

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00587

# 棕色田鼠性别决定研究进展

闫楠, 朱必才, 王宇峰

徐州师范大学生命科学学院, 徐州 221116

**摘要:** 哺乳动物性别决定方式属于雄性异配型性别决定, 依赖于 Y 染色体, *SRY* 基因是性别决定中最重要的基因。文章报道了棕色田鼠指名亚种有 Y 染色体, 但是 Y 染色体上没有 *SRY* 基因, 性别决定不依赖于 *SRY* 基因, 排除了 *R-spondin 1* 基因是性别决定基因, 同时讨论了棕色田鼠指名亚种 *SRY* 基因缺失后可能的性别决定机制。

**关键词:** 棕色田鼠; *SRY* 基因; 性别决定

## Recent advances on sex determining mechanisms of *Microtus mandarinus*

YAN Nan, ZHU Bi-Cai, WANG Yu-Feng

School of Life Science, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China

**Abstract:** Most mammalian sex determination belongs to male heterogametic type of genetic sex determination. Sex determination of most mammals depends on the Y chromosome. *SRY* gene is the testis-determining factor on Y chromosome of most mammals, which is thought to be the most important gene in sex determination by far. Recent studies on *Microtus mandarinus mandarinus* demonstrated that the subspecies has Y chromosome, but there is no *SRY* gene on Y chromosome. Sex determination of *Microtus mandarinus mandarinus* is independent of *SRY* gene. *R-spondin1* has also been excluded as the sex determination gene of *Microtus mandarinus mandarinus*. This paper reviews recent advances on sex determining mechanisms of *Microtus mandarinus mandarinus*. Possible sex determining mechanisms of *Microtus mandarinus mandarinus* in the absence of *SRY* gene are also discussed.

**Keywords:** *Microtus mandarinus*; *SRY* gene; sex determination

脊椎动物的性别决定方式主要分为环境性别决定(Environmental sex determination, ESD)和遗传性别决定(Genetic sex determination, GSD)两大类。ESD 在鱼类、爬行动物中广泛存在。在所有的鸟类和哺乳动物中, 具有遗传性别决定系统。哺乳动物雄性为XY异配型, 雌性为XX同配型。雄性由Y染色体上的*SRY*基因引发一系列级联反应, 引起睾丸发育而

决定。目前有研究认为, *SRY*基因在 166 百万年前到 148 百万年前进化成为性别决定开关<sup>[1]</sup>。*SRY*基因在兽亚纲哺乳动物中普遍存在, 除了一些啮齿类动物例外, 如: 鼯鼠<sup>[2]</sup>和日本乡村老鼠<sup>[3]</sup>, 它们丢失了Y染色体及其上的*SRY*基因。最近对中国的棕色田鼠指名亚种的研究中发现, 棕色田鼠指名亚种有Y染色体, 但是Y染色体上却没有*SRY*基因, 其性别决

收稿日期: 2008-11-17; 修回日期: 2009-03-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30470966, 30270738)资助

作者简介: 闫楠(1985-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 分子细胞遗传学。E-mail: yannan@live.cn

通讯作者: 朱必才(1945-), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 分子细胞遗传学。Tel: 0516-83500082; E-mail: bicaizhu0054@xznu.edu.cn

定不依赖于 $SRY$ 基因<sup>[4]</sup>。从现有 $SRY$ 基因丢失的物种中发现一种新的性别决定体系,对我们更好的理解性别决定机制这一问题大有裨益。深入研究哺乳动物性别决定机制,对人类控制性别、性别鉴定、及相关疾病诊断治疗具有重要意义。

## 1 哺乳动物性别决定方式

哺乳动物性别决定方式属于GSD方式中的XX/XY型,其性别决定依赖于Y染色体。Y染色体一般含有较高水平的异染色质而表现为C带深染,其上带有 $SRY$ 基因,因而具有强烈的雄性化作用<sup>[5]</sup>。XX/XY型性别决定方式的特征是:性别是由性染色体所决定,性染色体在雄性个体里是异配的。受精时,含有Y染色体的精子与卵子结合而成的受精卵发育为雄性,含有X染色体的精子与卵子结合的受精卵发育为雌性,它们一般不受外界环境的影响。

哺乳动物的性别决定方式中除存在XX/XY型外,极少数物种中还存在着特殊的性染色体组成和性别决定方式。鹿科动物鹿亚科的赤鹿,它们的雄性个体中有两条形态、结构上差别很大的Y性染色体,分子遗传学的证据表明,两条Y染色体中的一条具有雄性化作用<sup>[6]</sup>。啮齿动物中的南美仓鼠(*Akodon*)有两种不同的Y染色体,一种能诱导睾丸分化,另一种不能诱导此过程。因此,*Akodon*中既有XY雌鼠也有XY雄鼠,研究表明引起这种雌鼠性反转的原因并非由于 $SRY$ 基因缺失或突变,而是由于性分化阶段 $SRY$ 基因未能表达<sup>[7]</sup>。鸭嘴兽雄性个体中有5条X染色体和5条Y染色体,鸭嘴兽雌性个体中有10条X染色体,其性别决定机制还有待研究<sup>[8]</sup>。

