

Rola czynnika MPF i wybranych kinaz w procesie dojrzewania oocytów¹

Jolanta Opiela, Lucyna Kątska-Książkiewicz

Dział Biotechnologii Rozrodu Zwierząt, Instytut Zootechniki

32-083 Balice, ul. Krakowska 1

e-mail: jopiela@izoo.krakow.pl

Słowa kluczowe: MPF, MAP kinazy, oocyt, CSF

Wstęp

Proces mejozy oocytów ssaków, zapoczątkowany w czasie rozwoju płodowego, zostaje zablokowany w profazie pierwszego podziału mejotycznego. To stadium mejozy określane jest jako diktioten lub stadium pęcherzyka zarodkowego – GV (ang. *germinal vesicle*). W odpowiedzi na przedowulacyjny wyrzut hormonu LH (hormonu luteinizującego, luteotropiny) w oocytach zawartych w dużych, przedowulacyjnych pęcherzykach, następuje wznowienie mejozy. Po kilku godzinach od wyrzutu LH dochodzi do kondensacji chromatyny i zanikania otoczki jądrowej, procesu określanego jako zanik pęcherzyka zarodkowego – GVBD (ang. *germinal vesicle breakdown*), który poprzedzony jest wzrostem aktywności czynnika indukującego fazę M-MPF (ang. *M-phase/maturation/metaphase promoting factor*) [18, 28, 36].

Czynnik MPF

Czynnik MPF jest kompleksem podjednostki katalitycznej, serynowo/treoninowej kinazy białkowej p34^{cdc2} (zwanej również CDK1) i podjednostki regulatorowej, cykliny B [7, 11]. Istnieją przynajmniej 3 rodzaje cyklin B: B1, B2 i B3. U ssaków cyklina B1 odpowiada za aktywność MPF [22].

¹ Praca realizowana w ramach projektu badawczego promotorskiego nr 2 PO6D 007 28.

Stwierdzono, że MPF fosforyluje białka, które są potrzebne do odpowiedniego upakowania DNA w trakcie mejozy, tj. kondensynę (ang. *condensin*) [41] oraz kilka innych białek wchodzących w skład błony jądrowej, jak np. nukleoporyna (ang. *nukleoporin*). Fosforylacja białek błony jądrowej jest najprawdopodobniej jednym z pierwszych etapów poprzedzających GVBD [2, 24].

W trakcie profazy pierwszego podziału mejotycznego MPF pozostaje w stanie nieaktywnym (pre-MPF) w następstwie hamującej fosforylacji treoniny 14 i tyrozyny 15 kinazy p34^{cdc2} przez kinazę Myt1 i kinazę Wee1, przy czym ta ostatnia fosforyluje tylko tyrozinę w pozycji 15 Cdc2 [1, 32]. Po uwolnieniu oocytu z pęcherzyka w jego cytoplazmie dochodzi do spadku stężenia cAMP oraz do aktywacji MPF. Aktywacja MPF wymaga defosforylacji p34^{cdc2}, treoniny w pozycji 14 i tyrozyny w pozycji 15 przez fosfatazę Cdc25b [25] oraz fosforylacji p34^{cdc2}, treoniny w pozycji 161 przez kinazę aktywującą cdk, zależną od cyklin – CAK (ang. *cyclin-dependent kinase-activating kinase*, czyli *cdk-activating kinase*) [30]. Podsumowując, do aktywacji CDK1 konieczna jest wysoka aktywność CDC25 oraz niska aktywność kinaz Wee1/Myt1.

W niedojrzałym oocycie, bezpośrednio po izolacji z pęcherzyka jajnikowego, aktywność MPF jest bardzo niska, natomiast w oocycie dojrzewającym w hodowli, w którym nastąpiło już wznowienie procesu mejozy (GVBD), aktywność MPF, tj. kompleksów kinaza p34^{cdc2}–cyklina B, wzrasta [3, 6]. Aktywność MPF osiąga maksymalny poziom w metafazie I i II podziału mejotycznego [14, 21, 34]. Podczas progresji dojrzewania jądrowego oocytu następują zmiany aktywności MPF – przed wystąpieniem metafazy I aktywność MPF wzrasta wywołując GVBD i kondensację chromatyny, następnie, po osiągnięciu wartości maksymalnej w metafazie I – maleje, co pozwala na progresję mejozy do stadium anafazy I, po czym ponownie wzrasta aż do stadium metafazy II. Kolejny spadek aktywności MPF obserwowano w starzejących się oocytach bydłych, tj. po 30 do 40 godz. od rozpoczęcia dojrzewania *in vitro* [42], co uzasadnia łatwość wystąpienia spontanicznej aktywacji w starzejących się komórkach jajowych [15].

