

# Innowacje genderowe. Studium przypadku: Nauka. Genetyka różnicowania płciowego

**Londa Schiebinger**  
Stanford University

**Ineke Klinge**  
Maastricht University

**Inés Sánchez de Madariaga**  
Technical University of Madrid

**Martina Schraudner**  
Technical University Berlin

Przekład: Aleksandra Derra  
Konsultacja merytoryczna: Milena Kulasek

(Tekst oryginalny pt. „The Genetics of Sex Determination: Rethinking Concepts and Theories” opublikowano w 2013 r. w *Gendered Innovations in Science, Health & Medicine, Engineering and Environment*, URL = <http://ec.europa.eu/research/gendered-innovations/>, 10.09.2014<sup>10</sup>.)

Przekład zaakceptowano: czerwiec 2015; opublikowano: lato 2015.

## Abstrakt

### Wyzwanie badawcze

Badania nad różnicowaniem płci biologicznej w przeszłości skupiały się przede wszystkim na rozwoju jąder, ignorując w dużym stopniu aktywne procesy, które kontrolują rozwój jajników (Veitia 2010). *De facto* przez bardzo długi czas uważano, że rozwój jajników „przebiega pod nieobecność innych czynników, domyślnie (*default*)” lub „pasywnie” w wyniku bipotencjalności gonad.

### Metoda: przemyślenie na nowo pojęć i teorii

Przyjęcie, że rozwój tego, co żeńskie, przebiega „domyślnie”, sprawiło, że badania skupiały się na różnicowaniu jąder, a po odkryciu genu *SRY* na powiązanych z tym zagadnieniach, jak na przykład *SOX9*. Powstawanie jajników badano dużo rzadziej. Modele naukowe, które traktowały żeńską ścieżkę rozwojową jako „domyślną”, były niezgodne z brakiem rozwoju jajników w przypadku zespołu Turnera, by wymienić tylko jeden przykład.

---

<sup>10</sup> Przekład publikowany za zgodą właścicieli praw do tekstu. Tłumaczka bardzo dziękuje Milenie Kulasek za pomoc merytoryczną przy przekładaniu zawłości terminologii genetycznej na język polski (przyp. red.).

### **Innowacje genderowe:**

1. Rozpoznanie, że różnicowanie się jajników jest procesem czynnym. Obecne badania wskazują na aktywne mechanizmy, które są niezbędne do wytworzenia jajników (Veitia 2010; Uhlenhaut i in. 2009). Odkrycia te zwiększyły naszą wiedzę na temat rozwoju jąder i tego, w jaki sposób ścieżki rozwoju jajników i jąder nawzajem na siebie oddziałują.

2. Odkrycie, że zachowanie [funkcjonujących normalnie] jajników i jąder jest procesem ciągłym. Badania nad rozwojem jajników pokazały, że gen kodujący regulator transkrypcji FOXL2 musi ulec ekspresji w dojrzałym pęcherzyku jajowym, aby zapobiec „przekształceniu dojrzałego jajnika w jądro” (Uhlenhaut i in. 2009). Następnie badacze odkryli, że czynnik transkrypcyjny DMRT1 jest potrzebny, by zapobiec przeprogramowaniu komórek Sertolego (podporowych komórek kanalika nasiennego) w warstwę ziarnistą (komórki wokół oocytu) (Matson i in. 2011).

3. Nowy język służący do opisu różnicowania się gonad. Badacze odrzucili ideę „tego, co domyślne” i podkreślają, że o ile ścieżki rozwoju samicy i samca są odmienne, o tyle formowanie jajników (podobnie jak jąder czy każdego innego organu) jest procesem czynnym. Każda z powyższych ścieżek rozwoju wymaga wystąpienia złożonej kaskady czynników genetycznych we właściwych dawkach i precyzyjnie określonym czasie.

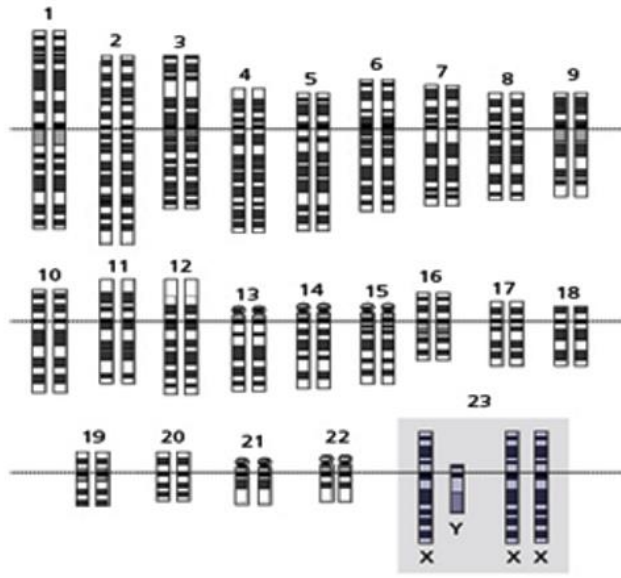
**Słowa kluczowe:** genetyka; gonady; różnicowanie płciowe; innowacja genderowa; język opisu.

