

很多问题没有解决,如 CPP32 参与凋亡的具体作用机制、其他与凋亡有关的基因(如抑癌基因、癌基因、细胞因子等)与 CPP32 的相互关系,人为地调控 CPP32 活性来防治与凋亡相关的疾病(如肿瘤)等还有待于人们去探索。相信随着研究的深入,人们对 CPP32 的作用、功能会有更加完善的认识,进而为完全阐明凋亡的分子生物学机制奠定基础。

摘 要

CPP32 是一个由 277 个氨基酸组成分子量约为 32KD 的蛋白酶。编码 CPP32 的基因有 α 、 β 两种形式,但两种基因形式编码的蛋白酶在功能上相同。CPP32 与细胞凋亡密切相关。在蛋白酶级联切割的凋亡过程中, CPP32 处于核心位置,可能起非常重要作用。上游蛋白酶对其进行切割加工,使其活化;活化的 CPP32 又切割加工下游底物,导致细胞凋亡。

参 考 文 献

[1] Kumar S. et al., 1995, *TIBS*, 20: 198 - 202.

- [2] Henkart PA. et al., 1996, *Immunity*, 4:195 - 201.
- [3] Fernandes Alnemri T, et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 269:30761-30764.
- [4] Tewari M, et al., 1995, *Cell*, 81: 801 - 809.
- [5] Tiso N, et al., 1996, *Biochem Biophys Res Commun.*, 225:983-989.
- [6] Juan TS, et al., 1996, *Oncogene*, 13:749-755.
- [7] Shi L, et al., 1991, *J. Exp. Med.*, 175: 553-566.
- [8] Darmon AJ, et al., 1995, *Nature*, 377:446 - 448.
- [9] Martin SJ, et al., 1996, *EMBO J.*, 15: 2407-2416.
- [10] Shimizu S, et al., 1996, *Oncogene*, 12:2251 - 2257.
- [11] Srinivasula SM, et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, 271:27099-27106.
- [12] Liu X, et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, 271 (23):23371-23376.
- [13] Song Q, et al., 1996, *EMBO J.*, 15:3238 - 3246.
- [14] Na S, et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, 271: 11209-11213.
- [15] Wang X, et al., 1996, *EMBO J.*, 15:1012 - 1020.
- [16] Steller H, et al., 1995, *Science*, 267:1445 - 1448.

果蝇卵母细胞决定分子机制的研究

王 重 赵德标

(中国科学院上海细胞生物学研究所 上海 200031)

生殖细胞的发生是连接亲子两代发育的桥梁,在生物体发育进程中占有极其重要的地位。其中,动物雄性生殖细胞的主要作用是提供单倍体基因组;而雌性生殖细胞除此之外,还提供了几乎全部的细胞质,其中包含胚胎发育所需的营养物质和胚胎构建所需的位置信息。因此,研究生殖细胞的发生,特别是雌性生殖细胞的发生,具有极其重要的意义。

生殖细胞的发生大致包括以下两个阶段:第一阶段是原始生殖细胞(Primordial germ cell)迁移至生殖腺中,经过性别快定,建立起两性生殖干细胞(Stem cell);第二阶段,生殖干

细胞经过一系列的有丝分裂和减数分裂,产生生殖细胞——精子和卵子。

研究卵发生的动物模型常用三个:具滋昆虫(Meroistic insects)如果蝇(*Drosophila melanogaster*);无尾两栖类(Anuran amphibians)如爪蟾(*Xenopus*)和胎生哺乳动物(Placental mammals)。尽管三者卵发生的途径各异,但是也拥有许多共性,例如都在发育早期形成细胞间胞质通道,进行物质和信息交流^[1]。相对于其他两种模型来说,果蝇卵的形态发生过程简单,遗传背景清楚,技术方法也比较成熟,因此许多科学家选择了果蝇作为材料,研究卵

