

证实。

肥大细胞活化后启动 A1 的表达进而增强细胞的存活力。A1 基因敲除后的小鼠骨髓细胞能在体外经诱导分化发育成肥大细胞,但这些细胞活化后生存力明显降低。由此提示设计一种新型的抑制 A1 的药物,是缓解和治疗过敏反应的理想办法。

5. 其他因素与肥大细胞的生存

Mekori 等^[32]指出, Bcl-2 cDNA 的过度表达可延长 IL-3 撤退后肥大细胞的生存,而肥大细胞白血病患者骨髓肥大细胞就出现了 Bcl-2 的过度表达。肥大细胞表达 Bax^[30],且有报道指出 Bax 可调节肥大细胞的凋亡^[33]。由于 A1 可与 Bax 形成二聚体而抑制其促凋亡作用,在肥大细胞存活机制中, A1 可能还以 Bax 对抗剂的身份发挥作用。

近期一文献^[34]指出,啮齿动物肥大细胞可合成 NO 衍生物,后者能够影响肥大细胞的生存和反应性。然而,人类肥大细胞与 NO 的“串话”还缺乏充分的证据。

参 考 文 献

- [1] Kirshenbaum, A. S. et al., 1991, *J. Immunol.*, **146**: 1410 - 1415.
- [2] Galli, S. J. and Wershil, B. K., 1996, *Nature*, **381**: 21 - 22.
- [3] Silver, R. et al., 1996, *Trends Neurosci.*, **19**: 25 - 31.
- [4] Dayton, E. T. et al., 1989, *J. Immunol.*, **142**: 4307 - 4313.
- [5] Meininger, C. J. and Zetter, B. R., 1992, *Sem. Cancer Biol.*, **3**: 73 - 79.
- [6] Meineke, V. et al., 2000, *Fertility & Sterility*, **74**(2).
- [7] Kelley, J. L. et al., 2000, *Mol. Med. Today*, **6**: 304 - 308.
- [8] Lee, D. et al., 2002, *Science*, **297**: 1689 - 1692.
- [9] Bischoff, S. C. and Dahinden, C. A., 1992, *J. Exp. Med.*, **175**: 237 - 244.
- [10] Aridor, M. et al., 1990, *J. Cell Biol.*, **111**: 909 - 917.
- [11] Parravicini, V. et al., 2002, *Nature Immunology*, **3**: 741 - 748.
- [12] Levi-Schaffer, F. et al., 2000, *Life Sciences*, **66** (21): 283 - 290.
- [13] Dvorak, A. M. et al., 1987, *Cell. Immunol.*, **105**: 199 - 204.
- [14] Coleman, J. W., 2002, *Immunol.*, **129**(1): 4 - 10.
- [15] Xiang, Z. et al., 2001, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** (1): 116 - 121.
- [16] Enerback, L. and Lowhagen, G. B., 1979, *Cell Tissue Res.*, **198**: 209 - 215.
- [17] Fukuzumi, T. et al., 1990, *Exp. Hematol.*, **18**: 843 - 847.
- [18] Garriga, M. M. et al., 1988, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **82**: 425 - 430.
- [19] Zhang, S. et al., 1998, *J. Pathol.*, **186**: 59 - 66.
- [20] Mekori, Y. A. and Metcalfe, D. D., 1994, *J. Immunol.*, **153**: 2194.
- [21] Itakura, A. et al., 2002, *Exp. Hematol.*, **30**: 272 - 278.
- [22] Nilsson, G. et al., 1997, *Eur. J. Immunol.*, **27**: 2295 - 2301.
- [23] Kawamoto, K. et al., 1995, *Blood*, **86**: 4638 - 4644.
- [24] Bullock, E. D. and Johnson, EM. Jr, 1996, *J. Biol. Chem.*, **271**: 27500.
- [25] Kanbe, N. et al., 2000, *Clin. Exp. Allergy*, **30**: 1113 - 1120.
- [26] Yeatman, C. F. et al., 2000, *J. Exp. Med.*, **192** (8): 1093 - 1103.
- [27] Fonteh, A. N. et al., 2001, *J. Immunol.*, **167** (8): 4161 - 4171.
- [28] Kalesnikoff, J. et al., 2001, *Immunity*, **14**: 801 - 811.
- [29] Asai, K. et al., 2001, *Immunity*, **14**: 791 - 800.
- [30] Xiang, Z. et al., 2001, *J. Exp. Med.*, **194**(11): 1561 - 1569.
- [31] Xiang, Z. and Nilsson, G., 2000, *Clin. Exp. Allergy*, **30**: 1379 - 1386.
- [32] Mekori, Y. A. et al., 1997, *Immunology*, **90**: 518 - 525.
- [33] Maurer, M. et al., 2000, *J. Invest Dermatol.*, **114**: 1205 - 1206.
- [34] Bidri, M. et al., 2001, *International Immunopharmacology*, **1**: 1543 - 1558.

