

中国科学家发现精子的 tsRNAs 促进代谢紊乱遗传

Chinese Scientist Found Sperm tsRNAs Contribute to Inheritance of Metabolic Disorder

动物所周琪、段恩奎研究组与上海生命科学院营养所翟琦巍研究组合作，在高脂饮食诱导的父代肥胖小鼠模型中，发现一类成熟精子中高度富集的小 RNA (tsRNAs) 可为一种表观遗传信息的载体，将高脂诱导的父代代谢紊乱表型传递给子代，成果发表于 1 月 22 日的 *Science*。

很多证据表明，上一代在环境压力下产生的某些获得性性状可以“记忆”在配子中并遗传给下一代。随着人类生活环境和生活/饮食习惯的巨大改变，这种获得性遗传形式对人类繁衍及子孙健康具有深远的影响。这种获得性性状的跨代遗传涉及 DNA 序列之外的表观遗传信息在配子中的存储及传递，而破解这些表观遗传信息是本领域的一个主要挑战。

动物所科学家于 2012 年在哺乳动物成熟精子中首次发现了一类进化上保守、来源于 tRNA5' 端序列、且高度富集在 30-34nt 的新型小 RNA--tsRNAs (tRNA-derived small RNAs)，这种 tsRNAs 可作为一种父源信息在受精时进入卵子 (2012, *Cell Res*)。随后进一步发现 tsRNAs 可通过序列上的核酸修饰维持其稳定性，且在机体应激等情况下发生敏感变化 (2014, *J Mol Cell Biol*)，故推测 tsRNAs 及其 RNA 修饰可能作为一种表观遗传信息的载体，将环境诱导的获得性性状经配子 (精子) 传递到子代。

本研究中，研究组通过将高脂饮食诱导的肥胖小鼠的精子总 RNA 注射进正常的受精卵，发现其出生的子代小鼠在正常饮食下也会出现类似于父代肥胖小鼠的糖代谢紊乱，这提示肥胖小鼠精子 RNA 中携带有传递父代获得性性状的表观遗传信息。

进一步分析发现：父代肥胖小鼠模型中精子 tsRNA 的表达谱以及 RNA 修饰谱均发生了显著的变化。通过分离肥胖小鼠精子中的 tsRNA 片段并注射到正常受精卵内，发现 tsRNA 能象总 RNA 一样诱导子代代谢紊乱，而注射其它片段的精子 RNA 则不能引发代谢紊乱。这些证据提示精子 tsRNAs 对介导获得性性状的跨带传递是至关重要的。

进一步检测发现，注射肥胖小鼠精子 tsRNA 的早期胚胎以及后代小鼠胰岛的转录组发生了明显变化，变化基因集中在代谢通路上；但这些变化与基因 CpG 岛的 DNA 甲基化程度并不相关，提示精子 tsRNA 的作用并非通过调节 DNA 甲基化来实现。

本研究从精子 RNA 角度为研究获得性性状的跨代遗传现象开拓了全新的领域，未来关于精子 tsRNA 及其修饰谱在早期胚胎发育调节中的作用机制将是领域内亟待解决的关键问题。

Science 同时发表了题为 *Are you inheriting more than genes from your father?* 的专题点评。



Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder

精子的 tsRNAs 促进获得性代谢紊乱的跨代遗传

中国科学院动物所周琪、段恩奎 上海生命科学院营养所 翟琦巍

2016年1月22日

DOI: 10.1126/science.aad7977

Paternal dietary conditions in mammals influence the metabolic phenotypes of offspring. Although prior work suggests the involvement of epigenetic pathways, the mechanisms remains unclear. Two studies now show that altered paternal diet affects the level of small RNAs in mouse sperm. Chen et al. injected sperm transfer RNA (tRNA) fragments from males that had been kept on a high-fat diet into normal oocytes. The progeny displayed metabolic disorders and concomitant alteration of genes in metabolic pathways. Sharma et al. observed the biogenesis and function of small tRNA-derived fragments during sperm maturation. Further understanding of the mechanisms by which progeny are affected by parental exposure may affect human diseases such as diet-induced metabolic disorders.