

О.А.Шепель, Т.В.Блашків, Т.Ю. Вознесенська, Р.І. Янчій

Регуляція відновлення мейозу в ооцитах ссавців

Нині активно вивчаються молекулярні механізми, задіяні у ініціації відновлення мейозу ооцитами в преовуляторному фолікулі, які можуть включати як усунення мейозпригнічувальних факторів, так і активацію ооцитарних сигналів дозрівання. Огляд присвячено узагальненню даних літератури щодо участі циклічних монофосфатів (цАМФ і цГМФ), протеїнкіназ (мітогенактивована протеїнкіназа – МАПК, АІ, АІІ, В, С, G), епідермальних факторів росту (ЕФР), ЕФР-подібних, мРНК ЕФР і ЕФР-подібних, стероїдних гормонів і стеролів яєчників, а також транскрипційних факторів у регуляції відновлення мейотичного дозрівання ооцитів ссавців. Обговорюється схема регуляції відновлення мейозу ооцитів за участю гонадотропінів, цАМФ, МАПК, цГМФ, мережі ЕФР, стероїдів і стеролів, а також NO. Подальші дослідження потрібні для розуміння важливих механізмів, що регулюють складні аспекти мейотичного дозрівання ооцитів ссавців.

Ключові слова: ооцит, відновлення мейозу, гонадотропіни, циклічні монофосфати, епідермальні фактори росту, протеїнкінази, стероїди, стероли.

ВСТУП

У більшості ссавців мейоз ооцитів призупинений на стадії диплотени, або зародкового пухирця, або першої мейотичної профазі, допоки лютеїнізуючий гормон (ЛГ), не викличе відновлення першого поділу мейозу (стадія метафази I) і не запустить овуляцію. Морфологічно, відновлення мейозу характеризується руйнуванням ядерної мембрани ооцитів, що також називають розчиненням зародкового пухирця. Перший поділ мейозу закінчується формуванням першого полярного тільця (метафаза II), після чого ооцити знову призупиняють його аж до моменту запліднення.

Фолікулярний розвиток, відновлення мейозу й овуляції у ссавців регулюються двома гіпофізарними глікопротеїнами, фолікуло-стимулювальним гормоном (ФСГ) і ЛГ. Запуск гонадотропінами відновлення мейозу відбувається через їхню дію на фолікулярні клітини, а не на ооцити безпосередньо,

оскільки відомо, що на них не виявлено рецепторів для цих гормонів. Активно вивчаються молекулярні механізми, за допомогою яких гонадотропіни відновлюють мейоз ооцитами в преовуляторному фолікулі, і які можуть включати як усунення мейозпригнічувальних факторів, так і активацію ооцитарних сигналів дозрівання.

Встановлено участь циклічних монофосфатів (цАМФ і цГМФ), протеїнкіназ (мітогенактивована протеїнкіназа (МАПК), АІ, АІІ, В, С, G), епідермальних факторів росту (ЕФР), ЕФР-подібних, мРНК ЕФР і ЕФР-подібних, стероїдних гормонів і стеролів яєчників, а також транскрипційних факторів у регуляції відновлення мейотичного дозрівання ооцитів ссавців.

Циклічні монофосфати (цАМФ і цГМФ)

Циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ). цАМФ виробляється ендогенно в самому ооциті [16, 26, 32] або транспортується до нього з найближчих кумулюсних клітин [60].

© О.А.Шепель, Т.В.Блашків, Т.Ю. Вознесенська, Р.І. Янчій

Визнано, що uszkodження переходів (сполучних проміжків) між кумулюсними клітинами й ооцитом є необхідною умовою для запуску відновлення мейозу в ооциті у відповідь на дію гонадотропінів [8, 10]. Доставка цАМФ від соматичних клітин до ооцита припиняється з uszkodженням сполучних проміжків між кумулюсними клітинами й ооцитом, що врешті-решт призводить до зменшення його концентрації [10, 11, 46].

Є дані, що гонадотропіни, діючи на соматичні клітини фолікула, збільшують вміст цАМФ у клітинах гранульози, таким чином запускаючи кумулюсне розширення [13]. Можливо, що швидке збільшення вмісту цього монофосфату у кумулюсних клітинах активує фосфодіестеразу 3А, яка потрапляючи в ооцит, зменшує в ньому вміст цАМФ [8]. Останній впливає на фосфорилування протеїнового комплексу, відомого як фактор, що стимулює дозрівання і складається із цикліну В і циклінзалежної кінази І. Зниження вмісту цАМФ в ооциті активує цей фактор, після чого клітина здатна відновлювати мейоз [35]. Можливо й те, що зміна вмісту цАМФ, індукована гонадотропінами в кумулюсних клітинах, активує інший сигнал або сигнали, що запускають відновлення мейозу в ооциті.

Циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). Відомо, що вміст оваріального цАМФ протягом проєструсу збільшується, у той час як цГМФ зменшується. Блокування преовуляторного підвищення концентрації ЛГ ін'єкцією фенобарбітону такі зміни вмісту циклічних нуклеотидів нівелювало [23]. Є дані про те, що цГМФ відіграє важливу роль у регулюванні гонадотропініндукованого відновлення мейозу ооцитів ссавців [29, 67]. Він підтримує затримку мейозу в ооцитах преовуляторних фолікулів пригніченням активності цАМФ-фосфодіестераз у статевих клітинах (PDE3) для збереження високого вмісту цАМФ [37, 46, 59].

