

SOX转录因子家族在生殖细胞命运决定中的调控作用

李世峰* 李逸平

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海市分子男科学重点实验室, 细胞生物学国家重点实验室, 上海 200031)

摘要 SOX(SRY-related HMG-box)是一类含有HMG box DNA结合结构域的转录因子, 自第一个SOX成员——性别决定基因SRY发现以来, 先后共发现了20个成员。SOX不仅在胚胎发育、组织自稳态、神经发育、视网膜发育、骨组织形成等方面发挥重要调控功能, 而且在生殖细胞的发生、分化和成熟等过程中也有重要的调控作用, 如SOX17能调控胚胎干细胞向生殖细胞分化的过程中, 使胚胎干细胞在体外可以诱导形成生殖细胞, 为解决人类的不育问题带来了曙光。该文对近年来SOX家族在生殖细胞发育和命运决定方面的研究进展情况作一简述。

关键词 SOX; 转录因子; 细胞命运; 性别决定; 胚胎发育; 精子发生

Roles of SOX Transcription Factors on Fate Decision of Germ Cells

Li Shifeng*, Li Yiping

(The State Key Laboratory of Cell Biology, Shanghai Key Laboratory of Molecular Andrology, Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Cell Science, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract SOX (SRY-related HMG-box) transcriptional factors have a feature of the HMG box DNA binding domain in protein sequences. So far 20 members of Sox genes were found since the find of the first gene of sex determination, SRY. SOX transcriptional factors not only play widespread roles during embryo development, tissue homeostat, neural tissue development, retinal development and bone formation, but also play important roles in germ cell specification, differentiation and maturation. The find of SOX17 as a key regulator of embryo stem cells differentiate into germ cells *in vitro* made the resolution of male infertility become possible. The study progress of sox genes in germ cell development in the recent years will be introduced in this review.

Keywords SOX; transcription factors; cell fate; sex determination; embryo development; spermatogenesis

生殖细胞是个体中唯一能够将遗传物质传递给下一代的细胞, 原始生殖细胞经过增殖、迁移和分化, 再经过有丝分裂和减数分裂等一系列生物学事件, 最终形成精子和卵子。精子和卵子都是终端分化的细胞, 无法再继续增殖, 它们结合后却形成全能性细胞, 完成神奇而复杂的生命循环过程^[1]。这个

过程有诸多基因参与, 基因的表达时间和表达量都受到精确而严密的调控, SOX就是其中一类调控基因表达的分子。男性的性染色体是XY, 女性的性染色体是XX, 由于突变导致出现XY的女性和XX的男性, 性别发生反转。该人群是不孕不育患者, 通过对他们的染色体进行分析, 研究人员发现了人类性别

收稿日期: 2018-09-07 接受日期: 2019-02-01

国家科技部重大科学研究计划973项目(批准号: 2014CB943102)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921413, E-mail: sfi01@sibcb.ac.cn

Received: September 7, 2018 Accepted: February 1, 2019

This work was supported by the Major State Basic Research Development Program of China (Grant No.2014CB943102)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921413, E-mail: sfi01@sibcb.ac.cn

网络出版时间: 2019-06-14 13:42:50

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190614.1342.002.html>

决定基因*SRY*, 随之SOX转录因子家族也被发现^[2]。

1 SOX转录因子家族的命名与分类

SOX转录因子家族第1个成员不是SOX1, 而是*SRY*^[3]。*SRY*是sex determination region of Y chromosome英文缩写。*SRY*所编码的蛋白含有1个HMG box DNA结合结构域, HMG(high-mobility group) box具有UBF转录因子的特征^[4]。在人和小鼠中, 研究人员发现了一系列结构相似的基因, 共同特点是其均含有HMG box, Lovell-Badge等^[5]将这些基因命名为*SRY*(*SRY*-box)基因。到目前为止, 发现了约20个SOX家族的成员^[6-8], 通过序列进化分析, 将这些成员分成A~H共9个组^[9], 见表1。科学家们发现, SOX转录因子的功能不仅仅决定性别, 在胚胎发育、神经形成、软骨形成以及肿瘤的形成等方面也有很重要的功能。

