

DOI: 10.1360/yc-007-0145

## 早期胚胎的发育选择：性别决定

程汉华, 周荣家

武汉大学生命科学学院 遗传学系与发育生物学中心, 武汉 430072

**摘要:** 性别决定是一个复杂的发育调控过程, 早期胚胎发育过程中, 雌雄二者必居其一的发育选择是胚胎性腺形成必须的发育决定。文章综述了动物性别决定的遗传系统、性腺发生、性别决定关键基因及其作用机制, 从分子进化的角度分析了性染色体与性别决定形成机制, 提示性别决定基因在进化中总是趋向异配性染色体。

**关键词:** 性别决定; 性染色体; 胚胎发生

## Alternative development of early embryogenesis: sex determination

CHENG Han-Hua, ZHOU Rong-Jia

Department of Genetics and Center for Developmental Biology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

**Abstract:** Sex determination is a complex regulatory process of early embryogenesis. Embryo must make a developmental decision to develop as a male or female during gonadogenesis. This paper reviews genetic systems of sex determination, gonadogenesis, key genes involved in sex determination of vertebrates. Molecular evolution processes of sex chromosomes and sex determination provide a clue to tendency of sex-determining genes to appear on heterotypic sex chromosome.

**Keywords:** sex determination; sex chromosomes; embryogenesis

人类和动物性别决定与分化发育机制的研究, 一直是近 100 年来生命科学中的一个重要研究领域。该领域的研究对生命活动规律等理论问题的认识具有借鉴和指导意义, 有助于认识从低等脊椎动物到人类性别决定机制的进化规律; 最重要的是它不仅有利于对经济动物性别的人为控制研究, 而且对人类性别分化发育异常等多种疾病的病因分析, 寻找可行性治疗方案和防治提供理论基础。

人类不育与性分化障碍正在成为全球危害人类健康和生活的重大医学问题。全球包括中国在内该类疾病的发病率高达 10% ~ 15%, 一些国家如丹麦, 发病率

甚至高达 20%。已经成为危害人类健康的重大疾病, 引起了国内外学术界、政府机构和社会的高度重视。性决定、分化发育与活动是从胚胎早期就开始, 直至性成熟, 乃至繁衍后代, 伴随整个个体的生命过程。随着国际医学水平的提高, 对该系统疾病也有了充分的了解, 然而, 对不育与性分化障碍发病机制至今仍然没有得到完全认识。对该类疾病的防治仍然缺乏有效的技术手段。

动物性别控制在生产实践上有着光明的应用前景, 因此, 近十几年来, 与性别控制技术相关的水产生物技术研究也一直是水产动物遗传育种的热门领域。

收稿日期: 2006-07-10; 修回日期: 2006-09-08

基金项目: 国家自然科学基金、国家重点基础研究项目以及教育部新世纪优秀人才支持计划资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China, the National Key Basic Research project, the Program for New Century Excellent Talents in University and the Key Project of Chinese Ministry of Education]

作者简介: 程汉华(1963—), 女, 湖北人, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子细胞生物学。E-mail: [hhcheng@whu.edu.cn](mailto:hhcheng@whu.edu.cn)

周荣家(1961—), 男, 四川人, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 发育遗传学。E-mail: [rjzhou@whu.edu.cn](mailto:rjzhou@whu.edu.cn)

## 1 性别决定的遗传系统

性别决定体系根据发育机制大体上可以划分为以下 5 种类型。第 1 种性别决定类型为 XY 型, 大多数哺乳类, 如人类和小鼠为此类型, 雄性为异配即 XY 性染色体组成, 雌性为同配 XX 型。在哺乳动物性别决定中, Y 染色体起中心的决定作用。位于其上的 *SRY* 基因(Sex-determining region Y)是其关键基因; 然而, X 染色体和常染色体也起着重要作用。第 2 种性别决定类型为 ZW 型, 鸟类为这种 ZW 型性别决定体系, 雌性为 ZW 异配型性染色体, 而雄性为 ZZ 同配型性染色体组成。同时也可能存在性染色体比例和剂量效应。第 3 种性别决定类型为性染色体与常染色体数量比值, 例如, 果蝇虽然也存在 X 和 Y 染色体, 但是其 Y 染色体与性别决定没多大关系, 只是在 Y 染色体上存在精子发生基因。果蝇的性别是由 X 染色体(X)与常染色体(A)的数量比值(X:A)来决定。第 4 种性别决定类型为环境性别决定型, 例如在两栖类和爬行类等物种中, 胚胎发生时期的温度变化决定胚胎向雌性或雄性方向发育。第五种性别决定类型为性别逆转, 在某些鱼类, 性别逆转是正常的性别表现形式, 某些物种是先雌性发育, 经过一个间性的逆转过程后发育为雄性, 黄鳝为这一类型的代表物种。也存在一些物种是先发育为雄性, 然后再

