

FOXL2的研究现状及其调控机制

吴 军¹ 王 迪¹ 苗春雷¹ 韩阳阳^{2*}

(¹潍坊医学院整形外科研究所, 潍坊 261042; ²潍坊医学院生物科学与技术学院, 潍坊 261053)

摘要 *FOXL2*(winged helix/forkhead transcription factor gene 2)基因是定位于3q22.3区域的单外显子基因, 属于叉头框(forkhead box, FOX)转录因子家族成员之一, 与小睑裂综合征、卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)以及不孕不育相关并参与性别决定。迄今为止, 围绕*FOXL2*展开的研究仍然是相关领域的一大热点。该文综述了*FOXL2*在相关领域的研究进展: *FOXL2*基因突变与BPES(blepharophthalmos-ptosis-epicanthus inversus syndrome)在基因型-表型上的对应关系; *FOXL2*以何种方式参与了哪些生命进程及其时空表达; 作为一个转录因子*FOXL2*调控的下游靶基因及其功能。该综述将为深入研究*FOXL2*基因功能及作用机制提供理论依据。

关键词 *FOXL2*; BPES; 卵巢早衰; 调控

Current Research and the Regulation Mechanism of *FOXL2*

Wu Jun¹, Wang Di¹, Miao Chunlei¹, Han Yangyang^{2*}

(¹Plastic Surgery Institute, Weifang Medical University, Weifang 261042, China;

²College of Biological Science and Technology, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract Winged helix/forkhead transcription factor gene 2 (*FOXL2*), as a single exon gene, located in 3q22.3 area, which belongs to the large family of forkhead/winged-helix transcription factors, is associated with the blepharophthalmos-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES), premature ovarian failure (POF), and sex determination. Till now, the studies on *FOXL2* are still hot issues in related fields. In this review, we summarized the recent research processes of *FOXL2*, including the genotype-phenotype corresponding relationship between *FOXL2* gene mutation and BPES; the roles of *FOXL2* in the physiological process of life, and the spatio-temporal expression of *FOXL2*; besides, we also reviewed the downstream genes and their functions of *FOXL2* as a transcription factor. This review aims at helping researchers to understand the function and mechanism of *FOXL2* deeply and providing the related theoretical support in this field.

Keywords *FOXL2*; BPES; POF; regulation

FOXL2(winged helix/forkhead transcription factor gene 2)基因与小睑裂综合征(blepharophthalmos-ptosis-epicanthus inversus syndrome, BPES)、性别决定、卵巢早衰以及不孕不育等疾病过程相关^[1]。主要在卵

巢、眼睑及脑下垂体中表达, 属于叉头框(forkhead box, FOX)转录因子超家族。人类的*FOXL2*基因是一个长约2.7 Kb、编码376个氨基酸的单外显子基因, 位于3q22.3区域, 其编码的蛋白包含一个特有的100

收稿日期: 2017-11-28 接受日期: 2018-01-15

国家自然科学基金(批准号: 81501683)、山东省自然科学基金(批准号: ZR2015HL057、ZR2016HB72)和潍坊医学院教师公派教师国内访学项目资助的课题

*通讯作者。Tel: 15063660015, E-mail: hanyy2009@163.com

Received: November 28, 2017 Accepted: January 15, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81501683), the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2015HL057, ZR2016HB72) and the Domestic Scholarship Program for Teachers of Weifang Medical College

*Corresponding author. Tel: +86-15063660015, E-mail: hanyy2009@163.com

网络出版时间: 2018-04-16 11:55:41 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180416.1155.010.html>

个氨基酸的forkhead DNA结构域和一个与此分离但功能尚未阐明的多聚丙氨酸肽段($n=14$), *FOXL2*在不同物种间基因序列高度保守^[2-3]。随着对*FOXL2*研究的不断深入, 研究者们发现该基因参与了多种生理过程, 例如, *FOXL2*在头面部发育中发挥重要作用, 而且几乎参与了卵巢发育的所有阶段, 并作为转录因子在整个生物体的网络调控中起着重要作用^[4]。