2 SOX转录因子在生殖细胞命运决定中的作用

2.1 SOXA: *SRY*

*Sry*是最早发现且唯一定位在Y染色体上的Sox转录因子, 也称为性别决定基因。早在1959年科学家对染色体异常病人进行分析后, 推测Y染色体上存在能够决定性别的基因, 30年后这个基因才被发现, 又过了10年才找到*Sry*的直接调控靶基因*Sox9*。为什么对*Sry*分子机制的认识比较缓慢呢? 原因是*Sry*非HMG区域的序列没有明显的功能结构域, 物种之间也不保守, 而且不知道*Sry*是发挥转录激活、转录抑制, 还是改变DNA结构的功能。*SRY*在DNA

上的结合序列非常短, 仅7个碱基, 加上缺乏研究所需的细胞系和针对*Sry*的特异性抗体, 这使得科学家花了很长时间才找到它的靶基因^[10]。*Sry*是如何发挥功能的呢? 首先要揭示*Sry*发挥作用的时间点。利用热诱导过表达*Sry*的转基因小鼠模型, 发现在胚胎11.00~11.25天之间诱导表达*Sry*, 导致在XX小鼠体内形成睾丸; 如果在11.5天诱导*Sry*的表达, 尽管也会上调*Sox9*的表达水平, 但是不能在XX小鼠体内形成睾丸, 说明错过了*Sry*发挥作用的时间点; 这个时间窗口很短, 说明性别决定受到机体十分精确的调控。其次, *SRY*与类固醇生成因子(SF1)协同激活*Sox9*的表达, *SOX9*再进一步激活*Amh*、*Ptgds*、*Cbln4*的表达, 引起Sertoli细胞的分化, 由分化的Sertoli细胞分泌一些因子促使睾丸的形成; *SRY*还通过抑制 β -catenin的表达来抑制卵巢的发育。然而这些研究结果又引发了新的科学问题, 比如*Sry*的表达受到什么分子的调控^[10]。

2.2 SOXB1: *SOX2*和*SOX3*

*SOX2*作为Yamanaka因子之一而被人们熟知, 也是被研究最多的SOX基因。在人和小鼠中, *SOX2*均定位于3号染色体, 目前已知*SOX2*的分子伴侣有9个, *SOX2*只有与它们结合才能发挥转录调控的功能。*SOX2*在胚胎干细胞、胚胎神经管、神经干细胞、垂体、晶状体、耳板、内耳发育、毛发细胞分化等细胞和组织中发挥功能^[7, 11]。

本文主要介绍*Sox2*在生殖细胞中的相关研究。*SOX2*在人早期生殖细胞和原位癌(睾丸生殖细胞肿瘤的前体)中有表达, 但水平较低, 不易被检测^[12]。目前已知*Sox2*、*Blimp1*、*Prdm14*、*Oct4*和*AP2- γ* 等5

表1 SOX转录因子家族

Table 1 SOX transcription factor family

SOX分类 SOX classification	结构域特点 Domain characteristics
SOXA: SRY	Containing HMG domain only at N terminus
SOXB1: SOX1, SOX2 , SOX3	Containing HMG and tyanscriptional activation domains
SOXB2: SOX14, SOX21	Containing HMG and tyanscriptional repression domains
SOXC: SOX4 , SOX11, SOX12	Containing HMG and tyanscriptional activation domains
SOXD: SOX5 , SOX6, SOX13	Containing HMG and oiled-coil domains
SOXE: SOX8 , SOX9 , SOX10	Containing HMG, tyanscriptional activation and dimerization domains
SOXF: SOX7 , SOX17 , SOX18	Containing HMG and tyanscriptional activation domains
SOXG: SOX15	Containing HMG domain only at intermediate region
SOXH: SOX30	Containing HMG and oiled-coil domains

方框标记: 生殖细胞中已报道的具有功能的成员, 共11个。

Square marks: the 11 reported proteins which have functions in germ cells.