Środowisko pęcherzyka hamuje dojrzewanie oocytu, czego dowodem jest fakt, iż proces mejozy może zostać wznowiony, np. w warunkach *in vitro*, po uwolnieniu oocytu z pęcherzyka jajnikowego. Jednakże warunkiem koniecznym jest osiągnięcie przez oocyt pełnej wielkości – oocyty o średnicy mniejszej niż 60 μm nie są zdolne do wznowienia cyklu mejotycznego, nawet po uwolnieniu spod hamującego wpływu środowiska pęcherzyka jajnikowego [37]. Prawdopodobną przyczyną jest niższe stężenie kinazy CDK1 niż cykliny B1 [19]. Stwierdzono, że stężenie kinazy CDK1 jest wyższe w oocytach o pełnych kompetencjach rozwojowych w porównaniu z niekompetentnymi, czyli niezdolnymi do zapłodnienia i prawidłowego rozwoju zarodkowego, a następnie płodowego [18, 19]. Wydaje się zatem słuszne założenie, że kompetencja oocytów skorelowana jest z osiągnięciem odpowiedniego poziomu kinazy CDK1. Jednakże ekspozycja niekompetentnych oocytów na egzogenną kinazę CDK1 nie skutkowała zmianami w kompetencji [5], co wskazuje, że osiąganie kompetencji

rozwojowej oocyty jest procesem bardziej złożonym i najprawdopodobniej uzależnionym od większej liczby związków niż tylko odpowiednie stężenie kinazy CDK1 [20].

W oocytach krowy, owcy, kozy, a także świni o wystąpieniu GVBD decyduje odpowiednia ilość cykliny B. Badania prowadzone na myszach wykazały, że tempo translacji cykliny B1 decyduje o momencie, w którym następuje pierwszy podział mejotyczny. Ponadto nadekspresja cykliny B1 pozwalała na pokonanie blokady mejozy w stadium GV wywołanej analogiem cAMP, tzw. dbcAMP [22]. Ponadto, oocyty nasyżone antysensowym RNA cykliny B1 kontynuowały pierwszy podział mejotyczny, jednak dochodziło u nich do przedwczesnego wyrzutu pierwszego ciała kierunkowego [22]. Oocyty te nie były również zdolne do ukończenia mejozy i osiągnięcia metafazy II. Badania Ledan i in. [22] dowodzą, że tempo oraz wielkość syntezy cykliny B1, a także jej rozpad, determinują czas wystąpienia głównych zdarzeń dojrzewania mejotycznego oocyty.

Kinazy MAP

Wznowieniu mejozy, tj. GVBD, nie tylko towarzyszy wzrost aktywności kinazy CDK1, lecz również wzrasta aktywność innych kinaz. Spośród nich najistotniejszą rolę przypisuje się rodzinie kinaz białkowych aktywowanych mitogenami, tj. kinazom MAP [4, 13, 29]. Nie wiemy dotychczas, czy aktywność kinaz MAP jest konieczna dla aktywności MPF. W oocytach żaby najprawdopodobniej taka konieczność zachodzi [1, 35]. U myszy natomiast stwierdzono, że przy wyłączeniu genu *c-mos* w oocytach nie następuje aktywacja kinazy MAP, lecz może wystąpić GVBD [45].

W czasie dojrzewania oocyty kinazy MAP uczestniczą w regulacji dynamiki mikrotubul [44, 45]. Substratami kinaz MAP w oocycie są białka cytoszkieletu [43] i laminy [38]. W oocytach wykazano obecność przynajmniej dwóch form kinazy MAP, tj. p42-ERK2 i p44-ERK1 [6]. W procesie dojrzewania oocytów, w czasie GVBD, wzrostowi aktywności MPF towarzyszy aktywacja obu białek (p42-ERK2 i p44-ERK1), następnie ulegają one stopniowej fosforylacji, a pełna fosforylacja następuje w momencie, gdy mejoza osiąga stadium metafazy II [16, 31]. W przeciwieństwie do czynnika MPF, którego aktywność maleje między dwiema mejotycznymi metafazami, aktywność kinazy MAP utrzymuje się podczas całego przebiegu mejozy [44]. Inaktywacja MAPK następuje, podobnie jak MPF, po partenogenetycznej aktywacji lub zapłodnieniu komórki jajowej [15].

