

- [14] Fagard, M. et al., 2000, *J. Pro. Nat. Acad. Sci.*, **97**: 11650 - 11654.  
 [15] Hutvagner, G. et al., 2001, *J. Science*, **293**: 834 - 838.

- [16] Matzke, M. et al., 2001, *J. Science*, **293**: 1080 - 1083.  
 [17] Fraser, A. G. et al., 2000, *J. Nature*, **408**: 311 - 336.  
 [18] Pierre Gönczy et al., 2000, *J. Nature*, **408**: 325 - 330.

## 哺乳动物性别决定及其机制的研究\*

朱必才 高建国 张子峰 王秀琴 张永 高俊芳  
 (徐州师范大学生物系 徐州 221116)

哺乳动物(包括人)的性别决定大多属于XY型,对其性别决定机制的研究,一直是生命科学研究领域中的重要课题之一,也是一个难解之谜。然而在众多科学家经过数十年的不懈努力之后,人们终于对这一机制有了初步的认识。这一进程大体上经历了三个重要时期:性别决定依赖于Y染色体的发现;第一个性别决定基因SRY的克隆;更多相关基因的发现。性别决定已不再认为是由单个染色体或单个基因所能决定的,而是涉及多个基因共同调节作用的结果。深入研究哺乳动物性别决定机制,对人类控制性别、性别鉴定、及相关疾病诊断治疗具有重要意义。

### 一、哺乳动物性别决定与性别分化

性别发育包括性别决定和性别分化。性别决定是在卵子受精的瞬间就决定了。性别分化是指在性别决定的基础上,生物个体向雄性或雌性发育的过程。

哺乳动物在性别分化之前,XX和XY胚胎都具有牟勒氏管、吴夫氏管两套生殖导管和未分化的性腺。性别分化的过程中,在胚胎性腺分泌的激素控制下,两套生殖导管之一发育为相应的生殖器官,而另一套退化。如果性腺为精巢,则精巢足细胞(Sertoli cell,又称支持细胞)分泌的牟勒氏管抑制因子(Mullerian inhibitory substance, MIS)使牟勒氏管退化,随后精巢间质细胞分泌睾酮诱导吴夫氏管发育为雄性生殖器官。若没有精巢,也就没有MIS和睾酮,吴夫氏管退化,牟勒氏管发育为雌性生殖导管。MIS和睾酮从生理上决定了雌雄性别分化。雄性表型的出现得助于睾酮。而睾酮则由精巢分泌<sup>[1,2,3]</sup>。可见,胚胎时期精巢的有无,决定性别分化的方向。人们就是循着这条途径找到了性别决定基因SRY。

### 二、哺乳动物性别决定基因、分子机制及其模型

20世纪60年代,人们才知道哺乳动物的性别

决定依赖于Y染色体,Y染色体具有强烈的雄性化作用。因此,人们认为Y染色体上携带有一个编码睾丸决定因子(testis determining factor, TDF)的基因,睾丸决定因子决定生殖嵴(genital ridge)发育为睾丸。1990年Sinclair等才克隆到Y染色体上的性别决定基因SRY(sex determining region)<sup>[4]</sup>。1991年,Koopman等将含有SRY基因的14kb DNA片段导入雌鼠体内,并成功地诱导出雄性转基因小鼠,从而确定小鼠Sry基因就是Tdy(testis-determining y)<sup>[5]</sup>,也使SRY基因成为人类TDF的最佳候选基因。近年来,人们通过对性反转(sex reversal)、基因突变或缺失以及胚胎期基因的雄性特定表达模式的研究,又相继在性染色体和常染色体上发现了众多与性别决定相关的基因<sup>[6]</sup>。弄清这些基因的功能及其相互作用是性别决定机制研究的关键所在。