### **Idea rozwoju samicy jako hormonalnie domyślna**

Gonada zarodkowa jest bipotencjalna, to znaczy normalnie „powstaną z niej jeden lub dwa morfologicznie i funkcjonalnie różne organy, jądro albo jajnik” (Capel i in. 2006). W 1947 roku Alfred Jost wykazał, że kiedy żeński (XX) i męski (XY) zarodek królika przed powstaniem płci biologicznej zostanie poddany gonadektomii w macicy, u wszystkich osobników rozwiną się żeńskie przewody płciowe i żeńskie genitalia zewnętrzne, niezależnie od kariotypu (Jost 1947). Uczeni postawili hipotezę, że jądra uruchamiają rozwój męski za pomocą hormonów jąder. Badania nad bydlęciem pokazały, że kiedy płody przeciwnej płci mają anastomozy w łożysku pozwalające na wymianę hormonów, płody XX podlegają maskulinizacji, ale płody XY się nie feminizują (Jost i in. 1972). W wyniku tych i innych badań ustalono, że pod nieobecność hormonów jąder powstanie zarodek żeński.

**Rysunek 1**

**Kariotyp człowieka w komórkach diploidalnych**  
 Chromosomalnie kobiety są 46 XX, a mężczyźni 46 XY



### Idea rozwoju samicy jako genetycznie domyślna

Odkrycie przez Nettie Stevens i Edmunda Wilsona w 1905 roku chromosomu Y sprawiło, że zaczęto używać opisu XX/XY na określenie zróżnicowania płciowego, gdzie kobiety były XX, a mężczyźni XY (Stevens 1905; Wilson 1905). Początkowo nie było jasne, czy ludzką płć biologiczną dookreśla ilość chromosomów X, czy obecność lub brak chromosomu Y. Kolejne badania nad zespołem Klinefeltera i zespołem Turnera w latach pięćdziesiątych XX wieku wykazały, że to obecność chromosomu Y determinuje płć biologiczną u ludzi (Jacobs i in. 1959; Ford, 1959). Gdyby działało się to za sprawą obecności chromosomu X, pacjenci z zespołem Klinefeltera (47 XXY) powinni być kobiety, ponieważ mają typowy zestaw dwóch X-ów, a pacjenci z zespołem Turnera (45 X0), powinni być mężczyźni, ponieważ mają typową dla mężczyzn liczbę chromosomów X, czyli jeden. Jednak pierwsi mają fenotyp męski, a drudzy żeński. Obserwacje te doprowadziły do poszukiwań odpowiedzialnego za płć biologiczną genu na chromosomie Y. W artykule Andrew Sinclair i współpracowników z 1990 roku, który ukazał się w „Nature”, gen z chromosomu Y określono jako determinujący płć biologiczną odcinek chromosomu Y (*Sex-Determining Region Y*, w skrócie *SRY*), podkreślając jednak, że prawdopodobnie wiele różnych genów potrzeba do ustalenia zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej (Sinclair i in. 1990). Późniejsze badania potwierdziły, że u myszy XX rozwijają się jądra, jeśli podczas rozwoju embrionalnego wstrzyknie się im fragmenty DNA zawierające sekwencję genu *SRY* (Koopman i in. 1991). Bada-

nia nad ludzkimi pacjentami rozpoznanymi jako mężczyźni (46 XX), u których SRY przemieścił się na chromosom X, dodatkowo potwierdzały, że SRY wystarcza do uruchomienia rozwoju osobnika męskiego (Berkovitz i in. 1992). W kolejnych latach badania skupiły się w dużym stopniu na problematyce związanej z SRY.