母细胞发生的机理,以此来揭示高等生物的卵发生的规律。

在果蝇的卵巢中,生殖干细胞经过四次有丝分裂,产生一个16个细胞组成的胞囊,其中之一决定为卵母细胞,其他15个成为营养细胞。卵发生过程中卵母细胞的决定是当前研究的热点之一,大量的工作表明,卵母细胞决定是一个由许多分子参与的、多步骤的过程,为我们研究细胞分化提供了一个很好的模型。

一、果蝇卵巢的形态学构造

——卵发生的物质基础

雌果蝇有一对卵巢,每一个各由13—17条卵小管组成。卵小管可以分为两个主要部分——发生区(Germarium)和生长区(Vitellarium)。在发生区前面还连有一条由单层体细胞构成的结构,称作极纤毛(Terminal Filament)(图1)。发生区又被人为的分为三个区域,从前至后分别为1区,2区和3区。2区又分为前区2A和后区2B。

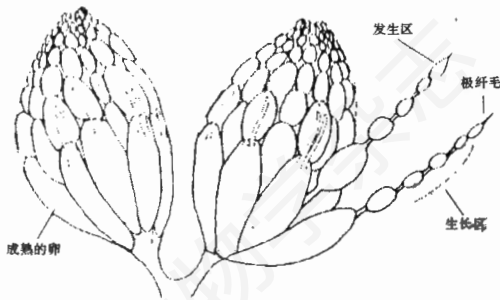


图1 果蝇卵巢的构造示意图

Germarium: 发生区 Vitellarium: 生长区 TF: 极纤毛(Terminal Filament)

发生区里主要有3种细胞类型:干细胞、胞囊母细胞和胞囊细胞。生长区则由一系列的卵室组成,由前到后依次发育成熟。每个卵室由卵母细胞、营养细胞和滤泡细胞组成,卵母细胞在卵室中发育成熟。卵室之间则通过一些滤泡茎细胞(Stalk cells)相连。

在发生区1区的极前端有2—3个有功能的生殖干细胞。当卵发生开始时,其中一个生殖

干细胞在接受了一个未知的信号后,周期性地分裂为一个子干细胞和一个位置稍微靠后的胞囊母细胞。子干细胞与原来的干细胞相同,从而维持了干细胞数目的稳定;而胞囊母细胞的分裂次数则受到限制,它只能继续进行四次有丝分裂,产生一个由16个细胞组成的胞囊。这四次有丝分裂中胞质分裂不完全,虽然开始也形成了由肌动蛋白组成的收缩环,但是收缩环收缩到中途即中止,然后转换为另外一种环状结构,即胞质通道(ring canals),将胞囊细胞之间相互连接起来。这种连接的方式高度特异:16个细胞中总是有两个细胞和另外四个细胞相连,两个细胞和三个相连,四个细胞和两个相连,八个细胞只和一个细胞相连。并且胞质通道的直径也不相同:第一次分裂时产生的胞质通道最大,随后逐渐减小(图2)。第一次分裂开始时,原来微管纺锤体的中心粒旁边形成了一种称为融合体(fusome)的细胞器,随细胞分裂的