## 2 $SRY$ 基因(Sex determining region on Y chromosome)

随着细胞生物学、分子遗传学、发育生物学等学科的迅速发展,人们逐渐开始从基因水平上来解释性别决定和分化这一问题。通过对 $SRY$ 基因多方面的研究,发现它是人类睾丸决定因子的最佳候选基因。

### 2.1 $SRY$ 基因的发现

1990年, Sinclair等<sup>[9]</sup>首先通过定位克隆,在人Y

染色体短臂上分离出一个与性别决定有关的基因,称为 $SRY$ 基因。同年, Gubbay等<sup>[10]</sup>在小鼠中也发现了类似的同源序列。1991年, Koopman等<sup>[11]</sup>将含有 $SRY$ 基因的14 kb DNA片段导入雌鼠胚胎并成功地诱导出雄性转基因小鼠,从而确定 $SRY$ 基因是小鼠的睾丸决定因子(Testis determining factor, TDF)。1992年, Hawkins等<sup>[12]</sup>报道 $SRY$ 基因因为一个外显子的单拷贝基因,其HMG同源盒内的突变导致了人类46, XY完全女性化的病例,进一步支持了 $SRY$ 基因就是TDF的判断。

### 2.2 $SRY$ 基因的起源与进化

在兽亚纲有袋类和有胎盘类动物的Y染色体上都可以找到 $SRY$ 基因,暗示这种性别决定机制在有袋类和有胎盘类发生歧化的148百万年以前就已经出现。在对与兽亚纲哺乳动物166百万年前发生歧化的单孔目哺乳动物(原兽亚纲)的研究发现,单孔目哺乳动物中没有兽亚纲哺乳动物一样的XY系统,也没有 $SRY$ 基因。因此,可以推测 $SRY$ 基因是在166百万年前到148百万年前进化成为性别决定开关的<sup>[11]</sup>。

Ohno<sup>[13]</sup>认为, X和Y染色体的进化可能来源于同一对祖先常染色体。研究显示,兽亚纲哺乳动物的XY与鸟类、蛇类的ZW不同源。X和Y染色体与非哺乳类的脊椎动物中的常染色体同源,鸟类和蛇类的ZW与哺乳动物的常染色体同源。一个谱系中的性染色体与另一谱系中的常染色体同源这一发现,与性染色体是由获得了性别决定等位基因的常染色体独立进化而来的假设相一致。Addition-attribution假说认为, X和Y染色体的共同祖先染色体,经历多次由常染色体到性染色体的转座、重排及Y染色体上基因的剪切和染色体上相应部分的失活, Y染色体上异染色质的积聚等步骤,才逐步形成了现在的X和Y染色体<sup>[14]</sup>。 $SOX3$ 是位于X染色体上,与 $SRY$ 基因同源性最高的基因,在进化中高度保守。推测 $SRY$ 基因可能起源于原始性染色体中的 $SOX3$ 基因<sup>[15]</sup>。

### 2.3 $SRY$ 基因的结构与功能

$SRY$ 基因无内含子,转录单位全长1.1 kb,其编码的蛋白为一种DNA结合蛋白,是一种转录因子,其中部含有一个79个氨基酸的HMG-box。HMG-box

可特异性识别并结合核心序列为AACAAAG的DNA序列<sup>[16]</sup>, 并引起DNA双螺旋构象发生改变, 从而调节基因的转录和表达。在哺乳动物中HMG-box是高度保守的, 不同的物种间该片段高度同源<sup>[17]</sup>。甲基化干扰实验表明人类SRY基因的HMG-box识别DNA小沟, 而小鼠的SRY基因识别大沟, 结合后能引起DNA弯曲, 并在双螺旋结构中引入一个尖锐的转折。在性反转病例中, SRY基因的突变几乎都与HMG-box有关, 突变的结果使得SRY基因与DNA的结合能力丧失, 因此就不能调控基因的表达, 进一步证明了HMG-box的重要作用。但是相关研究也发现SRY基因进化速度很快, 并且由于除去HMG-box保守区之外的其他序列缺少同源性, 从而影响SRY基因在性别决定功能之外的其他功能的进化, 如在精子生成和大脑发育中的作用<sup>[18]</sup>。

SRY基因是迄今为止性别决定中最重要的基因, 也是位于哺乳动物Y染色体上性别决定基因的最佳候选基因。它是与性别决定密切相关的一个单拷贝基因, 作为转录因子开启并调节其下游基因表达, 如SOX9、FGF9、DHH、VNNI等基因, 从而对睾丸发育起着遗传开关的作用, 使胚胎发育向雄性方向分化<sup>[11]</sup>。