W niedojrzałych oocytach świni, w stadium G2 cyklu komórkowego, wykazano obecność w cytoplazmie nieaktywnej MAP kinazy [17]. W czasie przejścia cyklu komórkowego z fazy G2 do M część kinazy MAP przemieszcza się do GV zanim nastąpi GVBD. Iniekcja aktywnej kinazy MAP do cytoplazmy oocyty powoduje gwałtowną inaktywację dojrzewania, a w konsekwencji nie dochodzi do GVBD. Natomiast iniekcja kinazy MAP do jądra w stadium GV wyraźnie przyspiesza wystąpienie

GVBD. Te obserwacje prowadzą do wniosku, że kinaza MAP stanowi sygnał przekazywany z cytoplazmy do jądra, który indukuje wznowienie mejozy. Podobne skutki obserwowano po iniekcji Mos-RNA do oocyty bydłowego – następowała gwałtowna, maksymalna aktywacja kinazy MAP, a w efekcie przyspieszone wznowienie mejozy i wystąpienie GVBD [8, 42].

Dotychczasowa znajomość funkcji kinaz MAP w oocytach zwierząt domowych jest znacznie skromniejsza w porównaniu ze znajomością tych procesów u żaby *Xenopus* czy myszy; dotyczy to zwłaszcza sposobu regulacji dojrzewania mejotycznego. Wiadomo, że kinaza MAP odpowiedzialna jest za utrzymanie chromatyny oocyty w stanie skondensowanym w trakcie przejścia MI/MII, czyli w okresie kiedy czynnik MPF ulega inaktywacji [45]. Również takie procesy jak polimeryzacja i depolimeryzacja mikrotubul wrzeciona, przemieszczanie się wrzeciona oraz kondensacja chromatyny oocyty wymagają aktywności kinaz MAP. Inaktywacja kinazy MAP w trakcie przejścia MI/MII hamuje segregację chromosomów, wyrzucenie pierwszego ciała kierunkowego oraz utworzenie wrzeciona podziałowego drugiego podziału mejotycznego [23]. Należy jednak mieć na uwadze, że nie tylko kinazy MAP są odpowiedzialne za kondensację chromatyny w trakcie przejścia z I do II podziału mejotycznego. Oocyty myszy ze znokautowanym genem *c-mos* bez zakłóceń osiągają stadium metafazy II. Możliwe, że w trakcie mejozy I następuje ekspresja niestalego białka odpowiedzialnego za kondensację chromatyny [18]. Ponadto, aktywność kaskady Mos/.../kinaza MAP jest niezbędna dla zatrzymania mejozy w stadium metafazy II. To zatrzymanie mejozy następuje w wyniku działania czynnika cytostatycznego CSF (*Cytostatic Factor*) [28, 33].

CSF – czynnik cytostatyczny

Molekularna charakterystyka czynnika CSF jest znacznie mniej poznana w oocytach ssaków w porównaniu z oocytami płazów. Badania nad dojrzewaniem oocytów żaby *Xenopus laevis* pozwoliły na opisanie molekularnego mechanizmu tego procesu. W wyniku aktywności kaskady Mos-MAPK dochodzi do aktywacji kinazy białkowej p90^{rsk} [12]. Aktywna kinaza Rsk w wyniku fosforylacji aktywuje białko Bub1, skutkiem czego następuje zahamowanie aktywności innego białka, zwanego aktywatorem kompleksu wywołującego anafazę – APC (ang. *Anaphase Promoting Complex*). Kinaza Bub1 uniemożliwia przyłączenie białka Cdc20/Fizzy do kompleksu APC [27]. Z kolei białko Cdc20/Fizzy jest niezbędne dla aktywacji kompleksu APC [12, 27]. Zahamowanie aktywności kompleksu APC w wyniku aktywności cytostatycznej (CSF arrest) uniemożliwia kontynuację mejozy po zapłodnieniu, tj. od stadium metafazy do anafazy drugiego podziału mejotycznego, prowadząc do bloku metafazy II [12, 27, 40]. W czasie zapłodnienia następuje zwiększenie stężenia jonów wapnia w cytoplazmie, a jony te aktywują kompleks APC, najprawdopodobniej poprzez

aktywację wielofunkcyjnej, kalmodulino-zależnej kinazy białkowej II (ang. *Multi-functional Calmodulin-dependent Protein Kinase II* – CaM kinaza II). Z kolei aktywacja kompleksu APC powoduje zniesienie bloku cytostatycznego prowadząc do segregacji siostrzanych chromatyd [26].