### **Wyzwanie: idea tego, co domyślne i jej wpływ na ustalanie priorytetów badawczych**

W tym okresie badania nad różnicowaniem płci biologicznej skupiały się na problemie dotyczącym genetyki dookreślania męskich jąder (Richardson 2013). O żeńskim rozwoju płciowym sądzono, że odbywa się niejako „domyślnie”, pod nieobecność SRY. Angielskie słowo „default” znaczy „niepowodzenie w działaniu; zaniechanie” lub „z góry wybrana opcja (...), kiedy wybór nie został dookreślony” (Oxford English Dictionary, 2011). W przypadku różnicowania płci biologicznej dla żeńskiej ścieżki rozwojowej powszechnie przyjęto model „domyślny”. Zgodnie z nim jajnik powstaje w wyniku nieobecności jakiegoś innego działania, zatem nie badano rozwoju jajników. Podczas gdy większość grup badawczych dalej skupiała się na genetyce kształtowania się jąder jako kluczowej dla seksualnego rozwoju ssaków, niektórzy biologowie ewolucyjni protestowali przeciwko modelowi „domyślności”. Na przykład w 1986 roku Eva Eicher i Linda Washburn podważyły przekonanie o „powstawaniu tkanek jajnikowych jako zdarzeniu pasywnym, które dzieje się automatycznie”, przekonując, że „jest to tak samo aktywny, genetycznie ukierunkowany proces rozwojowy jak powstawanie tkanek jąder, zresztą jak każdy proces różnicowania komórek”. Biolożki te zauważyły, że „prawie niczego nie napisano na temat powstawania tkanek jajnikowych z niezróżnicowanych gonad” (Eicher i in. 1986; zob. także Fausto-Sterling 1989).

### **Innowacja genderowa pierwsza: rozpoznanie, że formowanie jajników jest procesem aktywnym**

W połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku biologowie rozwojowi rozpoznali, że „podczas gdy czynniki, jakie biorą udział w różnicowaniu płci męskiej zostały dobrze przebadane, ścieżka regulująca powstanie żeńskiej płci biologicznej pozostaje w dużej części niedookreślona” (zob. Biason-Lauber i in. 2008; Richardson 2013). Jednocześnie, dane zarówno z badań nad zwierzętami, jak i studiów nad ludzkimi pacjentami, pokazywały, że do dookreślania płci biologicznej potrzeba dużo więcej niż obecności lub braku SRY. Obserwacje te są następujące:

**1. Nieobecność SRY nie wystarcza do wykształcenia funkcjonującego jajnika; potrzebne są oba chromosomy X.** To, że u kobiet (45 XO) z zespołem Turnera rozwijają się dysfunkcyjne jajniki, wskazuje, że dwa chromosomy X są niezbędne do tego, by odbywał się normalny rozwój osobnika żeńskiego (Bondy 2010). Ta dysfunkcja jest spowodowana utratą gamet w czasie rozwoju. Zdolne do życia gamety są potrzebne, by skonstruować funkcjonujący jajnik (Persani i in. 2009). Rozwój jąder różni się tutaj tym, że „funkcjonujące” (wydzielające hormon) jądro może rozwijać się pod nieobecność gamet, jak w przypadku mężczyzny XX (Kim i in. 2010).

**2. Wrażliwe na małe dawki geny mogą uchylić rozwój osobnika męskiego nawet, kiedy SRY jest obecny.**

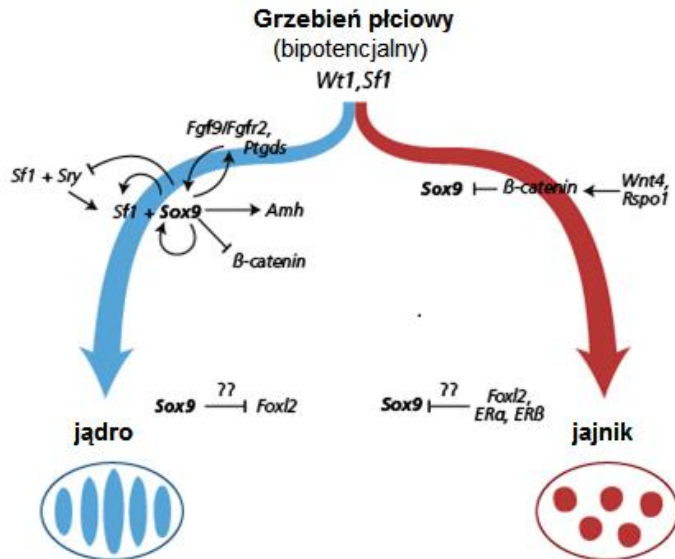
W 1994 roku badacze odkryli kobietę (46, XY) z nieuszkodzonym *SRY* i ustalili, że duplikacje specyficznego locus chromosomu X „wystarczają, by zakłócić normalny rozwój jąder przy obecności *SRY*” (Bardoni i in. 1994). W późniejszych badaniach gen, który bierze w tym udział nazwano *DAX1*, a studia nad wspomnianą kobietą (46, XY) pokazały, że „duplikacje *DAX1* u osobników XY powodują odwrócenie rozwoju płciowego od męskiego do żeńskiego” (Ludbrook i in. 2004). *DAX1* jako taki „może być genem działającym przeciw jądrum” (Sekido i in. 2009).