#### 1. SRY基因和SF-1基因

众多研究表明,SRY基因是性别决定的核心基因,直接诱导精巢发育,对睾丸发育起着遗传开关的作用。该基因在哺乳动物中具有高度的保守性。人们曾在兔、猩猩、牛、马、猪、虎、大熊猫等许多动物中都找到了SRY基因的同源基因。SRY编码的HMG蛋白结构呈L型,以一种序列特异方式和DNA结合,DNA结合域中任何一个氨基酸的突变都会减弱与DNA的亲合力<sup>[1]</sup>。人类的SRY识别AACAAATG序列,通过小沟与DNA相结合,而小鼠的Sry与CATTGTT序列高度亲和,通过大沟与DNA相结合。SRY/Sry与DNA结合引起DNA弯曲,将调节位点和启动子拉近,从而调节基因表达。现已发现一些基因的特定序列能与SRY蛋白结合,推测它们可能是受其调控的候选基因,其中细胞色素P450芳香酶基因和MIS基因的启动子与SRY蛋白有较强的亲和性<sup>[1]</sup>,但SRY蛋白与MIS间无直接作用,需要另一个中介因子SF-1,SF-1直接调节MIS基因的表达。SF-1是小鼠编码甾类因子的

\*国家自然科学基金资助项目(39970405)。

基因,属于核内受体超家族成员,具有分开的配基结合区和DNA结合区。SF-1除了有明显的DNA结合结构域外还有配体结合区,早期足细胞中含有SF-1配体,配体与配体结合区结合使后者脱离SF-1, SF-1转变为活性形式而促进MIS转录。

## 2. SOX 基因家族

SOX基因家族是一些具有保守的SRY样HMG盒(SRY-type HMG box, SOX)的基因,现有30多个成员,其中在性腺中表达的有SOX3, SOX8<sup>[7]</sup>和SOX9基因,但只有SOX9证实与性别决定有关。SOX9基因结构及编码产物与SRY基因的相似,HMG box基序识别AGAACAATGG序列,5'AG和3'GG增强其对DNA的亲合力。SOX9突变可导致CD(一种伴有软骨组织畸形及XY性反转的综合征)<sup>[2]</sup>,说明SOX9在性别决定中具有重要作用。目前认为SOX9基因作为转录组件调控其下游基因的表达<sup>[2]</sup>。

## 3. DAX1 基因

DAX1(DSS-AHC critical region on the X chromosome gene 1)基因定位在Xp21.1-Xp21.2上的160kb区段内,即剂量敏感性反转区(dosage sensitive sex reversal, DSS)、与先天性肾上腺发育不全(adrenal hypoplasia congenita, AHC)和低水平促性腺激素引起的性腺机能减退区(hypogonadotropic hypogonadism, HHG)连锁于X染色体上。该基因编码470个氨基酸的核酸蛋白,与DNA结合并调节转录。SF-1可结合到DAX-1基因的启动子上,诱导其转录<sup>[1]</sup>,但在正常情况下,DAX-1被SRY抑制。小鼠Dax1在生殖嵴中的表达时间与Sry一致,但当精索发育时,就在睾丸中停止表达,而在卵巢中则持续表达。DAX1可能在雄性发育中起剂量敏感抑制作用,在雌性发育中起促进作用,因为当DAX1有两个活性拷贝时,可导致SRY正常个体发育为女性。DAX1缺失、突变导致与X染色体相关联的肾上腺发育不全<sup>[2]</sup>。

## 4. 其他基因

AMH(anti-Mullerian duct hormone)除了具有MIS的功能外,在雄性发育中也起重要作用。实验表明,AMH对睾丸发育并不重要,其主要功能是使雄性体内的副中肾管退化,阻止其发育为雌性生殖器,其表达受SRY诱导,但并不直接与SRY结合,可能在SF-1等一些因子的作用下调控表达。在早期的性腺发育中,SF-1对AMH基因的激活是必需的,其作用是结合于AMH基因的SF-1结合位点

