合物,SIS-A 和 RUNT 则形成另外的转录因子类型,这些不同的转录因子对应于

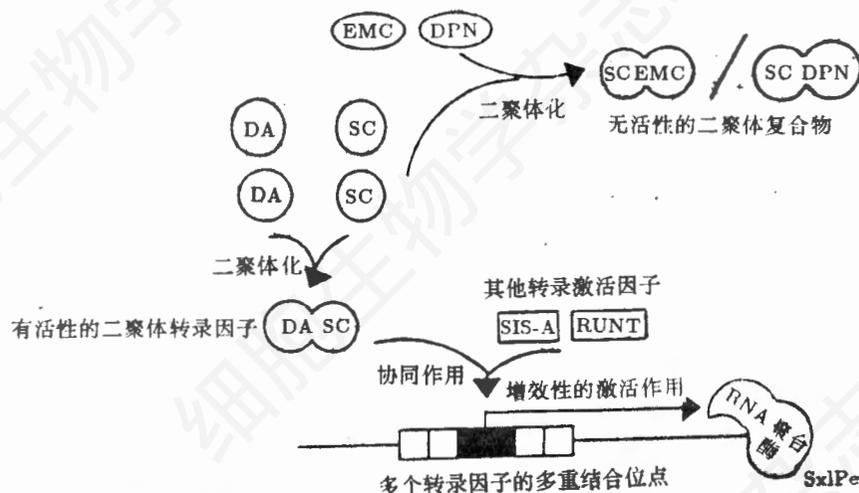


图 1 性别决定信号的组分影响 Sxl P<sub>E</sub> 启动子激活的可能模型(见文中详解)

Sxl  $P_E$  上游的多个不同的转录子结合位点,且每个位点可以是多拷贝的,这种调控位点的组合就会对转录产生一个超附加的效应,从而对性别信号形成一个急剧的阈值反应<sup>[2]</sup>。在这一放大过程中, *sc- $\alpha$*  和 *sis-a* 及 *run* 之间彼此相互作用的强度是不一样的,显然它们在形成 X:A 信号中的角色并不等同,但目前对它们相互作用的顺序还难以确立<sup>[14]</sup>。另外,这些多聚调控蛋白与 Sxl 的  $P_E$  启动子结合之前正负调控因子的相互作用也可能为信号扩增提供机会,譬如两个负调控因子 EMC 和 DPN 可以通过与 SC 二聚体化阻断其与 DA 形成有活性的异源二聚体,从而阻止或更换 SC 的 DNA 结合活性。由于雄性比雌性少了一倍的 *sc- $\alpha$*  基因数量,所以雄性中有着更高比例的激活子隔绝,有效浓度的 DA-SC 复合物仅能在雌性合子中达到,造成 Sxl 只在雌性胚胎中被激活<sup>[1-2]</sup>。可见,这种抑制作用可以增大雄性和雌性的差异,使 Sxl  $P_E$  启动子的激活阈值达到最大值,从而进一步区别两性的发育进程。

对整个果蝇个体来说, Sxl 基因遗传开关的设定是相当精确的,那些 Sxl 表达状态与其 X:A 比率不符的细胞将在发育中呈生长不利而逐渐被清除。然而, Sxl 最初的激活并不意味着“开”(on)状态的完全确立,其遗传功能的真正实现还需要在以后的发育过程中不断维持 Sxl 开/关的稳定状态。

## 二、性别状态的维持

涉及 Sxl 表达状态维持的第一个因素是 Sxl 基因本身<sup>[21]</sup>。对组成型的晚期启动子  $P_L$  引导的 Sxl 转录图式的分析显示, Sxl mRNA 的剪切加工与性别相联系,在雌雄两性中, Sxl mRNA 的结构有一个根本的不同<sup>[22]</sup>。雌性中, Sxl 的 mRNA 前体被剪接成成熟 mRNA,含有一个 350 个氨基酸组成的开放阅读框(ORF),编码的蛋白与雌性专有的 Sxl 早期转录物的产物相同或相近;而在雄性中,来自  $P_L$  的初级转录物按另一种

