

JÓZEFA STYRNA

Zakład Genetyki i Ewolucjonizmu,
Instytut Zoologii,
Uniwersytet Jagielloński
Ingardena 6, 30-060 Kraków
E-mail: styr@zuk.iz.uj.edu.pl

GENETYCZNE PODSTAWY DETERMINACJI PŁCI U ZWIERZĄT

Determinacja płci jest to ściśle kontrolowany genetycznie, wieloetapowy proces, w wyniku którego następuje różnicowanie osobników w kierunku męskim lub żeńskim. Większość zwierząt jest rozdzielnopłciowa, czyli występują oddzielnie osobniki męskie i żeńskie. Obok form rozdzielnopłciowych istnieją także gatunki hermafrodytyczne, u których każdy osobnik posiada zarówno gonady męskie jak i żeńskie. Gonady te mogą się rozwijać jednocześnie, lub w różnych okresach życia danego osobnika mogą funkcjonować albo gonady żeńskie albo męskie. Hermafrodytyzm jest zjawiskiem występującym w bardzo wielu grupach bezkręgowców, chociaż osobniki hermafrodytyczne można spotkać także wśród kręgowców na przykład u ryb.

Podstawowe etapy determinacji płci, dające się wyróżnić u wszystkich gatunków rozdzielnopłciowych, to: 1) sygnał wywoławczy, który skierowuje rozwój w kierunku męskim lub żeńskim i uruchamia następny etap, czyli 2) kaskadę genów regulatorowych uczestniczących w procesie determinacji; 3) trzeci etap to aktywacja tych genów, pod których kontrolą tworzą się gonady i drugorzędowe cechy płciowe. Wszystkie te etapy są ze sobą ściśle powiązane, stanowiąc układ hierarchiczny. Zwykle różnicowanie osobników w kierunku jednej płci (tzw. płci podstawowej, u *Drosophila* jest to samiec, u ssaków samica) przebiega samorzutnie, natomiast wykształcenie płci przeciwnej wymaga uruchomienia sygnału wywoławczego. Sygnałem wywoławczym może być czynnik środowiskowy np. temperatura, w której rozwija się zarodek (żółwie, krokodyle) albo czynnik genetyczny np. stosunek liczby chromosomów X do liczby haploidalnych zespółów autosomów (*Dro-*

sophila i *Caenorhabditis*) lub obecność chromosomu Y (ssaki w tym także człowiek; MCLAREN 1991).

Mechanizmy chromosomowej determinacji płci są w świecie zwierzęcym bardzo różnorodne. Najbardziej rozpowszechnione są dwa z nich: system XX:XY, w którym samica ma dwa jednakowe chromosomy płci X (płeć homogametyczna) a samiec — jeden chromosom X i jeden, zwykle mniejszy niehomologiczny do X, chromosom Y (płeć heterogametyczna). Ten typ determinacji spotyka się na przykład u ssaków, wielu płazów, niektórych ryb czy owadów (*Drosophila melanogaster*). Drugi typ determinacji to typ ZZ:ZW, w którym samice są heterogametyczne ZW, a samce homogametyczne ZZ. Ten system determinacji płci spotyka się na przykład u ptaków, większości gadów, czy u motyli. Płeć żeńska może być także determinowana obecnością dwu chromosomów XX, a męska XO. Samiec wytwarza wtedy dwa rodzaje gamet: X i O, przy czym ta druga gameta pozbawiona jest chromosomu płci. Możliwy jest też układ odwrotny, w którym samica jest XO a samiec XX (REED i GRAVES 1993, SHORT i BALABAN 1994). Inny typ determinacji płci występuje u pszczoły miodnej i wielu innych błonkówek, a także u mszyc. Samice rozwijają się u tych gatunków z jaj zapłodnionych, samce z jaj niezapłodnionych.

Chociaż zagadnieniami determinacji płci zajmowano się już od dawna, molekularne i genetyczne jej podstawy do dziś nie są w pełni poznane. Najwięcej zgromadzono danych dotyczących determinacji płci u muszki owocowej *Drosophila melanogaster*, drobnego nicienia *Caenorhabditis elegans*, myszy i u człowieka, toteż na tych przykładach proces ten zostanie

szczegółowiej przedstawiony. Schematy 1a i 1b, 2a i 2b oraz 3 obrazują przypuszczalny hierar-

chiczny układ genów odpowiedzialnych za determinację płci u omawianych organizmów.