上,直接调节AMH的表达。SF-1去除可导致小鼠的肾上腺和性腺缺失<sup>[2]</sup>。

WT1是Wilms肿瘤抑制基因,其突变导致产生肾病Denys-Drash综合征,在46,XY个体中引起完全或部分的性反转,表明WT1可能在性别分化早期参与SRY的激活<sup>[2]</sup>。最近的一项研究表明,SRY是WT1直接的靶基因<sup>[8]</sup>,在SRY-ORF 5'端4.0kb处有一个CpG岛(cytosine phosphorothioate guanine island),可能是WT1的识别基序。WT-1基因在胚胎发育中睾丸组织莱狄希氏细胞(Leydig cell)从中肾管移出而形成精巢时期表达,有抑制细胞分裂和诱导细胞分化的功能,并与间质细胞分化形成精巢有关。WT-1突变导致多种表型效应,主要是由于其产物有四种蛋白异型体,不同蛋白质可能识别DNA上的不同启动子,从而调控不同基因表达<sup>[1]</sup>。

成纤维细胞生长因子(FGFs)基因可能在许多物种的性别决定和生殖系统发育中行使功能<sup>[9]</sup>,因为在缺乏FGF9的小鼠中,发现雄性到雌性的性反转,证明FGF在睾丸的胚胎发生中发信号这一新的作用。

近来又发现,9p末端区的DMRT1和DMRT2可能是性别决定基因<sup>[10]</sup>。DMRT1和DMRT2的表达方式与SRY类似,即性别决定期间在人类雄性胚胎生殖嵴中专一性表达,而不在雌性中表达,其缺失与性反转相关。Muroya等用荧光原位杂交和微卫星分析6例9p末端单体的病人,结果也证实DMRT1和/或DMRT2是性别决定基因。他们推断DMRT1和/或DMRT2基因的单体不足(haploinsufficiency)主要是阻碍(hinder)中间性性腺的发生,导致在性染色体为XY的不同雄性个体中,形成不同程度的缺陷性睾丸或在性染色体为XX的雌性个体中形成损伤的卵巢<sup>[11]</sup>。

## 5. 性别决定机制模型

目前对于性别决定的具体机制还是处于假说阶段,人们对此提出了各种模式:

(1) McElreavey等在早期提出Z-基因模型<sup>[12]</sup>,认为SRY基因抑制调节基因Z,而Z基因是一个雄性发育途径的抑制物,但这种Z基因是否存在未能被确定;

(2) Bardoni等提出DSS-基因模型<sup>[13]</sup>,认为DSS是睾丸发育的抑制基因,SRY可以阻遏或对抗DSS基因产物,这样DSS基因可代替Z-基因模型中的Z基因;

(3) 1996年,Jimenez等提出了新模型<sup>[14]</sup>,认为

单拷贝有活性的 DSS 能在正常的 XX 雌性中阻遏雄性发育途径,但在 XY 雄性中则受到 SRY 基因的作用失活;

(4) 而 Graves 则提出了 SRY 抑制 SOX3, SOX3 抑制 SOX9 的假说<sup>[15]</sup>,认为在女性中 SOX3 抑制 SOX9,使 SOX9 不能表达;男性中 SRY 抑制 SOX3,从而使 SOX9 得以表达。但大量的研究表明,SOX3 并不参与睾丸决定<sup>[16]</sup>,最近对 46,XX 性反转和 46,XY 性腺异常发生病人的分析也支持睾丸决定不涉及 SOX3<sup>[17]</sup>。

总之,目前还没有一个很好的解释性别决定机制的模式。但有人对性别决定机制提出了新的观点,认为早期的性腺发育是由性别决定要素呈网络状相互作用的结果,而不是一个线性的层叠(linear cascade)式作用结果<sup>[18]</sup>。这一观点似乎能描述出哺乳动物性别决定机制的轮廓及其复杂性。