方式进行剪接,一个雄性专一的外显子被保留在成熟转录物内,且就在翻译起始位点的下游。这一外显子中含有多个终止密码,从而截断开放阅读框,不能形成功能性的基因产物。Sxl mRNA 前体的这种性别专一的选择性剪接为贯穿果蝇绝大部分生活史的 Sxl 的开/关调控提供了基础。

雌性的 Sxl ORF 包含了双拷贝的 90 个氨基酸的 RNA 识别域(RRM),这是几个已知的作为 RNA 剪接因子的 RNA 结合蛋白的特点之一<sup>[23]</sup>;体外研究也显示 SXL 蛋白以某些特定的顺序和 RNA 结合,进一步提示一种正反馈调控的模型:雌性 SXL 蛋白与 Sxl mRNA 前体直接作用,阻止利用雄性专一外显子的剪接位点,完成雌性方式的剪接;而在雄性中,由于缺乏最初的 SXL 蛋白,剪接永远是以雄性方式进行<sup>[24]</sup>。

此外还有几个基因的野生型功能为雌体中 Sxl 正常表达的维持所需,如 *female-lethal-2 d(fl(2)d)* 基因<sup>[25]</sup>,它是一个母性效应基因,一旦突变,会影响 Sxl 晚期转录物的雌性化剪接。其他的还有 *liz*(又称 *sans fille (snf)*)和 *virilizer(vir)* 基因<sup>[26-27]</sup>,雌性中,这些基因中任何一个突变都将使 Sxl 因不能维持其高水平表达而无法执行它在雌性发育中的多重角色。

## 三、Sxl 控制的体细胞性别分化基因

Sxl 的基因产物除了调控自身的表达外,一个更重要的作用是调节下游的性别分化基因。在体细胞中,这些基因依次是 *transformer (tra)*、*transformer-2 (tra-2)*、*doublesex (dsx)* 和 *intersex (ix)*<sup>[28]</sup>。与 Sxl 基因活性的调控方式一样,这些基因的活性调控主要也是通过转录产物的雌性或雄性不同方式的剪切来实现的,见图 2。