Ponowne skonceptualizowanie żeńskiej ścieżki rozwojowej jako „aktywnej” wprowadza ważną innowację genderową: Badacze zaczęli dookreślać konkretne mechanizmy, jakie muszą przebiegać, by wytworzyć i zachować [normalnie funkcjonujący] jajnik – podczas jego rozwoju, po urodzeniu, aż do dorosłości. Wyłoniło się kilku genetycznych kandydatów, włączając w to *WNT4* oraz *FOXL2*. Badacze zrozumieli, że żeńska płeć biologiczna wymaga trwałego i ciągłego podtrzymywania w czasie dorosłości (zob. metoda). Niektóre geny, jak *WNT4*, są potrzebne do rozwinięcia właśnie żeńskiej płci biologicznej, a nie męskiej (Swain i in. 1998).

Obecne prace wskazują, że zarówno męska, jak i żeńska linia rozwoju opiera się na działaniach dominujących genów, gdzie *SRY* aktywnie wspiera męską ścieżkę poprzez zwiększenie ekspresji *SOX9*, podczas gdy *β-katenina*, *Rspo1* i *FOXL2* aktywnie wspierają ścieżkę żeńską przez represję *SOX9*. Stosowna ilość czasu (i poziom ekspresji) dookreślą, która z nich zwycięży (Sekido i in. 2008; Veitia 2010). Zob. poniższy rysunek.

Rysunek nr 2

**Zdarzenia molekularne i genetyczne w dookreślaniu płci biologicznej u ssaków**  
 Produkty genów w żeńskiej ścieżce rozwoju hamują ekspresję *SOX9*; produkty genów w męskiej ścieżce rozwoju stymulują jego ekspresję



„Bipotencjalny grzebień płciowy ukształtowany zostaje przez geny, włączając w to *Wt1* i *Sf1*, których wczesna ekspresja może także zainicjować ekspresję *SOX9* u obu płci.  $\beta$ -katenina na tym etapie może kumulować się w odpowiedzi na sygnały *Rspo1-Wrt4*. W prekursorach komórek podstawowych zawierających XX ilość  $\beta$ -kateniny może podnieść się do poziomu, który wystarcza do represji *SOX9*, albo za pomocą bezpośrednio oddziaływania białek, które prowadzi do obopólnego zniszczenia, co można zobaczyć w rozwoju chrząstek, albo w wyniku bezpośredniego wpływu na transkrypcję *SOX9*. Jednakże w prekursorach komórek podstawowych zawierających XY, zwiększający się poziom *SF1* aktywuje ekspresję *SRY* i wtedy *SRY* razem z *SF1* indukują ekspresję *SOX9*. Kiedy poziom *SOX9* osiągnie wartość graniczną, zaczyna działać kilka pozytywnych pętli regulacyjnych, włączając w to autoregulację własnej ekspresji i formowanie się sprzężenia wprzód poprzez ścieżki sygnałowe *FGF9* oraz *PGD2*. Jeśli aktywność *SRY* jest słaba, niska lub późna, nie udaje się mu wzmocnić ekspresji *SOX9*, zanim  $\beta$ -katenina osiągnie poziom, który wystarcza, by ten gen wyłączyć. Na późniejszych etapach [poziom białka] *FOXL2* rośnie, co może pomóc, prawdopodobnie razem z ERs, podtrzymywać różnicowanie się warstwy ziarnistej poprzez hamowanie ekspresji *SOX9*. W jądrach *SOX9* wspomaga ścieżkę ich rozwoju, włączając w to aktywację *Amh*, prawdopodobnie tłumi także działanie genów jajnikowych, włączając w to *Wnt4* i *FOXL2*. Niemniej jakkolwiek mechanizm, który zwiększa ekspresję *SOX9* w wystarczającym stopniu, spowoduje rozwój komórek Sertolego, nawet przy nieobecności *SRY*” (Sekido i in. 2009)

### Metoda: przemyślenie na nowo pojęć i teorii

Teorie i pojęcia są jednym z czynników, które kształtują priorytety badawcze. W przypadku genetyki różnicowania płci biologicznej biologowie zawiedli, nie podważając „domyślnego” modelu rozwoju jajników odziedziczonego z lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX wieku. Pojęcie „pasywności” związanej z żeńskością i kobiecością odpowiada teoriom naukowym i założeniom na