### 三、哺乳动物性别决定的进化

#### 1. X 和 Y 染色体的起源

哺乳动物性染色体是 X 和 Y 染色体,它们是由一对同源的常染色体进化而来的,这可以被 X 和 Y 染色体上的同源部分得到证实。如比较三个现存的主要哺乳动物群(有胎盘哺乳动物、有袋哺乳动物和单孔目哺乳动物)的性染色体上的基因,发现 X 染色体的某些区域和 Y 染色体的相应区域在所有的哺乳动物中是共有的,说明这些区域是非常古老的<sup>[19]</sup>,同时也说明 X 和 Y 染色体最初是一对同源染色体。在进化的过程中,同源染色体之一通过突变、缺失和添加常染色体区进化成为现在的 Y 性染色体,另一条进化为现在的 X 性染色体。Y 染色体在进化过程中变化很大,仅保留了一些在雄性生殖中起重要作用的基因,其它基因则很少。作为性别决定的主要基因 SRY 就是从 X 染色体上最保守的 SOX3 基因通过在 HMG 框外序列的突变和缺失进化来的。三个哺乳动物群的 SRY/SOX 碱基序列和基因定位比较分析支持这一观点<sup>[19]</sup>。用 Sox3 的 HMG 盒代替 Sry 的 HMG 盒进行转基因研究的结果显示,这样的嵌合(chimeric)转基因能在功能上代替 Sry,并诱导 XX 鼠睾丸发育、雄性基因的表达和雄性第二性征的表现,从而引起 XX 鼠性反转<sup>[20]</sup>,这说明,SOX3 和 SRY 基因具有很高的同源性,进一步提示 SOX3 是 SRY 的祖先基因。

2. 古老的性别决定是如何进化成现在的哺乳动物的性别决定?

有研究认为,有袋类动物的性别决定机制代表一种祖先的性别决定机制类型,这种机制先于早期哺乳动物性别决定基因 SRY 的进化。这是由于:①在人类中 X 染色体上的 ATRX 基因的突变或缺失,使 XY 病人表现不同程度的性反转,说明人类睾丸发育中涉及 ATRX;但在有袋类动物中,Y 染色体和 X 染色体上都检测到了活跃的 ATRX 同源物,且 Y 染色体上的拷贝(ATRY)显示睾丸特异性表达,这提示 ATRY 与有袋类动物睾丸发育有关。在人类和小鼠 Y 染色体上未找到 ATRX 的同源物,暗示这个基因在真兽亚纲动物中已经丢失,它的作用被从 SOX3 进化来的 SRY 取代而成为雄性分化的优先决定子。②人类 X-Y 染色体上共有的基因,如 ZFY/X, AMELY/X, STS/STSP 和假基因,位于有袋类动物的常染色体上,也位于单孔目动物的常染色体上。由于有袋类动物和单孔目动物分别于 13 亿年和 18 亿年前就从真兽亚纲哺乳动物中歧化出来,因此说明这些基因是后来才加到真兽亚纲哺乳动物的 X 和 Y 染色体上古老的 PAR 区域,这可能是易位的结果<sup>[21]</sup>。③性反转基因 DAX1 位于有袋类动物的常染色体上。DAX1 在性发育中被认为是起着剂量依赖作用,提示 DAX1 可能代表一种进化中的衔接物,它具有一种古老的性别决定机制,即依赖于 X 连锁基因的剂量效应。此外,DAX1 也能体现公认的 X 连锁的开关基因,在有袋类哺乳动物中以一种 X 剂量依赖的方式独立控制性别二态性。如果 DAX1 在有袋类动物性别分化中有现在的作用或者在哺乳动物性别决定中有一种古老的作用,那么尽管某些其它人类 Xp 上的基因可以在有袋类的常染色体上找到,但是 DAX1 应该位于有袋类动物的 X 染色体上。而在尤氏大袋鼠中,DAX1 基因却定位在常染色体 5p 上的某些基因(与人类 Xp 上的基因同源)附近,表明 DAX1 最初是在常染色体上,古代哺乳动物和有袋类动物中它都不涉及 X 连锁的剂量依赖的性别决定作用<sup>[15]</sup>。这些结果提示,哺乳动物性别决定进化中,有袋类动物保存了较原始的性别决定机制,真兽亚纲动物进化为现在的性别决定机制,常染色体通过缺失、易位、突变等进化为现在的 X 和 Y 染色体。

