

基于细胞力传感器探索卵泡发育机制

杨青青^a, 任冀峰^b, 阮鑫^a, 王鹏旭^a, 董晓英^a

(首都医科大学 a. 中医药学院; b. 生物医学工程学院, 北京 100069)

摘要:细胞力传感器在卵泡正常发育过程中发挥着重要作用,它由整合素、黏着斑、信号通路和细胞骨架组成。在卵泡发育过程中,细胞力传感器能将力学刺激转化为生化信号,激活信号通路,使细胞骨架响应刺激,促进生殖细胞迁移、减数分裂和排卵。从力传感器在卵泡发育中的作用和相关信号通路等两方面探讨卵泡发育作用机制,为卵泡发育的深入研究提供新思路。

关键词:细胞力传感器; 卵泡发育; 细胞骨架

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.05.028

Mechanism of the Development of Follicles Based on Cellular Force Transducer

YANG Qingqing^a, REN Jifeng^b, RUAN Xin^a, WANG Pengxu^a, DONG Xiaoying^a

(a. School of Chinese Medicine; b. School of Biomedical Engineering, Capital Medicine University, Beijing 100069, China)

Abstract: Cellular force transducer plays a crucial role in normal development of the follicles, which consists of integrin, focal adhesion, signal pathways and cytoskeleton. In follicle development, cellular force transducer converts force stimulation into biochemical signal, and activates the signal pathways to make cytoskeleton respond to stimulation. This process promotes various biological functions of germ cells, such as migration, meiosis and ovulation. This review summarizes the mechanism of follicles' development from two aspects, the role of cellular force transducer in the development of follicles and the related signal pathways, so as to provide a new idea for the further study of follicle development.

Key words: cellular force transducer; follicle development; cytoskeleton

卵泡(follicle)是女性生殖系统的重要组成部分。卵泡生长发育通常是指从原始卵泡形成到发育成熟直至排卵的整个过程,这个过程依赖于原始卵泡池的储备和原始卵泡的激活。随着社会发展,女性面临着环境和生活方式的改变,出现原始卵泡池不断被消耗和卵泡发育障碍的情况。这导致女性生育能力受损,表现为卵巢储备功能下降

(diminished ovarian reserve, DOR),进而出现原发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)^[1]。研究发现,在40岁以下的妇女中,约有3.7%的妇女出现了POI^[2]。因此,越来越多研究者从卵泡发育角度切入,进一步改善女性的卵巢储备功能。卵泡内部发育受到其微环境稳态的影响,感受的主要力学信号来自其周围的细胞外基质

(extracellular matrix, ECM)。ECM 主要是由胶原蛋白、层黏连蛋白和弹性蛋白等多种大分子组成,它的力学特性,如刚度和黏弹性会影响到卵泡内微环境的稳态^[3]。当卵泡内细胞感受力学刺激,它会通过力传感器将力学信息转化为生化信号,再经由信号通路或者力学-生化信号的传导器,以及效应器促进细胞发育,使细胞的生长顺应环境的改变。本文重点从力传感器在卵泡发育中的作用和与卵泡发育相关的关键通路两个方面探讨力传感器介导的信号传导对卵泡发育的影响。

1 力传感器在卵泡发育中的作用

卵泡的发育阶段,卵母细胞与周围颗粒细胞建立起物理连接。这种物理连接会在细胞间接触点产生机械力,细胞内部传感器会感知和传递这些机械力,帮助颗粒细胞增殖和分化^[4]。力传感器主要包括细胞膜表面的整合素、黏附斑中的相关蛋白和力学敏感的离子通道。目前,很多研究已经描述了力传感器在卵泡发育中的作用,并作了总结。

1.1 整合素促进原始生殖细胞迁移

整合素(integrin)是由 α 和 β 两个亚基构成的异质二聚体蛋白,它们是I型跨膜糖蛋白,具有大的细胞外结构域、跨膜片段和细胞质尾部^[5]。在排卵前期,卵丘细胞合成大量的黏弹性基质,在卵母细胞从卵泡中排出以及随后的受精过程中发挥着重要作用^[6]。

