

· 基础研究 ·

Coq4基因全敲除小鼠胚胎发育的表型分析

贺雪珂¹, 姜志胜¹, 杨中州², 姜淼^{1*}¹南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化湖南省重点实验室, 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南 衡阳 421000; ²南京大学医学院基础医学系, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 通过分析辅酶Q生物合成蛋白4同系物(coenzyme Q biosynthesis protein 4 homolog, COQ4)的编码基因 *Coq4* 敲除(*Coq4*^{-/-})小鼠表型, 探讨 *Coq4* 在小鼠胚胎发育中的作用。方法: 引进 *Coq4* 基因全身杂合(*Coq4*^{+/-})小鼠模型, 利用基因组PCR鉴定小鼠基因型。观察并记录 *Coq4*^{+/-}小鼠后代出生情况; 通过解剖、组织学和免疫荧光法, 观察野生型(wild type, WT)和 *Coq4*^{-/-}胚胎和胎盘组织的形态结构。结果: *Coq4*^{-/-}小鼠在胚胎日(embryonic day, E)7.5 d(E7.5)出现原肠胚形成障碍, 于E10.5死亡。组织形态分析显示, 与WT相比, *Coq4*^{-/-}小鼠胚胎发育严重迟缓, 胎盘结构缺陷。免疫荧光染色分析发现, *Coq4*^{-/-}小鼠胎盘滋养层细胞侵袭能力减弱。结论: *Coq4* 基因敲除导致小鼠发生胎盘缺陷和原肠胚形成障碍, *Coq4* 为小鼠胚胎发育所必需的基因。

[关键词] 滋养层细胞; 胎盘; 胚外外胚层; 原肠胚**[中图分类号]** R394.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)04-462-07**doi:** 10.7655/NYDXBNSN231030

Phenotypic analysis of embryonic development in mice with global knockout of the *Coq4* gene

HE Xueke¹, JIANG Zhisheng¹, YANG Zhongzhou², JIANG Miao^{1*}¹Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, International Joint Laboratory for Arteriosclerotic Disease, University of South China, Hengyang 421000; ²Department of Basic Medicine, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To elucidate the physiological functions of coenzyme Q biosynthesis protein 4 homolog (COQ4) in mammals by using *Coq4* knockout (*Coq4*^{-/-}) mice. **Methods:** *Coq4* global heterozygous mouse models were introduced, and the different genotypes of mice were detected by genomic PCR. The phenotypes, growth, reproduction of *Coq4*^{+/-} mice were observed and recorded. The morphology and structure of embryonic and placental tissues of wild type (WT) and *Coq4*^{-/-} mice were studied by anatomic and histological analyses as well as immunofluorescence assay. **Results:** *Coq4*^{-/-} mice exhibited an impaired gastrulation on embryonic day (E)7.5 (E7.5) and were died on E10.5. Morphological analysis showed severely retarded embryonic development with obvious defective placental structures in *Coq4*^{-/-} mice, compared with the WT mice. Immunofluorescence analysis revealed that trophoblast cell invasion was diminished in the placenta of *Coq4*^{-/-} mice. **Conclusion:** Knockout of *Coq4* gene leads to impaired placenta and gastrula formation in mice. *Coq4* is essential for embryonic development.

[Key word] trophoblast cell; placenta; extra-embryonic ectoderm; gastrulation

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(04): 462-468]

辅酶Q(coenzyme Q, CoQ)是一种由苯醌环和类

[基金项目] 国家重点研发计划专项(2019YFA0801601, 2018YFA0801100); 国家自然科学基金(32101018); 湖南省自然科学基金(2023JJ30522)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: miao_jiang@usc.edu.cn

异戊二烯链组成的脂质分子, 广泛分布于所有真核细胞的细胞膜中。异戊二烯的长度可因物种不同而改变, 6个异戊二烯形成酵母的辅酶Q6(CoQ6), 8个异戊二烯形成大肠杆菌中的辅酶Q8(CoQ8), 10个异戊二烯形成人类的CoQ10^[1-2]。CoQ10可以接受

或提供电子或质子,并以氧化形式(泛醌)、还原形式(泛喹啉、泛醇)和自由基中间体(泛半醌自由基)存在。CoQ10作为线粒体电子传递链中关键的电子载体,可以将复合体 I 和复合体 II 的电子转移到复合体 III,是细胞生物能量供应必不可少的组成成分。CoQ10还可以作为一种抗氧化剂参与连续的氧化还原反应,调控细胞内的氧化还原平衡^[3]。

