

## 综 述

## TFIID在配子发生和早期胚胎发育过程中的作用

郝国礼 于海泉\*

(内蒙古大学哺乳动物生殖生物学及生物技术教育部重点实验室, 呼和浩特 010070)

**摘要** 配子发生以及胚胎早期发育过程受严格且有序的基因表达调控。多种转录因子与靶基因结合, 激活基因的时空特异性表达, 实现受精卵全能性的获得, 完成母型基因组转录调控向合子基因组转录调控的转变以及随后胚胎细胞的分化调节。研究表明, TFIID转录因子家族在这些关键阶段起重要作用, 在基因转录调节的起始阶段, TFIID转录因子家族成员作为通用转录因子被招募到靶基因的启动子上, 与其他转录因子共同形成转录前起始复合物, 起始转录。该文总结了TFIID转录因子的结构、作用方式, 以及在配子发生和早期胚胎发育中的调控作用。

**关键词** TFIID; 配子发生; 合子基因组激活; 基因标签

## The Role of TFIID in Gametogenesis and Early Embryonic Development

Hao Guoli, Yu Haiquan\*

(The Key Laboratory of Mammal Reproductive Biology and Biotechnology, Ministry of Education,  
Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China)

**Abstract** Gametogenesis and early embryonic development are regulated by precise and well-ordered gene expression. A variety of transcription factors bind to target genes to activate their expression in a spatially and temporally specific manner during these processes, which controls the acquisition of zygotic totipotency, the maternal to zygotic transition, and the regulation of embryonic cell differentiation. Previous studies have shown that transcription factor TFIID plays important roles in these development stages. Before the initiation of gene transcription, subunits of TFIID are recruited to target gene promoters, and form pre-initiation complexes with other transcription factors to initiate transcription. This review summarizes the structure and action mechanism of TFIID, as well as its regulatory roles in gametogenesis and early embryonic development.

**Key words** TFIID; gametogenesis; zygotic gene activation; gene bookmarking

配子发生、受精和胚胎早期发育过程是一系列有序发生的事件, 且受严格的基因表达调控。精子发生过程中, 初级精母细胞经过减数分裂以及复杂的变态过程最终成为成熟的精子<sup>[1]</sup>。卵子发生过程中, 基

因组进行活跃的转录和翻译, 积累和贮存了大量的RNA和蛋白质等母源物质。在等待精子受精前, 卵母细胞基因组处于转录沉默状态。受精过程激活卵母细胞, 受精卵的早期发育主要依赖于卵母细胞在成熟过程中积累的mRNA和蛋白质, 之后随着发育的进行, 母源性物质被降解, 合子基因组激活(zygotic gene activation, ZGA)并合成合子型RNA和蛋白质来支持后续的发育过程, 完成母型调控向合子型调控的转变(maternal to zygotic transition, MZT)<sup>[2-3]</sup>。配子发生和早期胚胎发育过程受到严密的基因表达调控。多种转录因子(transcription factor, TF)在调节基

收稿日期: 2013-11-01 接受日期: 2014-01-13

内蒙古自然科学基金重大项目(批准号: 2012ZD04)资助的课题

\*通讯作者: Tel: 0471-3679879, E-mail: haiquan\_yu@163.com

Received: November 1, 2013 Accepted: January 13, 2014

This work was supported by the Inner Mongolia Natural Science Foundation (Grant No.2012ZD04)

\*Corresponding author. Tel: +86-471-3679879, E-mail: haiquan\_yu@163.com

网络出版时间: 2014-03-28 16:45

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.04.0361.html>

因的特异性和时序性表达、保证配子发生和早期胚胎正常发育过程中具有重要作用。

真核生物基因表达调控是一个精细、复杂、有序的过程。基因转录之前,首先各种转录因子结合到靶基因的转录调节序列上,然后招募RNA聚合酶II,进而在基因启动子区域调控转录相关因子的接近和激活<sup>[4-5]</sup>,从而精密的控制基因的时空特异性表达,对各种发育和环境信号做出应答。研究表明,基因转录时,RNA聚合酶II以及通用转录装置的各个组分——基础转录因子TFIIA、TFIIB、TFIID、TFIIE、TFIIF和TFIIH同时被招募到靶基因的启动子上,形成转录前起始复合物(pre-initiation complex, PIC),进而起始转录<sup>[6-7]</sup>(图1)。最先结合到前起始复合物的是TFIID,形成TFIID-启动子复合体,它与各种转录因子和辅助转录因子相互作用形成复杂的转录装置,同时招募RNA聚合酶II,起始基因转录,TFIID既可以识别特定启动子序列,也可以识别与活化启动子相关的染色质修饰<sup>[9-10]</sup>,表明其对靶基因转录也有调控作用。TFIID的亚基TBP和TAFs可以在组织特定途径和发育特定途径起作用<sup>[11]</sup>。

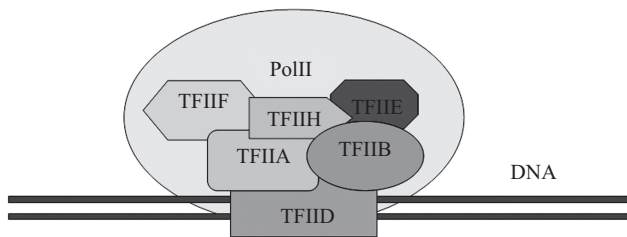


图1 转录起始复合物的装配: 普遍性转录因子与RNA聚合酶II的结合(根据参考文献[8]修改)

Fig.1 The assembly of PIC: general TFs combined with the Pol II (modified from reference [8])