gp130 介导的信号转导通路在哺乳动物着床中的作用*

刁红录 徐立滨 杨增明**

(东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030)

摘 要 IL-6 相关细胞因子家族成员包括 LIF、IL-6、IL-11 以及它们的共同受体 gp130,在哺乳动物的着床过程中起着重要的作用。LIF 敲除的小鼠不能着床。IL-11R α 敲除的小鼠不能完全发生蜕膜化,从而导致妊娠的失败。IL-6 敲除的小鼠着床数和着床胚胎的存活率均降低。这些细胞因子通过与受体结合,激活下游信号分子 STAT,从而形成了 gp130/Jak/STAT 信号转导通路,并且 STAT3 基因敲除的小鼠也不能着床。这些细胞因

* 国家杰出青年科学基金资助项目(39825120)。

** 通讯联系人。E-mail: zmyang@mail.neau.edu.cn

子通过 gp130/Jak/STAT 信号转导通路在着床过程中起着重要的作用。了解此信号通路在着床中的作用对解决一些不明原因的不孕症,以及开发着床相关的避孕药物等具有重要意义。

关键词: 胚胎着床 gp130 LIF IL-11 STAT3 信号转导

gp130 是分子量为约 130kD 的糖蛋白,是白介素 6(IL-6)相关细胞因子家族成员包括 IL-6、白血病抑制因子(LIF)、纤毛神经营养因子(CNTF)、抑瘤素(OSM)、白介素 11(IL-11)和心肌营养因子 1(CT-1)等细胞因子的共同受体。这些细胞因子通过两种方式进行信号转导作用,一种方式是这些细

的子宫相互作用,最后导致胚胎滋养层与子宫内膜建立紧密联系的过程。而胚胎发育到胚泡阶段和子宫分化到接受态的同步化对胚胎着床过程的正常进行是必需的。目前已经发现多种分子参与这个过程的调节。已经证明由 gp130 以及以其为受体的细胞因子,还有其下游的信号分子 STAT 在哺乳动物着