W oocytach żaby istnieją jeszcze dwa ważne rozważenia związki odpowiedzialne za blok metafazy II. Pierwszy z nich to kinaza CDK2 wraz z cykliną E. Iniekcja antysensowych konstruktów CDK2 do oocytów żaby znosiła blok metafazy II [10]. Z kolei Furuno i in. [9] wykorzystując inhibitor CDK2 wykazali brak wpływu kompleksu CDK2/cyklina E na blok metafazy II. Drugim związkiem jest białko Emi 1, które działa niezależnie od ścieżki kinaz MAP [39]. Białko Emi 1 wiąże się z CDC20 i w ten sposób uniemożliwia aktywację kompleksu APC/C. Usunięcie Emi 1 z oocytów żaby uniemożliwia ich zatrzymanie w stadium metafazy, natomiast nadmiar tego białka zatrzymuje cykl komórkowy w metafazie [18, 39]. Dotychczas nie dowiedziono czy Emi 1 spełnia analogiczną funkcję w oocytach ssaków.

Podsumowanie

Próbując określić aplikacyjne znaczenie lepszego poznania i zrozumienia molekularnej kontroli dojrzewania oocytów należy mieć na uwadze, że warunki hodowli *in vitro* wpływają zarówno na aktywność MPF, jak i na kinetykę RNA. Poznanie molekularnych podstaw procesu dojrzewania oocytów poprzez identyfikację czynników biorących w nim udział i określenie ich funkcji pomoże w optymalizacji warunków hodowli. Szersze wykorzystanie dojrzewających *in vitro* oocytów o pełnych kompetencjach rozwojowych znacznie zwiększyłoby możliwości wielu metod biotechnologii rozrodu, takich jak pozaustrojowa produkcja zarodków, klonowanie ssaków czy uzyskiwanie zwierząt transgenicznych.

Literatura

- [1] Abrieu A., Doree M., Fisher D. 2001. The interplay between cyclin-B-Cdc2 kinase (MPF) and MAP kinase during maturation of oocytes. *J. Cell. Sci.* 114: 257–267.
- [2] Burke B., Ellenberg J. 2002. Remodelling the walls of the nucleus. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 3: 487–497.
- [3] Chesnel F., Eppig J.J. 1995. Synthesis and accumulation of p34^{cdc2} and cyclin B in mouse oocytes during acquisition of competence to resume meiosis. *Mol. Reprod. Dev.* 40: 503–508.
- [4] Davis R.J. 1993. The mitogen activated protein kinase signal transduction pathway. *J. Biol. Chem.* 268: 14553–14556.

