

自然科学奖推荐号：2024-120-2006

项目名称	基因组印记在克隆牛中的表观重编程
提名单位	河北省教育厅
项目简介	<p>体细胞克隆技术在农业、医药和医疗等多个领域具有广泛应用前景，但克隆效率低下是制约该技术进一步应用的瓶颈问题。要想提高核移植效率，必须首先解析供体核的表观重编程。基因组印记是研究核重编程的重要切入点，<i>DLK1-DIO3</i> 印记区域在胚胎发育和细胞分化中具有重要作用，在供体核的重编程过程中充当重要角色。</p> <p>牛是重要的经济家畜，也是体细胞核移植技术应用最广泛的物种之一。近年来，人们尝试各种方法促进供体核基因组的重编程，核移植效率确实得到了一定的提高，但仍然缺少有效的策略将克隆动物出生后代的数量提高到 20%。本项目组多年来一直致力于 <i>DLK1/DIO3</i> 印记区域在体细胞克隆动物中表观遗传修饰重编程分子机理方面的研究，共完成相关研究内容的国家自然科学基金课题 2 项，河北省自然科学基金课题 4 项，863 子课题和转基因重大专项子课题各 1 项。</p> <p>研究内容及发现点</p> <p>(1) 首次系统研究了牛 <i>DLK1/DIO3</i> 印记区域内母源表达的长非编码 RNA 基因 (<i>GTL2</i>、<i>MEG8</i>、<i>MEG9</i>) 调控克隆胚胎发育的分子机制。</p> <p>(2) 发现基因间和内元 lncRNA 调控表观修饰的新模式，鉴定了牛 <i>DLK1-DIO3</i> 印记区域的 5 个基因间 lncRNA (<i>LINC24061-LINC24065</i>) 和 3 个内元 lncRNA (<i>MEG8-IT1</i>、<i>MEG8-IT2</i>、<i>MEG8-IT3</i>)。</p> <p>(3) 系统研究了 <i>DLK1-DIO3</i> 印记区域的差异甲基化区 (<i>GTL2-DMR</i>、<i>IG-DMR</i> 和 <i>DLK1-DMR</i>)，确定了 <i>IG-DMR</i> 为 <i>DLK1/DIO3</i> 印记区域的印记调控区。</p> <p>(4) 发现 <i>DLK1-DIO3</i> 印记区域的 <i>IG-DMR</i> 编码的增强子 RNA-<i>MICO1/MICO1OS</i> 的异常重编程是导致克隆牛出生死亡的重要原因。通过基因编辑技术修正 <i>MICO1/MICO1OS</i> 的表观遗传修饰，可以显著提高克隆胚胎的发育率。</p>
代表性论文专著目录	
<p>1、Xiaoqian Liu, Haonan Huo, Lanjie Jin, Yanqiu Dong, Dongjie Li, Cui Zhang, Shijie Li. Genomic imprinting of the IGF2R/AIR locus is conserved between bovines and mice. <i>Theriogenology</i>. 2022;180:121-129.</p> <p>2、Wenzhi Yang, Dongjie Li, Guannan Wang, Cui Zhang, Mingyue Zhang, Shijie Li. Three intronic lncRNAs with monoallelic expression derived from the MEG8 gene in cattle. <i>Anim Genet</i>. 2017;48(3):272-277.</p> <p>3、Da Xu, Cui Zhang, Junliang Li, Guannan Wang, Weina Chen, Dongjie Li, Shijie Li. Polymorphic imprinting of SLC38A4 gene in Bovine Placenta. <i>Biochem Genet</i>. 2018;56(6):639-649.</p>	

4、Wenzhi Yang, Dongjie Li, Guannan Wang, Xihong Wu, Mingyue Zhang, Cui Zhang, Yali Cui, Shijie Li. Expression and imprinting of DIO3 and DIO3OS genes in Holstein cattle. J Genet. 2017;96(2):333-339.

5、Mingyue Zhang M, Yupeng Zhao, Guannan Wang, Dongjie Li, Weina Chen, Cui Zhang, Shijie Li. An imprinted long noncoding RNA located between genes Meg8 and Meg9 in the cattle Dlk1-Dio3 domain. Genetica. 2017;145(1):1-7.

主要完成人情况表（排名、姓名、技术职称、工作单位、对本项目技术创造性贡献、曾获奖励情况）

排名	姓名	技术职称	工作单位	完成单位	贡献	曾获奖励情况
1	李世杰	教授	河北农业大学	河北农业大学	项目主持人，负责项目的总体设计及组织协调工作，主持完成所有科学发现，5 篇代表性论文的通讯作者。	2009年获河北省自然科学二等奖，第一完成人
2	张萃	讲师	河北农业大学	河北农业大学	在对牛印记基因的筛选工作中，负责组织样品采集、准备与管理，在基因组表观调控机制的鉴定等工作中，负责基因组甲基化实验流程规范和数据管理。5篇代表性论文的作者之一。对发现点1、 2、3、4 作出贡献。	200 年获河北省自然科学二等奖，第五完成人
3	赵宇鹏	馆员	河北北方学院	河北北方学院	负责DLK1-DIO3 印记域中基因间非编码RNA的印记状态分析。1篇代表性论文的作者之一。对发现点 1、2、3作出贡献。	无
4	崔亚利	副教授	河北农业大学	河北农业大学	负责DLK1-DIO3印记域中编码基因DIO3 的印记状态分析。1篇代表性论文的作者之一。对发现点 2、3作出贡献。	无
5	陈玮娜	讲师	河北大学	河北大学	负责牛胎盘组织的印记基因筛选鉴定及后期数据整理工作。1 篇代表性论文的作者之一。对发现点 1、2、3作出贡献。	无

完成人合作关系说明

本成果是第一完成人李世杰与张萃，赵宇鹏，崔亚利和陈玮娜等人协同合作完成的，完成人合作关系说明如下：

- 1、2010-2022 年，与张萃共同完成 5 篇代表作的相关研究内容。
- 2、2014-2017 年，与赵宇鹏共同完成代表作 5 的相关研究内容。
- 3、2015-2017 年，与崔亚利共同完成代表作 4 的相关研究内容。
- 4、2016-2019 年，与陈玮娜共同完成代表作 3 和 5 的相关研究内容。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	备注
----	------	----------	------	------	----

1	共同完成	张萃/2	2010-2022	代表作1, 2, 3, 4,5	
2	共同完成	赵宇鹏/3	2014-2017	代表作5	
3	共同完成	崔亚利/4	2015-2017	代表作4	
4	共同完成	陈玮娜/5	2016-2019	代表作3, 5	

注：所填报内容必须与推荐书中提交的完全一致，否则责任自负，可自行调整行间距。