### transformer:

在体细胞性别分化中, Sxl 直接的靶基因是 *tra* 基因。*tra* 在两性的发育中均被转录,但

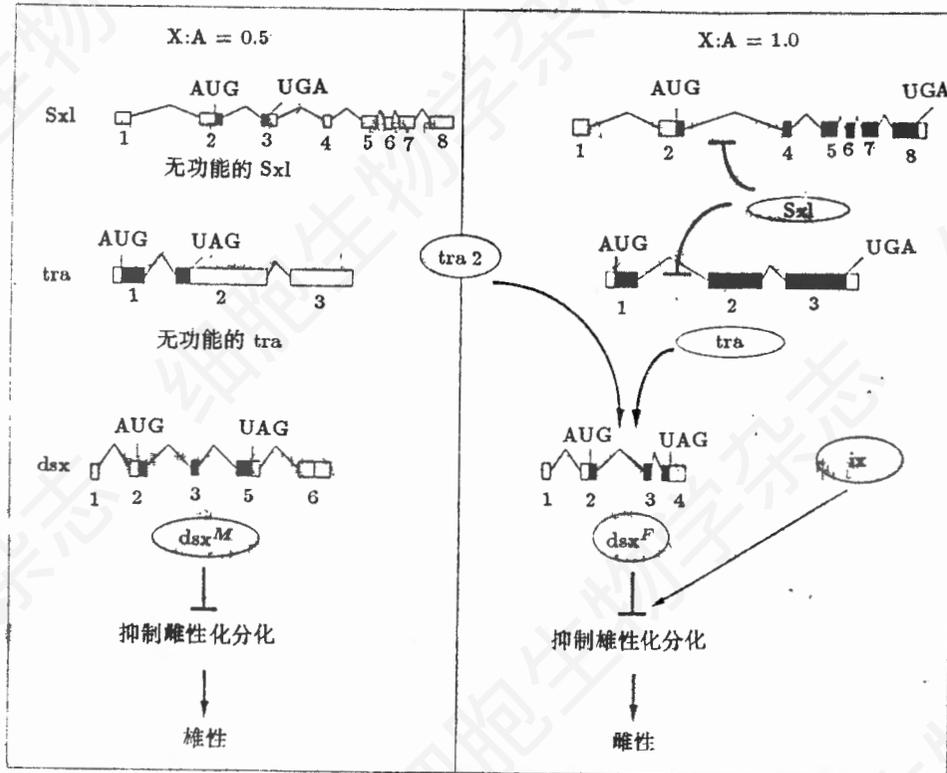


图2 体细胞性别分化过程中 *Sxl*、*tra* 和 *dsx* 等基因级联式的 RNA 选择性剪接调控  
(引自参考文献[1])

图中黑框部分表示外显子，黑框区的长度代表着开放阅读框。由  $P_L$  引导的 *Sxl* 的转录在两种性别的细胞中均存在，无关 X:A 的比例，*tra* 基因的转录亦是如此。但在雄性中 (X:A = 0.5)，由于缺乏有功能的 SXL 蛋白，*Sxl* mRNA 前体和 *tra* mRNA 前体都被剪接成截短的 mRNA，不能编码有功能的蛋白产物。虽然 TRA-2 蛋白仍存在，没有 TRA 蛋白，就无法调控 *dsx* mRNA 的剪接，*dsx* 的转录物就以雄性方式剪接，产生雄性专一的  $DSX^M$  蛋白，抑制雌性分化。而在雌性中 (X:A = 1.0)，已有的 SXL 蛋白一方面作用在 *Sxl* mRNA 前体上，阻碍在雄性专一的翻译终止外显子位置进行剪接，产生有功能的 mRNA，编码更多的 SXL 蛋白；另一方面 SXL 蛋白也通过抑制 *tra* mRNA 前体上非性别专一剪接位点的利用，形成有功能的 TRA 蛋白。在雌性中，均有一半的 *tra* mRNA 前体以这种方式剪接，而其余的仍以与雄性中一样的方式剪接。TRA 蛋白和 TRA-2 蛋白一起正向调节 *dsx* mRNA 前体的雌性化剪接。产生的  $DSX^F$  蛋白与 *ix* 基因产物协同作用，抑制雄性分化。

其功能产物的表达只存在于雌性中。这一开/关调控与 *Sxl* 晚期表达有着相似的机制，是体现在对第一个内含子性别专一的选择性剪接<sup>[28]</sup>。雄性由于缺乏 SXL 蛋白，*tra* mRNA 前体通常是利用一个非性别专一的 3' 端剪接位点，使产生的成熟 mRNA 不带有全长的 ORF，只能编码无活性的 *tra* 多肽；而在雌性中 SXL 与 *tra* mRNA 前体相作用，它结合在非性别专一的 3' 端剪接位点附近，阻止其被利用，通过缺席效应而起用下游的一个雌性专一的 3' 端剪接位点，使雌性约有一半的 *tra*

mRNA 前体以雌性方式剪接，进而形成包括全长 ORF 的成熟 mRNA，可编码有功能的 *tra* 基因产物。推测的有活性的 TRA 蛋白带有大量散置的精氨酸-丝氨酸二肽，这也是已知的几个与 RNA 剪接有关的特征之一<sup>[29]</sup>。

#### transformer-2:

*tra-2* 基因具有多重起始位点和多重多腺苷化位点，再加上选择性剪接，能形成一系列结构不同的相关 RNA，编码相应的一套彼此相似的蛋白。这些蛋白都含有精氨酸-丝氨酸富集区和一个 RRM 结构域，表明 *tra-2* 产物