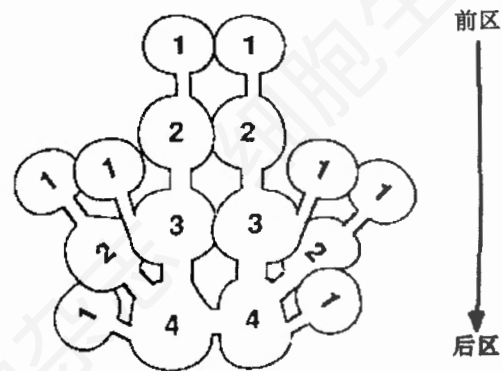


图2 胞质通道的极性

在发生区2区中每个胞囊内的16个细胞中只有一个细胞即预定卵母细胞将分化为卵母细胞,其他15个细胞则成为营养细胞。一些特异的RNA和蛋白质开始在预定的卵母细胞中集中,微管骨架进行了重组,从而在卵母细胞中形成一个微管组织中心,进而形成了一个连接16个细胞的极性微管系统。此时,具备四个胞质通道的两个细胞进入减数分裂前期,产生联会复合体。随后具备三个胞质通道的细胞也短暂地进入减数分裂前期,但是除了预定卵母细胞中的联会复合体会稳定存在以外,其他细胞的联会复合体都会降解,退出减数分裂前期。而预定卵母细胞继续进行减数分裂,产生卵母细胞。同时胞囊内16细胞发生重组,使得卵母细胞迁移到16细胞胞囊的后区。

进行产生了更多的融合体,到16细胞期时这些融合体组成了一个 polyfusome 系统,通过胞质环状通道延伸至整个16细胞胞囊中的每一个细胞中。当16细胞胞囊迁移到2区时, polyfusome 才消失。

在发生区3区,一些中胚层来源的细胞从固有膜(tunica propria)(包围发生区的一层非细胞的膜)脱离下来,把不同的16细胞胞囊分开。这些细胞随后分化成为单层滤泡细胞,包围整个生殖细胞胞囊,从而形成一个球形的卵室。生长区正是由这样一系列的、处于不同发育阶段的卵室组成,卵室之间通过滤泡茎细胞相连。在生长区内卵室进入卵黄期,营养细胞核内染色质开始高度多线化(DNA复制而着丝粒不分裂,形成高达 2^{10} 条染色单体),能够活跃地合成RNA和蛋白质。胚胎发育所需的形态发生原和大量营养物质由营养细胞合成,通过运输储存到卵母细胞内。随着营养细胞活跃地合成营养物质,卵母细胞体积逐渐增大,直至成熟;同时营养细胞体积逐渐减少,把自身的胞质连同细胞器也倾倒入卵母细胞中,最后降解。由于该时期与卵母细胞决定关系不大,在此不作详细讨论。

值得一提的是滤泡细胞。滤泡细胞来源于中胚层,在卵发生前期包围整个卵室。后来,它们进行了一系列的迁移,最终只包围着卵母细胞。滤泡细胞分泌卵黄膜组分、卵壳蛋白和卵黄蛋白,在卵结构形成过程中发挥重要作用。另外,滤泡细胞还通过与卵母细胞的相互作用,参与卵母细胞的前后和背腹轴的形成^[2]。

二、卵母细胞决定分子机制的假说

卵母细胞怎样从16个细胞中分化出来是一个令人兴奋而又琢磨不透的问题。其中有许多基因发挥作用,而人们对这些分子间的相互作用及每种分子的作用时间、次序的认识也是局部的和有限的。卵母细胞决定的完整过程仍然是一个谜。许多研究人员根据自己的研究结果,提出了各种模型,主要有以下3种:

1. 外来因子诱导模型

与两栖类胚胎发育过程中的诱导作用比较相似,16细胞胞囊形成以后,在空间上具有特殊性的一个胞囊细胞接受了来自滤泡细胞的信号,从而使这个细胞和其他的15个细胞产生了差别——启动减数分裂,形成联会复合体,决定为卵母细胞;其他15个细胞染色质多倍化,活跃地进行RNA和蛋白质合成,成为营养细胞。这种模型是在较早时期人们对卵发生的分子机制还缺乏了解时提出的,缺乏实验证据。它无法解释“梯度效应”,即在具有三个胞质通道的两个细胞也会短暂地进入减数分裂前期。对其他一些问题同样也不能解释。目前赞同它的人越来越少。