逆转为雌性。性逆转特性的物种一般没有异型性染色体。尽管性逆转的机制至今仍然不清楚, 但一般认为是由遗传因素所控制的(表 1)<sup>[1]</sup>。

## 2 性腺的发生

在人类胚胎发育 3.25 ~ 4 周时, 小鼠胚胎发育至 9.0 ~ 9.5 dpc 时, 原始生殖系统开始发育。泌尿生殖系统从前到后由 3 个部分组成: 前肾(pronephros)、中肾(mesonephros)和后肾(metanephros)组成。小鼠生殖嵴在 10.5 dpc 时, 开始在中肾的表面增厚。生殖嵴由来自于中肾的体细胞和外围迁移来的原始生殖细胞组成, 性腺和生殖器官就发生于此结构。沃尔夫氏管(Wolffian duct)由边侧中胚叶发育而来。在 11.5 ~ 12.5 dpc 时, 中肾上皮细胞内陷形成苗勒氏管(Mullerian duct), 平行于沃尔夫氏管存在于泌尿系统中<sup>[2]</sup>。

在雄性胚胎, *Sry* 在 11.5 dpc 时表达达到最高, 其表达部位是在未分化性腺中的支持细胞前体。在 12.5 dpc 时, *Sry* 将诱导支持细胞前体分化出 Sertoli(或前 Sertoli)细胞, 这是在雄性生殖嵴中出现的具分化的细胞类型。雄鼠的 Sertoli 细胞分泌苗勒氏抑制物(MIS), 使苗勒氏管退化。莱迪氏细胞(Leydig cells)分泌睾丸激素(Testosterone), 使沃尔

表 1 动物性别决定系统

Table 1 Sex determination systems

物种 Species	系统 Systems	性别 Sexes	
Most eutherian mammals	GSD: Dominant Y	XY male	XX female
Mole voles ( <i>Ellobius</i> ):			
<i>E. fuscocapillus</i>	GSD: Dominant Y	XY male	XX female
<i>E. lutescens</i>	Unknown	XO male	XO female
<i>E. tancrei</i>	Unknown	XX male	XX female
Wood lemming ( <i>Myopus schisticolor</i> )	GSD: Dominant Y; Dominant X*	XY male	XX, X*X, or X*Y female
Marsupial mammals	GSD: Dominant Y (testis) X dosage (2X: pouch; 1X: scrotum)	XY male	XX female
Birds	GSD: Ratio?	ZZ male	ZW female
Turtles ( <i>Trachemys scripta</i> )	ESD: temperature	Cool: male	Warm: female
Alligators	ESD: temperature	Warm: male	Cool: female
Fish			
Trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	GSD: Dominant Y	XY male	XX female
Jewel lyretail anthias ( <i>Pseudanthias Sqamipinnis</i> )	ESD: social; protogyny	Sequential hermaphrodite: female, then male	
Dusky anemonefish ( <i>Amphiprion malanopus</i> )	ESD: social; protandry	Sequential hermaphrodite: male, then female	
Rice field eel (Swap eel) ( <i>Monopterus albus</i> )	Sex reversal	Sequential hermaphrodite: female, then male	
<i>Drosophila</i>	X:A balance	X:A=0.5 male	X:A=1 female
<i>C. elegans</i>	X:A balance	X:A=0.5 male,	X:A=1 hermaphrodites

GSD: 遗传性别决定; ESD: 环境性别决定。

GSD: Genetic sex determination; ESD: Environmental sex determination.