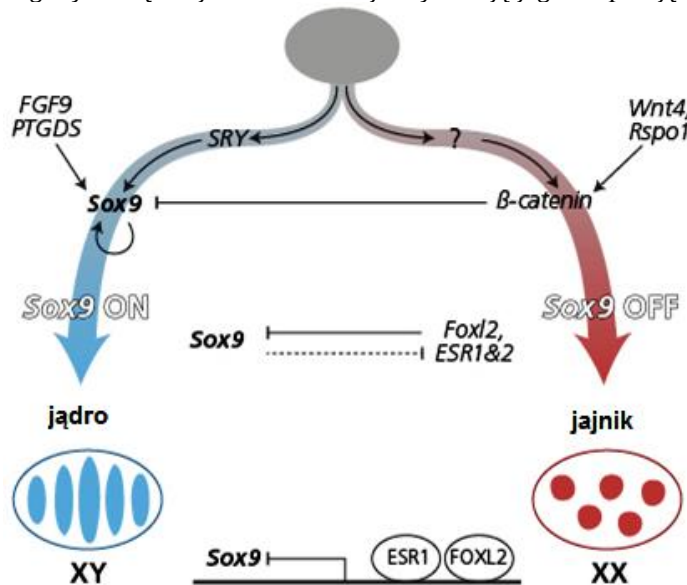
temat płci, jakie przyjmuje się obecnie szerzej w społeczeństwie (Schiebinger 1989; Richardson 2013). Ponowne przemyślenie teorii sprawiło, że postawiono nowe pytania na temat rozwoju jajników i pozwoliło odkryć całą kohortę genów, które są potrzebne do ich funkcjonowania. Spora ilość „eksperymentów z przesiewowymi badaniami genetycznymi pokazało, że wiele genów ulega ekspresji właśnie w jajniku” (Liu 2010).

### Innowacja genderowa druga: Odkrycie, że zachowanie [funkcjonujących normalnie] jajników i jąder jest procesem ciągłym

Dodatkowo poza studiami nad rozwojem jajników badacze starali się zrozumieć ich określone patologie. Biologowie zajmujący się genetyką zespołu o nazwie BPES (*blepharophimosis / ptosis / epicanthus inversus syndrome*, zespół zwężenia szpary powiekowej-opadania powiek – odwróconej zmarszczki nakątnej), który wiąże się z uszkodzeniem jajników, rozpoznali, że gen *FOXL2* jest konieczny dla zachowania normalnie funkcjonujących jajników (Crisponi, 2001). Późniejsze badania wykazały, że u dorosłych *FOXL2* jest niezbędny, by nieprzerwanie wyciszać *SOX9*, a w ten sposób uniemożliwić komórkom pęcherzyków jajowych przekształcenie w komórki „jądropodobne” (Uhlenhaut i in. 2009). Zob. diagram poniżej, przedrukowany z Uhlenhaut i in. 2009.

Rysunek nr 3

**Model regulacji *SOX9* potrzebny do zachowania płci biologicznej**  
 Geny w żeńskiej ścieżce rozwoju powstrzymują działanie *SOX9*;  
 geny w męskiej ścieżce rozwoju wywołują jego ekspresję



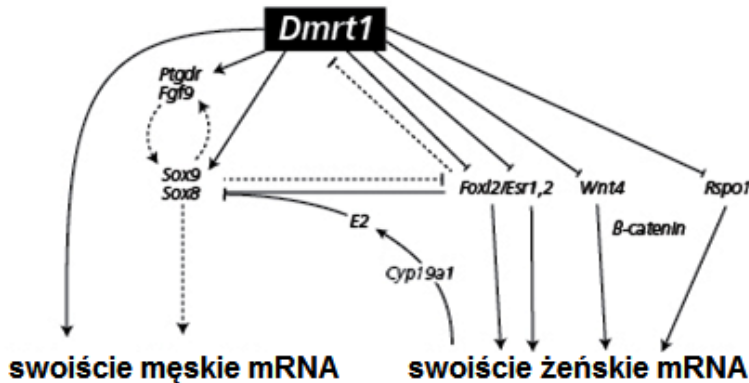
„Podczas wczesnych etapów różnicowania się płci biologicznej *SRY* zwiększa ekspresję *SOX9*, a dalsze pozytywne pętle autoregulacyjne, wraz z samym *SOX9*, ścieżką sygnałową *FGF9* oraz

prostaglandyny D2, aktywują i podtrzymują ekspresję *SOX9* w gonadach męskich, podczas gdy  $\beta$ -*katzenina*, stabilizowana przez działanie *WNT4* i *RSP01*, blokuje ekspresję *SOX9* w gonadach żeńskich. Po porodzie aktywność  $\beta$ -*katzeniny* się obniża, zatem w dojrzałych gonadach żeńskich potrzebne są *FOXL2* i receptory estrogenu (*ESR1/2*) do represji *SOX9*, aby zagwarantować utrzymanie somatycznych komórek jajnikowych. Represja transkrypcyjna *SOX9* za pomocą *FOXL2* i receptorów estrogenu jest konieczna podczas całego życia kobiety, aby przeciwdziałać transdiferencjacji somatycznych komórek jajnikowych w jądro (PTGDS, syntaza prostaglandyny D)” (Uhlenhaut i in. 2009)

