昆虫卵子发生调控因素的研究进展*

奚耕思** 梁开丹 范东芬 张武会 张文娜

(陕西师范大学 生命科学学院 西安 710062)

Study progress on regulation factors of insect oogenesis. XI Geng-Si**, LIANG Kai-Dan, FAN Dong-Fen, ZHANG Wu-Hui, ZHANG Wen-Na (*College of Life Science*, *Shaanxi Normal University*, Xi'an 710062, China)

Abstract The process from the formation of oogonia to the maturation of the egg is called oogenesis. Oogenesis has three stages: oogonia proliferation, oocyte growth and oocyte maturation. Many internal and external factors such as genes, cytokines and the environment are involved in the process of oogenesis, all of which affect both the quality of the mature egg and the combination of egg and sperm. This study summarizes progress in research on the regulatory factors involved in insect oogenesis.

Key words insect oogenesis, gene regulation, cytokines

摘 要 动物卵原细胞形成成熟卵细胞的过程称为卵子发生。昆虫卵子发生在卵巢里进行,经历了卵原细胞的增殖、卵母细胞的生长和卵母细胞的成熟三个阶段。在此过程中,昆虫卵子的发生受到很多内外因素的影响,如基因、细胞因子和环境等。卵子的发生影响着成熟卵细胞的质量以及卵细胞与精子的结合。本文就影响昆虫卵子发生的因素进行综述。

关键词 昆虫卵子发生,基因调控,细胞因子

昆虫是动物界中种类和数量最多的动物类群,它们的繁殖能力非常强大。产生大量的配子,是其生命史中一项重要的生理使命。卵子不仅要为种群的延续提供母体遗传信息,而且还要贮存大量能够提供早期胚胎发育所需营养物质——卵黄,对卵母细胞本身而言要经历形态、生理和生化等多方面的变化才能够完成成熟卵子的孕育,因此卵子发生在昆虫个体发育和种群延续过程中起着极为重要的链接作用[1]。

雌性生殖细胞的分化和成熟的过程称为卵子发生(Oogenesis)。昆虫卵子的发生过程包括卵原细胞(Oogonium)的增殖、卵母细胞(Oocyte)的生长和卵母细胞的成熟三个阶段[2]。卵子的发生过程除受很多基因的调控外,还受许多其它因素的影响,这些因素可以通过影响卵子发生过程中出现的一些组织成分和调控途径来调控卵子的发生。本文就昆虫卵子发生相关基因,细胞因子及其他因素等方面的调控因素进行综述。

1 昆虫卵子的发生

昆虫的卵子发生是在卵巢里进行,在卵原区(生殖区)的原始生殖细胞进行分裂产生一定数量的卵原细胞,进而形成卵母细胞。卵母细胞定期移入生殖区的中部和后端区域,在无滋式卵巢管中,卵母细胞被卵泡细胞所包围,而无特殊的滋养细胞;在具滋式的卵巢管内,卵原细胞进行有丝分裂,增殖分裂次数因昆虫种类而异,最后形成一群子代细胞,其中有一个细胞演发成为卵母细胞,其余的子细胞皆分化为滋养细胞。卵母细胞移入生长区进行生长发育,充满卵胞浆的细胞核开始膨胀,转变为胚泡(germinalvesicle)(即卵细胞核)。当卵母细胞

* 资助项目:陕西省农业攻关(2008K02-10)

**通讯作者,E-mail: xigengsi@snnu.edu.cn

收稿日期:2009-11-05,修回日期:2010-07-29

开始沉积卵黄时,胚泡的体积增大,并在卵母细胞生长期中出现有节律的振荡活动,表明在进行生物合成和分泌活动[3]。当卵巢管排卵时,胚泡即破裂,其中的卵细胞核进入成熟分裂期。

卵细胞的卵黄是由蛋白质、脂类和碳水化合物等大分子组成的复合物,其中蛋白质是主要成分。组成卵黄的物质在卵母细胞内沉积结束后,在卵母细胞和滤泡细胞之间形成卵黄膜,它是由滤泡细胞的分泌物组成,并由滤泡细胞分泌和沉淀一层卵壳,包被卵母细胞形成卵子[4]。

2　与昆虫卵子发生相关的基因

昆虫卵子的发生经历多个阶段,在各个阶段都有许多基因影响着卵子的发生。*Sox* 基因和 *Fox* 基因都有一个高度保守的结构域,且广泛存在于生物界,对于昆虫的性别决定有很重要的作用。影响原始卵泡发育启动的基因有 *H1foo*、*Nalp14*、*Booroola*(*FecB*)[5,6]。与颗粒细胞凋亡有关的基因根据作用可以分为促进凋亡的基因和抑制凋亡的基因两大类。促进凋亡的基因有 *ced* - 3、*ced* - 4、*Bax*、*bcl* - *xs*、*Bak*、*myc*、*p53* 等[7,8],抑制凋亡的基因主要有 *ced* - 9、*bcl* - 2、*bcl* - *xl*、*ras*,*c* - *kit* 等[9~11]。

