

p53 基因家族与生殖功能的研究进展

钟 婷(综述)^a, 魏招秀^b, 况海斌^a (审校)

(南昌大学 a. 基础医学院生理学教研室; b. 图书馆信息咨询部, 南昌 330006)

摘要: p53 基因家族蛋白包括 3 个转录因子: p53、p63、p73。p53 作为抑癌基因之一被人们广泛的认识, p53 原始的祖先基因在非脊椎动物的主要作用是维持基因组的完整性和保真性。p53 基因家族在调节生殖功能方面具有重要作用, 包括维持卵泡池的大小、生殖细胞基因组的完整性、卵泡的发育、排卵、内分泌、胚胎植入以及女性不孕不育, 其中 p53 及其通路相关基因单核苷酸多态性主要与低龄(<35 岁)女性不孕不育有关, 而 p63、p73 基因单核苷酸多态性与高龄(>35 岁)女性不孕不育密切相关。

关键词: p53; p63; p73; 生殖功能; 不孕不育; 基因单核苷酸多态性; 年龄

中图分类号: R339.2; Q78

文献标志码: A

文章编号: 2095-4727(2012)10-0086-04

p53 基因家族由 p53、p63、p73 共同构成, 它们均有非常相似的结构域, 其中 N 端为转录活化区(transactivation domain, TAD), 通过与顺式作用元件的结合发挥转录激活功能; C 端为寡聚体化区(oligomerization domain, OD), 形成同源四聚体的活性形式; 中间的 DNA 序列结合区(DNA-binding domain, DBD)为中心活性区, 可结合特定的 DNA 序列^[1-2]。在 DBD 区域, p53 与 p63、p73 之间的相似性大约在 55%~58%, p63 与 p73 之间的相似性大约在 87%^[1,3], 导致其功能既具有相似性, 也有其特殊性。有研究^[1]显示, 在肿瘤的发生过程中, p53 基因是经典的抑癌基因, 而 p63、p73 仅作为候选的抑癌基因, 主要是在某些情况下, ΔNp63(p63 的一种亚型)和 ΔN TAp73(TAp73 缺失的异构体)又可作为致癌基因, 促进肿瘤的发展^[2-3]。另外, p63 在表皮形态的发生及肢体发育方面均具有重要的作用^[3-4], 而 p73 还涉及中枢神经系统和免疫系统的发育^[1-2]。有研究^[5]显示, 在低等生物(如蠕虫、线虫), p53 基因家族的原始作用主要是维持基因组的完整性和保真性。近年来, 对小鼠和人类的研究^[5-6]显示, p53 基因家族在调节生殖功能方面具有重要的作用, 包括维持卵泡池的大小、生殖细胞基因组的完整性、排卵、内分泌、胚胎植入及人类的生育等。基于此, 本文就 p53 基因家族与生殖功能的研究进展作一综述。

1 p53

1.1 p53 对维持生殖细胞基因组完整性的作用

维持生殖细胞基因组的完整性, 淘汰异常后代, 而保留正常后代是种族延续的前提。p53 家族的同源体存在于许多的低等生物, 如海葵、果蝇。这些生物均具有短的生命周期和在成年期不患癌肿的特性, 提示抑癌作用不是 p53 最原始的功能^[7]。在海葵, p53 样蛋白 nvp63 高度表达于生殖细胞^[8]。在紫外线诱导时, 能促进 nvp63 蛋白表达和突变的生殖细胞凋亡^[8]。在果蝇, p53 发生突变时, 特别是受到 γ 线照射时, 生殖细胞基因组极不稳定^[7]。因此, p53 蛋白在维持生殖细胞基因组的完整性方面具有重要的作用, 以防止有害的遗传突变传给下一代, 从而增加种族繁殖的成本^[6-7]。