2. 卵母细胞决定因子不均等分配——镶嵌模型

与神经细胞发育过程中 prospero, numb 产物的定位机理相似,来自母体的卵母细胞决定因子一开始便存在于胞囊母细胞中,随着以后的四次不完全有丝分裂(这些分裂在表面上看来均等,实际上胞质分裂是不均等的,形成一个母细胞和一个子细胞),卵母细胞决定因子最终留在具有4个胞质通道的一个细胞中。这种模型与另外一种动物,龙虱(Dytiscid)的卵发生过程相似,但是后者胞囊母细胞的分裂的不均等性清晰可见,而果蝇卵发生一直到16—细胞期,即使在电镜下也看不出细胞间的差别。这种模型可以较系统地解释卵母细胞的来龙去脉,然而也难以解释为什么具备了三个胞质通道的细胞也会短暂地表现出卵母细胞的特性:装配联会复合体,进入减数分裂前期(尽管不久后退出)等。

3. 卵母细胞决定因子运输定位模型

这种模型是由 William E. Theurkauf 等人开始提出的^[3]。他们认为 Bic-D 产物引发形成了微管组织中心,建立起极性微管系统;然后 egl 产物进一步稳定这个系统。极性微管系统指导15→1模式的运输,使预卵母细胞决定为卵母细胞;而缺乏这些因子的便会走另外一条

途径:染色质多倍化的营养细胞之路。早在四次连续不完全有丝分裂时 Polyfusome 便形成了一个极性的骨架系统,这个系统可能提供了特异的位置信息,指导一些 RNA 和蛋白质因子向预定卵母细胞集中。*egl* 产物可能识别这种位置信息,从而建立起减数分裂引发因子的梯度;而 *Bic-D* 产物识别了这种位置信息,使自身和相关因子(包括稳定减数分裂因子及卵母细胞特异因子)在预卵母细胞内定位。后来卵母细胞中的微管组织中心开始形成一个极性微管系统,指导 15→1 模式的运输,使预卵母细胞决定为卵母细胞;而缺乏这些因子的胞囊细胞便会走上营养细胞的发育之路。*egl*, *Bic-D* 突变导致 16 个营养细胞表型是十分有力的证据。也能很好解释“梯度效应”——即胞质通道的大小、具有三个胞质通道的胞囊细胞也会短暂地进入减数分裂前期。但是这种模式仍很难解释卵母细胞和营养细胞的一些差别,如卵室最早的极性是如何产生的。

三、参与卵母细胞决定的基因及其作用

筛选参与卵发生的基因的方法主要有两种:其一是用化学诱变剂(如甲基磺酸乙酯 EMS)或转座子(如 P 因子)诱变,寻找雌性不育基因和母体效应致死基因;其二是 P 因子介导的增强子捕捉技术分离卵发生重要基因。通过以上两种技术,人们筛选到了大约 300 个与卵发生有关的基因。现在研究比较清楚的与卵母细胞决定有关的基因大致可以分为三类:1. 控制细胞分裂的基因;2. 细胞骨架及其相关蛋白基因;3. “产生卵母细胞的基因”。现在分别讨论如下:

1. 控制细胞分裂的基因

胞囊母细胞的四次精确的有丝分裂至关重要,在这个过程中发挥作用的基因一方面控制分裂,另一方面也可能建立了位置信息或梯度。其中一些基因突变时会造成卵巢中充满了大量的未分化的小细胞(肿瘤表型)。这些基因大多是性别决定基因,包括 *Sxl*, *ovo*, *otu*, *fs(1)*

A1621 (又叫 *snf*, *liz*), *fl(2)*, *fused* 等。*Sxl* 与干细胞和胞囊母细胞的分裂有关。体细胞的 *Sxl* 产物在核内,而 *Sxl* 在干细胞、胞囊母细胞和 2-细胞胞囊的胞质中表达,到 4-, 8-和 16-细胞期 *Sxl* 蛋白才从胞质中转移到核内。*Sxl* 编码了一种 RNA 剪接蛋白,可能通过对一些 RNA 的剪接而控制下游基因;*Sxl* mRNA 在雌雄生殖细胞剪接方式不同。一些肿瘤表型基因 *fs(1)A1621*、*fused*、*ovo*、*otu* 基因突变会干扰剪接,使突变株卵巢内充满了雄性方式剪接的 *Sxl* mRNA; *bam*、*fused* 和 *Sxl* 雌性不育突变中, *SXL* 蛋白由胞质向核内转移的过程被阻断,胞质中存在大量 *SXL* 蛋白。这些基因的突变都会使干细胞或胞囊母细胞分裂失控,使卵巢中充满象干细胞一样的小细胞。*ovo* 基因编码了一个 131KD 的具有 4 个锌指结构的转录因子。*otu* 蛋白在胞囊、营养细胞和卵母细胞的胞质中出现,而体细胞中没有(见下述)^[14]。*fused* 基因编码了一个 273 个氨基酸的丝-苏氨酸激酶蛋白;*fs(1)A1621* 和 *fl(2)* 的情况尚不清楚。

