

哺乳动物卵母细胞不对称分裂的研究进展

张俊玉, 吕珊, 牛慧敏, 雷安民

陕西省干细胞工程技术研究中心, 西北农林科技大学动物医学院, 杨凌 712100

摘要: 哺乳动物卵母细胞成熟过程需要进行两次连续的不对称分裂, 最终形成体积差异巨大的子细胞: 大体积的卵母细胞和两种体积较小的极体。不对称分裂现象是哺乳动物卵母细胞减数分裂的典型特征, 不对称分裂后的卵母细胞是高度极化的细胞。精卵结合后, 细胞重新恢复了对称分裂, 但是在卵母细胞减数分裂过程中形成的极性特征却得以保留并影响早期胚胎的极性。本文对近年来在哺乳动物卵母细胞不对称分裂方面的相关研究展开综述, 从细胞质不对称分裂和细胞核不对称分裂两个方面对染色体、细胞骨架在哺乳动物卵母细胞不对称分裂中的作用、细胞器在哺乳动物卵母细胞成熟过程中的重分配、染色体非随机分离等过程进行介绍, 旨在从细胞和分子水平阐述哺乳动物卵母细胞不对称分裂的主要机制。

关键词: 卵母细胞极性; 不对称分裂; 纺锤体迁移; 非随机分离

Research progress on the asymmetric division in mammalian oocytes

Junyu Zhang, Shan Lv, Huimin Niu, Anmin Lei

College of Veterinary Medicine, Shaanxi Center of Stem Cell Engineering & Technology, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China

Abstract: The mammalian oocyte maturation process consists of two consecutive asymmetric divisions, and produces three daughter cells of vastly different sizes: one larger egg cell and two smaller polar bodies. Asymmetric division is a typical feature of mammalian oocyte meiosis that results in a highly polar egg cell. The mitosis of the cell after fertilization exhibits restored symmetric division, but the polarity characteristics formed during meiosis of oocytes are preserved and affect the polarity of early embryos. In this review, we summarize the research progress on asymmetric division of mammalian oocytes in recent years, and mainly focus on the asymmetric division of cytoplasmic and the asymmetric division of nucleus, including the functions of chromosome and cytoskeleton in asymmetric division of mammalian oocytes, the redistribution of cytoplasmic organelles occurring in oocyte maturation, and chromosome nonrandom separation. We aim to demonstrate the main mechanism of asymmetry division in mammalian oocytes from both cellular and molecular levels.

Keywords: oocyte polarity; asymmetric division; spindle migration; nonrandom segregation

收稿日期: 2017-11-28; 修回日期: 2018-03-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31172280)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31172280)]

作者简介: 张俊玉, 硕士研究生, 专业方向: 动物胚胎工程。E-mail: Zhangjy0213@163.com

通讯作者: 雷安民, 博士, 研究员, 研究方向: 动物胚胎工程。E-mail: anminleiryan@nwsuaf.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.17-195

网络出版时间: 2018/3/13 9:24:01

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20180313.0923.002.html>

哺乳动物卵母细胞的不对称分裂可以大致分为两个方面:一个是形态学意义的细胞质不对称分裂;另外一个为细胞核的不对称分裂。以小鼠卵母细胞为例(图 1),第一次减数分裂中细胞质不对称分裂过程包括纺锤体在卵母细胞近中心或中心形成,纺锤体以肌动蛋白依赖的方式沿着长轴,向离它最近的皮质区迁移,并形成一个富含纤维状肌动蛋白(F-actin)的区域^[1, 2]。同时,这个富含 F-actin 的区域(即肌动蛋白帽)的皮质颗粒密度降低,形成一个无皮质颗粒区域(cortical granule-free domain, CGFD),这是极体的排出位点^[3],皮质极性也伴随着这一过程建立。在减数分裂中后期转换时,收缩环在富含 F-actin 的皮质区装配形成,并环绕着纺锤体中部区域。在减数分裂的后期,富含肌动蛋白的区域向外突出,同时收缩环开始收缩,随后排出第一极体^[1]。卵母细胞排出第一极体后便阻滞在第二次减数分裂中期(metaphase II, M II),此时的纺锤体定位在极化的皮质区下并与皮质表面平行。卵母细胞被激活后,卵母细胞从 M II 阻滞中释放,纺锤体旋转后排出第二极体^[2],减数分裂结束。

卵母细胞细胞核的不对称分裂表现在染色体的非随机分离。生发泡破裂(germinal vesicle breakdown, GVBD)后形成的纺锤体是对称的,在纺锤体向皮质区迁移的过程中,皮质区的 CDC42 诱导纺锤体微管发生不对称的酪氨酸修饰。而自私元件利用这种不对称性操控小鼠卵母细胞的染色体分离过程,使染色体发生非随机分离。

本文从细胞质和细胞核两个方面对卵母细胞的

不对称分裂现象、形态学过程以及与调控机制进行阐述,并对染色体的非随机分离机制的研究前景和未来应用进行探讨。

1 卵母细胞细胞质不对称分裂的分子机制

哺乳动物卵母细胞的不对称分裂是一个复杂且精细的过程^[3],需要染色体、细胞骨架网络及多种蛋白分子协同有序发挥作用以确保对不对称分裂的精准调控^[3,4,5],任何一个环节出错都可能影响减数分裂的正常进行和卵母细胞的不对称分裂过程。表 1 汇总了涉及的有关哺乳动物卵母细胞不对称分裂有关的因子。

1.1 减数分裂染色体信号与细胞皮质区的极化

皮质肌动蛋白帽是卵母细胞皮质区极性形成的典型物理结构,也是保证极体排出的一个重要的结构。在第一次减数分裂中期(metaphase I, M I)纺锤体向皮质区迁移的过程中,皮质肌动蛋白帽逐渐形成。当卵母细胞阻滞在 M II 期时,纺锤体在皮质帽下维持自身的不对称定位^[5,45]。早期研究结果证实,皮质结构的建立依赖于从染色体发出的信号,即染色体介导的一种“距离效应”。传递染色体信号的是 RanGTP 的浓度梯度^[1,46,47],这种浓度梯度在 M I、M II 期的卵母细胞中都存在^[48]。它的形成依赖于定位在染色体上的 Ran 鸟苷酸交换因子,或染色体浓缩调控蛋白与高活性的 RanGTPase 激活蛋白之间的空间互作^[49]。如图 2 所示,RanGTP 浓度梯度在胞质中的靶标是

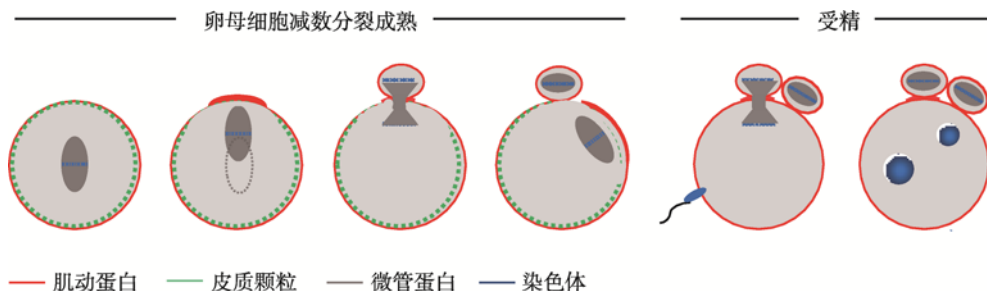


图 1 小鼠卵母细胞减数分裂模型

Fig. 1 Meiotic model for meiosis in mouse oocytes

GVBD 后,减数分裂纺锤体在胞质中心形成,肌动蛋白、皮质颗粒在皮质区均匀的分布。随后纺锤体以肌动蛋白依赖的方式迁移到皮质区,伴随着这个过程的是肌动蛋白帽的和 CGFD 的形成,这些特征标志着皮质极化的完成。随后,第一极体排出并产生一个高度极化的卵母细胞。受精激活后,卵母细胞排出第二极体完成减数分裂。参考文献^[4]修改绘制。

表 1 哺乳动物卵母细胞不对称分裂的调控因子
Table 1 Regulators of asymmetric division in mammalian oocyte

