

爬行动物温度依赖性性别决定研究进展*

焦保卫 王德寿** 邓思平

(西南师范大学生命科学学院 重庆市水产科学技术重点实验室 重庆 400715)

摘要: 综述了近年来爬行类温度依赖性性别决定的最新进展。回顾了爬行类 TSD 的特点,并从性激素方面和分子水平上探讨了 TSD 的可能机制。

关键词: 爬行动物;性别决定

中图分类号: Q492 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2002)04-74-05

The Approach of TSD in Reptile

JIAO Bao-Wei WANG De-Shou DENG Si-Ping

(School of Life Science, Southwest Normal University Chongqing 400715, China)

Abstract: The temperature dependent sex determination(TSD) in reptile was described, including the characteristics of TSD, and the possible mechanisms of TSD in the level of sex steroid hormone, as well as the related genes' function on it.

Key words: Reptile; TSD

动物的性别决定是一个重要的生物学理论问题,而且对于实现动物的性别控制具有重大实践意义。在无脊椎动物中,线虫和果蝇的性别决定机制已较为清楚。在脊椎动物中,以对人和哺乳类性别决定的研究最深入,已明确哺乳类的性别是由单纯的性染色体所决定的,若有 sry(sex determination region in Y chromosome) 基因,则发育为雄性,若没有 sry 基因,则发育为雌性,雌性被认为是一种默认性别^[1]。而鱼类的性别决定机制最为原始、复杂,鱼类的性别除受性染色体控制外,常染色体在性别决定中也起一定作用,在鱼类和其它非哺乳类脊椎动物,至今还没有在性染色体上找到与 sry 功能类似的性别决定基因^[3],此外,鱼类的性别还在很大程度上受环境因素的影响。爬行动物的性别决定机制的复杂程度介于鱼类与哺乳类之间。目前已发现,爬行动物的一些种类具温度依赖性性别决定(temperature-dependent sex determination, TSD),其它一些种类具遗传依赖性性别决定(genetic sex determination, GSD),其中的 GSD 呈多样化,有雄性异配性别决定,有雌性异配性别决定,也发现雌雄都无异配的性别决定。爬行类 TSD 的研究工作在国内开展得较少,且主要集中在

核型分析及有关性激素的作用方面^[3,4]。而近年来,国外学术界对爬行类 TSD 作了大量研究,这方面已成为脊椎动物性别决定研究的一个热点领域。TSD 在爬行类性别决定方式中最普遍、最典型,因此本文综述了爬行类 TSD 的最新进展。

1 爬行类的 TSD

1.1 具 TSD 的爬行动物 Charnier 首先报道了爬行动物中的鬣蜥(*Agama agama*)具有 TSD^[5]。王培潮综述了爬行动物的环境依赖性性别决定,认为 TSD 在爬行动物中广泛存在^[6]。近年来的研究进一步表明,TSD 在爬行类的鳄目、龟鳖目、有鳞目中广泛存在^[7-10]。

1.2 TSD 的模式 温度对爬行类性别分化方向的影响并不一致。Ewert 和 Nelson^[9] 根据前人的研究工作,结

* 重庆市应用基础研究项目资助;

** 通讯作者;

第一作者介绍 焦保卫,男,24岁,硕士研究生;研究方向:动物生理学;E-mail: Joule@swnu.edu.cn.

收稿日期:2001-07-05,修回日期:2002-04-01

合自己的研究结果,将已研究过的爬行动物的TSD总结为三种类型:在低温下产生雄性,在高温下产生雌性,即MF(模式Ia);在低温下产生雌性,在高温下产生雄性,即FM(模式Ib);在低温和高温下均产生雌性,在中间温度下产生雄性,即FMF(模式II)^[11]。有时,由于研究工作的深入程度不同,不同研究人员对同一物种的TSD属何种模式结论不同,例如,Bull^[12]在研究斑险虎(*Eublepharis macularius*)和鼈属(*Alligator*)后认为其TSD属于模式Ib(FM),即在低温下产生雌性,在高温下产生雄性。但Viets^[13]在深入研究斑险虎TSD时发现:在产生雄性的温度,随着温度的进一步增加,雌性的比例却大幅度增大。这样斑险虎的TSD模式就不再是模式Ib(FM),而应为模式II(FMF)。Lang和Andrew在深入研究鼈属的TSD时也得到同样的结论^[7]。另外,在模式II中,即使在产生雄性的温度下也不能得到全雄,这在龟鳖目中广泛存在。对潜颈龟(*Macrodemys temminckii*)的研究揭示了模式II不能产生全雄的原因:一些胚胎根本不受温度的影响,只能发育成雌性^[9,11]。