1.2 p53 对卵巢功能的调节作用

p53 与卵巢功能的关系主要表现在 2 个方面: 1) 主要与卵泡的选择闭锁有关。Y. Yaron 等^[9]研究表明, 在人工诱导卵巢周期的排卵前, p53 表达水平达到高峰。在排卵前的高表达, 主要是促进非优势卵泡的颗粒细胞凋亡, 从而使非优势卵泡产生闭锁。2) 主要与卵巢的内分泌功能密切相关。A. V. Sirotkin 等^[10]研究发现, p53 在排卵后的高表达中, 主要是促进排卵后的颗粒细胞分化成粒黄体细胞, 并具有促进粒黄体细胞分泌孕酮、催产素和前列腺素 E, 而抑制前列腺素 F 的分泌。表明, p53 参与卵巢黄体化进程。M. Cherian Shaw 等^[11]研

收稿日期: 2012-07-16

基金项目: 国家自然科学基金(30960118, 30760071)

通信作者: 况海斌, 教授, E-mail: hb. kuang@gmail. com。

研究发现,p53 可以使类固醇激素合成的相关蛋白酶(CYP11A、STAR 和 3β -HSD)表达量明显增加,从而促进人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)诱导的孕烯醇酮向孕激素转化以及雌激素合成增加。

1.3 p53 对胚胎植入的影响

Hu W. 等^[12]研究显示,p53^{-/-}雄性小鼠生育能力正常,而 p53^{-/-}雌性小鼠的生殖能力明显下降,表现为妊娠率及产鼠数均明显下降,导致 p53^{-/-}雌性小鼠妊娠率下降的原因是:在妊娠第 4 天,p53^{-/-}雌性小鼠宫腔内的白血病抑制因子(eukaemia inhibitory factor,LIF)表达量明显低于 p53^{+/+}雌性小鼠。LIF 是哺乳动物妊娠时子宫所分泌的一种细胞因子,其可通过 LIF 受体复合物(LIF-R 和糖蛋白 gp-130)增加子宫内膜的接受性,从而促进胚胎植入。对 p53^{-/-}雌性小鼠注射外源性 LIF,可使胚胎植入率明显恢复正常^[12]。有关其机制的研究^[13]显示,p53 主要通过影响 LIF 的表达和子宫内膜的蜕化,从而影响胚胎植入的进行。在胚胎植入期间,p53 是如何激活的,目前不十分清楚。有研究^[13-14]显示,胚胎植入是在低氧的环境下发生的,而低氧又可以激活 p53,故推测在胚胎植入期间,低氧刺激了 p53 的激活。另外,在人类,胚胎植入和妊娠的维持,还必须依赖于灵长类特异性二聚体糖蛋白激素——hCG。S. Sohr 等^[15]通过对原代及各种不同滋养层细胞系(HFF、HCT116、DLD1 细胞)的研究发现,p53 具有诱导 hCGbeta7(CGB7)基因的表达作用。通过对荧光素报告基因的研究^[16]显示,p53 主要是通过结合 CGB7 基因的启动子来调节 CGB7 基因的表达。这项研究从一个内分泌学角度揭示 p53 对胚胎植入的影响,具有重要的临床指导意义。

1.4 p53 及其通路相关基因的单核苷酸多态性对生育的影响

在人类及哺乳动物,自然发生的基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与生育功能关系存在于 p53 通路^[17-18]。p53 基因的 72SNP 位点可能为 G 或 C,其中 G 对应的是脯氨酸(proline),简称为 P72;C 对应的是精氨酸(arginine),简称为 R72。有研究^[17]显示,与 R72 相比,P72 在诱导细胞凋亡和抑制细胞转化方面作用较弱。在小鼠,通过对基因敲入的方法研究^[19]显示,p53 的 P72 小鼠在胚胎植入时,其子宫产生 LIF 蛋白的量明显低于 p53 的 R72 小鼠,提示 p53 基因的 72SNP 位点可能也影响人类的生育。在人类体外