个基因在哺乳动物PGC发生中发挥功能。全身性敲除*Sox2*会导致胚胎致死;而条件性敲除*Sox2*会影响小鼠胚胎干细胞(primordial germ cell, PGC)的特化,并使PGC的数量减少,同时也抑制PGC的增殖。在减数分裂的卵细胞中敲除*Sox2*,不会影响卵子的形成和胚胎的发育,说明*Sox2*对于卵子成熟和合子发育不是必需的。*Sox2*是通过调控*Kit*、*Zfp148*和*Rif1*发挥作用,其中*Kit*对PGC的存活和增殖十分重要,*Zfp148*对胚胎时期生殖细胞的正常发育所必需,*Rif1*是PGC多能性的调控因子^[13]。有研究报道^[14],*SOX2*在人胚胎干细胞向神经或生殖细胞方向进行分化的过程中具有重要调节作用。在人胚胎干细胞中敲低*PRDM1*会抑制生殖细胞的潜能,上调神经基因的表达水平。相反,过表达*PRDM1*会使人胚胎干细胞出现早期PGC的表达谱特征。*PRDM1*是通过抑制*SOX2*的转录来发挥功能的,在人胚胎干细胞中过表达*SOX2*会导致胚胎干细胞向神经方向分化,因此*SOX2*在生殖细胞发生和分化中具有重要功能^[14]。

*Sox3*在小鼠未分化的精原细胞中表达,敲除*Sox3*后,大部分生精小管精子发生出现异常,睾丸变小,附睾中只有少量成熟精子,小鼠不育,因此,*Sox3*对精子的形成是必需的,这种作用可能是通过*Ngn3*来实现的^[15]。利用基因交换的方式,发现过表达*Sox2*能补救*Sox3*敲除小鼠精子发生障碍的表型,说明*Sox2*和*Sox3*具有相似的功能^[16]。此外,*Sox3*是造成性染色体为XX个体雄性化的重要基因,在小鼠中敲除*Sox3*,没有出现异常表型,当过表达*Sox3*时,在性染色体类型为XX的小鼠体内形成睾丸组织^[17]。在性染色体为XX的男性病人中,发现*SOX3*基因调控区域出现了重组,因此*SOX3*突变可能是性染色体为XX个体雄性化的病因^[17]。

2.3 SOXC: SOX4

*SOX4*蛋白序列的N-端有HMG box, C-端有一个转录激活domain,人的*SOX4*基因位于6号染色体,小鼠*Sox4*基因位于13号染色体。*Sox4*广泛分布在小鼠早期胚胎中,并对多个器官的发育有影响^[18]。由于心室输出管畸形,*Sox4*敲除小鼠在胚胎14.5天时死亡^[19]。此外,*Sox4*在小鼠雄性、卵巢和睾丸中均大量表达^[20]。2017年的研究发现^[21],与野生型小鼠相比,敲除*Sox4*后,胚胎14.5时时期的睾丸和卵巢组织都有一定程度的拉长,并且睾丸索(将来发育成生精小管)的数目也明显增多。雌性

生殖细胞能够正常发生减数分裂,而雄性生殖细胞分化marker的基因表达水平发生下降,如*Nanos2*和*Dnmt3l*,同时多能性marker基因的表达水平有所提高,如*Cripto*和*Nanog*,这说明*Sox4*可通过延长雄性生殖细胞多能性状态的时间,确保它们能够正确分化。研究结果还显示*SOX4*通过结合到上游睾丸特异的增强子核心TESCO元件来抑制性别决定基因*Sox9*的转录,因此*Sox4*发挥的功能是转录抑制^[21]。