夫氏管分化为附睾、输精管和精囊等雄性组织结构。在雌性胚胎中由于缺乏 *Sry* 基因,支持细胞前体将分化为粒细胞(Granulosa cell)。雌鼠的苗勒氏管分化为输卵管、子宫和阴道上部等雌性组织。

### 3 参与性别决定的关键基因

对性别决定发育机制的认识正是从探讨其关键调控基因入手的。作为发育调控基因,也有其共同之处。首先,发育与进化是密切结合的,发育又是古老的,这类发育基因在进化上都是十分保守的。由此可以认为发育是生命最基本的,对发育机制的探讨,需从进化途径上去认识;第二,发育基因多为调控基因,HMG盒、同源框和DM结构域都具有DNA结合能力。同源框是螺旋—转折—螺旋结构,HMG盒具有两个 $\alpha$ 螺旋接一个 $\beta$ 折叠。两者都通过其DNA结合能力,参与基因转录调控;第三,发育是高度程序化的,在发育的不同时空,存在着不同组合的特定基因的表达,正是这种发育基因的程序化的启动与关闭,控制着特定器官形成与个体发育<sup>[3]</sup>。

#### 3.1 *SRY* 基因

男性有Y染色体,女性只有两个X染色体,没有Y染色体,而Y染色体在性别决定中起中心作用。人们一直致力于寻找人类Y染色体上的性别决定基因,直到1990年,才由Sinclair等<sup>[4]</sup>克隆到Y染色体上一个名为*SRY* (sex-determining region Y)的基因。*SRY*基因是位于Y染色体的性别决定关键基因。它决定睾丸的发育启动,进而决定胚胎向男性方向分化发育。这一基因在人类和哺乳动物基因组中都是十分保守的。经过对*SRY*基因表达,突变和转基因小鼠等许多实验证实,它就是人和哺乳动物的*TDF*(睾丸决定因子testis determining factor)基因。然而,十多年来的研究表明,性别决定不仅仅依靠于*SRY*基因,它是涉及进化时空中多个基因复杂的调控过程。目前对参与性别决定过程的基因还没有认识清楚,究竟哪些以及有多少基因参与性别决定过程尚在探索之中。

研究表明,*SRY*基因仅存在哺乳类,在性别决定中具有中心的决定作用,然而,需要其他基因的参与,共同决定正常性别的完整发育。这些基因包括,*SOX9*, *DMRT1*, *DAX1*, *SFI*, *MIS* 和 *WT1* 等,它们形成了一个信号调节通路,虽然现在还没有完整绘出最终调控的网络图,但是,我们已经知道这种发育过程中基因活动的主线条。同时,由于哺乳类以外

的其他脊椎动物缺乏 *SRY* 基因,这些物种的性别决定则是由其他基因完成的,如 *SOX9* 基因等。

#### 3.2 *SOX9* 基因

在对*SRY*基因的进一步研究过程中发现,当用*SRY*基因为探针,在不同进化地位的物种中,从果蝇、两栖类、鱼类、鸟类和哺乳动物到人类,都发现了高度同源的基因存在。这类基因都含有一段具有DNA结合能力的HMG盒。由此推断,这类基因是一类转录因子。现称这类基因为*SOX*基因(*SRY*-box)。这是以*SRY*基因为基本成员的一类新的控制发育的基因家族。目前已经发现了至少32个*SOX*基因成员<sup>[3,5]</sup>。大致可分为两类,第一类不含内含子,多数*SOX*基因属于这类,另一类是含有内含子的*SOX*基因。*SOX*基因参与了广泛的发育调控过程,包括性别决定与分化,如*SRY*、*SOX9*、*SOX17*、*SOX5*、*SOX6*、*SOX3*、*SOX8*等。其他作用包括参与早期胚胎发生(*SOX1*、*SOX2*、*SOX3*、*SOX7*、*SOX8*、*SOX10*、*SOX12*、*SOX13*、*SOX14*、*SOX15*、*SOX17*和*SOX21*等)、神经系统的发育(*SOX1*、*SOX2*、*SOX3*、*SOX10*、*SOX11*、*SOX19*、*SOX21*和*SOX22*等)、眼的发育、骨形成和生血细胞的发生等。