黏弹性在整合素的存在形式中至关重要。整合素至少以3种主要形式存在:在静息状态下,整合素头转向脂质膜;激活后,整合素延伸并打开配体结合位点,它通过由内向外或由外向内的激活方式被激活,导致细胞内信号传导和细胞黏附^[7]。在由内向外的激活中,激活信号来源于非整合素受体,并传递至整合素;在由外向内的激活中,细胞外配体与整合素结合并激活整合素。当被激活时,整合素可以通过构象变化由低活态转化为高活态,增加单个整合素的亲和力,或通过整合素的聚集来增加其结合能力^[8-9]。

整合素的亲和力起着连接细胞骨架和细胞外基质的作用。在细胞内部,大部分整合素连接着肌动蛋白纤维;在细胞外部,它与层黏连蛋白、胶原蛋白等细胞外基质蛋白相连。生殖细胞开始发育之

后,一些分子通路被激活,它们就会开始迁移和增殖。例如,原始生殖细胞(primordial germ cells, PGC)需要作为单个细胞迁移,因此它们必须相互分离,而且还要与周围环境分离。为此,生殖细胞需要改变其表面黏附分子的数量或分布以适应迁移的过程。研究表明,小鼠生殖细胞在迁移的时候与ECM成分相互作用的方式发生了变化,从而导致结合纤连蛋白和层粘连蛋白减少^[10]。在果蝇胚胎中,整合素将肌动蛋白皮层锚定在卵黄膜上,形成深内陷与卵黄膜进行摩擦抵抗,然后其黏附通过机械化学反馈放大细胞皮层的肌球蛋白II(Myosin II)激活并且推动组织屈曲并向前运动,促进组织形态改变^[11]。该结果表明,胚胎的组织形态改变和运动需要整合素的参与。

1.2 细胞骨架调控卵母细胞的减数分裂

细胞骨架由肌动蛋白丝、中间丝和微管构成^[12]。在雌性哺乳动物中,卵母细胞从诞生开始就在卵巢的原始卵泡中储存和生长并不断发育成熟以适应周期性的排卵过程。卵母细胞的成熟需要经历两次连续的不对称减数分裂过程,最终产生1个卵子和两个极体。第1次减数分裂需要同源染色体分离、重组形成二价体,其两个动粒聚集并排列在赤道两侧,各自面向相对的两极运动,连接到微管,纺锤体组装检测点(spindle assembly checkpoint, SAC)蛋白就会从动粒中释放,从而触发染色体分离到不同的子细胞中^[13-14]。减数分裂中卵母细胞核成熟的过程主要涉及染微管成核和纺锤体的组装。纺锤体的组装主要由中心体所介导,中心体是有丝分裂细胞中主要的微管组织中心(microtubule organizing center, MTOC),负责微管成核和纺锤体的组装^[15]。但研究发现,大多数物种的卵母细胞内没有中心体的存在,而纺锤体内却存在F-肌动蛋白结构网络。在卵母细胞核膜破裂后,F-肌动蛋白通过非肌肉肌球蛋白II聚集分散的染色体,促进着丝粒-微管的牢固附着,引起染色体与微管之间相互作用,帮助染色体进行精确排列和分离^[16]。

研究发现,小鼠卵母细胞中观察到无中心体微管组织中心(acentrilar microtubule organizing centers, aMTOC)所介导的减数分裂时期的纺锤体组装,虽然其缺乏中心粒,但其中四种蛋白质:中心粒

卷曲螺旋蛋白 110 (centriolar coiled-coil protein 110, CCP110)、细胞骨架相关蛋白 5 (cytoskeleton associated protein 5, CKAP5)、精神分裂症相关蛋白 1 (disrupted in schizophrenia 1 scaffold protein, DISC1) 和转化酸性卷曲螺旋蛋白 3 (transforming acidic coiled-coil containing protein 3, TACC3) 表现出动粒和纺锤体微管定位, 它们会促进减数分裂恢复时小鼠卵母细胞生发囊泡期 (germinal vesicle, GV) 核膜周围的微管成核, 在核膜破裂 (nuclear envelope breakdown, NEBD) 后, aMTOC 聚集并集中在纺锤体两极, 形成双极纺锤体组织, 调控着纺锤体的形成和卵母细胞的减数分裂^[17]。