2.4 SOXD: SOX5

在斑马鱼中*SOX5*能够结合*Dmrt1*的启动子,抑制*Dmrt1*(*doublesex* and *mab-3*-related transcription factor 1)的表达,*SOX5*可能通过调节*Dmrt1*的表达水平,进而影响斑马鱼的性别决定^[22]。在小鼠睾丸组织中有*Sox5*基因的表达,*Sox5*的表达水平随着小鼠年龄增长而增加^[23]。在青鳞(medaka)中,*Dmrt1*基因通过复制,将1个拷贝插入到Y染色体上,这个拷贝称为*dmrt1bY*,它是青鳞中的主要性别决定基因;另1个拷贝*dmrt1a*定位在9号染色体上。*Sox5*能调控青鳞*dmrt1bY*的表达水平。青鳞中敲除*Sox5*导致PGC数目减少,且使雌性转变成雄性,但这种性别反转不是通过*dmrt1bY*发挥作用。*Sox5*在生殖细胞发生及性别分化决定中扮演重要角色,但其下游调控分子尚不清楚^[24]。

2.5 SOXE: SOX8、SOX9和SOX10

*SOXE*组转录因子通常与人类的一些发育疾病有关,如性别逆转等。*Sox8*在睾丸Sertoli细胞中特异性表达,*Sox8*敲除小鼠的性别没有受到影响,但脂肪和骨密度有些减少;随着年龄增长,雄性不育程度逐渐加深。*Sox8*敲除不影响第1轮精子发生,而抑制后面的精子发生,虽然精子能够进入附睾,但精子运动能力减弱,导致不育^[25]。睾丸索的分化不依赖*Sox9*基因,但在胚胎14.0的Sertoli细胞中,*Sox9*和*Sox8*的协调作用对睾丸的发育十分重要^[26]。这种协调作用可能是*SOX8*通过与SF1一起结合到抗缪勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, Amh)的启动子区域,激活*Amh*表达实现的^[27]。

*Sox9*作为*Sry*靶基因的发现是一个重要科学突破,因为长期以来,研究人员一直不知道*Sry*发挥功能的机制,*Sox9*可算是性别决定信号通路的枢纽。*SRY*激活的第一个基因是*Sox9*;*SOX9*表达后又调控其他基因(如*Amh*)的表达,使得Sertoli细胞开始分化,促进生殖腺向雄性生殖组织方向发育,形

成睾丸^[10]。由此可见, *Sox9*对雄性生殖细胞的命运决定十分重要^[28-33]。研究表明, 至少存在3条途径保证*Sox9*的激活: 第1条是*Sox9*自我激活, 通过自分泌的方式来进一步提高表达水平; 第2条是通过*pgd2*(prostaglandin D2)旁分泌途径激活; 第3条途径是通过*fgf9*途径激活^[10]; 这3套机制确保*Sox9*被及时激活, 以及维持表达水平的时间。

*Sox10*在雌性和雄性的生殖脊中均有表达, 从胚胎11.5天开始呈现XY生殖脊特异性表达, 这与睾丸分化的时间点吻合。*Sox10*只在Sertoli细胞核中表达, 表明*Sox10*是通过诱导Sertoli细胞分化来促进睾丸发育的。此外, SOX10能够和SF1因子一起激活*Amh*的表达, 表明*Amh*也是*Sox10*的重要下游分子。当SRY结合到*Sox9*基因上游区域TES(testis-specific enhancer, 睾丸特异性增强子)时, 激活*Sox9*的表达, 表达的SOX9也能够结合到TES上, 进一步促进*Sox9*的表达; 研究发现SOX10也可以结合到TES上, 促进*Sox9*的转录, 激活作用比SOX9弱, 但比SRY强。性别发育紊乱是人类的一种生殖疾病, 染色体为XY的女性是由于SRY基因的突变造成的, 而XX男性的原因还不清楚, 研究发现在XX小鼠中过表达*Sox10*基因会导致睾丸的形成, 形成比例与表达剂量高低相关, 说明*Sox10*可能是造成这种疾病的原因^[34]。

