

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00977

X 染色体的剂量补偿机制

王艳允, 陈梅, 李斌

南京师范大学生命科学学院, 江苏省生物技术与生物多样性重点实验室, 南京 210046

摘要: 剂量补偿机制(Dosage compensation mechanism)是雌性和雄性 X 染色体表达平衡的关键, 保证两性间由 X 染色体编码的蛋白质或其他酶类物质在数量上达到平衡。不同生物的剂量补偿机制各不相同, 迄今研究表明剂量补偿机制主要有以下 3 种模式: 通过雄性的单个 X 染色体表达加倍; 通过雌性的一条 X 染色体失活; 通过雌性的两个 X 染色体的表达减半来达到平衡。对剂量补偿的研究有助于揭示 X 连锁基因的调控机理、性染色体的进化和分化过程, 以及解释性染色体畸变的机理, 因此, 文章将对这种重要的调控机制研究现状及进展进行简要论述。

关键词: 剂量补偿; MSL; X 染色体; 基因表达

Dosage compensation mechanism of X chromosome

WANG Yan-Yun, CHEN Mei, LI Bin

Jiangsu Key Laboratory for Biodiversity and Biotechnology, College of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210046, China

Abstract: Dosage compensation mechanism is crucial for the balance expression of X chromosome genes, which ensures the protein or enzyme encoded by the X chromosome to be equal or almost equal expression amounts between males and females. However, different organisms have evolved distinct dosage compensation strategies, and so far three kinds of dosage compensation strategies among organisms have been reported. The first strategy is that the single male X chromosome expression is doubly activated; the second one is to inactivate one female X chromosome by leaving both sexes with one active allele; and the third one is to reduce the expression to half activity in both X chromosomes of the female. The study of dosage compensation will be useful to reveal the mechanism of regulation of X-linked genes as well as the evolution and the differentiation progress of the sex chromosome, and it can also contribute to illustrate mutation and distortion of sex chromosome. Therefore, this paper briefly reviewed and discussed the progresses and prospects of the important mechanism of dosage compensation.

Keywords: dosage compensation; MSL; X chromosome; gene expression

收稿日期: 2012-02-16; 修回日期: 2012-06-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31172146), 江苏省自然科学基金项目(编号: BK2011785), 江苏高校自然科学研究计划项目(编号: 10KJA180023)和江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者简介: 王艳允, 硕士研究生, 专业方向: 动物学。E-mail: wyyun3025@163.com

通讯作者: 李斌, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 昆虫生理与功能基因组学。E-mail: libin@njnu.edu.cn

网络出版时间: 2012-7-16 10:35

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120716.1035.006.html>

在XY型性别决定的生物中,雌性个体有两条X染色体,而雄性个体只有一条X染色体。Y染色体虽然是X染色体最初同源染色体,但Y染色体已经随着时间的推进而退化,因而在两性间产生了X连锁基因的不平衡。剂量补偿正是使雌雄间不等剂量X连锁基因表达达到平衡的机制,也确保单条X染色体与两条常染色体基因表达量的平衡。

剂量补偿效应广泛存在于生物界,这种现象首先在果蝇(*Drosophila melanogaster* M.)中发现,随后在哺乳动物和线虫(*Caenorhabditis elegans* M.)中也相继得到证实,并以此为基础,提出了3种可能的剂量补偿机制^[1](表1)。雄性果蝇使其X染色体上的基因表达上调,并达到雌性果蝇两条X染色体的表达剂量,由此不仅平衡了雌雄间X染色体的表达,而且也恢复了X染色体与常染色体的表达平衡。哺乳类的剂量补偿机制却是使雌性中两条X染色体中的一条失活,但其失活机制却各不相同,如人(*Homo sapiens* L.)的两条X染色体是随机失活的,而有袋类的生物是来自父本的X染色体失活。秀丽隐杆线虫类的剂量补偿机制是通过雌性两条X染色体基因表达减半来达到两性间X染色体的表达平衡。由于这些机制的存在,不仅使两性间X染色体表达达到了平衡,也使X染色体与常染色体间的表达达到了平衡^[2]。尽管每种生物剂量补偿的机制不尽相同,但这些机制面临着共同的问题如:什么遗传物质使X染色体上的基因表达上调或下调?这些物质有什么特性?这些物质怎样区分X染色体与常染色体的?X染色体表达为什么会发生变化等?围绕这些问题,本文对这种重要的调控机制研究现状及进展进行了简要综述。

