



线粒体RNA结合蛋白复合体AMG-1/SLRP-1——精子数量和质量调节器

李娜*, 朱焕乎

上海科技大学生命科学与技术学院, 上海 201210

* 联系人, E-mail: lina@shanghaitech.edu.cn

Mitochondrial RNA binding protein complex AMG-1/SLRP-1: Regulator of sperm quantity and quality

Na Li* & Huanhu Zhu

School of Life Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210, China

* Corresponding author, E-mail: lina@shanghaitech.edu.cn

doi: [10.1360/TB-2023-0680](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0680)

精子发生(spermatogenesis)是一个高度复杂、保守的细胞分裂和分化的过程,对雄性的生育能力至关重要^[1]。精子发生过程中一个很特别的事件是:其mRNA被预先转录,之后RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)会对预转录的mRNA进行转录后调控^[2],包括对mRNA剪接、多腺苷酸化、累积、降解、稳定性以及翻译的调控^[3,4]。因此, RBPs对于生殖细胞的发育至关重要。在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中, RBPs参与性腺发育、生殖细胞增殖、减数分裂和从精子发生向卵子发生转变过程^[5]。例如,定位于细胞质/核中的Pumilio和fem-3 mRNA结合因子(FBF)家族RBPs是高度保守的真核生物转录后调控因子,其通过调控靶向mRNA的去腺苷酸化来抑制mRNA翻译并促进其降解^[6,7]。此外,之前的研究发现,叶绿体或线粒体中存在一类独特的五肽重复(pentatricopeptide repeat, PPR)蛋白RBPs^[8,9],参与叶绿体或线粒体基因组的转录后调控^[10,11]。富含亮氨酸的PPR(leucine-rich PPR-motif-containing protein, LRPPRC)蛋白是最大的PPR蛋白之一^[12,13],人类Lrpprc基因突变导致一种以脑干严重神经变性和肝脏及大脑细胞色素c氧化酶缺乏为特征的线粒体疾病——Leigh综合征^[14]。SLIRP(SRA stem-loop interacting RNA binding protein)是一种具有RNA识别基序(RNA recognition motif, RRM)的小型类固醇受体激活剂,LRPPRC通过PPR-RRM蛋白界面与SLIRP相互作用,LRPPRC-SLIRP复合体识别并稳定线粒体转录物^[13,15]。由于参与能量产生和细胞凋亡等重要功能,线粒体稳态对于精子发生过程也必不可少^[8]。那么,上述这些线粒体中的RBPs是

否也会调控精子发生过程呢?

近日,北京师范大学苗龙课题组王鹏等人^[16]利用秀丽隐杆线虫作为模式生物,研究了RBPs调控生殖细胞发育的机制并回答了这个问题。这项研究发现,人类RBP复合物LRPPRC-SLIRP在线虫中的同源蛋白,通过维持秀丽隐杆线虫线粒体稳态介导生殖细胞发育和精子发生。

该项研究主要研究了一种生殖细胞特异性线粒体RBP AMG-1,它是哺乳动物LRPPRC的同源物。研究发现,AMG-1在秀丽隐杆线虫生殖细胞中高表达,并正向调节生殖细胞发育和后代数,说明AMG-1是秀丽隐杆线虫精子发生所必需的。随后,通过精子细胞膜标记和精子活力检测实验,作者发现AMG-1突变导致秀丽隐杆线虫精子发生延迟和精子迁移缺陷,表明AMG-1对线虫雌雄同体和雄性的精子发生和精子运动的调节至关重要。

进一步研究发现,AMG-1特异定位于秀丽隐杆线虫的生殖细胞线粒体并影响其嵴形成。如图1所示,透射电子显微镜显示,与对照组线粒体中典型嵴相比,amg-1;him-5雄性精子细胞线粒体肿胀且畸形,没有清晰的嵴。该结果表明,生殖细胞线粒体定位的AMG-1在秀丽隐杆线虫的嵴结构形成中起重要作用。此外,作者通过膜电位染色实验发现,AMG-1对维持线虫生殖细胞中线粒体的膜电位非常重要。众所周知,线粒体通过由电子传递链产生的膜电位梯度来维持氧化磷酸化,从而驱动ATP的合成;而amg-1突变导致线虫生殖细胞线粒体能量合成受损和ATP储存异常。上述结果表明,AMG-1突变导致线虫生殖细胞中线粒体功能障碍。进一步的结果表

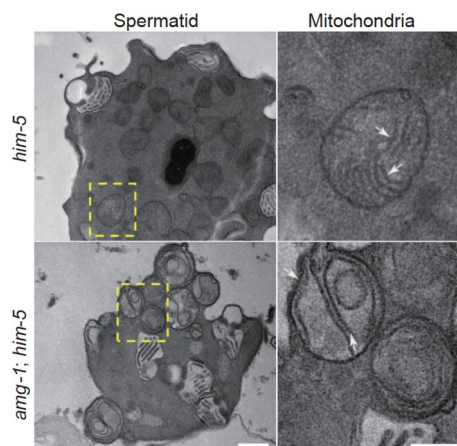


图1 (网络版彩色)AMG-1维持线粒体结构的稳定性^[16]。雄性精子及其线粒体的透射电子显微镜分析。右图是左图虚线区域的放大,箭头标记的是线粒体嵴。比例尺左图500 nm,右图200 nm

