

硬骨鱼类性别决定与分化相关基因研究进展

李永婧, 吴利敏, 李学军

(河南师范大学 水产学院, 河南 新乡 453007)

摘要: 鱼类是脊椎动物中最低等但分布最广、种类最多的一类生物。与高等脊椎动物不同, 鱼类的性别决定除了受遗传因素的影响, 外界环境(激素水平、温度、盐度、氧气等)和自身内分泌调节也发挥了重要作用, 因而其性别决定与分化机制极其复杂。尽管如此, 遗传因素仍然是鱼类性别决定与分化的关键因素。本文通过对影响硬骨鱼类性别决定及分化的遗传因素(包括 *sox*, *dmrt1*, *amh*, *gsdf*, *cyp19a1a*, *foxl2* 等性别决定及分化相关基因和 Rspo1/Wnt/ β -catenin 信号通路)的研究动态与进展进行综述, 为更深入的探索鱼类性别决定与分化机制提供参考。

关键词: 硬骨鱼类; 性别决定; 性别分化

中图分类号: S917.4

文献标志码: A

性别决定是指未分化性腺是向卵巢还是向精巢方向分化、发育的过程。众所周知, 脊椎动物的性别决定分为遗传型性别决定(Genetic Sex Determination, GSD)和环境型性别决定(Environmental Sex Determination, ESD)。在遗传型性别决定系统(XX/XY; ZW/ZZ等)中, 性染色体上的性别决定基因的表达启动一系列性别决定与分化相关基因的级联信号通路, 从而诱导原始生殖腺向卵巢或精巢发展^[1]; 在环境型性别决定系统中, 外界环境起到重要作用。高等脊椎动物, 如哺乳类, 鸟类的胚胎性别主要是由性染色体上的性别决定基因决定的; 而对于低等脊椎动物, 如鱼类、两栖类、爬行类, 由于进化上的原始性, 其性染色体在形态上并未体现出显著差异, 外界环境(温度、种内关系、光照及类固醇激素等)因素在性别决定过程中起着重要作用^[2]。

在长期的进化过程中, 鱼类经历了辐射适应, 演变成生境多样、生活方式和生殖方式迥异、种类繁多的物种(脊椎动物中最大的类群)。因此, 对鱼类性别决定与分化机制的研究是脊椎动物性别决定和分化研究的重要组成部分, 受到国内外学术界的关注。但由于其进化地位的特殊性, 有关硬骨鱼类性别决定与分化的研究一直进展缓慢, 直到2002年日本青鳉(*Oryzias latipes*)的 *dmy* 基因被发现^[3], 证明了性别决定因子的多样化和同源保守化并存的理论, XX-XY 性别决定体系被认为在包括线虫、果蝇和哺乳动物等多种动物中很保守, 自此非哺乳脊椎动物性别决定机制的研究取得突破性进展, 多个性别决定基因相继被发现, 如吕宋青鳉(*O. luzonensis*)的 *Gsdf*、红鳍东方鲀(*Taki fugu rubripes*)的 *Amhr2* 和虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的 *sdY*、银汉鱼(*Odontesthes hatcheri*)的 *Amhy*、半滑舌鳎(*Cynoglossus milaevis Günther*)的 *Dmrt1*、恒河青鳉(*O. dancena*)的 *Sox3^Y*、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)的 *Amhy* 等^[1,4]。这些鱼类性别决定基因的研究, 对于了解鱼类性别决定机制有很大帮助。

目前有关鱼类性别决定与分化遗传因素的研究主要集中在 *dmrt1*, *sox9*, *gsdf*, *cyp19a1a*, *foxl2* 等基因和 Rspo1/Wnt/ β -catenin 信号通路上, 随着基因编辑技术的发展, 鱼类性别决定与分化机理研究得到了突飞猛进的发展。本文在已有的研究基础上, 对近年来鱼类性别决定与分化相关基因及信号通路的研究进行了系统的综述。

收稿日期:2017-03-10; 修回日期:2017-06-10.

基金项目:国家自然科学基金(31602149); 河南省科技攻关计划(172102210351); 河南师范大学博士科研启动基金(5101229170129).

作者简介:李永婧(1993-), 女, 河南鹤壁人, 河南师范大学在读研究生, 研究方向为水产动物物种资源与遗传育种, E-mail:hbliyongjing@163.com.

通信作者:李学军, 河南师范大学教授, 博士, 研究方向为水产动物遗传育种, E-mail:xjli@htu.cn.