*SOX9*是人类骨生成综合征(CD, campomelic dysplasia)的关键基因。大约70%的CD患者表现为男性到女性的性反转现象,表明该基因参与了性别决定<sup>[6]</sup>。在缺乏*SRY*时,*SOX9*可以诱导Sertoli细胞的分化。转基因小鼠实验最直接地证明*SOX9*基因参与了性别决定,在*Sox9*转基因XX小鼠中,表现出睾丸发生。*SOX9*基因不仅在人类和小鼠中证实为性别决定的关键基因,几乎在所有脊椎动物中(鸟类、两栖类、爬行类和鱼类)不仅发现存在*SOX9*基因<sup>[7]</sup>,而且与人类和小鼠的情况类似,该基因的表达都表现为雄性上调和雌性下调的模式,显示*SOX9*基因是脊椎动物的性别决定关键基因。

#### 3.3 *DAX1* 基因

*DAX1*是一个X连锁的细胞核激素受体超家族中的孤儿成员,它不具典型的锌指结构DNA结合区,但仍具有一个3.5个拷贝的67个氨基酸基序重复的典型配体结合域。*Dax1*基因的缺失或突变都会引起先天性肾上腺发育不全(AHC)和促性腺激素分泌不足,性腺机能减退。小鼠*Dax1*和*Sry*在生殖嵴中表达,*Dax1*在两种性别中都有表达,而且*Dax1*随着分化过程在睾丸中的表达是下调的,而在卵巢中的表达

是恒定的。Amanda认为*Dax1*的产物与*Sry*的产物是相互拮抗的,*Dax1*的上调表达导致个体的雌性发育,而*Sry*的活性增加则引导个体向雄性发育。所以也把*Dax1*被称为“抗睾丸”基因<sup>[8]</sup>。

### 3.4 DMRT 基因

*Dmrt*基因家族是新近发现的以*Dmrt1*基因为代表的一个基因家族。*Dmrt1*基因是目前为止已知的参与性别决定与分化发育的唯一在动物门间保守的基因。该基因具有果蝇的*Dsx*基因和线虫的*Mab-3*基因的相似的DM结构域。目前已在哺乳类、鸟类、爬行类、两栖类到鱼类的各个进化地位的物种中都发现和克隆了此类基因。研究还表明*Dmrt*基因家族的很多成员可能与性别发育有关。到目前为止在人类中发现了至少8个*Dmrt*基因家族的成员。人类9号染色体短臂的缺失与性反转密切相关。人类DMRT1基因位于9p24这个与性反转紧密相关的染色体区域,在相同的染色体区域还存在DMRT2、DMRT3等成员,另外在人的1号染色体、19号染色体以及X染色体上也发现了这个家族的其他成员。在河鲀中也发现了和人类9号染色体该区段的保守同源群,而且河鲀和青鳉中的DMRT的基因簇结构是完全一样。人和小鼠的*Dmrt1*基因,在其DM结构域的同源性达98%,人与鸡的*Dmrt1*在这一区段的同源性为86%。DMRT1在人早期雄性性腺形成中特异表达,表明在人类性别发育过程中发挥作用。Knock-out小鼠的研究表明,小鼠*Dmrt1*与性别分化后期的雄性睾丸细胞的发育和功能有关<sup>[9]</sup>。鸟类的染色体性别决定体系为(ZZ/ZW),鸡的*Dmrt1*基因位于Z染色体上<sup>[10]</sup>。ZZ个体的生殖嵴中*Dmrt1*有强的表达,而ZW个体表达较弱,这表明ZZ个体中的强表达与鸡雄性性别的发育有关。*Dmrt1*基因在鸟类中可能还具有剂量敏感效应。爬行类没有*Sry*的同源基因,只有*Sox9*具有温度敏感性表达的模式,因而*Sox9*被认为是参与爬行类性别决定的关键基因。对龟类*Dmrt1*表达研究,显示*Dmrt1*在早期的生殖嵴中有表达,雄性个体的表达强于雌性,表明*Dmrt1*的表达模式在龟类也具有温度敏感性,而且其性别特异性的表达早于*Sox9*的性别特异性表达,因此认为*Dmrt1*可能作用于*Sox9*的上游。本室克隆了斑马鱼和黄鳍*Dmrt1*基因,发现它们的多重选择性剪接,其表达与雄性分化发育密切相关<sup>[11,12]</sup>。这些结果显示,无论常染色体上的*Dmrt1*基因,还是

Y染色体上的DMY基因都存在相似的选择性剪接现象。*Dmrt*基因是一个新的基因家族。DM是一个具有DNA结合能力的结构域,通过调节目的基因转录参与发育调节过程。这些基因在发育调控过程中的作用有待进一步研究。