1.3 力传感器在颗粒细胞与卵母细胞交互中的作用

力必须先传输到力敏感元件, 然后才能被感知到。例如, 介导细胞与细胞之间和细胞与 ECM 接触的黏附受体之间都与力的传导密切相关。颗粒细胞是卵母细胞周围的体细胞, 其中包裹在卵母细胞外的颗粒细胞也称作卵丘细胞, 它们在哺乳动物卵母细胞的生长、减数分裂成熟、排卵和受精中发挥重要作用。卵母细胞在胎儿期到青春期的减数分裂停滞主要依赖卵泡内高浓度的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平来维持。颗粒细胞产生的 C 型利尿钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 与钠尿肽受体 2 (atriuretic peptide receptor, NPR2) 结合生成环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), cGMP 通过间隙连接从颗粒细胞进入卵母细胞内, 降低磷酸二酯酶 3A (phosphodiesterase 3A, PDE3A) 的活性, 减少 cAMP 的水解, 从而维持卵泡内高浓度 cAMP 水平^[18]。卵母细胞和颗粒细胞之间的相互作用涉及间隙连接和许多信号传导因子。

在卵泡的生长期, 颗粒细胞与卵母细胞之间会形成透明带, 包绕在卵母细胞的颗粒细胞形成胞质突起, 它的顶端会在颗粒细胞与卵母细胞之间的缝隙处形成间隙通道, 穿过透明带, 与卵母细胞保持一定的联系, 为卵母细胞输送营养^[19]。这些胞质突起大部分由肌动蛋白丝组成, 少部分由微管蛋白组成^[20]。在排卵期, 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 会激增, 卵丘细胞为了响应 LH 激增会产生 ECM, 其主要成分是透明质酸, 提供了卵丘的黏弹

性, 然后沉积到细胞间隙中^[21]。实验研究发现, 免疫荧光染色显示, 注射绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 4、8 h 后, 在卵丘细胞与卵母细胞之间的间隙中观察到纤连蛋白和整合素的存在^[22]。LH 激增后, 纤连蛋白在颗粒细胞表达和积累, 它与整合素连接, 刺激孕酮产生和颗粒细胞黄体化, 激活 FAK 信号通路, 促进颗粒细胞形态改变和迁移, 从而促进排卵^[23]。该结果体现了整合素在颗粒细胞和卵母细胞之间的交互方面发挥着重要作用。

2 卵泡发育与力传感器相关的关键信号通路

为了维持卵泡的静止或激活, 卵泡必须对可溶性信号 (生长因子和激素) 和物理压力 (包括机械力和渗透压变化) 做出反应。卵泡内的力学感受器受到力的刺激后, 将会激活细胞内一系列信号通路, 如 Src/FAK、Hippo、RhoA/ROCK 等, 这些信号通路都与力的传导有关, 被称作力的效应器。

2.1 Src/FAK 信号通路开启卵母细胞周期启动

整合素介导的黏连过程启动 Src/FAK 信号通路, 它调节包括细胞存活在内的多个细胞过程^[24]。其中非受体酪氨酸激酶 (sterol regulatory element-binding protein cleavage activating protein, Src) 和局灶黏附激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 是整合素介导信号的主要成分。当整合素被激活时, 相互激活的 Src/FAK 复合体可以磷酸化和激活多个下游信号通路^[25], 引起整合素介导的 RhoA 信号和下游肌动蛋白的响应。在整合素上的机械拉伸激活 FAK 和 Src 家族激酶, 并通过 RO-GEFEZ 和 GEFH1 诱导可以使细胞刚度增强^[26]。其中, FAK 蛋白存在于卵子中, 并在受精时被磷酸化。实验发现使用 FAK 抑制剂减少了皮质中丝状肌动蛋白的数量和分布, 这关乎着在卵子皮层中肌动蛋白阵列的形成, FAK 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (MAP kinase kinase kinases, MAPKKK) 磷酸化, 激活 MAPK, 改变下游相应靶基因或蛋白的表达, 为卵母细胞周期启动提供信号传导^[27]。MAPKKK 能够在体外激活 P38 MAPK, 使 P38 MAPK 磷酸化, 参与纺锤体的组装, 维持小鼠卵