DETERMINACJA PŁCI U *DROSOPHILA* I *CAENORHABDITIS*

Zasadnicze elementy genetycznej determinacji płci najlepiej zostały poznane u *Drosophila* i u nicienia *Caenorhabditis*. U nicieni osobniki XX są hermafrodytami, natomiast XO samcami. Hermafrodyty są somatycznie samicami, produkującymi we wcześniejszym okresie życia plemniki, ale następnie już tylko komórki jajowe. U *Drosophila* owady XX są samicami, XY samcami chociaż chromosom Y nie determinuje tu płci, natomiast jest niezbędny do prawidłowego przebiegu spermatogenezy. U obu tych gatunków determinacja płci oparta jest na stosunku liczby chromosomów X do liczby haploidalnych zespołów autosomów (X:A). Stosunek ten kieruje trzema związanymi z determinacją płci procesami: 1) mechanizmem kompensacyjnym, równoważącym dysproporcje w liczbie genów w chromosomach X u samicy (XX) i u samca (X); 2) determinacją płci somatycznej, czyli zróżnicowaniem samic i samców pod względem budowy zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych, a także innych cech na przykład u *Drosophila* budowy odwłoka, który u samic jest większy i ostro zakończony, a u samców mniejszy, owalny i ciemno pigmentowany; 3) determinacją płci komórek rozrodczych czyli różnicowaniem się jaj i plemników.

MECHANIZM KOMPENSACYJNY

Zarówno u muszki owocowej jak i u *Caenorhabditis* około 20% wszystkich genów, zawartych w genomie, położonych jest w chromosomie X. Są to nie tylko geny biorące udział w determinacji płci, ale także geny determinujące inne cechy osobnika (np. białka enzymatyczne, barwa ciała, oczu). W rezultacie istnieją duże różnice w dawce genów pomiędzy osobnikami XX i XY lub XO. Różnice te muszą być w jakiś sposób kompensowane. Molekularny mechanizm tego procesu jest różny u obu omawianych tu gatunków. U *Drosophila* mechanizm kompensacyjny polega na podwyższeniu poziomu transkrypcji genów położonych w chromosomie X u samca. Dowiodły tego doświadczenia na transgenicznych owadach, u których — jeżeli transgeny zostały włączone do chromosomu X samca — wykazywały dwukrotnie wyższą ekspresję niż te same geny włączone do chromosomu X u samicy. Mechanizm kompensacyjny u *Drosophila* pozostaje pod kontrolą co najmniej czterech autosomowych genów *msl* (male-spe-

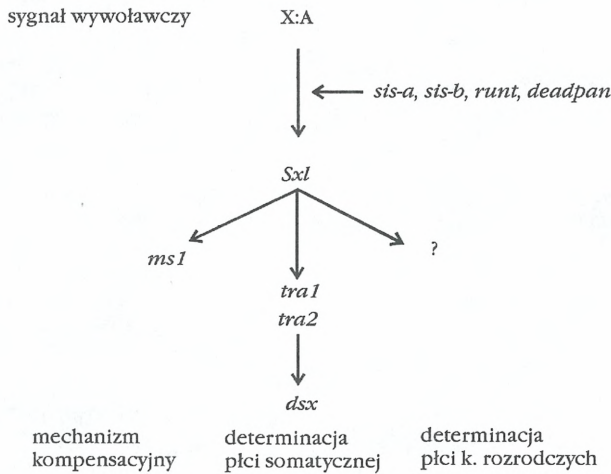
cific lethal), które podlegają nadrzędnemu genowi regulatorowemu *Sxl* (sex-lethal). Mechanizm ten jest jednak kontrolowany oddzielnie od mechanizmu determinacji płci somatycznej. U samców produkt genu *Sxl* jest niefunkcjonalny (porównaj determinacja płci somatycznej), co powoduje wysoką ekspresję genów *msl*, a z kolei ich produkty wywołują hiperaktywację wszystkich innych genów położonych w pojedynczym chromosomie X u samca. U samic aktywny produkt genu *Sxl* hamuje ekspresję genów *msl*.

U nicieni mechanizm kompensacyjny działa odmiennie. W procesie tym zaangażowane są co najmniej cztery autosomowe geny *dpy*, pozostające pod kontrolą nadrzédnego genu regulatorowego *xol-1*. U osobników XX produkty tych genów obniżają ekspresję pozostałych genów w obu chromosomach X do wartości jaka występuje w jednym chromosomie X u osobników XO (HODGKIN 1990).

DETERMINACJA PŁCI SOMATYCZNEJ

Przeprowadzone w latach dwudziestych klasyczne badania C. B. Bridgesa ustaliły, że u *Drosophila* u normalnej samicy (XXAA) stosunek X:A = 1, a u samca (XYAA) stosunek ten wynosi 0,5. Zgodnie z tym schematem osobnik XOAA jest samcem, chociaż jest to samiec sterylny z powodu braku genów niezbędnych dla spermatogenezy, zlokalizowanych w chromosomie Y; triploidy XXXAAA to samice, XYAAA to samce, a XXYAAA (X:A = 0,67) to osobniki interseksualne czyli takie, które posiadają zarówno komórki męskie jak i żeńskie (GRIFFITHS i współaut. 1996).