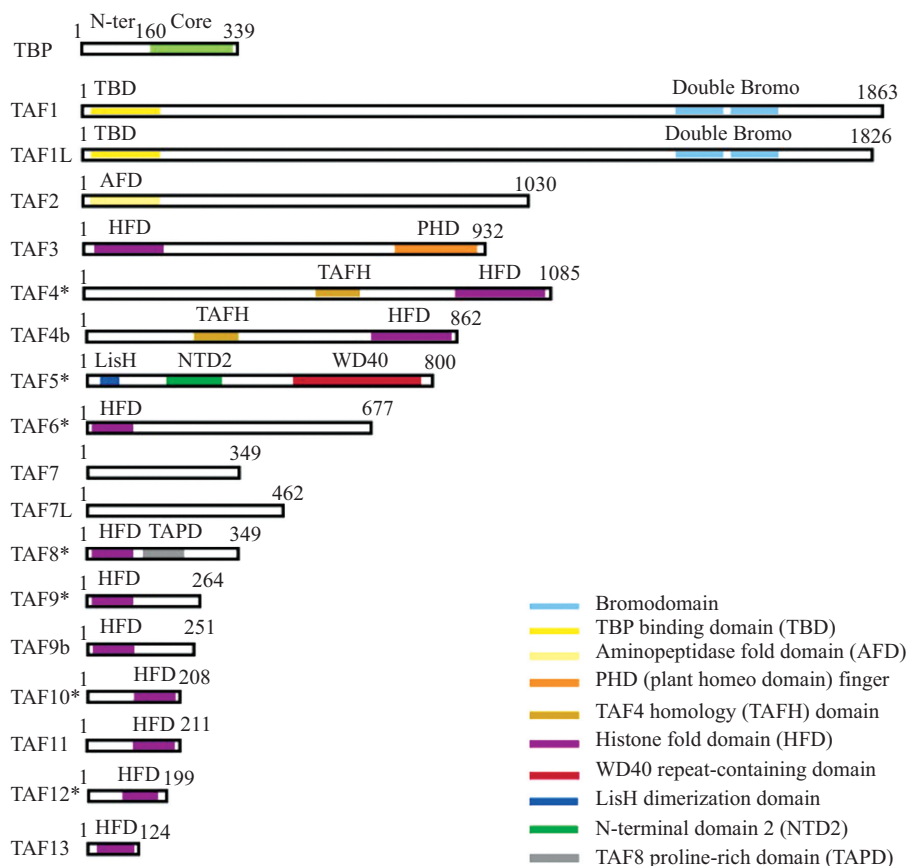
对早期胚胎发育过程中转录因子的表达模式和调控机制的研究,有助于进一步了解受精机制,解决早期胚胎发育相关的生殖医学难题,提高体细胞克隆技术的效率等问题。以下就TFIID的结构、结合位点以及在配子发生发育和早期胚胎发育中的作用进行综述。

## 1 TFIID的结构

TFIID是寡聚蛋白,由TATA结合蛋白(TATA binding protein, TBP)和13个TBP相关因子(TBP-associated factors, TAFs)组成<sup>[12-13]</sup>。对TAF4、TAF6、

TAF9和TAF12的氨基酸序列进行初步分析发现,它们与核心组蛋白H2A、H4、H3和H2B的氨基酸序列有非常高的相似性,这表明在TFIID内存在组蛋白八聚体样结构<sup>[14]</sup>。进一步的研究表明,TAF3、TAF4、TAF6、TAF8、TAF9、TAF10、TAF11、TAF12和TAF13含有组蛋白折叠结构域(histone fold domain, HFD)<sup>[15]</sup>,这些TAFs两两之间可以形成若干对TFIID结构和功能起作用的TAF异二聚体<sup>[16-17]</sup>,所以HFD是TFIID的基本结构。然而,TFIID的大多数亚基都不止一个拷贝,因此,对于TFIID来说,TFIID整体的结构比一个简单的八聚体状核心更要复杂。TFIID的电镜结果显示,TFIID具有两个相互交错且对称的折叠,同时还具有明显突出的结构,这个突出结构包含具有HFD的TAFs亚基。TFIID是以不对称的核心结构为支架组装起来的<sup>[18]</sup>。当把TAF1、TAF2、TAF7和TBP从酵母TFIID模型中去除,剩余的结构是一个稳定的复合体,它由TAF5和三个HFD-TAF二聚体TAF4/12、TAF6/9、TAF8/10组成<sup>[19]</sup>(图2)。

一些TAFs对于TFIID的组装和稳定性起关键性的作用。对于酵母来说,TAF1的N-末端结构域与TBP相互作用,而不与其他的TAFs结合。N-末端结构域缺失后TAF1与TBP结合能力下降<sup>[20]</sup>。TAF7能直接与TAF1的C-末端结构域相互作用<sup>[21]</sup>。TAF4/4b-TAF12复合体与DNA具有高亲和力,与DNA结合的最佳长度是70 bp,实验证明该复合体能使TFIID与核心启动子DNA的结合更容易<sup>[22]</sup>。对于果蝇体中TFIID稳定性的研究是采用siRNA技术对TFIID的单个TAFs亚基进行敲减,结果表明,TAF4是TFIID组装的关键分子<sup>[23]</sup>。但是,与上述结果相反的是,在TAF4失活的细胞中可以表达TAF4b,细胞可以将TAF4b整合到TFIID中来代替TAF4,从而使TFIID的稳定性不受影响<sup>[24]</sup>。在哺乳动物细胞中发现,TAF10对TFIID完整性具有关键性作用,早期胚胎和成人肝脏中TAF10的缺失导致TFIID解体<sup>[25]</sup>。TAF2对于TFIID来说是必不可少的组成成分,TAF2可能与TAF1相互作用从而对TFIID起作用,另外,TAF1和TAF2可以形成一个复合体与TBP特异性结合在启动子DNA上<sup>[26]</sup>。当敲减*Taf5*时,TFIID的稳定性会下降,但是TAF5对TFIID稳定性的维持是否有明显的作用还需要进一步的实验验证<sup>[27]</sup>。TAF6的C-端结构域包含HEAT重复序列,这个序列影响TAF6/TAF9复合物的形成,从而影响TFIID的组装<sup>[28]</sup>。



\*代表TFIID核心亚基。

\* represent the core subunits of TFIID.

图2 TFIID不同亚基的结构示意图(根据参考文献[13,15]修改)

Fig.2 Schematic representation of different subunits of TFIID (modified from references [13,15])

## 2 TFIID在转录调节中的作用

编码基因的启动子分为含TATA盒的启动子和不含TATA盒的启动子。在真核生物细胞内, 绝大多数的启动子都含有与TFIID相互作用的元件, TBP与包含TATA盒的启动子上游转录起始位点相结合<sup>[29]</sup>, 促使PIC的形成, 到目前为止还没有发现TBP能与不含TATA盒的启动子相结合的例子<sup>[30]</sup>; TAFs将TFIID招募到不含TATA盒的启动子上, 并参与TFIID对启动子的识别<sup>[31-33]</sup>。TAF1和TAF2可以与起始子(initiator)结合<sup>[26]</sup>。因此, TFIID与启动子结合的特异性有待深入研究。对酵母的研究发现, TAF1对有限数量的基因启动子激活有重要影响, 这些启动子的激活依赖于驻留在核心启动子的TAF1, 而不是结合在上游激活序列的调控因子<sup>[34]</sup>。TAF6和TAF9可以与启动子下游元件(downstream core element, DPE)相互作用<sup>[35]</sup>。

