

卵母细胞成熟调节机制如何运行?

●孙青原



孙青原

女婴出生时卵巢中的原始卵泡卵母细胞处于第一次减数分裂前期,即处于初级卵母细胞阶段。在此后长达十几年到几十年的时间里,在排卵之前各个发育阶段的卵泡中,卵母细胞始终处于第一次减数分裂前期。

在每个月经周期中,女性一般只有一个卵泡优势化,并进一步发育为成熟卵泡,受到来自腺垂体的促黄体素(LH)峰的刺激,经过复杂的级联反应,触发卵母细胞恢复第一次减数分裂,即生发泡破裂(GVBD),随后卵母细胞组装纺锤体,染色体排列到赤道板上,进入第一次减数分裂中期,随后进入后期和末期,同源染色体分离,排出第一极体,完成第一次减数分裂,形成成熟卵子而排卵。

卵母细胞内环磷酸腺苷

(cAMP)下降通过激活成熟促进因子(MPF)促进减数分裂恢复。MPF激活依赖于细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)和周期蛋白B1(CCNB1)的结合及该激酶161位苏氨酸的磷酸化修饰和14位苏氨酸和15位酪氨酸去磷酸化。CCNB1水平受到后期促进复合物(APC/C)调节,APC/C是一个E3泛素化连接酶,与两个激活因子CDH1和CDC20结合时,APC/C具备泛素化降解CCNB1蛋白的能力。当cAMP水平下降时,大量CCNB1进入细胞核与CDK1结合,WEE1B失活,CDC25被激活,几个因素的共同作用激活MPF,卵母细胞突破GV阻滞,发生GVBD。

卵母细胞成熟的另一个重要事件是染色体的精确分离,而染色体在纺锤体赤道板上的整齐排列和纺锤体微管与染色体动粒的正确连接是保障染色体精确分离的前提。纺锤体组装检验点(SAC)是监督这一过程完成的重要机制。当上述两个事件完成后,SAC失去功能,激活APC,促进卵母细胞减数分裂由中期向后期转变,同源染色体分离,完成第一次减数分裂。

染色体的分离一方面需要MPF失活,另一方面需要染色体臂

上的黏合蛋白裂解,而这一过程依赖于分离酶(Separase)被激活。激活Separase一方面依赖于其抑制蛋白Securin的降解,另一方面需要其去磷酸化,后者依赖于CDK1和CCNB1复合体的失活。

我们和合作者最近的研究发现,在缺失CCNB1的情况下,CCNB2代偿性表达增加,CCNB2与CDK1结合后,仍然可以激活MPF而促进GVBD发生。染色体动粒定位的蛋白CENP-T和CENP-H在有丝分裂中调节染色体与纺锤体微管的连接及后续染色体的精确分离。而在减数分裂卵母细胞中,二者可以通过调节CDH1的表达,促进MPF活性而参与GVBD发生。

除了CCNB1与CDK1结合促进MPF活性、抑制Separase活性和染色体分离外,CCNB2也可以与CDK1结合,通过促进Separase磷酸化而抑制Separase活性和染色体分离。在缺失SAC重要成分MAD2的情况下,其他SAC蛋白发挥功能仍然可以保证染色体正确分离,但缺失MAD2的卵母细胞在体外培养等不利条件下,由于SAC功能弱化,不能保证染色体精确分离,非整倍性卵子产生。

而非整倍性卵子是女性不孕、

自然流产和出生缺陷(如唐氏综合征)的常见原因,其源于染色体的错误分离。染色体分离的精确控制是细胞分裂过程中确保遗传物质均匀分配至两个子细胞的关键环节,对于维护基因组的完整性和遗传信息的准确传递至关重要。染色体分离错误将导致非整倍体的出现,这在体细胞中可能导致癌症发生,在生殖细胞中则导致不孕不育和出生缺陷。

我们和合作者研究发现,微管结合蛋白NUSAP缺失导致卵母细胞成熟过程的第一极体排出(PB1)显著加速。究其原因,NUSAP缺失导致卵母细胞纺锤体异常、染色体排列紊乱、动粒微管连接缺陷及最终非整倍体的产生。减数分裂进程加速且伴随非整倍体的产生往往暗示SAC失活。然而,NUSAP缺失卵母细胞的SAC蛋白均能正常定位于动粒。

该研究发现不仅阐明了存在额外的机制确保卵母细胞遵从SAC,而且拓展了人们对微管结合蛋白发挥新功能的认知。这为理解人类不孕、自然流产和出生缺陷的致病机理提供了新的理论依据。

(作者单位:广东省第二人民医院)

