新闻
- 图片新闻
- 分院要闻
- 中国科学院
- 工作动态
- 科研进展
- 院地合作
- 学术交流
- 媒体聚焦
- 视频新闻
- 通知公告
- 党的建设
- 人事教育
- 纪监审工作

首页 >> 新闻 >> 科研进展

科研进展

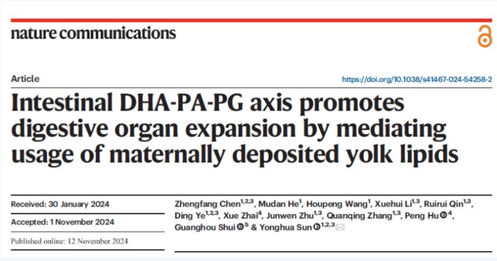
水生所发现鱼苗内源-外源营养转换调控的新机制

发表日期：2024-11-14　陈正芳　来源：水生生物研究所　【放大 缩小】

卵生动物的早期胚胎发育主要依赖于卵黄囊中储存的物质，即卵黄物质。卵黄物质形成于卵母细胞的发育阶段，因此也被称为母源物质，其主要包括母源RNA、蛋白质、脂质等。在胚胎发育期间，母源物质直接或者间接地被发育中的胚胎所利用。有关母源RNA或蛋白质调控胚胎早期发育，已经有相当多的研究，但是母源脂质如何被胚胎发育所有效利用并调控胚胎发育，其作用机制仍不清晰。一方面，作为卵生动物的代表，鱼类在开口摄食之前的胚胎发育完全依赖于母源的卵黄物质及其代谢产物，是研究母源脂质调控胚胎发育的良好模型；另一方面，在养殖鱼类繁育实践中，卵黄能否被有效吸收利用，仔鱼能否正常开口摄食，实现胚胎从内源营养到外源营养的过渡，是影响胚胎孵化率、鱼苗成活率和养殖效益的瓶颈要素。因此，利用斑马鱼模型开展胚胎“内源-外源营养转换（endogenous-to-exogenous nutrient source transition，eeNST）”机制研究，有着重要的理论意义和应用价值。

中国科学院水生生物研究所孙永华团队长期致力于鱼类生殖细胞发育及其育种生物技术研究。在前期的研究中，该团队发现了母源Nanog在卵子发生过程中通过全局性翻译控制促进卵子发生和卵子质量（He et al.,Development,2022）（研究进展 | 水生所揭示母源因子Nanog通过翻译控制促进鱼类卵子发生和卵子质量的新机制），在受精后通过蛋白互作调控母源β-catenin活性以确保胚胎背腹轴正常形成的新机制（He et al.,PLOS Biology,2020）（研究进展 | 水生所在鱼类母源因子与胚胎发育和生殖细胞操作研究中取得系列重要进展）。通过构建二十二碳六烯酸（DHA）内源合成缺陷的elovl2突变体（Liu et al.,Mar Biotechnol,2020）和DHA内源合成增强的fat1转基因系（Pang et al.,Mar Biotechnol,2014），初步发现内源合成的DHA可以通过DHA-cyp11a1-PS轴促进卵母细胞中微管组装以提升卵子质量（Li et al.,Zool Res,2024）（研究进展 | 水生所发现内源合成DHA促进鱼类肝脏脂质稳态和卵子质量的新机制）。

2024年11月12日，孙永华团队在国际学术期刊Nature Communications上发表了题为“Intestinal DHA-PA-PG axis promotes digestive organ expansion by mediating usage of maternally-deposited yolk lipids”的研究论文。该论文利用斑马鱼模型，发现eeNST阶段的胚胎原始肠道中存在一个“DHA-PA（磷脂酸）-PG（磷酯酰甘油）轴”，其调控了母源脂质的吸收利用并促进内胚层器官的扩张，从而协助胚胎顺利完成eeNST转换。


nature communications

Article　https://doi.org/10.1038/s41467-024-54258-2

Intestinal DHA-PA-PG axis promotes digestive organ expansion by mediating usage of maternally deposited yolk lipids

Received: 30 January 2024
Accepted: 1 November 2024
Published online: 12 November 2024

Zhengfang Chen[1,2,3], Mudan He[1], Houpeng Wang[1], Xuehui Li[1,3], Ruirui Qin[1,3], Ding Ye[1,2,3], Xue Zhai[4], Junwen Zhu[1,3], Quanqing Zhang[1,3], Peng Hu[4], Guanghou Shui[5] & Yonghua Sun[1,2,3]

为研究长链多不饱和脂肪酸（long-chain polyunsaturated fatty acids，LC-PUFAs）在卵黄脂质吸收调控中的作用机制，研究团队首先分析了eeNST之前胚胎中LC-PUFAs的动态变化，发现omega-3 PUFAs（n-3 PUFAs）含量伴随着胚胎发育显著上升，表明此时的胚胎存在着旺盛的脂质重塑。对胚胎期的原始肠道和肝脏RNA-seq数据进行分析，发现参与LC-PUFA合成的hsd17b12a基因在原始肠道中高表达。随后，他们利用近期建立的CRISPR/Cas9与iPGC诱导相结合的基因敲入技术（Wang et al.,Nature Communications,2023）（研究进展 | 水生所取得鱼类诱导型原始生殖细胞理论和技术的突破），构建了myc蛋白标签和mCherry基因标记的hsd17b12a基因敲入品系，发现Hsd17b12a在原始肠道上皮细胞中特异性表达（图1），且脂肪酸延长所需的其他酶编码基因也在肠道上皮细胞中特异表达，这提示原始肠道具备脂肪酸延长的能力。