但对于大多数的启动子来说, 它们缺少TFIID可识别的元件, 有的还存在CpG岛, 那么TFIID是如何

被招募到这些启动子上并保持稳定? 蛋白质-蛋白质之间的相互作用可能在其中起到很重要的作用。转录激活蛋白可以与TAFs相互作用使TFIID结合到启动子上, 例如, SP1或环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)可以与TAF4结合<sup>[36-37]</sup>, 激活子Rap1p和Gal4也可以与TAFs相互作用, 使TFIID和启动子结合<sup>[38-39]</sup>。TAFs和赖氨酸共价修饰的组蛋白相互作用对于TFIID与启动子的结合可能发挥了重要的作用, 在激活的启动子上存在组蛋白残基特异的共价修饰, 如组蛋白H3K4me3和H3K9ac。含有double bromodomain结构域的TAF1不与未乙酰化的H4尾部结合, 同时对H4尾部的K16乙酰化的亲和力很低, 而对H4尾部双乙酰化的K5/K12或K8/K16具有较高的亲和力<sup>[40]</sup>。由于TAF3的C-端具有PHD(plant homeo domain), 而PHD通过H3K4me3特异的与组蛋白相互作用<sup>[41-42]</sup>, 因此, TAF3的PHD可能参与了染色质介导的转录调控<sup>[43]</sup>。TAF4与异染色质蛋白1α(HP1α)和HP1γ相互作用, 但

不与HP1 $\beta$ 相互作用<sup>[44]</sup>。HP1s与各种伴侣蛋白的相互作用是通过保守的PXVXL结构域来实现<sup>[45]</sup>,而在TAF4的C-端也有这样的结构域存在。由于HP1s与H3K9me3相互作用,因此被称为异染色质相关蛋白,这种蛋白参与基因转录沉默。但是最近的研究表明,在常染色质上也发现HP1s,并参与转录激活和抑制。因此,HP1s-TAF4是将TFIID募集到活化的启动子上还是参与TAFs依赖的抑制作用仍需进一步验证<sup>[46]</sup>。

综上,当TFIID与启动子结合后,TAFs可以与转录激活因子、共激活因子、染色质修饰因子、转录延伸因子等发生相互作用,使TFIID接受来自不同方面的调控信号,从而调控基因的表达。

### 3 TFIID在配子发生中的作用

#### 3.1 TFIID与精子发生

精子发生的开始及维持是在特定的基因表达程序调节下进行的,TFIID在雄性生殖细胞分化过程中发挥了很重要的作用。TAF7L和TAF7参与了小鼠精子发生过程。二者具有高度的序列相似性,TAF7在精原细胞和早期初级精母细胞中表达,定位于细胞质。TAF7L在精母细胞的发育过程中进入细胞核,弥补了TAF7表达的缺失,并与TBP结合。此外,在圆形精子细胞中TAF4和TAF10的表达显著下调,单倍体的圆形精子细胞高表达TAF7L和TBP,而很少或不表达TAF4和TAF10,这表明单倍体的圆形精子细胞中不包含完整的TFIID,而在单倍体精子细胞中可能存在着稳定且有功能的TAF1-TAF7L-TBP复合物<sup>[21]</sup>。TAF1L在精子发生过程中也起着关键作用,它在睾丸中,尤其是生殖细胞中特异性地表达,研究认为TAF1L与性染色体失活有关<sup>[47]</sup>。TAF4b在性腺特异性表达,并在小鼠睾丸中高表达,研究表明,精子发生过程的维持需要TAF4b,TAF4b对于雄性生殖细胞增殖相关基因的表达是必需的<sup>[48]</sup>。TRF2(TBP related factor 2)对雄性生殖细胞的发育有着重要的作用。研究证明,lawc/Trf2能与基础的特异性转录因子编码基因相互作用。在通常情况下,如果这些基因发生突变则会引起发育缺陷或子代死亡。然而,对于编码TAF9的*e(y)l*基因来说,与lawc/Trf2相关的*e(y)l*基因发生的突变只对雄性生殖系统有损害。由于初级精母细胞成熟发生了阻滞,同时处在减数分裂期而又受损的染色体在生殖细胞聚集,lawc(p1)

*e(y)l(u1)*的突变使得雄性不育<sup>[49]</sup>。

Polycomb在雄性生殖细胞转录沉默过程中有着重要的作用。通过消除Polycomb的抑制作用,雄性生殖细胞终末分化所需的睾丸特异TAFs可能激活靶基因的表达。染色质免疫共沉淀结果显示,睾丸TAFs结合到靶基因启动子上,从而减少了Polycomb的结合,促进H3K4me3的积累,而H3K4me3是Trithorax激活的标志。多梳蛋白抑制复合体1(polycomb repressive complex 1, PRC1)通过抑制有活性的RNA聚合酶II和PIC组装来介导转录沉默<sup>[50]</sup>,而睾丸TAFs促进PRC1组分重新定位于精母细胞的核仁,从而涉及到亚核结构的终末分化的调控<sup>[51]</sup>。

#### 3.2 TFIID与卵母细胞转录沉默

对于绝大多数的多细胞动物来说,卵母细胞成熟发育中都有一个转录沉默的阶段,这期间没有RNA的合成。现在关于卵母细胞的转录沉默的假说主要有三个:(1)在非爪蟾早期发育过程中,存在多次快速的细胞分裂周期,从而阻止了基因转录<sup>[52]</sup>;(2)卵母细胞中存在一些蛋白抑制因子,这些因子可能与转录复合物结合,从而阻止了转录复合物与启动子结合<sup>[53]</sup>;(3)某些转录因子的不足或缺乏也有可能导致转录沉默<sup>[54]</sup>。

有研究表明,转录因子在卵母细胞中的表达、亚细胞定位、蛋白修饰的变化会促使转录沉默。转录因子TBP和SP1随卵母细胞的成熟表达水平降低<sup>[55]</sup>。当爪蟾卵和胚胎转录沉默时,没有TBP的表达,但在ZGA前,TBP在细胞核中急剧的积累<sup>[56]</sup>。受精后的小鼠1-细胞中,核内的TBP的量非常低,而在ZGA之前,TBP又在原核中高表达,其含量达到一个很高的水平<sup>[57]</sup>。其他研究同样指出,小鼠卵母细胞受精后的几个小时内检测不到TAF1,直到受精后6小时的原核期才出现,合子基因组激活前达到了一个相对较高的水平<sup>[58]</sup>。这些数据表明,转录因子的缺乏对于胚胎转录沉默机制起重要作用。