在爬行类,已知具有TSD的所有类群(龟鳖类、鳄类和蜥蜴类)中都存在模式II(FMF),鳄有11种存在TSD,其中9种鳄的TSD模式为FMF,且这种模式在三个主要类群(鼈属*Alligator*,短吻鼈属*Caimans*和鳄属*Crocodylus*)中都有代表物种^[7]。在已研究的近50种有鳞目爬行动物中,有7种存在FMF^[10]。在龟鳖目中也存在FMF^[8]。MF(Ia)只在龟鳖类中存在(如锦龟属*Chrysemys*,龟属*Emys*,管龟属*Trachemys*)。FM(Ib)在有鳞目及龟鳖目中均有发现^[11,14,15]。由于模式II(FMF)在爬行类三个主要类群中都存在,它可能是模式Ib(FM)和Ia(MF)的基础或原始模型。

1.3 温度敏感期和基准温度 温度敏感期(temperature sensitive period, TSP)是指动物胚胎发育的某一特定阶段,在该阶段内孵化温度能对它的性别起决定作用。Lang和Andrew^[7]研究了11种鳄的TSP,Bull^[12]、Jeyasuria和Place^[16]研究了龟鳖类的TSP。他们的实验结果表明,鳄鱼爬行动物的TSP处在胚胎发育时期的第三个1/4,龟鳖类和蜥蜴为第二个1/4。

爬行动物的基准温度(pivotal temperature)是指雄性决定因子和雌性决定因子达到平衡时,产生1:1性比时的温度^[17]。模式Ia的基准温度可被称为MF基准温度;模式Ib的被称为FM基准温度;模式II具两个基准温度,分别被称为MF和FM基准温度。具同一TSD模式的不同物种之间的基准温度表现出明显的差异。如在模式Ia中,锦龟(*Chrysemys picta*)的基准温度为27.5℃,而南美侧颈龟(*Podocnemis expansa*)的基准温度

则在32.5℃和34℃之间。在模式II(FMF)中,白唇动胸龟(*Kinosternon leucostomum*)的MF基准温度为25.5℃,蛇鳄龟(*Chelydra serpentina*)的MF基准温度为25.6℃,而侧颈龟属的*Pelomedusa subrufa*的MF基准温度约为32.1℃。同样,模式II的FM基准温度也存在较大差异,如蛇鳄龟(*C. serpentina*)的FM基准温度小于22℃,而*P. subrufa*的FM基准温度约29℃(大多数在27℃以下)。而且基准温度会随着纬度和经度的变化而变化,如锦龟(*C. picta*)的MF基准温度则会随着纬度和经度的增加而升高,且其变化范围很小^[11],但这一规律只在北美洲的几种内发现,是否具有普遍性尚待进一步研究。

2 爬行类 TSD 与性激素

用特定类固醇激素处理正在发育的胚胎,可以改变爬行类的性腺分化方向(在TSD和GSD类爬行类中都有报道)^[18-21]。

雌激素对TSD爬行动物的性别分化有显著的影响。在爬行类性腺发生上,精巢来自双向潜能性腺髓质的发育和皮质的退化;卵巢刚好相反来自双向潜能性腺皮质的发育和髓质的退化。雌激素在该过程中起重要作用:它对双向潜能性腺的皮质和髓质的发育分别起促进和抑制作用,从而决定性腺的雌性发育方向。在通常产生雄性的温度下,将雌二醇注入卵中可诱导胚胎发育为雌性(如菱斑龟*Malaclemys terrapin*,密河鳄*Alligator mississippiensis*,恒河鳄*Crocodylus palustris*)^[10,21]。若去除雌激素的影响则可导致卵巢发育的失败:在产生雌性的温度下,用雌激素拮抗剂处理欧洲龟(*Emys orbicularis*),使其体内雌激素不能发挥作用,从而使得其性腺发育为卵精巢;用芳化酶抑制剂阻断雌激素的合成,也可诱导胚胎发育为雄性。另外雌激素还可能在保持卵巢结构上起重要作用^[22]。