表1 3种剂量补偿机制

	雌性	雄性
黑腹果蝇	XX	<u>XY</u>
哺乳类	<u>X₂</u>	XY
秀丽隐杆线虫	<u>X₂</u>	X

注:加下划线的染色体表达量在剂量补偿中将发生变化。

1 雄性X染色体上调表达机制

果蝇是雄性X染色体基因表达上调模式的代表性生物,雄性个体通过X连锁基因超转录来达到剂

量补偿,其剂量补偿效应主要是通过剂量补偿复合物(Dosage compensation complex, DCC)定向的结合到X染色体,使X染色体乙酰基化,从而使X染色体基因表达上调。目前人们对这种机制了解最为详细,下面我们将重点对果蝇剂量补偿效应的上游调控信号、剂量补偿复合物的成员及其结构与功能、剂量补偿复合物对X染色体的靶向作用等方面进行阐述。并简要介绍另外两种剂量补偿机制。

1.1 果蝇剂量补偿效应的上游调控信号

果蝇的剂量补偿效应受上游基因*Sex lethal* (*Sxl*)的选择性剪接导致其在雌雄间特异表达来调控^[3],在雄性中,*Sxl*转录物保留第3外显子,此外显子含有一个终止密码子,导致*Sxl*翻译一个短的无功能的SXL蛋白质,而在雌性中,第3外显子被剪切,*Sxl*转录物的开放阅读框完整,它编码一个有功能的SXL蛋白质。雌性的SXL与*msl2*基因转录子的5'UTR和3'UTR中的位点相结合,从而阻止*msl2*的翻译,而雄性果蝇则由于没有功能性的SXL蛋白,*msl2*基因能翻译出有活性的MSL2蛋白,MSL2作为关键蛋白与其他成员一起共同启动果蝇剂量补偿效应^[4]。

1.2 果蝇剂量补偿复合物的成员

早在1932年,Muller通过研究X连锁基因缺失突变个体的眼睛色素水平时发现,有一份白色素基因(*w^a*)剂量的雄性和两份*w^a*剂量的雌性中色素数量相当,因此Muller认为一定存在一种调控机制来平衡这种差异,他给这种假定的机制取名为“剂量补偿效应(Dosage compensation)”。30多年后,Mukherjee和Beermann^[5]利用放射性自显影技术观察到掺入雄蝇单条X染色体中的^[3H]尿嘧啶与掺入雌蝇两条X染色体的数量相等,由此看来,在雄性单条X染色体上RNA合成量大约是雌性果蝇每条X染色体合成量的两倍,首次在实验水平证明了剂量补偿效应的存在。

然后,Belote和Lucchesi^[6]首先发现4个常染色体基因*msl1*(Male-specific lethal)、*msl2*、*msl3*、*mle*(Maleless)在雌性中的缺失不影响果蝇的生长发育,但在雄性中的缺失却导致果蝇致死,进而发现雄性X染色体上出现大约正常水平一半的^[3H]尿嘧啶掺入量,推测雄性果蝇致死原因可能是X染色体低水平表达的结果,后来通过寻找雄性特异性致死

的X连锁基因,又识别出一个新的基因*mof*(*males absent on the first*)^[7],这5个基因编码的蛋白质与两个非编码RNA,即*roX1*(*RNA on the X1*)和*roX2*,共同组成剂量补偿复合物也称MSL复合物^[8]。其中雌雄中都可表达*msl1*、*msl3*、*mof*、*mle*和非编码RNA,而*msl2*只在雄性中表达,剂量补偿复合物与雄性X染色体有上百个结合位点,而与其他染色体则没有。它们之间的结合情况,通过免疫共沉淀和酵母双杂交系统表明,MSL1与MSL2和MSL3结合很紧密,而与其他亚基(如MLE)的结合相对较弱^[9]。然而在果蝇中,除了这些剂量补偿核心复合物外,还有许多其他辅助因子如H3K16甲基化转移酶SET2、GAF、RNA结合因子UNR等参与剂量补偿效应,这些因子能够促进剂量补偿复合物靶向定位到X染色体上,或者是促进该复合物在X染色体上的扩散^[8]。