1 硬骨鱼类性别决定和分化相关基因

1.1 *Dmrt1* 基因

Dmrt1 作为发育基因,其产生的具有时空差异的转录调控因子可以与特异的 DNA 序列结合,进而调控性别决定和分化发育过程.迄今,已在非脊椎动物如果蝇和线虫,以及脊椎动物如鱼类、爬行类、鸟类和哺乳类中检测到了 *Dmrt1* 基因,并发现该基因参与性别决定与分化,被认为是雄性性别决定的开关^[5].近年来,*dmrt1* 在鱼类性别决定中的作用得到广泛的研究.在虹鳟、绿河豚(*Tetraodon nigroviridis*)、斑马鱼(*Danio rerio*)、花斑剑尾鱼(*Xiphophorus maculatus*)中,*dmrt1* 在精巢中高表达,在卵巢中低表达^[6];在半滑舌鲷、尼罗罗非鱼中 *dmrt1* 基因只特异性地在雄鱼精巢表达^[7-8],这些研究都表明 *dmrt1* 更多的参与了雄性性别决定过程.基因组测序结果和基因敲除实验同时证明 *dmrt1* 是半滑舌鲷雄性性别决定基因,更进一步证明了 *dmrt1* 在雄性性别决定中的重要地位^[9-10].在斑马鱼中,*dmrt1* 的突变会导致大部分雄性个体发生性逆转,也有部分个体在突变的情况下仍能发育成雄性,但这些雄性个体的精巢结构畸形,且缺失生殖细胞^[11];在雄性青鳉中 *dmrt1* 的突变会引起精巢生殖细胞退化,进而发生性逆转^[12].以上研究表明 *dmrt1* 通过调控生殖细胞的形成或雌激素的合成在性逆转及精巢的发育和结构维持过程中起到关键作用.除此之外,在青鳉 Y 染色体上找到 *dmrt1* 的复制片段,命名为 *dmy*,被证明是青鳉雄性性别决定基因,它的突变导致雌性通路的开启^[3].遗憾的是 *dmy* 基因不是在所有的青鳉品系都存在,同时其他的硬骨鱼类也没发现其同源基因.

1.2 *Sox* 基因家族

Sox 基因家族是能够编码哺乳动物性别决定基因 *Sry* 样 HMG box(两者之间相似性在 60%以上)的一系列基因.研究人员把迄今发现的 *Sox* 家族基因分为 7 个亚族^[13].目前有关硬骨鱼类 *Sox* 基因家族的研究大都停留在表达层面,相关功能研究较少.

SRY(Sex-determining region of the Y)作为 *Sox* 基因家族最先克隆到的基因,被认为是哺乳动物雄性性别决定的候选基因.尽管在斑马鱼、泥鳅(*Misgurnus anguillicaudatus*)、黄鳝(*Monopterus albus*)、罗非鱼等鱼中均发现了 *SRY* 的同源片段,但该同源片段无性差^[14-17],所以它可能与硬骨鱼类性别决定与分化相关性不大.

在哺乳动物雄性性别分化过程中,*Dmrt1* 基因诱导其下游 *Sox9* 基因的表达,从而使未分化的性腺朝着精巢方向发展.因而 *Sox9* 基因被认为是哺乳动物性别决定与性腺发育过程中的关键基因.目前,已在斑马鱼、黄颡鱼(*Pelteobagrus fulvidraco*)、青鳉、史氏鲟(*Acipenser schrenckii*)、奥利罗非鱼(*Oreochromis aureus*)、许氏平鲷(*Sebastes schlegelii*)等鱼类中克隆或分离得到 *sox9* 基因^[18-23].研究发现 *sox9* 基因在硬骨鱼类中存在复制形式,且不同形式的 *sox9* 基因在不同种类中表达情况不同.在斑马鱼中 *sox9a* 主要表达于精巢,而 *sox9b* 只表达于卵巢^[18];但在四倍鲫鲤(*Allotriploid Crucian carp*)中 *sox9a* 和 *sox9b* 都只在精巢表达,而在卵巢不表达^[24];在半滑舌鲷胚胎发育过程中,*sox9a* 的表达量在原肠胚期显著高于其他时期,且在 9 月龄精巢中表达量最高,这说明 *sox9a* 基因对其脑-垂体-性腺轴及精原细胞的形成起重要作用^[25];在青鳉中,*sox9b* 的突变会导致雌性个体出现雄性表型,这可能与生殖细胞数目的减少相关,表明 *sox9* 在硬骨鱼类中可能具有新的功能,即在生殖细胞系维持和存活方面发挥了重要作用^[26].另有研究发现 *sox8* 与 *sox9* 功能相似,甚至可代替 *sox9* 的部分功能,但功能比 *sox9* 弱^[27].这说明 *sox9* 在不同鱼类性别决定中发挥了不同的作用,甚至在有些种类中,该基因在性别决定中的作用被该家族中其他成员所代替.就目前的研究现状来看,*sox9* 基因在硬骨鱼类中缺乏相应的功能研究,它(们)是否像在哺乳动物中那样在雄性性别分化中发挥重要作用仍需进一步探索.