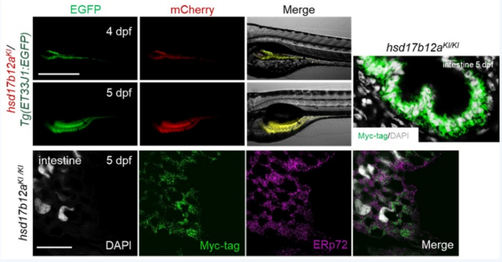


图1. Hsd17b12a特异表达于原始肠道上皮细胞且定位于内质网

进一步，他们利用CRISPR/Cas9技术构建了hsd17b12a敲除品系，发现hsd17b12a缺失导致原始肠道的LC-PUFA合成缺陷，最终引起胚胎卵黄吸收不全且鱼鳔充气障碍，全部死亡，无法顺利度过eeNST转换（图2）。研究团队发现突变体原始肠道的结构和功能都出现障碍，且其消化器官外分泌胰腺和肝脏的扩张显著受阻，hsd17b12a突变导致卵黄脂质堆积的主要原因是卵黄脂质向原始肠道的转运受阻。

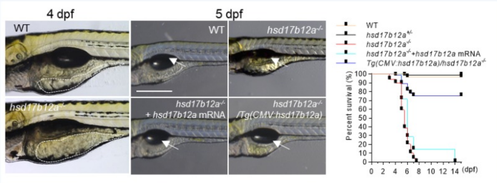


图2　hsd17b12a突变体eeNST转换失败

为探究消化器官发育缺陷和扩张受阻的分子机制，研究者分离了hsd17b12a突变体和野生型（WT）的肝脏、胰腺和肠道，并开展了单细胞RNA测序（scRNA-seq）分析，结果显示原始肠道中的铁死亡信号通路被显著激活，并且hsd17b12a阳性的肠道上皮细胞具有甘油磷脂代谢功能。通过Fer-1抑制铁死亡信号，可以部分拯救内胚层器官扩张和卵黄吸收缺陷，这表明原始肠道的铁死亡是内胚层器官扩张受阻的重要原因。

为了进一步探讨原始肠道脂质代谢在消化器官扩张缺陷及铁死亡的作用机制，研究者对hsd17b12a突变体和WT进行了脂质组学分析，结果发现原始肠道中存在一条DHA-PA-PG代谢轴。通过一系列拯救实验，研究者发现DHA-PA-PG轴受损是肠道铁死亡和消化器官扩张受阻的重要原因。该研究揭示了胚胎原始肠道中DHA-PA-PG轴调控母源脂质利用和消化器官扩张的新机制，hsd17b12a突变导致DHA-PA-PG轴受损和胚胎内源-外源营养转换（eeNST）失败（图3）。

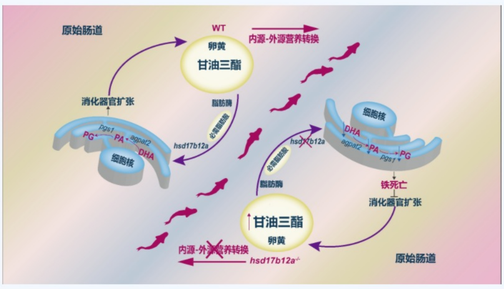


图3　DHA-PA-PG轴调控母源脂质利用和内源-外源营养转换的作用示意

以上论文，水生所陈正芳博士为第一作者，孙永华研究员为通讯作者，何牡丹副研究员、王厚鹏实验师、博士生李雪徽等共同参与了此项研究，单细胞测序分析和脂质组分析分别得到上海海洋大学胡鹏教授和中国科学院遗传与发育生物学研究所税光厚研究员的协助。该项研究得到了国家杰出青年科学基金、中国科学院战略性先导专项等资助。文中构建的斑马鱼品系已保藏至国家水生生物种质资源库国家斑马鱼资源中心。

参考文献：

He,M.,Zhang,R.,Jiao,S.,Zhang,F.,Ye,D.,Wang,H.,and Sun,Y.* (2020). Nanog safeguards early embryogenesis against global activation of maternal β-catenin activity by interfering with TCF factors. PLOS Biology 18,e3000561.

He,M.,Jiao,S.,Zhang,R.,Ye,D.,Wang,H.,and Sun,Y. (2022). Translational control by maternal Nanog promotes cogenesis and early embryonic development. Development 149. 10.1242/dev.201213.

Li,Y.,Li,X.,Ye,D.,Zhang,R.,Liu,C.,He,M.,Wang,H.,Hu,W.,and Sun,Y. (2024). Endogenous biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA) regulates fish oocyte maturation by promoting pregnenolone production.ZOOLOGICALRESEARCH 45,176-188. 10.24272/j.issn.2095-8137.2023.032.

Liu,C.,Ye,D.,Wang,H.,He,M.,and Sun,Y. (2020). Elovl2 But Not Elovl5 Is Essential for the Biosynthesis of Docosahexaenoic Acid (DHA) in Zebrafish: Insight from a Comparative Gene Knockout Study. Mar Biotechnol (NY) 22,613-619. 10.1007/s10126-020-09992-1.

Pang,S.C.,Wang,H.P.,Li,K.Y.,Zhu,Z.Y.,Kang,J.X.,and Sun,Y.H. (2014). Double Transgenesis of Humanized fat1 and fat2 Genes Promotes Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Synthesis in a Zebrafish Model. Mar Biotechnol (NY) 16,580-593. 10.1007/s10126-014-9577-9.

论文链接：https://doi.org/10.1038/s41467-024-54258-2