辅酶Q生物合成蛋白4同系物(coenzyme Q biosynthesis protein 4 homolog, COQ4)编码基因 *COQ4* 位于人类9号染色体34.13位点上。*COQ4* 在人体所有组织中广泛表达,是CoQ10生物合成所必需的基因^[4],其突变可以引起多种与CoQ10相关的线粒体疾病^[5-7]。

胎盘在胎儿出生前起着至关重要的作用,其发育缺陷会引起先兆子痫、胎儿生长受限、流产等多种妊娠相关并发症^[8-9]。在哺乳动物发育早期,囊胚包含内细胞团(inner cell mass, ICM)和滋养外胚层(trophectoderm, TE)^[10]。ICM分化形成外胚层和原始内胚层,产生胚胎和胚外组织。TE进一步发育成为极滋养外胚层(polar trophectodermal, pTE)和壁滋养外胚层(mural trophectodermal, mTE)。囊胚在植入子宫内膜后,于胚胎日(embryonic day, E)6.5 d(E6.5)开始形成原肠胚,pTE形成胚外外胚层^[11]。原肠胚形成结束时胚外外胚层与胚外中胚层形成绒毛膜,并通过胚外体腔与外胚层分离。E8.5时中胚层衍生的尿囊附着并与绒毛膜基底层融合,经过绒毛膜滋养层细胞的侵袭和分化,最终形成对母胎营养和气体交换至关重要与功能完全的胎盘^[12-13]。

据报道,*COQ4* 的研究主要集中在人类患者上,目前还没有哺乳动物小鼠体内的相关研究,并且 *Coq4* 基因突变的具体致病机制仍未完全清楚。因

此为了研究 *Coq4* 的生理功能以及其缺失导致的致病原因,本研究引进 *Coq4* 敲除小鼠模型,首次对其表型进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料

以C57BL/6为背景的 *Coq4* 全身杂合突变小鼠 (*Coq4*^{+/-}) 分别从江苏省集萃药康生物有限公司(B6/JGpt-*Coq4*^{em2G43877}/Gpt)和剑桥-苏大基因组资源中心[C57BL/6N-*Coq4*^{tm1a(EUCOMM)Wtsi}/Cmsu]获得(图1)。这两种来源的 *Coq4*^{+/-} 小鼠分别杂交形成 *Coq4* 纯合 (*Coq4*^{-/-}) 胚胎和野生型(wild type, WT)胚胎基因一致。

本研究所用动物均按照《南华大学小鼠福利和伦理条例》分笼饲养,喂养条件参照本课题组文献^[14],具体为24 h明暗交替(明,8:00—20:00;暗,20:00—8:00),环境温度(23±2)℃,相对湿度55%~60%,自由饮食进水,定期更换垫料补充饲料以及饮水。

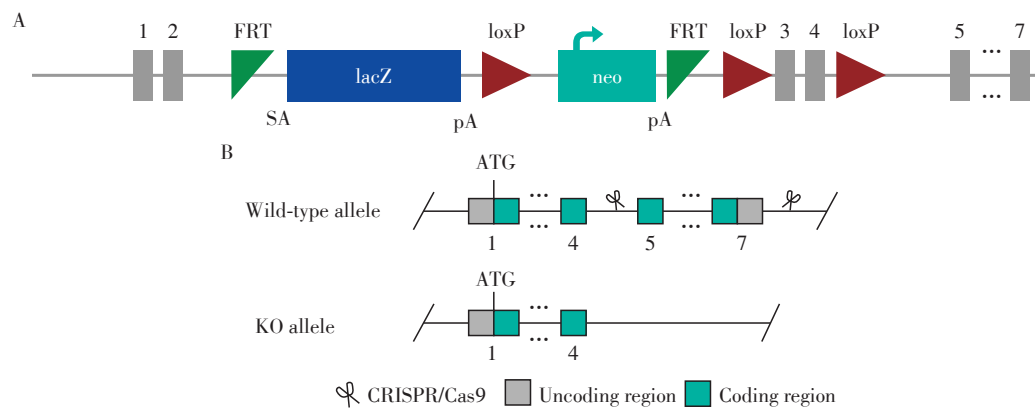
1.2 方法

1.2.1 杂交后代统计

采用江苏省集萃药康生物有限公司 *Coq4*^{+/-} 小鼠(12只)以及剑桥-苏大基因组资源中心 *Coq4*^{+/-} 小鼠(8只)作为F0代进行配繁,对出生1周龄的F1代小鼠标记,并进行杂交后代概率统计并记录。