2.1　*Sox* 基因

Sox 基因家族是一类与 *sry* 相关基因构成的超基因家族,编码一系列 *Sox* 家族的转录因子,所有成员的共同特点是含有一个编码 79 个氨基酸的高度保守的 HMG-box DNA 结合域[12]。从进化的角度上,*Sox* 基因存在于整个动物界[13]。参与性别决定的主要基因有 *sry*,*Sox3*,*Sox5*,*Sox6*,*Sox8*,*Sox9* 和 *Sox17* 等[14]。

Sox3 是唯一定位于 X 染色体的基因,在两性未分化性腺中都有大量表达,在雌性中,*sry* 促进 *Sox3* 的生成,而 *Sox3* 却抑制 *Sox9* 的表达,从而形成雌性[15]。此外,Sara 等发现,卵巢移植所造成的实验性的性反转动物和没有 *sry* 基因的动物中,*Sox9* 基因的表达紧接着 Sertoli 细胞分化之后,这一点与 *Sox9* 在性别决定中的作用是一致的。他们并且证明,*Sox9* 是作为 Sertoli 细胞的转化因子,可能是紧接 *sry* 基因的下游调控基因[16]。有学者就 *Sox17* 对卵子发生的影响也进行了研究,实验发现在性别分化期,*Sox17* 翻译的阻断蛋白(sbt-Sox17)在卵巢中大量表达,从而表明了 *Sox17* 对卵子的发生有一定的影响[17]。除了 *Sry*、*Sox9* 和 *Sox17* 的表达与性别决定有关外,还有一些 *Sox* 基因在性腺的生殖细胞中表达,如 *Sox5*、*Sox6*[18,19]。最近 Wilcon 和 Dearden 对昆虫的 *sox* 基因进行了测序[20],一些学者主要以果蝇为实验材料对 *Sox* 基因的结构和功能进行了分析,测定出有 8 个 *Sox* 基因存在于果蝇中,包括 B 组中的 4 个 *SoxNeuro*(*SoxN*),*Dichaete*(*D*),*Sox21a*,*Sox21b*,以及 C ~ F 组中的各 1 个[21~23],其中高度保守的 *Dichaete* 与卵子的发生有着密切的关系,是卵子发生过程中一个重要的调控因素[24]。在膜翅目昆虫,蚊科等昆虫的卵巢中也发现 *Dichaete* 的存在,并发生了表达[25]。由此可推知,*Sox* 基因在昆虫卵子发生中也起着非常重要的作用(图 1)。

图 1　昆虫中 *Sox* 基因已测序物种及在 GenBank 中的序列号

2.2　*Fox* 基因

叉头框(forkhead box,Fox)蛋白是一类从酵母到人类都广泛存在的转录因子,属于“螺旋 - 转角 - 螺旋”类蛋白的一个亚群。目前,

根据 DNA 结合区的同源性，已在不同种属中证实了 100 多个 *Fox* 家族成员，分属于 17 个亚族[26]。*Fox* 基因家族共同特点是具有一个高度保守的 DNA 结构域，具有与 DNA 结合，转录增强和转录抑制的功能[26]。*Fox* 家族的功能涉及胚胎发育、细胞周期调控、糖类和脂类代谢、生物老化、免疫调节等多种生物学过程。*FoxL2* 是目前发现的决定卵巢分化的最早标志性启动基因，在性别决定前的生殖嵴开始表达，参与颗粒细胞的增殖分化，对于正常的卵泡发育有重要的作用。*Foxo1a* 是调节卵巢粒层细胞的增殖和成熟的关键因子，同时它可调节 P27 蛋白的核定位[27]。Charvet 等[28]，傅玉才和罗丽莉[29]在实验中发现 *Foxo3a* 在动物幼体卵巢的某些卵母细胞核内高表达，而且卵母细胞 *Foxo3a* 的阳性率与其凋亡率一致，由此推测 *Foxo3a* 可能也参与卵母细胞的凋亡调控。这些研究推测 *Fox* 基因也可能影响着昆虫的卵子发生（图 2）。最近有学者就 *Fox* 基因与昆虫卵子发生的关系进行了研究，在昆虫蚊类中，脂肪是卵黄蛋白源唯一的营养来源，而 *Fox* 基因则通过调节蚊体内脂肪的生成，从而影响卵黄蛋白基因的表达调控。在雌蚊中已发现有 *FoxL*，*FoxN*，*FoxG*，*FoxK*，*FoxO* 等 12 个 *Fox* 基因，利用 RNA 干扰技术敲除 *FoxN1*，*FoxN2*，*FoxL* 和 *FoxO* 后，卵黄蛋白原基因的表达显著减少，从而推断 *Fox* 基因影响着蚊类等其它昆虫的产卵[30]。

