

一氧化氮在雌性动物 排卵机制中的研究进展

王开聪¹ 刘贺^{2*}

1.辽宁省抚顺市第二中学,辽宁抚顺 113006;2.辽宁省抚顺市动物疫病预防控制中心,辽宁抚顺 113006

摘要 一氧化氮是动物体内发挥多种生物学效应内源气体信号分子,它在心血管、神经、免疫、呼吸、消化、生殖等各个系统中都具有重要作用。近几年来 NO 在动物生殖中的研究获得了更大程度的重视和关注,尤其 NO 对繁殖功能、性调节功能有了新的研究进展。本文根据最新研究资料简述了 NO 对排卵前 LH 峰、卵母细胞成熟、排卵及超排等生殖过程的作用及其在动物生殖上的应用。

关键词 一氧化氮;排卵;动物生殖

一氧化氮(nitric oxide, NO)是结构简单、性质不稳定、半衰期短的生物自由基,它是一种重要的气体信息分子和神经递质,通过细胞膜扩散广泛参与体内心血管、凝血、记忆、细胞毒作用、内分泌条件等生理和病理过程^[1-2]。内皮细胞、神经细胞和巨噬细胞等均可以在活性物质一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)的作用下,将 L-精氨酸催化生成 L-瓜氨酸和 NO,且几乎可完全地转化为硝酸盐^[3],NO 以旁分泌方式作用于相邻组织,NOS 的表达还受多种激素和细胞因子的调节。NOS 阳性细胞在哺乳动物体内广泛分布,参与多种生理及病理过程。目前 NOS 有 3 种异构体,即神经细胞型(NOS₁)、内皮细胞型(NOS₃)和诱导型(NOS₂),其中前 2 种均已经被证明是钙和钙调蛋白控制性组成酶(cNOS),其催化生成的 NO 量较少,仅为 10⁻¹² mol/L,而 NOS₂ 催化产生的 NO 量较多,达 10⁻⁶ mol/L,体内高出生理浓度的 NO 一般就是 NOS₂ 被激活的结果^[4]。NOS 异构体的还原酶区是由 FMN、FAD 和 NADPH 所构成的电子传递链系统,而 NOS 只有二聚体后才具备催化活性。

1 NO 与 LH 峰

NO 可能是 GnRH 释放的控制开关,在 GnRH

脉冲分泌和发情启动方面均有重要作用,可以加强 LH 峰时间和 LH 峰值。给予 NOS 抑制剂可有效减少类固醇和排卵前 LH 释放。第三脑室给予 NOS₁ 反义的寡核苷酸也可有效地减少孕酮诱导 LH 释放,NOS₂ 反义的寡核苷酸无此作用^[5]。Bonavera 等发现在大鼠体内应用 NOS 抑制剂可以减少 LH 释放,并且 Lamar 等发现在下丘脑视前区 NOS₂ 表达伴随 LH 峰的释放。

2 NO 与卵母细胞成熟

卵母细胞的成熟是一个逐步完成的过程。它的成熟包括核成熟、卵泡质的成熟、分子成熟,即卵母细胞染色质充分浓缩、经过 2 次减速分裂后完成了细胞器从 GV 期向 M II 期分布和组织状态发展及卵母细胞特异性 mRNA 的积累。研究表明 NO 对卵母细胞成熟具有调控作用,它可能通过自分泌/旁分泌机制,在颗粒细胞中起抗凋亡反应,这样可以阻止未成熟的腔前卵泡发育^[6]。在对于敲除 NOS₃ 和 NOS₂ 鼠模型的研究中进一步表明,NO 在排卵和卵巢生理上有作用^[3]。Tao 等^[6]研究表明,卵巢不同区域存在 NOS₃ 和 NOS₂ 的阳性细胞,它们产生的 NO 参与到了卵母细胞的减数分裂启动。王松波等^[7]采用供体 NO 硝普钠(nitropmsside sodium, SNP)对小鼠卵母

收稿日期:2018-03-07

* 通讯作者

王开聪,女,2002 年生。

细胞体外自发成熟的影响研究,发现 1 mmol/L SNP 能够延迟卵丘卵母细胞复合体成熟过程中生发泡破裂的发生,抑制第 1 极体的释放。Jablonka 等^[8]发现敲除 NOS₃ 基因的小鼠表现为处于减数分裂 M 期卵母细胞数目减少。研究表明 NO 的浓度和卵母细胞质量及其发育能力之间存在一定的关系,一定浓度的 NO 能够诱导停滞于 MI 期卵母细胞减数分裂的重新开始。

