研究揭示卵子独特表观遗传状态的建立机制及其对生育能力的影响

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/3076.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！

研究揭示卵子独特表观遗传状态的建立机制及其对生育能力的影响。中国科学院生物物理研究所朱冰课题组题为Stella safeguards the oocyte methylome by preventing de novo methylation mediated by DNMT1 的研究论文于11月28日在《自然》(Nature)杂志在线发表。该研究发现了卵细胞基因组DNA甲基化水平正常建立的首个保障因子Stella。Stella蛋白保护了卵细胞基因组独特的低甲基化特征，确保了母源基因在早期胚胎中的正确表达和早期胚胎的正常发育。

雌性哺乳动物的一生中只能提供有限数目的卵子。卵子的DNA甲基化水平很低，只有精子和绝大部分终末分化的体细胞的DNA甲基化水平的一半左右。然而，卵子的这种独特的DNA甲基化状态是怎样形成的，受哪些因子调控，又有着怎样的生物学意义却并不清楚。

在该研究团队的前期研究中，研究人员从小鼠卵细胞的cDNA文库中筛选鉴定到一个新型的DNA甲基化调控基因Stella。在体细胞中过表达Stella会通过与DNA甲基化调控因子UHRF1形成复合体，干扰DNA甲基化修饰在有丝分裂过程中的维持。由于Stella高表达于卵母细胞，在该工作中，研究人员探索了Stella在卵母细胞成熟过程中的功能，发现Stella通过一个主动的出核转运过程，防止UHRF1在卵母细胞核内累积。Stella敲除雌鼠的卵母细胞出现了异常的UHRF1核内累积、过度的DNA甲基化，并使成熟的卵子基因组甲基化水平翻倍，达到了与精子DNA甲基化相仿的水平。卵子基因组的低DNA甲基化状态不同于几乎所有其它细胞类型，该研究则发现了保障卵子这一独特的甲基化状态的首个调控因子。

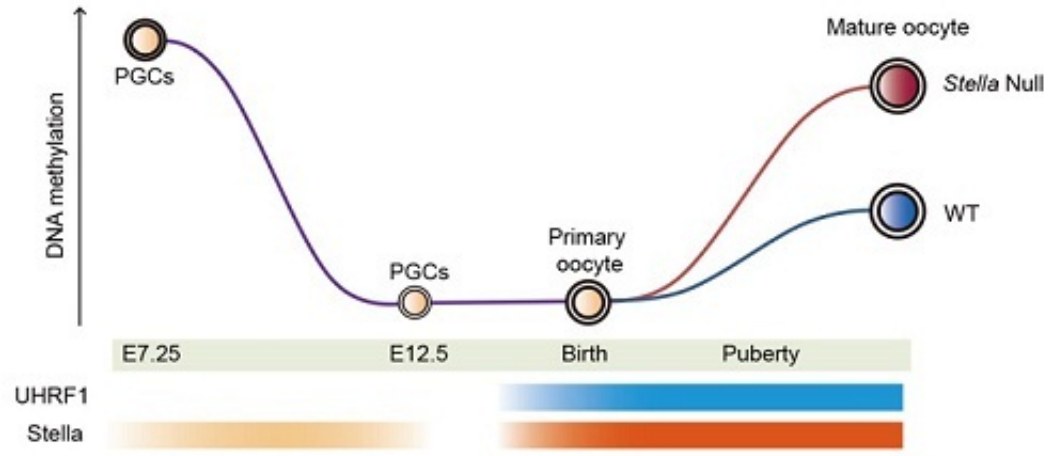
此前的研究表明Stella对于卵子发生、排卵及受精等过程不是必须的，但来自Stella敲除雌鼠的卵在受精后不能正常进行着床前发育，导致雌性不育。该研究发现Stella缺失导致的异常高甲基化主要发生在沉默的基因组区域，虽然这些基因启动子的异常甲基化对卵子发生过程的干扰不大，但严重影响了成熟卵子的质量和受精后二细胞期胚胎的母源基因组激活。有趣的是，此前已知丧失了几乎所有DNA甲基化的卵子并不影响胚胎的着床前发育，因此科学界曾认为卵子特有的DNA甲基化状态并不重要。而该工作则表明，母源基因组特有的甲基化谱对于发育至关重要，但重要性并非在保障那些甲基化的区域，而是在保障那些非甲基化的区域处于这一独特的非甲基化状态。该研究揭示了卵子这一独特的基因组低甲基化状态的生物学意义。

此外，DNA甲基化酶DNMT1长期被认为是一个维持性甲基化酶，在细胞内仅能使用半甲基化的DNA作为底物。该研究发现，在Stella缺失的卵细胞中发生的异常甲基化是由DNMT1负责催化的，首次毫无异议地证明了DNMT1在体内具有不依赖于原有甲基化而从头建立DNA甲基化的能力。这一发现改写了教科书对DNA甲基化酶的分类。更重要的是，这一发现对DNMT1在体内多种

已退出细胞周期的细胞类型(例如卵母细胞和神经元)中的高表达提供了功能解释的线索，对DNMT负责的DNA甲基化在衰老过程中的意义有着重要的启示。

朱冰为论文通讯作者，朱冰课题组博士生李颖峰、博士张珠强和同济大学高绍荣课题组博士陈嘉瑜是论文的共同第一作者。同济大学高绍荣课题组、中科院生态环境研究中心汪海林课题组、美国西南医学中心汪志高课题组、中科院生物化学与细胞生物学研究所徐国良课题组、华东师范大学翁杰敏课题组、美国加州大学洛杉矶分校范国平课题组和美国贝勒医学院张普民课题组参与了该合作研究。该研究得到国家自然科学基金委、科技部、中科院和上海市科委等支持。

文章链接



Stella 防止DNMT1介导的从头甲基化从而保证卵正常的甲基化组

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