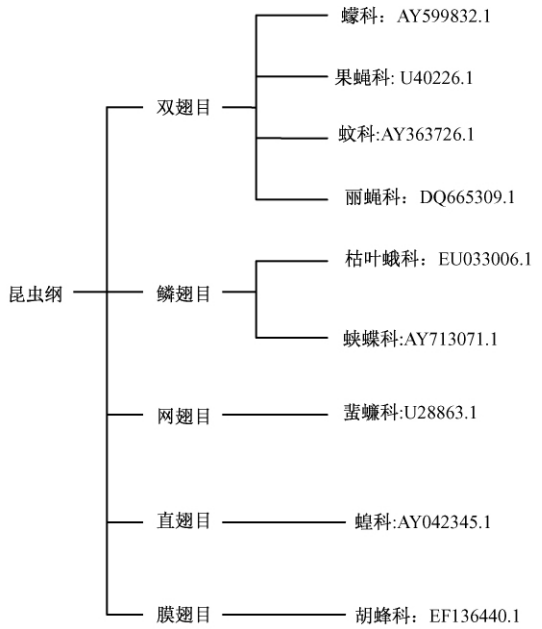

图 2 昆虫中 *Fox* 基因已测序物种及在 GenBank 中的序列号

2.3 *c-kit* 基因

c-kit 是一种在卵子发生中起重要作用的原癌基因。*c-kit* 蛋白属于酪氨酸激酶受体家族Ⅲ亚族，成熟的 *c-kit* 蛋白由 953 个氨基酸组成，其中胞膜外区 497 个氨基酸，属免疫球蛋白超家族成员，组成 5 个 Ig 样的结构域；跨膜区由 23 个疏水氨基酸组成；胞内区的 433 个氨基酸含有酪氨酸激酶和自身磷酸化的结构域。*c-kit* 作为普通的跨膜蛋白，在 Src 激酶家族作用下，与网格蛋白结合，进入细胞质内，最终通过遍酸途径降解或重新被运送到细胞膜上行使其受体功能[31]。

c-kit 在生殖细胞增殖、分化、减数分裂和细胞凋亡等过程中起着重要的旁分泌调控作用[32~42]。在卵子发生过程中，*c-kit* 基因的点突变，会引起卵泡发育受损伤，卵母细胞和卵巢小管发育异常，最终引起生殖能力的下降[43]。

郝锡联和赵卓应用免疫组织化学和生物统计分析相结合的方法，对吉林省四平地区长翅素木蝗卵子发生过程中 c-kit 蛋白特异表达特点和动态进行研究[44]。结果表明，卵子发生过程中，原癌基因 c-kit 蛋白产物在蝗虫卵子发生过程中有特异性表达，第 1 ~ 6 阶段卵母细胞中有不同程度的 c-kit 蛋白特异性表达，但随着卵黄发生的开始逐渐消失；阳性蛋白颗粒在卵母细胞的细胞膜上和细胞质中，在滤泡细胞、输卵管和受精囊腺细胞中均有阳性蛋白表达，此外，在蝗虫卵子发生的不同时期 c-kit 蛋白呈现出不同的表达强度，刚羽化的蝗虫卵巢管内有较强的表达，老熟成虫卵巢管内表达维持在较弱的水平，说明在卵子发生的不同时期调控机能存在差异，体现出该基因产物表达的保守性和生理功能的重要性。目前已发现许多昆虫中存在 *Sox* 基因，并已测出该基因的序列（图 3）。

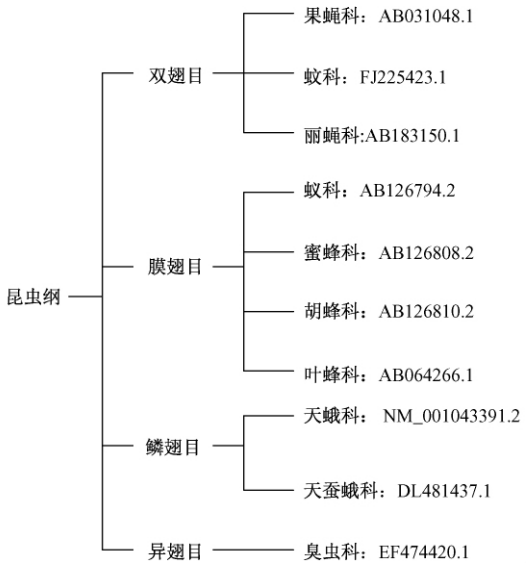

图 3　昆虫中 c-*kit* 基因已测序物种及在 GenBank 中的序列号

3　细胞因子

细胞因子是另一类影响颗粒细胞凋亡的胞外环境因素,根据作用可以分为抑制和诱导颗粒细胞凋亡的细胞因子两类。抑制凋亡的细胞因子包括类胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子等;诱导颗粒细胞凋亡的细胞因子包括表皮生长因子、转化生长因子、肿瘤坏死因子、纤溶酶原激活因子、白细胞介素等。