1.2.2 基因型鉴定

剪取0.2 cm 胚胎组织提取gDNA,进行PCR分析(P112-01,南京Vazyme公司)。使用引物序列(*Coq4*-WT-F: 5'-CAGGATTCTCAGTTAGGGTATGTGC-3'; *Coq4*-WT-R: 5'-CACAACTCTCCTAGC-GATAAGGA-3')从野生型等位基因中扩增685 bp的条带。使用引物序列(*Coq4*-KO-F: 5'-GTCAGCTTC-



A: The targeted disruption strategy of mouse constructed by CAM-SU GRC. B: The targeted disruption strategy of mouse constructed by GemPhar-matech.

图1 小鼠 *Coq4* 基因的敲除策略

Figure 1 The strategy of the targeted disruption of the mouse *Coq4* gene

CGTGTAAGCTGAAG-3'; *Coq4*-KO-R: 5'-GATGT-GACAAGCTCCCATTCTAACT-3')从敲除的等位基因中扩增611 bp的条带。扩增程序: 95 °C 5 min; 95 °C 30 s, 57 °C 30 s, 72 °C 30 s, 32个循环; 72 °C 7 min。

1.2.3 组织切片及HE染色

采用江苏省集萃药康有限公司的 *Coq4*^{+/+}雌雄小鼠,以2:1的比例于前一天下午6点左右放到同一个鼠笼中,次日早晨进行检栓,并将见栓母鼠内的胚胎记为E0.5。分别在胚胎E6.5(6只)、E7.5(8只)、E8.5(8只)、E9.5(8只)、E10.5(6只)、E11.5(6只)取出母鼠子宫,剥离母体子宫外膜后,进行后续组织学分析。将解剖好的组织放至4%多聚甲醛中4 °C过夜,脱水处理后包埋到石蜡中,并按一定方向切片。切片平均厚度为7 μm,于清水中展片后黏附于载玻片上,放至37 °C烘箱烘干。

组织切片观察采用苏木素和伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,首先在二甲苯中进行3次脱蜡,然后用100%→50%的乙醇进行梯度复水,苏木素染色2 min,氨水反蓝30 s,接着又用50%→90%的乙醇进行脱水,伊红染色3 min后使用100%乙醇脱水后,放入二甲苯中短暂浸泡,长期保存可以使用中性树胶封片。

1.2.4 免疫荧光

对江苏省集萃药康生物有限公司来源繁育的6个小鼠胚胎(WT 3个, *Coq4*^{-/-} 3个)组织脱蜡,进行柠檬酸钠抗原修复, PBS清洗4次,免疫组化笔画圈,山羊血清室温封闭1 h, Tpbpa(稀释比例为1:500)一抗4 °C过夜。第2天取出恢复室温, PBS清洗4次,对应二抗(稀释比例为1:200)室温孵育1 h,甘油封片,放至-20 °C冰箱等待拍片。

1.3 统计学方法

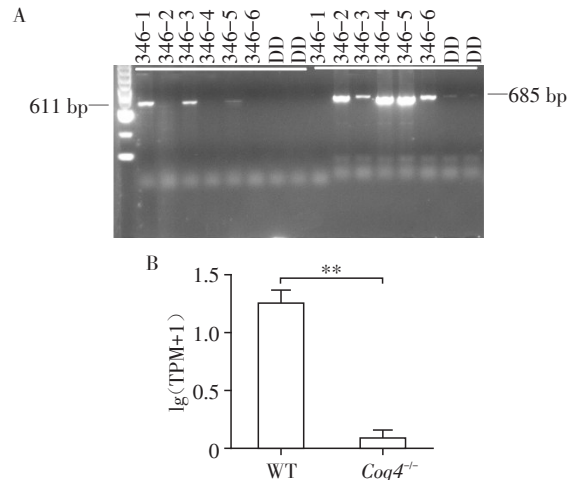
统计分析统计图均采用 Graphpad Prism 5 进行计算与制作,数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据的比较采用成组 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *Coq4* 敲除小鼠的基因型鉴定