bam 产物有可能控制胞囊母细胞的分裂次数。*bam* 无功能突变的精巢或卵巢中充满大量的未分化的小细胞(肿瘤化表型)。*bam* RNA 在雌雄生殖细胞的干细胞、胞囊母细胞和 2-细胞胞囊中出现,随后消失^[5]。其蛋白则一直从胞囊母细胞期持续表达达到 16-细胞胞囊期,随后也消失了^[6]。另外 *bam* 基因产物也在卵发生后,营养细胞降解前合成,输入卵母细胞,在胚胎发育早期发挥作用。*bam* 基因编码了一个 2.0kb 的 cDNA,蛋白产物约 442 个氨基酸。与其控制功能相适应, *BAM* 蛋白 C-端序列包含了 PEST 序列,说明其半衰期很短。*BAM* 在雌雄 16 细胞形成时和胚胎发育早期(在受精核进行 13 次精确的核分裂过程中)表达,提示 *ba* 基因控制着细胞的分裂次数。最近 *McKearin* 小组又发现 *BAM* 蛋白以两种形式存在: *BAM-C* (胞质型)和 *BAM-F* (*Fusome* 型),证明 *BAM* 也可能参与 *fusome* 的构建,与胞质通道的形

成和细胞的不完全分裂有关^[7]。

orb 基因也特异地在雌雄生殖细胞中表达,其蛋白特异地在卵巢 8- 和 16-细胞胞囊的后区几个细胞(包括预定卵母细胞)中积累,并且呈现浓度梯度;16-细胞以后特异定位于卵母细胞后区,第 8 期时 *orb* 转录子在卵母细胞前区出现,但是在 9-10 期形成一个环^[8]。*orb* 可能为 *Sxl* 基因调节,因为 *orb* 在卵巢为精巢中表达不同的转录子。*orb* 强突变使胞囊分裂停在 8-细胞期,弱突变则胚胎发育不正常。*ORB* 蛋白为 RNA 结合蛋白,含有两个 RNA 结合区。*Valerie* 等发现 *ORB* 蛋白基于不同修饰有两种形式:97.4KD,100.4KD;前者可能与 8-细胞胞囊的继续分裂以及胚胎发育的轴性建立有关;后者与 16-细胞胞囊重组和 *ORB* 蛋白运输定位有关。*egl* 突变使 *ORB* 蛋白在 16-细胞胞囊中均匀分布;*Bic-D^{R26}* 使 *ORB* 向卵母细胞集中的过程阻断;*Bic-D^{PA66}* 则使 *ORB* 的运输效率大大降低^[9]。

Sxl, *bam*, 和 *orb* 是如何协同控制着胞囊母细胞的四次精确的有丝分裂还不清楚。这些基因产物可能专一地改变了细胞周期,与下面讲的控制胞质通道形成的因子一起,共同形成果蝇卵母细胞发生过程中具有特色的不完全胞质分裂,形成 16-细胞胞囊。

2. 细胞骨架及其相关蛋白基因

与卵发生有关的细胞骨架蛋白涉及微管、微丝及其相关蛋白,但至今还未发现中等纤维参与这个过程。细胞骨架相关蛋白基因在卵发生过程中主要参与三个过程:胞质分裂和胞质通道的形成;16-细胞胞囊极性骨架系统的形成;卵母细胞特异 RNA、蛋白质的定向运输和特异定位。

