

Кожухарь В. Г.

КОНСЕРВАТИВНАЯ РОЛЬ ГЕНА *SOX9* В ДЕТЕРМИНАЦИИ МУЖСКОГО ПОЛА У ПОЗВОНОЧНЫХ

Кафедра гистологии и эмбриологии им. профессора А. Г. Кнорре (заведующий – доц. В. Г. Кожухарь) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: v.kojukhar@yandex.ru

Последние десятилетия были временем революционных открытий в области изучения генетических механизмов детерминации и дифференцировки пола у различных классов позвоночных животных [1, 2]. Фактор, активирующий программу дифференцировки мужского пола у млекопитающих, идентифицирован в 1990 году. Это ген *SRY*, локализованный на коротком плече Y-хромосомы. Данный ген играет роль пускового механизма начала экспрессии аутосомного гена *SOX9* (у человека в составе 17-й хромосомы), транскрипт которого запускает процесс дифференцировки клеток Сертоли. Гены *SRY* и *SOX9* являются гомеобоксными и содержат высококонсервативный домен HMG. Экспрессия гена *SRY* продолжается очень недолго, и транскрипт этого гена не играет большой роли в дифференцировке гонады по мужскому типу. Главным фактором дифференцировки гонад и установления полового диморфизма не только у млекопитающих, но и у представителей других классов животных является ген *SOX9*. Он также участвует в названных процессах у птиц, имеющих отличную от млекопитающих кодировку пола (хромосомы ZZ – мужской пол, хромосомы ZW – женский пол) [3, 4], и у рептилий, имеющих температурозависимую регуляцию детерминации пола [5, 6]. Эволюционно консервативная регуляторная последовательность ECR выявлена в генах *SOX9* млекопитающих, птиц, рептилий и амфибий [7].

Функция *SOX9* обладает очень высокой степенью консервативности не только среди позвоночных, но, возможно, и беспозвоночных [8]. В связи с этим *SOX9* представляется универсальным (с некоторыми оговорками) ключевым фактором дифференцировки мужского пола у многих классов животных. В то же время ген *SRY* обнаружен даже не у всех млекопитающих, его функция сводится лишь к роли «спускового крючка», включающего экспрессию *SOX9*, который в дальнейшем выполняет основную работу по дифференцировке клеток Сертоли и запуску программы развития мужского пола. Происходит активация сигнального пути, определяющего развитие гонады, следовательно, и всей половой системы по мужскому типу. Этот сигнальный путь (представлен генами *SOX9*, *DMRT1*, *FGF9*) вступает в конкурентную борьбу с факторами, вызывающими развитие гонады по женскому типу (*FOXL2*, *RSP01*, *WNT4*, бета-катенин). Более того, *SOX9* рассматривается некоторыми авторами как единственный ген-мишень для транскрипта *SRY*, необходимый для активации упомянутой программы [9].

В эволюции Y-хромосомы преобладала не рекомбинация, а рестрикция последовательностей, вследствие чего шла потеря генов. Y-хромосома человека сократилась примерно до 60 Mb и включает в себя 50 генов. Для сравнения X-хромосома составляет около 165 Mb и имеет более 1000 генов [10]. Общая тенденция, свой-

ственная судьбе Y-хромосомы, характерна и для гена *SRY*: накопление мутаций, большой разброс в последовательностях даже у близкородственных видов (консервативен только домен HMG), различия во временном паттерне экспрессии у разных видов и сравнительно низкий ее уровень (у мыши). Все это говорит о ненадежности *SRY* в качестве пускового механизма процесса дифференцировки пола в эволюционном аспекте. Даже среди млекопитающих описаны виды, не имеющие гена *SRY*. Так, некоторые виды грызунов из рода *Ellobius* и *Tokudaia* в ходе эволюции потеряли не только *SRY*, но и Y-хромосому [11, 12, 13]. Набор половых хромосом у этих видов X0 и XX. Так что у них имеет место совсем иная, отличная от остальных млекопитающих система активации процессов детерминации и дифференцировки пола. Более того, у полевки *Ellobius lutescens* (горная слепушонка) при отсутствии Y-хромосомы и гена *SRY*, ген *SOX9* хотя и присутствует в геноме, но не является фактором, детерминирующим мужской пол [14]. Таким образом, и *SOX9* также не может выступать в роли абсолютно универсального (даже у млекопитающих) ключевого фактора детерминации мужского пола гонад. Тем удивительнее, что у других видов из родов *Ellobius* и *Tokudaia* присутствует хромосома Y, имеет место экспрессия *SRY* и последующая активация *SOX9*.