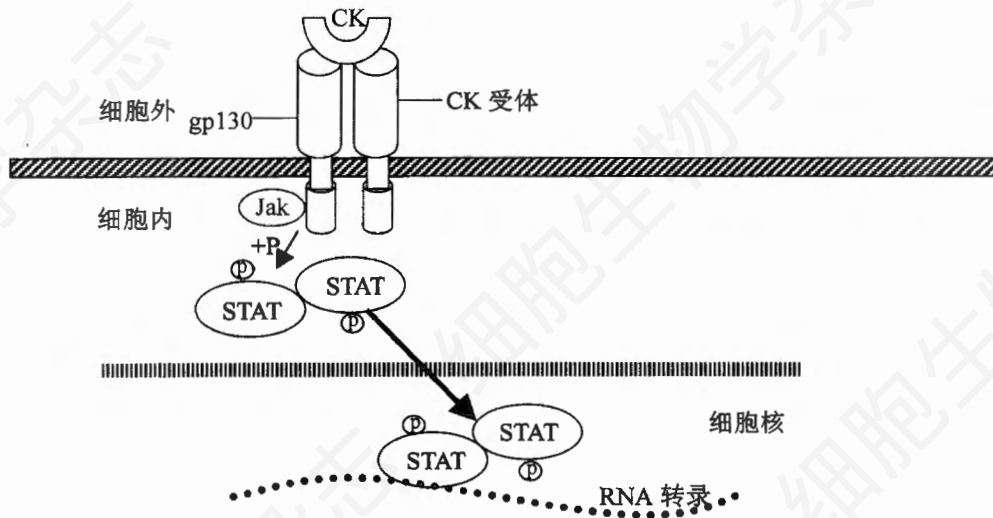


图1 gp130/Jak/STAT 信号转导通路示意图^[1]

胞因子(IL-11 与 IL-6 等)与其相应受体结合后并不马上引起信号的跨膜传递,还必须与两个 gp130 分子结合,使之发生二聚体化。另一种方式是这些细胞因子(LIF、OSM、CNTF 与 CT-1 等)的低亲和力受体与 gp130 结合后形成异二聚体,变成高亲和力受体。然后形成的同源或异源二聚体与细胞浆内的 Jak 激酶结合后使之活化,活化的受体或 JakS 能使信号转导及转录活化因子(STAT)的酪氨酸磷酸化,从而使胞浆内的 STAT 活化。活化的 STAT 离开受体,通过分子间 SH2 域与酪氨酸磷酸化位点(Y701 和 Y705)的相互作用,在胞浆内形成同源或异源二聚体(STAT1/STAT3 或 STAT2/STAT3),然后迅速转位入核,结合在特定基因的启动子上,启动相应基因的转录。从而形成了 gp130/Jak/STAT 信号转导通路^[1]。通过此信号通路,STAT 将细胞因子激发的短暂的胞浆信号转化为长期的基因表达的改变,从而调控细胞的多种生理功能。

胚胎着床是处于活化状态的胚泡与处于接受态

床的过程中发挥着重要的作用。本文主要介绍 LIF、IL-6、IL-11 等 gp130 介导的细胞因子及其信号转导通路在着床中的作用。

一、LIF 与着床

LIF 是一种分子量在 38 - 67KD 的分泌性的糖蛋白。LIF 主要通过与其靶细胞膜上的受体结合后起作用,LIF 受体(LIFR)与 LIF 以低亲和力结合,当 LIFR 与信号传导亚单位 gp130 结合后,就能够与 LIF 以高亲和力结合。LIF 与 LIFR 结合后,诱导受体的二聚化,形成 LIFR-gp130 二聚体,从而激活 Jaks,活化的 Jaks 可以使 STAT3 的酪氨酸磷酸化,激活下游分子 STAT3 行使其生物学功能^[2]。

LIF 可以影响多种细胞的增殖或分化,也为与胚胎着床特异相关的细胞因子^[3]。用同源重组的方法将小鼠 LIF 基因敲除后,纯合子的雄鼠具有繁殖能力,但雌鼠却不能产仔。当纯合子雌鼠和雄鼠交配后可以使精卵受精,并形成正常的胚泡,但胚泡

不能着床,子宫也不能发生蜕膜化。这些胚胎的形态与延迟着床时的胚胎很相似。将这种类型的胚胎移植到野生型假孕小鼠子宫中可以正常着床,并且有明显的蜕膜化反应。但反过来却不能着床^[4]。这说明胚胎在 LIF 基因完全敲除的雌鼠子宫内不能着床的原因并不是由于胚胎发育异常,而是由于雌鼠不能表达 LIF 所致。此外,给 LIF 缺陷小鼠体外注射 LIF 能够完全恢复着床。用 LIF 抗体进行子宫角内注射能显著减少小鼠胚胎着床数目^[3]。这些结果说明 LIF 对小鼠的胚胎着床是必需的。以后证明,LIF 对于人的着床也是非常重要的。在人中和恒河猴中 LIF 主要表达在月经周期分泌期的子宫内膜上皮^[5,6],并且在对不孕的妇女的子宫内膜细胞的培养中发现,与正常的妇女相比,其分泌的 LIF 明显的减少^[7]。在恒河猴实验中,注入抗人重组 LIF 抗体后,排卵率和妊娠率减少,且不能正常生育^[8]。我们发现,在胚胎着床前期给恒河猴子宫腔内注射抗 LIF 抗体后,抗体处理组的妊娠率比对照组明显降低(从 66.7% 降到 22.4%)^[6]。这说明 LIF 对恒河猴胚胎着床过程也是必需的。

