分子细胞卓越中心等揭示piRNA在哺乳动物雌性生殖中具有重要功能

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15607.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

9月6日，*Nature Cell Biology*在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）研究员吴立刚组与南京医科大学教授李建民组合作完成的最新研究成果*The piRNA pathway is essential for generating functional oocytes in golden hamsters*。该研究揭示了piRNA通路在金黄地鼠（Mesocricetus auratus，golden hamster）雄性和雌性生殖中均具有不可或缺的功能，颠覆了此前提出的piRNA通路在哺乳动物雌性生殖中不具有功能的研究结论。

生殖细胞对个体生殖和种群延续至关重要，卵细胞中积累的蛋白质和RNA为早期胚胎发育奠定了物质基础。piRNA是一类在生殖细胞中特异性高表达的小RNA，长度为18-30 nt，与PIWI家族蛋白结合形成复合物，在转录和转录后水平调控转座子（transposon）和基因的表达，在生殖细胞发育中具有重要功能。以往关于哺乳动物的piRNA功能研究均以小鼠为模型，小鼠基因组编码3种PIWI蛋白（PIWIL1、PIWIL2和PIWIL4），缺失任何一种PIWI蛋白都将导致与其相关的piRNA缺失，进而造成雄性小鼠不育，但雌性小鼠育性不受影响。由此，在piRNA研究领域内发展出一种被广泛接受的理论：piRNA通路对哺乳动物雌性生殖不是必需的。而在果蝇和斑马鱼中的研究显示，piRNA在雌性和雄性生殖中均具有重要功能。那么，是piRNA在哺乳动物进化中丧失了其在雌性生殖中的功能，还是piRNA通路对哺乳动物雌性生殖不是必需的这一结论本身便存在偏差？

研究中，科研人员分析了不同物种的卵细胞中piRNA及其相关基因的表达特征，发现小鼠卵细胞中小RNA的种类和表达特征在哺乳动物中不具有广泛的代表性，小鼠卵细胞中大量表达类似siRNA的endo-siRNA，而包括人和猴在内的大部分哺乳动物卵细胞中并不表达endo-siRNA，表达量最高的小RNA类型是piRNA。因此，以小鼠为模式动物获得的piRNA功能相关的结论需要在其他模式动物中进行检验。研究人员挑选了更具有代表性的金黄地鼠作为模式动物开展研究。金黄地鼠又称叙利亚仓鼠（syrian hamster），属于啮齿目仓鼠科，被用于发育和生殖生物学的研究已有多年，卵细胞中PIWI基因的表达及小RNA组成与包括人类和猴在内的其他大部分哺乳动物相似。