3.1　TGF-β 家族:BMP19、GDF -9 和 TGF

TGF-β 家族至少有 35 个成员,包括骨形态发生蛋白(BMP),转化生长因子(TGF),分化因子(GDF)以及激活和抑制蛋白。

3.1.1　骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Proteins ,BMPs)　是低分子量且不含胶原的糖蛋白,成熟 BMP 分子是由一个依赖半胱氨酸二硫键固定的双链(每链含有 400 个氨基酸)多肽二聚体分子,而且重要的结构 40% ~50% 与 TGF-β 高度同源[45]。它是 TGFβ 超家族成员中最大的一族[46],通过调节一群广泛多样的基因活性,控制着生物体的基本发育过程[45,47]。通过对果蝇生殖腺干细胞微环境的结构及其产生的信号路径(该路径可以调节干细胞自我更新)的研究,发现微环境中支持细胞和它们发出的信号路径在调节干细胞的增殖和分化中起重要的作用[48]。有研究表明,BMP 调控着果蝇卵巢中的生殖干细胞,并进一步表明 BMP 信号可能影响着其他体系干细胞的发育[49]。近年来发现 BMP 在雌性生殖中发挥关键的作用的有 BMP2,BMP4,NOG(BMP 的拮抗剂和抑制剂),此外,BMP6、BMP7 在促卵泡素的合成和分泌中也起调节作用[50]。

3.1.2　生长分化因子-9(growth differentiation factor - 9,GDF-9)　是由 Mc Pherron 和 Lee 在 1993 年得到的,主要在卵巢中产生。1995 年 McGrath 等进一步证实 *GDF-9* 基因只有卵母细胞表达[51]。目前有学者认为,卵母细胞通过产生 GDF - 9 等生长因子调节颗粒细胞、卵泡膜细胞的增殖分化,从而调控卵子的发育。实验已表明 GDF 的变异序列与卵巢早衰有关。虽然 BMP - 15 和 GDF - 9 是不同的信号途径,但是两因子合作仍能提高(卵巢)粒层细胞的增生[52,53]。BMP15 和 GDF - 9 的杂合子和纯合子分别导致了可育和不可育,纯合子可能通过截断了蛋白的产生而诱导卵巢发育不良,这些突变可能产生异常蛋白。从这个意义上,TGF - β 蛋白发挥了重要的作用。

3.1.3　转化生长因子(transforming growth factor,TGF)　分为两种:TGF-α 和 TGF-β。TGF-α 作为卵巢内局部的调节因子,协同参与卵母细胞最初的生长、颗粒细胞的增殖分化和黄体细胞凋亡过程[54]。TGF-β 是一组具有调节细胞生长和分化功能的超家族多肽,体外实验表明,TGF-β 单独作用对细胞的生存能力无影响,而 TGF-β 与 TGF-α 协同作用可诱导颗粒细胞凋亡[55]。有实验通过免疫组化方法证实,TGF -β1 在 PCOS 卵巢组织中表达,其分布比较广泛,但主要集中于卵母细胞,而在颗粒及卵泡膜细胞中表达较弱,而且从原始到发育成熟的卵泡中均有表达,表明 TGF -β1 对 P2COS 卵泡发育也具有调节作用。同时也观察到 TGF - β1 除了在 PCOS 发育正常的各级卵泡中表达外,在早晚期闭锁卵泡的颗粒及卵母细胞中同

样有表达。这一结果进一步提示 TGF -β1 除了调节 PCOS 卵泡颗粒细胞的增殖和分化外，还可能介导卵母细胞、颗粒细胞凋亡的发生[56]。

3.2 表皮生长因子

表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）是由 53 个氨基酸残基组成的单链多肽，是卵母细胞发育过程中最为重要的调节因子之一。EGF 对卵细胞发育的作用主要有促进原始卵细胞生长起始，促进卵泡细胞发育，刺激颗粒细胞增殖分化，促进卵母细胞成熟，调节甾体激素合成等[57]。EGF 对卵巢颗粒细胞的增殖及卵母细胞的成熟具有很强的诱导作用，适合浓度的 EGF 可以促进未成熟卵母细胞减数分裂的恢复和完成，还可减少体外卵母细胞的退化率[58]。有学者以果蝇为实验材料研究了 EGF 对卵子发生的影响，实验表明果蝇的表皮生长因子受体在不同的组织和代谢过程中都很活跃，在卵子发生中，表皮生长因子受体在卵母细胞周围的毛囊细胞中表达，并导致了卵轴的形成[59]。