也有人认为,表观遗传修饰也与基因组转录沉默有关。在小鼠卵母细胞成熟的不同时期也存在着大量的DNA甲基化和各种组蛋白修饰,如H3K9、H3K18、H4K5、H4K12乙酰化,以及H3K4和H3K9甲基化<sup>[59]</sup>。H3K9甲基化代表着基因转录的抑制,特异的存在于异染色质区域<sup>[60]</sup>。而H3K4me3则与基因转录激活有关,它出现在常染色质区域,在转录沉默的异染色质区域检测不到它的存在<sup>[61]</sup>。研究表明,

TAF3的PHD可以把TFIID和H3K4me3直接联系在一起<sup>[9]</sup>。由于TAF3的PHD对于H3K4me3具有很高的选择性,因此,TAF3可以被看作是一个转录辅因子。当H3K4me3选择性缺失后,TFIID与启动子无法有效结合,使细胞的转录活力明显下降。在秀丽隐杆线虫胚胎中,TAF4与OMA-1和OMA-2结合,抑制了TFIID的组装,从而阻断了基因的转录,进一步影响线虫的卵母细胞体外成熟和早期胚胎发育。OMA与TAF4的HFD结构具有一定的相似性,所以OMA可以与TAF12相互作用,然后和TAF4结合,使TAF4保留在细胞质中,从而导致转录沉默<sup>[62]</sup>。

卵母细胞转录沉默是卵母细胞成熟到合子基因组激活间的一个重要的过渡,TFIID亚基的缺失或与其他物质的相互作用在卵母细胞转录沉默中起关键作用。

#### 4 合子基因组激活中的作用

受精后,随着胚胎发育的进行,母源物质被不断地消耗。有研究表明,小鼠早期胚胎发育到2-细胞期时,储存在卵母细胞中90%的RNA被降解,这对胚胎发育来说是一个必不可少的过程<sup>[63]</sup>。胚胎的进一步发育需要激活胚胎基因组的转录,胚胎发育调控由母源型向合子型转变。母源mRNA降解和胚胎基因组激活是相互依存的,胚胎基因组转录生成的蛋白质和micro-RNA对母源mRNA降解具有反馈作用<sup>[64]</sup>。如果合子基因组激活受阻,胚胎发育就会发生阻滞。对于哺乳动物来说,ZGA的时间与体外受精胚胎发育阻滞的时间常常是一致的<sup>[65]</sup>。以小鼠为例,2-细胞时期是体外受精胚容易发生发育停滞的时期,也就是所谓的“2-细胞阻滞”<sup>[66]</sup>,之所以会出现这种情况可能与合子基因组激活受阻有关<sup>[67]</sup>。因此,ZGA是体外受精胚发育的关键事件,在这个过程中,基因程序发生了重排,并对卵细胞和精子染色质进行重塑,最终形成具有全能性的早期胚胎,所以ZGA对于植入前胚胎的正常发育是绝对必需的<sup>[68]</sup>。

转录因子是胚胎发育过程中重要的调控元件之一,它是母源mRNA多聚腺苷酸化或合子基因组翻译的产物。在ZGA过程中,由转录因子激活的基因继续调控下游与发育相关的基因表达<sup>[69]</sup>。

而对转录因子TFIID在ZGA中所起到的功能研究得并不多。有研究表明,ZGA的过程受到了TBP的调控:第一,母源性mRNA的翻译使TBP蛋白水平

上调<sup>[56]</sup>;第二,TBP被认为是ZGA过程的限速因素<sup>[70]</sup>;第三,TBP除了具有调控胚胎基因组转录的功能之外,同时还参与了母源性mRNA降解过程<sup>[71]</sup>。对线虫的研究揭示了ZGA的一个可能的机制:胞质中的OMA蛋白与TAF4在细胞质结合,将TAF4限制在细胞质中,从而降低了细胞核中TAF4的浓度,这样就阻止了转录的起始<sup>[72]</sup>。这种结合作用可以认为是调节了ZGA过程中TAFs(包括TBP)在细胞核和细胞质中的比例。同样对线虫的研究证明,*Taf1*对于胚胎基因转录也是必需的,通过RNAi干扰TAF1的表达后,引起了合子基因转录的广泛缺失,使胚胎发育和分化发生了阻滞<sup>[73]</sup>。在哺乳动物细胞中,染色质间颗粒簇(interchromatin granule clusters, IGCs)直接参与转录过程<sup>[74]</sup>。最近研究发现,与ZGA前相比,具有转录活性的2-细胞晚期和4-细胞期的特点是含有比较大的IGCS,而RNA聚合酶II和TFIID存在于IGCS之中<sup>[75]</sup>。

在小鼠胚胎中,TBP和一些TAFs对大多数合子基因激活起关键作用。通过同源重组使小鼠*Tbp*基因灭活,将会导致合子基因组转录缺失,使胚胎在囊胚阶段生长停滞并发生细胞凋亡<sup>[76]</sup>。有人利用Cre重组酶/loxP技术使小鼠的*Taf10*基因失去活性,在杂合的*Taf10*<sup>+/-</sup>小鼠后代中没有纯合的*Taf10*<sup>-/-</sup>小鼠出生,*Taf10*<sup>-/-</sup>囊胚的滋养层细胞可以存活,而内细胞团细胞则无法生存,因此,在小鼠早期胚胎中,TAF10对转录过程中TFIID稳定性的维持以及细胞周期的正常运转是必需的<sup>[77]</sup>。

研究表明,NANOG、OCT4(Pou5f1)和SOXB1调控斑马鱼的合子基因激活。这些因子联合缺失导致在原肠胚形成前发育阻滞,同时大于75%的合子基因激活失败。在MZT时期,NANOG、SOXB1和OCT4的内源性作用介导第一波合子基因激活,建立一个短暂的多能性状态,并且能够指导母源mRNA的降解<sup>[78]</sup>。在小鼠的早期胚胎发育过程中,OCT4等多能性因子可以对2-细胞期基因表达进行调控,并建立多能性基因调控网络<sup>[79-80]</sup>。