意大利科学家Crisponi等^[5]最早通过实验证明, *FOXL2*是小睑裂综合征(BPES)的致病基因。此后数十年, 研究者们围绕*FOXL2*不断探索并取得众多成果, 为了解并利用该基因预防某些疾病奠定了理论基础。众多研究主要围绕以下几个方面展开: (1) *FOXL2*基因突变与BPES在基因型-表型上的对应关系; (2) *FOXL2*以何种方式参与了哪些生命进程及其时空表达情况; (3) 转录因子*FOXL2*调控的下游靶基因及功能。

1 *FOXL2*与BPES

*FOXL2*基因最早是在BPES患者体内发现, 之后围绕*FOXL2*的研究大多数与BPES疾病相关。BPES属于一种常染色体显性遗传病, 多为自发的基因突变, 常表现为家族性, 在我国的群体发病率为0.17‰。患者主要表现为睑裂狭小、上睑下垂、倒转型内眦赘皮, 部分患者还伴有眦距增宽和低鼻梁、智力低下、发育迟缓、小头和耳畸形等^[6]。BPES在临床上分为两型: I型由父亲传代, 外显完全, 患者除眼睑发育异常外, 女性患者常伴有卵巢早衰、不孕、原发性闭经或提前绝经等症状; II型为父、母亲传代机会均等, 不完全外显, 男女患者均可生育^[7]。

到目前为止, 在BPES患者中至少发现了206个*FOXL2*基因突变, 这些突变大部分在编码区, 并且所有的突变类型都有出现: 约有11%的错义突变, 12%的无义突变, 44%的移码突变, 33%的读码框内突变(in-frame change)^[8]。De Baere等^[9]通过对*FOXL2*基因编码区突变产生的预期蛋白质进行分类研究, 初步推测了*FOXL2*与BPES在基因型-表型之间的相互关系, 并提出错义突变导致多聚丙氨酸扩增, 这与II型BPES有关。而突变导致编码蛋白质的二级结构 α 螺旋改变, 在多聚丙氨酸区前有截断的则发生I型BPES的可能性高。2014年, Shi等^[10]用ApiggyBac插入碱基的方法, 移码突变导致过早的出现终止密码子, 观察到赖氨酸乙酰转移酶6B(lysine

acetyltransferase 6B, KAT6B)的突变与BPES有关, 转录和表观遗传调控介导的KAT6B是早期发育过程的关键, 当对其干扰后可导致广泛的表型结果。Chai等^[11]发现, 一种新的*FOXL2*基因杂合缺失突变, c.19_95del, 缺失77个碱基引起蛋白质结构的改变, 干扰*FOXL2*的蛋白质结构。此结果进一步证实了*FOXL2*基因突变与BPES之间存在一定的对应关系^[10]。

在过去25年潍坊医学院整形外科研究所收集了67个家系的312名BPES患者的临床资料, 共发现6个新的基因突变(Genebank ID: DQ089672、DQ089671、DQ089670、FJ589614、FJ598615、bankit1169075)并已注册; 还发现有33%~39%的BPES患者体内并未检测到*FOXL2*基因的突变。在De Baere等^[8]的研究中也发现, 在30个相互独立并伴有卵巢早衰症状的BPES I型患者体内并没有检测到能够致病的*FOXL2*基因突变。De Baere等^[8]提出假说: 突变引发的无效或低效等位基因的出现, 进而导致*FOXL2*单倍剂量不足(haploinsufficiency), 可能是其致病原因。也就是说, BPES的致病原因不仅仅是*FOXL2*基因突变, 也可能是其调控机制引起的表达水平发生改变^[12-13]。此假说目前尚未有确切的实验结果证实, 是深入研究*FOXL2*的一个重要方向。