3.3 类胰岛素样生长因子

类胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）是一类低分子量的单链肽类激素，IGFs 包括 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 两种生长因子[60]，IGF -Ⅰ 是结构上类似胰岛素的多肽，一种内皮细胞生长因子，它对卵子的发生更主要一些[61,62]。Chun 等发现 IGF-Ⅰ 可抑制培养卵泡中颗粒细胞的凋亡[63]。Marcos 等在实验中发现 IGF-Ⅰ 与 FSH 可以协同作用促进颗粒细胞合成孕酮[64]。Andrew 等证实颗粒细胞内存在 IGF-Ⅰ 的受体，IGF-Ⅰ 可刺激卵泡分泌 EGF，可抑制颗粒细胞的凋亡[65]。IGF-Ⅰ 在卵巢中是 FSH 的调节因子，它可以结合 FSH 促进卵泡的增殖和分化[66]。

4 其它因素

神经激素的调节也对卵子的发生有很大的影响，影响卵子发生的神经激素主要有卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、生长激素（GH）。此外，还有一些性激素和激素受体以及外界环境等也影响着卵子的发生。

4.1 神经激素

神经激素对昆虫卵子的发生起着关键性的调控作用。卵泡的生长、成熟和卵母细胞的生长发育依赖于神经激素足够的浓度和适当的比例。研究表明，FSH 是卵泡征集、选择和优势化的直接作用。LH 能够增加卵泡细胞的通透性，促使它们从血液中吸取代谢所需物质，并通过水解酶的释放引起卵泡破裂而引起排卵[67]。GH 对于卵子内类固醇的合成，配子发生及其排卵具有重要作用，是卵子发生的关键调节因子[68]。苏晓红和奚耕思用免疫细胞化学染色技术对 FSH 和 LH 在尖唇散白蚁 *Reticulitermes aculabialis* 脑中的分布进行定位研究，研究结果表明，FSH 和 LH 在白蚁脑中的存在具有发育阶段特异性，并且有可能像其在脊椎动物中那样参与调节性腺发育及精、卵成熟，为揭示其在昆虫卵子发生过程中的分子机制提供了直接证据[69]。

4.2 类雄激素受体

董丹等[70]采用免疫细胞化学方法对尖唇散白蚁雌性繁殖蚁和工蚁卵子发生中的类雄激素受体（androgen receptor2 like，AR2 like）进行了定位检测，实验表明在卵子发生过程中发现类雄激素受体免疫阳性反应定位于卵母细胞质和滤泡细胞中，因而推测在尖唇散白蚁卵母细胞中，类雄激素受体也可能作为核外胞质信号转导因子，对卵母细胞的生长、发育和成熟进行调控，此研究表明白蚁的卵子发生受类雄激素受体的调节。

4.3 其它外界因素

在胚胎发育过程中，初级卵母细胞停留在第一次减数分裂（M Ⅰ）前期中的双线期。性成熟后，每月有一个卵泡发育成熟，恢复减数分裂过程，初级卵母细胞二价体中的两条同源染色体即两条单价体彼此分开，分别进入次级卵母细胞和第一极体，此后卵子发生停留在第二次减数分裂（M Ⅱ）中期，直到受精后，才完成第二次减数分裂[71]。黄继华和杨芳炬[72]通过在小鼠体内注射氟哌啶醇（Haloperidol，Hal）的实

验,表明了使用大剂量 Hal 有可能导致卵母细胞非整倍性增加及卵母细胞退化。

刘永华等[73]通过观察不同温度对野蚕黑卵蜂雌蜂卵巢发育和卵子发生的影响,表明了温度对雌蜂卵巢生长,基端卵子生长和卵巢中卵子发生的速度均有影响,在一定范围内适宜卵子的发生,而在太高或太低的温度内则会影响到卵子的发生,可见,温度对卵子的发生起着一定的影响作用。

廖思米等[74]通过用 60 % 蔗糖,60 % 蔗糖加 EM 原露(effective microorganisms),60 % 蔗糖加花粉,60 % 蔗糖加花粉加 EM 原露 4 种食料饲喂复苏熊蜂 *Bombus terrestris* L. 蜂王,研究 EM 原露对复苏蜂王产卵前期卵巢发育及卵子发生的影响,EM 原露虽然表现出对熊蜂蜂王卵巢发育及卵子发生略具抑制性,但影响不显著。

5　展望

昆虫卵子发生最终得到双重结果,一是构成一个高度复杂的特化细胞;二是产生受精后胚胎发育所需的物质,这些均与卵子发生过程中各影响因素的作用密切相关。在过去的几十年里,众多的学者和专家就昆虫卵子发生的影响因素进行了大量的研究,但是在分子水平各因子对其调控途径的报道尚不深入,相关因子对昆虫卵子发生的调控机制还需进一步作超微结构及分子水平的研究。

近年来,对卵子发生的相关因素受到了众多学者的关注,在充分认识卵子发生的相关因素后,可以有效的保证这一过程正常进行,或是利用对这些因素的调控,快速有效地促进经济动物的繁衍或有害动物的生殖节育。卵子发生对受精及其昆虫个体的发育都起到非常重要的作用,鉴于此,还需要对其进行更深入、更广泛的研究,尤其在基因调控方面。

参　考　文　献

1　赵卓,奚耕思. 斑翅蝗科四种蝗虫卵子发生阶段及种间差异的统计分析. 动物分类学报,2006,**31**(3):501 ~ 508.