Podobnie jak w przypadku *FOXL2*, późniejsze eksperymenty pokazały, że „wyznaczenie męskiej płci biologicznej nie jest wyborem stałym, a *Dmrt1* jest kluczowy, aby utrzymać funkcjonujące jądra” (Herpin i in. 2011). Podobnie jak utrata *FOXL2* może spowodować przeprogramowanie warstwy ziarnistej (komórek wokół oocytu) w komórki Sertolego, utrata *Dmrt1* może przeprogramować komórki Sertolego w warstwę ziarnistą. *Dmrt1* wycisza pewne geny biorące udział w rozwoju jajników. Zob. diagram poniżej, przedrukowany z Matson i in. 2011.

Rysunek nr 4

**Model regulacji utrzymania pourodzeniowej płci biologicznej za pomocą *Dmrt1***  
Regulacja bezpośrednia oznaczona liniami ciągłymi, regulacja pośrednia lub potencjalna – liniami przerywanymi



### Innowacja genderowa trzecia: nowy język do opisu różnicowania się gonad

Powstawania jajników nie postrzega się już jako procesu zachodzącego „domyślnie”: takiego, który przebiega pod nieobecność *SRY* i automatycznie prowadzi do rozwoju jajnika. Badacze opisują obie ścieżki rozwojowe jako aktywne, wymagające obecności złożonej kaskady wytworów genetycznych w odpowiednich dawkach i w stosownym czasie (zob. metoda).



## **Metoda: ponowne przemyślenie priorytetów badawczych i wyników badań**

W opisywanym przypadku przemyślenie na nowo pojęć i teorii doprowadziło do przemyślenia priorytetów badawczych. W genetyce różnicowania płci biologicznej od lat czterdziestych po dziewięćdziesiąte XX wieku, badania skupiały się na wytwarzaniu tkanek jądrowych z nieodróżnicowanych gonad, niewiele studiów prowadzono nad ścieżką rozwoju jajników. Chociaż wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, badacze rozpoznali teraz, że aby wytworzyć i utrzymać funkcjonujący jajnik, potrzeba wielu aktywnych mechanizmów. To z kolei doprowadziło do nowych badań nad utrzymaniem funkcji jąder.

## **Wnioski**

Rozwój jajników nie jest, rzecz jasna, domyślną czy pasywną ścieżką rozwojową. Biologowie, genetycy i inni badacze rozpoznali, że zrozumienie rozwoju jajników jest kluczowe dla zrozumienia genetyki różnicowania płci biologicznej. Nowe badania nad aktywną ścieżką rozwojową jajników wprowadziły zmiany w języku, jakiego używa się do opisu różnicowania się płci biologicznej. Obecnie używany język uwypukla uzależnioną i konstruowaną przez geny naturę formowania się zarówno jajników, jak i jąder.

## **Prace przywołane w tekście**

- Bardoni, B., Zanaria, E., Guioli, S., Florida, G., Worley, K., Tonini, G., Ferrante, E., Chiumello, G., McCabe, E., Fraccaro, M., Zuffardi, O., & Camerino, G. 1994. A Dosage Sensitive Locus at Chromosome X021 is Involved in Male to Female Sex Reversal. *Nature Genetics*, 7 (4): 497-501.
- Berkovitz, G., Fechner, P., Marcantonio, S., Bland, G., Stetten, G., Goodfellow, P., Smith, K., & Migeon, C. 1992. The Role of the Sex-Determining Region of the Y Chromosome (SRY) in the Etiology of 46,XX True Hermaphroditism. *Human Genetics*, 88 (4): 411-416.
- Biason-Lauber, A., & Konrad, D. 2008. WNT4 and Sex Development. *Sexual Development*, 2 (4-5): 210-218.
- Bondy, C. 2010. Turner Syndrome. In Carrell, D., & Peterson, C., red. *Reproductive Endocrinology and Infertility: Integrating Modern Clinical and Laboratory Practice*: 307-324. New York: Springer Science and Business Media.
- Brennan, J., & Capel, B. 2004. One Tissue, Two Fates: Molecular Genetic Events that Underlie Testis versus Ovary Development. *Nature Reviews Genetics*, 5 (7): 509-521.
- Capel, B., & Kim, Y. 2006. Balancing the Bipotential Gonad between Alternative Organ Fates: A New Perspective on an Old Problem. *Developmental Dynamics*, 235 (9): 2292-2300.