另外,通过分析偶蹄目动物 SRY 基因的聚类结果,建立分子进化树,探讨赤鹿与其它动物的亲缘关系,显示与它们在分类和进化上的不同地位基本上是相对应的<sup>[22]</sup>,说明性别决定基因 SRY 的进化与物种的进化具有同一性。

#### 四、哺乳动物性别决定机制的差异

近年来哺乳动物中已发现许多异常的性别决定,说明哺乳动物物种之间存在着性别决定差异。

1. 有袋类动物的性腺分化和生殖细胞的发育就是一个典型的例子,它的性腺发育受基因与激素的相互作用调控,一方面,遗传机制显示了与真兽亚纲哺乳动物的一致性,包括睾丸决定基因 SRY;另一方面,却部分地保留了两栖类动物的特性,即由激素控制性腺发育。有袋类动物能通过激素的调节诱导雌性到雄性或雄性到雌性的性腺性反转。如在卵原细胞进入减数分裂的时期,雌二醇可诱导雄性生殖细胞进入减数分裂。另外,有袋类阴囊和乳腺的发育独立于睾丸雄性激素,而是由 X-染色体上的一个基因或多个基因控制。这些特性在真兽亚纲哺乳动物中是不可能的<sup>[23]</sup>。另外,南美仓鼠 *Akodon* 中有两种 Y 染色体,其中一种 Y 染色体传给子代后诱导睾丸发育,长成雄鼠,而另一种 Y 染色体却不能诱导子鼠性腺分化,产生可育雌鼠。研究表明这种雌鼠性反转的原因并非由于 SRY 基因缺失或突变引起,而是因为性分化阶段 SRY 基因未能表达<sup>[24]</sup>。

2. 通常哺乳动物睾丸决定的早期依赖于 Y 染色体上的 SRY 基因,然而, mole vole(鼯田鼠, *Ellobius lutescens*, 土黄鼯形田鼠属)却不遵循睾丸决定依赖于 SRY 的规律,也不依赖于睾丸决定因子之一的 SOX9。这个发现表明,除了 SRY 和 SOX9 基因外,还应存在另外个性别决定基因<sup>[25]</sup>。另外,有一种属于仓鼠科、田鼠亚科、田鼠属的棕色田鼠,发现其 XO 个体可育,且在群体中占有很高的比例<sup>[26]</sup>,这在哺乳动物中是非常少见的。

3. 近来, Sutou 等又发现两种日本啮齿动物裔鼠 *Tokudaia osimensis osimensis* (T. o. o.) 和 *Tokudaia osimensis spp* (T. o. spp.) 中没有 Y 染色体,它们的染色体分别是 25 条和 45 条。在这两种动物中,雌雄个体的核型不能通过 G-带辨别。当用鼠科的 SRY 探针分析时,发现这两种动物没有 SRY 基因,而用 T. o. spp. 的 Zfx 作为探针分析时,显示 T. o. o. 和 T. o. spp. 的雌雄都显示两条带,提示 Zfy 是从 Y 染色体易位而来。他们还认为, T. o. o. 的 25 条染色体可能是 T. o. spp. 45 条染色体通过罗伯逊融合形成的,而 T. o. spp. 可能是有 44 条染色体(包括 X、Y)的 *Tokudaia osimensis muenninki* (T. o. m.) 的后代<sup>[27]</sup>,它们的性别决定如何还不得而知。