1.3 果蝇剂量补偿复合物亚基的结构及功能

MSL1作为剂量补偿复合物的骨架,与MSL2组成核心蛋白复合物,启动DCC的组装。MSL1蛋白的N端可识别X染色体^[10],C端结构与小鼠(*Mus musculus* L.)的转录增强因子CBP相似,即是与MSL3和MOF的结合区^[11,12]。MSL2在剂量补偿中起关键作用,雌性不表达故不能形成剂量补偿复合物。其环指结构是MSL1的结合区域,环指结构中两个锌原子结合位点中的第一个结合位点保守性很强,如果氨基突变将不能与MSL1结合,而第二个位点保守性相对较弱,突变后对MSL1的结合也只有较小的影响^[9]。MSL2上保守的脯氨酸结构域是*roX* RNA有效加入MSL复合物所必需的,并能稳定*roX* RNA^[13]。MSL2上保守的半胱氨酸CXC结构域,其作用是使MSL2靶向X染色体而不是常染色体,MSL1和MSL2组成的核心蛋白复合物正是通过MSL2蛋白上的CXC结构域结合雄性X染色体的^[9,14],并稳定MSL1和MSL3蛋白。免疫共沉淀和酵母双杂交系统表明,MSL3与MSL1和MSL2结合很紧密,而与其他亚基则不然^[9]。MSL3 N端的CD(富含色氨酸)结构域是结合核小体、核酸和组蛋白H3的区域,C端是两个非编码RNA的结合区域^[8]。MSL3在剂量补偿复合物从X染色体的结合位点扩散到其他位点的过程中起作用^[15]。MOF是一种组蛋白乙酰基转移酶,特异性的将雄性组蛋白H4上第16位的赖氨酸

(H4K16)乙酰化,所带正电荷被中和,这就减弱了核小体间结构的抑制,从而增强X染色体转录^[11]。这也是MOF区别于其他乙酰化酶的地方,它是唯一利用组蛋白修饰使整个染色质去凝集的乙酰化酶^[16]。果蝇*mof*基因突变后其雄性可以发育到三龄幼虫或者蛹期,但不能羽化,而突变的雌性发育没有任何异常^[7]。MLE是具有ATP酶结构域的RNA/DNA解螺旋酶,但是MLE不与以上的任何一种蛋白结合,只与RNA结合,MLE是通过*roX* RNA组装到MSL复合物中^[17]。*roX1*和*roX2* RNA是剂量补偿复合物精确定位到X染色体上所必须的,是MSL复合物结合X染色体上百个结合位点中的两个强结合位点^[13]。

此外,一种调节染色质结构的蛋白激酶JIL-1,也可能是剂量补偿复合物的一个成员,JIL-1在雄性中是雌性的二倍^[18],在雄性中能与X染色体结合,与MSL复合物的成员免疫共沉淀,当雌性中的MSL2异位表达后能使JIL-1的表达上调,而且JIL-1的这种表达上调,会因为MSL1或MSL3的突变而消失,JIL-1可能是通过组蛋白H3的磷酸化来改变染色质结构而增强转录^[19],并且在突变JIL-1雄性眼色素研究中得到了证实^[20]。与MSL基因不同的是,JIL-1突变后,不仅使雄性死亡,雌性也是致死的,因此JIL-1不仅在剂量补偿中起作用,在维持生物个体生命中也起着至关重要的作用^[17]。

1.4 MSL复合物靶向X染色体

MSL复合物为什么能够特异性的定位在X染色体上而不是常染色体上呢?在雌性果蝇中的剂量补偿由于缺乏MSL2而被阻止,如果*msl2*基因在雌性中进行人工异位表达,能够使MSL复合物充分结合在X染色体上,以达到“剂量补偿”,由此说明雌性的X染色体也携带MSL复合物靶向结合必须的位点^[21]。这一发现暗示着X染色体上存在特殊的序列元素以区分X染色体和常染色体,X染色体上的这种特殊序列与常染色体含有的丰富简单重复序列截然不同^[22],但是目前它们在剂量补偿中的具体功能还不是很清楚。另一种情况是剂量补偿复合物中含有的结构域能使剂量补偿复合物专门定位于X染色体中,其中两个*roX* RNA就是使剂量补偿复合物专门定位于X染色体上的重要组分^[8],即剂量补偿是通过剂量补偿复合物上的结构域和X染色体上的特