通过PCR实验鉴定小鼠胚胎的基因型, WT胚胎仅出现1条分子量为685 bp的条带, *Coq4*^{-/-}胚胎仅出现1条611 bp的条带, *Coq4*^{+/+}胚胎出现685 bp及611 bp两个条带(图2A)。根据条带出现情况可以判断, 346-2、346-4、346-6号小鼠胚胎的基因型为 *Coq4*^{+/+}, 346-3、346-5号小鼠胚胎的基因型是 *Coq4*^{-/-},

346-1号小鼠胚胎的基因型是 *Coq4*^{-/-}。为了检验 *Coq4* 全敲小鼠模型的敲除效率, 将WT和 *Coq4*^{-/-}小鼠的胎盘进行RNA-seq。结果表明 *Coq4* 在WT小鼠胎盘中有表达, 而在同窝 *Coq4*^{-/-}小鼠的胎盘中没有观察到 *Coq4* 的表达(图2B), 这证明 *Coq4* 全身敲除小鼠模型成功构建。



A: Mouse genotype was identified by PCR analysis. DD: double distilled water. B: *Coq4* TPM expression levels in WT and *Coq4*^{-/-} placenta. ** $P < 0.01$ ($n=6$).

图2 小鼠基因型鉴定

Figure 2 Mouse genotype identification

2.2 *Coq4* 敲除小鼠胚胎胎盘发育严重迟缓

对 *Coq4*^{+/+}小鼠杂交后代进行基因型概率统计, 发现F0代亲本产生的F1代小鼠3种基因型+/+、+/-、-/-的比值约为1:2:0, 即未能从F1代鉴定出 *Coq4*^{-/-}基因型幼鼠, 表明 *Coq4*^{-/-}小鼠在出生前已经死亡(表1)。

为了确定胚胎死亡的具体时间, 对怀孕小鼠不同时期的胚胎进行解剖和基因分型。发现自E7.5原肠胚形成时期, *Coq4*^{-/-}外胎盘椎(ectoplacental cone, epc)面积明显减少(图3A~C), 胚胎大小与WT小鼠胚胎相比差异显著(图3D~F)。

WT小鼠胚胎E8.5时原肠胚形成结束, E9.5时胚胎回转, 绒毛膜尿囊形成(图4D)。与之相比, *Coq4*^{-/-}组胚胎结构异常。呈现出与E8.5胚胎大小基本一致的表型(图4E、F、图3K、L), 且 *Coq4*^{-/-}小鼠胎盘出现了明显缺陷(图4B、C)。

E10.5 WT小鼠胚胎各器官开始形成, 胎盘发育也趋近完整(图4G、J)。 *Coq4*^{-/-}胚胎出现明显器官发育障碍, 形态维持在原肠形成时期(图4K、L), 胎盘缺失明显(图4H、I)。

同时将小鼠E7.5至E10.5胚胎连母体蜕膜同时

表1 *Coq4*^{-/-}小鼠杂交后代各基因型概率统计

Table 1 Genotypic frequency of progeny from *Coq4*^{+/-} mice intercrosses

| Genotype | Number | Percentage(%) |
|----------------------------|--------|---------------|
| <i>Coq4</i> ^{+/+} | 52 | 30 |
| <i>Coq4</i> ^{+/-} | 121 | 70 |
| <i>Coq4</i> ^{-/-} | 0 | 0 |
| Total | 173 | 100 |

固定、切片并用HE染色对胚胎进行进一步组织学观察。结果显示, E7.5 *Coq4*^{-/-}胚胎在胚外外胚层以及胚胎胚层还未分化的阶段开始出现异常(图5B、C)。 *Coq4*^{-/-}胚胎于E8.5和E9.5才逐渐出现绒毛膜板、尿囊等E7.5 WT型胚胎出现的发育结构(图5E、F、H、I)。E10.5和E11.5 *Coq4*^{-/-}胚胎组织几乎不可见, 并且组织明显破碎(图5K、L、N、O)。上述结果表明 *Coq4*^{-/-}胚胎出现严重的发育迟缓。

接着本研究重点对E8.5之前的胚胎进行观察。在E6.5阶段, 正常胚胎开始进行原肠胚形成, 胚胎显示出良好的胚外外胚层、胚胎外胚层和内胚层结构, 此时 *Coq4*^{-/-}胚胎也表现出相同的结构(图6A、B)。E7.5时WT胚胎内胚层、中胚层、外胚层3层结构建立, 并伴随着出现胎盘外腔、胚外体