Синтез цГМФ досягається двома класами гуанілільциклаз, активованих окисом азоту (NO) і натрійуретичними пептидами

відповідно [18]. NO – хімічний посередник, ферментативно продукований трьома ізоформами синтаз (NOS): ендотеліальної (eNOS), нейрональної (nNOS) і індукційної (iNOS), із яких оваріальні клітини експресують eNOS та iNOS, але не nNOS [37, 62]. Такі натрійуретичні пептиди, як пептид передсердя, мозку і пептид С-типу, а також їхні рецептори виявлені в тканині яєчника ссавців [40, 53]. Повідомляється, що вміст iNOS, значне джерело NO у яєчнику, суттєво зменшується після ін'єкції хоріонічного гонадотропіну людини, що викликає зменшення концентрації NO у преовуляторній фолікулярній рідині [62]. Донор NO запобігає відновленню мейозу в ооцитах щура із преовуляторних фолікулів, а специфічний інгібітор iNOS його відновлює [37]. Нітропрурид натрію (у високих концентраціях) та натрійуретичний пептид передсердя пригнічували спонтанне відновлення мейозу в ооцитах у складі кумулюсно-ооцитарних клітинних комплексів (КОКК) у гризунів можливо, саме через нагромадження цГМФ [56]. Цей пептид пригнічував відновлення мейозу в ооцитах після стимуляції ФСГ [65, 66]. При стимуляції останнім (протягом фолікулярного росту) накопичення цГМФ (самостійно або через NO і/або натрійуретичні пептиди), ймовірно, запобігає несвоєчасному відновленню мейозу в ооциті. Водночас як зменшення вмісту цГМФ після підвищення вмісту ЛГ може самостійно брати участь у цьому процесі [64].

Таким чином, цГМФ, NO і натрійуретичні пептиди здатні пригнічувати відновлення мейозу в ооцитах.

Протеїнкінази (МАПК, АІ, АІІ, В, С, G)

МАПК. ФСГ або ЛГ індукують збільшення вмісту цАМФ, що призводить до активації МАПК, в результаті чого у КОКК відбувається кумулюсне розширення і може відновлюватися мейоз ооцитів [54, 55]. Вважають, що саме МАПК опосередковує ЛГ-індуковане відновлення мейозу ооцита та фосфорилування конексину-43 у межах фолікула [45].

Протеїнкінази А (ПКАІ і ПКАІІ). У літературі обговорюється модель, у якій цАМФ-залежна ПКА за допомогою фосфатази CDC 25 і кінази Wee1/Myt1 регулює активність фактора, що стимулює дозрівання, запускаючи таким чином відновлення мейозу в ооцитах [38]. У неактивному стані ПКА – тетрамер, що складається з двох ідентичних каталітичних (С) і двох регулювальних (Р) субодиниць (РІ, РІІ), кожна з яких існує як α - і β - ізоформи. ПКАІ та ПКАІІ виявлені в ооцитах і кумулюсних клітинах самиць гризунів [39, 43].

Встановлено, що зв'язування цАМФ з Р-субодиницею роз'єднує РС-димер і вивільнює активовані С-субодиниці [39; 58], а також активує ПКАІ або ПКАІІ. Останній переважно реагує на високий і дискретний вміст цАМФ, тоді як ПКАІ більше чутлива до незначних його підвищень [39, 58].

Використовуючи сайт-специфічні аналоги цАМФ, доведено, що активація ПКАІ за допомогою підвищення вмісту цАМФ в ооциті запобігає спонтанному відновленню мейозу, а ПКАІІ у межах кумулюсних клітин відновлює його у КОКК [38]. Також показано, що збільшення вмісту дисоційованої ПКАРІІВ та активація МАПК виявляються в клітинах при стимуляції ФСГ або ПКАІІ аналогічними парами N^6 -цАМФ та 8-Br-цАМФ. Таке збільшення кількості РІІВ посилює активацію ПКАІІ у ФСГ-індукованому відновленні мейозу в ооцитах [39]. Ймовірно, що цей гонадотропін ініціює активацію обох типів ПКА, підвищуючи вміст цАМФ у кумулюсних клітинах протягом відновлення ооцита, тоді як активація ПКАІ пов'язана із ФСГ-опосередкованою призупинкою дозрівання мейозу в початковий період [43]. Показано, що ЛГ- або ФСГ-стимульована активація МАПК у кумулюсних клітинах опосередковується цАМФ-залежною ПКА [33, 54, 55].

Протеїнкіназа В (ПКВ). Активація ПКВ стимулює eNOS, ПКС [4, 19], викликає фосфорилування конексину-43, в результаті чого комунікації між кумулюсними клітинами

й ооцитами закриваються, припиняється транспорт цАМФ, індукуючи мейотичне дозрівання від стадії метафази I до II [49, 51]. Вважають, що активація ПКВ у кумулюсних клітинах відповідає за пригнічення спонтанного гонадотропіннезалежного мейотичного дозрівання ооцитів з КОКК [48]. За допомогою специфічного до ПКВ інгібітора (LY294002) *in vitro* показано, що останній в умовах стимуляції ФСГ мейотичного дозрівання в КОКК мишей пригнічував руйнування зародкового пухирця, формування першого полярного тільця, а також розширення кумулюса. Таким чином, ПКВ бере участь у ФСГ-індукованому кумулюсному розширенні та мейотичному дозріванні КОКК [21].

Протеїнкіназа С (ПКС). Повідомляють, що активація ПКС залучена у ФСГ- і ЛГ-індукцію МАПК у кумулюсних клітинах і сприяє відновленню мейозу в ооцитах [12, 25, 45]. Показано, що ПКС через епідермальноподібні фактори росту може брати участь у запуску ФСГ-індукованого відновлення мейозу в ооцитах КОКК свині й миші [6, 12].