类别	蛋白名称		处理方法	表型/作用	参考文献
	英文全称	简称			
肌动蛋白成核因子	Actin-related protein-2/3	Arp2/3 复合物	RNA 干扰、抑制剂	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、破坏肌动蛋白帽和 CGFD；控制皮质下肌动蛋白厚度	[6~9]
	Formin2	FMN2	mRNA、注射基因敲除鼠	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、发生对等分裂；纺锤体形成	[10~12]
	Spire	Spire	mRNA 注射、RNAi	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、发生对等分裂	[13]
	Mammalian diaphanous1	mDia1	mRNA 注射	mDia 定位在纺锤体极点	[11,14]
	Formin-like 1	FMN1	MO 注射	破坏皮质极性、破坏肌动蛋白帽和 CGFD 的形成、破坏纺锤体迁移、极体排出率降低、排出大极体、异常的肌动蛋白表达水平	[14,15]
成核促进因子	Neural-Wiskott-Aldrich syndrome protein	N-WASP	MO 注射、基因敲除鼠	Arp2 表达降低；破坏第二次减数分裂、小鼠生育能力低下	[16,17]
	Wasp-family verprolin homologous protein2	WAVE2	RNAi、抗体注射	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、破坏肌动蛋白帽和 CGFD	[18]
	Junction mediating and regulatory protein	JMY	RNAi、抗体注射	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、发生对称分裂、破坏肌动蛋白帽和 CGFD，减低降低激动蛋白水平	[19,20]
	WAS protein homolog associated with actin,golgi membranes and microtubules	WHAMM	SiRNA	纺锤体迁移失败、胞质分裂失败、发生对称分裂、破坏肌动蛋白帽	[21]
	Wiskott-Aldrich Syndrome homologue	WASH	MO 注射、抗体注射	纺锤体形成异常、纺锤体迁移失败、极体排除率降低、发生对称分裂	[22]
小 GTP 酶	Ras homolog family member A	RhoA	mRNA 注射、siRNA、抑制剂	纺锤体形成异常、纺锤体迁移失败、胞质分裂失败	[23,24]
	Cell division cycle 42	Cdc42	突变体、抑制剂	纺锤体迁移失败、抑制肌动蛋白装配、膜突出失败、第一极体排除率降低	[25,26]
	Ras-related nuclear protein	Ran	突变体	破坏皮质区极性、对肌动蛋白帽的形成和微绒毛去装配有作用	[6,27]
	Ras-related C3 botulinum toxin substrate	Rac	突变体	纺锤体延伸、胞质分裂失败	[28,29]
	ADP-ribosylation factor 1	Arf1	突变体	对等分裂纺锤体迁移失败、纺锤体延伸	[30]
其他调控因子	Myosin II	Myosin II	抗体注射	胞质分裂失败	[31]
	Ezrin-radixin-moesin	ERM 家族	突变体	破坏皮质区极性、胞质分裂失败	[32]
	Dynammin2	Dynammin2	抑制剂	破坏肌动蛋白帽和 CGFD、极体排出受阻、纺锤体定位异常	[33]
	LIM kinase1/2	LIMK1/2	抑制剂	纺锤体定位异常、破坏肌动蛋白分布、破坏胞质分裂	[34]
	myosin light chain kinase	MLCK	抑制剂	破坏皮质区重组和皮质区极性、破坏胞质分裂、影响纺锤体迁移、减少皮质张力	[35~37]

续表

类别	蛋白名称		处理方法	表型/作用	参考文献
	英文全称	简称			
其他调控因子	Golgi matrix protein 130 kDa	GM130	MO 注射、RNAi	纺锤体延伸、纺锤体迁移失败、发生对称分裂、肌动蛋白帽丢失	[21,38,39]
	Tyrosine-protein kinase	Fyn	基因敲鼠、RNAi、抑制剂	胞质分裂失败、无微绒毛区域丢失、CGFD 丢失、与 F-actin 共定位	[40~42]
	Sad-1 UNC-84 homology1	SUN1	MO 注射	降低极体排出率、排出大极体、影响纺锤体形态、影响纺锤体迁移、降低皮质区肌动蛋白密度	[43]
	Klarsicht ANC-1 Syne-homology5	KASH5	siRNA	降低极体排出率、排出大极体、影响纺锤体形态、影响纺锤体迁移、降低皮质区肌动蛋白密度	[43]
	Cytoskeleton-associated protein 5	CKAP5	MO 注射	第一极体排出失败、严重破坏纺锤体组装、破坏染色体排列	[44]
	Mos/Mitogen-activated protein kinase	Mos/MAPK	基因敲出鼠、抑制剂	纺锤体延伸、纺锤体迁移失败、发生对称分裂	[31]

Arp2/3 复合物^[6]，Arp2/3 复合物是 Cdc42 下游的肌动蛋白成核因子。Cdc42 是小 GTP 酶家族的成员，在多种细胞类型中通过 N-WASP 来调控 Arp2/3 的活性^[25]。因此，Cdc42-N-WASP-Arp2/3 信号通路操纵着 Ran 信号的下游来调控皮质肌动蛋白帽形成。另一个小 GTP 酶家族的成员，Rac1 在 Ran^{GTP} 浓度梯

度的控制下也定位在皮质帽区域，Rac1 通过它的特殊的效应因子 WAVE2 来调控皮质帽的形成^[18,28]，Rac1-WAVE2 可能作为一个平行的通路来激活 Arp2/3 复合体，这个通路同样受 RanGTP 浓度梯度的调控^[1]。

1.2 细胞骨架在卵母细胞不对称分裂过程中的作用

在卵母细胞成熟过程中，细胞骨架的结构发生了一系列变化，在减数分裂器形成和动态迁移以及极体排出等关键事件中均发挥重要的作用。

1.2.1 微管在卵母细胞不对称分裂中的作用

纺锤体对卵裂沟的正确定位至关重要，并且纺锤体形态的异常往往会影响到甚至破坏卵母细胞不对称分裂过程^[4]。生发泡(germinal vesicle, GV)期小鼠卵母细胞中，微管呈现相对均匀的分布，GVBD 后微管在染色体周围聚拢，并且开始向皮质区迁移。在 MII 期成熟的小鼠卵母细胞中，微管主要聚集在皮质区胞质中，几乎全部用来组装纺锤体^[50]。

在哺乳动物卵母细胞中，中心体在减数分裂之前被清除^[51]。对于这种无典型中心体细胞，减数分裂纺锤体的形成主要包括 3 个关键过程，即不依赖于中心体的微管成核、纺锤体两极化以及纺锤体极的形成^[52]。在卵母细胞中，有 3 条信号通路来取代有丝分裂细胞中的依赖于中心体的成核过程，分别

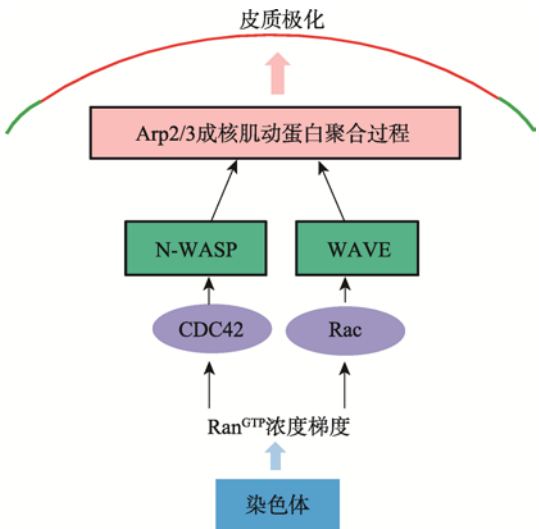


图 2 介导皮质极化的分子信号通路
Fig. 2 Molecular pathway leading to cortical polarization

当纺锤体临近皮质区，染色质诱导的 Ran^{GTP} 浓度梯度通过 Cdc42，来激活皮质区的 N-WASP 和 Arp2/3 复合体，从而介导肌动蛋白成核并聚合，这也是皮质极化的过程。另一方面，Rac1-WAVE2 可能作为一个平行的通路来激活 Arp2/3 复合体，这也是受 Ran^{GTP} 浓度梯度的控制。