MOF也调节常染色体的表达, *roX* RNAs也调控着雄性的4号染色体^[27]。

2 雌性一条X染色体失活机制

雌性的一条X染色体表达失活的剂量补偿机制以人、小鼠为代表,早在1949年Barr等^[28]发现在雌猫的神经细胞间期的细胞核中有一个染色很深的染色质小体,而雄猫中没有,后来在大部分正常女性表皮口腔颊膜、羊水等许多组织的间期核中也找到这样一个特征性的、浓缩的染色质小体,而正常男性没有。由于这种染色质小体与性别及X染色体数目有关,所以称为性染色质体,又名巴氏小体,这是一种高度浓缩的、惰性的、异染色质化的小体,它就是失活的X染色体。

传统的遗传学研究表明, X染色体受单一的顺式作用总开关位点,即X染色体的失活中心(X-chromosome inactive center, XIC)的控制。XIC确保X染色体随机失活的正确性和适当性,这个基因座产生一个大的非编码RNA,称为*Xist*(X-inactive specific transcript),它具有顺式结合的特点,并以转录位点开始沿着整条染色体积累^[29]。X失活一旦建立则保持稳定,其所有子细胞均在同一条X染色体失活。哺乳动物受精以后, X染色体发生系统变化,首先父本X染色体在所有的早期胚胎细胞中都失活,表现为整个染色体的组蛋白被修饰和对细胞分裂有抑制作用的Pc-G蛋白表达,然后父本的X染色体又恢复活性,最后父本或母本X染色体再随机失活。X染色体失活包括其启动、传播和维持等3个阶段,第一阶段*Xist*基因编码*Xist* RNA, *Xist* RNA包裹X染色体,为启动X染色体失活提供了准备,引发X染色体失活^[30],随着*Xist* RNA在X染色体上的扩展, DNA甲基化和组蛋白修饰也随即发生,这对X染色体失活的建立和维持都有重要作用,失活的染色体依旧持续合成*Xist* RNA,以维持本身的失活状态^[31]。2009年, Kalantry等^[32]用标记XCI小鼠胚胎研究的结果显示,在胚胎发生早期父系X染色体的沉默可在没有父系*Xist* RNA的情况下被启动,如果一直没有*Xist* RNA, X染色体最终会再活化,说明*Xist* RNA的作用是使沉默X染色体长期保持稳定。由此可见, XCI开始的印迹是有多种机制调解的。另外*Xist*的反义调控因子*Tsix*也定位在Xic区域,是X染色体印记失活所必需

的,在*Xist*的表达中起关键作用^[31]。

通常,人类细胞中来源于母本和父本的X染色体失活的概率是相等的,但有袋类动物终生和小鼠早期着床前胚胎通常是父本X染色体失活^[33,34]。大多数的X连锁基因在胚胎早期发育过程中表现为稳定的转录失活,但并非整条X染色体上的所有基因均失活。有些基因在有活性的和失活的X染色体上都表达,即有逃避失活的基因,人类X染色体上有15%的基因逃避失活, *Xist*基因就是其中一种逃避失活基因,还包括与雄性减数分裂中与Y染色体配对的小部分区域,因为这段区域在雌雄中都有双拷贝,因此这部分区域里的基因不需要剂量补偿效应。

3 雌性两条X染色体下调机制

这种剂量补偿机制以秀丽隐杆线虫为代表,它的性别决定机制取决于X染色体与常染色体的比值(X:A比值),有两条X染色体(X:A比值为1)的个体发育成雌雄同体,而只有一条X染色体(X:A比值为0.5)的线虫发育成雄性。在线虫体细胞中,对不同性别中X连锁基因表达水平的平衡是通过对XX个体中两条X染色体的基因表达同时下调一半来实现的。其剂量补偿复合物至少包括8种蛋白,分别是*sdcc-1*(sex determination and dosage compensation defect)、*sdcc-2*、*sdcc-3*、*dpy-21*(dumpy shorter than wild type)、*dpy-26*、*dpy-27*、*dpy-28*和*mix-1*(mitosis and X associated)基因编码的蛋白质^[35]。除了*sdcc-1*和*dpy-21*外,当这些基因突变时都能使雌雄间体(XX)致死。另外, *mix-1*是雌雄都必需的,因为它编码的蛋白MIX-1是减数分裂和有丝分裂时染色体分开所必需的。线虫的剂量补偿复合物与凝集蛋白的保守亚基有很高的同源性,典型的证据是MIX-1,它不仅仅是在剂量补偿中起作用,而且也是组成经典凝集蛋白复合物的一部分^[36]。在凝集中MIX-1与SMC-1结合,定位在有丝分裂和减数分裂的染色体上参与每条染色体向纺锤体的定位^[36];在剂量补偿中MIX-1与DPY-27结合作为剂量补偿复合物的一部分,在整个细胞周期调节X染色体的表达。除MIX-1和DPY-27外, DPY-26和DPY-28也与凝集蛋白复合物中的亚基有一定的同源性^[37]。DPY-30的作用是帮助DCC结合到X染色体和促进H3K4的甲基化。X染色