胚胎干细胞特性的维持离不开某些核心因子,这些因子包括OCT4、SOX2、KLF4和c-Myc和NANOG。这些多能性因子的强表达可使体细胞重编程为诱导多能干细胞(iPS细胞)<sup>[81]</sup>。研究发现,TFIID复合物的敲除影响小鼠ES细胞多能性调控网络,说明TFIID直接参与调控ES细胞的多能性通路。

除此之外,TFIID复合物的敲除能够抑制成纤维细胞的重编程。TFIID的亚基和OSKM因子能够形成前馈回路,来诱导和保持一个稳定的转录状态。值得注意的是,TFIID亚基的表达可以大大提高重编程效率,说明对于转录因子介导的重编程,TFIID起到了关键的作用。ChIP-qPCR分析显示,*Taf5*敲减后,*Oct4*、*Nanog*和*Klf4*的启动子与TAF1结合减少,对TBP的ChIP检测得出了类似的结果<sup>[82]</sup>。ES细胞的ChIP-seq数据表明,NANOG和OCT4结合到鼠*Taf4*基因上游10 Kb的区域,该区域包含一个*Sox2/Oct4*共有序列的位点,通过ChIP-qPCR证实了NANOG和OCT4的结合,这个区域作为ES细胞特异性增强子依赖TAF5的表达<sup>[83]</sup>。

MZT和诱导多能性干细胞的细胞重编程存在许多相似之处<sup>[84]</sup>。在胚胎干细胞中,TFIID对这些多能性因子具有很重要的调控作用,而COT4、SOXB1和NANOG能够使合子基因激活,TFIID是否通过激活OCT4等多能性因子后作用于合子基因组激活,还有待进一步证明。

在体细胞核移植技术中,卵细胞胞质成分完成对体细胞核的重编程,这一重编程过程与受精卵中卵母细胞对雌雄原核的作用非常相似,在后续发育过程中,核移植胚胎和正常胚胎的发育历程也是较为一致的,核移植中卵胞质对供体细胞核的重编程过程被认为是正常胚胎特定发育时期的重演<sup>[85]</sup>。核移植胚胎发育异常可能是因为PIC的转录因子(如TFIID)在MII期卵母细胞去核过程中随卵母细胞核一同被去除了,如果在ZGA之前这些转录因子没有恢复到原来水平,可能会导致其他与转录相关的因子不能与基因启动子相结合,合子基因组不能被激活,早期胚胎发育则停滞。

综上,TFIID在调控合子基因组激活和胚胎发育

中起重要作用,由于TFIID的亚基TBP及TAFs同时参与其他转录复合物的调节,因此有关TFIID对早期胚胎发育的作用及调节机制还有待进一步明确。

## 5 胚胎发育过程中TFIID的基因标签作用

在细胞分裂过程中,绝大多数具有活性的基因都停止了转录,但是具有转录活性基因的启动子区域仍是处于松散的未聚缩状态,这可能就是一种被标记的状态,使得亲代细胞中活性基因的表达模式能够马上传递给子代细胞,这种记忆机制被称为基因标签(gene bookmarking)<sup>[86]</sup>。这种表观遗传记忆对个体的生理调节和疾病的发生发展具有调控作用<sup>[87]</sup>(图3)。

有关研究表明,在有丝分裂的细胞中,TFIID与染色体仍保持着紧密的结合<sup>[88]</sup>。在细胞内GFP-TBP融合蛋白的荧光定位分析也证实了这一点<sup>[89]</sup>。同时,CHIP的结果说明了TFIID和TFIIB与那些之前具有转录活性的基因的启动子结合,而不与那些没有转录活性的基因的启动子结合<sup>[90]</sup>。在有丝分裂细胞的核中,TBP蛋白将蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase2A, PP2A)蛋白招募到有转录活性的基因启动子上,同时与浓缩素CAP-G亚单位相结合。PP2A能够使CAP-G亚单位去磷酸化,让浓缩素失活,从而抑制凝缩蛋白的活性,使启动子区域处于松散状态,这样,TBP就给启动子加上了转录标签,当细胞进入G<sub>1</sub>期时被标记的基因就被激活,转录起始<sup>[91]</sup>。

最近的证据表明,在ZGA开始前转录因子就结合在基因表达调控区域,这种结合可以决定发育调控基因是在ZGA期间还是之后被激活。这样,转录因子不仅在它们的靶基因转录活化中发挥作用,更重要的是它可以在基因组转录起始之前赋予其转录的潜能<sup>[92]</sup>。为了研究TBP在胚胎中的表达模式,在小鼠卵母细胞和受精卵中注入GFP-TBP mRNA,结

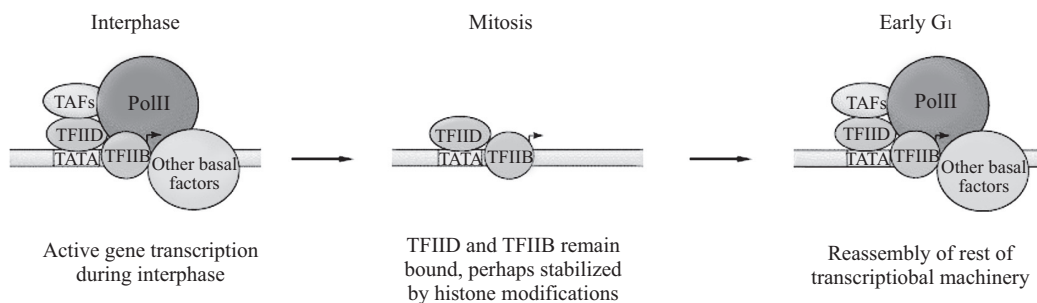


图3 基因标签的一种可能机制假说模型(根据参考文献[86]修改)

Fig.3 Postulated model of a potential mechanism for bookmarking active genes (modified from reference [86])

果表明, 外源性GFP-TBP在GV期卵母细胞中非常丰富, 而GVBD后在染色体上观察不到外源性TBP, 然而在2-细胞和囊胚的M期的染色体上检测到外源性TBP的表达, 说明TBP可能是传递给子代细胞的转录记忆<sup>[93]</sup>。TFIID其他亚基是否也有这样的作用还未见报道。

在细胞分裂期, TFIID与具有转录活性的基因启动子结合可能是一种直接的来维持细胞分裂后活性基因重新转录的方式。卵母细胞减数分裂过程中, TFIID是否也具有基因标签的作用是一个值得研究的问题。TFIID可能首先与某些具有活性的基因(可能包括合子激活基因)结合并标记, 在合子基因组激活时, 标记基因被迅速地激活, 从而完成母源调控到合子调控的过渡。