TSD爬行类存在一个雌激素敏感期(estrogen sensitive period),即在产生雄性的温度下用雌激素处理正在发育的胚胎能够使其性别逆转的时期。龟鳖类中有28个TSD种类的雌激素敏感期在胚胎发育的14期到21期之间,即在龟鳖类的四肢从芽基发育为桨状四肢的一段时间内^[23]。此外,Wibbles等^[20]发现温度敏感期和雌激素敏感期基本一致,且它们之间存在着协同效应。例如,在产生雄性的温度下,如果该温度越接近于基准温度,引起性逆转的雌激素的需要量就越小。这反映出温度和外源雌激素起作用可能是通过相同的生理通路。

雄激素在爬行类性别决定中也起很重要作用。最早的研究表明睾酮的丙酸盐能够引起锦龟(*C. picta*)卵

巢的退化及精巢的部分发育,但用睾酮在产生雌性的温度下不能诱导爬行动物胚胎发育为雄性,这是因为睾酮被芳化酶芳化为雌二醇的结果^[22]。然而另一种雄激素双羟基睾酮(DHT)在诱导胚胎发育为雄性的作用很明显:Crew等^[24]和Wibble等^[25]发现了高剂量的DHT可以引起管龟(*Trachemys scripta*)的精索发育,且用DHT处理后的胚胎没有向卵巢方向发育。进一步研究中,用DHT在基准温度下处理管龟(*T. scripta*)得到100%雄性^[26]。

在性类固醇激素的合成中,睾酮既可在5 α -还原酶的作用下合成DHT,又可在芳化酶的作用下合成雌二醇。5 α -还原酶抑制剂可以抑制DHT的产生,芳化酶抑

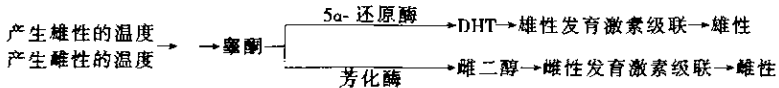


图1 爬行动物温度和激素性别决定模型

但是Crew的模型没有说明雌性和产生雄性的温度如何分别导致5 α -还原酶和芳化酶活性的增加。Jeyasuria和Place^[21]认为:孵化温度通过影响胚胎代谢的快慢,引起CO₂浓度的高低变化,再引起pH值的变化进而影响5 α -还原酶的活性,5 α -还原酶和芳化酶竞争性地与睾酮结合,从而引起后面的级联的发生。但他们的结论只说明pH值和5 α -还原酶活性的关系,却没有指出pH值和芳化酶活性的关系,这与目前普遍接受的芳化酶是性别决定中的主导因子的结论相矛盾。

3 爬行类的TSD与GSD

很多爬行类具有异形性染色体,表明爬行类具异配性别决定系统。Viet等^[30]总结了有鳞目的GSD,认为有鳞目具雄性异配、雌性异配、多性别染色体系统以及同形染色体系统。另外一些研究也表明GSD很可能在爬行类其它类群中存在^[31]。但这些只是在染色体水平上说明爬行类具GSD,而GSD的具体机制(级联通路中的基因及它们之间的关系)依然是个未知数;很多学者认为TSD爬行类也有一个类似哺乳类GSD的级联通路,该级联通路最上游极可能是温度,最下游的一段级联很可能是由激素组成,而二者之间的具体基因级联通路还很不清楚。因此生物学工作者致力于寻找TSD和GSD可能共同拥有的级联通路上的基因。

在寻找上游基因的工作中,很多学者致力于寻找爬行类中类似哺乳类sry的基因。虽然有一些进展,但至今还没有在爬行类(以及其它非哺乳动物)的性染色体上找到类似哺乳类sry的基因。爬行类中类似哺乳类sry基因的报道仅限于常染色体上:在密河鳄(*A.*