体被修饰,之后凝集浓缩,表达下降 50%从而达到剂量补偿。所有的剂量补偿复合物成员结合到X染色体上都是依赖于SDC-2 和SDC-3 与X染色体结合,与果蝇的MSL2 只在雄性中表达相似,SDC-2 只在雌雄间体中表达,是剂量补偿复合物组装的关键因子,指导了其他剂量补偿复合物组分在X染色体的特异性募集,在雄性中虽然其他剂量补偿复合物亚基能聚合在一起,但是这些亚基复合物不稳定,而且也不能定位到X染色体,因此不能形成剂量补偿效应^[35]。SDC-2 是唯一能在缺乏其他成员的情况下结合到X染色体上的蛋白质,也是唯一在雄性中异位表达后,能与X染色体异常结合并使染色体沉默的蛋白质^[38]。

与果蝇剂量补偿机制相比,线虫也是形成剂量补偿复合物并识别X染色体、使其染色体结构发生改变、进而转录发生巧妙变化以达到剂量补偿效应,剂量补偿复合物的蔓延是由剂量补偿复合物间的协同作用,或是染色质的局部修饰产生一个有利于剂量补偿复合物结合的自我增强通路来介导。不同的是,果蝇剂量补偿复合物识别的是转录活跃区域,而线虫识别的是基因间隔区^[15]。在果蝇和哺乳类动物中,剂量补偿复合物同源物与X染色体特异的非编码RNA和X染色体序列元件的共同作用定位到X染色体上,但到目前为止,没有证据表明非编码RNA在秀丽隐杆线虫的剂量补偿中起作用。因线虫的剂量补偿复合物类似于致密因子复合物,因此线虫的剂量补偿复合物可能通过部分致密化X染色体实现对X连锁基因转录抑制的。虽然以一个低效致密复合物来实现转录效率降低一半在概念上十分诱人,但是为什么抑制作用只局限在一半目前仍是一个谜。

4 展望

剂量补偿机制是平衡雌雄X染色体的重要机制,似乎所有雌雄异配的生物都应该遵循该机制而达到它们不同配子间的表达平衡。然而近期研究表明并不是所有物种都遵循该机制,对冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae* G.)与黑腹果蝇的基因组比较发现,X染色体与常染色体都有很高的同源性,虽然按蚊没有*roX*的相似基因,但剂量补偿复合物的基本成分是保守的^[39],对*CPRI25*等6个基因的研究,发

现只有在蛹期雌雄的表达量不一样,因此按蚊中是否存在剂量补偿机制仍不确定^[40]。在蜜蜂(*Apis mellifera* L.)中虽然有与果蝇的剂量补偿复合物组员*mle*、*mof*、*msl3*的同源基因,但是没有*msl1*、*msl2*、*roX1*、*roX2*的同源基因,可能也不存在剂量补偿机制^[41]。蚜虫(*Acyrtosiphon pisum* H.)的剂量补偿研究的不多,其性别决定和剂量补偿机制是否与果蝇的类似,现在也同样不清楚^[42,43]。由此表明生物剂量补偿机制相当复杂,不同动物的机制亦有显著差异。