受精中,p53 的 p72 等位基因的患者生育力明显下降,且出现反复妊娠失败现象^[6]。除了 p53 的 72SNP 位点外,p53 信号通路中一些基因的 SNP 位点也影响生育^[20],如 MDM2,其具有负调节 p53 功能。MDM2 的 SNP309 位点由 T 转为 G 时,MDM2 基因第一个内含子调节区将产生一个比较强的 SP1 结合位点,从而导致 MDM2 基因的转录水平增加 2 至 4 倍,其抑制 p53 的作用进一步增强^[21]。在 IVF 患者中,选择性 MDM2 的 SNP309 位点由 T 转为 G 时,将出现明显生育力下降的现象^[22]。另外,p53 通路对人类生育功能的影响与年龄密切相关。随年龄增长(以 35 岁为分界点),其作用慢慢消失^[20]。因此,p53 信号通路 SNP 位点主要是对<35 岁年轻女性的生殖功能具有调节作用,而对>35 岁女性的生殖功能的调节,主要是由下面将要叙述的 p63 和 p73 调控的^[20]。

2 p63

2.1 p63 对生殖器官和生殖细胞发育的影响

p63 基因定位于人染色体 3q27-29,含有 15 个外显子,2 个启动子,转录后产生 2 类产物:一类是全长的异构体,称为 TAp63;另一类是截短的异构体,称为 Δ Np63。2 类产物均有 3 种异构体: α 、 β 和 γ ^[23]。 Δ Np63 α 表达于雌性胎鼠的泄殖腔、泌尿生殖窦上皮以及苗勒管上皮。通过对 p63 基因敲除的小鼠的研究^[24]显示,p63 是小鼠的苗勒管上皮发育成子宫颈上皮的阀门,其对阴道上皮鳞状化的发生是必不可少的。TAp63 高度表达于雌性小鼠卵巢的原始卵泡、初级卵泡和次级卵泡,且 TAp63 α 在卵母细胞减数分裂间期的表达与卵泡发育密切相关。当 TAp63 α 表达下降时,原始卵泡停止发育^[25]。在雄性小鼠,TAp63 高度表达于妊娠第 13.5-18.5 天睾丸的生殖细胞及出生后第 1-7 天精母细胞和精子细胞的细胞核,这些结果均提示 p63 可能涉及生殖细胞的增殖与分化^[26]。

2.2 p63 对监控生殖细胞基因组稳定和质量的作用

在小鼠,TAp63 高度表达于卵母细胞核^[25]。通过对 TAp63 基因敲除的小鼠的研究^[27-28]显示,TAp63 主要通过细胞凋亡方式介导受损的卵母细胞闭锁,从而维持卵母细胞基因组的完整性。当卵母细胞的 DNA 受损时,特别是受到 γ 射线诱导时,TAp63 通过 c-Abl(一种非受体耦联的酪氨酸激酶)产生磷酸化。同时,由无活性的二聚体转变成为一

种与 DNA 有高度亲和力的四聚体,从而激活一些凋亡的前体基因的产生(如 Puma、Noxa),通过细胞凋亡的方式将受损的卵母细胞清除,起到一个监控卵母细胞质量的作用^[28]。这些结果均表明,TAp63 保留了 p53 家的原始功能,通过清除受损的细胞,从而保持雌性生殖细胞的保真性。

2.3 p63 基因的单核苷酸多态性对人类生育的影响

有研究^[29]显示,TAp63 在调节人类的生育方面具有相似的作用。M. Holder Espinasse 等^[30]研究发现,p63 发生突变患者将导致不育。在一个拉普-霍奇综合征的家族中,4 位>35 岁的女性,因生殖细胞 p63 发生突变,出现卵巢早衰和不育现象。在这些患者中,主要是由于 p63 基因的外显子 14 的 595 位点产生一个基因单核苷酸多态性的缺失,从而导致下游 65 碱基处出现终止密码子,这些患者均表现为 30 岁左右时出现卵巢早衰^[29-30]。进一步研究^[5, 29]显示,由于 p63 选择性基因单核苷酸多态性,导致一部分 IVF 患者生育能力的下降,其中 p63 的 rs17506395 位点大量存在于一些高龄不育的 IVF 妇女中,可能是 rs17506395 位点的存在,使得这些妇女的卵泡质量和卵巢功能下降。