2　吕淑敏,唐超智,奚耕思,等. 短额负蝗卵子发生及卵母细胞凋亡的组织学观察. 陕西师范大学报:自然科学版,2007,**35**(3):83 ~ 86.

3　杨佐娟,何建平. 昆虫卵子发生过程中细胞凋亡的研究进展. 昆虫知识,2006,**43**(4):447 ~ 452.

4　张红卫. 发育生物学. 北京:高等教育出版社,2001. 399 ~ 400.

5　Mamoru T. H1foo is coupled to the initiation of oocytic growth. *Biology of Reproduction*, 2005, **72**: 135 ~ 142.

6　Michiharu H., Kirkman N. J., Mayo K. E., *et al*. The mouse germ-cell -specific leucine-rich repeat protein Nalp14: a member of the NACHT nucleoside triphosphatase family. *Biology of Reproduction*, 2005, **72**(4): 879 ~ 889.

7　Kim J. M., Boone D. L., Auyeung A., *et al*. Granulosa cell apoptosis induced at the penultimate stage of follicular development is associated with increased levels of Fas and Fas ligand in the rat ovary. *Biology Reprod*, 1998, **58**(5): 1 170 ~ 1 176.

8　Inoue N., Manabe N., Matsui T., *et al*. Roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling pathway in granulose cell apoptosis during atresia in pig ovaries. *Journal of Reproduction and Development*, 2003, **49**(4): 313 ~ 321.

9　邵宏宏,郑科,王闻哲,等. CED-9 及其在细胞凋亡中的调控机制. 细胞生物学杂志,2005,**27**: 643 ~ 648.

10　王侠,时京,刘奔. Bcl-2 基因对丝裂霉素 C 诱导的膀胱癌细胞凋亡抑制及其机制的研究. 中华肿瘤防治杂志,2008,**15**(5): 343 ~ 347.

11　谢晶日,梁国英,任公平,等. c-myc、ras 基因与肝细胞癌的关系. 中西医结合肝病杂志,2009,**19**(2): 124 ~ 126.

12　江玲霞,李纪委,贺彧,等. Sox 基因家族功能的研究进展. 生物技术通报,2008,**6**: 44 ~ 48.

13　Laia N. M., Malyka G. B. Different *sox*17 transcripts during sex differentiation in sea bass. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, **299**: 240 ~ 251.

14　王毅. SOX9 基因与性别决定的关系. 生命的化学,2000,**20**(2): 70 ~ 71.

15　Torres M. L. C., Landa P. A., Moreno M. N., *et al*. Expression profiles of *Dax1*, *Dmrt1*, and *Sox9* during temperature sex determination in gonads of the sea turtle *Lepidochelys olivacea*. *General and Comparative Endocrinology*, 2002, **129**(1): 20 ~ 26.

16　Sara S. M., Hacker A., Harley V., *et al*. *Sox*9 expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds. *Nature Genetics*, 1996, **14**: 62 ~ 68.

17　李楠,王秀利,仇雪梅. SOX,DMRT 性别决定基因家族及其应用研究进展. 生物技术通报,2005,**3**: 5 ~ 10.

18 Wilson M. J., Dearden P. K. Evolution of the insect *Sox* genes. *Evolutionary Biology*, 2008, **8**: 120.

19 Cremazy F., Berta P., Girard F. *Sox neuro*, a new *Drosophila Sox* gene expressed in the developing central nervous system. *Mechanisms Development*, 2000, **93**(1/2): 215 ~ 219.

20 Wilson M. J., Dearden P. K. Evolution of the insect *Sox* genes. *BMC Evol. Biol.*, 2008, **8**: 120.

21 Cremazy F., Berta P., Girard F., *et al*. Genome-wide analysis of *Sox* genes in *Drosophila melanogaster*. *Mechanisms Development*, 2001, **109**(2): 371 ~ 375.

22 Clark A. G., Eisen M. B., Smith D. R., *et al*. Evolution of genes and genomes on the *Drosophila* phylogeny. *Nature*, 2007, **450**: 203 ~ 218.

23 Mukherjee A., Melnattur K. V., Nambu J. R., *et al*. Maternal expression and function of the *Drosophila Sox* gene Dichaete during oogenesis. *Developmental Dynamics*, 2006, **235**(10): 2 828 ~ 2 835.

24 Sanchez-Soriano N., Russell S. Regulatory mutations of the *Drosophila Sox* gene Dichaete reveal new functions in embryonic brain and hindgut development. *Developmental Biology*, 2000, **220**(2): 307 ~ 321.