是 RanGTP 通路、Augmin 通路以及染色体乘客复合体(chromosomal passenger complex, CPC)通路^[52]。在小鼠卵母细胞中,除了这些微管成核途径,非中心粒微管组织中心(aMTOCs)也能够组织微管成核。aMTOCs 的成核能力在第一次减数分裂进程中不断增加。TPX2 是 RanGTPase 的效应因子,它通过加强 aMTOCs 蛋白的转化相关酸性卷曲蛋白(transforming acidic coiled coil protein, TACC)的磷酸化水平,来增加 aMTOCs 的微管成核活性^[53,54]。一旦微管形成,纺锤体以双极的形式组装,从而将染色体精确的一分为二。在卵母细胞中,纺锤体两极化是一个有序且缓慢的过程^[55],需要 aMTOCs 有序地组织来确保正确的纺锤体两极分化。这个过程需要 Kinesin-5 先来打破 aMTOCs 的凝集状态,使它被分成更小的片段。随后在微管结合蛋白(microtubule-associated protein, MAP)和肝癌上调蛋白(hepatoma up-regulated protein, HURP)蛋白的作用下^[56],aMTOCs 沿着纺锤体形成明确的两极^[57]。双极确定之后,aMTOCs 逐渐聚集在一起使纺锤体极更加完整,随后双极纺锤体形成^[58]。

1.2.2 微丝在卵母细胞不对称分裂中的作用

微丝系统在卵母细胞减数分裂中,参与纺锤体的迁移、定位,同时还参与卵裂沟的形成和收缩。作为控制哺乳动物卵母细胞不对称分裂的关键调控因子,已经发现肌动蛋白成核剂如 formin-2、spire 和 ARP2/3 复合物是卵母细胞成熟中肌动蛋白重塑的重要调节因子^[59,60]。另外一类肌动蛋白结合蛋白包括 cofilin,原肌球蛋白,肌球蛋白,加帽蛋白,和 ERM 家族蛋白质在卵母细胞成熟的各个步骤中控制肌动蛋白细胞骨架动力学。成核促进因子如 N-WASP、WAVE2、JMY、WASH 和 WHAMM 等也参与哺乳动物卵母细胞不对称分裂过程^[60]。小 GTP 酶家族(ARF1、Rac1、Ran、RhoA、Cdc42)是肌动蛋白成核因子的上游调控因子,研究表明它们通过 Dynamin-WAVE2/JMY/WASH-Arp2/3^[33]及 RhoA 主导的 ROCK-LIMK-Cofilin 和 FMNL1-mDia1-Profilin^[14,24,34,61]等信号通路来调控微丝骨架动力学变化,参与卵母细胞的不对称分裂(图 3)^[3]。以下从纺锤体迁移和定位、收缩环的形成两个方面来阐述微丝在不对称分裂过程中

的作用。

1.2.2.1 纺锤体的迁移和定位

极体的成功排出依赖于不对称纺锤体位置的建立和皮质极性的建立。纺锤体的不对称定位直接决定了卵母细胞胞质的不对称分裂。

Yi 等^[1]提出第一次减数分裂纺锤体迁移可以分为两个时期。纺锤体迁移的起始是随机的“walk”,这个时期的驱动力来自与纺锤体外围内质网相结合的 Fmn2 成核肌动蛋白聚合过程所产生的推力。第二个时期则是快速的且有方向的,Arp2/3 主导的胞质环流以一个快速的、有方向的方式将纺锤体推向皮质。这个环流一直持续到第一极体排出后,并且对维持 MII 期纺锤体在皮质帽下的定位有作用。在这个模型中,对称性破坏的发生依赖于 Arp2/3 介导的皮质肌动蛋白聚合和染色体自身运动之间的正反馈环的结果。

当纺锤体临近皮质区,染色质介导的 Ran^{GTP} 浓度梯度通过皮质区的 Cdc42 来激活 N-WASP 和 Arp2/3 复合物从而完成核肌动蛋白聚合过程,这同时抑制了 myosinII 环的提前收缩。用 F-actin 的活体探针 GFP-UtrCH 标记卵母细胞,发现皮质帽区 Arp2/3 成核的肌动纤维是流动的并且朝向细胞内部^[6]。当 Arp2/3 活性被抑制,myosinII 环的收缩导致纺锤体离开皮质(图 4)^[59]。因此染色体和纺锤体定位与皮质极化之间存在正反馈环,纺锤体的不对称定位和皮质极化是相互依赖的。这个反馈环既将 MI 期纺锤体朝向皮质推动,又维持了 MII 期纺锤体的皮质帽下定位。

1.2.2.2 收缩环的形成

胞质分裂发生是在严格的时空控制下发生的,可分为 4 个时期,即分裂环定位、招募相关蛋白构建收缩环、分裂环收缩、环解聚同时细胞分离^[62]。卵母细胞减数分裂中收缩环的收缩与有丝分裂及生精细胞的胞质分裂过程类似,收缩环中富含肌动蛋白和肌球蛋白 II,环肌动蛋白和肌球蛋白 II 是 Rho 的下游效应因子,在活化的 Rho 的作用下激活并聚合^[63]。

在多细胞生物中,分裂位点的选择依赖于活性的 RhoA 在赤道膜上的定位^[64],这个过程的信号来

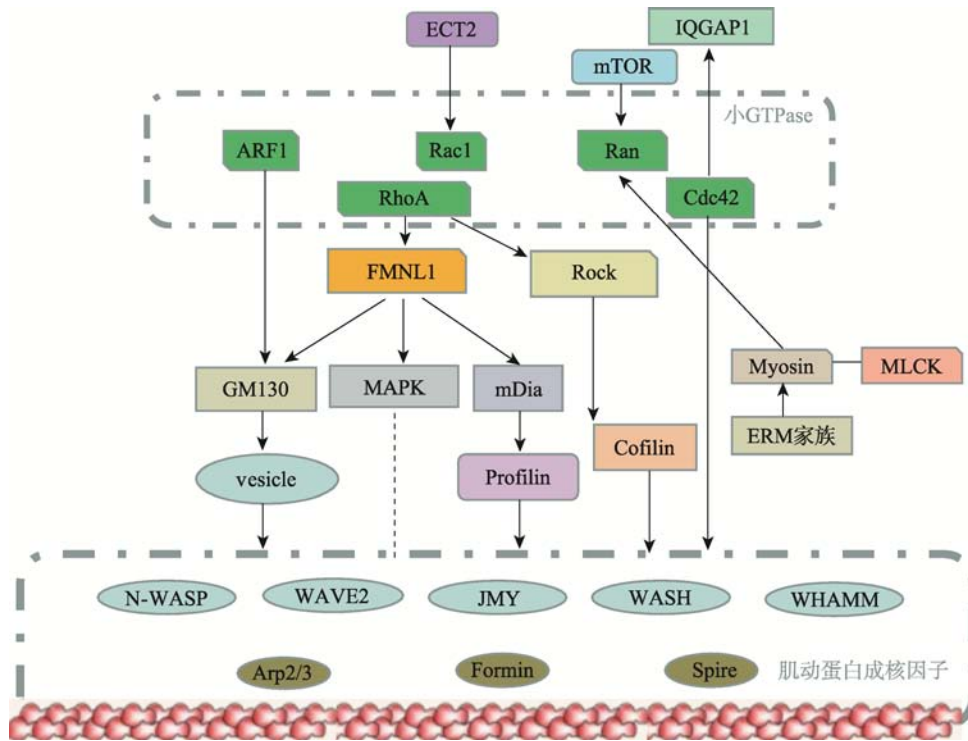


图 3 调控哺乳动物卵母细胞不对称分裂的主要信号通路

Fig. 3 The core signaling pathways which regulate mammalian oocyte asymmetric division

肌动蛋白成核因子(N-WASP, JMY, WAVE2, cortactin, CYA, Arp2/3 complex, formin, mDia, Spire)均与肌动蛋白装配过程直接相关。小 GTPases(ARF1、Rac1、Ran、RhoA、Cdc42)是肌动蛋白成核因子的上游。小 GTP 酶的效应物和上游因子间接地促进肌动蛋白装配过程。