2 *FOXL2*与卵巢发育

*FOXL2*在卵巢发育及功能维持中也发挥重要作用^[14]。研究证实, 它与卵巢功能早衰有关^[15]。*FOXL2*蛋白质在所有育龄期妇女的卵巢颗粒细胞中表达, 在部分未成熟的生殖腺也有表达^[16]。Lamba等^[17]发现, *FOXL2*蛋白能够直接结合在促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH) β 亚基基因的启动子区域, 从而在激活素(activin)调节的促卵泡激素 β -subunit的转录过程中起重要作用。*FOXL2*突变是卵巢颗粒细胞潜在的致病原因之一^[18]。在人的卵巢颗粒细胞瘤中的循环肿瘤DNA(ctDNA)中发现, *FOXL2*的402C>G突变基因^[19]。此外, 该基因在女性卵巢颗粒细胞的增殖分化及功能维持中发挥重要作用, 是卵泡发育必需的细胞因子, 缺失*FOXL2*的颗粒细胞会停滞于鳞状向立方细胞的转化过程中, 无法形成次级卵泡, 进而使卵巢功能受到影响^[17], 其中, β -连环蛋白(β -catenin)调节着卵巢颗粒细胞分化^[20]。在成人卵泡中诱导敲除*FOXL2*

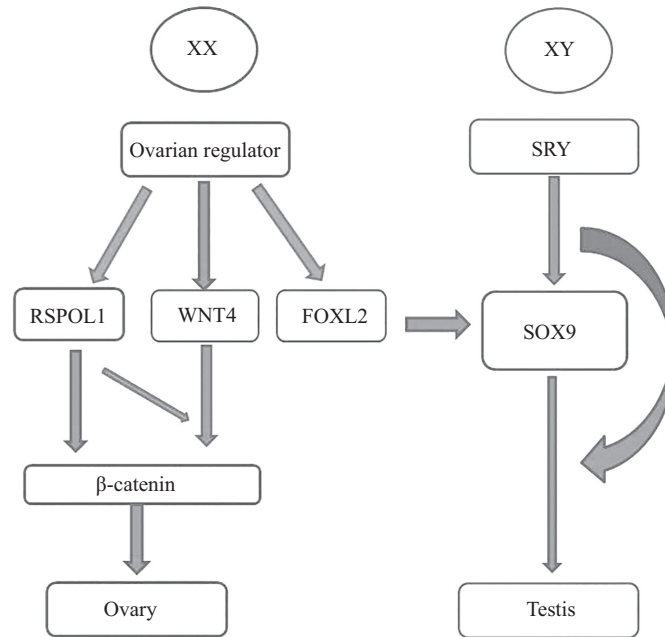


图1 性腺基因调控模型

Fig.1 Gonad gene regulation model

基因, 导致睾丸的分化, 负反馈调控的关键基因是 *SRY* 和 *SOX9*, 说明了 *FOXL2* 调控预防睾丸向卵巢方向分化^[21]。 *FOXL2* 调控的相互作用和类固醇生成因子-1(SF-1)共同控制卵泡发育^[22]。而 *FOXL2* 抑制卵巢发育是通过 *FGFR2c* (fibroblast growth factor receptor 2) 来实现的^[23]。基因 *WNT4*、*RSPOL1* 和 *FOXL2* 与卵巢发育有关^[24-25], 从而控制性腺分化(图1)。

FOXL2 是哺乳动物中最早发现的卵巢分化的性别二态性标志, 在性腺的发育及分化中发挥重要作用^[14]。该基因在性腺中的表达开始于卵巢分化阶段, 并维持到卵巢发育成熟。在小鼠交配12天后, 就能检测到 *FOXL2* 表达^[26], 对成年小鼠颗粒细胞中的 *FOXL2* 进行缺失突变, 会在卵巢中观察到精巢结构类似物^[27]。敲除 *FOXL2*, 小鼠在产后子宫(PN)使用黄体酮导致小鼠不孕^[28]。 *FOXL2* 双缺失的突变小鼠(*FOXL2*^{-/-})往往表现出体型短小, 颅面部严重畸形, 重度眼睑发育不良等类似BPES患者的表现, 而雌性基因敲除小鼠则表现出卵巢不孕及衰退的病理特征^[14]。研究者发现, 小鼠胚胎表达 *FOXL2* 的是神经管上皮细胞, 在神经管头部附近的第一鳃弓外胚间充质细胞, 通过性腺的性别决定软骨在组织中表达^[29]。Zhang等^[30]建立了 *FOXL2* 和 *CYP19A1* 的尼罗非鱼突变体系, 芳香化酶(*CYP19A1*)是负责雌激素合成的酶, 是脊椎动物卵巢发育的关键, 使