Протеїнкіназа G (ПКГ). цГМФ активує ПКГ, що пригнічує дію МАПК і, таким чином, підтримує призупиненим мейоз у преовуляторних ооцитів [37, 59]. Є дані про те, що нітропрурид натрію і натрійуретичні пептиди можуть пригнічувати ФСГ-індуковану активацію МАПК і дозрівання ооцита через цГМФ-залежну ПКГ [65].

Отже, гонадотропіни запускають відновлення мейозу в ооцитах ссавців збільшенням продукції цАМФ і наступною активацією протеїнкіназ (МА, А, С, G). Точний механізм, за допомогою якого цАМФ збільшує, а цГМФ зменшує активність ПКМА, остаточно не з'ясовано.

ЕФР, ЕФР-подібні

Відомо, що ЕФР запускають відновлення мейозу ооцитів у складі КОКК і фолікула [15, 31]. Початкова концентрація ЕФР (i/або ЕФР-подібних) у КОКК може бути не такою значною, щоб відразу викликати відновлення

мейозу. Однак локально ЕФР у КОКК може бути дуже важливим для ФСГ-індукованого відновлення мейозу ооцитом, тому що анти-ЕФР-сироватка повністю його пригнічує у КОКК у мишей і свиней [12]. Крім того, певний базовий вміст ЕФР може також бути потрібним і для того, щоб збільшувати ефективність ФСГ у запуску відновлення мейозу та мейотичному дозріванні ооцитів [15].

Встановлено, що зв'язування ЛГ із пристінковими гранулярними клітинами призводить до продукування молекул ЕФР [24] та ЕФР-подібних, включаючи амфірегулін, епірегулін, бетацелюлін [42]. Ці фактори росту можуть паракринно викликати кумулюсне розширення й відновлення мейозу як ооцитів, що знаходяться у фолікулі, так і ізольованих КОКК [2, 24, 42].

Показано, що інгібітор, специфічний до рецепторів ЕФР (AG1478) пригнічував ФСГ-індуковане відновлення мейозу ооцитів свині та миші. Припускають, що ПКС може регулювати дію ФСГ, активізуючи ЕФР через його рецептор [6, 12].

Таким чином, комплекс ЕФР, можливо, через ПКС, залучений в активацію МАПК. ФСГ-індуковане відновлення мейозу ооцитами може бути опосередкованим ЕФР і/або ЕФР-подібними через ПКС, на додаток до залежності від *de novo* синтезованих ЕФР-подібних. Імовірно, що такий механізм також може існувати з ЛГ-опосередкованою індукцією останніх.

Стероїдні гормони та стероли яєчників

Стероїди. Відомо, що значні зміни у внутрішньофолікулярних концентраціях стероїдів, викликані гонадотропінами, залишаються несприятливим фактором для *in vitro* відновлення мейозу ооцитами [22].

Тестостерон пригнічує спонтанне мейотичне дозрівання ооцитів мишей [14]. Показано також, що зменшення концентрації 17β -естрадіолу у фолікулярному культуральному середовищі не перешкоджає цьому процесу у відповідь на дію хоріонічного гонадотро-

піну людини. Тобто *in vitro* фолікули мишей можуть нормально розвиватись і в умовах дуже низького вмісту естрогенів, а локальне підвищення концентрації андрогенів не є атретогенним [22].

Є повідомлення про те, що як тестостерон, так і естрадіол можуть викликати відновлення мейозу незрілих ізольованих ооцитів миші, а також таких у складі КОКК, діючи через їхні рецептори, експресовані в ооцитах, і через активацію МАПК [17, 24, 30]. Таким чином, дані щодо ефектів тестостерону та естрадіолу на відновлення мейозу ооцитами ссавців досить суперечливі. Отже, поки залишається точно не з'ясованим, яку роль вони відіграють у цьому процесі.

Прогестерон продукується кумулюсними клітинами і має важливе значення у дозріванні ооцитів людини [7], щура [68], корови [52] і свині [63]. Вміст цього гормону та його рецепторів у кумулюсних клітинах збільшується у відповідь на стимуляцію ЛГ і ФСГ. Застосування інгібітора прогестерону значно пригнічує продукцію гонадотропінів й відновлення мейозу ооцитів у КОКК свині [50].

Вважають, що можливим механізмом прогестеронстимульованого відновлення мейозу є його зв'язування з рецептором, наслідком чого є зменшення концентрації конексину-43 у кумулюсних клітинах і вмісту цАМФ в ооцитах [24, 50].

Продукція прогестерону залежить від гонадотропініндукованої активності таких його біосинтетичних ферментів, як CYP11 β , δ -14-редуктази, δ -7-редуктази, P450 $_{sc}$ і 3β HSD [39, 63]. Також до біосинтезу прогестерону залучена фосфатидилінозитол-3-кіназа [24, 48].

Таким чином, нині до кінця не досліджено значення прогестерону в регуляції гонадотропініндукованого відновлення мейозу ооцитів ссавців. Хоча гонадотропініндуковане підвищення вмісту цАМФ пов'язують зі збільшенням продукції стероїдних гормонів у фолікулах яєчника ссавців [29]. Участь оваріальних стероїдів у відновленні мейозу

ссавців залишається остаточно не з'ясована.

Мейозактивує стерол (МАС). Відомо, що МАС – проміжна ланка в біосинтезі холестерину [5]. Він стимулює відновлення мейозу в ізольованих ооцитах мишей, щурів і людини [5, 20], а також покращує якість ооцитів у метафазі II *in vitro* [9, 34].