- [5] de Vantéry C., Stutz A., Vassalli J.D., Schorderet-Slatkine S. 1997. Acquisition of meiotic competence in growing mouse oocytes is controlled at both translational and posttranslational levels. *Dev. Biol.* 187: 43–54.
- [6] de Vantéry C., Gavin A.C., Vassalli J.D., Schorderet-Slatkine S. 1996. An accumulation of p34^{cdc2} at the end of mouse oocyte growth correlates with the acquisition of meiotic competence. *Dev. Biol.* 174: 335–344.
- [7] Dunphy W.G., Newport J.M. 1988. Mitosis inducing factors are present in a latent form during interphase in the *Xenopus* embryo. *J. Cell. Biol.* 106: 2047–2056.
- [8] Fissore R.A., He C.L., Vande Woude G.F. 1996. Potential role of mitogen-activated protein kinase during meiosis resumption in bovine oocytes. *Biol. Reprod.* 55: 1261–1270.
- [9] Furuno N., Ogawa Y., Iwashita J., Nakajo N., Sagata N. 1997. Meiotic cell cycle in *Xenopus* oocytes is independent of cdk2 kinase. *EMBO J.* 16: 3860–3865.
- [10] Gabrielli B.G., Roy L.M., Maller J.L. 1993. Requirement for Cdk2 in cytostatic factor mediated metaphase II arrest. *Science* 259: 1766–1769.
- [11] Gautier J., Minshull L., Lohka M., Glotzer M., Hunt T., Maller J.L. 1990. Cyclin is a component of maturation-promoting factor from *Xenopus*. *Cell* 60: 487–494.
- [12] Gross S.D., Schwab M.S., Taieb F.E., Lewellyn A.L., Qian Y.W., Maller J.L. 2000. The critical role of the MAP kinase pathway in meiosis II in *Xenopus* oocytes is mediated by p90^{rsk}. *Curr. Biol.* 10: 430–438.
- [13] Harrouk W., Clarke H.J. 1995. Mitogen-activated protein (MAP) kinase during the acquisition of meiotic competence by growing oocytes of the mouse. *Mol. Reprod. Dev.* 41: 29–36.
- [14] Hashimoto N., Kishimoto T. 1988. Regulation of meiotic metaphase by a cytoplasmic maturation-promoting factor during mouse oocyte maturation. *Dev. Biol.* 126: 242–252.
- [15] Hirao Y., Eppig J.J. 1997. Parthenogenetic development of Mos-deficient mouse oocytes. *Mol. Reprod. Dev.* 48: 391–396.
- [16] Inoue M., Naito K., Aoki F., Toyoda Y., Sato E. 1995. Activation of mitogen-activated protein kinase during meiotic maturation in porcine oocytes. *Zygote* 3: 265–271.
- [17] Inoue M., Naito K., Nakayama T., Sato E. 1998. Mitogen-activated protein kinase translocates into the germinal vesicle and induces germinal vesicle breakdown in porcine oocytes. *Biol. Reprod.* 58: 130–136.
- [18] Jones K.T. 2004. Turning it on and off: M-phase promoting factor during meiotic maturation and fertilization. *Mol. Hum. Rep.* 10: 1–5.
- [19] Kanatsu-Shinohara M., Schultz R.M., Kopf GS. 2000. Acquisition of meiotic competence in mouse oocytes: absolute amounts of p34^{cdc2}, cyclin B1, cdc25C and weel in meiotically incompetent and competent oocytes. *Biol. Reprod.* 63: 1610–1616.
- [20] Kastrop P.M.M., Bevers M.M., Destree O.H.J., Kruip Th.A.M. 1990. Changes in protein synthesis and phosphorylation patterns during bovine oocyte maturation in vitro. *J. Reprod. Fert.* 90: 305–310.
- [21] Kubelka M., Rimkevicova Z., Guerrier P., Motlik J. 1995. Inhibition of protein synthesis affects histone H1 kinase, but not chromosome condensation activity, during the first meiotic division of pig oocytes. *Mol. Reprod. Dev.* 41: 63–69.