罗非鱼出现性别逆转, 这些结果证明了 *FOXL2* 确实与性腺发育及分化密切相关。雌激素改变成年雄性青鳉中的性腺基因(*Gsdf*、*Dmrt1*、*FOXL2*)^[31]。类似的结果在雌激素受体 *Esr1* 和 *Esr2* 缺失突变的小鼠中同样被观察到, 说明 *FOXL2* 和雌激素在颗粒细胞中的协同作用^[18]。

3 *FOXL2* 调控的靶基因研究进展

FOXL2 并不仅仅局限于为BPES的致病基因和参与卵巢分化, 它还参与细胞凋亡、抗逆响应、细胞周期调节等, 2014年有数篇研究还报道了其于卵巢颗粒细胞癌之间的关系^[32-34]。在昆虫褐飞虱中, 首次发现, *Fcp3C* 和 *FOXL2* 在卵生动物中调控卵母细胞的成熟^[35]。 *HMG2-FOXL2* 轴调节对化疗抵抗胃癌的远处转移及上皮-间质转化(EMT)有重要影响^[36]。鉴于该基因在哺乳动物生长发育中作用重大, 目前相关资料较少, 且研究主要集中在转录水平, 围绕该基因的功能及调控机制的研究将是一个热门领域。

FOXL2 通过调控上游的 *FST*、*KITL*、*CDKN1B*、*FSHB* 基因, 参与卵巢发育和卵泡生长等。Pailhoux等^[37]在研究山羊(*Capra hircus*)的无角间性综合征(polled intersex syndrome, PIS)的发生时提出, 山羊 *FOXL2* 基因转录起始位点序列为该基因的顺式作用元件, 该序列的缺失会导致山羊 *FOXL2* 基因转录停

止。该序列在山羊、老鼠和人中相对保守, 当人的该同源序列缺失或断裂时将导致BPES的发生^[38]。在山羊、鸡和小鼠的睾丸中可以检测到*FOXL2* mRNA的表达, 但在其组织中却没有检测到对应的蛋白质产物, 类似的现象也在小鼠和鸡的卵母细胞中发生^[39-40], 推测在这些组织细胞中*FOXL2*存在着转录后水平的调控, 但其调控的机制尚不清楚。

*FOXL2*通过调控下游*SOX9*、*Grip1*、*Inhibin*、*BSTAR*、*CYP19A*等基因的表达, 参与雌性性别决定, 参与雌激素合成等。具体如芳香化酶(*CYP19A*)是类固醇激素合成途径的末端酶, 负责把雄激素转化为雌激素^[41]。在颗粒细胞层, *FOXL2*通过SF1负向调节类固醇合成酶转录激活因子CYP17蛋白质^[42], 从而调控类固醇的生物合成。雌激素被认为对卵巢的分化具有重要的作用, 在鱼类中能够诱发雄性向雌性的转化; 相反地, 降低雌激素水平也带来相反的效果, 导致雌性出现雄性的表型特征。*FOXL2*通过*TNF-R1*、*FAS*、*TRAIL-R*、*BCL2A1*、*IEX1*、*FOS*等基因的表达, 参与细胞凋亡。研究者们对microRNA的表达调控也进行了研究, 例如, miR-133a和miR-133b均能结合在*FOXL2*的3'UTR区域, 从而调控该基因的表达^[43-44]。此外, *FOXL2*的下游靶基因还包括逆境响应因子(*SOD2*, *SIRT1*)和细胞周期调节因子(*CDKN2A*)^[32,34,45-46]。在牛的颗粒细胞中, 油酸(oleic acid, OA)诱导调控*FOXL2*、*ESR2*、*FST*和*PPARG*。OA可以调控颗粒细胞功能, 可在牛颗粒细胞中启动反分化过程^[47]。在*FOXL2*基因下游的转录调控机制中, Han课题组^[48]用STAT3抑制剂抑制*FOXL2*启动子, 首次提出STAT3可能参与*FOXL2*的转录调控, 其调控机制还在探索中。

