



2015年度浙江大学学术进展

雌性生殖细胞发育的分子机制

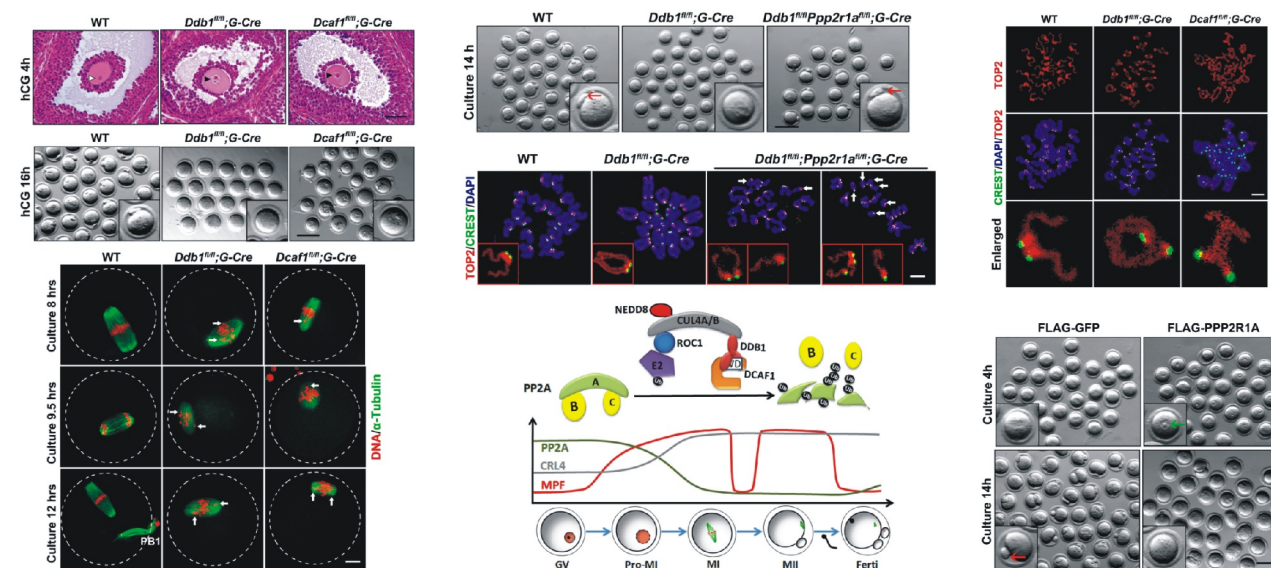
★★★★★

浙江大学生命科学研究院范衡宇教授研究团队在《Nature Communications》发表研究论文，阐明了CRL4泛素连接酶通过降解蛋白磷酸酶PP2A，促进卵母细胞减数分裂和成熟进程并维持哺乳动物雌性生育能力。

项目负责人：范衡宇

在现代社会，随着妇女工作生活压力的增大、婚育年龄的推后，以及环境中潜在污染物的增加，使女性不孕不育患者的比例逐年升高，给很多家庭带来了困扰。哺乳动物（包括人类）的卵子，在雌性（女性）出生前后就已经形成，然后一直在卵巢中休眠。直到性成熟以后，在促性腺激素的刺激下，才陆续成熟和排卵。而由于遗传或者后天的原因，使卵子不能正常成熟和受精，是目前导致很多妇女无法生育的一个重要原因。因此，研究正常情况下控制卵子成熟的分子机制，是生殖和发育生物学家们努力研究的一个重要科学问题。

这些生理过程在小鼠中同样发生。因此本项目中我们利用敲除小鼠作



为研究对象，深入研究调控卵母细胞发育成熟和减数分裂中的生理生化机制，为人类辅助生殖技术的改进和生殖疾病治疗提供理论指导。发现一种叫做CRL4的蛋白复合体通过诱导卵子中的蛋白磷酸酶降解，解除了蛋白磷酸酶对卵子减数分裂细胞周期的阻滞作用，从而使卵子顺利成熟。通过基因敲除技术特异性地在小鼠的卵子破坏CRL4蛋白复合体，结果导致小鼠的卵子不能成熟，造成雌性小鼠不能生育，说明这一新的分子机制是维持雌性生育能力所必需的。CRL4通过其底物识别蛋白DCAF1结合卵母细胞中的重要蛋白磷酸酶PP2A，使其泛素化并被降解，推动减数分裂的细胞周期进程，促进同源染色体分离和卵子的极体排放。通过这些研究，首次阐明了CRL4泛素连接酶在卵母细胞减数分裂中的生理功能和生化机制，发现了细胞中重要蛋

白磷酸酶PP2A的泛素化降解机制，并揭示减数分裂过程中PP2A的降解是卵子成熟和受精的重要前提条件。该研究于2015年8月18日在英国《自然》杂志子刊《Nature Communications》上发表（最新影响因子11.470）。该研究不但揭示了一个促进哺乳动物卵子成熟的新机制，也为临床上某些具有卵子成熟缺陷的病例提供了可能的解释。利用该研究揭示的新机制，将来在辅助生殖临床实践中，可以尝试通过人工抑制卵子中的蛋白磷酸酶活性，促进卵子成熟。

本项目主要由浙江大学生命科学研究院范衡宇教授课题组完成。该研究团队一直致力于哺乳动物雌性生殖生物学研究，近五年的相关研究在Science, Nature Communications, Cell Research, Molecular Endocrinology等国际生物学和生

殖内分泌学权威期刊上发表。项目组成员有4名同学获得研究生国家奖学金，余超同学获得唐立新奖学金、启真杯十大学术新成果和十佳大学生、省级优秀毕业生等荣誉称号。团队成员范衡宇、余超等获得全国妇幼健康科学技术奖（自然科学奖）一等奖。