



我国科学家全面描绘DUX在小鼠胚胎基因组激活中的作用

日期: 2019年10月24日 17:30 来源: 科技部

2019年10月7日,来自同济大学的高绍荣教授研究团队在Cell Research杂志上在线发表了题为“Precise temporal regulation of Dux is important for embryodevelopment”的文章,对Dux在早期胚胎中的作用做了全面描绘。

该团队通过设计直接靶向所有Dux重复序列区域的小向导RNA (sgRNA) 得到的Dux敲除小鼠。由于Dux在早期2-细胞胚胎瞬时表达及Dux敲除胚胎的发育走向不同,该团队通过严格的单细胞RNA测序技术发现,与正常胚胎相比,Dux敲除胚胎在2-细胞的早中晚三个时期都表现出MERVL和一定数量合子基因组激活(ZGA)基因的表达量下降。但是这些在Dux敲除2-细胞胚胎早期和中期下降的ZGA基因在2-细胞晚期都达到了与正常胚胎相当的表达量;Dux敲除晚期2-细胞胚胎中的部分ZGA基因与正常胚胎相比表达量较低,但是与2-细胞胚胎早期相比表达量是上升的。这些结果说明,在Dux缺失的胚胎中,一些ZGA基因的激活是延迟的,Dux在早期胚胎发育中起到增强ZGA的作用而不是根据之前体外研究结果推测的起始ZGA的作用。由于其他因子的存在,ZGA在Dux敲除2-细胞胚胎晚期仍然是正常发生的,因此Dux敲除胚胎要么正常发育出生要么死亡而表现出的产仔数减少的表型可能决定于其他因子的表达剂量阈值效应。

该团队还在正常胚胎的2-细胞晚期及4-细胞时期注射mRNA来延长Dux在体内的表达,他们发现Dux确实可以在胚胎中增强ZGA基因及MERVL的表达,这与体外在胚胎干(ES)细胞中过表达Dux是一致的,但是延长Dux表达的卵裂球在分裂一次后停滞发育并最终死亡。他们还发现外源注射的Dux在胚胎中会被迅速降解,这与内源Dux瞬时表达的现象一致。如果在胚胎1-细胞时期注射,Dux会被更加快速的降解从而不影响胚胎的发育,这更进一步说明了Dux及时降解这一事件在早期胚胎发育过程中的重要性。但是无论内源还是外源的Dux mRNA及蛋白在胚胎中是如何被快速降解的还不清楚。

综上,本文通过体内的敲除和过表达实验证明Dux在2-细胞胚胎早期起到增强而不是起始ZGA的作用,当Dux缺失时,替代因子的剂量效应可能导致了Dux敲除胚胎的发育不同走向,而Dux在短暂的发挥作用之后,必须及时被降解,Dux的延长表达会损害胚胎的正常发育,Dux mRNA及蛋白的快速降解途径及机制尚不清楚。

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口



版权所有: 中华人民共和国科学技术部

地址: 北京市复兴路乙15号 | 邮编: 100862 | 联系我们 | 京ICP备05022684 | 网站标识码bm06000001