研究人员发现 *sox3* 在鱼类性别决定中发挥了重要的作用.在雌雄同体的斜带石斑鱼(*Epinephelus coioides*)中 *sox3* 表达于精原细胞,如果 *sox3* 持续表达将导致精原细胞向卵原、卵母细胞发育;如果 *sox3* 停止表达,精原细胞会发育为精子.因此,*sox3* 在卵巢发育中的作用可能强于精巢^[25].在恒河青鳉(*Oryzias danconena*)中,存在于 Y 染色体上的 *sox3^Y* 在 XX 个体中过表达或者在 XY 个体中缺失都会导致性逆转的发生,因此 *sox3^Y* 被认为是恒河青鳉的性别决定基因^[28].

总的来说,在鱼类中有关 *sox* 基因家族的研究已经较为广泛,该家族中与性别决定和分化相关的基因在硬骨鱼中的作用是否保守,需要进行深入研究。

1.3 TGF- β 超家族

TGF- β ,即 transforming growth factor β (转化生长因子 β)超家族主要包括 TGF- β 、骨形态发生蛋白(BMP)、生长分化因子(GDF)、活化素(activin)等。该家族成员在性别决定和分化过程中发挥了重要作用,目前研究较多的是 *amh*, *amhrII*, *gsdf* 及 *Bmp15* 等少部分基因。

在哺乳动物中 *Amh*(抗缪勒氏管激素)具有调节生殖细胞发育及分化的作用。在雄性发育中,*Amh* 主要由支持细胞产生,可以诱导缪勒氏管的退化。有趣的是,硬骨鱼类并不存在缪勒氏管,却存在 *amh* 基因,所以它在硬骨鱼类中的功能也成为研究热点。在牙鲆和鳎中,*amh* 在未成熟的精巢中表达,精子发生前停止;如果 *amh* 持续表达则使精子的发生受到严重影响^[29],推测 *amh* 基因对精子的发生具有重要的调节作用。半滑舌鳎 *amh* 基因在精巢组织中高表达,而在卵巢组织中表达量较低;且在孵化后 70 d 时表达量最高,除此之外,*amh* 基因在性逆转的伪雄鱼性腺中表达量也很高^[30],表明其在半滑舌鳎性别分化、性腺发育和性逆转过程中都可能起到一定作用。在青鲈,*amh* 基因在卵巢和精巢中的表达量无差别,且主要在精巢支持细胞和卵巢的颗粒细胞中表达,说明该基因对青鲈性腺的形成和维持具有重要作用^[31]。在黄鳝的天然性逆转过程中,*amh* 基因在性腺中的表达量上调,呈现雄性>间性>雌性的表达模式,可能正是该基因的上调启动了黄鳝雄性支持细胞的分化,因而该基因被认为是黄鳝雄性发育和精巢维持所必需^[32]。以上研究结果暗示,*amh* 对鱼类的雄性性别分化、性腺发育与维持、精子发生均具有重要的调控作用。除此之外,在尼罗罗非鱼中 *amh* 的复制基因 *amhy*,特异表达于精巢支持细胞,使用 CRISPR/Cas9 敲除罗非鱼 *amhy* 基因导致 XY 个体的性腺朝卵巢方向发育,说明 *amhy* 是罗非鱼的雄性性别决定基因^[33]。

AmhrII(Anti-müllerian hormone receptor type II)是 *amh* 基因的 II 型受体。在哺乳动物中 *Amh* 的受体是 *AmhrII*,但是硬骨鱼类 *amh* 和 *amhy* 的受体到底是什么还不清楚^[34]。在罗非鱼性别决定与分化过程中 *amhrII* 的表达模式和 *amh*, *amhy* 一致,*amhy* 的受体很可能是 *amhrII*;在 XY 个体中敲除 *amhrII* 基因导致罗非鱼发生 100% 的性逆转^[33];但在青鲈 XY 个体中 *Hotei* 纯合突变仅能引起 50% 个体发生性逆转,这可能是由青鲈和尼罗罗非鱼性别决定基因不同所致。以上结果表明,*amhy/amhrII* 信号在鱼类性别决定中发挥了重要作用。