近年来的研究认为, SRY基因编码的蛋白发挥正常的生物学效应必须完全到达细胞核内才能完成<sup>[19]</sup>。在SRY蛋白的HMG区域发现有2个核定位信号(Nuclear localization signals, NLSs): N-末端NLS和C-末端NLS。正常情况下SRY蛋白需通过这两个不同的核运输途径, 完全进入细胞核内才能完成生理功能, 显示SRY蛋白有阈值效应。野生型SRY蛋白完全在细胞核内, 突变型的SRY蛋白部分在核内, 多数在细胞质内, 不足剂量的SRY蛋白不能调控性腺分化。在人类中表现为, 细胞核内低水平的SRY蛋白会导致XY男性患者的性反转。SRY基因突变、缺失或者易位都可以导致性发育异常<sup>[20]</sup>。在人类XX男性中, 大多数都可以找到SRY基因。但是在人类女性XY中, 只有15%是由SRY基因突变或缺失造成的。这一方面支持了SRY基因是TDF候选基因的说法, 另一方面也暗示我们除了SRY基因之外, 其他某些性别决定基因对于性腺的正常发育也同样起着重要的作用<sup>[21]</sup>。

尽管SRY基因如此重要, 但在一些哺乳动物中

还是发现了异常SRY基因的报道: 具有多个SRY基因的物种如*Akodon spp.*、*Microtus spp.*和*Arvicola spp.*。这些物种的Y染色体上均含有多拷贝的SRY基因<sup>[7]</sup>。*Microtus cabrerai*的X染色体上也发现了SRY基因<sup>[22]</sup>。另有报道表明有些物种是没有SRY基因的, 如:*Ellobiu*(土黄鼯形田鼠属)的两个种:*E.lutescens*和*E.tancrei*<sup>[23]</sup>。*E.lutescens*中的雌雄个体性染色体组成都是XO型, 染色体数目相等都为 $2n=17$ ; *E.tancrei*中的雌雄个体都是XX型, 其中一条X染色体是失活的, 两个种中都没有Y染色体和SRY基因。日本的两种啮齿动物*Tokudaia osimensis osimensis*和*Tokudaia osimensis spp*中也都没有发现Y染色体和SRY基因<sup>[3]</sup>。中国的棕色田鼠指名亚种有Y染色体, 但是Y染色体上却没有SRY基因<sup>[4]</sup>。

### 3 棕色田鼠的核型、显带、分子遗传研究

棕色田鼠(*Microtus mandarinus*)隶属啮齿目(Rodentia)、仓鼠科(Cricetidae)、田鼠亚科(Microtidae)、田鼠属(*Microtus*), 亦称北方田鼠、维氏田鼠。该物种共有5个亚种, 其中3个亚种在我国境内有分布, 其余一个亚种分布在蒙古、俄罗斯, 另外一个亚种分布在朝鲜。河北亚种分布于山东中部、江苏长江以北和安徽北部亳县等地区; 山西亚种主要分布于我国山西省的西北部; 指名亚种(*Microtus mandarinus mandarinus*)主要分布于我国内蒙古中南部呼和浩特一带、山西南部 and 河南嵩县等地。国内这3个亚种中, 研究最多的是河南灵宝地区的棕色田鼠指名亚种, 该鼠栖息于荒坡、林地、果园和农田, 尤其小麦田中为多, 草食性, 主要营地下穴居生活, 其个体较小(成体一般长约100 mm, 重约30 g), 妊娠期20~23天, 平均产仔3~4只(范围1~6), 哺乳期24~27天, 食性广泛, 喜食多种农作物、蔬菜及果树皮等<sup>[24]</sup>。目前已对该鼠的细胞遗传学、种群动态、种群结构、繁殖与防治等方面作了大量研究<sup>[25~27]</sup>。

其性别决定主要采用核型分析、带型分析、基因标记、动物杂交及分子杂交等技术。

#### 3.1 核型研究

棕色田鼠指名亚种的遗传性别有3种类型: 雌性2种, 为 $X_M X_{SM}$ 和 $X_M O$ ; 雄性1种, 为 $X_{SM} Y$ , XO个体出现的频率比较高<sup>[28]</sup>。

棕色田鼠指名亚种的染色体数目为 49~52, NF 值为 54~55。在常染色体和 X 染色体中均发现了多态现象: (1) 第 1 对染色体共有 3 种类型的多态: T、T、T、T, 即全部由端部着丝粒染色体组成; M、T、T, 由一条中部着丝粒染色体和两条端部着丝粒染色体组成; M、M, 由两条中部着丝粒染色体组成; (2) X 性染色体是核型中最大的一条染色体, 有两种类型: 中部着丝粒染色体类型和亚中部着丝粒染色体类型, 其中雄性的 X 染色体为亚中部着丝粒染色体, 用  $X_{SM}$  来表示; XO 雌体的 X 染色体为中部着丝粒染色体, 染色体形态上较大, 且着丝粒偏向中部, 用  $X_M$  来表示; XX 雌性个体中同时含有两种异态的 X 性染色体(即一条为  $X_{SM}$ , 一条为  $X_M$ )<sup>[28-32]</sup>。