Вміст МАС у яєчнику миші збільшується після ін'єкції хоріонічного гонадотропіну людини. Однак відновлення мейозу в миші досягали ін'єкцією цього гормону при низькому вмісті внутрішньооваріального МАС [3]. Слід зазначити, що кінетика МАС-індукованого відновлення мейозу в щурів була повільнішою, ніж така після ЛГ-стимуляції [57].

Показано, що накопичення МАС (високою дозою АУ 9944-А-7) стимулює, а його зменшення (ланостерол 14 α -демітилазою (СУР51) – інгібітором цитохрому Р450) пригнічує ФСГ-індуковане відновлення мейозу ооцитів у фолікулах миші й КОКК свині [25, 61]. Також вважають за можливе, що МАС метаболізується в стероїдні гормони яєчника, стимулюючи дозрівання ооцитів, хоча він може й не бути залученим у ЛГ-індуковане дозрівання, оскільки стероїдні гормони яєчника можуть синтезуватися *in vivo* й із естера холестерину [39, 63].

У літературі обговорюється модель, у якій у гонадотропінстимульованих фолікулах стероїди (прогестерон, тестостерон і естрадіол) і МАС задіяні у ЕФР-індуковану активацію МАПК і запуск відновлення мейозу в ооцитах [17, 24].

Таким чином, хоча гонадотропінстимульоване збільшення концентрації цАМФ пов'язане з посиленою продукцією стероїдних гормонів у фолікулах яєчника ссавців, значення оваріальних стероїдів у відновленні мейозу ооцитами залишається не з'ясованим. Додавання МАС у середовище культивування поліпшує якість ооцитів на стадії метафазі II *in vitro*, тоді як його участь у гонадотропіндукованому сигналі на відновлення мейозу ооцитами ссавців вимагає подальших досліджень. Стероїди та стероли в яєчнику

можуть бути залучені в активацію МАПК, індуковану ЕФР.

Транскрипційні фактори запуску відновлення мейозу в ооцитах

мРНК ЕФР, ЕФР-подібні. Збільшується кількість даних про роль експресії таких мРНК ЕФР, ЕФР-подібних, як амфірегулін, епірегулін, β -целюлін, гепаринзв'язувальний ЕФР у запуску відновлення мейозу ооцитами [6, 47]. Встановлено, що експресія мРНК сімейства ЕФР не рееструється раніше ніж через 1–3 год після впливу ЛГ [2, 42]. Вважають, що ЕФР-подібні опосередковують стимульовані ефекти гонадотропін-рилізінг-гормону на відновлення мейозу в ооцитах та овуляцію щурів [36]. Ці результати демонструють, що потенційна роль ЕФР-подібних – проміжна ланка при ЛГ-індукованому відновленні мейозу [2].

Показано, що КОКК миші та свині також експресують ЕФР і ЕФР-подібні [47], і експресія мРНК рецептора ЕФР рееструється в культивованих гранулярних клітинах щура [44]. Повідомляють, що ФСГ-стимульована експресія гена амфірегуліну [47] і білка в кумулюсних клітинах миші посилює мейотичне дозрівання ооцита, а речовина AG1478 його пригнічує [12].

Є дані, що ФСГ індукує експресію мРНК амфірегуліну й активує фосфорилування рецептора ЕФР у процесі відновлення мейозу ооцитів КОКК у свиней [6]. Таким чином, ЕФР і/або ЕФР-подібні синтезуються локально в КОКК і, вірогідно, залучені у відновлення мейозу.

Відомо, що ЕФР і амфірегулін відновлюють мейоз в КОКК, але не впливають на ізольовані ооцити [6]. Крім того, активована МАПК у кумулюсних клітинах, а не в ооциті безпосередньо, є одним з важливих чинників для ЕФР-індукованого відновлення мейозу ооцитами [31].

NF- κ B. Залежно від типу клітин, їх функціонального стану та наявності інших сигналів активація NF- κ B (транскрипційного

фактора) може сприяти виживанню, проліферації й апоптозу клітин [27, 28]. Невисокий рівень NF- κ B/p65-зв'язувальної активності відмічений у незрілих ооцитах [41]. Нами встановлено, що NF- κ B відіграє важливу роль у відновленні мейотичного дозрівання ооцитів і підтриманні життєздатності кумулюючих клітин [1]. Оскільки інгібіція цього фактора за допомогою піролідиндитіокарбамату пригнічує мейотичний процес та посилює апоптотичну загибель кумулюючого оточення ооцитів.

CREB (від англ. cAMP response element binding protein). Відомо, що активація PKA у кумулюючих клітинах стимулює транскрипційні фактори, які необхідні для відновлення мейозу ооцитами [43]. CREB реєструється протягом 1–3 год після стимуляції парами аналогів ФСГ і PKA, а призупинення формування функціонального комплексу з використанням KG 501 (Naphthol-AS-Ephosphate) пригнічує активність MAPK у кумулюючих клітинах і відновлення мейозу ооцитами [28]. Таким чином, ФСГ/PKA у кумулюючих клітинах стимулюють транскрипційні фактори (один із них CREB), потрібні для мейотичного дозрівання.

Отже, відносини між транскрипційними подіями, які необхідні для відновлення мейозу ооцитами, активно досліджуються. Слід зазначити, що активація ЕФР через ЕФР-подібні може опосередковувати запуск мейозу в ооцитах як за допомогою ФСГ, так і ЛГ, тоді як ЕФР і/або ЕФР-подібні є пригнічувальними мішенями для транскрипційного фактора CREB.