- Cotinot, C., Pailhoux, E., Jaubert, F., & Fellous, M. 2002. Molecular Genetics of Sex Determination. *Seminars in Reproductive Medicine*, 20 (3): 157-168.
- Crisponi, L., Deiana, M., Loi, A., Chiappe, F., Uda, M., Amati, P., Bisceglia, L., Zelante, L., Nagaraja, R., Porcu, S., Ristaldi, M., Marzella, R., Rocchi, M., Nicolino, M., Leinhardt-Roussie, A., Nivelon, A., Verloes, A., Schlessinger, D., Gasparini, P., Bonneau, D., Cao, A., & Pilia, G. 2001. The Putative Forkhead Transcription Factor FOXL2 is Mutated in Blepharophimosis/Ptosis/Epicanthus Inversus Syndrome. *Nature Genetics*, 27 (2): 159-166.
- DiNapoli, L., & Capel, B. 2008. SRY and the Standoff in Sex Determination. *Molecular Endocrinology*, 22 (1): 1-9.
- Eicher, E., & Washburn, L. 1986. Genetic Control of Primary Sex Determination in Mice. *Annual Review of Genetics*, 20: 327-60.
- Fausto-Sterling, A. 1989. Life in the XY Corral. *Women's Studies International Forum*, 12 (3): 319-331.
- Ford, C., Miller, O., Polani, E., de Almeida, J., & Briggs, J. 1959. A Sex Chromosome Anomaly in a Case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet*, 1 (7075): 711-713.
- Herpin, A., & Schartl, M. 2011. Sex Determination: Switch and Suppress. *Current Biology*, 21 (17): R656-R659.
- Jacobs, P., & Strong, J. 1959. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature*, 4657 (183): 302-303.
- Jost, A. 1972. A New Look at the Mechanisms Controlling Sex Differentiation in Mammals. *Johns Hopkins Medical Journal*, 130 (1): 38-53.
- Jost, A. 1970. Hormonal Factors in the Sex Differentiation of the Mammalian Foetus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 259: 119-130.
- Jost, A. 1947. Recherches sur la Différenciation Sexuelle de l'Embryon de Lapin. *Archives d'Anatomie Microscopique et de Morphologie Expérimentale*, 36: 271-315.
- Kim, J., Bak, C., Chin, M., Cha, D., Yoon, T., & Shim, S. 2010. SRY-Negative 46,XX Infertile Male with Leydig Cell Hyperplasia: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Analysis and Review of the Literature. *Fertility and Sterility*, 94 (2): 753e5-753e9.
- 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.
- Liu, C. 2010. *The Role of Beta-Catenin in the Development of Fetal Ovary and Female Germ Cells*. Urbana-Champaign: Illinois Digital Environment for Access to Learning and Scholarship (IDEALS).
- Loffler, K., Zarkower, D., & Koopman, P. 2003. Etiology of Ovarian Failure in Blepharophimosis Ptosis Epicanthus Inversus Syndrome: Foxl2 Is a Conserved, Early-Acting Gene in Vertebrate Ovarian Development. *Endocrinology*, 144 (7): 3237-3243.
- Ludbrook, L., & Harley, V. 2004. Sex Determination: A 'Window' of DAX1 Activity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15 (3): 116-121.