3 NO 与排卵

排卵是多种因素参加的复杂的生理生化过程。雌二醇正反馈作用,促使该 GnRH 持续分泌,进而导致 LH 峰出现; 卵泡颗粒细胞及内膜细胞产生 PGs 的能力随着卵泡的发育增加; 前列腺素 F_{2α} (PGF_{2α}) 能促使卵巢上皮细胞释放水解酶,同时刺激卵巢和卵泡的收缩,促使卵泡由排卵点破裂。注射 L-NAME 的实验组,小鼠排卵数目明显下降,说明 NO 的确对排卵有重要作用,体外实验表明抑制 NO 后可影响 PGF_{2α} 的分泌,而 PGF_{2α} 可能是排卵的关键因素^[9]。Matousek 等^[10]发现 NO 可以间接提高血管流速和刺激卵巢和卵泡收缩,参与到卵泡破裂过程。研究表明小鼠 NO 和 NOS₃ 改变与 PG 的注射剂量及注射后时间呈明显负相关,排卵数目不同其血清中 NO 水平存在显著差异,局部组织 NO 水平较正常明显升高,进一步说明 NO 与排卵直接相关。

4 NO 对超排期间卵泡发育的影响

吴向丰等^[11]研究表明,山羊人工发情时的 NO 血清含量与黄体数、收胚数呈负相关,而促发情实施时的 NO 血清含量与可使用的胚数呈负相关。在超排过程中绵羊体内 NO 的水平随着卵泡的发育而变化,NO 的含量持续上升。随着卵泡的发育,E₂ 的分泌量上升,由于优势卵泡到卵泡成熟期间动物体内各种激素变化较大,NO 作为一种信息递质参与调控激素的变化,因此此时 NO 的合成增多^[11]。小卵泡的颗粒细胞中高水平的 NO 会抑制细胞的凋亡,而大卵泡的颗粒细胞中低水平的 NO 加快细胞的凋亡。NO 对卵泡发育各阶段效能作用不同,通过抑制或促进卵泡闭锁来完成不同阶段促进和抑制卵泡

发育,从而起到调控卵泡发育全过程。

5 小 结

NO 广泛存在于动物生殖系统的睾丸、子宫肌、胎盘和卵巢中,分布于整个卵泡发育周期中不同的发育阶段,并对雌性动物卵泡的发育、排卵、卵母细胞减数分裂有调节作用,同时 NO 与雌性发情周期、妊娠维持、分娩启动等均有密切关系。由于 NOS 和 NO 对生殖系统具有阶段性、广泛性调节的生理特点,决定了 NOS 和 NO 对生殖功能的研究工作更为艰难,但其重要的理论研究价值和应用前景不可忽视。

参 考 文 献

- [1] 华云芳,李跃民.一氧化氮(NO)在动物生殖中的作用[J].黑龙江畜牧兽医,2005(2):59-60.
- [2] 邱建华,尹逊河.一氧化氮及其合成酶的研究进展[J].山东畜牧兽医,2004(1):37-38.
- [3] 张家骅.家畜生殖内分泌学[M].北京:高等教育出版社,2007.
- [4] 汪涛,刘宇,黄群山,等.一氧化氮对动物生殖机能的影响[J].畜牧兽医科技信息,2002(5):26-28.
- [5] 邢凤英.一氧化氮和繁殖控制[J].国外畜牧兽医,2002,29(1):36-39.
- [6] TAO Y, FU Z, ZHANG M, et al. Immunohistochemical localization of inducible and endothelial nitric oxide synthase in porcine ovaries and effects of NO on antrum formation and oocyte meiotic maturation [J]. Molecular & cellular endocrinology, 2004, 222(1):93-103.
- [7] 王松波,周波,张美佳,等.一氧化氮对小鼠卵母细胞自发成熟的影响及作用通路[J].农业生物技术学报,2009,17(5):797-801.
- [8] JABLONKA-SHARIF A, OLSON L M. Nitric oxide is essential for optimal meiotic maturation of murine cumulus-oocyte complexes in vitro [J]. Molecular reproduction & development, 2015, 55(4):412-421.
- [9] 王家鑫,王增义,崔晓红,等.动情周期小鼠输卵管壶腹黏膜中nNOS的表达与活性[J].动物医学进展,2003,24(4):95-98.
- [10] MATOUSEK M, CARATI C, GANNON B, et al. Changes in intrafollicular pressure in the rat ovary by nitric oxide and by alteration of systemic blood pressure [J]. Eur J Obst Gynec Reprod Biol, 2001(98):46-52.
- [11] 吴向丰,桑润滋.山羊超数排卵期间血清中一氧化氮水平变化的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2006(9):36-38.