- [22] Ledan E., Polanski Z., Terret M.E., Maro B. 2001. Meiotic maturation of the mouse oocyte requires an equilibrium between cyclin B synthesis and degradation. *Dev. Biol.* 15: 400–413.
- [23] Lee J., Miyano T., Moor R.M. 2000. Localisation of phosphorylated MAP kinase during the transition from meiosis I to meiosis II in pig oocytes. *Zygote* 8: 119–125.
- [24] Lenart P., Ellenberg J. 2003. Nuclear envelope dynamics in oocytes: from germinal vesicle breakdown to mitosis. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 15: 88–95.
- [25] Lincoln A.J., Wickramasinghe D., Stein P., Schultz R.M., Palko M.E., De Miguel M.P., Tessarollo L., Donovan P.J. 2002. Cdc25b phosphatase is required for resumption of meiosis during oocyte maturation. *Nat. Genet.* 30: 446–449.
- [26] Lorca T., Cruzalegui F.H., Fesquet D., Cavadore J.C., Mery J., Means A., Dorée M. 1993. Calmodulin-dependent protein kinase II mediates inactivation of MPF and CSF upon fertilization of *Xenopus* eggs. *Nature* 366: 270–273.
- [27] Maller J.L., Schwab M.S., Gross S.D., Taieb F.T., Roberts B.T., Tunquist B.J. 2002. The mechanism of CSF arrest in vertebrate oocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 187: 173–178.
- [28] Masui Y., Markert C.L. 1971. Cytoplasmic control of nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes. *J. Exp. Zool.* 177: 129–146.
- [29] Matsuda S., Gotoh Y., Nishida E. 1993. Phosphorylation of *Xenopus* mitogen-activated protein (MAP) kinase kinase by MAP kinase kinase kinase and MAP kinase. *J. Biol. Chem.* 268: 3277–3281.
- [30] Mitra J., Schultz R.M. 1996. Regulation of the acquisition of meiotic competence in the mouse: changes in the subcellular localization of cdc2, cyclin B1, cdc25C and weel, and in the concentration of these proteins and their transcripts. *J. Cell. Sci.* 109: 2407–2414.
- [31] Motlik J., Pavlok A., Kubelka M., Kalous J., Kalab P. 1998. Interplay between CDC2 kinase and MAP kinase pathway during maturation of mammalian oocytes. *Theriogenology* 49: 461–469.
- [32] Mueller P.R., Coleman T.R., Kumagai A., Dunphy W.G. 1995. Myt1: a membrane-associated inhibitory kinase that phosphorylates Cdc2 on both threonine-14 and tyrosine-15. *Science* 270: 86–90.
- [33] Murray A.W., Solomon M.J., Kirschner M.W. 1989. The role of cyclin synthesis and degradation in the control of maturation promoting factor activity. *Nature* 339: 280–286.
- [34] Naito K., Toyoda Y. 1991. Fluctuation of histone kinase activity during meiotic maturation in porcine oocytes. *J. Reprod. Fert.* 93: 467–473.
- [35] Nebreda A.R., Ferby I. 2000. Regulation of the meiotic cell cycle in oocytes. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 12: 666–675.
- [36] Nurse P. 1990. Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344: 503–508
- [37] Pavlok A., Lucas-Hahn A., Niemann H. 1992. Fertilization and developmental competence of bovine oocytes derived from different categories of antral follicles. *Mol. Reprod. Dev.* 31: 63–67.
- [38] Peter M., Sanghera J.S., Pelech S.L., Nigg E.A. 1992. Mitogen-activated protein kinases phosphorylate nuclear lamins and display sequence specificity overlapping that of mitotic protein kinase p34^{cdc2}. *Eur. J. Biochem.* 205: 287–294.
- [39] Reimann J.D.R., Jackson P.K. 2002. Emi 1 is required for cytostatic factor arrest in vertebrate eggs. *Nature* 416: 850–854.

- [40] Schwab M.S., Roberts B.T., Gross S.D., Tunquist B.J., Taieb F.E., Lewellyn A.L., Maller J.L. 2001. Bub1 is activated by the protein kinase p90Rsk during *Xenopus* oocyte maturation. *Curr. Biol.* 11: 141–150.
- [41] Swedlow J.R., Hirano T. 2003. The making of the mitotic chromosome: modern insights into classical questions. *Mol. Cell.* 11: 557–569.
- [42] Wu B., Ignatz G., Currie W.B., Yang X. 1997. Dynamics of maturation-promoting factor and its constituent proteins during in vitro maturation of bovine oocytes. *Biol. Reprod.* 56: 253–259.
- [43] Verlhac M.-H., De Pennart H., Maro B., Cobb M.H., Clarke H.J. 1993. MAP kinase becomes stably activated at metaphase and is associated with microtubule-organizing centers during meiotic maturation of mouse oocytes. *Dev. Biol.* 158: 330–340.
- [44] Verlhac M.-H., Kubiak J.Z., Clarke H.J., Maro B. 1994. Microtubule and chromatin behaviour follow MAP kinase activity but not MPF activity during meiosis in mouse oocytes. *Development* 120: 1017–1025.
- [45] Verlhac M.-H., Kubiak J.Z., Weber M., Geraund G., Colledge W.H., Evans M.J., Maro B. 1996. Mos is required for MAP kinase activation and is involved in microtubule organisation during mouse meiosis. *Development* 122: 815–822.

Role of MPF and selected kinases in oocyte maturation

Key words: MPF, MAP kinases, oocyte, CSF

Summary

Meiotic maturation of the mammalian oocytes is controlled by the cell cycle molecules like MPF (a complex of cdc2 and cyclin B), MAP (mitogen activated protein) kinases, MOS (serine/threonine protein kinase), CSF (cytostatic factor). A series of conspicuous phenomena, such as chromosome condensation, nuclear disassembly, spindle formation and chromosome segregation occur during maturation. Most of these events are induced by phosphorylation and dephosphorylation of many intracellular substrates by mitotic kinases what results in progression through all stages of meiosis and initial steps of pre-embryo development.