将 LIF 受体基因敲除后发现,纯合子的 LIF 受体突变体小鼠胚胎可以发育,但不能产出成活的个体,表现为胎盘发育不全、胎儿营养不良、骨骼及神经系统发育异常以及糖代谢失调等。LIF 受体缺失的纯合子小鼠胚胎虽然不能发育到期,但可以着床^[9]。这说明胚胎中的 LIF 受体可能对着床不是必需的。由于一直未得到 LIF 受体基因缺失的成年小鼠,所以无法估计这种小鼠的胚胎着床及其他生殖能力,尚不能确定母源性 LIF 受体在胚胎着床过程中的直接作用。

二、IL-11 及其受体与着床和蜕膜化

IL-11 最初是在对造血系统作用的研究中发现的一种免疫生长因子,分子量为 23 - 24KD。它通过自分泌和旁分泌的方式进行调节,在造血系统中具有促进血细胞、造血细胞以及其他多种细胞增殖的功能。最近的研究表明,IL-11 在哺乳动物的胚胎着床及蜕膜化等过程中起着关键性调节作用。

当哺乳动物母体对胚胎的着床发生反应后,胚胎的滋养层细胞一经与子宫内膜接触,就刺激并且引起附近的内膜基质细胞肥大及增殖,这一过程被称为子宫蜕膜化。子宫内膜蜕膜化和蜕膜功能的正常表达对胚胎着床、妊娠建立与维持起着极为重要的作用。而子宫内膜基质细胞形成蜕膜的过程,是

在一些特异基因高度同步化的调节下进行的,因此有多种产物同时表达,并指导相关程序和分子的相继出现。这对于子宫内膜对即将着床的胚胎作出正确反应及胚胎成功着床提供了物质基础。由于 IL-11 mRNA 在子宫内膜的蜕膜化过程中广泛分布,因此 IL-11 可能对正常蜕膜化也起重要作用^[10]。

IL-11 和 IL-11 受体(IL-11R)与蜕膜化的发生有密切的关系。IL-11R α 基因敲除小鼠不能完全发生蜕膜化,从而导致生育缺陷^[11]。IL-11 和 IL-11R α 在小鼠及大鼠子宫中的表达也具有时空保守性。大鼠交配后 5.5 天是 IL-11 在子宫中表达量开始升高的时期,而这一时期也是子宫内膜开始发生蜕膜化的时期,并且与子宫内膜接受胚胎着床的时期相一致^[12]。同样,在人的蜕膜过程中,IL-11 也起着重要的作用。在人月经周期子宫中,IL-11 mRNA 和蛋白质主要在子宫内膜的腺上皮细胞、基质细胞、静脉平滑肌细胞及其他细胞中表达,并且随月经周期发生周期性的变化。IL-11 在月经期和增殖期的表达量很低,分泌期开始持续升高,在分泌末期达到最高,尤其是在发生蜕膜化的基质细胞中的表达量较高^[13]。在进行人基质细胞培养时,缺乏 IL-11 的基质细胞培养系统中,基质细胞不能正常发生蜕膜化。加入 IL-11 之后,蜕膜化恢复正常,因此 IL-11 可能提高基质细胞的发育能力,促使其发生蜕膜化,从而导致妊娠的正常进行^[14,15]。通过比较正常妊娠和无胚妊娠发现,在正常妊娠蜕膜区的 IL-11 mRNA 表达明显高于无胚妊娠蜕膜区^[16]。这进一步证明 IL-11 在人的蜕膜化过程中起着重要的作用。