Wartość stosunku X:A jest rozpoznawana przez położone w chromosomie X geny numerytory: *sisterless-a* (*sis-a*), *sisterless-b* (*sis-b*), *runt* i *deadpan*. U zarodków XX stosunek ten jest wyższy niż u zarodków XY, co powoduje skierowanie rozwoju na drogę żeńską. Produktami genów numerytorów są bowiem białka o charakterze czynników transkrypcyjnych, aktywujących nadrzédny gen regulatorowy *Sxl*, który działa potem jako autoaktywator i nadrzédny gen regulatorowy dla genów kierujących różnicowaniem płci somatycznej i komórek rozrodczych w kierunku żeńskim. Produkt genu *Sxl* jest białkiem zawierającym sekwencję łączącą się z RNA i wpływającym na sposób obróbki

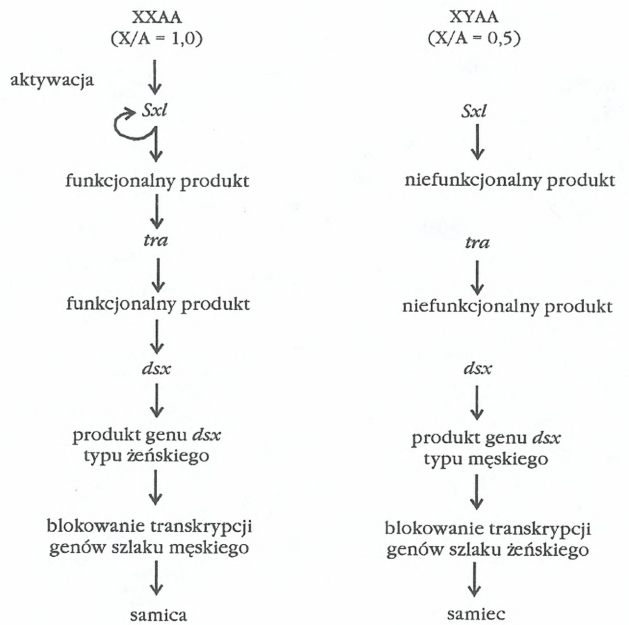


Schemat 1a. Kaskada genów regulatorowych biorących udział w determinacji płci u *Drosophila melanogaster* (wg HODGKINA 1990; MCELREAVEY'A i współaut. 1993 – zmodyf).

(splicing) transkryptów. Wprawdzie u osobników dorosłych gen *Sxl* ulega transkrypcji u obu płci, jednak sposób obróbki mRNA tego genu różni się. U samców we wszystkich transkryptach w obrębie egzonu występuje kodon stop, który powoduje, że powstały produkt białkowy tego genu jest niefunkcyjny. Natomiast u samic, dzięki obecności funkcjonalnego białka *Sxl* powstałego w okresie zarodkowym, kodon stop jest usuwany i powstałe białko jest funkcjonalne. Różnice w funkcjonowaniu regulatorowego białka *Sxl* powodują różnice w funkcjonowaniu pozostałych genów w kaskadzie genów regulatorowych.

U samicy pod kontrolą funkcjonalnego produktu genu *Sxl* powstają funkcjonalne białka genów *tra-1* i *tra-2* (transformer). U samców brak funkcjonalnego białka genu *Sxl* powoduje również powstanie nieaktywnych produktów genów *tra*. W następnym etapie zostaje uruchomiony gen *dsx* (doublesex). Gen ten wykazuje aktywność u obu płci ale jego produkty różnią się w zależności od tego czy powstają pod kontrolą funkcjonalnego białka *tra* (u samicy) czy też bez jego udziału (u samca). Od rodzaju powstałych produktów genu *dsx* zależy różnicowanie się cech męskich lub żeńskich osobnika. Mutacje w genie *dsx* powodują wytworzenie fenotypu charakterystycznego dla osobnika interseksualnego (HODGKIN 1990).

U nicienia *Caenorhabditis elegans* płeć jest również kontrolowana przez hierarchiczny układ genów. Sygnałem wywoławczym jest także stosunek X:A. W odpowiedzi na niską jego wartość główny gen regulatorowy *xol-1* kieruje poprzez geny *sdc* (*sdc-1*, *sdc-2*, *sdc-3*) rozwój