Gsdf(gonadal soma derived factor)基因主要在支持细胞及颗粒细胞中表达。在虹鳟中,用反义 RNA 技术敲降 *gsdf*,导致原始生殖细胞数目较对照组明显减少;在青鲈性别分化时期,*gsdf* 缺失会引起生殖细胞数目增多,未分化性腺向雌性发育^[35-36],说明 *gsdf* 可能通过调控生殖细胞的数目来影响性腺的发育方向。在尼罗罗非鱼中,*gsdf* 突变的 XY 型胚胎在性别分化初期,雌雄性别决定通路均会开启,但由于 *gsdf* 的缺失,雄性性别决定通路无法完成,从而使雄性个体最终发育出功能性卵巢,但在性腺发育关键时期用芳香化酶抑制剂处理,则发育为正常精巢^[37]。由此推测,*gsdf* 通过抑制雌激素的生成在雄性性别分化和性腺发育中发挥了不可替代的作用。说明 *gsdf* 作为 TGF- β 信号通路中的一员,可能通过调控生殖细胞的数目、抑制雌激素的生成等过程在雄性性别分化中发挥重要作用,但其与 TGF- β 家族其他成员(*amh*, *amhrII*)之间的关系及它们的具体分工仍需要进一步的研究。

最近发现另一 TGF- β 超家族成员—*Bmp15*,对雌性的性别维持十分重要。它在生殖细胞中特异表达,可以通过促进颗粒细胞的发育来提高雌激素的水平进而在维持雌性性征中发挥重要作用,该基因的敲除会引起雌性个体发育为可育的雄性^[39],至于该基因是否和生殖细胞因子 *Foxl2b* 间有某种协作关系尚不明确。

1.4 芳香化酶基因

芳香化酶是细胞色素 P450 家族的一种复合酶,主要参与体内雌激素合成。雌激素被认为是硬骨鱼类卵巢分化的天然诱导物,在性别决定的关键时期,如果性腺中有雌激素合成,不论其遗传性别如何,性腺都将发育为卵巢;反之,性腺发育为精巢。鱼类第一个芳香化酶基因(*cyp19a1a*)是在尼罗罗非鱼中克隆得到的,随后在金鱼(*Carassius auratus*)、斑马鱼、虹鳟、欧洲黑鲈(*Dicentrarchus labrax*)、黄鳝等鱼类中也都克隆或分离到该基因。在虹鳟、牙鲆、斑马鱼、黄颡鱼、尼罗罗非鱼、青鲈、伯氏妊丽鱼(*Astatotilapia burtoni*)等鱼类的研究表明,芳香化酶抑制剂处理可以降低雌激素水平进而导致雌性向雄性的性逆转,且在雌性个体发生性逆

转过程中发现芳香化酶活性降低、卵母细胞凋亡以及精原细胞分化加快^[39];功能研究表明,在斑马鱼中 *cyp19a1a* 的敲除会导致其性逆转的发生^[40]. 这些结果表明 *cyp19a1a* 通过调控雌激素的合成而广泛参与了硬骨鱼类的性腺发育和性别决定过程. 现在广泛接受的假说是在雌雄同体和雌雄异体的鱼类中 *cyp19a1a* 在卵巢和精巢分化中都发挥着关键的作用, *cyp19a1a* 上调对于触发和维持卵巢分化是必需的;相反, *cyp19a1a* 下调对于诱导精巢分化是一个必需的环节.

1.5 Foxl2

Foxl2 (Winged helix/forkhead transcription factor gene 2), 属于转录因子超家族, 它可以调节 *cyp19a1a* 表达, 从而对卵巢的分化起到重要作用. 在山羊中 *Foxl2* 被认为是其雌性性别决定基因^[41], 然而 *Foxl2* 决定脊椎动物雌性性别的分子机制还亟待阐明. 研究发现在多种硬骨鱼中存在两个 *foxl2* 基因, 即 *foxl2a* 和 *foxl2b* (*foxl3*)^[42]. 在罗非鱼中, 缺失 *foxl2* 的雌性个体, 会呈现出不同程度的卵原细胞退化和 *cyp19a1a* 表达减少以及血清中雌激素含量的降低, 性腺雄性化甚至出现完全性逆转^[43]. 这说明, *foxl2* 可以通过调控芳香化酶的表达水平来影响鱼类性别分化的方向. 以上研究表明, *foxl2* 调控 *cyp19a1a* 表达, 进而影响雌激素水平而在鱼类性别决定及卵巢结构的形成和维持过程中发挥了重要作用. 目前的研究多半是把 *foxl2* 起作用的机制与调控雌激素的合成联系起来, 至于 *foxl2* 是否还通过调控其他基因的表达而对性别决定与分化有影响亟待进一步研究.