三、IL-6 与着床和蜕膜化

IL-6 是一种分子量大约 26KD 的多功能细胞因子。在小鼠子宫中,IL-6 主要定位在上皮细胞、基质纤维原细胞及巨噬细胞中。在着床时期更加明显,而 IL-6 受体(IL-6R)主要定位在白细胞、内皮细胞以及胚胎^[17]。在人的子宫内膜中,IL-6 在月经周期的增殖期表达极其微弱,在分泌中期表达最强,主要表达在腺上皮和腔上皮。在基质的功能区也可以检测到 IL-6 的微弱表达。而 IL-6R 及 gp130 在整个月经周期都有表达,主要定位在子宫内膜的腺上皮,在基质中也能发现 IL-6 的表达^[18],并且总能在胚胎上检测到 IL-6 受体的表达^[19]。因此,可能与 IL-11 和 LIF 一样,IL-6 在着床的过程中也起重要的作用。

虽然在小鼠以及人的子宫内膜中都能检测到 IL-6 的表达,但是 IL-6 敲除的小鼠却能正常的分娩,似乎否定了 IL-6 在着床的过程中有重要作用的说法^[20]。但是最近的研究表明,在检测 IL-6 缺失的小鼠妊娠时发现,胚胎的着床数和着床胚胎的存活率明显降低^[21]。从而肯定了 IL-6 在着床的过程中所起的重要作用。

IL-6 在子宫蜕膜化的过程中也有一定的作用。人的子宫内膜能产生促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),它能诱导子宫基质细胞发生蜕膜化。IL-6 能促进人子宫内膜分泌 CRH,从而间接地影响子宫的蜕膜化过程^[22]。

四、gp130 与着床和蜕膜化

gp130 是分子量为约 130KD 的糖蛋白,是 IL-6、LIF、CNTF、OsM、IL-11 和 CT-1 等细胞因子的共同受体。在小鼠和人的妊娠期子宫内膜可溶性的 gp130 mRNA 的水平迅速增加。说明 gp130 在人及小鼠的妊娠过程中可能起重要的作用^[23]。在小鼠早期妊娠子宫中, gp130 主要表达在子宫发生蜕膜化的区域,并且在妊娠 6-8 天时发生蜕膜化的过程中逐渐增强^[24,25]。这表明 gp130 可能对蜕膜化的发生有重要的作用。在恒河猴中,我们发现 gp130 主要定位在子宫内膜的腺上皮并且在月经周期的 16 和 20 天及早期妊娠的第 5-11 天表达量最高,此时正是胚泡着床的时期^[6]。这也表明 gp130 在恒河猴的着床过程中起着重要的作用。但是,将小鼠 gp130 基因敲除后,小鼠胚胎能够正常着床。只是纯合子的 gp130 突变体小鼠胚胎在妊娠第 12.5 天后逐渐死亡,表现为心脏结构和功能异常,以及胎儿严重贫血等^[26]。可能同 IL-6 一样, gp130 敲除的小鼠胚胎着床数或者着床后的胚胎的存活数减少。

五、STAT 与着床和蜕膜化

信号转导及转录活化因子(STAT)是一类脱氧核糖核酸结合蛋白,分子量为 84-113KD,是 gp130/Jak/STAT 信号转导通路重要的下游分子,在许多细胞因子的信号转导中起着重要的作用。在哺乳动物中发现的 STAT 家族成员主要包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5 及 STAT6^[1]。其中 STAT3 与哺乳动物的着床和蜕膜化有密切的关系。