4. 性别决定基因在表达上的差异也说明哺乳动物性别决定在物种之间具有差异性。例如 SOX9 在小鼠发育期间的睾丸性索(sex cords)中高水平表达,但在人类中,SOX9 转录也在发育的卵巢中发现<sup>[28]</sup>。已经观察到 DAX1 的时间表达在人和小鼠胚胎性腺之间有差异<sup>[29]</sup>,说明在人和鼠性别决定中 SRY, SOX9 和 DAX1 基因的表达时间具有差异性。提示性别决定基因的作用机制可能在人、小鼠和其它物种之间有所不同。

这些研究结果提醒人们,哺乳动物的性别决定类型具有多样性,其性别决定机制不能统一为某一特定的模式。

#### 五、前景与展望

哺乳动物的性别决定和性别分化是在众多的基因参与下才能实现的一个复杂的程序,某一基因的功能丧失或表达失控就会导致相应的性别决定相关疾病,性别决定程序就不能进行彻底。这也是研究性别决定机制的重要线索。由于性别决定基因繁多,各基因之间相互作用的网络关系复杂,这使性别决定机制的研究变得更加困难。性别决定进化层次为研究性别决定机制提供了很好的线索,人们能够沿着性别决定进化的流程,找寻哺乳动物性别决定的具体机制。而物种间的性别决定差异又提醒人们不能把性别决定机制固定化,首要的是在种内寻找一种性别决定机制,在此基础上期望能找到哺乳动物性别决定所共有的特征,然后可能统一为某一特定的模式。

#### 摘 要

哺乳动物的性别决定与性别分化是在以 SRY 基因为主, SOX 基因、DAX-1 等众多基因的参与下实现的。哺乳动物性别决定的研究涉及到三个方面的内容:性别决定机制、性别决定进化和物种间性别决定差异。性别决定的进化和物种间性别决定的差异对性别决定机制的研究提供了重要的线索。

#### 参 考 文 献

- [1] 邓 恽等,1998,动物学杂志,33(5):51-55.
- [2] 张 悦等,2000,遗传,22(5):328-330.
- [3] 徐晋麟等,1998,生物化学与生物生理进展,25(1):30-36.
- [4] Sinclair, A. H. et al., 1990, *Nature*, 346(6281): 240-245.
- [5] Koopman, P. et al., 1991, *Nature*, 351(6322): 117-121.
- [6] Wertz, K. et al., 2000, *Mech. Dev.*, 98(1-2):51-70.

- [7] Schepers, G. E. et al., 2000, *Nucleic. Acids. Res.*, **28**(6):1473-1480.
- [8] Hossain, A. et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**(20):16817-16823.
- [9] Colvin, J. S. et al., 2001, *Cell*, **104**(6):875-889.
- [10] Moniot, B. et al., 2000, *Mech. Dev.*, **91**(1-2):323-325.
- [11] Muroya, K. et al., 2000, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**(9):3094-4100.
- [12] McElreavey, K. et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**(8):3368-3372.
- [13] Bardoni, B. et al., 1994, *Nat. Genet.*, **7**(4):497-501.
- [14] Jimenez, R. et al., 1996, *Trends Genet.*, **12**(5):164-166.
- [15] Graves, J. A., 1998, *Bioessays*, **20**(3):264-269.
- [16] Pask, A. et al., 1997, *Genomics*, **41**(3):422-426.
- [17] Lim, H. N. et al., 2000, *Hum. Genet.*, **107**(6):650-652.
- [18] Veitia, R. A., et al., 2001, *Mol. Cell Endocrinol.*, **179**(1-2):3-16.
- [19] Graves, J. A., 1998, *J. Exp. Zool.*, **281**(5):472-481.
- [20] Bergstrom, D. E. et al., 2000, *Genesis*, **28**(3-4):111-124.
- [21] Pask, A. et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**(24):13198-13202.
- [22] 郭金虎等, 2001, *动物学报*, **47**(2):145-149.
- [23] Renfree, M. B., et al., 2001, *Int. J. Dev. Biol.*, **45**(3 Spec No):557-567.
- [24] Bianchi, N. O. et al., 1993, *Chromosoma*, **(102)**:389-395.
- [25] Baumstark, A. et al., 2001, *Mol. Genet. Metab.*, **72**(1):61-66.
- [26] 朱必才等, 1998, *动物学报*, **44**(2):209-212.
- [27] Sutou, S. et al., 2001, *Mamm. Genome*, **12**(1):17-21.
- [28] Hanley, N. A., et al., 2000, *Mech. Dev.*, **91**(1-2):403-407.
- [29] Ostrer, H. et al., 2001, *Clin. Genet.*, **59**(4):207-215.