16 细胞形成后不久,预定卵母细胞前区靠近胞质通道的位置形成了一个单一微管组织中心,并由它组织形成了一个贯穿胞囊的极性微管系统。微管组织中心后来又迁移至卵母细胞的后区。极性微管系统的建立保证了大分子定向输入卵母细胞,从而积累胚胎发育所需的营

养和形态发生原。在 *Bic-D*, *egl* (下述) 突变中微管系统遭到破坏,或者用微管解聚药物处理卵巢,都会造成 16 个营养细胞的表型,表明微管骨架系统对于维持必要的胞质不对称性以及卵母细胞的分化也非常重要^[10,11]。

otu 基因产物是细胞骨架相关蛋白。对其功能的研究发现,*OTU* 蛋白参与稳定 polyfosome 结构并与卵发生后期促使营养细胞胞质转运的 actin 收缩环有关。*otu* 有三种类型的突变:静止型 (quiescent) 突变造成生殖细胞不增殖,产生只有滤泡细胞包围的空卵室;肿瘤型 (oncogenic) 突变造成肿瘤化表型;分化型 (differentiated) 突变造成 4 次分裂不精确,产生奇数营养细胞,且不一定有卵母细胞。*otu* mRNA 通过可变剪接产生两种蛋白:104KD (早期) 和 98Kd (晚期),两者比例可能与分化程度有关^[12]。

stil 基因可能编码了一个肌动蛋白相关蛋白,其作用是稳定胞质通道,并且与营养细胞到卵母细胞的物质运输有关,另外还参与了卵母细胞在后区的定位。*stil* 强突变造成空卵室,弱突变造成胞质通道融合,16 细胞形成一个多核大细胞,并且卵母细胞一直很小(营养物质不能运入),卵母细胞也不能定位^[13]。

现在已知道胞质通道至少有四个蛋白组份:肌动蛋白 (actin), 磷酸酪蛋白, *hu-litai-shao* (*hts*) 产物^[14] 和 *kelch* 产物^[15]。其形成过程大致是先由 F-肌动蛋白,磷酸酪蛋白形成基本骨架,然后 *hts* 蛋白添加进去,最后 *kelch* 结合上去。另外一些基因产物也可能与之直接或间接作用,如 *chickadee*, *quail*, *singed* 等。胞质通道的完整和稳定性至关重要,上述基因突变都影响胞质通道的完整或稳定,造成营养细胞到卵母细胞物质运输过程不能正常进行或根本不能进行,甚至造成卵母细胞不能决定。

hts 突变影响胞质通道的形成,导致产生少于 16 个细胞的胞囊,平均为 4.3 个,并且一般没有卵母细胞。*hts* 编码了一个与哺乳动物 *adducin* 同源的蛋白,它是一种肌动蛋白和钙

调蛋白(calmodulin)的结合蛋白,而 adducin 的作用是将肌动蛋白结成束,并介导它与血影蛋白(spectrin)结合。这种同源性提示 hts 在早期卵发生过程中环状胞质通道形成时肌动蛋白重组中的重要作用。

kelch 基因通过对 mRNA 当中一个终止密码子 UGA 的部分抑制产生两个翻译产物,主要分布在胞质通道的内侧面上,并且在从卵到营养细胞的胞质通道上呈梯度分布(与卵母细胞相连的胞质通道 keltch 蛋白含量高)。KELCH 蛋白可能参与了胞质通道内层和外层的压缩,以扩大胞质通道的直径,为细胞器的运输创造条件。chickadee 则编码了果蝇的 profilin, singed 编码了一个肌动蛋白相关蛋白。

3. “产生卵母细胞的基因”