## 6 总结

配子发生和早期胚胎发育过程中的基因表达调控机制是发育生物学重点探究的领域, 也是目前生命科学研究的前沿。植入前胚胎是人们对胚胎进行体外操作最佳的时间窗口, 如转基因、体细胞核移植等技术的操作都是在此时期进行的, 而体外操作处理的胚胎发育率低, 且容易发生发育异常等现象, 已成为制约生殖生物技术应用瓶颈。通过研究调节发育相关基因的转录因子在早期胚胎的表达变化, 将有助于阐明发育机理。随着生物技术手段不断的进步和研究层次不断的深入, 将有利于我们进一步了解早期胚胎发育过程中精确的调控机制, 从而为生殖生物技术应用奠定坚实的理论基础。

## 参考文献 (References)

- Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertil Steril* 2013; 99(7): 1814-20.
- Evsikov AV, Marin de Evsikova C. Gene expression during the oocyte-to-embryo transition in mammals. *Mol Reprod Dev* 2009; 76(9): 805-18.
- Shin SW, Tokoro M, Nishikawa S, Lee HH, Hatanaka Y, Nishihara T, *et al.* Inhibition of the ubiquitin-proteasome system leads to delay of the onset of ZGA gene expression. *J Reprod Dev* 2010; 56(6): 655-63.
- Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription *in vivo*. *Nature* 2009; 461(7261): 186-92.
- Roeder RG. Transcriptional regulation and the role of diverse coactivators in animal cells. *FEBS Lett* 2005; 579(4): 909-15.
- Roeder RG. The role of general initiation factors in transcription by RNA polymerase II. *Trends Biochem Sci* 1996; 21(9): 327-35.
- Orphanides G, Lagrange T, Reinberg D. The general transcription factors of RNA polymerase II. *Genes Dev* 1996; 10(21): 2657-83.
- Zurita M, Reynaud E, Aguilar-Fuentes J. From the beginning: the basal transcription machinery and onset of transcription in the early animal embryo. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(2): 212-27.
- Juven-Gershon T, Kadonaga JT. Regulation of gene expression via the core promoter and the basal transcriptional machinery. *Dev Biol* 2010; 339(2): 225-9.
- Vermeulen M, Mulder KW, Denissov S, Pijnappel WW, van Schaik FM, Varier RA, *et al.* Selective anchoring of TFIID to nucleosomes by trimethylation of histone H3 lysine 4. *Cell* 2007; 131(1): 58-69.
- Cler E, Papai G, Schultz P, Davidson I. Recent advances in understanding the structure and function of general transcription factor TFIID. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(13): 2123-34.
- Goodrich JA, Tjian R. Unexpected roles for core promoter recognition factors in cell-type-specific transcription and gene regulation. *Nat Rev Genet* 2010; 11(8): 549-58.
- Muller F, Zaucker A, Tora L. Developmental regulation of transcription initiation: More than just changing the actors. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20(5): 533-40.
- Xie X, Kokubo T, Cohen SL, Mirza UA, Hoffmann A, Chait BT, *et al.* Structural similarity between TAFs and the heterotetrameric core of the histone octamer. *Nature* 1996; 380(6572): 316-22.
- Malkowska M, Kokoszynska K, Rychlewski L, Wyrwicz L. Structural bioinformatics of the general transcription factor TFIID. *Biochimie* 2013; 95(4): 680-91.
- Gangloff YG, Pointud JC, Thuault S, Carre L, Romier C, Muratoglu S, *et al.* The TFIID components human TAF(II)140 and Drosophila BIP2 (TAF(II)155) are novel metazoan homologues of yeast TAF(II)47 containing a histone fold and a PHD finger. *Mol Cell Biol* 2001; 21(15): 5109-21.
- Papai G, Weil PA, Schultz P. New insights into the function of transcription factor TFIID from recent structural studies. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(2): 219-24.
- Bieniossek C, Papai G, Schaffitzel C, Garzoni F, Chaillet M, Scheer E, *et al.* The architecture of human general transcription factor TFIID core complex. *Nature* 2013; 493(7434): 699-702.
- Leurent C, Sanders SL, Demény MA, Garbett KA, Ruhlmann C, Weil PA, *et al.* Mapping key functional sites within yeast TFIID. *EMBO J* 2004; 23(4): 719-27.
- Singh MV, Bland CE, Weil PA. Molecular and genetic characterization of a Taf1p domain essential for yeast TFIID assembly. *Mol Cell Biol* 2004; 24(11): 4929-42.
- Pointud JC, Mengus G, Brancorsini S, Monaco L, Parvinen M, Sassone-Corsi P, *et al.* The intracellular localisation of TAF7L, a paralogue of transcription factor TFIID subunit TAF7, is developmentally regulated during male germ-cell differentiation. *J Cell Sci* 2003; 116(9): 1847-58.
- Gazit K, Moshonov S, Elfkess R, Sharon M, Mengus G, Davidson I, *et al.* TAF4/4b x TAF12 displays a unique mode of DNA binding and is required for core promoter function of a subset of genes. *J Biol Chem* 2009; 284(39): 26286-96.
- Wright KJ, Marr MT 2nd, Tjian R. TAF4 nucleates a core subcomplex of TFIID and mediates activated transcription from a TATA-less promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(33): 12347-52.