Figure 1 (Color online) AMG-1 maintained the structural stability of mitochondria^[16]. TEM analysis of male spermatids and their mitochondria. Right panels, higher magnification of the dashed frame from the left panels; Arrows, mitochondrial cristae. Scale bar: 500 nm (left); 200 nm (right)

明, AMG-1与mtDNA编码的线粒体核糖体的基本成分12S和16S rRNA结合, 并且AMG-1介导的12S rRNA表达对生殖细胞中线粒体蛋白稳态至关重要。由于之前报道AMG-1在哺乳

动物中的同源蛋白LRPPRC通过PPR-RRM界面与另一个RBP SLIRP相互作用, 形成识别RNA的蛋白质复合物, 因此作者也探寻了SLIRP在秀丽隐杆线虫中的同源蛋白SLRP-1的功能, 并发现与AMG-1一样, SLRP-1同样是线虫精子发生所必需的, 两者在遗传上存在互作, 共同调节精子发生。这些数据共同表明了线粒体RBP复合物SLRP-1/AMG-1对生殖细胞发育和精子发生的重要性。除了精子发生之外, 作者还发现AMG-1可能还参与卵子发生。

总之, 在这项研究中, 王鹏等人^[16]鉴定的AMG-1及其结合蛋白SLRP-1通过维持线粒体稳态来介导生殖细胞发育和精子发生的途径, 不仅为研究线虫或者高等生物的发育提供了新思路, 为男性不育的基因治疗提供了新的分子靶点, 同时也为线粒体RBPs缺陷导致的疾病治疗提供了新的参考。此外, 该项研究中有意思的一点是提出了线粒体功能的组织特异性。虽然在真核生物中线粒体的功能高度保守, 但是在不同的组织中线粒体的功能似乎不同。例如, 该研究中线虫*amg-1*突变能专一性地改变生殖细胞中线粒体嵴的形态, 而不影响咽部肌肉中线粒体形态, 暗示像线粒体这种在进化中高度保守的细胞器, 在个体生物中的不同组织中仍然有更精细的功能划分。显然这种精细的功能划分对于复杂的个体生物的发育调控是有利的, 从而能在进化中被保留下来。然而, 这种细胞器的组织特异性功能的调控是如何实现的, 有待研究者们继续探索。

参考文献

- Du L, Chen W, Cheng Z, et al. Novel gene regulation in normal and abnormal spermatogenesis. *Cells*, 2021, 10: 666
- White-Cooper H, Doggett K, Ellis R E. The evolution of spermatogenesis. In: Birkhead T R, Hosken D J, Pitnick S, eds. *Sperm Biology: An Evolutionary Perspective*. London: Academic Press, 2009. 151–183
- Filipovska A, Rackham O. Designer RNA-binding proteins: New tools for manipulating the transcriptome. *RNA Biol*, 2011, 8: 978–983
- Liu G, Mercer T R, Shearwood A M J, et al. Mapping of mitochondrial RNA-protein interactions by digital mase footprinting. *Cell Rep*, 2013, 5: 839–848
- Lee M H, Schedl T. RNA-binding proteins. *WormBook*, 2006. 1–13, doi: 10.1895/wormbook.1.79.1
- Wickens M, Bernstein D S, Kimble J, et al. A PUF family portrait: 3'UTR regulation as a way of life. *Trends Genet*, 2002, 18: 150–157
- Quenault T, Lithgow T, Traven A. PUF proteins: Repression, activation and mRNA localization. *Trends Cell Biol*, 2011, 21: 104–112
- Vertika S, Singh K K, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility—An update. *Mitochondrion*, 2020, 54: 26–40
- Small G. A review of the georgist tax remedy for Australia. *Pac Rim Property Res J*, 2000, 6: 46–51
- Schmitzlinneweber C, Small I. Pentatricopeptide repeat proteins: A socket set for organelle gene expression. *Trends Plant Sci*, 2008, 13: 663–670
- Zehrmann A, Verbitskiy D, Härtel B, et al. PPR proteins network as site-specific RNA editing factors in plant organelles. *RNA Biol*, 2011, 8: 67–70
- Ruzzenente B, Metodiev M D, Wredenberg A, et al. LRPPRC is necessary for polyadenylation and coordination of translation of mitochondrial mRNAs. *EMBO J*, 2012, 31: 443–456
- Siira S J, Spähr H, Shearwood A M J, et al. LRPPRC-mediated folding of the mitochondrial transcriptome. *Nat Commun*, 2017, 8: 1532
- Debray F G, Morin C, Janvier A, et al. LRPPRC mutations cause a phenotypically distinct form of Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. *J Med Genet*, 2011, 48: 183–189
- Spähr H, Rozanska A, Li X, et al. SLIRP stabilizes LRPPRC via an RRM-PPR protein interface. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 6868–6882
- Wang P, Wang Q, Chen L, et al. RNA-binding protein complex AMG-1/SLRP-1 mediates germline development and spermatogenesis by maintaining mitochondrial homeostasis in *Caenorhabditis elegans*. *Sci Bull*, 2023, 68: 1399–1412