近年来高通量转录组学技术如微阵列技术与RNA-seq技术在剂量补偿机制研究中发挥了越来越重要的作用,如其中RNA-seq技术是比微阵列技术更精确的转录组学研究技术^[44],Xiong等^[45]通过RNA-seq技术检测出哺乳类、小鼠和线虫幼虫雌雄的RNA的X:AA比是0.5而不是1,得出一个与以前不同的结论:哺乳类、小鼠和线虫幼虫没有剂量补偿机制,暗示当前动物的剂量补偿效应的进化机制需要大的修正。也有研究表明鸟类、家蚕和曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni* S.)似乎没有剂量补偿机制^[46,47]。这些看起来似乎矛盾的结果进一步揭示了动物剂量补偿机制的复杂性,要想充分阐明剂量补偿机制发生的分子机理,还需要准确的鉴定各种生物是否具有剂量补偿机制以及其补偿类型。并进一步在基因组与蛋白组的水平分析探讨剂量补偿效应基因的作用靶标和鉴定它们所调控的基因,以及探讨甲基化与去甲基化、乙酰基化与去乙酰基化等翻译后修饰如何精确识别与调控相关染色体的活化与沉默,阐明剂量补偿机制这种大幅度基因调控的最好例子,不仅有助于我们了解高等动物中染色质表达的关键信息,为精确阐明遗传基因平衡表达的分子机制提供重要线索,也有助于我们进一步了解其他基因的表达与网络调控及相关的表观遗传调控机制。

参考文献(References):

- [1] Lucchesi JC, Kelly WG, Panning B. Chromatin remodeling in dosage compensation. *Annu Rev Genet*, 2005, 39(1): 615-651. DOI
- [2] Gupta V, Parisi M, Sturgill D, Nuttall R, Doctolero M, Dudko OK, Malley JD, Eastman PS, Oliver B. Global analysis of X-chromosome dosage compensation. *J Biol*,

- 2006, 5: 3. [DOI](#)
- [3] Horabin JI, Schedl P. Regulated splicing of the *Drosophila* sex-lethal male exon involves a blockage mechanism. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(3): 1408–1414. [DOI](#)
- [4] Kelley RL, Wang JW, Bell L, Kuroda MI. Sex lethal controls dosage compensation in *Drosophila* by a non-splicing mechanism. *Nature*, 1997, 387(6629): 195–199. [DOI](#)
- [5] Mukherjee AS, Beermann W. Synthesis of ribonucleic acid by the X-chromosomes of *Drosophila melanogaster* and the problem of dosage compensation. *Nature*, 1965, 207(998): 785–786. [DOI](#)
- [6] Belote JM, Lucchesi JC. Control of X-chromosome transcription by the maleless gene in *Drosophila*. *Nature*, 1980, 285(5766): 573–575. [DOI](#)
- [7] Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Pannuti A, Lucchesi JC. mof, a putative acetyl transferase gene related to the Tip60 and MOZ human genes and to the SAS genes of yeast, is required for dosage compensation in *Drosophila*. *EMBO J*, 1997, 16(8): 2054–2060. [DOI](#)
- [8] Kuroda MI, Gelbart ME. *Drosophila* dosage compensation: a complex voyage to the X chromosome. *Development*, 2009, 136(9): 1399–1410. [DOI](#)
- [9] Kuroda MI, Copps K, Richman R, Lyman LM, Chang KA, Rampersad-Ammons J. Complex formation by the *Drosophila* MSL proteins: role of the MSL2 RING finger in protein complex assembly. *EMBO J*, 1998, 17(18): 5409–5417. [DOI](#)
- [10] Scott MJ, Li F, Parry DAD. The amino-terminal region of *Drosophila* MSL1 contains basic, glycine-rich, and leucine zipper-like motifs that promote X chromosome binding, self-association, and MSL2 binding, respectively. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(20): 8913–8924. [DOI](#)
- [11] Scott MJ, Pan LL, Cleland SB, Knox AL, Heinrich J. MSL1 plays a central role in assembly of the MSL complex, essential for dosage compensation in *Drosophila*. *EMBO J*, 2000, 19(1): 144–155. [DOI](#)