母细胞从 GV 期到 MI 期稳定分裂^[28]。

2.2 Hippo 信号通路调节原始卵泡的静止和激活

Hippo 信号通路因其通过生长抑制来保持最佳器官大小的作用而闻名^[29]。Hippo 信号通路抑制原始卵泡激活。细胞探测其微环境的刚度,并通过细胞内收缩力的中央调节因子 Ras 同源基因家族 A (ras homolog gene family member A, RhoA) 和 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 做出反应^[30]。在哺乳动物中, Hippo 通路包括激酶级联、巨噬细胞刺激因子 1/2 (macrophage stimulating 1/2, MST1/2) 和大型肿瘤抑制蛋白激酶 1/2 (large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/2), 以及下游效应器: 与 Yes 相关蛋白 (Yes associated protein, YAP) 和带 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)^[31]。卵泡是哺乳动物卵巢的基本功能的单位, 它的发育要经历原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡和成熟卵泡的不同阶段。卵泡在这些阶段生长、破裂、排卵和闭锁, 产生包含张力、摩擦力、流切力和弹力等一系列机械力, 调控 Hippo 信号通路。其中, Hippo 激酶: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (serine threonine kinase3, STK3) 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 (serine threonine kinase4, STK4) 的激活会引起激酶 LATS1 和 LATS2 的磷酸化和激活, 进而磷酸化和灭活转录共激活因子 Yes 相关蛋白 (YAP1) 和 WWTR1 (TAZ); 磷酸化的 YAP1 和 WWTR1 蛋白被隔离在细胞质中, 并被阻止充当转录共激活剂^[32]。在卵泡内, 如果 Hippo 途径受到抑制, 未磷酸化的 YAP1 和 WWTR1 会进入细胞核, 与 TEAD 家族蛋白相互作用, 参与细胞增殖, 从而促进卵泡生长^[33]。因此, 当卵泡内细胞感知外界刚性环境时, 激活 Hippo 信号通路, 通过高内部机械应力来抑制卵泡生长和维持卵泡静止状态。

Hippo 信号基因的缺陷与 POI、多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)、卵泡储备受损和卵巢上皮细胞肿瘤的发生有关^[34]。在一项全基因组关联研究中发现, DIAPH2 作为绝经年龄的候选基因, 而在 POI 患者中发现了 DIAPH2 的拷贝数变异^[35], DIAPH 蛋白的功能丧失或表达减少可能导致下游 Hippo 信号传导中断并加速卵泡损失。对促性腺激素介导的卵泡刺激反应不佳的女性来

说, 体外激活疗法是一种替代疗法。在此过程中, 通过手术将卵巢皮质取出、破碎并移植回患者体内^[36]。目前, 卵巢组织破碎已被证明可以促进肌动蛋白聚合, 从而导致 Hippo 信号传导中断、YAP 磷酸化减少以及细胞核中 YAP1 丰度升高^[37]。

2.3 RhoA/ROCK 信号通路促进卵母细胞成熟和受精

细胞的生长受到内力和外力的影响。在细胞内部, 细胞生长和收缩会产生内力; 在细胞外部, 细胞间的黏附作用会产生外力, 内力或外力可以触发调节细胞行为的力学信号通路。当细胞感知微环境的刚度时, 它们通过细胞内收缩力的中央调节因子 (例如 Rho GTPase) 和效应蛋白 (例如 ROCK) 做出反应^[38]。在卵泡内, 卵泡趋化因子会刺激 RhoA/ROCK 信号通路, 促进肌动蛋白纤维束的形成, 导致整合素在其表面的聚集和纤连蛋白原纤维的组装, 从而促进卵丘-卵母细胞复合物 (cumulus oocyte complex, COC) 外面的 ECM 层的形成, 调控精子的穿透; 另一方面, 前列腺素 E2-前列腺素受体 2 (prostaglandin E2-prostaglandin E2 receptor subtype 2, PGE2-EP2) 信号传导充当趋化因子作用的负调节因子, 引起的 ECM 层溶解, 允许精子穿过卵丘细胞层与卵母细胞结合, 进而促进受精^[39]。