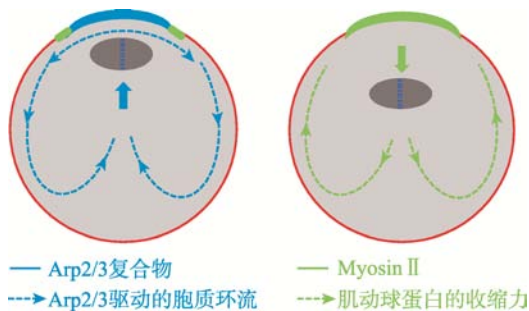


图 4 Arp2/3 驱动的胞质环流维持纺锤体的定位

Fig. 4 Meiotic spindle position is maintained through the Arp2/3-complex-driven cytoplasmic streaming

Arp2/3 驱动的肌动蛋白流(左图)从皮质帽(蓝色)开始,向前发动胞质环流将纺锤体推向皮质区的,当 Arp2/3 活性被抑制(右图),myosin II 环(绿色)的收缩产生驱动纺锤体离开皮质的反转流。参考文献[59]修改绘制。

源于后期纺锤体和星体微管。活化的 RhoA 招募 formin 和 anillin 到分裂位点,随后激酶激活肌球蛋白 II [65]。后期纺锤体信号起源于纺锤体中部,这个区域招募中心纺锤体信号复合体 centralspindlin 和染色体乘客复合体(chromosomal passenger complex,

CPC)[65]。中部纺锤体蛋白是由平行的二聚体 MKLP1 和 MgcRacGAP 组成的复合体,其定位依赖于 aurora B 激酶[61]。然后中部纺锤体蛋白激活 ECT2, ECT2 随后招募并活化 RhoA, RhoA 通过一些肌动蛋白成核蛋白如 formins 或者 Arp2/3 [66,67]来促进卵裂沟处收缩环的形成[68]。

SFKs(Src family kinases)是一组重要的激酶,在控制肌动蛋白的多种功能方面有重要作用[69]。它调控 formins 的功能,正常情况下 formin-1 定位在核里,Src 能使它重新定位到质膜上[70]。Rho GTP 酶与活化的 Src 在卵裂沟上共定位并结合 formins[71]。另一方面,Src 活化 mDia 相关蛋白来调控肌动蛋白的聚合过程[72],皮质上的 SFKs 也通过结合并激活 Rho 蛋白来调控肌动蛋白聚合[73,74]。

1.3 卵母细胞成熟过程中细胞器的重组分配

卵母细胞非对称分裂过程中,其内的细胞器等亚细胞结构也表现为非对称地向卵内和极体分离。其中较为明显的细胞器包含线粒体、高尔基体、内

质网以及皮质颗粒等。

1.3.1 线粒体

减数分裂期间的蛋白质合成和细胞质 RNA 的转录都需要线粒体提供能量^[50]。线粒体向高能量消耗区的运动对卵母细胞成熟有重要作用。在未成熟的鼠卵中,线粒体呈簇状聚集在生发泡周围,GVBD 后线粒体远离核周区并占据 MII 期卵的大部分体积^[75,76]。在第一次减数分裂中,线粒体在动力蛋白的作用下聚集在纺锤体上,并随着纺锤体一起迁移到细胞皮质区。在细胞分裂时,线粒体进行不均等分离,它们朝向卵母细胞端的纺锤体方向移动并且被第一极体排除在外。但第二极体却随机地继承了 MII 纺锤体周围的小线粒体簇^[77]。这可能是由于第一极体和第二极体的挤压模式存在固有的差异,或者是由于与这两个过程相关的胞质动力和肌动蛋白不同造成的^[6,78]。

1.3.2 高尔基体

高尔基体在蛋白质修饰和转运中起核心作用^[50]。在 GV 期小鼠卵母细胞中,高尔基体以连续的膜系统形式分散在卵子的胞浆中。但是相比皮质区,高尔基体更多的集中在胞质内^[79]。GVBD 后高尔基体进行分裂,在卵母细胞中央呈点状分布^[79]。随后高尔基体进一步分裂,分散在整个 MI 期卵母细胞中,这种分布在排出极体后仍然维持。高尔基体在哺乳动物卵母细胞不对称分裂过程中扮演着不可缺少的角色。BFA(蛋白转运抑制剂)处理 GV 期小鼠卵母细胞使成熟进程阻滞在 GVBD 与纺锤体装配之间^[79]。GM130(顺式高尔基体的基质蛋白)敲低的卵母细胞不能形成肌动蛋白帽,纺锤体迁移失败^[38]。这可能是通过 GM130-Cdc42-WAVE2-Arp2/3 和 GM130-MAPK-WAVE2-Arp2/3 通路在卵母细胞不对称分裂中发挥作用^[38]。

1.3.3 内质网

内质网是钙离子的主要内贮体,在蛋白质折叠、降解和脂质代谢中发挥着重要作用^[50]。卵母细胞成熟过程中,内质网进行再分配和结构重组。GV 期的卵母细胞胞质中均匀分布着内质网。然而当卵母细

胞发育到 MII 期时,内质网定位在皮质区并在胞质中聚集成群。这样的聚集集中在成熟卵的植物极,而在动物极却明显很少^[80]。

1.3.4 皮质颗粒

皮质颗粒是卵中特有的细胞器,皮质颗粒来源于高尔基体^[81],其组分包含不同数量的蛋白质、结构分子、酶以及多糖^[50]。皮质颗粒的迁移及分布与卵母细胞的成熟度有直接关系,并且在保证正常受精及阻止多精受精方面有重要作用^[47,81]。在 GV 期卵母细胞中,皮质颗粒分布在胞质中。GVBD 后,胞质中的颗粒细胞向皮质区迁移。随着纺锤体的迁移,卵母细胞皮质帽区域的皮质颗粒密度降低,形成 CGFD^[4,38]。这个区域是极体的排出位点,它的形成对卵母细胞的不对称分裂而言至关重要^[4]。在小鼠卵母细胞中,这个过程是由染色体介导^[47]。

2 卵母细胞细胞核不对称分裂:染色体的非随机分离

卵母细胞细胞的不对称分裂不单单表现为细胞质的不对称分裂,另一个表现就是细胞核的不对称分裂,也即卵母细胞在选择遗传物质的过程中有独特的偏好性^[82]。基因随机分离定律是孟德尔第一定律,任何染色体都有 50% 的概率被分配到卵子或极体中。然而在很多物种中,有些基因拷贝得到遗传的概率远远大于 50%^[83]。几十年前,Sandler 等^[84,85]提出“减数分裂驱动”的概念,用来解释实验中“一些遗传性状通过性细胞向后代遗传的过程中,不同性状的遗传机会并不均等”的现象。2015 年,基于芯片技术对于人类卵子测序结果的大数据分析表明,重组交换率较高的染色体倾向于留在卵母细胞中^[86,87]。这说明当代的信息学手段获得结论与 60 年前的结果是一致的。即一致表明“性状遗传机会的不均等性”,也称之为“染色体非随机分离”。

染色体非随机分离在果蝇的精原干细胞上的研究中得以确认^[88-91]。果蝇精原干细胞非对等分裂时,细胞核的分离首先表现为中心体极性的确认,即旧的中心体留在未来仍为干细胞的子代细胞中,而新合成的中心体则进入未来分化的子代细胞中;然后

命运已定的两个中心体分别与标记染色体与非标记染色体结合, 最终实现对于姐妹染色单体的选择性分离^[92]。参与中心体极性分配的成分包含中心体周围材料的核心组件, 如 SUN 域蛋白 KOI 和 KASH 域蛋白 KASH, 这些复合体参与了姐妹染色单体的差异性分离^[93]。这依托于中心体对染色体的选择依赖于组蛋白上的特定位点的修饰机制。Histone H3 的第三位上的特定修饰是姐妹染色单体进行非对等分裂的识别位点^[88]。在此过程中, LINC 复合物(包含 SUN-和 KASH-结构域蛋白, 负责核骨架和细胞骨架的连接)介导了两个中心体与各姐妹染色单体的连接。哺乳动物中至少包含 5 个不同的 SUN 域蛋白编码基因和 5 个 KASH 蛋白质编码基因^[94]。在小鼠卵母细胞中, SUN 结构域与 kash5 结合形成一个减数分裂特有的“核质桥”^[94]。这不仅将端粒连接到核膜上, 而且还介导了减数分裂染色体端粒与微管骨架的连接。目前还没有直接的证据证明哺乳动物卵母细胞中 LINC 复合物介导对于姐妹染色单体的选择性分离。