制剂可以抑制芳化酶的活性,从而阻止雌二醇的合成。因为雌激素可以使雄性性别逆转为雌性,因此可以推测,用芳化酶抑制剂阻止雌二醇的合成可以引起正在发育的胚胎发育为雄性,而不发育为雌性。Crew^[27]和Richard等^[28]证实了这种作用,但他们的研究认为该作用只发生在基准温度下。Jeyasuria和Place^[21]发现单独用大剂量睾酮在产生雄性的温度下处理TSD种类可以得到一些雌性,但在芳化酶抑制剂和睾酮的联合作用下,雌性可以性逆转为雄性,且这种转变在产生雌性的温度而不必在基准温度就可以发生。Crew^[27]的激素性别决定模型(图1)阐明了这种作用,有关温度影响性激素的报道也支持该模型^[29]。

mississippiensis)、蛇鳄龟(*C. serpentina*)、斑脸虎(*E. macularicus*)和地中海壁虎(*Hemidaetlylus turcicus*)中找到了SRY-like基因(即Sra, SRY-related-autosomal)^[32-34]。另外经过比较发现龟类的Sra4基因,鸟类中黑背海鸥(*Larus fuscus*)的Lf4基因和人类的SOX4(Sry-type HMG box 4)与小鼠的Sox4有几乎完全相同的序列。基于这些研究Spotila等^[35]认为爬行类常染色体上的Sra是四足动物中sry的原始表现形式。在哺乳类中,Sra进化为sry,而Sra在其它四足动物中保留下来。由于所有这些与哺乳类性别决定基因相类似的基因都是在常染色体上,且没有发现它们在爬行类性别决定中起作用,爬行类性别决定的上游基因很可能是另外的与哺乳类sry不同源的基因。

在寻找中下游基因的工作中,生物学工作者克隆了爬行类中与哺乳类性别决定有关的已知所有基因:X连锁的性逆转基因(DSS-AHC critical region on the X, DAX1)、威尔氏瘤抑制基因(Wilms's tumor 1, WT1)、类固醇生成因子(steroidogenic factor 1, SF1)、SOX9(Sry-type HMG box 9)和抗牟勒氏管激素基因(anti Müllerian hormone, AMH),但却未能阐明它们之间的关系及它们各自在性别决定基因级联通路中的位置。有研究表明SF1在精巢发育中激活AMH基因的表达^[36-38],WT1也有类似作用^[39]。因为AMH是在雄性性别决定级联通路中表达的基因,所以SF1和WT1好像是在雄性性别决定通路上。但是SF1又激活芳化酶基因的表达^[41],这样SF1又好像在雌性性别决定级联通路中。因此可以假设SF1是基因级联通路上的一个开关,该开关受上游基因或其它因素(如雌激素的反馈作用或温度影响

下机体的某种产物的作用)控制,从而决定 SF1 的激活对象^[22]。但与该假设矛盾的是 Fleming 发现 SF1 的表达在产生雄性的温度下比在产生雌性的温度下多一些^[37],由此推测温度不会在 SF1 处介入该基因级联通路。对 SOX9 的研究发现,SOX9 也是雄性性别决定级联通路上的基因之一^[42],且它不调节 AMH 基因的表达^[39],也受到 SF1 的激活作用^[40],这意味着 SOX9 及其下游级联通路是 SF1 作用的另外一个分支。此外一些研究暗示了可能有更多的下游基因包含在性别决定基因级联通路中^[32,41,43],它们在该通路中的位置和作用尚需进一步研究。

综上所述,可以看出:①众多与哺乳类性别决定基因同源的基因及一些基因级联通路零星片段的发现进一步说明了爬行类中 GSD 的存在;②至今在爬行类中尚未发现有性别决定功能的最上游基因和温度对爬行类性别决定的主导性作用都说明了爬行类的 GSD 的原始性和不完善性;③由于 TSD 在爬行类中广泛存在,并且由于以上众多可能的性别决定基因的发现及基准温度下产生 1:1 性比的事实,可以推测:在非基准温度下,温度灭活某一(雌性或雄性)潜在的基因依赖系统,而在基准温度下,潜在的基因依赖系统不受温度的影响,产生 1:1 的性比。温度与该潜在的基因级联通路作用具体情况(如温度在基因级联通路的什么地方介入以及温度通过何种因子作用与该基因级联通路等)不清楚,但可以肯定的是 TSD 也有一个类似哺乳类 GSD 的级联通路,温度在该级联通路的上游起作用。

4 展 望

纵观近年来有关爬行类 TSD 的研究,不难看出该领域今后的发展方向:①积累更多爬行动物性别决定方式的资料;②深入研究 TSD 三种模式(MF、FM、FMF)之间的进化关系;③阐明 TSD、GSD 和激素性别决定的分子机制,建立能反映它们之间的相互关系的更普适性的模型,该模型的建立可从宏观(生理、生态)和微观(分子机制)上揭开性别决定的神秘面纱。可以断言,有关爬行动物性别决定的研究不仅有助于丰富脊椎动物性别决定的理论,而且有助于人类能按照自己的意愿有效地控制爬行动物的性别。