海胆的受精主要是由 pH 值改变所引起, 钠氢交换器 ($\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchangers, NSE) 维持着卵子内外 pH 值的稳态。通过蛋白质印迹定位分析发现, 海卵中存在与 NSE3 相似活性的交换器, 受精时交换器的活性由海胆卵中的 RhoA 调控, 使用 ROCK 的抑制剂 Y-27632 降低了精子引起的 pH 值的升高, 也抑制了 NSE3 的活性。因此, 海胆的受精依靠 RhoA/ROCK 信号通路调控^[40]。

2.4 信号通路在卵泡发育中的作用机制

原始卵泡是由卵母细胞和外面一层扁平的颗粒细胞组成。原始生殖细胞之间相互接触抑制所产生的摩擦力激活 Hippo 通路, 引起下游 LATS1/2 的磷酸化, 进而使 YAP/TAZ 磷酸化, YAP/TAZ 锚定在细胞质中, 无法进入核中参与细胞增殖, 维持了原始卵泡的静止。Hippo 通路受到干扰后, 一些原始卵泡被激活发育成为初级卵泡, 初级卵泡的卵母细胞外面形成一圈透明带, 透明带外面包绕着多层柱状颗粒细胞。颗粒细胞膜表面的整合素

受到细胞增殖生长所产生的张力和弹力影响,激活 Src/FAK 信号通路,在细胞膜表面形成整合素-FAK 黏附复合物,参与卵泡内细胞的肌动蛋白骨架的构建,同时激活 MAPK 信号通路,使下游 P38 MAPK 磷酸化,促进初级卵泡的第 1 次减数分裂,发育到次级卵细胞阶段。次级卵泡的卵母细胞与其周围的颗粒细胞形成卵丘-卵母细胞复合体,被形成的卵泡腔挤压到一侧,卵泡膜分

为内外两层。次级卵泡发育到成熟卵泡,卵泡腔逐渐变大,卵丘-卵母细胞复合体变得更加明显。Hippo 通路和 Src/FAK 通路引起下游 RhoA 和 ROCK 产生内收缩力,激活 RhoA/ROCK 通路,促进卵泡外的 ECM 层的形成,调控精子的穿透,而 PGE2-EP2 信号进行负调节,促进 ECM 层溶解,帮助精子穿过卵丘细胞层与卵母细胞结合,进而促进受精(见图 1)。

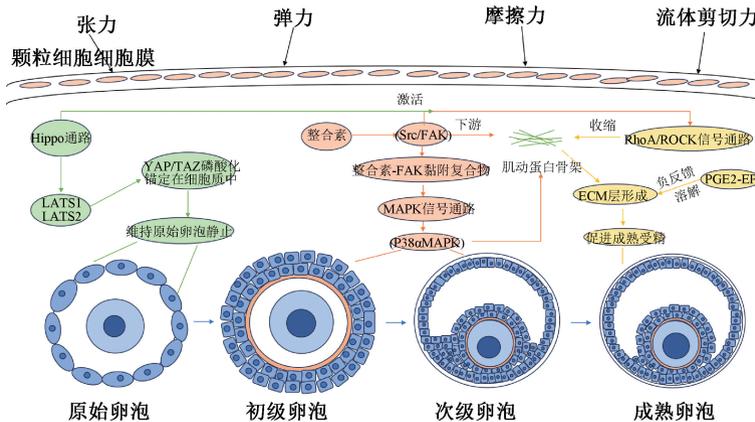


图 1 与细胞力传感器相关信号通路在卵泡发育中的作用机制

Fig. 1 Mechanism of signal pathways related to cellular force transducer in follicle development