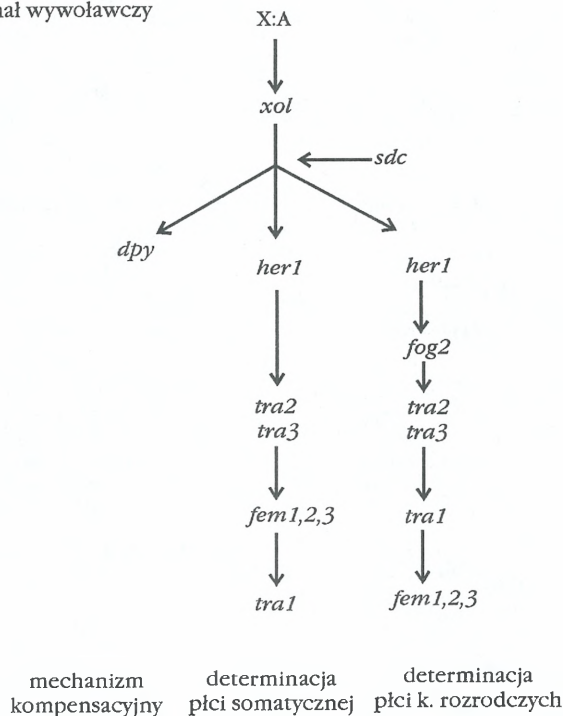
Schemat 1b. Determinacja płci somatycznej u *Drosophila melanogaster* (wg. HODGKINA 1990; MCELREAVEY'A i współaut. 1993 – zmodyf)

osobnika w kierunku męskim. Pod kontrolą tych genów pozostaje kolejny w kaskadzie gen *her-1*. Wysoki poziom ekspresji genu *her-1* znaleziono u samców, bardzo niewielki lub w ogóle brak ekspresji tego genu stwierdzono u hermafrodyty. Analizy genetyczne wykazały, że wysoki poziom transkryptów genu *her-1* powoduje blokowanie genów żeńskiego szlaku determinacji i aktywuje rozwój w kierunku męskim (HODGKIN 1990, MCELREAVEY i współaut. 1993)

DETERMINACJA PŁCI KOMÓREK ROZRODCZYCH

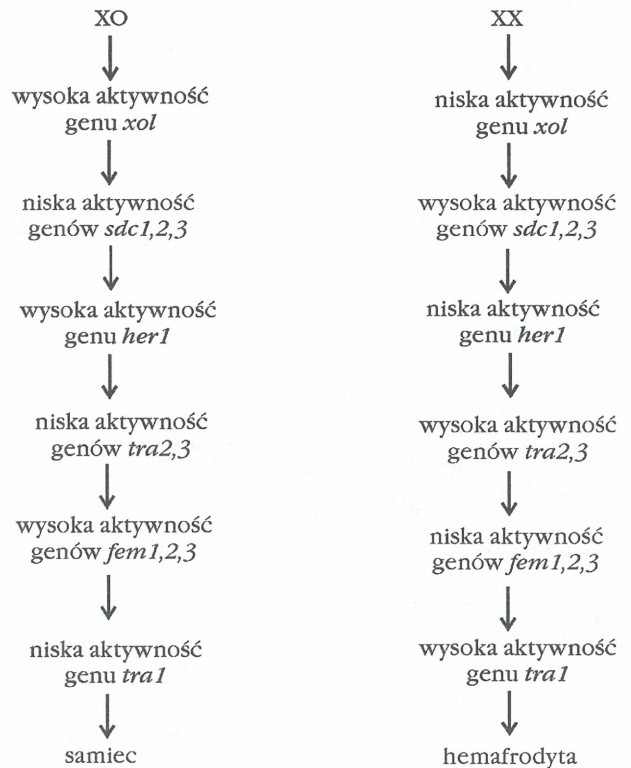
U *Drosophila melanogaster* aktywność genu *Sxl* jest konieczna do prawidłowego przebiegu procesu oogenezy, ale nie jest potrzebna do przebiegu spermatogenezy. Geny regulatorowe kierujące determinacją płci somatycznej nie wpływają bezpośrednio na determinację komórek rozrodczych. Musi istnieć jakiś odrębny mechanizm regulacyjny, który u *Drosophila* nie został jeszcze poznany. Stosunkowo więcej wiadomo na temat determinacji płci komórek rozrodczych u nicieni. Niektóre z genów, które biorą udział w regulacji płci somatycznej, również kontrolują płeć komórek rozrodczych. Jednymi z najważniejszych są tu geny *fem*. Aktywują one proces spermatogenezy a także wpływają na obniżenie aktywności genu *tra-1* (porównaj schemat 2a i 2b). Przy braku ekspresji genów *fem* rozwijają się oocyty niezależnie od poziomu ekspresji genów *tra*. Rola genów *tra*

sygnał wywoławczy



Schemat 2a. Kaskada genów regulatorowych biorących udział w determinacji płci u *Caenorhabditis elegans* (wg HODGKINA 1990; MCELREAVEY'A i współaut. 1993 – zmodyf.)

wyduje się dość skomplikowana a badania licznych mutacji wskazują na to, że ich aktywność jest potrzebna do prawidłowej gametogenezy u obu płci. Trzecim ważnym genem biorącym udział w determinacji płci komórek rozrodczych u nicieni jest gen *fog-2* (feminization of germ line). Prawdopodobnie obniża on aktywność *tra*, co pozwala na uaktywnienie genów *fem* i rozpoczęcie spermatogenezy. Wydaje się, że geny *tra*,



Schemat 2b. Determinacja płci somatycznej u *Caenorhabditis elegans* (wg. HODGKINA 1990; MCELREAVEY'A i współaut. 1993 – zmodyf.).