除了上述的这些性别决定基因外,还有其他一些参与性别决定与分化发育的基因,如*IR*、*IRR*、*IGF1R*、*GATA4*、*FOG2*、*WNT1*、*WNT4*、*SF1*、*FGF9*、*WT1*和*HSP70*等。这些基因之间的作用关系是最近本领域研究的主要课题之一。对性别决定调控网络和分子机制的认识至今仍然没有完全了解清楚,但根据已有的研究结果,我们已经有了大致轮廓。*SRY*基因仍然是哺乳类性别决定的主控基因,*SRY*基因的存在启动胚胎向雄性方向发育,缺乏该基因则向雌性方向分化。然而近年来的研究发现性别决定的调控网络并非如此简单,它是涉及多基因复杂的调控过程。最近的研究发现*FGF9*与*WNT4*之间具有拮抗作用<sup>[13]</sup>,使我们对性别决定机制的认识有了进一步的认识。*FGF9*与*WNT4*在性别决定前两种性腺均有表达,*FGF9*的缺乏会导致XY性反转,*WNT4*的缺乏会引起XX性腺部分地睾丸发育。在雄性胚胎中,*SRY*的表达引起*SOX9*的上调,*SOX9*的高表达又导致*FGF9*的上调,*FGF9*维持着*SOX9*的表达,该过程抑制*WNT4*的表达,在雄性胚胎中形成了一个正调控。在缺乏*SRY*时,*WNT4*的功能丢失也会引起XX胚胎上调*FGF9*和*SOX9*。在正常XX胚胎中,由于缺乏*SRY*的作用,*FGF9*和*SOX9*正调控不能建立,*WNT4*阻止*FGF9*的作用,*DAX1*与*SRY*的拮抗也可能通过*WNT4*起作用,从而导致胚胎向雌性方向发育。而这些认识并不是完全的,还有其他一些基因在性别决定中发挥作用。综合文献研究结果,可以总结出目前对性别决定调控网络的研究概况(图1)。

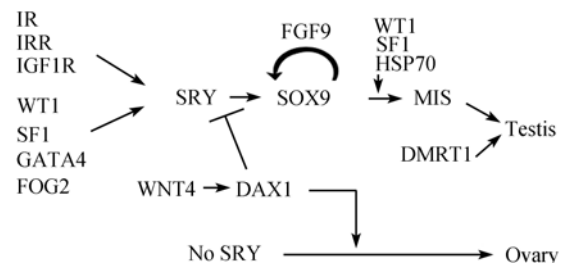


图1 性别决定的调控网络

Fig. 1 A cascade of sex determination



#### 4 性别发育基因在进化过程中总是趋向异配染色体

性别的二向性分布特征是真核生物几乎出现时就获得的形状, 距今约 2,000 百万年。在脊椎动物演化过程中, 随着性染色体的形成, 参与性别分化发育的基因总是向异配的性染色体上集中。哺乳动物的 Y 染色体在 300 百万年的进化中丢失了大部分基因, 其上的性别决定主控基因 *SRY* 可能是由 X 染色体上的 *SOX3* 演化而来, 其他多数基因是精子发生相关的基因。脊椎动物青鳉是另外一个很好的例子, 青鳉缺乏 *SRY* 基因, 但是, 随着 Y 染色体的形成, 9 号染色体上的 *Dmrt1* 基因复制到 Y 染色体上, 形成了 *Dmy* 基因, 该基因被认为是该类物种的性别决定主控基因<sup>[14]</sup>。由于 *Dmy* 仅出现在相邻的两个种中, 而同属的其他种不存在 *Dmy*, 推测该基因是新近形成的, 距今约 10 百万年<sup>[15]</sup>。最近的研究发现卵生的哺乳动物鸭嘴兽具有 5 对性染色体, 更有趣的是, 这 10 条性染色体在减数分裂过程中要形成连状结构<sup>[16]</sup>。该物种缺乏 *SRY* 基因, 但在其中一条 X 染色体上具有 *Dmrt1* 基因。由于雌性具有两个拷贝的 *Dmrt1* 基因, 而雄性仅一个拷贝, 推测该基因具有剂量效应, 这与鸟类 ZZ/ZW 系统类似。 *Dmrt1* 在进化上具有性染色体相同定位和在性别分化中的类似作用, 提示 *Dmrt1* 基因系统有可能是脊椎动物性别决定的原始模式。而且可以看出, 在脊椎动物的进化过程中, 这些性别决定基因, 无论是 *SRY*, *Dmy* 还是 *Dmrt1*, 总是趋向异配染色体, 提示性别决定基因存在着共有的内在特性。