Bic-D 和 egl 基因突变都会造成卵室中只有 16 个营养细胞,而没有卵母细胞的表型,因此称它们“产生卵母细胞的基因”。

Bic-D 编码的蛋白与肌球蛋白(myosin)重链螺旋区、动力蛋白(kinesin)和中间纤维蛋白同源。其 mRNA 和蛋白质在发生区 1 区均匀分布,在 2A 区 Bic-D 蛋白质开始在预卵母细胞中积累,在其帮助下,Bic-D mRNA 也特异地预卵母细胞中定位。BIC-D 蛋白也会从营养细胞中预定卵母细胞中迁移,进一步研究发现 BIC-D 蛋白的功能需要磷酸化后才能实现,因为造成 BIC-D 不能磷酸化的突变 PA66 使卵母细胞不能分化,而提高 BIC-D 蛋白磷酸化水平的另一个突变则会使雌性恢复生育^[16]。通过对 Bic-D 无功能突变的研究发现,Bic-D 对于卵母细胞分化、具有 4 个胞质通道的细胞在卵室后区的定位,和许多 RNA 在卵母细胞中的积累都有重要作用;但是对发生区 1 区发生的事件例如胞囊细胞的分裂和不同大小的胞质通道的形成没有影响^[17]。

egl 基因尚未克隆,产物性质不清楚,对其突变株的研究发现 egl 突变使 16 细胞同时进入减数分裂,随即又退出减数分裂,形成 16 营养细胞表型。看来 egl 至少参与两个过程:在卵

母细胞决定之前抑制预营养细胞的减数分裂和在卵母细胞决定后维持其减数分裂状态^[18]。它还与 Bic-D RNA 和蛋白的定位维持有关。

四、卵母细胞的决定过程

1. Polyfusome 和极性微管系统与卵母细胞的决定

最近,美国 Duke 大学的林海帆教授发现在干细胞、胞囊母细胞中存在一种结构——Spectrosome,极有可能是 Polyfusome 的前体。Polyfusome 在细胞分裂过程中形成了不对称的细胞骨架,从而有可能提供特定的位置信息,建立起最早的极性。这些位置信息以及依赖它建立的极性微管系统,导致与卵母细胞决定有关的因子在预定卵母细胞中定位,并启动卵母细胞的减数分裂。Polyfusome 在 spectrosome 或纺锤体残片的指导下建立起来,首先确立了一种不对称性。这种不对称性是预卵母细胞内微管组织中心以及卵母细胞特异因子定位的基础。Polyfusome 的存在,稳定了胞质通道,从而保证四次有丝分裂能够正确进行;Polyfusome 解体以后,微管组织中心利用它的碎片或根据它所建立的不对称性而建立起从卵细胞延伸至 15 个营养细胞的极性微管系统^[19]。

2. 合胞体胞囊的重排与卵母细胞的决定

这两个过程很可能相互独立。因为一方面在 orbF³⁰³突变中,胞囊不能重组,卵母细胞也因此不能定位到卵室后区,而 Bic-D 产物却可以正确定位,卵母细胞决定正常进行;另一方面一些基因如 dicephalic, spindleC, bipolar oocyte, unicorn, encore 等突变时破坏胞囊的极性和重排,结果卵母细胞位于在胞囊的中央,但其决定不受影响。在以后的分化中卵母细胞将一直定位在胞囊中央,且仍能形成卵细胞(尽管是异常的)。

3. 减数分裂与卵母细胞的决定

减数分裂首先需要一种引发因子,这种因子可能特异作用于细胞周期调控蛋白。在 egl 作用下,减数分裂引发因子在 16-细胞胞囊中

形成了梯度,使得有四个胞质通道的两个细胞中浓度最高,首先进入减数分裂,有三个胞质通道的次之,稍后也进入减数分裂。然而减数分裂的继续还需要另外的稳定因子,这种因子可能在 Bic-D 和 orb 等的作用下特异定位于预卵母细胞,使预卵母细胞的减数分裂能继续下去;其他所有的细胞没有得到这种因子,即使进入减数分裂也在不久后退出。上述因子的定位可能依赖极性微管系统,破坏微管骨架会使预卵母细胞不能决定为卵母细胞,而进入营养细胞的发育途径。