因为在体细胞的中期染色体中, 除了 X 性染色体和第 1 对常染色体、第 2 对常染色体外, 其余都是端部着丝粒染色体, Y 染色体位于几对小端部着丝粒染色体中, 所以棕色田鼠指名亚种的 Y 染色体无法准确识别。

### 3.2 染色体显带研究

#### 3.2.1 G-带

在棕色田鼠指名亚种的 G 带核型中, 常染色体的 G 带特征较为稳定, 尤其是第 1、4、5、6 对常染色体的 G 带特征特别明显, 很容易识别, 这几对染色体的带型在各类型个体中虽然带的深浅存在着略微的差异, 但带型一致, 其他的端部着丝粒染色体由于形态上偏小, 带型不太明显。X 性染色体的 G 带表现出稳定的多态性, 在亚中部着丝粒染色体中共有 7 条带, 在中部着丝粒染色体中共有 8 条带, 比较带纹发现, 它们的差异主要存在于短臂至着丝粒附近部分: 亚中部着丝粒 X 染色体的短臂上有两条带, 一条靠近着丝粒, 一条靠近短臂端部, 且它们之间的距离相对较大; 在中部着丝粒 X 染色体中长臂的带纹与亚中部着丝粒 X 染色体的带纹基本一致, 其短臂上有 3 条带纹, 一条靠近着丝粒, 一条居中, 另一条靠近短臂端部<sup>[33]</sup>。

#### 3.2.2 C-带

在棕色田鼠指名亚种的 C 带核型中, 常染色体中第三对和第四对的 C 带特征较非常稳定, 在所有的各种类型个体中都表现出带纹的一致性。第 6、7、

10、13、14、15 对染色体的 C 带特征也较为稳定, 其他的常染色体的 C 带特征无明显的标志。X 性染色体的 C 带特征表现出两种多态性, 在亚中部着丝粒染色体中, 着丝粒处的 C 带特别明显, 另外短臂上的那条 C 带也很突出, 这两个特点可以作为亚中部着丝粒 X 染色体的标志性特征; 在中部着丝粒染色体中, 全长都无明显的标志性 C 阳性带。这里需要指出的是亚中部着丝粒 X 染色体和中部着丝粒 X 染色体的长臂中间部位都可以见到一条很弱的 C 阳性带, 而且表现较为一致<sup>[33]</sup>。

### 3.3 染色体联会复合体观察

对棕色田鼠指名亚种用电镜观察其性染色体联会复合体的形成过程<sup>[34]</sup>, 可观察到的 X 染色体自身折叠或自身配对, 而 Y 轴全长与 X 轴约 3/8 配对, 这与大鼠整条 Y 染色体与 1/3X 染色体配对相似<sup>[35]</sup>, 说明棕色田鼠指名亚种中存在 Y 染色体。

### 3.4 分子遗传学研究

通过荧光原位杂交技术, 以人 Y 染色体长臂上 q12 区的特异高度重复序列 DNA pY3.4 为探针, 在棕色田鼠指名亚种的中期染色体标本及间期细胞核中均未发现杂交信号<sup>[36]</sup>; 进一步采用 C-带技术和小白鼠整条 Y 染色体特异涂染探针来检测其 Y 染色体也得到了否定的结果, 因此棕色田鼠指名亚种 Y 染色体可能不具有雄性化作用<sup>[37]</sup>。应用 PCR 技术, 分别采用人 *SRY* 基因特异性引物、小白鼠 *SRY* 基因特异性引物和专为田鼠属的 8 个物种设计的 *SRY* 基因特异性引物, 在棕色田鼠指名亚种基因组 DNA 中都没有扩增到 *SRY* 基因的 HMG-box 保守序列。认为棕色田鼠指名亚种基因组中不存 *SRY* 基因中 HMG-box 保守序列同源的序列, 该序列丢失或发生了较大的改变, 其性别决定功能可能被其他基因所取代<sup>[4]</sup>。

## 4 棕色田鼠指名亚种性别决定的可能机制

### 4.1 棕色田鼠指名亚种 *SRY* 基因的性别决定功能被其他性别决定基因所取代

Y 染色体的不断退化使 *SRY* 基因成为目前 Y 染色体上唯一的 TDF, 在将来的进化过程中, 它也会像原始 Y 染色体上的其他基因一样, 最终发生功能性失活丢失<sup>[38]</sup>, 这一趋势已被 *UBE1Y* (Ubiquitin activating



enzyme gene Y)的进化途径所证实<sup>[39]</sup>。

目前已发现了几种SRY基因缺失的动物, *E. tancrei*中的雌雄个体都是XX型, 其中一条X染色体是失活的, 两个种中都没有Y染色体和SRY基因<sup>[23]</sup>。日本的两种啮齿动物*Tokudaia osimensis osimensis*和*Tokudaia osimensis spp*中也都没有发现Y染色体和SRY基因<sup>[3]</sup>。