- Matson, C., Murphy, M., Sarver, A., Griswold, M., Bardwell, V., & Zarkower, D. 2011. DMTR1 Prevents Female Reprogramming in the Postnatal Mammalian Testis. *Nature*, 476 (7358): 101-105.
- Oxford English Dictionary. 2011. *Default* (Noun).
- Persani, L., Rossetti, R., Cacciatore, C. & Bonomi, M. 2009. Primary Ovarian Insufficiency: X Chromosome Defects and Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 33 (1): 35-41.
- Richardson, S. 2013. *Sex Itself: The Search for Male and Female in the Human Genome*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Schiebinger, L. 1989. *The Mind Has No Sex? Women in the Origins of Modern Science*. Cambridge: Harvard University Press.
- Schmidt, D., Ovitt, C., Anlag, K., Fehsenfeld, S., Gredsted, L., Treier, A., & Treier, M. 2004. The Murine Winged-Helix Transcription Factor Foxl2 is Required for Granulosa Cell Differentiation and Ovary Maintenance. *Development*, 131 (4): 933-942.
- Sekido, R., & Lovell-Badge, R. 2009. Sex Determination and SRY: Down to a Wink and a Nudge? *Trends in Genetics*, 25 (1): 19-29.
- Sekido, R., & Lovell-Badge, R. 2008. Sex Determination Involves Synergistic Action of SRY and SF1 on a Specific Sox9 Enhancer. *Nature*, 453: 930-934.
- Shaikh, M., Boyes, L., Kingston, H., Collins, R., Besley, G., Padmakumar, B., Ismayl, O., Hughes, I., Hall, C., Hellerud, C., Achermann, J., & Clayton, P. 2007. Skewed X Inactivation is Associated with Phenotype in a Female with Adrenal Hypoplasia Congenita. *Journal of Medical Genetics*, 45 (9): 1-5.
- Sinclair, A., Berta, P., Palmer, M., Hawkins, J., Griffiths, B., Smith, M., Foster, J., Frischauf, A., Lovell-Badge, R., & Goodfellow, P. 1990. A Gene from the Human Sex-Determining Region Encodes a Protein with Homology to a Conserved DNA-Binding Motif. *Nature*, 346: 240-245.
- Stevens, N. 1905. A Study of the Germ Cells of *Aphis Rosae* and *Aphis Oenotherae*. *Journal of Experimental Zoology*, 2 (3): 313-333.
- Swain, A., Narvaez, V., Burgoyne, P., Camerino, G., & Lovell-Badge, R. 1998. Dax1 Antagonizes Sry Action in Mammalian Sex Determination. *Nature*, 391 (6669): 761-767.
- Tannour-Louet, M., Han, S., Corbett, S., Louet, J., Yatsenko, S., Meyers, L., Shaw, C., Kang, S., Cheung, S., & Lamb, D. 2010. Identification of De Novo Copy Number Variants Associated with Human Disorders of Sexual Development. *Public Library of Science (PLoS) Biology*, 5 (10), e15392: 1-13.
- Turnbull, C., Rapley, E., Seal, S., Pernet, D., Renwick, A., Hughes, D., Ricketts, M., Linger, R., Nsengimana, J., Deloukas, P., Huddart, R., Bishop, D., Easton, S., Stratton, M., Rahman, N., & The United Kingdom Testicular Cancer Collaboration (2010). Variants near DMRT1, TERT, and ATF7IP are Associated with Testicular Germ Cell Cancer. *Nature Genetics*, 42 (7): 604-607.

- Uhlenhaut, N., Jakob, S., Anlag, K., Eisenberger, T., Sekido, R., Kress, J., Treier, A., Klugmann, C., Klasen, C., Holter, N., Riethmacher, D., Schütz, G., Cooney, A., Lovell-Badge, R., & Treier, M. 2009. Somatic Sex Reprogramming of Adult Ovaries to Testes by FOXL2 Ablation. *Cell*, 139 (6): 1130-1142.
- Veitia, R. 2010. FOXL2 Versus SOX9: A Lifelong “Battle of the Sexes.” *BioEssays*, 32 (5): 375-380.
- Vilain, E. 2009. X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita. In Pagon, R., Dolan, C., & Stephens, K., red. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington Press.
- Welt, C. 2007. Primary Ovarian Insufficiency: A More Accurate Term for Premature Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology*, 68 (4): 499-509.
- Wilson, E. 1905. The Chromosomes in Relation to the Determination of Sex in Insects. *Science*, 22 (564): 500-502.

## **Abstract**

### **The Challenge**

Research into sex determination formerly focused primarily on testis development, while active processes controlling ovarian development were largely ignored (Veitia, 2010). In fact, ovarian development had long been considered a “default” or “passive” developmental outcome of the bipotential gonad.

### **Method: Rethinking Concepts and Theories**

The notion of a “default” female pathway focused research on testis differentiation, and, after the discovery of Sry, on the downstream targets of Sry, e.g. Sox9. In contrast, the ovarian pathway was explored less. Scientific models portraying the female developmental pathway as a “default” were inconsistent with lack of ovarian development in Turner’s syndrome, among other issues.

### **Gendered Innovations:**

1. Recognition of Ovarian Determination as an Active Process. Current research is identifying the active mechanisms required to produce an ovary (Veitia, 2010; Uhlenhaut et al., 2009). These investigations have enhanced knowledge about testis development and how the ovarian and testicular pathways interact.

2. Discovery of Ongoing Ovarian and Testis Maintenance. Research into the ovarian pathway revealed that the transcriptional regulator FOXL2 must be expressed in adult ovarian follicles to prevent “transdifferentiation of an adult ovary to a testis” (Uhlenhaut et al., 2009). Subsequently, researchers found that the transcription factor DMRT1 is needed to prevent reprogramming of testicular Sertoli cells into granulosa cells (Matson et al., 2011).

3. New language to Describe Gonadal Differentiation. Researchers have dismissed the concept of “default” and emphasize that, while female and male

developmental pathways are divergent, the construction of an ovary (like the construction of a testis or any other organ) is an active process. Each pathway requires complex cascades of gene products in proper dosages and at precise times.

**Keywords:** genetics; gonads; sex determination; gendered innovation; language to describe.