4. 物质运输与卵母细胞的决定

在预卵母细胞-营养细胞的极性建立起来以后,卵决定有关因子以一种未知机制沿微管骨架从营养细胞运输到预卵母细胞并在其中特异定位,使其分化进一步进行,最后卵母细胞中减数分裂能够稳定地继续下去。

5. 卵母细胞内基因表达调控与卵母细胞的决定

尽管传统上认为卵细胞中没有转录活动,但是现在已有迹象表明并非如此。可能正是卵母细胞中的基因表达调控因子(卵母细胞决定因子?)最终决定了自身的命运(资料待集)。

综上所述,卵母细胞的决定过程相当复杂,但是现有资料基本上支持运输定位模型。为便于理解,整个决定过程可以分为两个阶段,第一阶段,通过不均等分裂, fusome 的形成等过程,建立了极性,这一阶段是卵母细胞决定的前提;第二阶段包括卵母细胞决定有关因子的定位以及减数分裂因子梯度的建立。这两个阶段中预卵母细胞和营养细胞一步一步地分别走向两条截然不同的发育途径。整个卵母细胞决定过程是一个有多个因子参与的,多步骤的过程。寻找

这些因子,搞清楚每一个过程,将是下一阶段工作的重点。

参 考 文 献

- [1] Lynn Cooley, 1995, *Developmental Genetics*, 16:1-5.
- [2] Paul. F. Lasko, 1994, "Molecular Genetics of Drosophila Oogenesis", R. G. Landes Company, Austin.
- [3] William E. Theurkauf et al., 1993, *Development*, 118:1169-1180.
- [4] Wayne R. steinhauer and Laura J. Kalfayan, 1992, *Genes & Development*, 6: 233-243.
- [5] Dennis Mckearin and Allan Spradling, 1990, *Genes Dev.*, 4:2242-2251.
- [6] Dennis Mckearin and Lori Christerson, 1994, *Syba Foudation Symposium*, 182:210-222.
- [7] Dennis Mckearin and B. Ohlstein, 1995, *Development*, 121:2937-2947.
- [8] Valerie Lantz, Linda A. and Paul S., 1992, *Development*, 115:75-88.
- [9] Valerie Lantz, J. S. Chang, et al., 1994, *Genes Dev.*, 8:598-613.
- [10] William E. Theurkauf et al., 1992, *Development*, 115:923-936.
- [11] Brenda A. Knowles and Lynn Cooley, 1994, *TIG.*, 10(7):235-241.
- [12] Wayne R. Steinhauer and Laura J. Kalfayan, 1991, *Genes Dev.*, 6:233-243.
- [13] Pamela K. Mulligan, Ana R. Campos, and J. Roger Jacobs, 1996, *Developmental Genetics*, 18:316-326.
- [14] Robinson D. Cant K, Cooley L., 1994, *Development*, 120:2015-2025.
- [15] Xue F, Cooley L., 1993, *Cell*, 72:681-693.
- [16] Beat Suter and Ruth Steward, 1991, *Cell*, 67:917-926.
- [17] Bing Ran, Rita Bopp and Beat Suter, 1994, *Development*, 120:1233-1242.
- [18] Adelaide T. C. Carpenter, 1994, *Ciba Foundation Symposium.*, (182)223-254.
- [19] Lin H, Spradling A., 1995, *Dev. Genetics.*, 16:6-12.

精子头后部质膜融合蛋白 fertilin 的研究进展

苟克勉 邓继先

(军事医学科学院生物工程研究所 北京 100071)

陈永福

(中国农业大学农业生物技术国家重点实验室 北京 100094)

哺乳类睾丸精子经过附睾成熟时的膜蛋白

加工和迁移过程后,成为自由运动的具有受精