2.6 SOXF: SOX7和SOX17

SOX7和SOX17都定位于人8号染色体, 它们所编码的蛋白N-端是HMG domain, C-端是一个激活domain。SOXF组蛋白已知功能包括启动内胚层的发育, 调控血管和淋巴细胞的发育^[7]。SOX7在肝脏

组织中的表达水平较高, 而在肝癌中的表达水平较低, 进一步研究显示在人肝癌细胞中过表达*Sox7*能够抑制肿瘤细胞的形成, 表明SOX7是一种重要的肝癌形成抑制因子^[35]。*Sox17*一直以来被认为是内胚层特化所必需的转录因子^[36]。*Sox17*敲除小鼠胚胎发育时伴随肠管发育畸形^[37]。

除了在胚胎发育、血管形成中发挥作用, 今年最新的研究发现*Sox7*在PGC的形成中也具有重要功能, *Sox7*对爪蟾生殖质的定位、合子转录激活、PGC数目维持是必需的。当发育到原肠胚时期, 含有生殖质的细胞特化形成PGC, PGC开始转录, PGC的形成是由生殖质决定的, 敲低和过表达*Sox7*都会改变生殖质在细胞中的定位分布, 并且都会导致PGC数目的增加。为什么同一个基因敲除和过表达会出现相似的表型? 目前原因尚不清楚。总之, SOX7是爪蟾PGC发育所必需的转录因子之一^[38]。

SOX17是人PGC命运调控的关键因子, 这一发现使得科学家第一次在体外将胚胎干细胞诱导成为PGC, 这可能为治疗男性不育提供重要帮助, 具有非常重要的科学和临床应用意义, 该研究成果发表在2015年的Cell杂志上^[39]。人SOX17基因定位于8号染色体, 只有1个转录本, 编码414个氨基酸; SOX17是人PGC最早的marker基因, 它的下游基因是BLIMP1。在ES细胞中敲除SOX17, 导致NANOS3、TFAP2C、DND1、UTF1、KLF4、OCT4、NANOG和BLIMP1的表达水平下调, 同时导致中胚层的marker基因PDGFRA、KDR和HOXA1表达水平上调。在ES细胞中过表达SOX17时, 生殖细胞的marker基因

表2 生殖细胞命运决定中发挥功能的Sox基因

Table 2 Sox gene playing a role in germ cell fate determination

基因名称 Name	生殖组织 Tissue type	靶基因 Target gene	敲除表型 Knockout phenotype	参考文献 Reference
<i>Sry</i>	Gonad	<i>Sox9</i>	Sex conversion from male to female, sterile	[10]
<i>Sox2</i>	PGC	<i>Kit, Zfp148 and Rif1</i>	The decrease of PGC number	[13]
<i>Sox3</i>	Testis	<i>Ngn3</i>	Male infertility	[15]
<i>Sox4</i>	Gonad	<i>Sox9</i>	Abnoemal gonad development	[21]
<i>Sox5</i>	PGC	<i>Dmrt1bY</i>	Sex conversion from female to male	[24]
<i>Sox8</i>	Testis	<i>Amh</i>	Male infertility	[25]
<i>Sox9</i>	Gonad	<i>Sox9, Amh, Pgds</i>	Sex conversion from female to male	[29-30]
<i>Sox10</i>	Gonad	—	Sex conversion from female to male, infertile	[32]
<i>Sox7</i>	PGC	—	The increase of PGC number	[36]
<i>Sox17</i>	PGC	<i>Blimp1</i>	—	[37]
<i>Sox30</i>	Testis	—	Male infertility and impaired spermatogenesis	[30]