4 问题与展望

BPES的致病原因可能与*FOXL2*基因突变或调控机制的改变有关。此假说作为深入研究*FOXL2*的一个重要方向, 目前尚未有确切的实验结果证实。

在卵巢颗粒细胞的生理学方面, *FOXL2*起了核心作用: 不仅调控卵巢发育, 而且与性腺分化关系密切。通过基因测序可检测与卵巢相关的基因突变, 但*FOXL2*参与的多个信号通路间的关系尚不清楚, 需进一步深入研究。

迄今为止, 研究主要侧重于*FOXL2*作为转录因子对其下游靶基因的调控, 而相对忽略了其自身转录及翻译的调控, 这是对*FOXL2*研究的不足。这种

研究上的不足不仅限制了人们对*FOXL2*更深入地理解, 同时也不能从根本上利用其预防并彻底治疗小睑裂综合征、卵巢颗粒细胞瘤、卵巢早衰、不孕不育、宫颈癌等相关疾病。因此, 仍需对该基因转录及翻译的调控机制方面展开研究, 把*FOXL2*纳入到人体调控的整体网络上, 完善其承上启下的功能, 从而为临床相关疾病的防治提供新思路。

参考文献 (References)

- 1 Fryns P, Stromme H, van den Berghe. Further evidence for the location of the blepharophimosis syndrome (BPES) at 3q223-q23. Clin Genet 1993; 44(3): 149-51.
- 2 Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, Servel N, Xia X, Pannetier M, et al. Evolution and expression of *FOXL2*. J Med Genet 2002; 39(12): 916.
- 3 Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS. Fox's in development and disease. Trends Genet 2003; 19(6): 339-44.
- 4 Nakamoto M, Matsuda M, Wang DS, Nagahama Y, Shibata N. Molecular cloning and analysis of gonadal expression of *FOXL2* in the medaka, *Oryzias latipes*. Biochem Biophys Res Commun 2006; 344: 353-61.
- 5 Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor *FOXL2* is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet 2001; 27(2): 159-66.
- 6 Yu HC, Geiger EA, Medne L, Zackai EH, Shaikh TH. An individual with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) and additional features expands the phenotype associated with mutations in *KAT6B*. Am J Med Genet A 2014; 164A: 950-7.
- 7 Kommos S, Anglesio MS, Mackenzie R, Yang W, Senz J, Ho J, et al. *FOXL2* molecular testing in ovarian neoplasms: diagnostic approach and procedural guidelines. Mod Pathol 2013; 26(6): 860-7.
- 8 De Baere E, Dixon MJ, Small KW, Jabs EW, Leroy BP, Devriendt K, et al. Spectrum of *FOXL2* gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation. Hum Mol Genet 2001; 10(15): 1591-600.
- 9 De Baere E, Beysen D, Oley C, Lorenz B, Cocquet J, De Sutter P, et al. *FOXL2* and BPES: mutational hotspots, phenotypic variability, and revision of the genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 2003; 72(2): 478-87.
- 10 Shi F, Ding S, Zhao S, Han M, Zhuang Y, Xu T, et al. A piggyBac insertion disrupts *FOXL2* expression that mimics BPES syndrome in mice. Hum Mol Genet 2014; 23(14): 3792-800.
- 11 Chai P, Li F, Fan J, Jia R, Zhang H, Fan X. Functional analysis of a novel *FOXL2* indel mutation in Chinese families with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type I. Int J Biol Sci 2017; 13(8): 1019-28.
- 12 Praphanphoj V, Goodman BK, Thomas GH, Niel KM, Toomes C, Dixon MJ, et al. Molecular cytogenetic evaluation in a patient with a translocation (3; 21) associated with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES). Genomics 2000; 65(1): 67-9.
- 13 Frischmeyer PA, Dietz HC. Nonsense-mediated mRNA decay in