Regulacja aktywności genów kierujących somatyczną determinacją płci u *Caenorhabditis elegans* odbywa się poprzez kontrolę różnych poziomów ich ekspresji: regulacji transkrypcji czy obróbki potranskrypcyjnej.

znajdują się pod kontrolą dwóch genów: *her1* i *fog2* ale konieczne są dalsze badania aby to wykazać.

DETERMINACJA PŁCI U SSAKÓW

MECHANIZM KOMPENSACYJNY

Mechanizm kompensacyjny u ssaków nie jest bezpośrednio związany z determinacją płci. Polega on na silnej kondensacji i inaktywacji jednego z chromosomów X u samic. Proces ten zachodzi we wczesnym okresie rozwoju zarodkowego we wszystkich komórkach moruli lub blastocysty. Zinaktywowany chromosom widoczny jest w jądrze interfazowym komórek somatycznych w postaci silnie skondensowanej grudki chromatyny zwanej ciałkiem Barra lub chromatyną płciową. Mechanizm kompensacyjny nie dotyczy komórek rozrodczych. W oocytach w czasie mejozy następuje reaktywacja jednego z chromosomów X. Brak chromosomu X, np. u kobiet z zespołem Turnera (XO), pro-

wadzi do bezpłodności (WOOD i współaut. 1997).

DETERMINACJA PŁCI SOMATYCZNEJ

W początkowej fazie rozwoju zarodka jego układ rozrodczy jest niezróżnicowany. Zarówno zawiązki gonad, jak i dróg płciowych, mają możliwość różnicowania się w obu kierunkach. Dopiero określone sygnały genetyczne powodują rozwój gonad w kierunku męskim lub żeńskim. Różnicowanie w kierunku płci żeńskiej (podstawowej) przebiega niejako samorzutnie, natomiast do rozwoju płci męskiej (dominującej) wymagane jest uruchomienie sygnału wywoławczego pochodzącego z chromosomu Y. Obecność chromosomu Y prowadzi do rozwoju płci męskiej, bez względu na liczbę chromoso-

mów X. Dlatego osobniki aneuploidalni XXY (u ludzi zespół Klinefeltera) wykazują męski fenotyp. Osobniki tacy są jednak nieplodni, ponieważ obecność dodatkowego chromosomu X powoduje zamieranie spermatogoniów wkrótce po urodzeniu. Osobniki XO lub XXX wykształcają fenotyp żeński. U człowieka gonady różnicują się w ciągu pierwszych miesięcy życia płodowego. U myszy komórki prapłciowe zasiedlają listwy płciowe w gonadach około 11 dnia życia płodowego. Do 11,5–12,5 dnia gonady u zarodków nie różnią się morfologicznie. Zróżnicowanie to zaczyna się zaznaczać w ciągu następnym 24 godzin. W jądrze somatyczne komórki podporowe, zawierające chromosom Y, różnicują się w komórki Sertoliego, które formują tak zwane sznury pierwotne, odpowiadające przyszłym kanalikom nasiennym. Wokół sznurów pierwotnych gromadzą się komórki Leydiga, komórki mioepitelialne i naczynia krwionośne. Komórki Sertoliego zaczynają wydelać hormon antymüllerowski hamujący rozwój żeńskich dróg wyprowadzających; komórki Leydiga podejmują syntezę testosteronu, pod wpływem którego kształtuje się rozwój drugorzędowych cech płciowych. Komórki prapłciowe różnicują się w spermatogonia. W przypadku braku chromosomu Y gonada różnicuje się jako jajnik. Komórki prapłciowe stają się oocytami, otaczające je komórki podporowe przekształcają się w komórki folikularne, komórki sterydogenne produkują hormony płciowe żeńskie. Tak więc determinację płci u ssaków można rozpatrywać jako proces kształtowania gonady męskiej, która rozwija się tylko w obecności chromosomu Y i która za pośrednictwem wydzielanych hormonów oddziałuje na kształtowanie pozostałych cech płciowych.

Od wielu lat poszukiwano właściwego genu determinującego powstawanie gonady męskiej. Nazwano ten hipotetyczny gen „testis determining factor on the Y chromosome” (*TDF* u ludzi i *Tdy* u myszy). Punktem wyjścia w tych poszukiwaniach były analizy osobników z nienormalnościami chromosomowymi powodującymi wykształcenie płci żeńskiej u osobników z delecjami w chromosomie Y lub płci męskiej przy braku tego chromosomu.