ВИСНОВКИ

Дія гонадотропінів на відновлення мейозу ооцитами ссавців, як вважають, опосередковується головним чином через збільшення продукції цАМФ і наступної активації MAPK; цГМФ (протягом фолікулярного росту) може запобігати несвоєчасному відновленню мейотичного дозрівання ооцитів

після підвищення вмісту ЛГ аж до овуляції; ФСГ і ЛГ-індукована мережа ЕФР, стероїди й стероли залучені в активацію MAPK; різні ефекти ФСГ і ЛГ на продукцію NO в яєчнику можуть впливати на відновлення мейозу. Подальші дослідження допоможуть зрозуміти важливі механізми, що регулюють складні аспекти відновлення мейозу в ооцитах ссавців.

Е.А. Шепель, Т.В. Блашків, Т.Ю. Вознесенская, Р.И. Янчий

РЕГУЛЯЦІЯ ВОЗОБНОВЛЕННЯ МЕЙОЗА В ООЦИТАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

На сьогоднішній день активно изучаются молекулярные механизмы, задействованные в инициацию возобновления мейоза ооцитами в преовуляторном фолликуле, которые могут включать как элиминацию мейозугнетающих факторов, так и активацию ооцитарных сигналов созревания. Обзор посвящен обобщению данных литературы касающихся участия циклических монофосфатов (цАМФ и цГМФ), протеинкиназ (митогенактивированная протеинкиназа – MAPK, A1, A2, B, C, G), эпидермальных факторов роста (ЭФР), ЭФР-подобных, мРНК ЭФР и ЭФР-подобных, стероидных гормонов и стеролов яичников, а также транскрипционных факторов в регуляции возобновления мейотического созревания ооцитов млекопитающих. Обсуждается схема регуляции запуска возобновления мейоза в ооцитах с участием гонадотропинов, цАМФ, MAPK, цГМФ, сети ЭФР, стероидов и стеролов, а также NO. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для понимания новых важных механизмов, которые регулируют сложные аспекты мейотического созревания ооцитов млекопитающих.

Ключевые слова: ооцит, возобновление мейоза, гонадотропины, циклические монофосфаты, эпидермальные ростовые факторы, протеинкиназы, стероиды, стеролы.

O.A.Shepel, T.V.Blashkiv, T.Yu.Voznesenska, R.I.Yanchiy

REGULATION OF OOCYTE MEIOTIC RESUMPTION IN MAMMALS

Currently, the molecular mechanisms involved in induction of oocyte meiotic resumption in the pre-ovulatory follicle which may include (involve) the elimination of meiosis inhibiting factors and/or the accumulation or activation of oocyte maturation signals are actively studied. The present review summarizes the existing literature data regarding the participation of cyclic monophosphates (cAMP and cGMP), protein kinases (mitogen-activated protein kinase (MAPK), A1, A2, B, C, G),

epidermal-growth factors (EGF), EGF-like factors, mRNA EGF and EGF-like factors, ovarian steroid hormones and sterols, as well as transcription factors NF- κ B and CREB (cAMP response element binding protein) in the regulation of mammalian oocyte meiotic resumption. Such scheme of regulation of oocyte meiotic resumption is discussed (considered): the action of gonadotrophins, FSH and LH, causes increase the production of cAMP and subsequent activation of MAPK. cGMP (during follicular growth) can prevent untimely oocyte meiotic resumption up to ovulation (after LH surge, after increase in LH). FSH- and the LH -induced system of EGF, steroids and sterols are involved in MAPK activation. Whereas different FSH and LH effects on NO production in ovary are involved in the regulation of induction of oocyte meiotic resumption in mammals. The further research is needed to better understand the new important mechanisms that regulate difficult aspects of oocyte meiotic maturation in mammals.

Key words: oocyte, meiotic resumption, gonadotrophins, cyclic monophosphates, epidermal-growth factors, protein kinases, steroids, sterols.