3 p73

3.1 p73 对监控雌性生殖细胞质量的作用

p73 基因有 14 个外显子,13 个内含子,2 个启动子。由启动子 p1 转录生成的异构体称为 TAp73,由启动子 p2 产生 N 末端截短的异构体称为 Δ Np73^[31]。通过对 p73 基因缺失的小鼠的研究^[32]显示,其可能通过不同机制调节机体的生殖功能。如前所述,p73 具有调节神经元发育与分化功能。在 p73 基因缺失的小鼠,出现了犁鼻软骨(是一种感受信息素的嗅觉附件)功能障碍的现象,表现为雄性小鼠对性成熟雌性不感兴趣,从而产生不育^[32],而 TAp73 缺失的小鼠表现为雌性的不孕,其主要是卵泡池减小及排卵功能障碍和卵母细胞质量下降所致^[33],而卵泡池的减少主要表现为原始卵泡和初级卵泡数量的减少。TAp73 缺失的小鼠,主要表现为排卵能力的下降。即使排出了少量卵子,却因困于颗粒黄体细胞中,不能到达输卵管受精,从而导致不孕^[33]。TAp73 缺失的雌性小鼠,卵母细胞有丝分裂和减数分裂间期纺锤体异常明显增加^[33]。这主要是 TAp73 可直接作用于人和小鼠生殖细胞纺锤体聚集检查点(spindle assembly checkpoint,

SAC)复合物的 BUBR1 蛋白,调节 BUBR1 活性,从而激活 SAC,通过 SAC 复合物确保卵母细胞有丝分裂和减数分裂期间纺锤体的正常^[33]。TAp73 的缺乏,将会导致生殖细胞 SAC 复合物受损,从而导致纺锤体异常和卵母细胞异倍体染色体的发生率明显增加^[33]。M. R. Guglielmino 等^[34]研究显示,相对于年轻女性(<35 岁),在老龄女性的卵母细胞中,TAp73 表达水平明显下降,这可能解释为老龄女性生殖能力的下降和出生婴儿染色体不正常概率增加的现象。

3.2 p73 基因的单核苷酸多态性对人类生育能力的调节作用

有研究^[34]显示,p73 与 p63 在调节人类生育能力方面具有相似的作用。一些>35 岁且做过 IVF 后仍然不育的妇女,其卵母细胞的 TAp73 表达量明显下降,提示 p73 与 35 岁以上妇女不孕不育密切相关。进一步研究^[5]显示,由于 p73 选择性基因单核苷酸多态性,导致一部分 IVF 患者生育能力的下降,其中 p73 的 rs4648551 和 rs6695978 位点大量存在于一些高龄不育的 IVF 妇女中,这可能是这些选择性基因单核苷酸多态性位点的存在,使得这些妇女的卵泡质量和卵巢功能明显下降。研究其相关的机制,将为高龄(>35 岁)不孕不育妇女,尤其是经历过多次 IVF 手术后仍然不能妊娠的妇女带来新的曙光,但有关 p63 和 p73 在维持卵母细胞质量中是否具有协同作用或具有交叉性,尚有待于进一步研究。