- 24 Mengus G, Fadloun A, Kobi D, Thibault C, Perletti L, Michel I, *et al.* TAF4 inactivation in embryonic fibroblasts activates TGF $\beta$  signalling and autocrine growth. *EMBO J* 2005; 24(15): 2753-67.
- 25 Tatarakis A, Margaritis T, Martinez-Jimenez CP, Kouskouti A, Mohan WS 2nd, Haroniti A, *et al.* Dominant and redundant functions of TFIID involved in the regulation of hepatic genes. *Mol Cell* 2008; 31(4): 531-43.
- 26 Chalkley GE, Verrijzer CP. DNA binding site selection by RNA polymerase II TAFs: A TAF(II)250-TAF(II)150 complex recognizes the initiator. *EMBO J* 1999; 18(17): 4835-45.
- 27 Bhattacharya S, Takada S, Jacobson RH. Structural analysis and dimerization potential of the human TAF5 subunit of TFIID. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(4): 1189-94.
- 28 Scheer E, Delbac F, Tora L, Moras D, Romier C. TFIID TAF6-TAF9 complex formation involves the HEAT repeat-containing C-terminal domain of TAF6 and is modulated by TAF5 protein. *J Biol Chem* 2012; 287(33): 27580-92.
- 29 Rhee HS, Pugh BF. Genome-wide structure and organization of eukaryotic pre-initiation complexes. *Nature* 2012; 483(7389): 295-301.
- 30 Sugihara F, Kasahara K, Kokubo T. Highly redundant function of multiple AT-rich sequences as core promoter elements in the TATA-less RPS5 promoter of *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(1): 59-75.
- 31 Hampsey M. Molecular genetics of the RNA polymerase II general transcriptional machinery. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62(2): 465-503.
- 32 Apone LM, Green MR. Transcription sans TBP. *Nature* 1998; 393(6681): 114-5.
- 33 Bell B, Tora L. Regulation of gene expression by multiple forms of TFIID and other novel TAFII-containing complexes. *Exp Cell Res* 1999; 246(1): 11-9.
- 34 Shen WC, Green MR. Yeast TAF(II)145 Functions as a core promoter selectivity factor, not a general coactivator. *Cell* 1997; 90(4): 615-24.
- 35 Kadonaga JT. The DPE, a core promoter element for transcription by RNA polymerase II. *Exp Mol Med* 2002; 34(4): 259-64.
- 36 Rojo-Niersbach E. Genetic dissection of hTAFII130 defines a hydrophobic surface required for interaction with glutamine-rich activators. *J Biol Chem* 1999; 274(47): 33778-84.
- 37 Asahara H, Santoso B, Guzman E, Du K, Cole PA, Davidson I, *et al.* Chromatin-dependent cooperativity between constitutive and inducible activation domains in CREB. *Mol Cell Biol* 2001; 21(23): 7892-900.
- 38 Garbett KA, Tripathi MK, Cencki B, Layer JH, Weil PA. Yeast TFIID serves as a coactivator for Rap1p by direct protein-protein interaction. *Mol Cell Biol* 2007; 27(1): 297-311.
- 39 Reeves WM, Hahn S. Targets of the Gal4 transcription activator in functional transcription complexes. *Mol Cell Biol* 2005; 25(20): 9092-102.
- 40 Jacobson RH, Ladurner AG, King DS, Tjian R. Structure and function of a human TAFII250 double bromodomain module. *Science* 2000; 288(5470): 1422-5.
- 41 Lauberth SM, Nakayama T, Wu X, Ferris AL, Tang Z, Hughes SH, *et al.* H3K4me3 interactions with TAF3 regulate preinitiation complex assembly and selective gene activation. *Cell* 2013; 152(5): 1021-36.
- 42 Berger I, Blanco AG, Boelens R, Cavarelli J, Coll M, Folkers GE, *et al.* Structural insights into transcription complexes. *J Struct Biol* 2011; 175(2): 135-46.
- 43 Aasland R, Gibson TJ, Stewart AF. The PHD finger: Implications for chromatin-mediated transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci* 1995; 20(2): 56-9.
- 44 Vassallo MF, Tanese N. Isoform-specific interaction of HP1 with human TAFII130. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(9): 5919-24.
- 45 Kwon SH, Workman JL. The heterochromatin protein 1 (HP1) family: Put away a bias toward HP1. *Mol Cells* 2008; 26(3): 217-27.
- 46 Cler E, Papai G, Schultz P, Davidson I. Recent advances in understanding the structure and function of general transcription factor TFIID. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(13): 2123-34.
- 47 Wang PJ, Page DC. Functional substitution for TAFII250 by a retroposed homolog that is expressed in human spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 2002; 11(19): 2341-6.
- 48 Falender AE, Freiman RN, Geles KG, Lo KC, Hwang K, Lamb DJ, *et al.* Maintenance of spermatogenesis requires TAF4b, a gonad-specific subunit of TFIID. *Genes Dev* 2005; 19(7): 794-803.
- 49 Simonova OB, Modestova EA, Vorontsova luE, Cherezov RO. Recovery of genomic regions affecting lawc/Trf2 gene expression during *Drosophila melanogaster* development. *Ontogenez* 2012; 43(5): 366-84.
- 50 Lehmann L, Ferrari R, Vashisht AA, Wohlschlegel JA, Kurdistani SK, Carey M. Polycomb repressive complex 1 (PRC1) disassembles RNA polymerase II preinitiation complexes. *J Biol Chem* 2012; 287(43): 35784-94.
- 51 Chen X, Hiller M, Sancak Y, Fuller MT. Tissue-specific TAFs counteract Polycomb to turn on terminal differentiation. *Science* 2005; 310(5749): 869-72.
- 52 Kimelman D, Kirschner M, Scherson T. The events of the mid-blastula transition in *Xenopus* are regulated by changes in the cell cycle. *Cell* 1987; 48(3): 399-407.
- 53 Prioleau MN, Buckle RS, Mechali M. Programming of a repressed but committed chromatin structure during early development. *EMBO J* 1995; 14(20): 5073-84.
- 54 Bell P, Scheer U. Developmental changes in RNA polymerase I and TATA box-binding protein during early *Xenopus* embryogenesis. *Exp Cell Res* 1999; 248(1): 122-35.
- 55 Worrall DM, Ram PT, Schultz RM. Regulation of gene expression in the mouse oocyte and early preimplantation embryo: Developmental changes in Sp1 and TATA box-binding protein, TBP. *Development* 1994; 120(8): 2347-57.
- 56 Veenstra GJ, Destrée OH, Wolffe AP. Translation of maternal TATA-binding protein mRNA potentiates basal but not activated transcription in *Xenopus* embryos at the midblastula transition. *Mol Cell Biol* 1999; 19(12): 7972-82.
- 57 Aoki F, Worrall DM, Schultz RM. Regulation of transcriptional activity during the first and second cell cycles in the preimplantation mouse embryo. *Dev Biol* 1997; 181(2): 296-307.
- 58 Wang K, Sun F, Sheng HZ. Regulated expression of TAF1 in 1-cell mouse embryos. *Zygote* 2006; 14(3): 209-15.
- 59 Kageyama S, Liu H, Kaneko N, Ooga M, Nagata M, Aoki F. Alterations in epigenetic modifications during oocyte growth in mice. *Reproduction* 2007; 133(1): 85-94.
- 60 Grewal SI, Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of