的功能与 RNA 剪接有关<sup>[31]</sup>。其中一些 *tra-2* RNA 只存在于雄性生殖细胞中,为正常精子发生所需,但对性别决定没有影响。其余的 *tra-2* 产物在两种性别的体细胞中都有,并无性别差异。但只有当雌性专一的 TRA 蛋白存在时,TRA-2 蛋白才表现出影响性别分化的功能。TRA 可能通过与 TRA-2 形成某种复合体的形式共同作用,通过对 *dsx* mRNA 前体的雌性剪接,导致雌性的 DSX<sup>F</sup> 表达,从而控制雌性化发育。

#### doublesex:

*dsx* 座位有两种彼此排斥的活性表达模式: *dsx*<sup>M</sup> 和 *dsx*<sup>F</sup>。在雄性中 *dsx*<sup>M</sup> 的产物通过抑制雌性性状基因来完成雄性分化;而 *dsx*<sup>F</sup> 的产物在雌性中抑制了雄性的性状基因,形成雌性性别表型。因此, *dsx* 不同于体细胞性别分化途径中的其他任何一个基因,在两种性别中都需要 *dsx* 活性功能的存在。

*dsx* 的双功能表达是基于一个性别专一的 RNA 剪接机制<sup>[32]</sup>。*dsx* 的初级转录物在两种性别中被不同地剪接和多腺苷化,分别形成雄性和雌性的 mRNA,这两种 mRNA 编码的肽链 N 端相同而 C 端有差别,分别代表了 *dsx*<sup>M</sup> 和 *dsx*<sup>F</sup> 不同的功能模式。*dsx* mRNA 前体雄性模式的剪接和多腺苷化是通过其他性别决定基因在雄性中的功能缺席来完成的;而它的雌性化剪接和多腺苷化则有赖于 *tra* 和 *tra-2* 的活性。与 SXL 蛋白对 *Sxl* 和 *tra* RNA 的剪接调控正相反,这两个蛋白的正调控作用激活了 *dsx* mRNA 上的一个雌性专一的剪接位点<sup>[33]</sup>。

位于 *dsx* 下游的是体细胞性别分化的末端基因,它们在两性中的差异表达导致了成虫果蝇性别二态性的确立。*dsx* 对这些靶结构基因的调控被认为与转录调控有关<sup>[34]</sup>。

#### intersex:

对 *ix* 基因的了解还不多,遗传分析表明 *ix* 产物为雌性中 DSX<sup>F</sup> 对雄性分化的抑制作用所需,IX 蛋白可能直接和 DSX<sup>F</sup> 蛋白作用,促进其完成对雄性性状基因的抑制。

## 四、雌雄性别表型的形成

雌、雄果蝇在结构、行为和生化等诸方面都存在着差异<sup>[8]</sup>:它们的内、外生殖器官不一样;腹部的色素沉积图式也不同;在雄性的前腿上,有着一排特殊的被称为“性梳”(sex comb)的纲毛;第五腹节处,有一条雄性专有的劳氏肌肉 MOL (muscle of Laurence);两性幼虫、蛹和成虫的神经系统亦有区分,求偶行为的差别也很大;有些基因的表达是性别专一的,另一些基因虽然在两种性别中都有表达,但表达的区域(细胞)、时期和数量并不一致。

大部分性别特征都是在发育的某一时间点上被不可逆地指定,但也有一些需要性别决定基因的持续控制<sup>[35]</sup>。不过这两类特征的调控机制是基本相似的,即由性别决定基因控制的性别特化信号与组织特化信息相结合,一同调节特定基因的表达<sup>[36]</sup>。在绝大多数情况中,这些专一的体细胞性别特征都是通过 *dsx* 在每一个细胞中抑制相反性别特征基因的表达而实现的(图 3)。不过也存在一些例外情况:

第一,在某些情形中 *dsx* 产物可能对性别特化基因的表达起着激活作用而非通常的抑制作用<sup>[37]</sup>,如 DSX<sup>M</sup> 对腹部神经中雄性专一的神经母细胞的分化和性梳的发育有正作用,而 DSX<sup>F</sup> 可能为卵黄蛋白表达中增强子活性的激活所需,都暗示着 DSX 有比抑制作用更广泛的功能。

第二, *dsx* (和 *ix*) 并非控制着所有的性别性状,象雄性专一的 MOL 的存在与否由神经决定,即受支配该肌肉的神经元的基因型控制,而不是肌肉细胞自身的性别,它的性别发育与 *dsx* (或 *ix*) 突变无关,但对 *Sxl*、*tra* 和 *tra-2* 的突变有反应。雄性求偶行为同样也受神经系统控制,而且也不需要 *dsx* 的作用,提示这两者可能有着相同的调控机制。显然,在雄性中,紧接着 *tra* 和 *tra-2* 下游还存在着一条非 *dsx* 的性别分化的分支途径,这条途径可能通过一个双性因子 (*ambisex*) 而至少控制着雄性神经

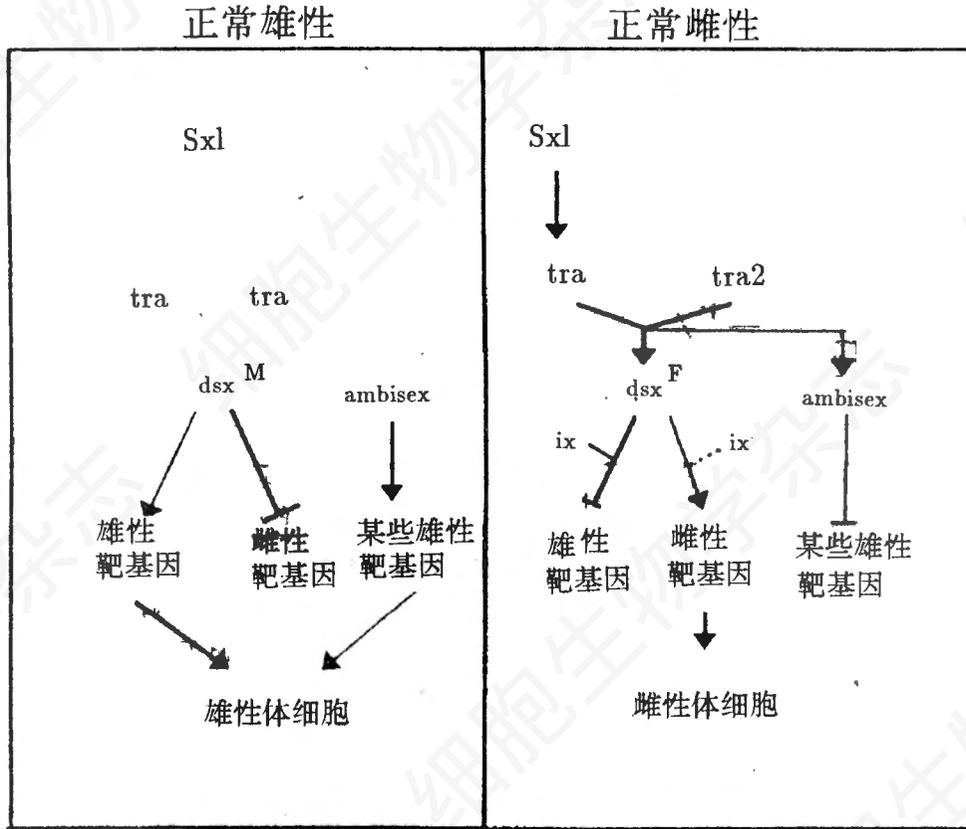


图 3 体细胞性别分化调控体系的概貌(仿参考文献[3])