3 总结与展望

细胞力传感器在卵泡发育的作用具备很好的应用前景。卵泡发育受到卵泡内外环境的影响,需要综合考虑内外条件因素。卵泡的发育、破裂、排卵和闭锁会对内外环境产生影响,产生力刺激,激活相关信号通路,引起细胞骨架的改变,从而影响卵泡的发育。目前,从生物力学角度改善卵泡发育机制取得一定的进展。研究发现通过破碎卵巢组织并与蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 兴奋剂一起孵育来抑制 Hippo 信号通路,激活卵泡,可以治疗 POI^[50]。因此,通过研究卵泡发育过程中的生物力学过程进而探究其作用机制以及力传感器的物理特征改变影响 POI 患者的卵泡发育是研究卵巢衰老机制中的一个极好的切入点。但现在仍存在着对卵泡内卵母细胞和颗粒细胞相关力学特性缺乏深入探究的问题,未来将从卵泡相关力学特性指标入手,从而明确其发育机制,将为改善卵泡发育并进一步为提高女性生育力提供新思路。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:董晓英和任冀峰负责论文指导;杨青青负责文献搜集整理、论文撰写;阮鑫和王鹏旭负责论文修改。

参考文献:

- [1] 杨璐,徐妍. 早发性卵巢功能不全的治疗现状及研究进展 [J]. 巴楚医学, 2022, 5(4): 113-116.
- [2] GOLEZAR S, RAMEZANI TEHRANI F, KHAZAEI S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: A meta-analysis [J]. Climacteric, 2019, 22(4): 403-411.
- [3] SHAH JS, SABOUNI R, CAYTON VAUGHT KC, et al. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: A systematic review [J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(7): 1135-1148.
- [4] MACDONALD JA, WOODS DC, TILLY JL. Biomechanical strain promotes the differentiation of murine oogonial stem cells [J]. Stem Cells Dev, 2021, 30(15): 749-757.
- [5] 王鹏,魏强. 细胞感应基质机械力学信号的过程与机制 [J]. 生命的化学, 2023, 43(7): 947-958.
- [6] SALUSTRI A. Paracrine actions of oocytes in the mouse pre-ovulatory follicle [J]. Int J Dev Biol, 2000, 44(6): 591-597.
- [7] 郑温哲,黄梦汶,陈剑峰. 整合素的活性调控及其功能 [J]. 生命的化学, 2023, 43(7): 967-974.
- [8] GAHMBERG CG, GRÖNHOLM M, MADHAVAN S.