近期, 研究者从另一个方面揭示和确认了在卵母细胞中染色体非随机分离的机制。研究发现着丝粒作为一种自私基因元件, 可以利用纺锤体微管酪氨酸化(tyrosination)的不对称性来使自身优先遗传给后代^[83,95]。研究人员观察小鼠卵母细胞组成纺锤体的微管, 发现与靠近皮质部微管相比, 靠近卵子一边的微管酪氨酸修饰比较少, 这种现象是由 CDC42 蛋白所决定。纺锤体微管酪氨酸修饰的不对称仅仅在纺锤体向皮质区移动时出现。正如上文所描述, 当纺锤体临近皮质区, 染色质介导的 RanGTP 浓度激活皮质区的 Cdc42, 它使靠近皮质区的纺锤体微管被大量的酪氨酸化(图 5)。突变 Cdc42 则纺锤体微管酪氨酸修饰的不对称性消失。这种由 CDC42 负责的纺锤体微管不对称修饰, 是自私基因操纵减数分裂染色体分离的关键。着丝点是纺锤体微管与染色体附着的点, 有些着丝粒有更多的着丝粒重复拷贝和更多的动力蛋白(强着丝粒), 而有些着丝粒则重复拷贝和动力蛋白相对较少(弱着丝粒)。强着丝粒与被大量酪氨酸化的微管之间的附着比弱着丝粒更不稳定。结果导致近膜区的强着丝点上与酪氨酸化微管之间的附着往往被随机的破坏。强着丝点滑落, 建

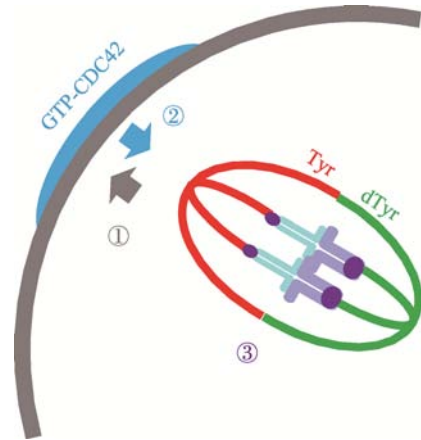


图 5 非随机分离的模型模型

Fig. 5 A model for nonrandom segregation

①染色体介导的 Ran^{GTP} 浓度梯度诱导皮质极化。②极化的皮质区的 $\text{CDC42}^{\text{GTP}}$ 诱导纺锤体酪氨酸修饰不对称。③纺锤体不对称诱导自私基因的偏见附着。参考文献^[95]修改绘制。

立新的、更稳定的、反方向的(卵子端)附着。就这样, 强着丝粒就更大可能地留在卵母细胞里, 并且被胚胎继承。但是在这个过程中 CDC42-GTP 是如何局部增加微管酪氨酸化或者抑制去酪氨酸的? 另外, 着丝点是如何从大量酪氨酸化的微管上解脱下来的? 这些问题还有待继续研究^[83]。

2014 年, Wang 等^[96]提出利用极体遗传物质移植治疗线粒体遗传疾病的设想, 但根据近几年的研究留在卵子中的染色体和极体中被丢弃的染色体是不同的, 卵母细胞减数分裂过程中对于遗传物质是有选择性的, 这就提示我们不能轻易地用极体中的遗传物质代替卵子中的遗传物质进行后续的胚胎发育。除了染色体非随机分离外, 极体和卵细胞中的 DNA 突变和损伤的发生率是否相同? 表观修饰是否相同^[97]? 这些问题仍不清楚。未来要致力于研究哺乳动物卵母细胞细胞核不对称分裂的研究, 一方面这有利于我们深入了解卵母细胞对遗传物质的选择规律, 另一方面可以帮助我们更好地解决人类临床医学中的不育不孕问题, 这对染色体错误配对导致的疾病以及线粒体遗传病的解决至关重要。

极性和不对称分裂是许多细胞类型的重要特征。它们协调作用以确保负责细胞多样性的分子能够正确地向子代传递^[98]。对于干细胞的不对称分裂而言, 细胞极性在有丝分裂之前就已经预先建立。这种预先存在的极性不仅将命运决定子分离而且还

决定了有丝分裂纺锤体的方向和位置^[99],最终决定了细胞的不对称分裂。但对于小鼠卵母细胞而言,不对称分裂决定了卵母细胞的极性。第一次减数分裂在卵母细胞中形成动物/植物轴(animal/vegetal axis, A/V axis),建立了卵母细胞极性。而早期胚胎发育的极性根源于卵子极性^[100]因为研究表明,受精卵第一次卵裂通常是沿着 AV 轴^[101],到第二次卵裂的时候才进行赤道板分裂,将动物极和植物极分离^[102]。研究表明,受精卵是沿着 AV 轴还是与 AV 轴垂直进行分裂,这影响小鼠胚胎的发育^[103]。

3 结语与展望

哺乳动物卵母细胞减数分裂是典型的不对称分裂过程,这种不对称分裂表现在细胞质和细胞核两个方面。卵母细胞细胞质的不对称分裂过程中,最关键的事件是纺锤体打破对称性向皮质区迁移。纺锤体迁移先后在 FMN2 和 Arp2/3 的主导下经历“慢”和“快”两个阶段。当纺锤体临近皮质区,染色质介导的 RanGTP 浓度通过 Cdc42,来激活 N-WASP 和 Arp2/3 复合体在皮质区成核肌动蛋白聚合过程,从而介导皮质区极化(图 2)。皮质极化完成的标志为肌动蛋白帽和 CGFD 的形成。在经历分裂位点的选择及收缩环的形成后,排出第一极体,完成第一次减数分裂。这时的卵母细胞是一个高度极化的细胞,纺锤体在收缩力和肌动蛋白纤维流的共同作用下维持皮质区的定位。受精过程后,纺锤体旋转并排出第二极体,完成减数分裂过程。与此同时,卵母细胞细胞核在减数分裂驱动的操控下发生了不对称分裂:染色体非随机分离。CDC42 诱导了纺锤体微管上不对称的酪氨酸修饰,重复序列数目多且大的着丝粒利用这种纺锤体不对称性使自己更大概率地附着到卵子边的微管上,从而使他们所携带的遗传信息得到优先遗传。尽管影响着丝粒强弱的特征还未研究明确,但是对于哺乳动物卵母细胞中的染色体非随机分离已经得以确认,取得很大的进展。未来的研究应该着重在现有资料的基础上继续深入研究染色体的分离机制,相信一定能找到染色体疾病的根本原因并找到解决办法。

除此之外,有一个问题也不容忽视:目前哺乳

动物卵母细胞不对称分裂的研究大多数都是来源于小鼠卵母细胞。虽然之前 Neslon 等^[104]提出过极性形成的核心机制适用于一切细胞的极性形成。但相比于其他哺乳动物的卵母细胞,小鼠卵母细胞可能是非常不典型的结构^[105]。例如对于猪卵母细胞,染色体在 GVBD 前就定位于靠近皮质区的位置,极性建立过程是否与鼠卵不同?但不可否认的是,小鼠卵母细胞为哺乳动物卵母细胞不对称分裂提供了极大的参考和借鉴意义。

参考文献(References):

