
研究发现相分离介导精子发育过程中蛋白质翻译激活重要机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19641.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！

研究发现相分离介导精子发育过程中蛋白质翻译激活重要机制。北京时间8月12日凌晨，《科学》（Science）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）刘默芳研究组与国内外多家实验室合作完成的以LLPS of FXR1 drives spermiogenesis by activating translation of stored mRNAs为题的研究论文。该研究报道了RNA结合蛋白FXR1可通过液-液相分离激活小鼠后期精子细胞中mRNA的翻译，保障精子形成过程的正常进行。《科学》随刊配发的法国人类遗传研究所教授Martine Simonelig撰写的展望评论（Activating translation with phase separation）提出，尽管RNP颗粒在发育过程中的动态变化已被描述，但解析这类颗粒的形成如何在体内发挥生物学功能仍面临挑战，该成果推动了对于这一问题的研究进展。

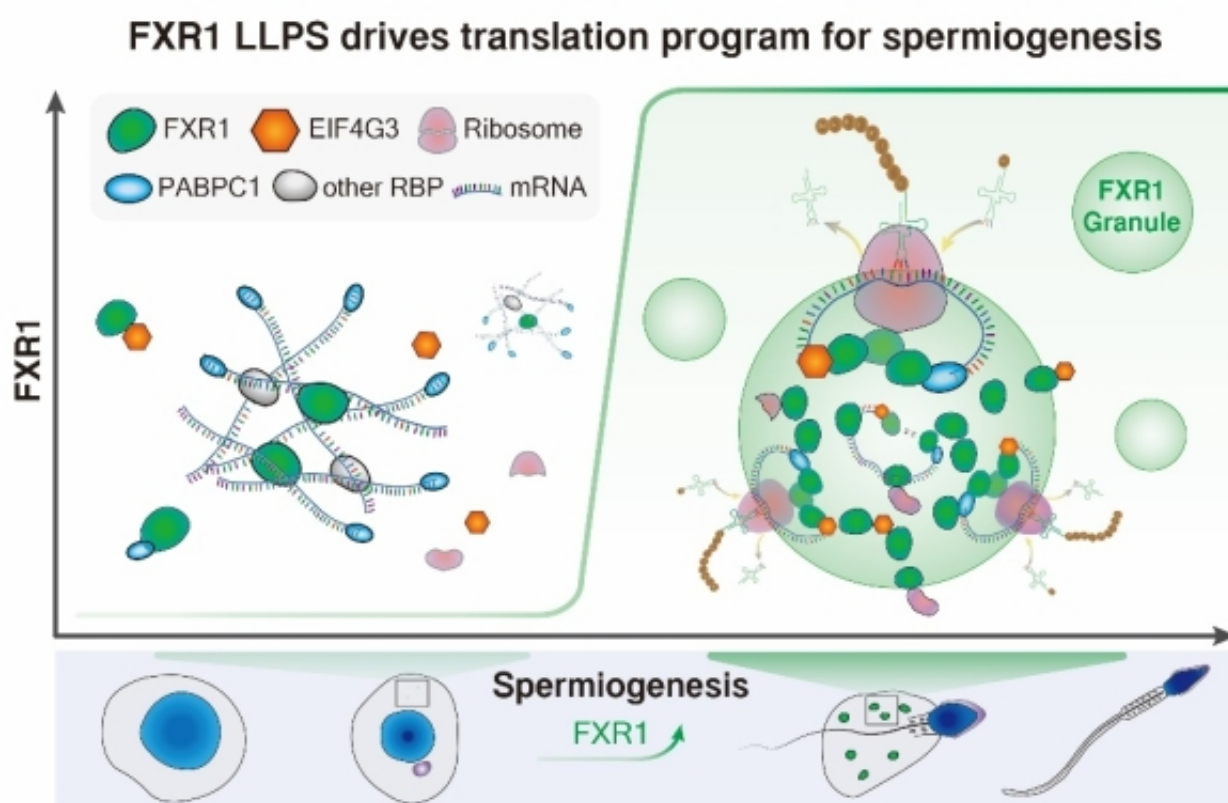
在精子细胞形变过程中，随着细胞核被逐步压缩，基因组的转录活动将逐渐降低直至完全停止。后期精子细胞发育所需基因需提前转录为信使核糖核酸（mRNA），然后以翻译抑制状态储存于信使核糖核蛋白（mRNPs），至特定发育阶段再被激活翻译，以合成蛋白质发挥功能。然而，这些后期精子细胞中储存的mRNA如何被翻译激活，科学家对其中的机制知之甚少。

为了探究后期精子细胞mRNA的翻译激活机制，研究分析了不同发育阶段小鼠睾丸的多聚核糖体蛋白谱，挖掘后期精子细胞中潜在的翻译调控因子。结果显示，RNA结合蛋白FXR1显著富集于后期精子细胞的多聚核糖体组份中，且在小鼠睾丸中特异性高表达。进一步研究发现，FXR1结合一大群特异性在后期精子细胞中翻译的mRNA，且与EIF4G3等多个翻译相关因子存在相互作用。生殖细胞特异性敲除Fxr1不影响靶mRNA稳定性，但导致其在后期精子细胞中翻译活性降低、蛋白表达减少。更重要的是，Fxr1敲除小鼠无精、雄性不育，表明FXR1对后期精子细胞的翻译和精子细胞发育均至关重要。

机制研究表明，FXR1具有蛋白浓度依赖性的液-液相分离（Liquid-liquid phase separation，LLPS）性质，且FXR1与EIF4G3等多个翻译相关因子及靶mRNA都显著富集于后期精子细胞中的FXR1颗粒中，暗示FXR1在后期精子细胞中相分离可能与其对靶mRNA的翻译激活作用密切相关。研究利用可表征胞内RNA翻译状态的TRICK报告系统和慢病毒转导系统在培养细胞和精子细胞水平证明，FXR1相分离能力与其在细胞内形成颗粒及其靶RNA的翻译激活紧密相关。研究利用CRISPR-Cas9结合半克隆技术构建了在生殖细胞特异性敲入相分离能力缺失的FXR1突变小鼠模型。该小鼠表现为无精、雄性不育，证明FXR1相分离为后期精子细胞mRNA翻译激活和精子形成所必需。

基于研究成果，科研人员提出工作模型：在球形精子细胞中，低水平表达的FXR1可协同其他RN

A结合蛋白识别部分新转录的mRNA，在细胞质中组装成翻译抑制状态的mRNP；进入精子细胞后期，大量表达的FXR1发生相变并形成FXR1颗粒，招募EIF4G3等翻译机器，激活FXR1颗粒中存储mRNA的翻译，保障精子细胞发育和精子生成。



FXR1颗粒介导后期精子细胞翻译激活

研究工作得到科技部、国家自然科学基金、中科院、上海市科学技术委员会等的资助，获得分子细胞卓越中心GTP中心、分子生物学技术平台、细胞分析技术平台、动物实验技术平台等的支持，并得到美国加州大学圣地亚哥分校、武汉大学、南京医科大学、上海市计划生育科学研究所、美国贝勒医学院等的科研人员的协助。（来源：中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abj6647>

作者：刘默芳等 来源：《科学》

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

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发