对棕色田鼠精母细胞减数分裂联会复合体的研究表明, 棕色田鼠是有Y染色体的<sup>[34]</sup>, 这和文献报道的其他几个物种中的SRY基因和Y染色体同时丢失是有区别的。因此, 我们初步认为由于某种未知的原因, 棕色田鼠的SRY基因从其Y染色体上丢失了。

文献认为SRY基因丢失后, 基因组中的其他某些基因取代了该基因的功能。目前已知有许多基因可能取代SRY基因的功能, 如SOX9、DMRT1(Double sex and mab-3 related transcription factor1)、DAX1和ATRX(Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, x-Linked)等; 另外, 性别决定系统中的其他数百个未知基因表达的改变, 也极有可能取代SRY基因的作用<sup>[38]</sup>。

#### 4.1.1 SOX9 基因(SRY related HMG-box 9)

SOX9基因是SRY基因的同源基因, 它的HMG-box与SRY基因具有71%的同源性, 并且在进化上十分保守。SOX9基因具有内含子结构。与SRY基因一样, SOX9基因的HMG-box也具有两个独立的核定位信号区。

SOX9基因在生殖嵴中表达, 参与性别决定并作为转录元件调控其下游基因的表达<sup>[40]</sup>。SOX9基因的高表达总是与睾丸分化相关, 因此被认为是SRY基因直接作用的最佳候选基因。在SRY基因表达之前, SOX9基因只在细胞质中低水平表达, 在SRY基因诱导之后, SOX9基因开始迅速被活化, 从细胞质转移到细胞核内, 并调节雄性性腺的发育。人类中SOX9基因的突变会导致性反转<sup>[41]</sup>。转基因鼠实验证明, Sox9在雌性小鼠未分化性腺中过度表达, 在SRY不存在的情况下足以引发Muller管抑制物质MIS(Mullerian inhibiting substance)表达, 并使雌性小鼠的雄性生殖管道正常发育, 性腺分化为睾丸, 分泌睾酮, 这表明Sox9诱导性腺分化作用可以替代SRY<sup>[42]</sup>, 以至于人们认为SRY基因的唯一作

用就是调节SOX9基因的表达。大量证据显示, SRY在前Sertoli细胞中表达, SOX9的表达对于这些细胞的分化是不可或缺的, 因此SOX9与SRY的相互作用可能决定着细胞的命运<sup>[43]</sup>。

目前, 研究者们普遍认为SRY基因是性别决定的主要基因, 但并不是唯一基因, 性别决定是一个由多种基因参与作用的联合过程。在哺乳动物甚至在全部的脊椎动物中, SOX9基因可能是紧靠SRY基因的下游基因, 它对哺乳动物的性别决定起着承前启后的作用。

#### 4.1.2 DMRT1(Double Sex and Mab-3 Related Transcription Factor1)基因

DMRT1基因是一个在种属间具有进化保守性的性别分化基因, 在哺乳动物、鸟类、爬行类、线虫和果蝇中都存在同源基因, 它们共同的特点是都包含有DM结构域<sup>[44, 45]</sup>。该基因在哺乳动物的性别分化过程中发挥着重要作用。DM(Doublesex and male aberrant-3 relative domain)结构域是在果蝇的性别决定基因doublesex(Dsx)编码的蛋白质中发现的, 它是一个富含半胱氨酸的类似锌指结构的基序。

DMRT1主要表达于脊椎动物成体的睾丸中, 在哺乳动物雄性发育中有重要作用, 以剂量依赖方式决定睾丸分化, 在雄性中的表达远远高于雌性<sup>[44]</sup>。DMRT1突变将影响睾丸发育下游基因的调控。人类的DMRT1基因在第9号染色体上, 研究发现它的缺失与XY性反转密切相关<sup>[46]</sup>。

#### 4.2 棕色田鼠指名亚种中性别决定基因可能存在于X染色体上

Sutou等<sup>[3]</sup>在研究没有SRY基因的日本啮齿类动物*Tokudaia osimensis*的两个亚种后认为: 在没有Y染色体的哺乳动物的性别决定机制建立过程中, X染色体上出现了广泛的不均等重排, 可能由此形成了决定雄性性别的X染色体和决定雌性性别的X染色体; 或者是雌雄基因组印迹(Imprinting)起着性别决定的作用, 比如从精子中来的X染色体决定雄性性别, 从卵细胞中来的X染色体就决定雌性性别。

棕色田鼠性别决定系统是XO、XX、XY组成的, 并且三者在群体中的比例接近1:1:2, 拥有3种遗传性别的棕色田鼠可能是处于XX/XY与XO/XY性别

决定系统进化途径的中间类型,其性别决定系统仍处于变化之中<sup>[47]</sup>。棕色田鼠指名亚种具有两种异态的X性染色体,一种为 $X_{SM}$ (亚中部着丝粒染色体),一种为 $X_M$ (中部着丝粒染色体),XX雌性个体中同时含有两种异态的X性染色体(即一条为 $X_{SM}$ ,一条为 $X_M$ ),雄性个体中的X染色体都是 $X_{SM}$ ,棕色田鼠的XO雌体是可育的,而且在自然群体中所占比率很高<sup>[29]</sup>,XO雌性个体中的X染色体是 $X_M$ <sup>[27]</sup>。可以发现,雄性个体中只存在 $X_{SM}$ ,而 $X_M$ 只存在于雌性棕色田鼠中。