Несмотря на различия в инициации процесса дифференцировки пола, строение зрелой мужской гонады проявляет высокую степень консервативности у всех позвоночных. Это позволяет предположить, что и пути ее достижения консервативны. Действительно, если сравнить механизмы развития гонад у наиболее хорошо изученных млекопитающих, птиц и рептилий, то при различии запускающих механизмов (транскрипт гена *SRY*, или *DMRT1*, или температурное воздействие внешней среды) обнаруживается схожесть главных генов, участвующих в этом процессе и паттернов их экспрессии [6, 15, 16, 17, 18]. В подавляющем большинстве случаев на вершине каскада оказывается ген *SOX9*, активирующий программу дифференцировки клеток Сертоли, которые определяют дальнейшие пути развития гонады.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожухарь В. Г. *SRY* и *SOX9* – главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих // Цитология. 2012. Т. 54, № 5. С. 390–404.
2. Трухина А. В., Лукина Н. А., Некрасова А. А., Смирнов А. Ф. Эпигенетическая регуляция и инверсия пола у позвоночных // Генетика. 2015. Т. 51, № 3. С. 290–297.
3. Kent J., Wheatley S. C., Andrews J. E., Sinclair A. H., Koopman P. A male-specific role for *SOX9* in vertebrate sex determination // Development. 1996. Vol. 122. P. 2813–2822.
4. Morais da Silva S., Hacker A., Harley V., Goodfellow P., Swain A., Lovell-Badge R. *Sox9* expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds // Nat. Genet. 1996. Vol. 14. P. 62–68.
5. Valleley E. M. A., Cartwright E. J., Croft N. J., Markham A. F., Coletta P. L. Characterization and expression of *Sox9* in the Leopard gecko, *Eublepharis macularius* // J. Exp. Zool. 2001. Vol. 291. P. 85–91.

6. *Agrawal R., Wessely O., Anand A., Singh L., Aggarwal R. K.* Male-specific expression of Sox9 during gonad development of crocodile and mouse is mediated by alternative splicing of its proline-glutamine-alanine rich domain // *FEBS J.* 2009. Vol. 276. P. 4184–4196.
7. *Bagheri-Fam S., Sinclair A. H., Koopman P., Harley V. R.* Conserved regulatory modules in the Sox9 testis-specific enhancer predict roles for SOX, TCF/LEF, Forkhead, DMRT, and GATA proteins in vertebrate sex determination // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010. Vol. 42. P. 472–477.
8. *DeFalco T. J., Verney G., Jenkins A. B., McCaffery J. M., Russell S., Van Doren M.* Sex-specific apoptosis regulates sexual dimorphism in the *Drosophila* embryonic gonad // *Dev. Cell.* 2003. Vol. 5. P. 205–216.
9. *Kashimada K., Koopman P.* Sry: the master switch in mammalian sex determination // *Development.* 2010. Vol. 137. P. 3921–3930.
10. *Wallis M. C., Waters P. D., Graves J. A.* Sex determination in mammals-before and after the evolution of SRY // *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. Vol. 65. P. 3182–3195.
11. *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. Vol. 12. P. 17–21.
12. *Just W., Baumstark A., Hameister H., Schreiner B., Reisert I., Hakhverdyan M., Vogel W.* 2002. The sex determination in *Ellobius Lutescens* remains bizarre // *Cytogenet. Genome Res.* 2002. Vol. 96. P. 146–153.
13. *Just W., Baumstark A., Suss A., Graphodatsky A., Rens W., Schafer N., Bakloushinskaya I., Hameister H., Vogel W.* *Ellobius lutescens*: sex determination and sex chromosome // *Sex. Dev.* 2007. Vol. 1. P. 211–221.
14. *Baumstark A., Akhverdyan M., Schulze A., Reisert I., Vogel W., Just W.* Exclusion of SOX9 as the testis determining factor in *Ellobius lutescens*: evidence for another testis determining gene besides SRY and SOX9 // *Mol. Genet. Metab.* 2001. Vol. 72. P. 61–66.
15. *Morrish B. C., Sinclair A. H.* Vertebrate sex determination: many means to an end // *Reproduction.* 2002. Vol. 124. P. 447–457.
16. *Smith C. A., Sinclair A. H.* Sex determination: insights from the chicken // *Bioessays.* 2004. Vol. 26. P. 120–132.
17. *Yao H. H., Capel B.* Temperature, genes, and sex: a comparative view of sex determination in *Trachemys scripta* and *Mus musculus* // *J. Biochem.* 2005. Vol. 138. P. 5–12.
18. *Shoemaker C., Ramsey M., Queen J., Crews D.* Expression of Sox9, Mis, and Dmrt1 in the gonad of a species with temperature-dependent sex determination // *Dev. Dyn.* 2007. Vol. 236. P. 1055–1063.