- [12] Akhtar A, Kadlec J, Hallacli E, Lipp M, Holz H, Sanchez-Weatherby J, Cusack S. Structural basis for MOF and MSL3 recruitment into the dosage compensation complex by MSL1. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(2): 142–149. [DOI](#)
- [13] Li F, Schiemann AH, Scott MJ. Incorporation of the noncoding roX RNAs alters the chromatin-binding specificity of the *Drosophila* MSL1/MSL2 complex. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 1256–1264. [DOI](#)
- [14] Becker PB, Fauth T, Muller-Planitz F, Konig C, Straub T. The DNA binding CXC domain of MSL2 is required for faithful targeting the dosage compensation complex to the X chromosome. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(10): 3209–3221. [DOI](#)
- [15] Straub T, Becker PB. Transcription modulation chromosome-wide: universal features and principles of dosage compensation in worms and flies. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(2): 147–153. [DOI](#)
- [16] Peterson CL, Shogren-Knaak M, Ishii H, Sun JM, Pazin MJ, Davie JR. Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and protein interactions. *Science*, 2006, 311(5762): 844–847. [DOI](#)
- [17] Scott MJ, Schiemann AH, Weake VM, Li F, Lavery C, Belikoff EJ. The importance of location and orientation of male specific lethal complex binding sites of differing affinities on reporter gene dosage compensation in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(4): 699–704. [DOI](#)
- [18] Johansen KM, Jin Y, Wang YM, Walker DL, Dong H, Conley C, Johansen J. JIL-1: A novel chromosomal tandem kinase implicated in transcriptional regulation in *Drosophila*. *Mol Cell*, 1999, 4(1): 129–135. [DOI](#)
- [19] Johansen KM, Jin Y, Wang YM, Johansen J. JIL-1, a chromosomal kinase implicated in regulation of chromatin structure, associates with the male specific lethal (MSL) dosage compensation complex. *J Cell Biol*, 2000, 149(5): 1005–1010. [DOI](#)
- [20] Johansen KM, Lerach S, Zhang WG, Deng H, Bao XM, Girtton J, Johansen J. JIL-1 kinase, a member of the male-specific lethal (MSL) complex, is necessary for proper dosage compensation of eye pigmentation in *Drosophila*. *Genesis*, 2005, 43(4): 213–215. [DOI](#)
- [21] Kelley RL, Solovyeva I, Lyman LM, Richman R, Solovyev V, Kuroda MI. Expression of Msl-2 causes assembly of dosage compensation regulators on the X-chromosomes and female lethality in *Drosophila*. *Cell*, 1995, 81(6): 867–877. [DOI](#)
- [22] Gallach M, Arnau V, Marin I. Global patterns of sequence evolution in *Drosophila*. *Bmc Genomics*, 2007, 8(1): 408. [DOI](#)
- [23] Gallach M, Arnau V, Aldecoa R, Marin I. A sequence motif enriched in regions bound by the *Drosophila* dosage compensation complex. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 169. [DOI](#)
- [24] Demakova OV, Kotlikova IV, Gordadze PR, Alekseyenko AA, Kuroda MI, Zhimulev IF. The MSL complex levels are critical for its correct targeting to the chromosomes in