最近的研究显示青鳉生殖细胞特异表达的 *foxl31* (*foxl2b*) 缺失导致 XX 个体产生功能性精子, 表明生殖细胞表达的 *foxl3* 对鱼类雌性性别决定同样具有重要作用^[44]. 与青鳉相反, 在黄鳉自然性逆转过程中 *foxl3* 对于加速卵精巢中卵母细胞的退化以及精原细胞中精子的形成具有重要作用^[45]. 斑马鱼中最新的研究结果显示, *foxl2b* 可能通过与 *foxl2a* 合作而在卵巢发育与维持中发挥重要作用, 且与 *foxl2a* 相比, *foxl2b* 在防止卵巢分化为精巢的过程中发挥了主导地位^[46], 以上研究表明 *foxl3* 在不同鱼类中功能可能不保守.

1.6 Rspo1/Wnt/ β -catenin 信号通路

哺乳动物中研究发现, β -catenin 介导的 Rspo1/Wnt/ β -catenin 信号通路在卵巢的分化、发育以及精巢的维持中有重要作用. Rspo1 主要通过受体结合直接或间接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来调节多种生命活动. 我们在尼罗罗非鱼中的研究结果表明, 在 XX 个体中 *Rspo1*, β -catenin 基因仅在生殖细胞表达, 且随着卵巢的发育逐步上调; 敲降 *Rspo1* 或 β -catenin 均会导致雌性个体减数分裂延迟, 雄性通路基因 (*cyp11b2*, *dmrt1*, *sox9*) 的异位表达, 同时还伴随着血清 11-KT (雄激素) 的上调, 表明 Rspo1/ β -catenin 信号通路可能通过抑制雄性基因的表达和雄激素合成对卵巢分化和发育产生重要影响, 但具体的作用机制还不清楚. 青鳉中 *Rspo1* 为雌性特异表达基因, 在雌性性别决定与分化关键时期上调, XY 个体中过表达 *Rspo1* 导致 *wnt4* 和 β -catenin 表达上调, 最终导致性腺向卵巢分化^[47]. 这意味着也许在青鳉中 *Rspo1* 可以直接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路、促进雌激素合成. 在斑马鱼中, *Rspo1* 主要表达于细胞质、细胞膜和高尔基体 (哺乳动物表达于细胞核), 通过影响原始生殖细胞的迁移和存活来维持胚胎雌性化进而达到调控性腺分化的目的^[48]. 综上所述, 硬骨鱼类中 Rspo1/ β -catenin 信号通路成员可能并不是雌性特异表达, 但在雌性性别分化中的作用却具有保守性, 只是其相关的作用机制目前还不清楚. 也许 Rspo1/Wnt/ β -catenin 信号通路通过抑制雄性基因的表达, 调控原始生殖细胞分裂增殖、细胞周期和生长发育, 从而影响鱼类性腺分化, 但需要相关的研究予以证实.

2 性别决定与分化相关基因间的调控关系

2.1 *Dmrt1/dmy* 基因与 *Gsdf*, *Sox* 基因在性别决定与分化中的相互关系

在哺乳动物中, *SRY* 表达在 *Dmrt1* 之后, 所以, *Dmrt1* 可能位于 *SRY* 的上游, *Dmrt1* 的表达启动 *SRY* 表达; 在非哺乳脊椎动物中, 如鱼类、两栖类、爬行类 *Dmrt1* 基因和鸡的 *sox9* 基因均在未分化的性腺中表达, 所以, 在非哺乳类脊椎动物中 *dmrt1* 和 *sox9* 都可能位于性别决定基因上游. 在青鳉中, *dmy* 通过刺激其下游基因 *gsdf*, *sox9* 的表达开启雄性性别决定通路; 在恒河青鳉中 *sox3* 基因可以通过上调其下游 *gsdf* 基

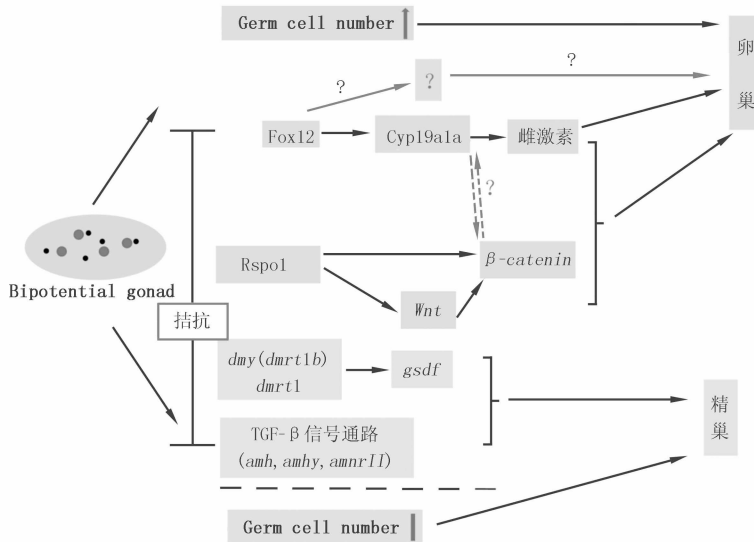
因的表达来起始精巢的分化,而这一过程被认为是鱼类雄性性别决定通路中的重要组成部分.由此可以看出,在硬骨鱼类中,尽管雄性性别决定基因不尽相同,但 *dmrt1*, *gsdf*, *sox* 在雄性性别决定与分化过程中可能具有保守性,它们之间的级联反应能够有效的促使未分化性腺向精巢方向分化.