BLIMP1、*TFAP2C*、*OCT4*、*NANOG*、*KIT*和*TNAP/CD38*重新开始表达。如果敲除*BLIMP1*基因, 过表达*SOX17*也不能诱导ES细胞转化成生殖细胞, 因此*Sox17*对PGC命运的调控是通过*BLIMP1*发挥作用。小鼠*Sox17*基因位于1号染色体, 有8个拼接变体, 编码从107~354个氨基酸等不同的蛋白序列。但在小鼠中, *Sox17*没有相似的功能^[39]。

2.7 SOX30

先后从小鼠、人类中克隆*Sox30*, 之后从其他物种中进行了克隆。*Sox30*在小鼠中定位在11号染色体, 人定位于5号染色体。SOX30能够结合ACAAT模体, 并且*Sox30*在睾丸中特异性表达, 而在生殖细胞缺失的睾丸中没有表达, 表明它在雄性生殖细胞的分化中很重要^[40]。甲基化分析显示, *Sox30*在小鼠睾丸、附睾和肺组织中是低甲基化状态, 而且在卵巢、心脏、大脑、肝脏等组织中是高甲基化状态, 说明*Sox30*在这些组织中的表达是受DNA甲基化状态调控的, 低甲基化激活基因的表达^[41]。*Sox30*在雄性生殖细胞分化成熟中发挥重要功能, 研究发现敲除*Sox30*对卵子的形成没有影响, 对减数分裂也没有影响, 而对精子的形成过程中十分重要, 敲除*Sox30*后精子形成停止在第3步的圆形精子阶段, 随后发生凋亡, 附睾中没有成熟的精子。SOX30通过结合到自身的启动子上, 调控自身的表达, 同时影响*Ccd54*、*Spata19*等多个基因的表达^[42-46]。目前, 尚未发现SOX30的partner。

3 总结与展望

从最初的性别分化到胚胎发育、骨发育、视网膜形成、细胞重编程等方面, SOX转录因子越来越多的功能被发现。在生殖细胞发育方面, SOX对胚胎干细胞发育形成原始生殖细胞具有重要的调控作用。SOX分子不仅调控原始生殖细胞的发育过程, 而且对精子发生过程也有重要的调控作用, SOX转录因子在精子发生的不同阶段都发挥着功能, 除了报道的精原细胞分化、精子变形过程之外, 我们相信在其他阶段, 比如十分重要的减数分裂, 一定还有SOX转录因子参与。随着单细胞测序技术的发展, 人以及小鼠精子发生过程中不同阶段转录组分析的先后已经完成, 未来会发现更多在精子形成过程中发挥功能的SOX转录因子。进一步的研究方向是应用到人类不育检测诊断和临床治疗上, 另一个方面

是揭示SOX转录因子发挥功能的信号通路和作用机制。

参考文献 (References)

- 1 Griswold MD. Spermatogenesis: The commitment to meiosis. *Physiol Rev* 2016; 96(1): 1-17.
- 2 Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, *et al*. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990; 348(6300): 448-50.
- 3 Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Munsterberg A, *et al*. A gene-mapping to the sex-determining region of the mouse Y-chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990; 346(6281): 245-50.
- 4 Hacker A, Capel B, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Expression of Sry, the mouse sex determining gene. *Development* 1995; 121(6): 1603-14.
- 5 Denny P, Swift S, Brand N, Dabhade N, Barton P, Ashworth A. A conserved family of genes related to the testis determining gene, Sry. *Nucleic Acids Res* 1992; 20(11): 2887.
- 6 Jay P, Goze C, Marsollier C, Taviaux S, Hardelin JP, Koopman P, *et al*. The human SOX11 gene: cloning, chromosomal assignment and tissue expression. *Genomics* 1995; 29(2): 541-5.
- 7 Kamachi Y, Kondoh H. Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development* 2013; 140(20): 4129-44.
- 8 Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of Sox: Extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families. *Dev Cell* 2002; 3(2): 167-70.
- 9 Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol* 2000; 227(2): 239-55.
- 10 Kashimada K, Koopman P. Sry: the master switch in mammalian sex determination. *Development* 2010; 137(23): 3921-30.
- 11 She ZY, Yang WX. SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development. *Eur J Cell Biol* 2015; 94(12): 547-63.
- 12 Sonne SB, Perrett RM, Nielsen JE, Baxter MA, Kristensen DM, Leffers H, *et al*. Analysis of SOX2 expression in developing human testis and germ cell neoplasia. *Int J Dev Biol* 2010; 54(4): 755-60.
- 13 Campolo F, Gori M, Favaro R, Nicolis S, Pellegrini M, Botti F, *et al*. Essential role of Sox2 for the establishment and maintenance of the germ cell line. *Stem Cells* 2013; 31(7): 1408-21.
- 14 Lin KI, Lin IY, Kuo HC. Suppression of the SOX2 neural effector gene by PRDM1 promotes human germ cell fate in embryonic stem cells. *FEBS J* 2014; 281: 236.
- 15 Raverot G, Weiss J, Park SY, Hurley L, Jameson JL. Sox3 expression in undifferentiated spermatogonia is required for the progression of spermatogenesis. *Dev Biol* 2005; 283(1): 215-25.
- 16 Adikusuma F, Pederick D, McAninch D, Hughes J, Thomas P. Functional equivalence of the SOX2 and SOX3 transcription factors in the developing mouse brain and testes. *Genetics* 2017; 206(3): 1495-503.
- 17 Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, *et al*. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice

- and humans. *J Clin Invest* 2011; 121(1): 328-41.
- 18 Bhattaram P, Penzo-Mendez A, Sock E, Colmenares C, Kaneko KJ, Vassilev A, *et al.* Organogenesis relies on SoxC transcription factors for the survival of neural and mesenchymal progenitors. *Nat Commun* 2010; 1: 9.
- 19 Schilham MW, Oosterwegel MA, Moerer P, Ya J, deBoer PAJ, vandeWetering M, *et al.* Defects in cardiac outflow tract formation and pro-B-lymphocyte expansion in mice lacking Sox-4. *Nature* 1996; 380(6576): 711-4.
- 20 Vandewetering M, Oosterwegel M, Van Norren K, Clevers H. Sox-4, an Sry-like Hmg Box protein, is a transcriptional activator in lymphocytes. *EMBO J* 1993; 12(10): 3847-54.
- 21 Zhao L, Arsenault M, Ng ET, Longmuss E, Chau TCY, Hartwig S, *et al.* SOX4 regulates gonad morphogenesis and promotes male germ cell differentiation in mice. *Dev Biol* 2017; 423(1): 46-56.
- 22 Gao S, Zhang T, Zhou X, Zhao Y, Li Q, Guo YQ, *et al.* Molecular cloning, expression of Sox5 and its down-regulation of Dmrt1 transcription in zebrafish. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2005; 304B(5): 476-83.
- 23 Daigle M, Roumaud P, Martin LJ. Expressions of Sox9, Sox5, and Sox13 transcription factors in mice testis during postnatal development. *Mol Cell Biochem* 2015; 407(1/2): 209-21.
- 24 Schartl M, Schories S, Wakamatsu Y, Nagao Y, Hashimoto H, Bertin C, *et al.* Sox5 is involved in germ-cell regulation and sex determination in medaka following co-option of nested transposable elements. *BMC Biol* 2018; 16(1):16.
- 25 O'Bryan MK, Takada S, Kennedy CL, Scott G, Harada S, Ray MK, *et al.* Sox8 is a critical regulator of adult Sertoli cell function and male fertility. *Dev Biol* 2008; 316(2): 359-70.
- 26 Barrionuevo F, Georg I, Scherthan H, Lecureuil C, Guillou F, Wegner M, *et al.* Testis cord differentiation after the sex determination stage is independent of Sox9 but fails in the combined absence of Sox9 and Sox8. *Dev Biol* 2009; 327(2): 301-12.
- 27 Schepers G, Wilson M, Wilhelm D, Koopman P. SOX8 is expressed during testis differentiation in mice and synergizes with SF1 to activate the Amh promoter in vitro. *J Biol Chem* 2003; 278(30): 28101-8.
- 28 Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic-study of campomelic dysplasia. *J Med Genet* 1995; 32(6): 415-20.
- 29 Chaboissier MC, Kobayashi A, Vidal VIP, Lutzkendorf S, van de Kant HJG, Wegner M, *et al.* Functional analysis of Sox8 and Sox9 during sex determination in the mouse. *Development* 2004; 131(9): 1891-901.
- 30 Barrionuevo F, Bagheri-Fam S, Klattig J, Kist R, Taketo MM, Englert C, *et al.* Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. *Biol Reprod* 2006; 74(1): 195-201.
- 31 Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 2008; 453(7197): 930-4.
