

## 动物所在卵子发生和受精机制研究方面取得系列进展

文章来源：动物研究所

发布时间：2013-12-24

【字号：小 中 大】

在雌性哺乳动物和人类中，雌性生殖细胞在胎儿期就进入减数分裂，并阻滞在第一次减数分裂前期，外包一层起源于卵巢体细胞的颗粒细胞，共同形成原始卵泡。在雌性动物繁殖过程中，一部分原始卵泡逐渐激活、长大和成熟，最终排卵和受精。在人类，卵母细胞停滞在第一次减数分裂前期可长达十几年到几十年，一个月经周期一般有一个卵母细胞恢复减数分裂，同源染色体分离，产生成熟卵子，然后完成受精，并启动一个新生命。以前受研究手段的限制，这方面研究相对困难。转基因小鼠技术和条件基因敲出技术的应用，为研究卵子发生和受精机制提供了可靠的手段。

浙江大学教授范衡宇实验室与中国科学院动物研究所研究员孙青原实验室合作发现，CRL4蛋白泛素化连接酶复合体在维持哺乳动物卵母细胞存活和受精后重编程过程中发挥重要作用。他们用条件基因敲除方法在小鼠原始卵泡的卵母细胞中特异地敲除了这个连接酶复合体的两个关键成分DDB1和VPRBP，发现雌性小鼠完全不育，出现卵巢早衰。VPRBP与DNA去甲基化酶TET家族成员直接结合，并激活其去甲基化酶活性。在已经激活的卵母细胞中敲除DDB1和VPRBP，虽然不造成卵巢早衰，但是雌性小鼠仍然不育，因为敲除了DDB1和VPRBP的卵母细胞由于缺乏TET酶活性，在受精之后不能使精子DNA发生去甲基化，导致胚胎基因组不能及时激活，早期胚胎死亡。该研究工作在12月20日在 *Science* 杂志发表。浙江大学为第一完成单位，范衡宇与孙青原为共同通讯作者 (Yu et al., *Science*, 2013)。

最近，受精生物学研究组还通过转录组学的方法，发现了一系列与卵母细胞减数分裂恢复与发育能力相关的基因表达 (Ma et al., *Cell Cycle*, 2013a)。除了细胞周期蛋白B以外，细胞周期蛋白0在控制减数分裂阻滞/恢复中也发挥关键作用 (Ma et al., *Biol Reprod*, 2013)。利用Cre-loxP 条件敲除技术在卵母细胞中特异敲除Cdc42，引起雌性小鼠不育。进一步研究发现，尽管这些小鼠能够排卵，但卵子胞质分裂失败，极体不能排出 (Wang et al., *Mol Biol Cell*)。在染色体分离调节方面，发现MBTD1与Pr-Set7 结合，能够稳定染色体上的H4K20me1，在调节染色体构型及排列中发挥重要作用 (Luo et al., *Cell Cycle*, 2013)。一种新发现的PP2A抑制蛋白SET控制卵母细胞减数分裂染色体分离。SET定位在着丝粒内侧，它向动粒的迁移伴随着染色单体分离；过量表达SET β 能够导致姐妹染色单体发生提前分离 (Qi et al., *J Cell Sci*, 2013)。由于在本领域的系列工作，受邀为重要国际期刊撰写综述论文 (Qiao et al., *Mol Aspects Med*, 2013)。

研究组还通过两种转基因小鼠，一种为携带有红色荧光蛋白标记线粒体的雄鼠，一种为携带有绿色荧光蛋白标记自噬体的雌鼠，揭示了线粒体母系遗传的新机制。研究发现，自噬并没有参与受精后精子线粒体的降解清除，维系线粒体母系遗传的机制主要是受精前精子线粒体DNA被清除，以及受精后精子线粒体在早期胚胎发育中不均匀分布所致 (Luo et al., *PNAS*, 2013)。论文发表后，受邀撰写了短篇综述 (Luo et al., *Autophagy*, 2013)。

在环境对卵子和胚胎发育影响研究方面，揭示了DNA损伤对卵子成熟能力和早期胚胎卵裂球发育能力的影响，发现DNA损伤的卵裂球最终被排除，而不参与胚胎发育 (Ma et al., *Cell Cycle*, 2013b; Wang et al., *Cell Cycle*, 2013)。研究组利用STZ诱导的糖尿病小鼠模型和非肥胖糖尿病小鼠模型 (NOD)，研究了母源糖尿病对卵子中印迹基因DNA甲基化模式的影响。发现母源印迹基因 *Peg3* DMR区甲基化模式以时间依赖的方式发生了改变。虽然胚胎发育也受到了母源糖尿病的不利影响，但是在糖尿病小鼠所生后代卵子中并没有观察到明显的印迹异常 (Ge et al., *Biol Reprod*, 2013)。此外，利用高脂饲料饲喂的肥胖小鼠中，卵母细胞中印迹基因甲基化没有受到影响，但代谢相关基因的甲基化在卵子及后代卵子及肝脏中都出现了异常 (Ge et al., *Environ Health Perspect*, 2013)。 *Science Daily*和 *Medical News Today* 等对相关工作进行了报道。