Cooper等<sup>[48]</sup>报道了有袋类动物雌体细胞中,两条X染色体的失活是选择性的,即总是父源性X染色体失活。Bianchi等<sup>[49]</sup>认为XO雌体出现是X染色体的失活、缺失到整条X性染色体丢失的剂量补偿引起的。棕色田鼠 $X_MO$ 的形成被认为是 $X_MX_{SM}$ 细胞中父源性 $X_{SM}$ 选择性失活到整条父源性 $X_{SM}$ 染色体丢失形成的,只存在 $X_MO$ 雌体的事实完全排除了X染色体随机失活的可能性<sup>[30]</sup>。

据此推测,在棕色田鼠指名亚种 $SRY$ 基因缺失后,形成了决定雄性性别的 $X_{SM}$ 染色体和决定雌性性别的 $X_M$ 染色体,在 $X_MX_{SM}$ 雌体中 $X_{SM}$ 染色体选择性失活。因此, $X_MX_{SM}$ 、 $X_MO$ 为雌性个体, $X_{SM}Y$ 为雄性个体。

Parma等<sup>[50]</sup>鉴别出一种名为 $R-spondin 1$ 的新的性别决定基因:它能导致女性向男性的逆转。在对一意大利家庭的研究中,Parma和同事发现这个家庭里的4兄弟都携带有2个X染色体,但只有女性才会携带2个X染色体。这种女性向男性逆转的现象极为罕见,而且通常伴随有男性Y染色体上的性别决定基因 $SRY$ 向另一染色体迁移。然而, $SRY$ 基因在这个家庭成员中没有出现,表明另外某种遗传因素在这种性别逆转中发挥了作用。Parma和同事在这个家庭所有兄弟的 $R-spondin 1$ 基因中鉴别出变异, $R-spondin 1$ 基因负责编码一个小蛋白质家族中的 $R-spondin 1$ 蛋白质。表明 $R-spondin 1$ 基因是决定卵巢形成的关键基因。但Wang等<sup>[51]</sup>的研究排除了 $R-spondin 1$ 基因是位于棕色田鼠指名亚种 $X_M$ 染色体上的决定雌性性别的基因。

## 5 展望

哺乳动物(包括人)的性别决定大多属于XY型,对其性别决定机制的研究,一直是生命科学研究领域中的重要课题之一,也是一个难解之谜。在众多科学家经过数十年的不懈努力之后,人们终于对这一机制有了初步的认识。这一进程大体上经历了3个重要时期:性别决定依赖于Y染色体的发现;第一个性别决定基因 $SRY$ 的克隆;更多有关性别决定基因的发现。 $SRY$ 基因是目前公认的哺乳动物性别决定的关键基因,但是在某些哺乳动物,如鸭嘴兽、鼯鼠、日本乡村老鼠以及最近确定的棕色田鼠指名亚种中,都不存在 $SRY$ 基因。对这些 $SRY$ 基因发生丢失的物种性别决定机制还有待进一步的研究。

## 参考文献(References):

- [1] Wallis MC, Waters PD, Graves JAM. Sex determination in mammals—Before and after the evolution of  $SRY$ . *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(20): 3182–3195. [DOI](#)
- [2] Vogel W, Jainta S, Rau W, Geerkens C, Baumstark A, Correa-Cerro LS, Ebenhoch C, Just W. Sex determination in *Ellobius lutescens*: the story of an enigma. *Cytogenet Cell Genet*, 1998, 80(1–4): 214–221. [DOI](#)
- [3] Sutou S, Mitsui Y, Tsuchiya K. Sex determination without the Y chromosome in two Japanese rodents *Tokudaia osimensis osimensis* and *Tokudaia osimensis* spp. *Mamm Genome*, 2001, 12(1): 17–21. [DOI](#)
- [4] Chen YQ, Dong YW, Xiang XJ, Zhang XR, Zhu BC. Sex determination of *Microtus mandarinus mandarinus* is independent of  $SRY$  gene. *Mamm Genome*, 2008, 19(1): 61–68. [DOI](#)
- [5] 张海军, 阚显照, 耿雪侠, 聂刘旺. 脊椎动物性别决定机制的研究进展. 淮北煤师院学报(自然科学版), 2001, 22(2): 34–37.
- [6] 张悦, 鲁晓萱, 刘宁生, 余多慰, 单祥年. 染色体显微切割与 DOP-PCR 结合对赤麂  $SRY$  基因克隆、测序及初步定位. 遗传学报, 2001, 28(4): 322–326.
- [7] Bianchi NO, Bianchi MS, Bailliet G, Chapelle A. Characterization and sequencing of the sex determining region Y gene ( $SRY$ ) in *Akodon* (Cricetidae) species with sex reversed females. *Chromosoma*, 1993, 102(6): 389–395. [DOI](#)
- [8] Rens W, Grutzner F, O'Brien PCM, Fairclough H, Graves JAM, Ferguson-Smith MA. Resolution and evolution of the duck-billed platypus karyotype with an X1Y1X2Y2X3