参 考 文 献

- [1] Sinclair Andrew H. Human sex determination. *J Exp Zool*, 1998, **281**:501 ~ 505.
- [2] 王德寿,吴天利,张耀光. 鱼类性别决定及其机制的研究进展. 西南师范大学学报(自然科学版), 2000, **25**(3): 296 ~ 304.
- [3] 陈璧辉. 中华鳖血中性激素与性腺发育关系的研究. 安徽师范大学学报, 1988(4):44 ~ 52.
- [4] 汪鸣. 中华花龟的染色体组型与 Ag-NORs. 安徽师范大学学报, 1999, **22**(1):44 ~ 46.
- [5] Charmier M. Action de la temperature sur la sex-ratio chez I 19 embryon d19 *Agama agama*, Saurien, Agamidae. *Soc Biol*, 1966, **157**:1 470 ~ 1 472.
- [6] 王培潮. 环境决定爬行动物性别决定的进展. 生态学报, 1989, **9**:84 ~ 90.
- [7] Lang Jeffrey W, Andrews Harry V. Temperature-dependent sex determination in crocodilians. *J Exp Zool*, 1994, **270**:28 ~ 44.
- [8] Bull J J. Temperature-sensitive period of sex determination in a lizard: similarities with turtles and crocodilians. *J Exp Zool*, 1987, **241**:143 ~ 148.
- [9] Ewert M A, Nelson C E. Sex determination in turtle: diverse patterns and some possible adaptive values. *Zool*, 1991, **270**:3 ~ 15.
- [10] Viets E Brian, Michael A Ewart, Larry G Talent. Sex-determining mechanism in squamate reptile. *The Journal of Experimental Zoology*, 1994, **270**:45 ~ 56.
- [11] Ewert A Michaela. Pattern of temperature-dependent sex determination in turtles. *The Journal of Experimental Zoology*, 1994, **270**:3 ~ 15.
- [12] Bull J J. Temperature-sensitive with turtle and crocodilians. *The Journal of Experimental Zoology*, 1987, **241**:143 ~ 145.
- [13] Viets B E, Thuisignant A, Ewert M A. Temperature-dependent sex determination in the leopard gecko, *Eublepharis macularius*. *J Exp Zool*, 1993, **265**:679 ~ 683.
- [14] Gutzke W H N, Crews D. Embryonic temperature determination adult sexuality in a reptile. *Nature*, 1988, **332**:832 ~ 834.
- [15] Deeming D C, Ferguson M J W. The mechanism of temperature-dependent sex determination in crocodilians: A hypothesis. *Am Zool*, 1989, **29**:973 ~ 985.
- [16] Jeyasuria P A R, Place V A Lance, Blumer B. The role of p450 aromatase in temperature-dependent sex determination in reptile, *J Cell Biochem* (Suppl.), 1995, **19B**:51.
- [17] Morosovsky N, Pieau C. Transitional range of temperature, pivotal temperature and thermosensitive stages for sex determination in reptile. *Amphibia-Reptilia*, 1991, **12**:169 ~ 179.
- [18] Raynaud A, Pieau C. Embryonic development of the genital system. In: Gans C, Billet F eds. *Biology of the Reptilia*, vol 15. New York: Wiley, 1985. 149 ~ 300.
- [19] Bull J J, Gutzke W H N. Sex reversal in three reptilian order. *Gen Comp Endocrinol*, 1988, **70**:425 ~ 428.

