



我国科学家发现H3K4me3阅读器ZCWPW1在雌雄两性减数分裂进程中的作用

日期：2019年09月16日 16:54 来源：科技部

2019年8月14日香港大学深圳医院生殖医学研究中心刘奎教授研究团队与山东大学刘洪彬副研究员合作在Science Advances上发表The histone modification reader ZCWPW1 is required for meiosis prophase I in male but not in female mice的文章，揭示了蛋白H3K4me3修饰“阅读器”ZCWPW1在雌雄两性减数分裂中的不同作用。

研究人员发现Zcwpw1 mRNA在小鼠中睾丸和胚胎卵巢广泛表达，减数分裂前期I就发生在这些器官中。在减数分裂前期I期间从细线期到圆形精子细胞阶段ZCWPW1蛋白表达升高（细线期和粗线期都是减数第一次分裂前期中不同时期），但在长形精子细胞中几乎检测不到。此外，这些ZCWPW1蛋白只能在细胞核中检测到。免疫荧光实验进一步发现ZCWPW1蛋白从常染色体中消失，但仅出现在粗线期的精母细胞XY染色体中。雌形小鼠中发现从初级卵母细胞到粗线期阶段卵细胞的核区域也出现ZCWPW1蛋白。这些结果表明ZCWPW1蛋白主要存在于减数分裂前期I的细胞核中发挥作用。

令人意外的是1月龄雄性ZCWPW1敲除鼠表现出不育症，具体表现为：它的睾丸比正常小鼠小很多；精子发生受损；曲细精管缺乏精母细胞；附睾中也不存在精子。而在雌性ZCWPW1敲除鼠在3月龄到6月龄的卵巢形态正常，8月龄卵巢体积变小。此外研究人员利用免疫共沉淀技术野生型小鼠ZCWPW1蛋白和H3K4me3蛋白存在免疫共沉淀，但是在ZCWPW1敲除鼠并不存在。这些结果表明ZCWPW1蛋白在生育能力的功能上具有性别差异性，可能是通过在减数分裂前期I结合H3K4me3蛋白发挥作用的。

研究人员通过对联会复合体（SC）进行免疫染色观察减数分裂前期的染色体变化情况（联会复合体，synaptonemal complex）是减数分裂I的偶线期中，配对的两条同源染色体之间形成的一种复合结构。野生型小鼠在粗线期阶段精母细胞完全结合在常染色体上，约90.5%细胞的染色体配对结合成功；而在ZCWPW1敲除鼠中该阶段大多数的精母细胞并未结合在常染色体上，每个细胞上平均只有8个精母细胞配对成功。这就表明敲除ZCWPW1阻碍了精母细胞结合在常染色体。

进一步的利用免疫荧光标记复制蛋白A2（RPA2）、RAD51和DMC1蛋白更具体地评估减数分裂DNA双链断裂修复和同源重组。结果发现野生型和ZCWPW1敲除鼠在细线期和偶线期精母细胞中RPA2的表达数量相当，而随着减数分裂重组的进行，野生型小鼠在粗线期RPA2的表达数量下降，而ZCWPW1敲除鼠维持先前水平。RAD51和DMC1蛋白表达变化水平似于复制蛋白A2。这些结果表明敲除ZCWPW1后减数分裂重组存在缺陷。Zcwpw1敲除小鼠胚胎期17.5天生殖细胞能够到达粗线期并发育成卵母细胞，具备正常的生育力。然而，它们在减数分裂进展中表现出明显的延迟。总的来说敲除ZCWPW1后减数分裂重组存在性别差异-雄性小鼠重组过程完全受阻，雌性小鼠重组过程出现延迟但可以完成重组。

本文发现ZCWPW1对雌雄两性减数分裂具有不同作用，Zcwpw1敲除雄鼠不育，精母细胞发育阻滞在减数第一次分裂偶线期，伴有DNA双链断裂修复异常，重组过程形成缺陷；而Zcwpw1敲除雌鼠早期可维持正常的生育力，只是呈现卵巢早衰（POI）的表型，重组过程出现延迟。本研究为阐释表观遗传调控在减数分裂中的作用及雌雄两性在减数分裂进程中的差异提供了证据。

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