W 1990r w laboratorium P. Goodfellowa został opisany element hipotetycznego czynnika *TDF* u ssaków. Nosi on nazwę genu *SRY* (*sex determining region Y*) u człowieka oraz *Sry* u myszy. Gen ten ma charakter regulatorowy. Odpowiedniki tego genu znaleziono w chromosomie Y wszystkich testowanych dotąd gatun-

ków ssaków. Prawdopodobnie w procesie determinacji płci gonadalnej u ssaków biorą udział także inne geny, ale gen *SRY* /*Sry* jest głównym czynnikiem inicjującym proces różnicowania embrionalnych jąder. Niezbitego dowodu w tym zakresie dostarczyły myszy transgeniczne pod względem genu *Sry*. Wprowadzenie, metodą mikrochirurgiczną, fragmentu DNA o długości około 14 000 pz, zawierającego locus *Sry*, do zarodków XX powodowało rozwój samców z wykształconymi jądrami. Osobniki te morfologicznie nie różniły się od samców XY, były jednak nieplodne z powodu obecności dwu chromosomów X, które powodują zamieranie spermatogoniów (KOOPMAN i współaut. 1991). Gen *Sry* u myszy jest zlokalizowany w proksymalnej części krótkiego ramienia chromosomu Y, w pobliżu centromeru. Gen ten koduje białko zawierające domenę HMG (HMG-box, high mobility group box). Badania wykazały, że domena ta jest charakterystyczna dla białek o charakterze czynnika transkrypcyjnego i wiąże się z DNA, przy czym odznacza się największym powinowactwem do sekwencji AACAAAT powodując zmiany struktury przestrzennej DNA, co może być krytycznym momentem regulacji procesu transkrypcji. Mutacje rejonu HMG-box zaburzają proces tych interakcji, toteż można stwierdzić, iż białko *SRY/Sry* spełnia kluczową rolę regulatora transkrypcji zmieniającego ekspresję innych genów poprzez wiązanie się z ich DNA. Locus podobny do *SRY* został zsekwencjonowany u ponad 20 gatunków ssaków. Wykazuje on stosunkowo niską homologię w obrębie HMG, a pozostałe odcinki genu *Sry* sąsiadujące z HMG nie wykazują w swoich sekwencjach podobieństw. Ten wysoki stopień polimorfizmu może świadczyć o szybkim tempie ewolucji genu *SRY/Sry*. Badania ekspresji *Sry* u myszy po zastosowaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) wykazały obecność transkryptów tego genu w komórkach listew płciowych już w 10.5 dniu życia płodowego. W stadium tworzenia się sznurów pierwotnych białka te są już niewykrywalne. Nasuwa się więc przypuszczenie, że *Sry* koduje białka inicjujące różnicowanie jąder, przy czym działanie tego genu nie jest konieczne do utrzymania zachodzących w dalszym ciągu procesów morfogenetycznych.

Inne geny występujące w chromosomie Y to przede wszystkim geny odpowiedzialne za prawidłowy przebieg spermatogenezy (np. *ZFY/Zfy*, *Spy*). Nie są to jednak geny bezpośrednio wpływające na determinację płci (MCLAREN 1991, NAGAI 1996, RUGGIN i współaut. 1997).

DETERMINACJA PŁCI KOMÓREK ROZRODCZYCH

Pierwotne komórki płciowe wyodrębniają się we wczesnym okresie rozwoju zarodkowego w endodermie pozazarodkowej a następnie wędrują do somatycznego zawiązka gonady. Płeć komórek rozrodczych u ssaków nie zależy od ich konstytucji chromosomowej lecz od środowiska, w którym się różnicują, czyli od kierunku rozwoju gonady pierwotnej. W toku normalnego rozwoju komórki XY w gonadzie męskiej przekształcają się w plemniki a XX w jajniku w komórki jajowe. Jeżeli jednak komórki XY umieszczone w środowisku jajnika mogą różnicować się w oocyty, podczas gdy komórki XO i większość XX w środowisku jądra podejmuje spermatogenezę chociaż wiadomo, że spermatogonia XX zamierają wkrótce po urodzeniu osobnika.

INNE GENY BIORĄCE UDZIAŁ W DETERMINACJI PŁCI U
SSAKÓW

Gen *SRY/Sry* jest niezbędnym ale nie jedynym elementem wymaganym do prawidłowej determinacji płci. Analiza przypadków, w których mimo obecności normalnego chromosomu Y płeć męska nie została wykształcona, wskazuje na istnienie także innych genów biorących udział w tym procesie.

U myszy wykryto geny autosomowe, których obecność jest konieczna dla prawidłowego różnicowania gonady męskiej. W wyniku kojarzeń myszy posiadających chromosom Y z podgatunku *Mus musculus domesticus* z osobnikami z wsobnego szczepu C57BL (posiadających genotyp *M. m. musculus*) rodzą się osobniki XY, które są samicami lub hermafrodytami. Analizy różnych krzyżówek wykazały, że w jednym z autosomów znajduje się locus *Tda-1* (Testis determining autosomal -1), którego allele występujące w szczepie C57BL nie współpracują prawidłowo z chromosomem Y pochodzącym od *M. m. domesticus*. Przypuszcza się, że ponieważ szczep C57BL charakteryzuje się szybkim rozwojem zarodkowym, gen determinujący rozwój gonady męskiej położony w chromosomie Y u *M. m. domesticus* nie działa „odpowiednio szybko” w czasie różnicowania się gonady, stąd

rozwój ten pomimo obecności chromosomu Y kierowany jest na drogę różnicowania żeńskiego.