- [20] Wibbles T, Bull J J, Crews D. Synergism between temperature and estradiol: a common pathway in turtle sex determination? *J Exp Zool*, 1991, **260**:371 ~ 381.
- [21] Jeyasula Pancharatnam. Embryonic brain-gonadal axis in temperature-dependent sex determination of reptile: a role for P450 aromatase (CYP19). *The Journal of Experimental Zoology*, 1998, **281**:428 ~ 449.
- [22] Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercier N. Temperature-dependent sex determination and gonadal differentiation in reptile. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1999, **55**:887 ~ 900.
- [23] Gutzke W H N, Chymiy D B. Sensitive periods during embryogeny for hormonally induced sex determination in turtles. *Gen Comp Endocrinol*, 1988, **71**:265 ~ 267.
- [24] Crew D, Bergerson J M. Temperature-dependent sex determination in reptile: proximate mechanisms, ultimate outcomes, and practical applications. *Dev Genet*, 1994, **15**:297 ~ 312.
- [25] Wibble T, Gideon P, Bull J J, Crew D. Estrogen- and temperature-induced medullary cord regression during gonadal differentiation in a turtle. *Differentiation*, 1993, **53**:149 ~ 154.
- [26] Wibbles T, Bull J J, Crews D. Temperature-dependent sex determination: a mechanistic approach. *J Exp Zool*, 1994, **270**:71 ~ 78.
- [27] Crews D. Temperature-dependent sex determination: the interplay of steroid hormone and temperature. *Zoological Science*, 1996, **13**:1 ~ 13.
- [28] Richard-Mercier N, Dorizzi M, Desvages G. Endocrine sex reversal of gonads by the aromatase inhibitor Letrozole in turtle with temperature-dependent sex determination. *Gen Comp Endocrinol*, 1995, **100**:314 ~ 326.
- [29] Rhen T, Willingham E, Sakata J T *et al*. Incubation temperature influences sex-steroid levels in juvenile red-eared slider turtles, *Trachemys scripta*, a species with temperature-dependent sex determination. *Biol Reprod*, 1999, **61**:1 275 ~ 1 280.
- [30] Viets E B, Ewert M A, Nelson C E. Sex-determination mechanisms in squamate reptiles. *J Exp Zool*, 1994, **270**:45 ~ 56.
- [31] 郭鹏. 中国爬行动物染色体研究名录. 动物学杂志, 2000, **35**(2):37 ~ 43.
- [32] Anne-Marie Coriat, Elizabeth Valleley. Chromosomal and temperature-dependent sex determination: the search for a conserved mechanism. *The Journal of Experimental Zoology*, 1994, **270**:112 ~ 116.
- [33] Spotila James R, Loretta D Spotila. Molecular mechanism of TSD in reptile: a search for the magic bullet. *The Journal of Experimental Zoology*, 1994, **270**:117 ~ 127.
- [34] Coriat A M, Muller U J L, Sharpe P T. PCR amplification of SRY-related gene sequences reveals evolutionary conservation of SRY-box motif. *PCR Methods Appl*, 1993, **2**:218 ~ 222.
- [35] Pieau Claude. Temperature sensitive of sexual differentiation of gonads in the european pond turtle: hormonal involvement. *The Journal of Experimental Zoology*, 1995, **270**:86 ~ 94.
- [36] Fleming A, Wibbles T, Skipper J K *et al*. Developmental expression of steroidogenic factor in a turtle with temperature-dependent sex determination. *Gen Comp Endocrinol*, 1999, **116**:336 ~ 346.
- [37] Western Patrick S, Jenny L Harry, Jennifer A Marshall Graves *et al*. Temperature-dependent sex determination in the American alligator: expression of SF1, WTI and DAX1 during gonadogenesis. *Gene*, 2000, **241**:223 ~ 232.
- [38] Western P S, Harry J L, Graves J A *et al*. Temperature-dependent sex determination in the American alligator: AMH precedes SOX9 expression. *Dev Dyn*, 1999, **216**(4/5):411 ~ 419.
- [39] Western P S, Harry J L, Graves J A *et al*. Temperature-dependent sex determination: upregulation of SOX9 expression after commitment to male development. *Dev Dyn*, 1999, **214**:171 ~ 177.
- [40] Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercier N. Temperature-dependent sex determination and gonadal differentiation in reptiles. *Cell Mol Life Sci*, 1999, **55**:6 ~ 7.
- [41] Kettlewell J R, Raymond C S, Zarkower D. Temperature-dependent expression of turtle Dmrt1 prior to sexual differentiation. *Genetics*, 2000, **26**(3):174 ~ 178.
- [42] Valleley Elizabeth M A, Blizabeth J. Cartwright characterization and expression of Sox9 in the Leopard Gecko, *Eublepharis macularius*. *The Journal of Experimental Zoology*, 2001, **291**:85 ~ 91.
- [43] Ganesh Subramaniam, Rajiva Raman. CvSox-4, the lizard homologue of the human SOX4 gene, shows remarkable conservation among the amniotes. *Gene*, 1997, **196**:287 ~ 290.