- Regulation of dynamic cell adhesion by integrin-integrin crosstalk [J]. *Cells*, 2022, 11(10): 1685.
- [9] 张明焜, 吕守芹, 龙勉. 基于纳米孔传感的整合素不同构象态和变构路径解析 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 431.
- [10] 赵欣. Diaph1 在小鼠原始生殖细胞迁移中的作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2021.
- [11] COLLINET C, BAILLES A, DEHAPIOT B, *et al.* Mechanical regulation of substrate adhesion and de-adhesion drives a cell-contractile wave during *Drosophila* tissue morphogenesis [J]. *Dev Cel*, 2024, 59(1): 156-172.
- [12] POLLARD TD, GOLDMAN RD. Overview of the cytoskeleton from an evolutionary perspective [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(7): a030288.
- [13] LANE S, KAUPPI L. Meiotic spindle assembly checkpoint and aneuploidy in males versus females [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1135-1150.
- [14] ZOU YJ, SHAN MM, WAN X, *et al.* Kinesin KIF15 regulates tubulin acetylation and spindle assembly checkpoint in mouse oocyte meiosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8): 422.
- [15] WU T, DONG J, FU J, *et al.* The mechanism of acentrosomal spindle assembly in human oocytes [J]. *Science*, 2022, 378(6621): eabq7361.
- [16] NIKALAYEVICH E, TERRET ME. Meiosis: Actin and microtubule networks drive chromosome clustering in oocytes [J]. *Curr Biol*, 2023, 33(7): R272-R274.
- [17] WU T, DONG J, FU J, *et al.* The mechanism of acentrosomal spindle assembly in human oocytes [J]. *Science*, 2022, 378(6621): eabq7361.
- [18] 王丽娜, 王海. 人卵母细胞生长发育调控机制的研究进展 [J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(5): 79-85.
- [19] KIRILLOVA A, SMITZ JEJ, SUKHIKH GT, *et al.* The role of mitochondria in oocyte maturation [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2484.
- [20] EL-HAYEK S, YANG Q, ABBASSI L, *et al.* Mammalian oocytes locally remodel follicular architecture to provide the foundation for germline-soma communication [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(7): 1124-1131.
- [21] TALBOT P, SHUR BD, MYLES DG. Cell adhesion and fertilization: Steps in oocyte transport, sperm-zona pellucida interactions, and sperm-egg fusion [J]. *Biol Reprod*, 2003, 68(1): 1-9.
- [22] KITASAKA H, KAWAI T, HOQUE SAM, *et al.* Inductions of granulosa cell luteinization and cumulus expansion are dependent on the fibronectin-integrin pathway during ovulation process in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192458.
- [23] ASEM EK, CARNEGIE JA, TSANG BK. Fibronectin production by chicken granulosa cells *in vitro*: effect of follicular development [J]. *Acta Endocrinol*, 1992, 127(5): 466-470.
- [24] ZHAO M, FINLAY D, KWONG E, *et al.* Cell adhesion suppresses autophagy via Src/FAK-mediated phosphorylation and inhibition of AMPK [J]. *Cell Signal*, 2022(89): 110170.
- [25] ZHAO X, GUAN JL. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(8): 610-615.
- [26] GUILLUY C, SWAMINATHAN V, GARCIA-MATA R, *et al.* The Rho GEFs LARG and GEF-H1 regulate the mechanical response to force on integrins [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(6): 722-727.
- [27] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(8): 32-34.
- [28] 胡世福. P38 α MAPK 在大鼠卵泡中的表达及功能研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [29] KAWAMURA K, CHENG Y, SUZUKI N, *et al.* Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(43): 17474-17479.
- [30] 王立意, 郭东铭, 庞景之, 等. ROCK1 及其相关信号分子参与张应变调控的血管平滑肌细胞增殖 [J]. *医用生物力学*, 2017, 32(3): 205-212.
- WANG LY, GUO GM, PANG JZ, *et al.* ROCK1 and the relative signal molecules participate in proliferation of vascular smooth muscle cells induced by cyclic strain [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(3): 205-212.
- [31] 农耀斌, 黄鸿娜, 黄晶晶, 等. Hippo 信号通路在肝脏中的作用研究进展 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(3): 285-288.
- [32] 陈泰任. FSH 通过 Hippo 信号通路对卵泡发育和颗粒细胞雌激素合成的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [33] OKA T, MAZACK V, SUDOL M. Mst2 and Lats kinases regulate apoptotic function of Yes kinase-associated protein (YAP) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27534-27546.
- [34] HSUEH AJ, KAWAMURA K, CHENG Y, *et al.* Intraovarian control of early folliculogenesis [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(1): 1-24.
- [35] HE C, KRAFT P, CHASMAN DI, *et al.* A large-scale candidate gene association study of age at menarche and age at natural menopause [J]. *Hum Genet*, 2010, 128(5): 515-527.
- [36] 李紫棠, 李文. 体外激活治疗早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. *发育医学电子杂志*, 2022, 10(1): 58-63.
- [37] CHENG Y, FENG Y, JANSSON L, *et al.* Actin polymerization-enhancing drugs promote ovarian follicle growth mediated by the Hippo signaling effector YAP [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2423-2430.
- [38] PROVENZANO PP, KEELY PJ. Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 8): 1195-1205.
- [39] YODOI R, TAMBA S, MORIMOTO K, *et al.* RhoA/Rho kinase signaling in the cumulus mediates extracellular matrix assembly [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(7): 3345-3352.
- [40] RANGEL-MATA F, MÉNDEZ-MÁRQUEZ R, MARTÍNEZ-CADENA G, *et al.* Rho, Rho-kinase, and the actin cytoskeleton regulate the Na⁺-H⁺ exchanger in sea urchin eggs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(1): 264-269.