已经证明 STAT3 在早期胚胎发育过程中是重要的。对 STAT3 功能的干扰能够导致胚胎死亡。

STAT3 基因敲除的小鼠胚胎在早期妊娠 6.5 天开始退化,与正常妊娠过程中的小鼠胚胎相比,检测不到 STAT3 在内脏内皮层的表达。这可能是由于内脏的内皮层发育不全,从而使胚胎的营养不足,导致死亡^[27]。最近的研究发现,STAT3 与哺乳动物的着床有密切的关系。通过基因打靶技术,可以删除 gp130 中所有的 STAT 结合位点(既产生碳末端 gp130^{STAT}“knock in”小鼠)。通过与正常的野生型小鼠比较,在这种小鼠早期妊娠第 5.5 天时未检测到明显的着床位点,也不能发生正常的蜕膜化反应。说明这种小鼠不能着床,并且这种小鼠缺乏 IL-6 和 LIF 的表达。尤其是缺乏 LIF 的表达可能是导致着床失败的主要原因^[28]。

在大鼠妊娠的子宫中,STAT3 主要表达在蜕膜组织的细胞溶质部分。在大鼠妊娠的第 8 天和 10 天表达量较高,在第 12-17 天表达量减少超过 75%。STAT3 主要表达在大鼠妊娠子宫中增殖和发生蜕膜化的基质细胞中,这种表达模式与表皮生长因子受体相似,并且发生在妊娠后期,与细胞凋亡的起始时间一致,即与蜕膜的衰退一致。由于 STAT3 能够促进细胞增殖及细胞凋亡^[29],在蜕膜细胞的细胞凋亡的过程中,STAT 表达水平的降低可能是蜕膜衰退的主要原因之一^[30]。进一步说明了 STAT3 在蜕膜中的作用。

六、gp130/Jak/STAT 信号转导通路成分可能的相互作用机制

在小鼠中, gp130 在早期妊娠子宫蜕膜高水平的表达,说明 gp130 在蜕膜化的过程中所起的作用^[25]。但是在 gp130 基因敲除的小鼠中并没有发现胚胎着床和蜕膜化的缺陷^[26]。并且,在蜕膜中并不能检测到 LIF 的高水平表达。可能是 IL-6 相关细胞因子亚家族成员 IL-11、IL-6 或者是其他的成分诱导子宫的蜕膜化,补偿了 gp130 在蜕膜过程中发挥的作用。

LIF 和 LIFR 共同调节 STAT3 在哺乳动物体内的活性。在胚胎着床期,体内 STAT3 的活性能被 LIF 单独诱导,导致 STAT3 特定地定位在腔上皮细胞的核内。尽管 LIFR 在着床前期持续表达,只有当 LIF 在妊娠第 4 天的腺上皮上高表达,以及 STAT3 活性在妊娠第 4 天特异性表达时,子宫内膜才能呈现接受态^[31]。STAT3 敲除的小鼠着床失败,并且缺乏 LIF 的表达^[26]。这可能是由于 STAT3 功能的缺失,导致 LIFR 与 gp130^{STAT} 形成

的二聚体不能向下游传导信号所致。

胚胎着床的成功起始及随后的蜕膜化过程,需要胚胎和子宫之间协调的相互作用,这是一系列分子共同参与的结果。gp130/Jak/STAT 信号转导通路的一些成分,如 LIF、IL-11R、STAT 基因敲除小鼠模型的建立明确了这些因子在着床和蜕膜化过程中的重要调节作用^[4,12,26]。因此,了解 gp130/Jak/STAT 信号转导通路及其在着床过程中的作用机理,对于解决人类的不孕症及计划生育等有很大的帮助。但是对信号通路的各个成分在着床过程中所起的作用,与此信号通路相关的细胞因子之间的相互联系,以及此信号通路与其他信号通路之间的关系还需要我们进一步去研究。