性别分化的某些方面。一个与雄性生育有关的基因 *fruitless(fru)* 因其功能为 *MOL* 的存在及雄性性行为的某些显著方面所需，故而是双性因子的有力候选者，最近的实验结果支持了 *fru* 为分支调控途径的调控基因这一假设<sup>[89]</sup>。

### 五、体细胞的剂量补偿<sup>[5]</sup>

XX 雌性细胞比 XY 雄性细胞多一倍的 X-连锁基因数量，为维持细胞的正常存活，往往需要两种性别的细胞中绝大部分的 X-连锁基因有着相似或相同的活性。哺乳动物是通过雌性胚胎的体细胞中两条 X 染色体之一的随机失活来完成这一平衡过程的，但是果蝇体细胞的两条 X 染色体是同时被激活的，因此，它的剂量补偿可以通过一个降低雌性中 X-连锁基因活性的负调控过程实现，也可以通过一个提高雄性 X-连锁基因活性的正调控过程达到，

那么究竟是哪一种剂量补偿方式呢？

首先，体细胞剂量补偿的起始信号仍是 X:A 比例，而且它依旧是通过 *Sxl* 基因来控制这一过程的。不过，参与体细胞性别分化的其它基因 *tra*、*tra-2*、*dsx* 和 *ix* 对剂量补偿都没有影响，起作用的是另一套独立的调控基因，即被合称为 *msls* 的四个基因：*maleless (mle)*、*male-specific lethal 1 (msl-1)*、*male-specific lethal 2 (msl-2)*、*maleless on the third-132 [mle(3)132]*。其中 *mle*、*msl-1* 和 *msl-2* 均位于 2 号染色体上，*mle(3)132* 是在 3 号染色体上。*msls* 的突变对雌性体细胞没有效应，说明这些基因的野生型产物不为雌性所需。但对雄性来说，*msls* 突变使雄性 X 染色体基因的活性水平低于正常值，导致雄性在幼虫晚期和蛹早期的死亡。以上结果清晰地表明剂量补偿是通过增进雄性中 X 连锁基因的活性来完成的，

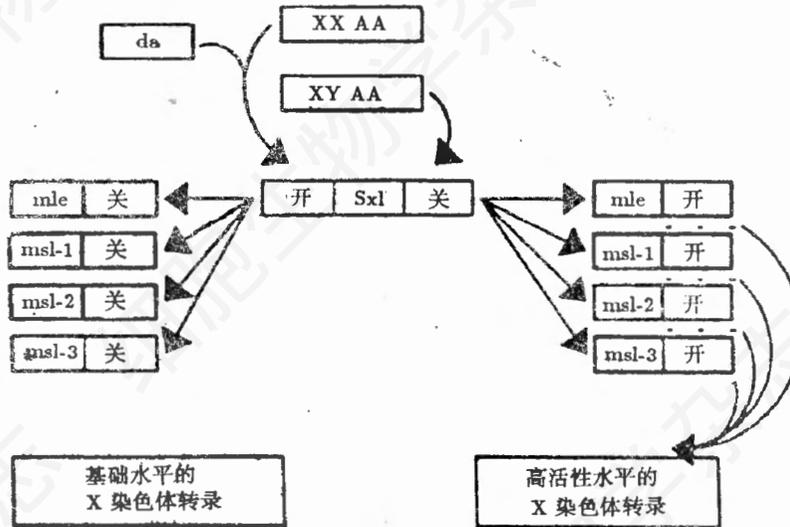


图 4 体细胞剂量补偿的调控图式(引自参考文献[5])。

是一个正调控过程。只是 *msls* 启动的剂量补偿是出现在较晚的发育时期, 在早期的雌性胚胎发生中可能还有一个接受 *Sxl* 转录调控的次级剂量补偿途径, 具体受调控的基因目前尚不清楚<sup>[39]</sup>。