- Y3X4Y4X5Y5 male sex chromosome constitution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(46): 16257–16261. [\[DOI\]](#)
- [9] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster J W, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to conserved DNA binding motif. *Nature*, 1990, 346(6281): 240–244. [\[DOI\]](#)
- [10] Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Munsterberg A, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. 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): 245–250. [\[DOI\]](#)
- [11] Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature*, 1991, 351(6322): 117–121. [\[DOI\]](#)
- [12] Hawkins JR, Taylor A, Berta P, Levilliers J, Van der Auwera B, Goodfellow P N. Mutational analysis of SRY: nonsense and missense mutations in XY sex reversal. *Hum Genet*, 1992, 88(4): 471–474. [\[DOI\]](#)
- [13] Ohno S. Sex chromosomes and sex-linked genes, 1st edition. *Springer-Verlag*, 1967.
- [14] Graves JAM. The origin and function of the mammalian Y chromosome and Y-borne genes—an evolving understanding. *Bioessays*, 1995, 17(4): 311–320. [\[DOI\]](#)
- [15] Foster JW, Graves JAM. An SRY-related sequence on the marsupial X chromosome: Implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(5): 1927–1931. [\[DOI\]](#)
- [16] Harley VR, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Definition of a consensus DNA binding site for *SRY*. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22(8): 1500–1501. [\[DOI\]](#)
- [17] 张悦, 鲁晓萱, 单祥年. 性别决定基因的研究进展. *遗传*, 2000, 22(5): 328–330.
- [18] Whitfield LS, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene *SRY*. *Nature*, 1993, 364(6439): 713–715. [\[DOI\]](#)
- [19] Sreenivasan A. In sex reversal, protein deterred by nuclear barrier. *Science*, 2003, 302(5653): 2050.
- [20] Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature*, 1990, 348(6300): 448–450. [\[DOI\]](#)
- [21] Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev*, 2003, 24(4): 466–487. [\[DOI\]](#)
- [22] Bullejos M, Sanchez A, Burgos M, Hera C, Jimenez R, Diaz de la Guardia R. Multiple, polymorphic copies of SRY in both males and females of the vole *Microtus cabrerarum*. *Cytogenet Cell Genet*, 1997, 79(3–4): 167–171. [\[DOI\]](#)
- [23] Just W, Rau W, Vogel W, Akhverdian M, Fredga K, Graves JA, Lyapunova E. Absence of SRY in species of the *Vole* *ellobius*. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 117–118. [\[DOI\]](#)
- [24] 徐金会, 安书成, 邵发道. 棕色田鼠消化道形态变化与能量需求的关系. *动物学报*, 2003, 49(1): 23–39.
- [25] 邵发道, 王廷正. 豫西黄土塬农作区棕色田鼠种群动态研究. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 1998, 26(4): 83–86.
- [26] 邵发道, 王廷正. 棕色田鼠的种群年龄结构和密度关系分析. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 1997, 25(增刊): 95–97.
- [27] 王廷正, 张越. 棕色田鼠种群年龄的研究. *兽类学报*, 1995, 15(4): 302–308.
- [28] Zhu BC, Gao H, Wang HY, Gao JF, Zhang Y, Dong YW, Hou JH, Nan XS. The origin of the genetical diversity of *Microtus mandarinus* chromosomes. *Hereditas*, 2003, 139(2): 90–95. [\[DOI\]](#)
- [29] 朱必才, 刘加坤, 徐熠, 张育辉, 王廷正. 棕色田鼠的细胞遗传学研究. *遗传学报*, 1993, 20(2): 135–140.
- [30] 朱必才, 王红艳, 屈艾. 棕色田鼠 XO 雌体育性研究. *动物学报*, 1998, 44(2): 209–212.
- [31] 屈艾, 高焕, 冯照军, 郑元林, 张敏, 迪丽都孜·铁尔曼, 朱必才. 棕色田鼠罗伯逊易位的研究. *实验生物学报*, 2000, 33(4): 367–375.
- [32] 张敏, 朱必才. 棕色田鼠第一对常染色体多态与染色体数目关系的研究. *陕西师范大学学报*, 2000, 28(2): 86–86.
- [33] 高焕. 棕色田鼠 X 性染色体多态与遗传性别的研究[学位论文]. 徐州师范大学, 2002.
- [34] 顾蔚, 王廷正, 朱必才. 棕色田鼠性染色体联会复合体配对的形态学研究. *兽类学报*, 1999, 19(2): 150–154.
- [35] Joseph AM, Chandley AC. The morphological sequence of XY pairing in the Norway rat (*Rattus norvegicus*). *Chromosoma*, 1984, 89(5): 381–386. [\[DOI\]](#)
- [36] 朱必才, 高建国, 张子峰, 张永, 高俊芳, 侯进慧. 荧光原位杂交检测人与棕色田鼠 Y 染色体. *遗传*, 2003, 25(5): 517–520.
- [37] 朱必才, 高建国, 高俊芳, 张永, 董玉玮, 侯进慧. 用 C-带和涂染技术检测棕色田鼠 Y 染色体. *动物学报*, 2004, 50(2): 245–251.
- [38] Marshall Graves JA. The rise and fall of SRY. *Trends Genet*, 2002, 18(5): 259–264. [\[DOI\]](#)
- [39] Mitchell MJ, Wilcox SA, Watson JM, Lerner JL, Woods DR, Scheffler J, Hearn JP, Bishop CE, Marshall Graves JA. The origin and loss of the ubiquitin activating enzyme gene on the mammalian Y chromosome. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(3): 429–434. [\[DOI\]](#)