4 p53、p63 和 p73 之间的相互作用

由于 p53、p63、p73 在蛋白质结构上的同源性,决定它们在功能上具有协同性。p53 家族蛋白均能激活 p53 调节的启动子,从而诱导细胞凋亡^[1,3]。通过对酵母双杂交实验的研究^[35]发现,在 p53 与 p73 之间存在一定相互作用,但 p53 与 p63 之间没有相互作用。由于序列不同,p53 家族蛋白具体调节途径和作用方式也有明显不同。鼠双微基因(murine double minutes 2,MDM2)是 p53 家族的降解蛋白,MDM2 可结合于 p53 的氨基末端,抑制其转录活化功能,且可促进 p53 经泛素蛋白酶途径产生降解。与 p53 相似,p73 蛋白的氨基端也可与 MDM2 结合,导致其转录和凋亡产生失活,但这一过程没有泛素蛋白酶的降解作用^[35]。另外,p53 基因家族对机体的生殖功能如何相互调节仍所知甚少,有待于进一步研究。

5 结语与展望

p53、p63、p73 是 p53 基因家族中的 3 个在进化上非常保守的成员。p53 作为抑癌基因之一,被人们广泛的认识,但 p53 原始的祖先同源体在非脊椎动物的主要作用是维持基因组的完整性和保真性。在脊椎动物,p53 基因家族保留了其维持基因组完整性的功能,同时增加了它们在调节生殖功能方面的重要作用,主要包括维持原始卵泡池的大小、生殖细胞的质量、排卵、生殖内分泌、着床前胚胎发育、胚胎植入以及人类的生育,其中 p53 调节生育功能的作用主要是在胚胎植入阶段,而 p63、p73 主要是监控卵母细胞的质量。研究 p53 基因家族在调节生殖功能中的作用机制,可能在基因水平上阐述不同年龄阶段的女性不孕不育的发病机制,从而为不孕不育,尤其是 IVF 术后反复妊娠失败的患者的临床治疗提供一种新思维。

参考文献:

- [1] Dötsch V, Bernassola F, Coutandin D, et al. p63 and p73, the ancestors of p53[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(9): a004887.
- [2] 龚丹, 钟荣梅, 朱水山. p73 基因的研究进展[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2011, 51(1): 83-85, 89.
- [3] Yang A, Kaghad M, Caput D, et al. On the shoulders of giants: p63, p73 and the rise of p53[J]. Trends Genet, 2002, 18(2): 90-95.
- [4] Paris M, Rouleau M, Pucéat M, et al. Regulation of skin aging and heart development by TAp63[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(2): 186-193.
- [5] Hu W, Zheng T, Wang J. Regulation of fertility by the p53 family members[J]. Genes Cancer, 2011, 2(4): 420-430.
- [6] Hu W. The role of p53 gene family in reproduction[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001073.
- [7] Sogame N, Kim M, Abrams J M. Drosophila p53 preserves genomic stability by regulating cell death[J]. Proc Natl Acad Sci, 2003, 100(8): 4696-4701.
- [8] Pankow S, Bamberger C. The p53 tumor suppressor-like protein nvp63 mediates selective germ cell death in the sea anemone *Nematostella vectensis*[J]. PLoS One, 2007, 2(9): e782.
- [9] Yaron Y, Schwartz D, Evans M I, et al. p53 tumor suppressor gene expression in the mouse ovary during an artificially induced ovulatory cycle[J]. J Reprod Med, 1999, 44(2): 107-114.
- [10] Sirotkin A V, Benco A, Tandlmaierova A, et al. Transcription factor p53 can regulate proliferation, apoptosis and secretory activity of luteinizing porcine ovarian granulosa cell cultured with and without ghrelin and FSH[J]. Reproduction, 2008, 136(5): 611-618.
- [11] Cherian Shaw M, Das R, Vandevoort C A, et al. Regulation of steroidogenesis by p53 in macaque granulosa cells and H295R human adrenocortical cells[J]. Endocrinology, 2004, 145(12): 5734-5744.
- [12] Hu W, Feng Z, Teresky A K, et al. p53 regulates maternal reproduction through LIF[J]. Nature, 2007, 450(7170): 721-724.
- [13] Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 803-815.
- [14] Soussi T, Caron de Fromentel C, Méchali M, et al. Cloning and characterization of a cDNA from *Xenopus laevis* coding for a protein homologous to human and murine p53[J]. Oncogene, 1987, 1(1): 71-78.
- [15] Sohr S, Engeland K. The tumor suppressor p53 induces expression of the pregnancy-supporting human chorionic gonadotropin (hCG) CGB7 gene[J]. Cell Cycle, 2011, 10(21): 3758-3767.
- [16] Madar S, Goldstein I, Neeman O, et al. Beyond tumor suppression: p53 controls blastocyst implantation[J]. Cell Cycle, 2011, 10(24): 4203.
- [17] Murphy M E. Polymorphic variants in the p53 pathway[J]. Cell Death Differ, 2006, 13(6): 916-920.
- [18] Leon P M, Campos V F, Thurow H S, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in p53 and abortion in thoroughbred mares[J]. Vet J, 2012, 193(2): 573-575.
- [19] Reinbold M, Luo J L, Nedelko T, et al. Common tumour p53 mutations in immortalized cells from hupki mice heterozygous at codon 72[J]. Oncogene, 2008, 27(19): 2788-2794.
- [20] Kay C, Jeyendran R S, Coulam C B. p53 tumour suppressor gene polymorphism is associated with recurrent implantation failure[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 13(4): 492-496.
- [21] Brooks C L, Li M, Hu M, et al. The p53-Mdm2-HAUSP complex is involved in p53 stabilization by HAUSP[J]. Oncogene, 2007, 26(51): 7262-7266.
- [22] Atwal G S, Bond G L, Metsuyanin S, et al. Haplotype structure and selection of the MDM2 oncogene in humans[J]. Proc Natl Acad Sci, 2007, 104(11): 4524-4529.
- [23] Caron de Fromentel C, Aberdam E, Aberdam D. The two faces of p63, Janus of the p53 gene family[J]. Med Sci, 2012, 28(4): 381-387.
- [24] Kurita T, Cunha G R, Robboy S J, et al. Differential expression of p63 isoforms in female reproductive organs[J]. Mech Dev, 2005, 122(9): 1043-1055.
- [25] Nakamuta N, Kobayashi S. Expression of p63 in the mouse ovary[J]. J Reprod Dev, 2007, 53(3): 691-697.
- [26] Nakamuta N, Kobayashi S. Developmental expression of p63 in the mouse testis[J]. J Vet Med Sci, 2004, 66(6): 681-687.
- [27] Suh E K, Yang A, Kettenbach A, et al. p63 protects the female germ line during meiotic arrest[J]. Nature, 2006, 444(7119): 624-628.

(下转第 96 页)

