

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

УДК 575.18

Письмо в редакцию журнала “ОНТОГЕНЕЗ”
В декабрьском номере журнала “Cell” опубликована статья группы
исследователей под руководством Матиаса Трайера
“Somatic Sex Reprogramming of Adult Ovaries to Testes by FOXL2 Ablation” Cell,
Volume 139, Issue 6, 1130–1142, 11 December 2009.

История и открытие ключевого гена, определяющего направление развития семенников у млекопитающих, была связана почти с двадцатилетним поиском тестис – детерминирующего фактора (TDF), которая завершилась открытием гена *SRY*, полоопределяющая функция которого была подтверждена в эксперименте с трансгенными мышами XX, несущими 14kb фрагмент этого гена (Sinclair et al., 1990, Koopman et al., 1991). Ген *SRY* относится к семейству SOX транскрипционных факторов и является регулятором других генов в каскадной цепи превращения бипотенциальной гонады в семенники. Первым таким геном является *SOX9*, который определяет дифференцировку гранулезных и стероидогенных клеток в клетки Сертоли и клетки Лейдига соответственно. В случае отсутствия функции ключевых генов *SRY* и *SOX9* бипотенциальная гонада дифференцировалась в яичники (Dinapoli, Capel, 2008). Ключевые гены развития яичников также были идентифицированы, это *Dax1*, *Wnt4*, *Rspo1* и *Foxl2*, мутации которых приводили к реверсии пола.

Использование метода сайт направленной рекомбинации и возможность получения индуцируемой делеции по гену *FOXL2* у взрослых мышей привели к неожиданным результатам. Ранее было установлено, что аутомсомный ген *FOXL2* содержит ДНК связывающий домен (fork head domain), известный также под названием летящая спираль (“winged helix”) и принадлежит к семейству FOX транскрипционных факторов (Schmidt et al., 2004, Uda et al., 2004). Функция белка FOXL2 связана с регуляцией направления развития клеток в течение эмбриогенеза. Мутации этого гена связаны с нарушением развития глазного века (BPESI, и BPESII – blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome), BPESI сопровождается еще и недоразвитием яичников и бесплодием (Crisponi et al., 2001).

Этот ген экспрессируется в течение всей жизни у особей женского пола, поэтому сотрудники Европейской лаборатории молекулярной биологии в Германии, под руководством Матиаса Трайера, решили проверить, что произойдет, если этот ген удалить у взрослых мышей с нор-

мально сформированными яичниками с помощью сайт-специфической рекомбинации. Для этого были созданы линии мышей с Cre-LoxP сайтами: одна линия самок (*Foxl2^{fl/fl}*) имела ген *Foxl2*, фланкированный LoxP сайтами, и другая *R26CreERT2;Foxl2^{fl/fl}* с геном рекомбиназы (*Cre*), слитым с геном рецептора эстрогена (*ERT2*), чувствительного к тамоксифену, который является нестероидным антинеопластическим эстрогеном. Активность рекомбиназы можно было регулировать введением тамоксифена. У 8-недельных мышей XX *R26CreERT2;Foxl2^{fl/fl}* после действия тамоксифена происходило удаление гена *Foxl2* и уже через три недели наблюдалась гистологическая картина, свидетельствующая о трансдифференцировке гранулезных клеток и клеток Теки в Сертоли-подобные и Лейдига-подобные клетки. Линия (*Foxl2^{fl/fl}*) использовалась как контроль. Трансдифференцировка была подтверждена и на молекулярном уровне. Перепрограммированные клетки секретировали тестостерон на таком же уровне, как и у самцов XY. Планируя этот эксперимент Трайер с сотрудниками ожидали, что удаление гена *Foxl2* приведет к дегенерации ооцитов, но в целом организм сохранит все физиологические признаки женского пола. Вместо этого у животных произошла полная трансдифференцировка яичников в семенники. Экспрессия гена *Foxl2* в течение всей жизни свидетельствует о его необходимости для предотвращения трансдифференцировки яичников в семенники у взрослых мышей. Как было ранее установлено, основную роль в дифференцировке гранулезных и стероидогенных клеток в клетки Сертоли и Лейдига принадлежит гену *SOX9*. Результаты, полученные по установлению функции гена *FOXL2* и его взаимодействия с другими генами, дают основание для расширения представлений о функциях и роли гена *SOX9* в процессе дифференцировки пола у млекопитающих

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koopman P., Gubbay J., Vivian N., Goodfellow P., Lovell-Badge R. Male development of chromosomally fe-

- male mice transgenic for *SRY* // Nature. 1991. Vol. 351. P. 117–121.
2. *Dinapoli L., Capel B.* *SRY* and the standoff in sex determination // Mol. Endocrinol. 2008. Vol. 22. P. 1–9.
 3. *Crisponi L., Deiana M., Loi A., Chiappe F., Uda M., Amati P., Bisceglia L., Zelante L., Nagaraja R., Porcu S. et al.* The putative forkhead transcriptional *FOXL2* is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome // Nat. Genet. 2001. Vol. 27. P. 159–166.
 4. *Uhlenhaut N.H., Jakob S., Anlag K., Eisenberger T., Sekido R., Kress J., Treier A.-C., Klugmann C., Holter N.I., Riethmacher D., Schütz G., Cooney A.J., Lovell-Badge R., Treier M.* Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by *FOXL2* ablation // Cell. 2009. Vol. 139. Issue 6. P. 1130–1142.

*Сотрудники кафедры генетики
Биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова
Профессор М.М. Асланян
и доцент О.П. Солдатова*

Сдано в набор 12.01.2011 г.	Подписано к печати 01.02.2011 г.	Формат бумаги 60 × 88 ^{1/8}	
Цифровая печать	Усл. печ. л. 10.0	Усл. кр.-отт. 1.1 тыс.	Уч.-изд. л. 10.1
	Тираж 102 экз.	Зак. 1123	Бум. л. 5.0

Учредитель: Российская академия наук,
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Издатель: Российская академия наук. Издательство “Наука”, 117997 Москва, Профсоюзная ул., 90
Оригинал-макет подготовлен МАИК “Наука/Интерпериодика”
Отпечатано в ППП “Типография “Наука”, 121099 Москва, Шубинский пер., 6