- health and disease. *Hum Mol Genet* 1999; 8(10): 1893-900.
- 14 Ottolenghi C, Uda M, Crisponi L, Omari S, Cao A, Forabosco A, *et al.* Determination and stability of sex. *Bioessays* 2007; 29(1): 15-25.
 - 15 Harris SE, ChandAL, Winship IM, Gersak K, Aittomäki K, Shelling AN. Identification of novel mutations in *FOXL2* associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(8): 729-33.
 - 16 Pisarska MD, Kuo FT, Bentsi-Barnes IK, Khan S, Barlow GM. LATS1 phosphorylates forkhead L2 and regulates its transcriptional activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(1): E101-9.
 - 17 Lamba P, Fortin J, Tran S, Wang Y, Bernard DJ. A novel role for the forkhead transcription factor *FOXL2* in activin A-regulated follicle-stimulating hormone β subunit transcription. *Mol Endocrinol* 2009; 23(7): 1001-13.
 - 19 Färkkilä A, McConechy MK, Yang W, Talhouk A, Ng Y, Lum A, *et al.* *FOXL2* 402C>G mutation can be identified in the circulating tumor DNA of patients with adult-type granulosa cell tumor. *J Mol Diagn* 2017; 19(1): 126-36.
 - 20 Li Y, Zhang L, Hu Y, Chen M, Han F, Qin Y, *et al.* β -Catenin directs the transformation of testis Sertoli cells to ovarian granulosa-like cells by inducing *FOXL2* expression. *Biol Chem* 2017; 292: 17577-86.
 - 21 Irueta G, Pazos MC, Abramovich D, De Zúñiga I, Parborell F, Tesone M *et al.* Effects of an inhibitor of the gamma-secretase complex on proliferation and apoptotic parameters in a *FOXL2*-mutated granulosa tumor cell line (KGN). *Biol Rep* 2013; 89(1): 1-9.
 - 22 Jin H, Won M, Park SE, Lee S, Park M, Bae J. *FOXL2* Is an essential activator of SF-1-induced transcriptional regulation of anti-müllerian hormone in human granulosa cells. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159.
 - 23 Bagheri-Fam S, Bird AD, Zhao L, Ryanet JM, Yong M, Koopman P, *et al.* Testis determination requires a specific FGFR2 isoform to repress *FOXL2*. *Endocrinology* 2017; 158: 3832-43.
 - 24 Chassot AA, Ranc F, Gregoire EP, Roepers-Gajadien HL, Taketo MM, Camerino G, *et al.* Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. *Hum Mol Genet* 2008; 17(9): 1264-77.
 - 25 Chassot A-A, Bradford ST, Auguste A, Gregoire EP, Pailhoux E, de Rooij DG, *et al.* WNT4 and RSPO1 together are required for cell proliferation in the early mouse gonad. *Dev Camb Engl* 2012; 139(23): 4461-72.
 - 26 Auguste A, Chassot A-A, Grégoire E, Renault L, Pannetier M, Treier M, *et al.* Loss of R-spondin1 and *FOXL2* amplifies female-to-male sex reversal in XX mice. *Sexual Dev* 2011; 5(6): 304-17.
 - 27 Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, *et al.* Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by *FOXL2* ablation. *Cell* 2009; 139(6): 1130-42.
 - 28 Bellessort B, Bachelot A, Heude É, Alfama G, Fontaine G, Cardinal ML, *et al.* Role of *FOXL2* in uterine maturation and function. *Hum Mol Genet* 2015; 24(11): 3092-103.
 - 29 Maron6giu M, Marcia L, Pelosi E, Lovicu M, Deiana M, Zhang Y, *et al.* *FOXL2* modulates cartilage, skeletal development and IGF1-dependent growth in mice. *BMC Dev Biol* 2015; 15(1): 27-40.
 - 30 Zhang X, Li M, Ma H, Liu X, Shi H, Li M, *et al.* Mutation of *FOXL2* or *cyp19a1a* results in female to male sex reversal in XX Nile tilapia. *Endocrinology* 2017; 158(8): 2634-47.
 - 31 Kobayashi T, Chiba A, Sato T, Myosho T, Yamamoto J, Okamura T, *et al.* Estrogen alters gonadal soma-derived factor (Gsdf)/*FOXL2* expression levels in the testes associated with testis-ova differentiation in adult medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)* 2017; 191(22): 209-18.