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Блашків Т.В., Шепель Е.А., Вознесенська Т.Ю. Влияние линолевой кислоты и пирролидин дитиокарбамата на мейотическое созревание ооцитов и выживаемость клеток их кумулюсного окружения // Пробл. репродукции. – 2012. – **18**, № 1. – С. 17–20.
2. Ashkenazi H., Cao X., Motola S., Popliker M., Conti M., Tsafiri A. Epidermal growth factor family members: endogenous mediators of the ovulatory response // *Endocrinology*. – 2005. – **146**, № 1. – P. 77–84.
3. Baltzen M. Gonadotropin-induced accumulation of 4,4-dimethylsterols in mouse ovaries and its temporal relation to meiosis // *Biol. Reprod.* – 2001. – **65**, № 6. – P. 1743–1750.
4. Bopassa J.C., Ferrera R., Gateau-Roesch O., Couture-Lepetit E., Ovize M. PI 3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – **69**, № 1. – P. 178–185.
5. Byskov A.G., Andersen C.Y., Leonardsen L. Role of meiosis activating sterols, MAS, in induced oocyte maturation // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – **187**, № 1–2. – P. 189–196.
6. Chen X., Zhou B., Yan J., Xu B., Tai P., Li J., Peng S., Zhang M., Xia G. Epidermal growth factor receptor activation by protein kinase C is necessary for FSH-induced meiotic resumption in porcine cumulus-oocyte complexes // *J. Endocrinol.* – 2008. – **197**, № 2. – P. 409–419.
7. Chian R.C., Ao A., Clarke H.J., Tulandi T., Tan S.L. Production of steroids from human cumulus cells treated with different concentrations of gonadotropins during culture in vitro // *Fertil. Steril.* – 1999. – **71**, № 1. – P. 61–66.
8. Conti M., Andersen C.B., Richard F., Mehats C., Chun S.Y., Horner K., Jin C., Tsafiri A. Role of cyclic nucleotide signaling in oocyte maturation // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – **187**, № 1–2. P. 153–159.
9. Cukurcam S., Hegele-Hartung C., Eichenlaub-Ritter U. Meiosis-activating sterol protects oocytes from precocious chromosome segregation // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**, № 9. – P. 1908–1917.
10. Dekel N., Piontkewitz Y. Induction of maturation of rat oocytes by interruption of communication in the cumulus-oocyte complex // *Bull. Assoc. Anat. (Nancy)*. – 1991. – **75**, № 228. – P. 51–54.
11. Dekel N. Cellular, biochemical and molecular mechanisms regulating oocyte maturation // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2005. – **234**, № 1–2. – P. 19–25.
12. Downs S.M., Chen J. EGF-like peptides mediate FSH-induced maturation of cumulus cell-enclosed mouse oocytes // *Mol. Reprod. Dev.* – 2008. – **75**, № 1. – P. 105–114.
13. Downs S.M., Hunzicker-Dunn M. Differential regulation of oocyte maturation and cumulus expansion in the mouse oocyte-cumulus cell complex by site-selective analogs of cyclic adenosine monophosphate // *Dev. Biol.* – 1995. – **172**, № 1. – P. 72–85.
14. Ecay T.W., Powers R.D. Differential effects of testosterone and dibutyryl cyclic AMP on the meiotic maturation of mouse oocytes in vitro // *J. Exp. Zool.* – 1990. – **253**, № 1. – P. 88–98.
15. Farin C.E., Rodriguez K.F., Alexander J.E., Hockney J.E., Herrick J.R., Kennedy-Stoskopf S. The role of transcription in EGF- and FSH-mediated oocyte maturation in vitro // *Anim. Reprod. Sci.* – 2007. – № 98. – P. 97–112.
16. Freudzon L., Norris R.P., Hand A.R., Tanaka S., Saeki Y., Jones T.L., Rasenick M.M., Berlot C.H., Mehlmann L.M., Jaffe L.A. Regulation of meiotic prophase arrest in mouse oocytes by GPR3, a constitutive activator of the Gs G protein // *J. Cell Biol.* – 2005. – **171**, № 2. – P. 255–265.
17. Gill A., Jamnongjit M., Hammes S.R. Androgens promote maturation and signaling in mouse oocytes independent of transcription: a release of inhibition model for mammalian oocyte meiosis // *Mol. Endocrinol.* – 2004. – **18**, № 1. – P. 97–104.
18. Hanafy K.A., Krumenacker J.S., Murad F. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – **7**, № 4. – P. 801–819.
19. Hatano E., Brenner D.A. Akt protects mouse hepatocytes from TNF-alpha- and Fas-mediated apoptosis through NK-kappa B activation // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – **281**, № 6. – P. 1357–1368.
20. Hegele-Hartung C., Grützner M., Lessl M., Grondahl C., Ottesen J., Brännström M. Activation of meiotic maturation in rat oocytes after treatment with follicular fluid meiosis-activating sterol in vitro and ex vivo // *Biol. Reprod.* – 2001. – **64**, № 2. – P. 418–424.
21. Hoshino Y., Yokoo M., Yoshida N., Sasada H., Matsumoto H., Sato E. Phosphatidylinositol 3-kinase and Akt participate in the FSH-induced meiotic maturation of mouse oocytes // *Mol. Reprod. Dev.* – 2004. – **69**, № 1. – P. 77–86.
22. Hu Y., Cortvrindt R., Smits J. Effects of aromatase inhibition on in vitro follicle and oocyte development analyzed by early preantral mouse follicle culture // *Ibid.* – 2002.