Ostatnio zidentyfikowano także inne geny, które wydają się niezbędne do rozwoju gonad. Gen *WT1* (Wilms tumor) zlokalizowano w 11 chromosomie u człowieka. U ludzkich płodów ekspresję tego genu stwierdzono w pranerczu i listwach płciowych, zaś w dojrzałych gonadach męskich w komórkach Sertoliego, a w jajnikach w komórkach folikularnych i nabłonkowych. Mutacje celowane, polegające na nokautowaniu prawidłowego genu *WT1*, zaburzają zarówno rozwój gonad jak i rozwój układu moczowego.

Innym autosomowym genem odgrywającym istotną rolę w procesie rozwoju gonad jest gen *SF1* (steroidogenic factor 1). Pełni on rolę regulacyjną w produkcji hormonów steroidowych. U myszy ekspresja tego genu pojawia się w nie-różnicowanych jeszcze gonadach w 9-9,5 dniu życia płodowego. U osobników dorosłych występuje w komórkach Sertoliego zaś w różnicujących się jajnikach stopniowo zanika.

W ludzkim chromosomie X duplikacje rejonu Xp21.2 - p22.2 wywołują odwrócenie płci u osobników XY. Rejon ten nazwano *DSS* (dosage sensitive sex reversed). U myszy w rejonie tym zlokalizowano gen *Dax-1*. *Dax-1* wykazuje ekspresję dokładnie w tym samym czasie co *Sry*. Kiedy rozwijają się jądra, ekspresja *Dax1* jest gwałtownie hamowana, natomiast utrzymuje się w czasie rozwoju jajnika. Otrzymane obecnie wyniki badań wskazują na to, że *Dax1* i *Sry* pracują jako geny antagonistyczne.

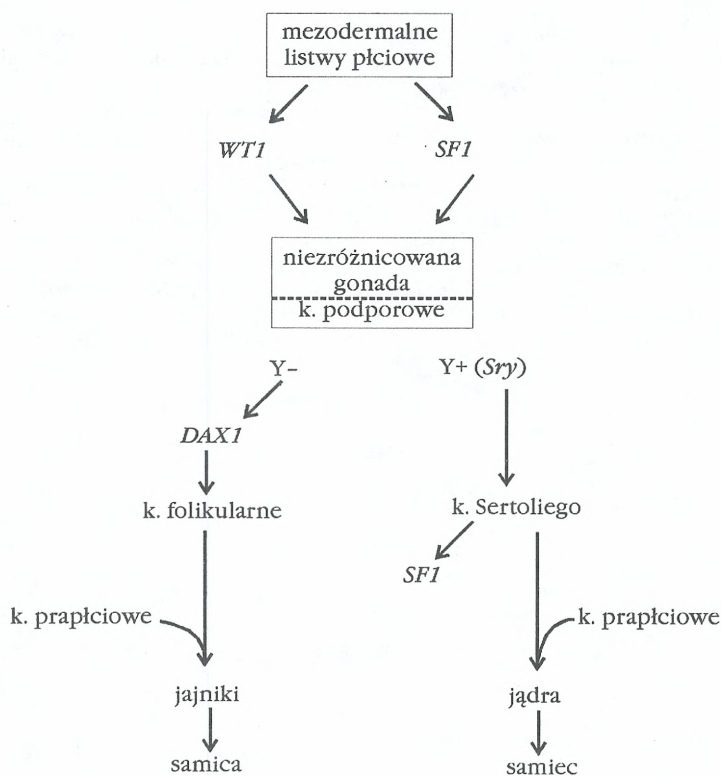
Schemat 3 przedstawia przypuszczalną kaskadę genów współdziałających w determinacji płci u ssaków (NAGAI 1996, SCHAFER i GOODFELLOW 1996, SWAIN i współaut. 1998).

W ciągu ostatnich kilku lat dzięki badaniom zaburzeń w determinacji płci u myszy, człowieka, badaniom osobników transgenicznych i osobników z mutacjami sterowanymi, poznajemy coraz to nowe geny biorące udział w determinacji płci, uzupełniając systematycznie kaskadę genów kontrolujących procesy różnicowania płciowego i ich wzajemne powiązania.