*msls* 的调控是在转录水平, 通过促进雌性 X 染色体基因的转录率来提高基因产物量。基因的易位实验表明: X 染色体基因到常染色体的易位依旧保持了剂量补偿的能力, 而且在基因的 5' 端和 3' 端确有一些顺序与剂量补偿有关, 估计有一些正作用的调控区域存在; 而常染色体基因到 X 染色体的易位结果不确定, 有的没表现出剂量补偿, 有的却显示了一定的剂量补偿, 推测后者可能是因为正好位于 X 染色体上基因的正调节因素的作用之下。可见, 这种转录调控作用是基因自身的特性而非 X 染色体的环境效应。所以, 一个可能的模型是: 每一个 X 连锁基因除了调控自身表达时空性的顺序外, 还有着它自己的剂量补偿调节序列, 雄性中 *msls* 能激活这些序列而形成高水平转录来完成剂量补偿。最近发现, 所有四个 *msls* 的基因产物广泛分布在 X 染色体上, 并都结合在相间位置上, 表明它们可能一起通过识别剂量补偿调节序列, 调节 X 染色体上基因的表达<sup>[39]</sup>。雄性被促进转录的 X 染色体可

看到比雌性更蓬松的结构, 意味着多聚酶分子的更易进入, 从而使它积聚了更高密度的 RNA 多聚酶分子及与 X-连锁基因转录单元相关的其他转录调控因子, 任何一个常染色体顺序若正好被易位到这样一个微环境中, 就有可能获得增强的转录效率。

整个果蝇体细胞剂量补偿的调控体制如图(4): X:A 信号与母性基因一起在雌性中激活 *Sxl*, 使 *msls* 保持非活性状态, X 染色体以基础水平转录; 而在雄性中 *Sxl* 的功能缺乏, *msls* 基因都被激活, 启动剂量补偿使 X 染色体高水平转录。由于 *msls* 基因均位于常染色体上, 常染色体套数增加, *msls* 的产物数量就更多, 对 X 染色体的促进作用也更强, X 染色体的转录活性自然更高, 因此, 1X:3A 的超雄比 1X:2A 的正常雄性有着更高活性的 X 染色体; 可雌性中由于剂量补偿根本没有被启动, 所以无论 2X:2A 的正常雌性, 还是 3X:3A 的三倍体雌性, 或者是 3X:1A 的超雌, 每条 X 染色体都是以相同的基础水平转录。

## 结 语

整个果蝇体细胞性别决定体系是一个研究基因表达调控的绝佳例子; 双向开关式基因

Sxl 通过其自身转录表达的 活 性 或 非 活 性 状 态, 将 染 色 体 的 比 例 信 号 转 化 为 雌 或 雄 的 性 别 途 径 的 选 定; 而 RNA 的 选 择 性 剪 切 则 贯 穿 于 Sxl 及 其 一 系 列 下 游 性 别 基 因 的 级 联 式 调 控 过 程, 最 后 由 dsx 基 因 雌 性 或 雄 性 的 双 功 能 表 达 和 其 产 物 对 性 别 分 化 基 因 的 调 控, 导 致 雌、雄 性 别 表 型 的 分 化 形 成。