- [1] Yi KX, Rubinstein B, Li R. Symmetry breaking and polarity establishment during mouse oocyte maturation. *Phil Trans R Soc Biol Sci*, 2013, 368(1629): 2013002. [DOI]
- [2] Maro B, Verlhac MH. Polar body formation: new rules for asymmetric divisions. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(12): E281-E283. [DOI]
- [3] Sun SC, Gao WW, Xu YN, Jin YX, Wang QL, Yin XJ, Cui XS, Kim NH. Degradation of actin nucleators affects cortical polarity of aged mouse oocytes. *Fertil Steril*, 2012, 97(4): 984-990. [DOI]
- [4] Sun SC, Kim NH. Molecular mechanisms of asymmetric division in oocytes. *Microsc Microanal*, 2013, 19(4): 883-897. [DOI]
- [5] Maro B, Johnson MH, Webb M, Flach G. Mechanism of polar body formation in the mouse oocyte: an interaction between the chromosomes, the cytoskeleton and the plasma membrane. *J Embryol Exp Morphol*, 1986, 92: 11-32. [DOI]
- [6] Yi KX, Unruh JR, Deng MQ, Slaughter BD, Rubinstein B, Li R. Dynamic maintenance of asymmetric meiotic spindle position through Arp2/3-complex-driven cytoplasmic streaming in mouse oocytes. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(10): 1252-1258. [DOI]
- [7] Sun SC, Wang ZB, Xu YN, Lee SE, Cui XS, Kim NH. Arp2/3 complex regulates asymmetric division and cytokinesis in mouse oocytes. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18392. [DOI]
- [8] Chaigne A, Campillo C, Gov NS, Voituriez R, Azoury J, Umaña-Díaz C, Almonacid M, Queguiner I, Nassoy P, Sykes C, Verlhac MH, Terret ME. A soft cortex is essential for asymmetric spindle positioning in mouse

- oocytes. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 958–966. [DOI]
- [9] Chaigne A, Campillo C, Gov NS, Voituriez R, Sykes C, Verlhac MH, Terret ME. A narrow window of cortical tension guides asymmetric spindle positioning in the mouse oocyte. *Nat Commun*, 2015, 6: 6027. [DOI]
- [10] Azoury J, Lee KW, Georget V, Hikal P, Verlhac MH. Symmetry breaking in mouse oocytes requires transient F-actin meshwork destabilization. *Development*, 2011, 138(14): 2903–2908. [DOI]
- [11] Kwon S, Shin H, Lim HJ. Dynamic interaction of formin proteins and cytoskeleton in mouse oocytes during meiotic maturation. *Mol Hum Reprod*, 2011, 17(5): 317–327. [DOI]
- [12] Kim HC, Jo YJ, Kim NH, Namgoong S. Small molecule inhibitor of formin homology 2 domains (SMIFH2) reveals the roles of the formin family of proteins in spindle assembly and asymmetric division in mouse oocytes. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123438. [DOI]
- [13] Pfender S, Kuznetsov V, Pleiser S, Kerkhoff E, Schuh M. Spire-type actin nucleators cooperate with Formin-2 to drive asymmetric oocyte division. *Curr Biol*, 2011, 21(11): 955–960. [DOI]
- [14] Zhang Y, Wang F, Niu YJ, Liu HL, Rui R, Cui XS, Kim NH, Sun SC. Formin mdia1, a downstream molecule of fmn11, regulates profilin1 for actin assembly and spindle organization during mouse oocyte meiosis. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res*, 2015, 1853(2): 317–327. [DOI]
- [15] Wang F, Zhang L, Duan X, Zhang GL, Wang ZB, Wang Q. Rho A-mediated fmn11 regulates GM130 for actin assembly and phosphorylates mapk for spindle formation in mouse oocyte meiosis. *Cell Cycle*, 2015, 14(17): 2835–2843. [DOI]
- [16] Leblanc J, Zhang X, McKee D, Wang ZB, Li R, Ma C, Sun QY, Liu XJ. The small GTPase Cdc42 promotes membrane protrusion during polar body emission via Arp2-nucleated actin polymerization. *MHR: Basic Sci Reproduct Med*, 2011, 17(5): 305–316. [DOI]
- [17] Wang ZB, Ma XS, Hu MW, Jiang ZZ, Meng TG, Dong MZ, Fan LH, Ouyang YC, Snapper SB, Schatten H, Sun QY. Oocyte-specific deletion of N-WASP does not affect oocyte polarity, but causes failure of meiosis II completion. *Mol Human Reproduct*, 2016, 22(9): 613–621. [DOI]
- [18] Sun SC, Xu YN, Li YH, Lee SE, Jin YX, Cui XS, Kim NH. WAVE2 regulates meiotic spindle stability, peripheral positioning and polar body emission in mouse oocytes. *Cell Cycle*, 2011, 10(11): 1853–1860. [DOI]
- [19] Sun SC, Sun QY, Kim NH. JMY is required for asymmetric division and cytokinesis in mouse oocytes. *MHR: Basic Sci Reproduct Med*, 2011, 17(5): 296–304. [DOI]
- [20] Lin ZL, Xu YN, Namgoong S, Kim NH. Jmy functions as actin nucleation-promoting factor and mediator for p53-mediated DNA damage in porcine oocytes. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109385. [DOI]
- [21] Huang X, Ding L, Pan R, Ma PF, Cheng PP, Zhang CH, Shen YT, Xu L, Liu Y, He XQ, Qi ZQ, Wang HL. WHAMM is required for meiotic spindle migration and asymmetric cytokinesis in mouse oocytes. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(4): 525–534. [DOI]
- [22] Wang F, Zhang L, Zhang GL, Wang ZB, Cui XS, Kim NH, Sun SC. Wash complex regulates Arp2/3 complex for actin-based polar body extrusion in mouse oocytes. *Sci Rep*, 2014, 4: 5596. [DOI]
- [23] Wu YG, Zhou P, Lan GC, Gao D, Li Q, Wei DL, Wang HL, Tan JH. MPF governs the assembly and contraction of actomyosin rings by activating RhoA and MAPK during chemical-induced cytokinesis of goat oocytes. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12706. [DOI]
- [24] Zhang Y, Duan X, Cao R, Liu HL, Cui XS, Kim NH, Rui R, Sun SC. Small gtpase rhoa regulates cytoskeleton dynamics during porcine oocyte maturation and early embryo development. *Cell Cycle*, 2014, 13(21): 3390–3403. [DOI]
- [25] Dehapiot B, Carrière V, Carroll J, Halet G. Polarized Cdc42 activation promotes polar body protrusion and asymmetric division in mouse oocytes. *Dev Biol*, 2013, 377(1): 202–212. [DOI]
- [26] Zhang Y, Wang QC, Liu J, Xiong B, Cui XS, Kim NH, Sun SC. The small GTPase CDC42 regulates actin dynamics during porcine oocyte maturation. *J Reprod Dev*, 2017, 63(5): 505–510. [DOI]
- [27] Dehapiot B, Halet G. Ran gtpase promotes oocyte polarization by regulating erm (ezrin/radixin/moesin) inactivation. *Cell Cycle*, 2013, 12(11): 1672–1678. [DOI]
- [28] Halet G, Carroll J. Rac activity is polarized and regulates meiotic spindle stability and anchoring in mammalian oocytes. *Dev Cell*, 2007, 12(2): 309–317. [DOI]
- [29] Lin SL, Qi ST, Sun SC, Wang YP, Schatten H, Sun QY. PAK1 regulates spindle microtubule organization during oocyte meiotic maturation. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2: 1254–1264. [DOI]
- [30] Wang SF, Hu JJ, Guo XZ, Liu JX, Gao SR. ADP-ribosylation factor 1 regulates asymmetric cell division in female meiosis in the mouse. *Biol Reprod*, 2009, 80(3): 555–562. [DOI]