2.2 *Dmrt1* 基因与 *Foxl2* 基因、芳香化酶基因之间的调控关系

Foxl2 可以通过调控卵巢型芳香化酶的表达来影响雌激素水平,从而使性腺向卵巢方向发育;相反, *dmrt1* 可以抑制芳香化酶基因的表达,降低雌激素水平,使性腺向精巢方向发育.如果 *dmrt1* 一方占优势,性腺将向精巢方向发育,否则,则向卵巢方向发育.

3 总结与展望

鱼类作为脊椎动物中最大的一个类群,其性别决定和分化的基础仍是遗传基因,但与高等脊椎动物相比,容易受外界环境的影响,且性别决定基因缺乏保守性,不同种类存在不同的性别决定基因,即使同种鱼类性别决定基因也不尽相同,但 *dmrt1*, *gsdf*, *foxl2*, *cyp19a1a* 等基因以及 *Rspo1*/*Wnt*/ β -catenin 信号通路、*TGF- β* 信号通路在性别决定与分化过程中可能具有保守性.对性别决定机理的深入研究将给人工控制水产动物单性养殖提供技术支持,图 1 是总结的硬骨鱼类性别决定和分化调控网络图.



性别决定与分化关键时期生殖细胞的差异增殖(雌性>雄性),为双向潜能性腺的分化提供了基础,生殖细胞与体细胞的相互作用在这一阶段也至关重要(只是在该阶段无法确定是哪种生殖细胞与体细胞在起作用);*dmrt1*的表达不仅对雄性性别决定通路的开启非常重要,而且可以抑制*Rspo1*/*Wnt*/ β -catenin、*foxl2*-雌激素两个雌性性别决定与分化相关通路的开启,双向潜能性腺最终向哪个方向发展取决于*dmrt1*与*foxl2*两者的平衡,除此之外,这一平衡为双向潜能性腺中体细胞的确定提供了基础.最后,这一平衡向雌性或雄性性别决定通路任何一方倾斜,均会引起与之对应的信号通路及相关基因的表达,进而决定双向潜能性腺最终的分化方向(精巢或卵巢).但是,*Rspo1*/*Wnt*/ β -catenin信号通路与雌激素信号通路,以及*foxl2*是否通过雌激素外信号通路调控卵巢发育还不清楚.●,生殖细胞;●,体细胞.目前仍无相关研究.

图1 硬骨鱼类性别决定和分化调控网络图

参 考 文 献

- [1] 邵长伟,陈松林.脊椎动物性别决定基因与性染色体演化机制[J].农业生物技术学报,2012,20(12):1463-1474.
- [2] Shi H, Gao T, Liu Z, et al. Blockage of androgen and administration of estrogen induce transdifferentiation of testis into ovary [J]. J Endocrinol, 2017, 233(1): 65-80.
- [3] MATSUDA M, NAGAHAMA Y, SHINOMIYA A, et al. DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish [J]. Nature, 2002, 417(6888): 559-563.
- [4] 谢庆平. SF-1 是尼罗罗非鱼性类固醇激素生成、性腺发育以及性别分化所必需的关键因子[D].重庆:西南大学,2016.
- [5] ATALA A. DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis[J]. J Urol, 2012, 187(5): 1924-1925.