## 细胞周期蛋白和哺乳动物生殖

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)

细胞周期蛋白(cyclins)是一类随细胞周期变化而循环出现和消失的蛋白质。1983年首先在海胆卵中发现<sup>[1]</sup>。当时发现两种细胞周期蛋白,分子量分别为55kD和42kD,其中分子量较大的被称为细胞周期蛋白A,较小的称为细胞周期蛋白B。后来在酵母发现了3个与从细胞周期G1期向S期过渡有关的基因——CLN1、CLN2和CLN3<sup>[2]</sup>。这三种基因突变的酵母都不能实现G1→S期的过渡。通过对CLN基因突变的酵母进行挽救的方法从人的基因库中筛选得到三个基因,它们均与人体细胞G1→S期的过渡有关,其产物分别被命名为细胞周期蛋白C、D和E<sup>[3,4,5]</sup>。1993年Tamura等用交叉杂交筛选法,自大鼠成纤维细胞cDNA文库发现了新型的细胞周期蛋白G<sup>[6]</sup>。

细胞周期蛋白在整个细胞周期中的含量并非固定不变的,不同细胞周期蛋白的含量在其作用的细胞周期时相内达到高峰,然后迅速降解失活。根据其峰值和所起主导作用的时期通常分为G1期和M期细胞周期蛋白,前者包括细胞周期蛋白C、D、E,后者包括细胞周期蛋白A、B。细胞周期蛋白的结构均有高度保守的细胞周期蛋白盒结构,还有降解盒结构参与自身降解。细胞周期蛋白通过与相应的周期蛋白依赖激酶(Cdks)结合形成具有蛋白激酶活性的异源二聚体的复合物,细胞周期蛋白为调节亚基,Cdk为催化亚基,参与磷酸化多种蛋白,调节与

DNA复制和有丝分裂等有关的分子事件。

### 一、细胞周期蛋白和配子发生

成熟促进因子(MPF)在卵母细胞成熟的过程中起着很重要的作用,已证实它是由p34<sup>cd2</sup>和细胞周期蛋白B组成<sup>[7]</sup>。利用免疫细胞化学证实,细胞周期蛋白B定位在猪未成熟卵的细胞质中,而在成熟卵中则定位在细胞核中,并且在中期染色体上表达很强。猪卵成熟过程中细胞周期蛋白B的定位变化,以及在中期染色体的表达,与MPF在正发生有丝分裂的细胞中的分布相似,说明在卵成熟过程中细胞周期蛋白B可能起着重要的作用<sup>[8]</sup>。另外,MPF在猪卵成熟时期和活化时期的作用分子机制不同。已经有人证明卵子成熟是由于p34<sup>cd2</sup>磷酸化作用受到抑制,而卵活化是由于细胞周期蛋白B的降解<sup>[9,10]</sup>。

配子发生过程伴随着细胞的增殖,而细胞周期蛋白与细胞的增殖有着密切的关系。用原位杂交和RNA印迹检测发现,细胞周期蛋白B1主要在早期的圆形精子细胞核周围和正在生长的卵泡中表达<sup>[11]</sup>。以后发现,细胞周期蛋白B2主要在粗线期的精母细胞和正在生长的卵泡和颗粒细胞中表达<sup>[12]</sup>,暗示细胞周期蛋白B可能在配子发生过程中

\*通讯作者。