- [31] Chen DW, Zhang YW, Yi QY, Huang Y, Hou HL, Zhang YY, Hao QM, Cooke HJ, Li L, Sun QY, Shi QH. Regulation of asymmetrical cytokinesis by cAMP during meiosis I in mouse oocytes. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29735. [DOI]
- [32] Larson SM, Lee HJ, Hung P, Matthews LM, Robinson DN, Evans JP. Cortical mechanics and meiosis II completion in mammalian oocytes are mediated by myosin-II and Ezrin-Radixin-Moesin (erm) proteins. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(18): 3182–3192. [DOI]
- [33] Zhang Y, Wang QC, Han J, Cao R, Cui XS, Kim NH, Rui R, Sun SC. Involvement of dynamin 2 in actin-based polar-body extrusion during porcine oocyte maturation. *Mol Reprod Dev*, 2014, 81(8): 725–734. [DOI]
- [34] Jia RX, Duan X, Song SJ, Sun SC. Limk1/2 inhibitor limki 3 suppresses porcine oocyte maturation. *PeerJ*, 2016, 4: e2553. [DOI]
- [35] Deng M, Williams CJ, Schultz RM. Role of MAP kinase and myosin light chain kinase in chromosome-induced development of mouse egg polarity. *Dev Biol*, 2005, 278(2): 358–366. [DOI]
- [36] Schuh M, Ellenberg J. A new model for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Curr Biol*, 2008, 18(24): 1986–1992. [DOI]
- [37] McGinnis LA, Lee HJ, Robinson DN, Evans JP. Mapk3/1 (erk1/2) and myosin light chain kinase in mammalian eggs affect myosin-II function and regulate the metaphase II state in a calcium-and zinc-dependent manner. *Biol Reprod*, 2015, 92(6): 146. [DOI]
- [38] Sun SC, Kim NH. GM130: New insights into oocyte asymmetric division. *Cell Cycle*, 2011, 10(15): 2419. [DOI]
- [39] Zhang CH, Wang ZB, Quan S, Huang X, Tong JS, Ma JY, Guo L, Wei YC, Ouyang YC, Hou Y, Xing FQ, Sun QY. GM130, a cis-Golgi protein, regulates meiotic spindle assembly and asymmetric division in mouse oocyte. *Cell Cycle*, 2011, 10(11): 1861–1870. [DOI]
- [40] Levi M, Maro B, Shalgi R. Fyn kinase is involved in cleavage furrow ingression during meiosis and mitosis. *Reproduction*, 2010, 140(6): 827–834. [DOI]
- [41] Levi M, Maro B, Shalgi R. The involvement of Fyn kinase in resumption of the first meiotic division in mouse oocytes. *Cell Cycle*, 2010, 9(8): 1577–1589. [DOI]
- [42] Levi M, Maro B, Shalgi R. The conformation and activation of Fyn kinase in the oocyte determine its localisation to the spindle poles and cleavage furrow. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 23(7): 846–857. [DOI]
- [43] Luo YB, Lee IW, Jo YJ, Namgoong S, Kim NH. Depletion of the LINC complex disrupts cytoskeleton dynamics and meiotic resumption in mouse oocytes. *Sci Rep*, 2016, 6: 20408. [DOI]
- [44] Lu A, Zhou CJ, Wang DH, Han Z, Kong XW, Ma YZ, Yun ZZ, Liang CG. Cytoskeleton-associated protein 5 and clathrin heavy chain binding regulates spindle assembly in mouse oocytes. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17491–17503. [DOI]
- [45] Deng M, Suraneni P, Schultz RM, Li R. The Ran GTPase mediates chromatin signaling to control cortical polarity during polar body extrusion in mouse oocytes. *Dev Cell*, 2007, 12(2): 301–308. [DOI]
- [46] Longo FJ, Chen DY. Development of cortical polarity in mouse eggs: involvement of the meiotic apparatus. *Dev Biol*, 1985, 107(2): 382–394. [DOI]
- [47] Deng M, Kishikawa H, Yanagimachi R, Kopf GS, Schultz RM, Williams CJ. Chromatin-mediated cortical granule redistribution is responsible for the formation of the cortical granule-free domain in mouse eggs. *Dev Biol*, 2003, 257(1): 166–176. [DOI]
- [48] Dumont J, Petri S, Pellegrin F, Terret ME, Bohnsack MT, Rassniner P, Georget V, Kalab P, Gruss OJ, Verlhac MH. A centriole-and ranGTP-independent spindle assembly pathway in meiosis I of vertebrate oocytes. *J Cell Biol*, 2007, 176(3): 295–305. [DOI]
- [49] Caudron M, Bunt G, Bastiaens P, Karsenti E. Spatial coordination of spindle assembly by chromosome-mediated signaling gradients. *Science*, 2005, 309(5739): 1373–1376. [DOI]
- [50] Mao LN, Lou HY, Lou YY, Wang N, Jin F. Behaviour of cytoplasmic organelles and cytoskeleton during oocyte maturation. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(3): 284–299. [DOI]
- [51] Manandhar G, Schatten H, Sutovsky P. Centrosome reduction during gametogenesis and its significance. *Biol Reprod*, 2005, 72(1): 2–13. [DOI]
- [52] Bennabi I, Terret ME, Verlhac MH. Meiotic spindle assembly and chromosome segregation in oocytes. *J Cell Biol*, 2016, 215(5): 611–619. [DOI]
- [53] Brunet SJ, Dumont KW, Lee K, Kinoshita P, Hikal OJ, Gruss B, Maro B, Verlhac MH. Meiotic regulation of TPX2 protein levels governs cell cycle progression in mouse oocytes. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3338. [DOI]
- [54] Kinoshita K, Noetzel TL, Pelletier L, Mechtler K, Drechsel DN, Schwager A, Lee M, Raff JW, Hyman AA. Aurora A phosphorylation of TACC3/maskin is required for centrosome-dependent microtubule assembly in mitosis. *J Cell Biol*, 2005, 170(7): 1047–1055. [DOI]

- [55] Sumiyoshi E, Fukata Y, Namai S, Sugimoto A. *Caenorhabditis elegans* Aurora A kinase is required for the formation of spindle microtubules in female meiosis. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(23): 4187–4196. [DOI]
- [56] Tsou AP, Yang CW, Huang CY, Yu RCT, Lee YCG, Chang CW, Chen BR, Chung YF, Fann MJ, Chi CW, Chiu JH, Chou CK. Identification of a novel cell cycle regulated gene, HURP, overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2003, 22(2): 298–307. [DOI]
- [57] Breuer M, Kolano A, Kwon M, Li CC, Tsai TF, Pellman D, Brunet S, Verlhac MH. HURP permits MTOC sorting for robust meiotic spindle bipolarity, similar to extra centrosome clustering in cancer cells. *J Cell Biol*, 2010, 191(7): 1251–1260. [DOI]
- [58] Kolano A, Brunet S, Silk AD, Cleveland DW, Verlhac MH. Error-prone mammalian female meiosis from silencing the spindle assembly checkpoint without normal interkinetochore tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(27): E1858–E1867. [DOI]
- [59] Yi KX, Rong L. Actin cytoskeleton in cell polarity and asymmetric division during mouse oocyte maturation. *Cytoskeleton*, 2012, 69(10): 727–737. [DOI]
- [60] Namgoong S, Kim NH. Roles of actin binding proteins in mammalian oocyte maturation and beyond. *Cell Cycle*, 2016, 15(14): 1830–1843. [DOI]
- [61] Yin S, Sun QY. A key regulator for asymmetric cell division. *Cell Cycle*, 2015, 14(18): 2879–2880. [DOI]
- [62] Li HB, Guo FL, Rubinstein B, Li R. Actin-driven chromosomal motility leads to symmetry breaking in mammalian meiotic oocytes. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(11): 1301–1308. [DOI]
- [63] Cheffings TH, Burroughs NJ, Balasubramanian MK. Actomyosin ring formation and tension generation in eukaryotic cytokinesis. *Curr Biol*, 2016, 26(15): R719–R737. [DOI]
- [64] Maddox AS, Azoury J, Dumont J. Polar body cytokinesis. *Cytoskeleton*, 2012, 69(11): 855–868. [DOI]
- [65] Green AR, Paluch E, Oegema K. Cytokinesis in animal cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1): 29–58. [DOI]
- [66] Werner M, Glotzer M. Control of cortical contractility during cytokinesis. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(3): 371–377. [DOI]
- [67] Dumont J, Million K, Sunderland K, Rassinier P, Lim H, Leader B, Verlhac MH. Formin-2 is required for spindle migration and for the late steps of cytokinesis in mouse oocytes. *Dev Biol*, 2007, 301(1): 254–265. [DOI]
- [68] Elbaz J, Reizel Y, Nevo N, Galiani D, Dekel N. Epithelial cell transforming protein 2 (ECT2) depletion blocks polar body extrusion and generates mouse oocytes containing two metaphase spindles. *Endocrinology*, 2009, 151(2): 755–765. [DOI]
- [69] Samayawardhena LA, Kapur R, Craig AWB. Involvement of Fyn kinase in Kit and integrin-mediated Rac activation, cytoskeletal reorganization, and chemotaxis of mast cells. *Blood*, 2007, 109(9): 3679–3686. [DOI]
- [70] Uetz P, Fumagalli S, James D, Zeller R. Molecular interaction between limb deformity proteins (formins) and Src family kinases. *J Biol Chem*, 1996, 271(52): 33525–33530. [DOI]
- [71] Tominaga T, Sahai E, Chardin P, McCormick F, Courtneidge SA, Alberts AS. Diaphanous-related formins bridge Rho GTPase and Src tyrosine kinase signaling. *Mol Cell*, 2000, 5(1): 13–25. [DOI]
- [72] Meng WX, Numazaki M, Takeuchi K, Uchibori Y, Ando-Akatsuka Y, Tominaga M, Tominaga T. DIP (mDia interacting protein) is a key molecule regulating Rho and Rac in a Src-dependent manner. *EMBO J*, 2004, 23(4): 760–771. [DOI]
- [73] Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3): 165–180. [DOI]
- [74] Shaifta Y, Snetkov VA, Aaronson PI, Ward JPT, Knock GA. Src-family kinases mediate activation of RhoA and constriction in rat pulmonary artery. *FASEB J*, 2010, 24(1): 1061.9. [DOI]
- [75] Dumollard R, Duchen M, Sardet C. Calcium signals and mitochondria at fertilisation. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17(2): 314–323. [DOI]
- [76] Yu YS, Dumollard R, Rossbach A, Lai FA, Swann K. Redistribution of mitochondria leads to bursts of ATP production during spontaneous mouse oocyte maturation. *J Cell Physiol*, 2010, 224(3): 672–680. [DOI]
- [77] Dalton CM, Carroll J. Biased inheritance of mitochondria during asymmetric cell division in the mouse oocyte. *J Cell Sci*, 2013, 126(13): 2955–2964. [DOI]
- [78] Yi KX, Rubinstein B, Unruh JR, Guo FL, Slaughter BD, Li R. Sequential actin-based pushing forces drive meiosis I chromosome migration and symmetry breaking in oocytes. *J Cell Biol*, 2013, 200(5): 567–576. [DOI]
- [79] Moreno RD, Schatten G, Ramalho-Santos J. Golgi apparatus dynamics during mouse oocyte in vitro maturation: effect of the membrane trafficking inhibitor brefeldin A. *Biol Reprod*, 2002, 66(5): 1259–1266. [DOI]
- [80] FitzHarris G, Marangos P, Carroll J. Changes in endoplasmic reticulum structure during mouse oocyte maturation.