- [6] 雷蕾,李忻怡,张育辉. Dmrt 基因在脊椎动物性别决定与分化中的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2013,22(3):269-276.
- [7] 孙业盈,张全启,齐洁,等. 半滑舌鳎 *DMRT1* 基因的克隆与表达分析[J]. 武汉大学学报(理学版),2008,54(2):221-226.
- [8] 杨东,余来宁. 尼罗罗非鱼 *Dmrt1* 基因克隆及在不同组织中的表达[J]. 湖北农业科学,2008,47(7):754-757.
- [9] CHEN Songlin, ZHANG Guojie, SHAO Changwei, et al. Whole-genome sequence of a flatfish provides insights into ZW sex chromosome evolution and adaptation to a benthic lifestyle [J]. Nat Genet,2014,46(3):253-260.
- [10] CUI Zhongkai, LIU Yun WANG Wenen, et al. Genome editing reveals *dmrt1* as an essential male sex-determining gene in Chinese tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) [J]. Sci Rep,2017,7:42213.
- [11] WEBSTER K A, SCHIACCI U, ORDAZ A, et al. *Dmrt1* is necessary for male sexual development in zebrafish [J]. Dev Biol,2017,422(1):33-46.
- [12] MASUYAMA H, YAMADA M, KAMEI Y, et al. *Dmrt1* mutation causes a male-to-female sex reversal after the sex determination by *Dmy* in the medaka [J]. Chromosome Res,2012,20(1):163-176.
- [13] WEI Ling, YANG Chao, TAO Wenjing, et al. Genome-Wide Identification and Transcriptome-Based Expression Profiling of the Sox Gene Family in the Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. Int J Mol Sci,2016,17(3):270.
- [14] 张勇,陈淳,顾建新,等. 黄鳝性别决定与 SRY 基因不相关[J]. 自然科学进展,2001,11(4):365-367.
- [15] 周荣家,余其兴,程汉华. SRY 盒基因在斑马鱼和胡子鲶中的保守性分析[J]. 遗传,1996,18(1):1-3.
- [16] 常重杰,周荣家,余其兴. PCR 扩增泥鳅和大鳞副泥鳅 SRY 盒基因[J]. 动物学杂志,1998,33(1):12-15.
- [17] 董江水,张定东. 罗非鱼的 SRY 基因 PCR 扩增分析[J]. 水产养殖,2003,24(6):25-29.
- [18] 梁清仪,王心仪,孙冬捷,等. 两个 *Sox9* 基因在斑马鱼胚胎发育和成体性腺中的动态表达特征[J]. 山东农业科学,2014(7):20-24.
- [19] 俞菊华,李建林,曹丽萍,等. 黄颡鱼 *Sox9* 基因的分离及分析[J]. 农业生物技术学报,2005,13(5):620-623.
- [20] 曹丽萍,俞菊华,殷国俊,等. 奥利亚罗非鱼 *SOX9* 基因 cDNA 全长的克隆及分析[J]. 上海海洋大学学报,2008,17(1):6-11.
- [21] 马丽曼. 许氏平鲉性别相关基因 *Sox3*, *Sox9* 和 *Dmrt1* 的克隆[D]. 青岛:中国海洋大学,2014.
- [22] 陈金平,袁红梅,王斌,等. 史氏鲟 *Sox9* 基因 cDNA 的克隆及在早期发育过程不同组织中的表达[J]. 动物学研究,2004,25(6):527-533.
- [23] NAKAMURA S, WATAKABE I, NISHIMURA T, et al. Analysis of Medaka *sox9* Orthologue Reveals a Conserved Role in Germ Cell Maintenance [J]. PLoS One,2012,7(1):e29982.
- [24] 刘季芳. 异源四倍体鲫鲤性别决定相关基因 *sox9* 的克隆及表达研究[D]. 长沙:湖南师范大学,2004.
- [25] 路畅,苏利娜,朱邦科. 鱼类性别决定及分化相关基因研究进展[J]. 湖北农业科学,2014,53(13):2981-2986.
- [26] NAKAMURA S, WATAKABE I, NISHIMURA T, et al. Analysis of Medaka *sox9* Orthologue Reveals a Conserved Role in Germ Cell Maintenance [J]. PLoS One,2012,7(1):e29982.
- [27] KOOPMAN P. Sex determination: a tale of two Sox genes [J]. Trends Genet,2005,21(7):367-370.
- [28] TAKEHANA Y, MATSUDA M, MYOSHI T, et al. Co-option of *Sox3* as the male-determining factor on the Y chromosome in the fish *Oryzias dancena* [J]. Nat Commun,2014,5:4157.
- [29] PFENNIG F, STANDKE A, GUTZEIT II O. The role of *Amh* signaling in teleost fish-Multiple functions not restricted to the gonads [J]. Gen Comp Endocrinol,2015,223:87-107.
- [30] 刘姗姗,孙冰,梁卓,等. 半滑舌鳎抗缪勒氏管激素 (AMH) 基因的克隆及组织表达分析[J]. 中国水产科学,2013,20(1):35-43.
- [31] KLÜVER N, PFENNIG F, PALA I, et al. Differential expression of anti-Müllerian hormone (*amh*) and anti-Müllerian hormone receptor type II (*amhrII*) in the teleost medaka [J]. Dev Dyn,2007,236(1):271-281.
- [32] 胡青. 黄鳝性别逆转相关基因的克隆及其调控机制的研究[D]. 武汉:华中农业大学,2015.
- [33] LI Minghui, SUN Yunlv, SHAO Jiue, et al. A Tandem Duplicate of Anti-Müllerian Hormone with a Missense SNP on the Y Chromosome Is Essential for Male Sex Determination in Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus* [J]. PLoS Genet,2015,11(11):e1005678.
- [34] JOSSO N, DI CLEMENTE N, GOU DARD L. Anti-Müllerian hormone and its receptors [J]. Mol Cell Endocrinol,2001,179(1/2):25-32.
- [35] SAWATARI E, SHIKINA S, TAKEUCHI T, et al. A novel transforming growth factor-beta superfamily member expressed in gonadal somatic cells enhances primordial germ cell and spermatogonial proliferation in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Dev Biol,2007,301(1):266-275.
- [36] ZHANG Xi, GUAN Guijun, LI Mingyou, et al. Autosomal *gsdf* acts as a male sex initiator in the fish medaka [J]. Sci Reports,2016,6:19738.
- [37] JIANG Dongneng, YANG Huihui, LI Minghui, et al. *gsdf* is a downstream gene of *dmrt1* that functions in the male sex determination pathway of the Nile tilapia [J]. Mol Reprod Dev,2016,83(6):497-508.
- [38] DRANOW D B, IJU K, BIRD A M, et al. *Bmp15* Is an Oocyte-Produced Signal Required for Maintenance of the Adult Female Sexual Phenotype in Zebrafish [J]. Plos Genetics,2016,12(9):e1006323.
- [39] 李梦茹. 尼罗罗非鱼两种芳香化酶 (Cyp19a1a 和 Cyp19a1b) 表达与功能的初步研究[D]. 重庆:西南大学,2014.
- [40] LAU E S-W, ZHANG Zhiwei, QIN Mingming, et al. Knockout of Zebrafish Ovarian Aromatase Gene (*cyp19a1a*) by TALEN and