- gene expression. *Science* 2003; 301(5634): 798-802.
- 61 Santos-Rosa H, Schneider R, Bannister AJ, Sherriff J, Bernstein BE, Emre NT, *et al.* Active genes are tri-methylated at K4 of histone H3. *Nature* 2002; 419(6905): 407-11.
- 62 Guven-Ozkan T, Nishi Y, Robertson SM, Lin R. Global transcriptional repression in *C. elegans* germline precursors by regulated sequestration of TAF-4. *Cell* 2008; 135(1): 149-60.
- 63 Stitzel ML, Seydoux G. Regulation of the oocyte-to-zygote transition. *Science* 2007; 316(5823): 407-8.
- 64 Walser CB, Lipshitz HD. Transcript clearance during the maternal-to-zygotic transition. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(4): 431-43.
- 65 Magnani L, Johnson CM, Cabot RA. Expression of eukaryotic elongation initiation factor 1A differentially marks zygotic genome activation in biparental and parthenogenetic porcine embryos and correlates with *in vitro* developmental potential. *Reprod Fertil Dev* 2008; 20(7): 818-25.
- 66 Chu DP, Tian S, Qi L, Hao CJ, Xia HF, Ma X. Abnormality of maternal-to-embryonic transition contributes to MEHP-induced mouse 2-cell block. *J Cell Physiol* 2013; 228(4): 753-63.
- 67 Qiu JJ, Zhang WW, Wu ZL, Wang YH, Qian M, Li YP. Delay of ZGA initiation occurred in 2-cell blocked mouse embryos. *Cell Res* 2003; 13(3): 179-85.
- 68 Schier AF. The maternal-zygotic transition: Death and birth of RNAs. *Science* 2007; 316(5823): 406-7.
- 69 Aanes H, Winata CL, Lin CH, Chen JP, Srinivasan KG, Lee SG, *et al.* Zebrafish mRNA sequencing deciphers novelties in transcriptome dynamics during maternal to zygotic transition. *Genome Res* 2011; 21(8): 1328-38.
- 70 Prioleau MN, Huet J, Sentenac A, Méchali M. Competition between chromatin and transcription complex assembly regulates gene expression during early development. *Cell* 1994; 77(3): 439-49.
- 71 Ferg M, Sanges R, Gehrig J, Kiss J, Bauer M, Lovas A, *et al.* The TATA-binding protein regulates maternal mRNA degradation and differential zygotic transcription in zebrafish. *EMBO J* 2007; 26(17): 3945-56.
- 72 Blackwell TK, Walker AK. OMA-gosh, where's that TAF? *Cell* 2008; 135(1): 18-20.
- 73 Walker AK, Shi Y, Blackwell TK. An extensive requirement for transcription factor IID-specific TAF-I in *Caenorhabditis elegans* embryonic transcription. *J Biol Chem* 2004; 279(15): 15339-47.
- 74 Spector DL, Lamond AI. Nuclear speckles. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; doi: 10.1101/cshperspect.a000646.
- 75 Bogolyubova I, Bogolyubov D. An immunocytochemical study of interchromatin granule clusters in early mouse embryos. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 931564.
- 76 Martjanov I, Viville S, Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science* 2002; 298(5595): 1036-9.
- 77 Mohan WS, Scheer E, Wendling O, Metzger D, Tora L. TAF10 (TAFII30) is necessary for TFIID stability and early embryogenesis in mice. *Mol Cell Biol* 2003; 23(12): 4307-18.
- 78 Lee MT, Bonneau AR, Takacs CM, Bazzini AA, Divito KR, Fleming ES, *et al.* Nanog, Pou5f1 and SoxB1 activate zygotic gene expression during the maternal-to-zygotic transition. *Nature* 2013; 503(7476): 360-4.
- 79 Foygel K, Choi B, Jun S, Leong DE, Lee A, Wong CC, *et al.* A novel and critical role for Oct4 as a regulator of the maternal-embryonic transition. *PLoS One* 2008; 3(12): e4109.
- 80 Tan MH, Au KF, Leong DE, Foygel K, Wong WH, Yao MW. An Oct4-Sall4-Nanog network controls developmental progression in the pre-implantation mouse embryo. *Mol Syst Biol* 2013; 9(1): 632.
- 81 Yamanaka S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature* 2009; 460(7251): 49-52.
- 82 Pijnappel WW, Esch D, Baltissen MP, Wu G, Mischerikow N, Bergsma AJ, *et al.* A central role for TFIID in the pluripotent transcription circuitry. *Nature* 2013; 495(7442): 516-9.
- 83 Chen X, Xu H, Yuan P, Fang F, Huss M, Vega VB, *et al.* Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells. *Cell* 2008; 133(6): 1106-17.
- 84 Giraldez AJ. microRNAs, the cell's Nepenthe: Clearing the past during the maternal-to-zygotic transition and cellular reprogramming. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20(4): 369-75.
- 85 Gurdon JB, Melton DA. Nuclear reprogramming in cells. *Science* 2008; 322(5909): 1811-5.
- 86 Sarge KD, Park-Sarge OK. Gene bookmarking: Keeping the pages open. *Trends Biochem Sci* 2005; 30(11): 605-10.
- 87 Zaidi SK, Young DW, Montecino M, van Wijnen AJ, Stein JL, Lian JB, *et al.* Bookmarking the genome: Maintenance of epigenetic information. *J Biol Chem* 2011; 286(21): 18355-61.
- 88 Segil N, Guermah M, Hoffmann A, Roeder RG, Heintz N. Mitotic regulation of TFIID: Inhibition of activator-dependent transcription and changes in subcellular localization. *Genes Dev* 1996; 10(19): 2389-400.
- 89 Chen D, Hinkley CS, Henry RW, Huang S. TBP dynamics in living human cells: Constitutive association of TBP with mitotic chromosomes. *Mol Biol Cell* 2002; 13(1): 276-84.
- 90 Christova R, Oelgeschlager T. Association of human TFIID-promoter complexes with silenced mitotic chromatin *in vivo*. *Nat Cell Biol* 2002; 4(1): 79-82.
- 91 Xing H, Vanderford NL, Sarge KD. The TBP-PP2A mitotic complex bookmarks genes by preventing condensin action. *Nat Cell Biol* 2008; 10(11): 1318-23.
- 92 Zaret KS, Carroll JS. Pioneer transcription factors: Establishing competence for gene expression. *Genes Dev* 2011; 25(21): 2227-41.
- 93 Sun SC, Wang XG, Ma XS, Huang XJ, Li J, Liu HL. TBP dynamics during mouse oocyte meiotic maturation and early embryo development. *PLoS One* 2013; 8(1): e55425.