参 考 文 献

- [1] Hoey T. et al., 1998, *Curr Opin Genet Dev*, **8**(5): 582-587.
- [2] Lass A. et al., 2001, *Fertil Steril*, **76**(6): 1091-1096.
- [3] Vogliagis D. et al., 1999, *J Endocrinol*, **160**(2): 181-190.
- [4] Stewart C L. et al., 1992, *Nature*, **359**(6390): 76-79.
- [5] Yang Z M. et al., 1996, *Early Pregnancy*, **2**(1): 18-22.
- [6] Yue Z P, Yang Z M. et al., 2000, *Biol Reprod*, **63**(2): 508-512.
- [7] Hambartsoumian E. 1998, *Am J Reprod Immunol*, **39**(2): 137-143.
- [8] Akiyama Y. et al., 1997, *Jpn J Cancer Res*, **88**(6): 578-583.
- [9] Ware C B. et al., 1995, *Development*, **121**: 1283-1299.
- [10] Bilinski P. et al., 1998, *Genes Dev*, **12**(14): 2234-2243.
- [11] Robb L. et al., 1998, *Nat Med*, **4**(3): 303-308.
- [12] Li R. et al., 2001, *Reproduction*, **122**(4): 593-600.
- [13] Cork B A. et al., 2001, *J Reprod Immunol*, **50**(1): 3-17.
- [14] Tanaka T. et al., 2001, *Gynecol Endocrinol*, **15**(4): 272-278.
- [15] Dimitriadis E. et al., 2002, *Mol Hum Reprod*, **8**(7): 636-643.
- [16] Chen H F. et al., 2002, *J Clin Endocrinol Metab*, **87**(5): 2320-2328.
- [17] Robertson S A. et al., 1992, *Biol Reprod*, **46**(6): 1069-1079.
- [18] Wolff M, et al., 2002, *Gynecol Endocrinol*, **16**(2): 121-129.
- [19] Sharkey A M. et al., 1995, *Biol Reprod*, **53**(4): 974-981.
- [20] Kopf M. et al., 1994, *Nature*, **368**(6469): 339-342.
- [21] Robertson S A. et al., 2000, *Proc Agus Soc Reprod Biol*, **31**: 79
- [22] Zoumakis E. et al., 2000, *Mol Hum Reprod*, **6**(4): 344-351.
- [23] Pitard V. et al., 1998, *Eur Cytokine Netw*, **9**(4): 599-605.
- [24] Yang Z M. et al., 1995, *Mol Reprod Dev*, **42**(4): 407-414.
- [25] Ni H, Yang Z M. et al., 2002, *Mol Reprod Dev*, **63**(2): 143-150.
- [26] Yoshida K. et al., 1996, *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**: 407-411.
- [27] Takeda K. et al., 1997, *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**(8): 3801-3804.
- [28] Ernst M. et al., 2001, *J Exp Med*, **194**(2): 189-203.
- [29] Hirano T. et al., 2000, *Oncogene*, **19**: 2548-2556.
- [30] Liu T Y. et al., 2002, *Biology of Reproduction*, **67**: 114-118.
- [31] Cheng J G. et al., 2001, *Proc Natl Acad Sci USA*, **98**(15): 8680-8685.

泛素-蛋白水解酶复合体通路 在卵母细胞减数分裂和受精中的作用*

霍立军 范衡宇 陈大元 孙青原**

(中国科学院动物研究所计划生育生殖生物学国家重点实验室 北京 100080)

摘 要 泛素-蛋白水解酶复合体通路(Ubiquitin-proteasome pathway, UPP)高效快速并高度选择性地降解特定的蛋白质,从而参与控制多种重要的细胞生物学过程。在卵母细胞减数分裂和受精过程中,该通路通过降解细胞周期中的关键因子,如细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子等细胞周期调控因子,从而参与卵母细胞生发泡破裂、第一极体排放、MII 阻滞的维持和克服等过程,使细胞通过特定的检验点。此外,UPP 也与丝裂原活化蛋白激酶通路、Polo 样激酶、成熟促进因子、蛋白激酶 C、钙调蛋白依赖激酶 II 等减数分裂关键调节因子相互作用来参与卵母细胞减数分裂成熟和受精。一些周期蛋白(如

* 国家重点基础研究发展规划(973)项目(No. G1999055902);中国科学院知识创新工程重要方向项目(KSCX2-SW-303)和国家杰出青年基金项目(30225010)资助。

** 联系人。E-mail: sunqy1@yahoo.com