腔、羊膜腔3个特征性腔。此外, 来源于胚外外胚层的绒毛膜结构也随之出现。然而在这个阶段, 尽管 *Coq4*^{-/-}胚胎确实显示出胚胎的3层结构, 但胚外结构变形, 绒毛膜板、胚外体腔、胎盘外腔均发育异常, epc区域也显著减少(图6C、D)。

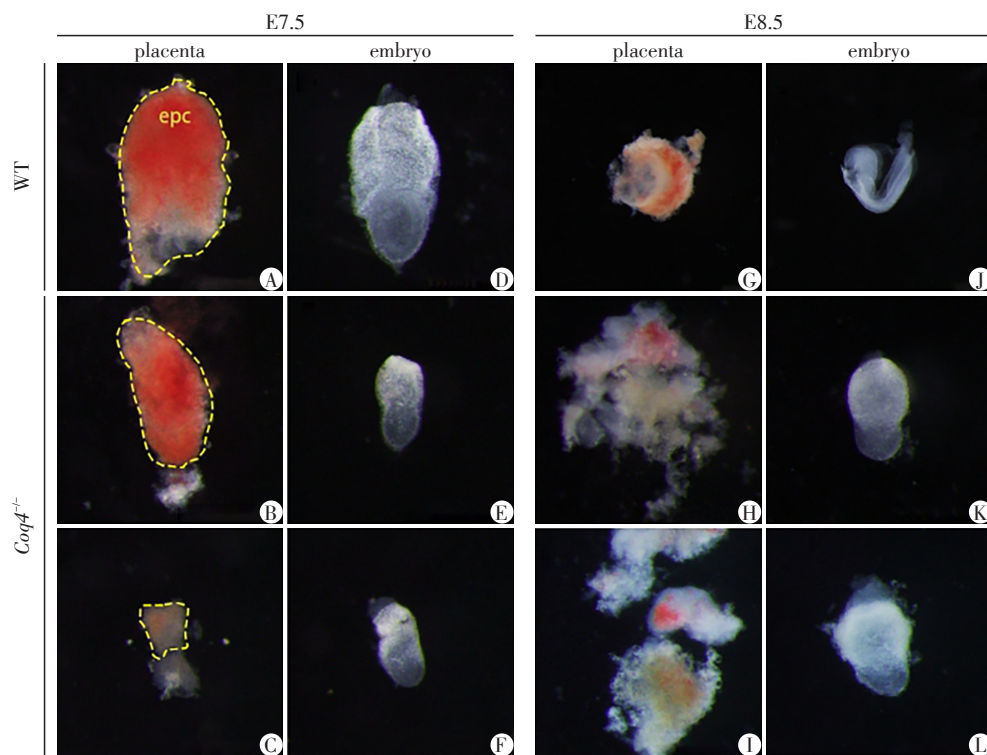
综上所述, *Coq4*^{-/-}胚胎在原肠胚形成阶段发育停滞, 并在器官形成阶段死亡。组织形态学观察结果表明 *Coq4* 基因对小鼠早期胚胎的发育至关重要。

2.3 *Coq4* 敲除小鼠滋养层细胞侵袭能力减弱

为了进一步表征 *Coq4*^{-/-}胚胎的形态缺陷, 使用滋养层细胞特异性标志物 *Tpbpa* 对E8.5胚胎的切片进行免疫荧光染色。 *Tpbpa* 在epc中表达, 然后延伸到海绵滋养层细胞中。E8.5时HE结果显示8个胚胎中有2个胚胎异常发育, 免疫荧光结果显示WT胚胎中 *Tpbpa* 阳性细胞主要定位于epc上。相比之下, *Coq4*^{-/-}胚胎的 *Tpbpa* 阳性细胞表达量明显减少, 且不均匀地散布于胚胎周围(图7A、B)。这一结果再次表明 *Coq4* 敲除导致小鼠胎盘发育不良。