25 Nichanun P., Steven R. No backbone but lots of Sox: Invertebrate *Sox* genes. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2009, **10**(1 016): 1 ~ 12.

26 曹冬梅，卢建. 叉头框(Fox)转录因子家族的结构与功能. 生命科学，2006，**18**(5): 491 ~ 496.

27 杨竹. Fox 基因家族与卵巢疾病的研究进展. 重庆医科大学学报，2007，**32**(4): 440 ~ 448.

28 Charvet C., Alberti I., Luciano F., *et al*. Proteolytic regulation of Forkhead transcription factor FOXO3a by caspase-3-like proteases. *Oncogene*, 2003, **22**(29): 4 557 ~ 4 568.

29 傅玉才，罗丽莉. Foxo3a 转录因子参与卵母细胞的凋亡. 中国现代医学杂志，2007，**17**(12): 1 438 ~ 1 441.

30 Paul L., Giovanna V. Recent advances in the study of genes involved in non-syndromic premature ovarian failure. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, **282**(1/2): 101 ~ 111.

31 赵卓，奚耕思. c-kit / SCF 信号系统在卵子发生中表达与调控的研究进展. 吉林师范大学学报(自然科学版)，2005，**1**: 1 ~ 3.

32 Clark D. E., Tisdall D. J., Fidler A. E., *et al*. Localization of mRNA encoding *c-kit* during the initiation of folliculogenesis in ovine fetal ovaries. *Journal of Reproduction Fertility*, 1996, **106**: 329 ~ 335.

33 Driancourt M. A., Reynaud K., Cortvrindt R., *et al*. Roles of Kit and Kit Ligand in ovarian function. *Reprodution*, 2000, **133**(5): 143 ~ 152.

34 Horie K., Takakura K., Taii S., *et al*. The expression of c-kit protein during cogenesis and early embryonic development. *Biology of Reproduction*, 1991, **45**(4): 547 ~ 552.

35 Ismail R. S., Dube M., Vanderhyden B. C. Hormonally regulated expression and alternative splicing of kit ligand may regulate kit-induced inhibition ofmeiosis in rat oocytes. *Developmental Biology*, 1997, **184**(2): 333 ~ 342.

36 Ismail R. S., Okawara Y., Fryer J. N., *et al*. Hormonal regulation of the ligand for c-kit in the rat ovary and its effects on spontaneous oocyte meiotic maturation. *Molecular Reproduction Development*, 1996, **43**(4): 458 ~ 469.

37 Koshimizu U., Watanabe D., Tajima Y., *et al*. Effects of W (*c-kit*) gene mutation on gametogenesis in male mice: agametic tubular segments inWf /Wf testes. *Development*, 1992, **114**(4): 861 ~ 867.

38 Lamb D. J. Growth factors and testicular development. *The Journal of Urology*, 1993, **150**(2): 583 ~ 592.

39 Motro B., Bernstein A. Dynamic changes in ovarian c-kit and steel expression during the estrous reproductive cycle. *Developmental Dynamics*, 1993, **197**(1): 69 ~ 79.

40 Reynaud K., Cortvrindt R., Smitz J., *et al*. Alterations in ovarian function of mice with reduced amounts of kit receptor. *Reproduction*, 2001, **121**(2): 229 ~ 237.

41 Tanikawa M., Harada T., Mitsunari M. Expression of c-kit messenger ribonucleic acid in human oocyte and presence of soluble c-kit in follicular fluid. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 1998, **83**(4): 1 239 ~ 1 242.

42 Fair T. Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Animal Reproduction Science*, 2003, **78**(4): 203 ~ 216.

43 Kissel H., Timokhina I., Hardy M. P., *et al*. Point mutation in kit receptor tyrosine kinase reveals essential roles for kit signaling in spermat ogenesis and oogenesis without affecting other kit responses. *The EMBO Journal*, 2000, **19**(6): 1 312 ~ 1 326.

44 郝锡联，赵卓. 长翅素木蝗卵子发生过程中 c-kit 蛋白特异性表达动态. 东北林业大学学报，**36**(6): 53 ~ 60.

45 刘阳，丛晶，吴效科，等. 影响哺乳动物排卵的相关因子. 医学研究杂志，2008，**37**(6): 13 ~ 15.

46 张云鹏，白希壮. BMP 家族的研究近况. 解剖科学进展，2008，**14**(3): 334 ~ 336.

47 葛成. BMP 信号调控研究进展. 国外医学. 生理、病理科学与临床分册，2002，**22**(3): 257 ~ 259.

48 Hogan B. L. Bone morphogenetic proteins: multifunctional

regulators of vertebrate development. *Genes Developmental*, 1996, **10**: 1 580 ~ 1 594.

49 Mehler M. F., Mabie P. C., Zhang D., *et al*. Bone morphogenetic proteins in the nervous system. *Trends in Neurosciences*, 1997, **20**(7): 309 ~ 317.