- 32 De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, Desclozeaux M, Moniot B, Sudbeck P, *et al.* Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Mullerian hormone gene. *Mol Cell Biol* 1998; 18(11): 6653-65.
- 33 Wilhelm D, Hiramatsu R, Mizusaki H, Widjaja L, Combes AN, Kanai Y, *et al.* SOX9 regulates prostaglandin D synthase gene transcription in vivo to ensure testis development. *J Biol Chem* 2007; 282(14): 10553-60.
- 34 Polanco JC, Wilhelm D, Davidson TL, Knight D, Koopman P. Sox10 gain-of-function causes XX sex reversal in mice: implications for human 22q-linked disorders of sex development. *Hum Mol Genet* 2010; 19(3): 506-16.
- 35 Wang C, Guo Y, Wang J, Min ZQ. The Suppressive Role of SOX7 in Hepatocarcinogenesis. *PLoS One* 2014; 9(5): e97433.
- 36 Hudson C, Clements D, Friday RV, Stott D, Woodland HR. Xsox17 alpha and -beta mediate endoderm formation in *Xenopus*. *Cell* 1997; 91(3): 397-405.
- 37 Kanai-Azuma M, Kanai Y, Gad JM, Tajima Y, Taya C, Kurohmaru M, *et al.* Depletion of definitive gut endoderm in Sox17-null mutant mice. *Development* 2002; 129(10): 2367-79.
- 38 Butler AM, Owens DA, Wang L, King ML. A novel role for sox7 in *Xenopus* early primordial germ cell development: mining the PGC transcriptome. *Development* 2018; 145(1).
- 39 Irie N, Weinberger L, Tang WWC, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS, *et al.* SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell* 2015; 160(1-2): 253-68.
- 40 Osaki E, Nishina Y, Inazawa J, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, *et al.* Identification of a novel Sry-related gene and its germ cell-specific expression. *Nucleic Acids Res* 1999; 27(12): 2503-10.
- 41 Han F, Dong Y, Liu WB, Ma XX, Shi RH, Chen HQ, *et al.* Epigenetic regulation of Sox30 is associated with testis development in mice. *PLoS One* 2014; 9(5): e97203.
- 42 Zhang D, Xie D, Lin X, Ma L, Chen J, Zhang D, *et al.* The transcription factor SOX30 is a key regulator of mouse spermiogenesis. *Development* 2018; 145(11).
- 43 Feng CWA, Spiller C, Merriner DJ, O'Bryan MK, Bowles J, Koopman P. SOX30 is required for male fertility in mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 17619.
- 44 Chen Y, Zheng Y, Gao Y, Lin Z, Yang S, Wang T, *et al.* Single-cell RNA-seq uncovers dynamic processes and critical regulators in mouse spermatogenesis. *Cell Res* 2018; 28(9): 879-96.
- 45 Bai S, Fu K, Yin H, Cui Y, Yue Q, Li W, *et al.* Sox30 initiates transcription of haploid genes during late meiosis and spermiogenesis in mouse testes. *Development* 2018; 145(13).
- 46 Ramakrishna NB, Surani MA. Staged profiling of sperm development in sync. *Cell Res* 2018; 28(10): 965-6.