3 讨论

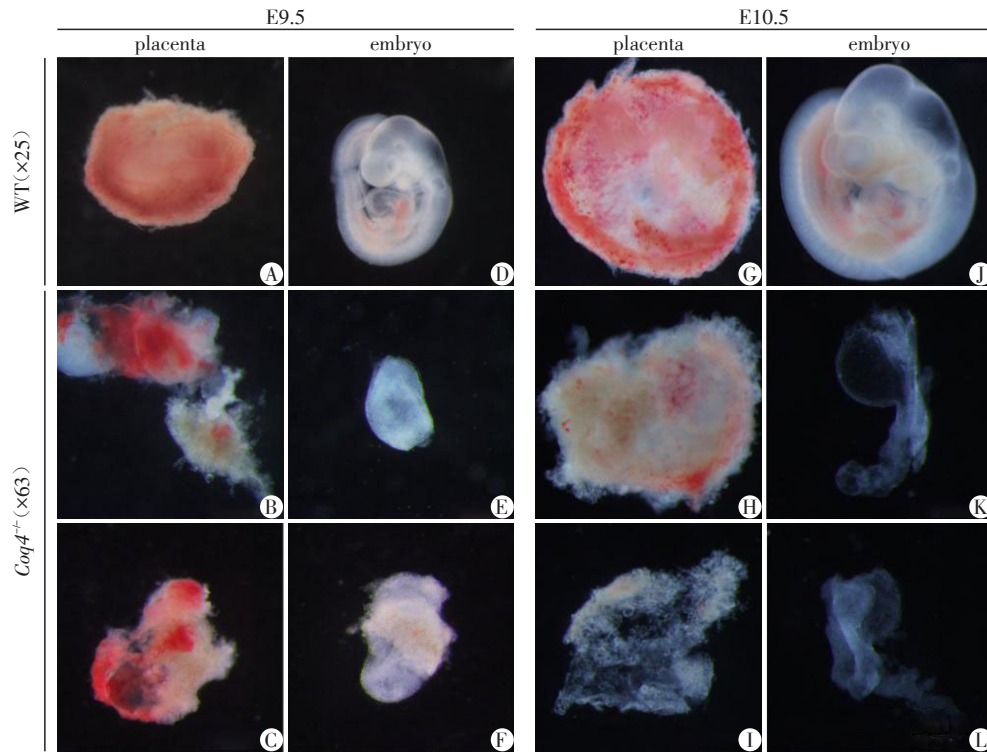
本研究证明了 *Coq4* 在小鼠早期胚胎发育过程中发挥着重要作用, 完全的 *Coq4* 基因缺失导致绒毛



A, G: Scintigraphy of WT placenta (A: ×63; G: ×25). D, J: Scintigraphy of WT embryo (D: ×63; J: ×25). B, C, H, I: Scintigraphy of *Coq4*^{-/-} placenta (×63). E, F, K, L: Scintigraphy of *Coq4*^{-/-} embryo (×63).