UWAGI KOŃCOWE

U *Drosophila melanogaster*, podobnie jak u myszy i u człowieka, osobnik żeński posiada dwa jednakowe chromosomy płci, zaś męski chromosom X i Y. Jednak zarówno w działaniu

mechanizmu kompensacyjnego, jak i samego procesu determinacji płci, występują zasadnicze różnice. Jednakowy u obu płci poziom aktywności genów zlokalizowanych w chromo-



Schemat 3. Kaskada genów regulacyjnych biorących udział w determinacji płci u ssaków (wg SCHAFFERA i GOODFELLOWA 1996 – zmodyf.)

somie X, osiągnięty jest u *Drosophila* przez podwyższenie ekspresji tych genów w chromosomie X u osobników XY, u *Caenorhabditis* przez obniżenie ekspresji genów w chromosomach X u osobników XX, a u ssaków przez inaktywację jednego z chromosomów X u osobników XX. Sygnałem wywoławczym u *Drosophila* i u *Caenorhabditis* jest stosunek liczby chromosomów X do autosomów, u ssaków zaś obecność chromosomu Y. Ponadto większość procesów związanych z determinacją płci (np. rozpoznawanie stosunku X/A) odbywa się u *Drosophila* autonomicznie w każdej komórce, a rozwój w kierunku męskim lub żeńskim jest zdeterminowa-

ny od samego początku życia osobnika. U ssaków gonada jest początkowo niezróżnicowana, a o jej rozwoju w kierunku męskim decyduje obecność chromosomu Y w komórkach somatycznych gonady. Jeżeli komórki te zawierają chromosom Y, gonada przekształca się w jądro, a produkowane przez nie hormony płciowe męskie odpowiadają za zapoczątkowanie dalszych procesów związanych z wykształceniem cech męskich osobników. Przy braku chromosomu Y gonada różnicuje się w jajnik, co prowadzi do wykształcenia płci żeńskiej. Determinacja płci somatycznej jest koordynowana na poziomie całego organizmu przez układ hormonalny.

GENETIC CONTROL OF SEX DETERMINATION IN ANIMALS

Summary

The processes of sex determination, by which genetic events decide about the choice of male — or female — specific gonad differentiation, may differ depending on the organism concerned. Sex determination in the model organisms: *Drosophila*, *Caenorhabditis*, mice and in human, is reviewed. In *Drosophila* and *Caenorhabditis* somatic sex determination is based on the ratio of X chromosome to autosomes. The X:A ratio governs also two other processes: germ line determination, and dosage compensation which ensures that the level of transcripts from X-linked genes is equal in XX and XY or XO cells. The pathway converting the X:A ratio into phenotypic sex is presented. In mammals

(mice, humans) the Y chromosome induces testis formation and male sexual development. In the absence of the Y chromosome, bipotential gonads differentiate into ovaries. Molecular studies have identified the Y-linked testis determining gene *SRY/Sry* as well as some autosomal (*Tda-1*, *WT1*, *SF1*) and X-located genes (*DAX-1*) necessary for gonadal development. The analysis of phenotypes resulting from mutation of sex-determining genes, together with their patterns of expression, provide the basis for establishing a hierarchy of genes and their interactions in the sex determining pathway.

LITERATURA

GRIFFITHS A. J. F., MILLER J. H., SUZUKI D. T., LEWONTIN R. C., GELBART W. M. 1996. *An introduction to genetic analysis*. Freeman W. H. & Company, New York.

HODGKIN J. 1990. *Sex determination compared in Drosophila and Caenorhabditis*. Nature 344, 721–728.

- KOOPMAN P., GUBBAY J., VIVIAN N., GOODFELLOW P., LOVELL-BADGE R. 1991. *Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry*. *Nature* 351, 117-121.
- MC ELREAVEY K., VILAIN E., COTINOT C., PAYEN E., FELLOUS M. 1993. *Control of sex determination in animals*. *Eur. J. Biochem.* 218, 769-783.
- MCLAREN A. 1991. *Development of the mammalian gonad: The fate of the supporting cell lineage*. *BioEssays* 13, 151-156.
- NAGAI K. 1996. *Molecular basis governing primary sex in mammals*. *Jpn. J. Hum. Genet.* 41, 363-379.
- REED K. C., GRAVES J. A. M. (red.) 1993. *Sex chromosomes and sex-determining genes*. Harwood Academic Publishers.
- RUGGIU M., SPEED R., TAGGART M., MCKAY S. J., KILANOWSKI F., SAUNDERS P., DORIN J., COOKE H. J. 1997. *The mouse Dazl gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis*. *Nature* 389, 73-78.
- SCHAFFER A. J., GOODFELLOW P. N. 1996. *Sex determination in humans*. *BioEssays* 18, 955-963.
- SHORT R. V., BALABAN (ed) 1994. *The differences between the sexes*. Cambridge University Press.
- SWAIN A., NARVAEZ V., BURGOYNE P., CAMERINO G., LOVELL-BADGE R. 1998. *Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination*. *Nature* 391, 761-767.
- WOOD W. B., STREIT A., LI W. 1997. *Dosage compensation: X-repress yourself*. *Current Biol.* 7, 227-230.