- [20] Miao F J, Lee T T. Cholinergic and VIP-energetic innervation in cerebral arteries: a sequential double-labeling immunohistochemical study[J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 1990, 10(1):32-37.
- [21] Audo K. Innervation of two peptidergic(substance P) and calcitonin gene-related peptide nerves in the cerebral arteries and choroid plexus of the Japanese Newt[J]. *Jvet Meb Sci*, 1997, 59(1):971-976.
- [22] Yamaoto K, Matsuyama T, Shioska S, et al. Overall distribution of substance P-containing nerves on the wall of substance P-containing nerves on the wall on the cerebral arteries of the guinea pig and its origins[J]. *J Comp Neurology*, 1983, 21(5):421-426.
- [23] 祝善乐, 王键本. 大鼠心内降钙素基因相关肽免疫反应神经细胞: 免疫组织化学 PAP 法研究[J]. *解剖学报*, 1991, 22(4): 377-379.
- [24] Mulderry P K, Ghatei M A, Rodrigo J, et al. Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissue of the rat[J]. *Neuroscience*, 1985, 14(9):74-94.
- [25] Nozaki K, Uemura Y, Okamoto S, et al. Origin and distribution of cerebular nerve fibers showing calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in the major cerebral artery of the dog[J]. *Comp Neurol*, 1990, 29(2):216-219.
- [26] Holland J P, Sydeserff S G, Taylor W A, et al. Calcitonin gene-related peptide reduces brain injury in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 1994, 25(10):2055-2058.
- [27] Fang Q, Chen G, Zhu W W, et al. Influence of melatonin on cerebrovascular proinflammatory mediators expression and oxidative stress following SAH in rabbits[J]. *Mediators Inflamm*, 2009, 200(9):42-46.
- [28] 美国心脏协会卒中专家委员会. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南: ASA2009 年版(上)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(5):277-300.
- [29] Edvinsson L, Jansen O, Lsen L, et al. Cerebral blood vessel by lesioning of the trigeminal nerve possible involvement of CGRP[J]. *Cephalgia*, 1995, 15(5):373-383.
- [30] Findlay J M, Macdonald R L, Weir B K A. Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Brain Metab Res*, 1991, 3:336-361.
- [31] Chehrizi B B, Joy R M. Prostaglandin and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 1989, 20:217-224.
- [32] Kamata K, Nishiyama H, Miyata N, et al. Changes in responsiveness of the canine basilar artery to endothelin-1 after subarachnoid hemorrhage[J]. *Life Sci*, 1991, 49:217-224.
- [33] Pikaral J P, Perry S. Spectrum of altered reactivity of isolated cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage response to potassium PH noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and sodium loading[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1984, 4:559-609.
- [34] Sakaki S, Ohne S, Lohuok T, et al. Impairment of vascular reactivity and changes in intracellular calcium and calmodulin levels of smooth muscle cells in canine basilar arteries after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 1989, 25:753-761.
- [35] Hara H, Nosko M, Weir B. Cerebral perivascular nerve in subarachnoid hemorrhage. A histochemical and immunohistochemical study[J]. *J Neurosurg*, 1986, 65(4):531-539.
- [36] Edvinsson L, Egand N, Onman C, et al. Reduced noradrenaline uptake and retention in cerebrovascular nerves associated with angiographically visible vasoconstriction following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. *Brain Res Bull*, 1982, 7:799-805.
- [37] Crowley R W, Medel R, Kassell N F, et al. New insights into the causes and therapy of Cerebral vasospasm following SAH[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 135(6):254-260.

(责任编辑:钟荣梅)

(上接第 89 页)

- [28] Deutsch G B, Zielonka E M, Coutandin D, et al. DNA damage in oocytes induces a switch of the quality control factor TAp63 α from dimer to tetramer[J]. *Cell*, 2011, 144(4):566-576.
- [29] Feng Z, Zhang C, Kang H J, et al. Regulation of female reproduction by p53 and its family members[J]. *FASEB J*, 2011, 25(7):2245-2255.
- [30] Holder Espinasse M, Martin Coignard D, Escande F, et al. A new mutation in p63 is associated with age-related pathology[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(11):1115-1120.
- [31] Tomasini R, Tsuchihara K, Wilhelm M, et al. TAp73 knockout shows genomic instability with infertility and tumor suppressor functions[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(19):2677-2691.
- [32] Yang A, Walker N, Bronson R, et al. p73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumours[J]. *Nature*, 2000, 404(6773):99-103.
- [33] Tomasini R, Tsuchihara K, Tsuda C, et al. TAp73 regulates the spindle assembly checkpoint by modulating BubR1 activity[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106(3):797-802.
- [34] Guglielmino M R, Santonocito M, Vento M, et al. TAp73 is downregulated in oocytes from women of advanced reproductive age[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(19):3253-3256.
- [35] Kojima T, Ikawa Y, Katoh I. Analysis of molecular interactions of the p53-family p51(p63) gene products in a yeast two-hybrid system: homotypic and heterotypic interactions and association with p53-regulatory factors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281(5):1170-1175.

(责任编辑:胡炜华)