- ration are controlled by the cytoskeleton and cytoplasmic dynein. *Dev Biol*, 2007, 305(1): 133–144. [DOI]
- [81] Austin CR. Cortical granules in hamster eggs. *Exp Cell Res*, 1956, 10(2): 533–540. [DOI]
- [82] Ross BD, Malik HS. Genetic conflicts: stronger centromeres win tug-of-war in female meiosis. *Curr Biol*, 2014, 24(19): 966–968. [DOI]
- [83] McNally FJ. Competing chromosomes explain junk DNA. *Science*, 2017, 358(6363): 594–595. [DOI]
- [84] Sandler L, Novitski E. Meiotic drive as an evolutionary force. *Am Nat*, 1957, 91(857): 105–110. [DOI]
- [85] Sandler L, Hiraizumi Y, Sandler I. Meiotic drive in natural populations of *Drosophila melanogaster*. The cytogenetic basis of segregation-distortion. *Genetics*, 1959, 44(2): 233–250. [DOI]
- [86] Ottolini CS, Newnham LJ, Capalbo A, Natesan SA, Joshi HA, Cimadomo D, Griffin DK, Sage K, Summers MC, Thornhill AR, Housworth E, Herbert AD, Rienzi L, Ubaldi FM, Handyside AH, Hoffmann ER. Genome-wide maps of recombination and chromosome segregation in human oocytes and embryos show selection for maternal recombination rates. *Nat Genet*, 2015, 47(7): 727–735. [DOI]
- [87] MacLennan M, Crichton JH, Playfoot CJ, Adams IR. Oocyte development, meiosis and aneuploidy. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 45: 68–76. [DOI]
- [88] Yamashita YM, Fuller MT. Asymmetric stem cell division and function of the niche in the *Drosophila* male germ line. *Int J Hematol*, 2005, 82(5): 377–380. [DOI]
- [89] Yamashita YM, Mahowald AP, Perlin JR, Fuller MT. Asymmetric inheritance of mother versus daughter centrosome in stem cell division. *Science*, 2007, 315(5811): 518–521. [DOI]
- [90] Yamashita YM. Nonrandom sister chromatid segregation of sex chromosomes in *Drosophila* male germline stem cells. *Chromosome Res*, 2013, 21(3): 243–254. [DOI]
- [91] Yadlapalli S, Yamashita YM. Chromosome-specific nonrandom sister chromatid segregation during stem-cell division. *Nature*, 2013, 498(7453): 251–254. [DOI]
- [92] Xie J, Wooten M, Tran V, Chen BC, Pozmanter C, Simbolon C, Betzig E, Chen X. Histone H3 threonine phosphorylation regulates asymmetric histone inheritance in the *Drosophila* male germline. *Cell*, 2015, 163(4): 920–933. [DOI]
- [93] Razafsky D, Hodzic D. Bringing KASH under the SUN: the many faces of nucleo-cytoskeletal connections. *Cell Biol*, 2009, 186(4): 461–472. [DOI]
- [94] Link J, Jahn D, Alsheimer M. Structural and functional adaptations of the mammalian nuclear envelope to meet the meiotic requirements. *Nucleus*, 2015, 6(2): 93–101. [DOI]
- [95] Aker A, Chmátal L, Trimm E, Yang K, Aonbangkhen C, Chenoweth DM, Janke C, Schultz RM, Lampson MA. Spindle asymmetry drives non-Mendelian chromosome segregation. *Science*, 2017, 358(6363): 668–672. [DOI]
- [96] Wang T, Sha HY, Ji DM, Zhang HL, Chen DW, Cao YX, Zhu JH. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases. *Cell*, 2014, 157(7): 1591–1604. [DOI]
- [97] Wei Y, Zhang T, Wang YP, Schatten H, Sun QY. Polar bodies in assisted reproductive technology: current progress and future perspectives. *Biol Reprod*, 2015, 92(1): 19. [DOI]
- [98] Panbianco C, Gotta M. Coordinating cell polarity with cell division in space and time. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(11): 672–680. [DOI]
- [99] Ajduk A, Zernicka-Goetz M. Polarity and cell division orientation in the cleavage embryo: from worm to human. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(10): 691–703. [DOI]
- [100] Gardner RL. Specification of embryonic axes begins before cleavage in normal mouse development. *Development*, 2001, 128(6): 839–847. [DOI]
- [101] Plusa B, Hadjantonakis AK, Gray D, Piotrowska-Nitsche K, Jedrusik A, Papaioannou VE, Glover DM, Zernicka-Goetz M. The first cleavage of the mouse zygote predicts the blastocyst axis. *Nature*, 2005, 434(7031): 391–395. [DOI]
- [102] Gardner RL. Experimental analysis of second cleavage in the mouse. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3178–3189. [DOI]
- [103] Bischoff M, Parfitt DE, Zernicka-Goetz M. Formation of the embryonic-abembryonic axis of the mouse blastocyst: relationships between orientation of early cleavage divisions and pattern of symmetric/asymmetric divisions. *Development*, 2008, 135(5): 953–962. [DOI]
- [104] Nelson WJ. Adaptation of core mechanisms to generate cell polarity. *Nature*, 2003, 422(6933): 766–774. [DOI]
- [105] Ullmann SL, Butcher L. Mammalian oocyte organelles with special reference to pleomorphic mitochondria and vacuole formation in Marsupials. *Reprod Fertil Dev*, 1996, 8(4): 491–508. [DOI]