图3 E7.5及E8.5时WT组和 *Coq4*^{-/-}组胚胎组织的形态学分析

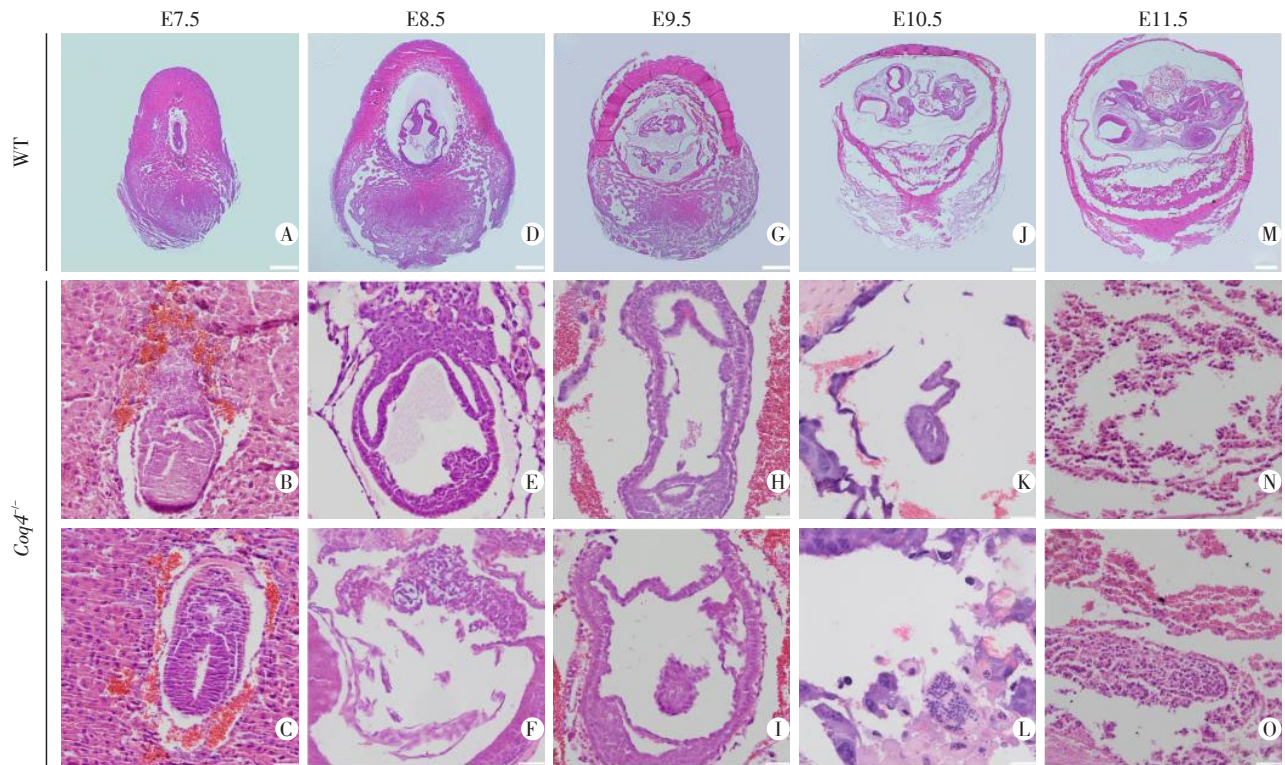
Figure 3 Morphological analysis of embryonic tissues in WT group and *Coq4*^{-/-} group at E7.5 and E8.5



A, G: Scintigraphy of WT placenta. D, J: Scintigraphy of WT embryo. B, C, H, I: Scintigraphy of *Coq4^{+/-}* placenta. E, F, K, L: Scintigraphy of *Coq4^{+/-}* embryo.

图4 E9.5及E10.5时WT组和*Coq4^{+/-}*组胎盘和胚胎的形态学分析

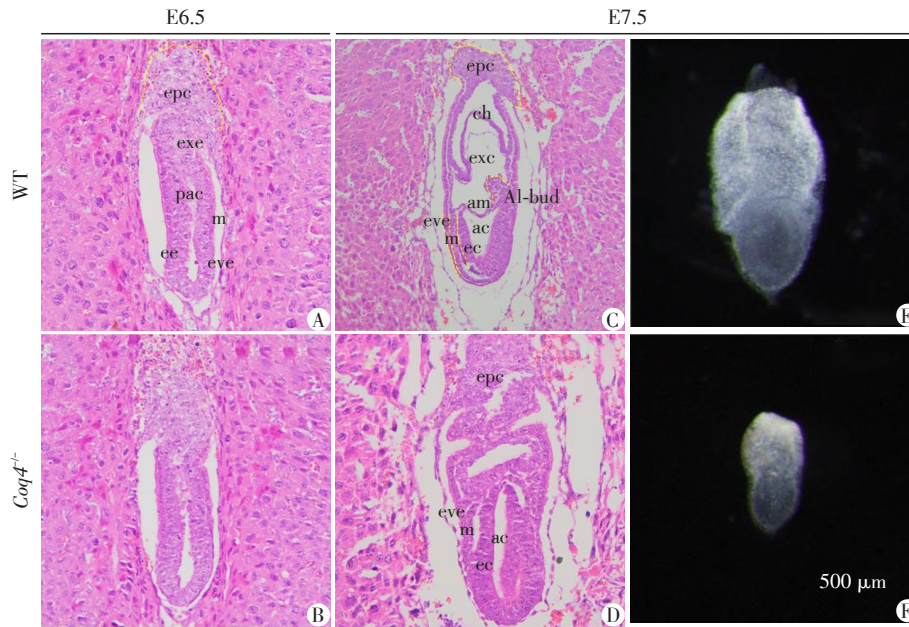
Figure 4 Morphological analysis of placenta and embryos in WT group and *Coq4^{+/-}* group at E9.5 and E10.5



A, D, G, J, M: WT whole embryo diagram at E7.5–E11.5 by HE staining (A, D, G: $\times 25$; J, M: $\times 20$). B, C, E, F, H, I, K, L, N, O: *Coq4^{+/-}* whole embryo diagram at E7.5–E11.5 by HE staining ($\times 200$).