- [40] 朱敏, 刘智. SOX9 基因与人类性别分化. 国外医学遗传学分册, 1999, 22(1): 14–18.
- [41] Mertin S, McDowall SG, Harley VR. The DNA-binding specificity of SOX9 and SOX proteins. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(5): 1359–1364. [\[DOI\]](#)
- [42] Vidal VP, Chabissier MC, de Rooij DG, Schedl A. Sox9 induces testis development in XX transgenic mice. *Nat Genet*, 2001, 28(3): 216–217. [\[DOI\]](#)
- [43] 常重杰, 周荣家, 余其兴. SOX 基因家族的研究现状. 遗传, 2000, 22 (1): 51–53.
- [44] 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): 208–220. [\[DOI\]](#)
- [45] Shen MM, Hodgkin J. *mab-3*, a gene required for sex-specific yolk protein expression and a male-specific lineage in *C. elegans*. *Cell*, 1988, 54(7): 1019–1031. [\[DOI\]](#)
- [46] Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR, Brown LG, Page DC, Kusz K, Jaruzelska J, Reinberg Y, Flejter WL, Bardwell VJ, Hirsch B, Zarkower D. A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(6): 989–996. [\[DOI\]](#)
- [47] 朱必才, 张子峰, 张永, 高俊芳, 董玉玮, 侯进慧. 棕色田鼠 XO 雌体的减数分裂. 动物学报, 2004, 50(1): 68–74.
- [48] Cooper DW, Johnston PG, Vandeberg JL, Robinson ES. X Chromosome inactivation in marsupials. *Aust J Zool*, 1990, 37(3): 411–417. [\[DOI\]](#)
- [49] Bianchi NO, Contreras JR. The chromosomes of the field mouse *Akodon azarae* (Cricetidae, Rodentia) with special reference to sex chromosome anomalies. *Cytogenetics*, 1967, 6(5): 306–313. [\[DOI\]](#)
- [50] Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A, Camerino G. *R-spondin1* is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1304–1309. [\[DOI\]](#)
- [51] Wang Y, Zhu B, Yan Z, Yan N. Exclusion of *R-spondin1* as the sex determination gene of *Microtus mandarinus mandarinus*. *Mol Reprod Dev*, 2009, 76(6): 526–527. [\[DOI\]](#)

## •综合信息•

### 2009 年国际基因组学大会将在北京召开

中国科学院北京基因组研究所联合中国遗传学会基因组学分会举办 2009 年国际基因组学大会, 邀请国际基因组学的领军机构科学家和科研人员同聚一堂, 共同探讨基因组学发展的方向。

会议时间: 2009 年 10 月 21 - 23 日

会议地点: 北京九华山庄

会议组委会(按姓氏笔划排序):

主任: 于军

副主任: 韩斌

委员: Jurg ott、王文、王前飞、牛登科、刘江、刘斯奇、刘国振、邢清和、杨运桂、张玉忠、张全启、张庆华、吴琳、赵永良、夏庆友、秦松、袁慧军、郭彩霞、黄薇、韩敬东、曾长青、雷红星、谭军、魏丽萍

秘书长: 方向东, 严江伟

学术委员会(按姓氏笔划排序):

主任: 杨胜利、陈润生、吴仲义、强伯勤

委员: Tomas Lindahl、于军、王小宁、邓兴旺、龙满员、刘德培、张亚平、汪兆琦、林东昕、杭海英、赵国屏、贺林、程书钧、韩斌、薛勇彪、魏丽萍

秘书长: 杨运桂

会议工作语言: 英语

联系人: 严江伟

地址: 北京市朝阳区北土城西路 7 号; 邮编: 100029

电话: 010-82995375; 传真: 010-82995373; E-mail: [yanjw@big.ac.cn](mailto:yanjw@big.ac.cn)

会议网站: <http://icg.big.ac.cn>