- Drosophila melanogaster*. *Chromosoma*, 2003, 112(3): 103–115. [DOI](#)
- [25] Da-cunha PR, Granadino B, Perondini ALP, Sanchez L. Dosage compensation in sciarids is achieved by hypertranscription of the single X-chromosome in males. *Genetics*, 1994, 138(3): 787–790. [DOI](#)
- [26] Ruiz MF, Esteban MR, Donoro C, Goday C, Sánchez L. Evolution of dosage compensation in diptera: The gene maleless implements dosage compensation in *Drosophila* (Brachycera suborder) but its homolog in sciarid (Nematocera suborder) appears to play no role in dosage compensation. *Genetics*, 2000, 156(4): 1853–1865. [DOI](#)
- [27] Lavery C, Lucci J, Akhtar A. The MSL complex: X chromosome and beyond. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(2): 171–178. [DOI](#)
- [28] Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleolar protein synthesis. *Nature*, 1949, 163(4148): 676–677. [DOI](#)
- [29] Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, Lafreniere RG, Grompe M, Tonlorenzi R, Willard HF. A gene from the region of the human X-inactivation center is expressed exclusively from the inactive X-chromosome. *Nature*, 1991, 349(6304): 38–44. [DOI](#)
- [30] Wutz A, Jaenisch R. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation. *Mol Cell*, 2000, 5(4): 695–705. [DOI](#)
- [31] Kalantry S. Recent advances in X-chromosome inactivation. *J Cell Physiol*, 2011, 226(7): 1714–1718. [DOI](#)
- [32] Kalantry S, Purushothaman S, Bowen RB, Starmer J, Magnuson T. Evidence of Xist RNA-independent initiation of mouse imprinted X-chromosome inactivation. *Nature*, 2009, 460(7255): 647–651. [DOI](#)
- [33] Takagi N, Sasaki M. Preferential inactivation of the paternally derived X chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse. *Nature*, 1975, 256(5519): 640–642. [DOI](#)
- [34] Sharman GB. Late DNA replication in the paternally derived X chromosome of female kangaroos. *Nature*, 1971, 230(5291): 231–232. [DOI](#)
- [35] Ercan S, Lieb JD. C-elegans dosage compensation: A window into mechanisms of domain-scale gene regulation. *Chromosome Res*, 2009, 17(2): 215–227. [DOI](#)
- [36] Hagstrom KA, Holmes VF, Cozzarelli NR, Meyer BJ. C-elegans condensin promotes mitotic chromosome architecture, centromere organization, and sister chromatid segregation during mitosis and meiosis. *Gene Dev*, 2002, 16(6): 729–742. [DOI](#)
- [37] Losada A, Hirano T. Dynamic molecular linkers of the genome: the first decade of SMC proteins. *Gene Dev*, 2005, 19(11): 1269–1287. [DOI](#)
- [38] Dawes HE, Berlin DS, Lapidus DM, Nusbaum C, Davis TL, Meyer BJ. Dosage compensation proteins targeted to X chromosomes by a determinant of hermaphrodite fate. *Science*, 1999, 284(5421): 1800–1804. [DOI](#)
- [39] Zdobnov EM, von Mering C, Letunic I, Torrents D, Suyama M, Copley RR, Christophides GK, Thomasova D, Holt RA, Subramanian GM, Mueller HM, Dimopoulos G, Law JH, Wells MA, Birney E, Charlab R, Halpern AL, Kokoza E, Kraft CL, Lai ZW, Lewis S, Louis C, Barillas-Mury C, Nusskern D, Rubin GM, Salzberg SL, Sutton GG, Topalis P, Wides R, Wincker P, Yandell M, Collins FH, Ribeiro J, Gelbart WM, Kafatos FC, Bork P. Comparative genome and proteome analysis of *Anopheles gambiae* and *Drosophila melanogaster*. *Science*, 2002, 298(5591): 149–159. [DOI](#)
- [40] Togawa T, Dunn WA, Emmons AC, Nagao J, Willis JH. Developmental expression patterns of cuticular protein genes with the R&R consensus from *Anopheles gambiae*. *Insect Biochem Molec*, 2008, 38(5): 508–519. [DOI](#)
- [41] Dearden PK, Wilson MJ, Sablan L, Osborne PW, Havler M, McNaughton E, Kimura K, Milshina NV, Hasselmann M, Gempe T, Schioett M, Brown SJ, Elisk CG, Holland PW, Kadowaki T, Beye M. Patterns of conservation and change in honey bee developmental genes. *Genome Res*, 2006, 16(11): 1376–1384. [DOI](#)
- [42] Sabater-Munoz B, Legeai F, Risper C, Bonhomme J, Dearden P, Dossat C, Duclert A, Gauthier JP, Ducray DG, Hunter W, Dang P, Kambhampati S, Martinez-Torres D, Cortes T, Moya A, Nakabachi A, Philippe C, Prunier-Leterme N, Rahbe Y, Simon JC, Stern DL, Wincker P, Tagu D. Large-scale gene discovery in the pea aphid *Acyrthosiphon pisum* (Hemiptera). *Genome Biol*, 2006, 7(3): R21. [DOI](#)
- [43] Le Trionnaire G, Hardie J, Jaubert-Possamai S, Simon JC, Tagu D. Shifting from clonal to sexual reproduction in aphids: physiological and developmental aspects. *Biol Cell*, 2008, 100(8): 441–451. [DOI](#)
- [44] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 57–63. [DOI](#)
- [45] Xiong YY, Chen XS, Chen ZD, Wang XZ, Shi SH, Wang XQ, He XL, Zhang JZ. RNA sequencing shows no dosage compensation of the active X-chromosome. *Nature Genet*,

- 2010, 42(12): 1043–1047. [DOI](#)
- [46] Mank JE. The W, X, Y and Z of sex-chromosome dosage compensation. *Trends Genet*, 2009, 25(5): 226–233. [DOI](#)
- [47] Vicoso B, Bachtrog D. Lack of global dosage compensation in *Schistosoma mansoni*, a female-heterogametic parasite. *Genome Biol Evol*, 2011, 3: 230–235. [DOI](#)