## 参 考 文 献

- [1] Belote, J. M., 1992, *Semin. Dev. Biol.*, 3: 319-330.
- [2] Cline, T. W., 1993, *Trends Genet.*, 9: 385-390.
- [3] Burtis, K. C. and Wolfner, M. F., 1992, *Semin. Dev. Biol.*, 3: 331-340.
- [4] Steinmann-Zwicky, M., 1992, *Semin. Dev. Biol.*, 3: 341-347.
- [5] Lucchesi, J. C., 1987, *Adv. Genet.*, 24: 371-430.
- [6] Bridges, C. B., 1952, *AM. Nat.*, 59: 127-137.
- [7] Keyes, L. N. et al., 1992, *Cell*, 68: 933-943.
- [8] Bell, L. R. et al., 1991, *Cell*, 65: 229-240.
- [9] Cline, T. W., 1988, *Genetics*, 119: 829-862.
- [10] Torres, M. and Sanchez, L., 1991, *Development*, 113: 715-722.
- [11] Erickson, J. W. and Cline, T. W., 1993 *Genes Dev.*, 7: 1688-1702.
- [12] Duffy, J. B. and Gergen, J. P., 1991, *Genes Dev.*, 5: 2176-2187.
- [13] Younger-Shepherd, S. et al., 1992, *Cell* 70: 911-922.
- [14] Sanchez, L. et al., 1994, *Dev. Genet.*, 15: 251-264.
- [15] Cronmiller, C. and Cline, T. W., 1986, *Dev. Genet.*, 7: 205-221.
- [16] Van Doren, M. et al., 1991, *Development*, 113: 245-255.
- [17] Cronmiller, C., 1988, *Genes Dev.*, 2: 1666-1676.
- [18] Keyes, L. N., 1992, Ph. D. thesis, Princeton University.
- [19] Kania, M. A. et al., 1990, *Genes Dev.*, 4: 1701-1713.
- [20] Murre, C. and Baltimore, D., 1991, The helix-loop-helix motif: structure and function, in *Transcriptional Regulation*, ed. by McKnight, S. and Yamamoto, K., Cold Spring Harbor Press, New York.
- [21] Cline, T. W., 1984, *Genetics*, 107: 231-255.
- [22] Bell, L. R. et al., 1988, *Cell*, 55: 1037-1046.
- [23] Kenan, D. J. et al., 1991, *Trends Biochem. Sci.*, 16: 214-220.
- [24] Sakamoto, H. et al., 1992, *Nucleic Acids Res.*, 20: 5533-5540.
- [25] Granadino, B. et al., 1992, *Genetics*, 130: 597-612.
- [26] Salz, H. K., 1992, *Genetics*, 130: 547-554.
- [27] Hilfiker, A. & Nothiger, R., 1991, *Roux. Arch. Dev. Biol.*, 200: 240-248.
- [28] Baker, B. S. and Ridge, K., 1980, *Genetics*, 94: 383-423.
- [29] Boggs, R. T. et al., 1987, *Cell*, 50: 739-747.
- [30] Li, H. and Bingham P. M., 1991, *Cell*, 67: 335-342.
- [31] Amrein, H. et al., 1990, *EMBO J.*, 9: 3619-3629.
- [32] Burtis, K. C. and Baker, B. S., 1989, *Cell*, 56: 997-1010.
- [33] Hoshijima, K. et al., 1991, *Science*, 252: 833-836.
- [34] Burtis, K. C. et al., 1991, *EMBO J.*, 10: 2577-2582.
- [35] Wolfner, M. F., 1988, *Trends Genet.*, 4: 333-337.
- [36] Steinmann-Zwicky, M. et al., 1990, *Adv. Genet.*, 27: 189-237.
- [37] Taylor, B. J. and Truman, J. W., 1992, *Development*, 114: 625-642.
- [38] Taylor, B. J. et al., 1994, *Dev. Genet.*, 15: 275-296.
- [39] Kelley, R. L. and Kuroda, M. I., 1995, *Science*, 270: 1607-1610.

## 欢迎来稿和订阅《Cell Research》

《Cell Research》是以英文刊登国内、外细胞生物学各领域学术论文、简报和评述性文章的学报级期刊, 1998年起将改为季刊。

该刊由中科院上海细胞所主办, 姚鑫教授(学部委员)任主编, 科学出版社出版, 国内、外公开发行, 现已被收入美国 Index Medicus 期刊(美国医学文献索引)。欢迎来稿和订阅, 定价每期 35 元。

联系地址: 中科院上海细胞所《Cell Research》编辑部, 上海市岳阳路 320 号, 邮编: 200031