- **61**, № 4. – P. 549–559.
23. Hubbard C.J. Ovarian cAMP and cGMP fluctuations in the hamster during the oestrous cycle // *J. Reprod. Fertil.* – 1980. – **59**, № 2. – P. 351–355.
 24. Jammongjit M., Gill A., Hammes S.R. Epidermal growth factor receptor signaling is required for normal ovarian steroidogenesis and oocyte maturation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – **102**, № 45. – P. 16257–16262.
 25. Jin S., Zhang M., Lei L., Wang C., Fu M., Ning G., Xia G. Meiosis activating sterol (MAS) regulate FSH-induced meiotic resumption of cumulus cell-enclosed porcine oocytes via PKC pathway // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2006. – **249**, № 1–2. – P. 64–70.
 26. Kalinowski R.R., Berlot C.H., Jones T.L., Ross L.F., Jaffe L.A., Mehlmann L.M. Maintenance of meiotic prophase arrest in vertebrate oocytes by a Gs protein-mediated pathway // *Dev. Biol.* – 2004. – **267**, № 1. – P. 1–13.
 27. Kimura M., Haisa M., Uetsuka H. Takaoka M., Ohkawa T., Kawashima R., Yamatsuji T., Gunduz M., Kaneda Y., Tanaka N., Naomoto Y. TNF combined with IFN- α accelerates NF- κ B – mediated apoptosis through enhancement of Fas expression in colon cancer cells // *Cell Death Differ.* – 2003. – **10**, № 6. – P. 718–728.
 28. Kurylovic A., Nauman J. The role of nuclear factor κ B in the development of autoimmune diseases: a link between genes and environment // *Acta. Biochem. Polonica.* – 2008. – **55**, № 4. – P. 629–647.
 29. LaPolt P.S., Leung K., Ishimaru R., Tafoya M.A., Youhsin Chen J. Roles of cyclic GMP in modulating ovarian functions // *Reprod. Biomed. Online.* – 2003. – **6**, № 1. – P. 15–23.
 30. Li M., Ai J.S., Xu B.Z., Xiong B., Yin S., Lin S.L., Hou Y., Chen D.Y., Schatten H., Sun Q.Y. Testosterone potentially triggers meiotic resumption by activation of intra-oocyte SRC and MAPK in porcine oocytes // *Biol. Reprod.* – 2008. – **79**, №5. – P. 897–905.
 31. Li M., Liang C.G., Xiong B., Xu B.Z., Lin S.L., Hou Y., Chen D.Y., Schatten H., Sun Q.Y. PI3-kinase and mitogen-activated protein kinase in cumulus cells mediate EGF-induced meiotic resumption of porcine oocyte // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 2008. – **34**, № 4. – P. 360–371.
 32. Li M., Yu Y., Yan J., Yan L.Y., Zhao Y., Li R., Liu P., Hsueh A.J., Qiao J. The role of cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, on oocyte maturation and subsequent pregnancy in mice // *PLoS One.* – 2012. – **7**, № 1. – e.30649.
 33. Liang C.G., Huo L.J., Zhong Z.S., Chen D.Y., Schatten H., Sun Q.Y. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent activation of mitogen-activated protein kinase in cumulus cells is essential for germinal vesicle breakdown of porcine cumulus-enclosed oocytes // *Endocrinology.* – 2005. – **146**, № 10. – P. 4437–4444.
 34. Marin Bivens C.L., Grondahl C., Murray A., Blume T., Su Y.Q., Eppig J.J. Meiosis-activating sterol promotes the metaphase I to metaphase II transition and preimplantation developmental competence of mouse oocytes maturing in vitro // *Biol. Reprod.* – 2004. – **70**, № 5. – P. 1458–1464.
 35. Mehlmann L.M. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation // *Reproduction.* – 2005. – **130**, № 6. – P. 791–799.
 36. Motola S., Cao X., Ashkenazi H., Popliker M., Tsafiriri A. GnRH actions on rat preovulatory follicles are mediated by paracrine EGF-like factors // *Mol. Reprod. Dev.* – 2006. – **73**, № 10. – P. 1271–1276.
 37. Nakamura Y., Yamagata Y., Sugino N., Takayama H., Kato H. Nitric oxide inhibits oocyte meiotic maturation // *Biol. Reprod.* – 2002. – **67**, № 5. – P. 1588–1592.
 38. Newhall K.J., Criniti A.R., Cheah C.S., Smith K.C., Kafer K.E., Burkart A.D., McKnight G.S. Dynamic anchoring of PKA is essential during oocyte maturation // *Curr. Biol.* – 2006. – **16**, № 3. – P. 321–327.
 39. Ning G., Ouyang H., Wang S., Chen X., Xu B., Yang J., Zhang H., Zhang M., Xia G. 3',5'-cyclic adenosine monophosphate response element binding protein up-regulated cytochrome P450 lanosterol 14 α -demethylase expression involved in follicle-stimulating hormone-induced mouse oocyte maturation // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – **22**, № 7. – P. 1682–1694.
 40. Noubani A., Farookhi R., Gutkowska J. B-type natriuretic peptide receptor expression and activity are hormonally regulated in rat ovarian cells // *Endocrinology.* – 2000. – **141**, № 2. – P. 551–559.
 41. Paciolla M. Nuclear factor-kappa-B-inhibitor alpha (NFKBIA) is a developmental marker of NF- κ B/p65 activation during in vitro oocyte maturation and early embryogenesis // *Hum. Reprod.* – 2011. – **26**, № 5. – P. 1191–1201.
 42. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M., Law E., Jin S.L., Conti M. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle // *Science.* – 2004. – **303**, № 5658. – P. 682–684.
 43. Rodriguez K.F., Petters R.M., Crosier A.E., Farin C.E. Roles of gene transcription and PKA subtype activation in maturation of murine oocytes // *Reproduction.* – 2002. – **123**, № 6. – P. 799–806.
 44. Sekiguchi T., Mizutani T., Yamada K., Yazawa T., Kawata H., Yoshino M., Kajitani T., Kameda T., Minegishi T., Miyamoto K. Transcriptional regulation of the eipregulin gene in the rat ovary // *Endocrinology.* – 2002. – **143**, № 12. – P. 4718–4729.
 45. Sela-Abramovich S., Chorev E., Galiani D., Dekel N. Mitogen-activated protein kinase mediates luteinizing hormone-induced breakdown of communication and oocyte maturation in rat ovarian follicles // *Ibid.* – 2005. – **146**, № 3. – P. 1236–1244.
 46. Senthilkumaran B. Recent advances in meiotic maturation and ovulation: comparing mammals and pisces // *Front. Biosci.* – 2011. – №16. – P. 1898–1914.
 47. Shimada M., Hernandez-Gonzalez I., Gonzalez-Robayna I., Richards J.S. Paracrine and autocrine regulation of epidermal growth factor-like factors in cumulus oocyte complexes and granulosa cells: key roles for prostaglandin synthase 2 and progesterone receptor // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – **20**, № 6. – P. 1352–1365.
 48. Shimada M., Ito J., Yamashita Y., Okazaki T., Isobe N. Phos-