 - 32 McConechy MK, Farkkila A, Yang W, Andersson N, Ng Y. Circulating tumor DNA: *FOXL2* 402C-G mutation can be identified in plasma from adult granulosa cell tumor patients with recurrent disease. *Cancer Res* 2014; 74(19): 5610.
 - 33 Rosario R, Cohen PA, Shelling AN. The role of *FOXL2* in the pathogenesis of adult ovarian granulosa cell tumours. *Gynecol Oncol* 2014; 133(2): 382-7.
 - 34 Anttonen M, Pihlajoki M, Andersson N, Georges A, L' Hôte D, Vattulainen S, *et al.* *FOXL2*, GATA4, and SMAD3 co-operatively modulate gene expression, cell viability and apoptosis in ovarian granulosa cell tumor cells. *PloS One* 2014; 9(1): e855.
 - 35 Ye YX, Pan PL, Xu J Y, Shen ZF, Kang D, Lu JB, *et al.* Forkhead box transcription factor L2 activates Fcp3C to regulate insect chorion formation. *Open Biol* 2017; doi: 10.1098/rsob.170061.
 - 36 Dong J, Wang R, Ren G, Li X, Wang J, Sun Y, *et al.* HMG2-*FOXL2* Axis Regulates Metastases and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Chemoresistant Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3461-73.
 - 37 Pailhoux E, Vigier B, Chaffaux S, Servel N, Taourit S, Furet JP, *et al.* A 11.7-kb deletion triggers intersexuality and polledness in goats. *Nat Genet* 2001; 29(4): 453-8.
 - 38 Beysen D, Raes J, Leroy B, Lucassen A, Yates J, Clayton-Smith J, *et al.* Deletions involving long-range conserved nongenic sequences upstream and downstream of *FOXL2* as a novel disease-causing mechanism in blepharophimosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77(2): 205-18.
 - 39 Govoroun MS, Pannetier M, Pailhoux E, Cocquet J, Brillard JP, Couty I, *et al.* Isolation of chicken homolog of the *FOXL2* gene and comparison of its expression patterns with those of aromatase during ovarian development. *Dev Dyn* 2004; 231(4): 859-70.
 - 40 Löffler KA, Zarkower D, Koopman P. Etiology of ovarian failure in blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome: *FOXL2* is a conserved, early-acting gene in vertebrate ovarian development. *Endocrinology* 2003; 144(7): 3237-43.
 - 41 Gardner L, Anderson T, Place AR, Dixon B, Elizur A. Sex change strategy and the aromatase gene. *Steroid Biochem* 2005; 94: 395-404.
 - 42 Park M, Shin E, Won M, Kim JH, Go H, Kim HL, *et al.* *FOXL2* interacts with steroidogenic factor-1(SF-1) and represses SF-1-induced CYP17 transcription in granulosa cells. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1024-36.
 - 43 Luo Y, Wu X, Ling Z, Yuan L, Cheng Y, Chen J, *et al.* MicroRNA133a targets *FOXL2* and promotes differentiation of C2C12 into myogenic progenitor cells. *DNA Cell Biol* 2015; 34(1): 29-36.
 - 44 Dai A, Sun H, Fang T, Zhang Q, Wu S, Jiang Y, *et al.* MicroRNA-133b stimulates ovarian estradiol synthesis by targeting *FOXL2*. *FEBS letters* 2013; 587(15): 2474-82.

-
- 45 Tran S, Zhou X, Lafleur C, Calderon MJ, Ellsworth BS, Kimmins S, *et al.* Impaired fertility and FSH synthesis in gonadotrope-specific *FOXL2* knockout mice. *Mol Endocrinol* 2013; 27(3): 407-21.
- 46 Georges A, Auguste A, Bessière L, Vanet A, Todeschini AL, Veitia RA, *et al.* *FOXL2*: a central transcription factor of the ovary. *J Mol Endocrinol* 2014; 52(1): R17-33.
- 47 Yenuganti VR, Vanselow J. Oleic acid induces down-regulation of the granulosa cell identity marker *FOXL2*, and up-regulation of the Sertoli cell marker *SOX9* in bovine granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1): 57-9.
- 48 Han Y, Wang T, Sun S, Zhai Z, Tang S. Cloning of the promoter region of a human gene, *FOXL2*, and its regulation by *STAT3*. *Mol Med Rep* 2017; 16(3): 2856-62.