科学家发现精子发育过程中蛋白质翻译激活重要机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7633.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！

[video:科学家发现精子发育过程中蛋白质翻译激活重要机制]

北京时间12月13日凌晨，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的文章“ *A Translation-Activating Function of MIWI/piRNA during Mouse Spermiogenesis* ”在国际学术期刊《细胞》上发表。该研究报道了精子细胞内的MIWI（小鼠PIWI）/piRNA复合体可作为蛋白质生产的调控“ 机器 ”，激活小鼠精子细胞中蛋白质的翻译，保障功能性精子的生成，揭示了PIWI/piRNA的一种全新功能。

在精子细胞演变为精子的过程中，随着精子细胞变形和细胞核的压缩，基因转录活动将逐渐降低直至完全停止，那些为精子细胞后期阶段发育所需的基因都需要提前转录为信使核糖核酸（mRNA），然后以翻译抑制状态储存在精子细胞中，直到特定发育阶段再被激活翻译，以合成蛋白质发挥作用。这就是精子形成过程中经典的“ 转录-翻译解偶联 ”现象，但如何让“ 停工 ”进入“ 仓库 ”的mRNA重启工作状态？这一直是生殖生物学中一个不解之谜。

PIWI蛋白主要在动物生殖系统中表达，对于动物生殖细胞的分化发育至关重要。而PIWI蛋白功能的发挥离不开一类动物生殖细胞特异性小分子非编码RNA——piRNA的参与。PIWI/piRNA复合体通过沉默基因组中的可移动性遗传元件，维持了生殖细胞基因组的稳定性和完整性，同时还可以在转录后水平负调控蛋白编码基因的表达。

在刘默芳研究组的前期研究中，他们发现小鼠PIWI（MIWI）/piRNA通过类似miRNA或siRNA的机制，在小鼠后期精子细胞中介导mRNA降解和清除。在研究过程中，他们意外地发现一些piRNA可促进其靶mRNA的翻译，暗示MIWI/piRNA可能在精子细胞中的“ 转录-翻译解偶联 ”中发挥作用。在当前这项研究工作中，刘默芳研究组深入系统地研究了MIWI/piRNA“ 正向 ”调控靶基因翻译的分子机制，通过大量生化实验和细胞生物学实验，发现真核生物翻译起始因子eIF3f和RNA结合蛋白HuR等多个蛋白质因子为MIWI/piRNA激活靶mRNA必需。

为了探究这一新发现的翻译激活机制是否的确参与了精子细胞中的基因表达，他们首先分析了小鼠精母细胞和单倍体精子细胞中靶基因的mRNA和蛋白质表达，发现MIWI/piRNA靶基因受控于“ 转录-翻译解偶联 ”调控，并证明MIWI、HuR以及MIWI-eIF3f相互作用等为这些靶基因的蛋白

质翻译必需。进一步，通过核糖体印迹测序技术和定量蛋白质组分析，他们发现精子细胞中有一大群mRNA的翻译可能都受控于MIWI/piRNA，显示这种新发现的MIWI/piRNA调控作用广泛参与精子细胞中的mRNA翻译激活。

为探索该MIWI/piRNA新调控作用的生物学功能，围绕对顶体组装至关重要的两个靶基因Agfg1和Tbpl1，研究人员发现从Miwi敲低精子细胞衍生而来的精子发生了严重的顶体缺陷，而通过在Miwi敲低精子细胞中恢复Agfg1和Tbpl1的表达，有效拯救了精子的顶体缺陷，证明MIWI/piRNA介导的翻译激活作用至少为精子细胞发育过程中的顶体组装必需。

他们进一步探索了为何MIWI/piRNA可以在精子细胞中发挥翻译激活和mRNA降解等两种截然相反的作用？通过分析在不同发育阶段雄性生殖细胞中的MIWI复合物组成，研究人员发现MIWI/eIF3f/HuR翻译激活复合物主要在球形精子细胞中组装。而刘默芳研究组此前的研究发现，MIWI/CAF1降解复合物主要在延长型和长形精子细胞中组装。这些研究工作共同表明，MIWI/piRNA在小鼠精子细胞中对mRNA的调控具有双重性，在早期阶段精子细胞中主要通过与eIF3f和HuR相互作用激活mRNA翻译，而在后期精子细胞中则主要通过与脱腺苷酶CAF1相互作用介导mRNA清除降解。同时也表明，PIWI/piRNA在精子发生过程中的功能是以一种动态的、严格时空特异性的方式来完成的。PIWI/piRNA在精子发生的不同阶段通过与不同蛋白因子相互作用，组装成功能特异的PIWI/piRNA“机器”，从而完成相应的生物学功能，确保生精细胞发育及精子形成有序进行。