- phatidylinositol 3-kinase in cumulus cells is responsible for both suppression of spontaneous maturation and induction of gonadotropin-stimulated maturation of porcine oocytes // *J. Endocrinol.* – 2003. – **179**, № 1. – P. 25–34.
49. Shimada M., Terada T. Phosphatidylinositol 3-kinase in cumulus cells and oocytes is responsible for activation of oocyte mitogen-activated protein kinase during meiotic progression beyond the meiosis I stage in pigs // *Biol. Reprod.* – 2001. – **64**, № 4. – P. 1106–1114.
 50. Shimada M., Terada T. FSH and LH induce progesterone production and progesterone receptor synthesis in cumulus cells: a requirement for meiotic resumption in porcine oocytes // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – **8**, № 7. – P. 612–618.
 51. Shimada M., Zeng W.X., Terada T. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase or mitogen-activated protein kinase leads to suppression of p34(cdc2) kinase activity and meiotic progression beyond the meiosis I stage in porcine oocytes surrounded with cumulus cells // *Biol. Reprod.* – 2001 – **65**, № 2. – P. 442–448.
 52. Siqueira L.C., Barreta M.H., Gasperin B., Bohrer R., Santos J.T., Junior J.B., Oliveira J.F., Goncalves P.B. Angiotensin II, progesterone, and prostaglandins are sequential steps in the pathway to bovine oocyte nuclear maturation // *Theriogenology.* – 2012. – **77**, №9. – P. 1779–1787.
 53. Steegers E.A., Hollanders J.M., Jongsma H.W., Hein P.R. Atrial natriuretic peptide and progesterone in ovarian follicular fluid // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1990. – **29**, № 3. – P. 185–187.
 54. Su Y.Q., Denegre J.M., Wigglesworth K., Pendola F.L., O'Brien M.J., Eppig J.J. Oocyte-dependent activation of mitogen-activated protein kinase (ERK1/2) in cumulus cells is required for the maturation of the mouse oocyte-cumulus cell complex // *Dev. Biol.* – 2003. – **263**, № 1. – P. 126–138.
 55. Su Y.Q., Wigglesworth K., Pendola F.L., O'Brien M.J., Eppig J.J. Mitogen-activated protein kinase activity in cumulus cells is essential for gonadotropin-induced oocyte meiotic resumption and cumulus expansion in the mouse // *Endocrinology.* – 2002. – **143**, № 6. – P. 2221–2232.
 56. Tao J.Y., Fu Z., Zhang M.L., Xia G., Lei L., Wu Z.L. Nitric oxide influences the meiotic maturation of porcine oocytes cultured in hypoxanthine-supplemented medium // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*. – 2005. – **89**, № 1–2. – P. 38–44.
 57. Tsafiriri A., Cao X., Vaknin K.M., Popliker M. Is meiosis activating sterol (MAS) an obligatory mediator of meiotic resumption in mammals // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – **187**, № 1–2. – P. 197–204.
 58. Vigil D., Blumenthal D.K., Brown S., Taylor S.S., Trewhella J. Differential effects of substrate on type I and type II PKA holoenzyme dissociation // *Biochemistry.* – 2004. – **43**, № 19. – P. 5629–5636.
 59. Wang S., Ning G., Chen X., Yang J., Ouyang H., Zhang H., Tai P., Mu X., Zhou B., Zhang M., Xia G. PDE5 modulates oocyte spontaneous maturation via cGMP-cAMP but not cGMP-PKG signalling // *Front. Biosci.* – 2008. – № 13. – P. 7087–7095.
 60. Webb R.J., Marshall F., Swann K., Carroll J. Follicle-stimulating hormone induces a gap junction-dependent dynamic change in [cAMP] and protein kinase a in mammalian oocytes // *Dev. Biol.* – 2002. – **246**, № 2. P. 441–454.
 61. Xie H., Xia G., Byskov A.G., Andersen C.Y., Bo S., Tao Y. Roles of gonadotropins and meiosis-activating sterols in meiotic resumption of cultured follicle-enclosed mouse oocytes // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2004. – **218**, № 1–2. – P. 155–163.
 62. Yamagata Y., Nakamura Y., Sugino N., Harada A., Takayama H., Kashida S., Kato H. Alterations in nitrate/nitrite and nitric oxide synthase in preovulatory follicles in gonadotropin-primed immature rat // *Endocrinol. J.* – 2002. – **49**, № 2. – P. 219–226.
 63. Yamashita Y., Nishibori M., Terada T., Isobe N., Shimada M. Gonadotropin-induced delta14-reductase and delta7-reductase gene expression in cumulus cells during meiotic resumption of porcine oocytes // *Endocrinology.* – 2005. – **146**, № 1. – P. 186–194.
 64. Zhang M., Ouyang H., Xia G. The signal pathway of gonadotrophins-induced mammalian oocyte meiotic resumption // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – **15**, № 7. – P. 399–409.
 65. Zhang M., Tao Y., Xia G., Xie H., Hong H., Wang F., Lei L. Atrial natriuretic peptide negatively regulates follicle-stimulating hormone-induced porcine oocyte maturation and cumulus expansion via cGMP-dependent protein kinase pathway // *Theriogenology.* – 2005. – **64**, № 4. – P. 902–916.
 66. Zhang M., Tao Y., Zhou B., Xie H., Wang F., Lei L., Huo L., Sun Q., Xia G. Atrial natriuretic peptide inhibits the actions of FSH and forskolin in meiotic maturation of pig oocytes via different signalling pathways // *J. Mol. Endocrinol.* – 2005. – **34**, № 2. – P. 459–72.
 67. Zhang M., Xia G., Zhou B., Wang C. Gonadotropin-controlled mammal oocyte meiotic resumption // *Front. Biosci.* – 2007. – № 12. – P. 282–296.
 68. Zhang X., Armstrong D.T. Effects of follicle-stimulating hormone and ovarian steroids during in vitro meiotic maturation on fertili