50 冯振月,潘敏慧,鲁成,等. 果蝇生殖腺干细胞和它们的微环境. 细胞生物学杂志, 2006, **28**: 169 ~ 172.

51 McGrath S. A., Esquela A. F, Lee S. J. Oocyte-specific expression of growth/differentiation factor-9. *Molecular Endocrinology*, 1995, **9**: 131 ~ 136.

52 苗竹林. 卵母细胞来源的生长因子 GDF-9 和 GDF-9B/BMP15. 国外医学计划生育分册, 2003, **22**(4): 204 ~ 207.

53 赵淑云,乔杰,刘平,等. 生长分化因子-9 和骨形态发生蛋白-15 与卵巢反应性的相关性研究. 中国妇产科临床杂志, 2007, **8**(6): 450 ~ 455.

54 Glamoclija V., Vilovi K., Saraga-Babi M., *et al*. Apoptosis and active caspase-3 expression in human granulose cells. *Fertil Steril*, 2005, **83**(2): 426 ~ 431.

55 Foghi A., Teerds K. J., Vander D. H., *et al*. Induction of apoptosis in rat thecal/interstitial cells by transforming growth factor α plus transforming growth factor β in vitro. *Endocrinology*, 1997, **153**(1): 169 ~ 178.

56 苗竹林,王自能,杨艳东,等. TGF-β1 及其受体在 PCOS 大鼠卵巢中的表达及作用. 广东医学, 2008, **29**(12): 1 966 ~ 1 968.

57 胡路琴. 表皮生长因子对卵细胞及胚胎发育的影响. 广州医学院学报, 2004, **32**(4): 76 ~ 78.

58 王炼炼,丘彦,幸贵邦. 表皮生长因子促进小鼠未成熟卵母细胞体外成熟的实验研究. 第三军医大学学报, 2007, **29**(22): 2 179 ~ 2 181.

59 Buskirk C. V., Schüpbach T. Versatility in signalling: multiple responsesto EGF receptor activation during *Drosophila oogenesis*. *Cell Biology*, 1999, **9**(1): 1 ~ 4.

60 顾以韧,张凯,李明洲,等. 猪背最长肌中胰岛素样生长因子(IGFs)系统基因的发育表达模式. 遗传, 2009, **31**(8): 837 ~ 843.

61 Yu H., Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the Natlional Cancer Institute*, 2000, **92**(18): 1 472 ~ 1 489.

62 Firth S. M., Baxter R. C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine Review*, 2002, **23**(6): 824 ~ 854.

63 Chun S. Y., Billig H., Tilly J. L., *et al*. Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 1994, **135**: 1 845 ~ 1 853.

64 Marcos D. D., Diran C., Carol E., *et al*. Insulin-like growth factor (IGF)-I stimulates IGF-I and type 1 IGF receptor expression in cultured rat granulosa cells. *Endocrine*, 2000, **13**(1): 103 ~ 110.

65 Andrew G. R., Marcel Z., Christoph M., *et al*. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet*, 2004, **363**(9 418): 1 346 ~ 1 353.

66 Mao J., Smith M. F., Rucker E. B., *et al*. Effect of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I on porcine preantral follicular growth, antrum formation, and stimulation of granulosa cell proliferation andsuppression of apoptosis in vitro. *Journal of Animal Science*, 2004, **82**(7): 1 967 ~ 1 975.

67 Gilbert S. G. Ovarian Follicular development and pituitary FSH and LH content in the pregnanrat. *Endocrinology*, 1966, **79**(3): 572 ~ 578.

68 吕淑敏,奚耕思. 神经激素对配子细胞发生的影响及其作用. 陕西师范大学学报, 2004, **32**: 48 ~ 55.

69 苏晓红,奚耕思. 尖唇散白蚁性腺发育的神经和激素调节研究. 博士学位论文. 西安,陕西师范大学, 2004.

70 董丹,苏晓红,邢连喜. 类雄激素受体在尖唇散白蚁繁殖蚁和工蚁卵子发生中的免疫细胞化学表达. 昆虫学报, 2008, **51**(7): 769 ~ 773.

71 Lim A. S., Tsakok M. F. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes. *Fertil Steril*, 1997, **68**(2): 265 ~ 271.

72 黄继华,杨芳炬. 氟哌啶醇对小鼠卵母细胞染色体的影响. 癌变. 畸变. 突变, 2005, **17**, (3): 144 ~ 147.

73 刘永华,叶恭银,李鲜花,等. 温度对野蚕黑卵蜂卵巢发育和卵子发生的影响. 昆虫天敌, 2006, **28**(3): 126 ~ 131.

74 廖思米,周祖基,耿金虎,等. 微生态制剂 EM 原露对熊蜂蜂王产卵前期卵巢发育及卵子发生的影响. 昆虫知识, 2008, **45**(5): 785 ~ 791.