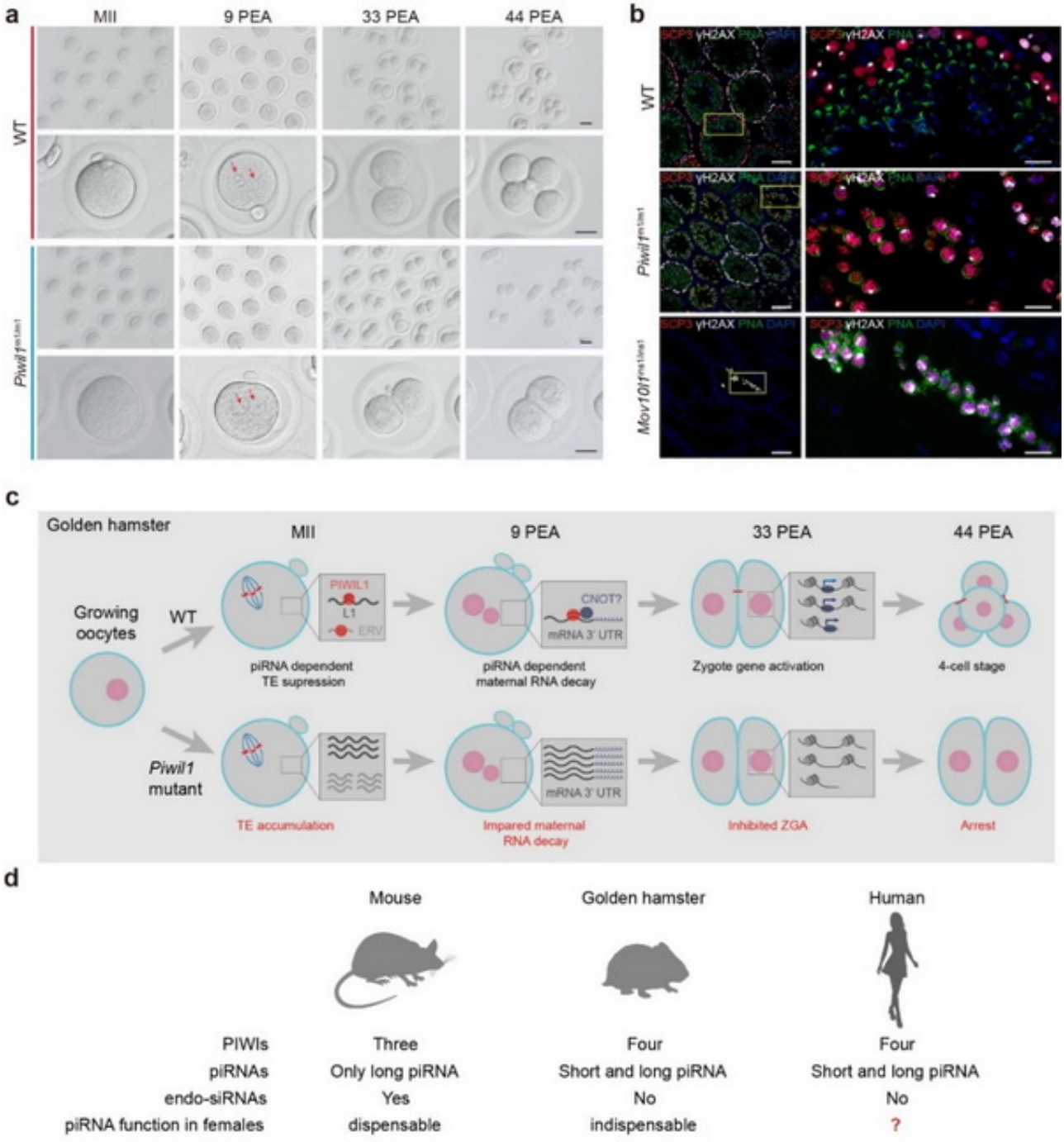
研究利用CRISPR技术构建出piRNA通路重要作用蛋白PIWIL1和MOV10L1（RNA解旋酶）的缺失突变体，结果显示，雄性和雌性金黄地鼠纯合突变体均无法产生后代：雄性纯合突变体呈现严重的生精细胞发育障碍；而雌性纯合突变体具有正常的卵巢结构，能够产生数量正常、没有明显形态缺陷的成熟卵细胞，但与野生型雄性金黄地鼠交配后产生的受精卵无论是在体内生长还是在体外培养条件下发育均停滞在二细胞时期，并发生崩解死亡。

正向和反向的胚胎移植实验进一步证明，胚胎发育的停滞是由于卵细胞自身存在缺陷，而并非是受孕母鼠的输卵管或卵巢存在异常。小RNA和转录组测序研究发现，PIWIL1在卵细胞中结合23-nt和29-nt两种不同长度piRNA，随着卵细胞和胚胎的发育，PIWIL1结合的piRNA从29-nt逐渐过渡到23-nt。敲除PIWIL1基因造成卵细胞中ERV和LINE1等逆转座子的异常积累，同时导致母源mRNA降解减慢和胚胎早期发育中合子基因激活（ZGA）失败。

研究表明，piRNA通路对金黄地鼠雄性和雌性生殖发育均是必要的，在沉默转座子和维持合子基因激活中发挥了重要作用。由于金黄地鼠卵细胞中小RNA的种类和表达特征与包括人类和食蟹猴在内的其他大部分哺乳动物相似（*Nature Communications*，2019），该研究提示piRNA通路在人类和其他哺乳动物雌性生殖中很可能同样具有重要功能，为探究piRNA通路异常与女性生殖相关疾病的诊治奠定了理论基础、提供了动物模型。

研究工作得到国家自然科学基金、科技部、中科院、上海市和江苏省的支持。

论文链接



piRNA通路对金黄地鼠雌性和雄性生殖均是必要的

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发