- CRISPR/Cas9 Leads to All-male Offspring Due to Failed Ovarian Differentiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37357.
- [41] BOULANGER L, PANNETIER M, GALL L, et al. *FOXl2* is a female sex-determining gene in the goat [J]. *Current Biology* Cb, 2014, 24(4): 404-408.
- [42] CRESPO B, LAN-CHOW-WING O, ROCHA A, et al. *foxl2* and *foxl3* are two ancient paralogs that remain fully functional in teleosts [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 194: 81-93.
- [43] LI Minghui, YANG Huihui, LI Mengru, et al. Antagonistic roles of *Dmrt1* and *Foxl2* in sex differentiation via estrogen production in tilapia as demonstrated by TALENs [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4814-4825.
- [44] NISHIMURA T, SATO T, YAMAMOTO Y, et al. Sex determination. *foxl3* is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka [J]. *Science*, 2015, 349(6245): 328-331.
- [45] GAO Yu, JIA Dan, LIU Qing, et al. *Foxl3*, a Target of miR-9, Stimulates Spermatogenesis in Spermatogonia During Natural Sex Change in *Monopterus albus* [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(11): 4388-4399.
- [46] YANG Yanjing, WANG Yang, LI Zhi, et al. Sequential, Divergent, and Cooperative Requirements of *Foxl2a* and *Foxl2b* in Ovary Development and Maintenance of Zebrafish [J]. *Genetics*, 2017, 205(4): 1551-1572.
- [47] ZHOU Linyan, CHARKRABORTY T, ZHOU Qian, et al. *Rspo1*-activated signalling molecules are sufficient to induce ovarian differentiation in XY medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19543.
- [48] 张衍梅. *Rspo1* 与斑马鱼卵巢发育关系研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2010.

A Review on the Genes Related with Sex Determination and Differentiation in Teleosts

Li Yongjing, Wu Limin, Li Xuejun

(College of Fisheries, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: Fish represents the most widespread and diverse group of vertebrates. Unlike mammals and birds, which show highly conserved master sex determination genes that control a conserved genetic network responsible for gonad differentiation, a huge diversity of sex determination mechanisms (factors) has been reported in fish, including external environment (hormone levels, salinity, temperature, oxygen, etc.) and its endocrine regulation. So the mechanism of sex determination and differentiation is extremely complicated in teleosts. However, the genetic factors play a key role in fish sex determination and differentiation. In order to provide a reference for the further study on the mechanism of sex determination and differentiation in fish. We reviewed the advances on the genetic factors related with the teleosts sex determination and differentiation, including the sex related gene such as *sox9*, *dmrt1*, *amh*, *gsdf*, *cyp19a1a*, *foxl2* and *Rspo1*/Wnt/ β -catenin signal pathway.

Keywords: teleosts; sex determination; sex differentiation

[责任编辑 王凤产]