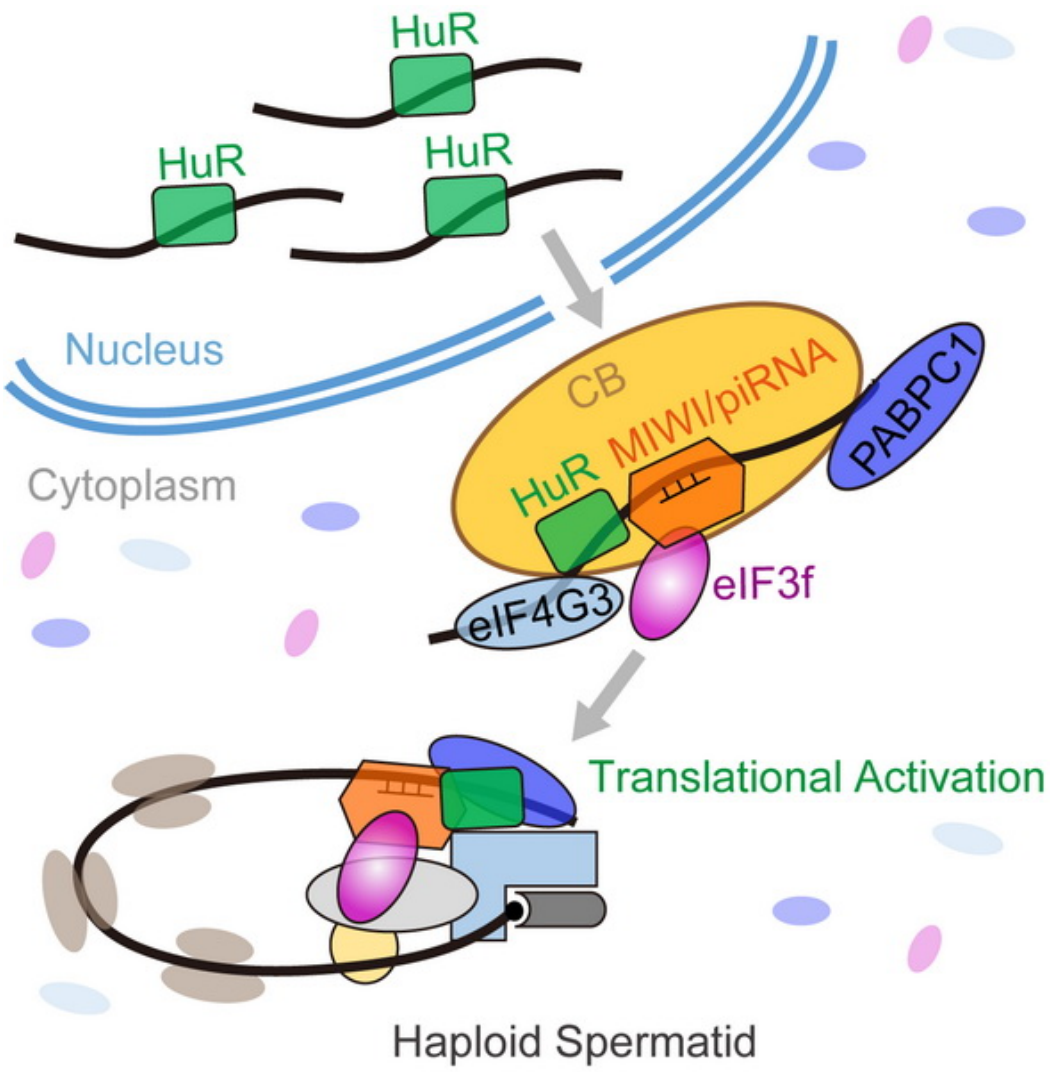
据不完全统计，我国近20年不孕不育率从6.9%升至17.1%，其中近50%是男性因素导致。环境污染、生活压力、遗传突变等因素是造成男性不育的重要原因，但目前有一半以上不育男性无法明确其病因。刘默芳研究组此前在男性不育症患者中鉴定到一类拮抗人PIWI蛋白泛素化修饰的Piwi基因突变，并证明此类突变通过影响精子形成后期组蛋白-鱼精蛋白交换而导致精子形成受阻，首次证明了Piwi基因突变与男性不育相关。当前这项研究工作发现MIWI/piRNA介导精子细胞中翻译激活，不仅为解析精子形成过程中“转录-翻译解偶联”谜团提供了新线索，还将有助于解析精子形成障碍的致病机理，并为相关男性不育症的相关诊断治疗提供理论依据和方法技术。

该项研究工作由刘默芳研究组与武汉大学周宇研究组、上海市计划生育科学研究所施惠娟研究组合作完成。分子细胞卓越中心博士戴鹏、王鑫，美国加州大学圣地亚哥分校博士苟兰涛、分子细胞卓越中心博士研究生李智彤、温泽和武汉大学博士研究生陈宗贵为该研究论文的共同第一作者。此项研究同时得到美国加州大学圣地亚哥分校教授付向东、分子细胞卓越中心研究员李党生、李劲松等的大力协助。该项成果受到国家自然科学基金委、科技部、中科院、教育部、上海市科委、中国博后基金、SA-SIBS等的经费支持。该工作的数据收集还得到分子细胞卓越中心公共技术服务中心动物实验技术平台、分子生物学技术平台和细胞分析技术平台以及中科院蛋白质科学中心（上海）等的支持。

文章链接



piRNA（指挥棒）指挥PIWI（琵琶）、eIF3f（二胡）和HuR（箜篌），激活了靶基因的翻译（五线谱）。音乐家面前的乐谱是编码“精子”的密码子。随着指挥棒的摆动，乐谱变成美妙的旋律，象征着不断产生精子。



MIWI/piRNA 复合体激活小鼠精子细胞中mRNA翻译的机制图

研究团队单位：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

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