#### 参考文献(References):

- [1] Zarkower D. Establishing sexual dimorphism: conservation amidst diversity? *Nat Genet*, 2001, 2: 175–185.
- [2] Parker KL, Schedl A, Schimmer PB. Gene interactions in gonadal development. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61: 417–433.[\[DOI\]](#)
- [3] ZHOU Rong-Jia. Gene families involved in regulating development. *Hereditas* (Beijing), 2001, 23(1): 86–88. 周荣家. 参与发育的基因家族. *遗传*, 2001, 23(1): 86–88.
- [4] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell BR, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 1990, 346: 240–244.[\[DOI\]](#)
- [5] Wang R, Cheng H, Xia L, Guo Y, Huang X, Zhou R. Molecular cloning and expression of Sox17 in gonads during sex reversal in the rice field eel, a teleost fish with a characteristic of natural sex transformation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303: 452–457.[\[DOI\]](#)
- [6] Zhou R, Bonneaud N, Yuan CX, Barbara P de, Boizet B, Tibor S, Scherer G, Roeder RG, Poulat F, Berta P. SOX9 interacts with a component of the human thyroid hormone receptor-associated protein complex. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30: 3245–3252.[\[DOI\]](#)
- [7] Zhou R, Liu L, Guo Y, Yu H, Cheng H, Huang X, Tiersch TR, Berta P. Similar gene structure of two Sox9a genes and their expression patterns during gonadal differentiation in a teleost fish, rice field eel (*Monopterus albus*). *Mol Reprod Dev*, 2003, 66: 211–217.[\[DOI\]](#)
- [8] Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature*, 1998, 391: 761–767.[\[DOI\]](#)
- [9] Raymond CS, Murphy MW, O'Sullivan MG, Bardwell VJ, Zarkower D. *Dmrt1*, a gene related to worm and fly sexual regulators, is required for mammalian testis differentiation. *Genes Dev*, 2000, 14: 2587–2595.[\[DOI\]](#)
- [10] Nanda I, Shan Z, Schartl M, Burt DW, Koehler M, Nothwang H, Grutzner F, Paton IR, Windsor D, Dunn I, Engel W, Staeheli P, Mizuno S, Haaf T, Schmid M. 300 million years of conserved synteny between chicken Z and human chromosome 9. *Nature Genet*, 1999, 21: 258–259.[\[DOI\]](#)
- [11] Guo Y, Cheng H, Huang X, Gao S, Yu H, Zhou R. Gene structure, multiple alternative splicing, and expression in gonads of zebrafish *Dmrt1*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330: 950–957.[\[DOI\]](#)
- [12] Huang X, Guo Y, Shui Y, Gao S, Yu H, Cheng H, Zhou R. Multiple alternative splicing and differential expression of *dmrt1* during gonad transformation of the rice field eel. *Biol Reprod*, 2005, 73: 1017–1024.[\[DOI\]](#)
- [13] Kim Y, Kobayashi A, Sekido R, DiNapoli L, Brennan J, Chaboissier MC, Poulat F, Behringer RR, Lovell-Badge R, Capel B. Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. *PLoS Biol*, 2006, 4(6):1000–1009.
- [14] Matsuda M, Nagahama Y, Shinomiya A, Sato T, Matsuda C, Kobayashi T, Morrey CE, Shibata N, Asakawa S, Shimizu N, Hori H, Hamaguchi S, Sakaizumi M. DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish. *Nature*, 2002, 417: 559–563.[\[DOI\]](#)
- [15] Zhang J. Evolution of DMY, a newly emergent male sex-determination gene of medaka fish. *Genetics*, 2004, 166: 1887–1895.[\[DOI\]](#)
- [16] Grutzner F, Rens W, Tsend-Ayush E, El-Mogharbel N, O'Brien PCM, Jones RC, Ferguson-Smith MA, Graves JAM. In the platypus a meiotic chain of ten sex chromosomes shares genes with the bird Z and mammal X chromosomes. *Nature*, 2004, 432: 913–917.[\[DOI\]](#)