图5 HE染色观察WT组和*Coq4^{+/-}*组的小鼠胚胎

Figure 5 Observation of embryos in the WT group and *Coq4^{+/-}* group by HE staining



A: WT whole embryo diagram at E6.5 by HE staining ($\times 200$). B: *Coq4*^{-/-} whole embryo diagram at E6.5 by HE staining ($\times 200$). C: WT whole embryo diagram at E7.5 by HE staining ($\times 100$). D: *Coq4*^{-/-} whole embryo diagram at E7.5 by HE staining ($\times 200$). E: A scintigraphy image of WT embryo at E7.5 ($\times 63$). F: A scintigraphy image of *Coq4*^{-/-} embryo at E7.5 ($\times 63$). epc: ectoplacental cone; exe: extraembryonic ectoderm; pac: proamniotic cavity; eve: embryonic visceral endoderm; m: mesoderm; ee: embryonic ectoderm; ec: ectoderm; ac: amniotic cavity; am: amnion; Al-bud: allantoic bud; exc: exocoelomic cavity; ch: chorion.

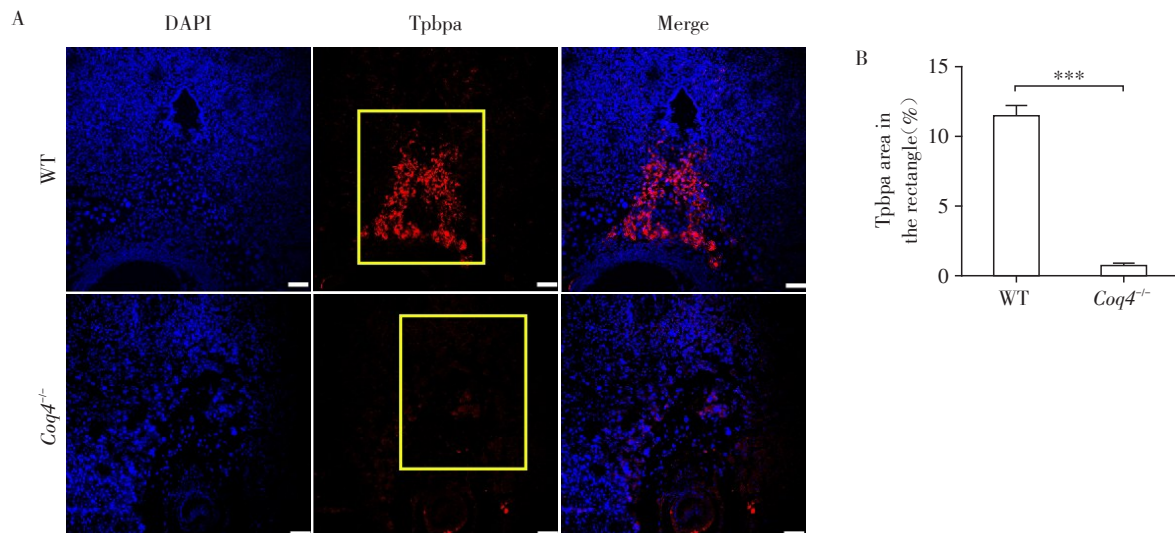
图6 HE染色观察E6.5和E7.5时WT组和*Coq4*^{-/-}组胚胎

Figure 6 Observation of mouse embryos in the WT group and *Coq4*^{-/-} group by HE staining at E6.5 and E7.5

膜板形成缺陷。组织学和细胞特异性标志物免疫荧光染色结果进一步表明细胞增殖能力下降, 滋养层细胞浅层侵袭, 胚胎早期生长迟缓和原肠胚形成期胚胎致死。

笔者课题组早期研究发现 *Coq4* 受到 SRCAP 重构复合物的直接调控, 猜测 *Coq4* 可能影响早期

胚胎心脏发育^[15]。但本研究发现 *Coq4*^{-/-} 小鼠胚胎于 E7.5 原肠胚形成阶段就开始出现发育异常。基于 Perez-Garcia 等^[16] 对数据库中胚胎致死的基因进行大规模胎盘表型筛查分析的结果, 猜测 *Coq4* 敲除后胎盘缺陷是导致小鼠胚胎发育性死亡的关键因素。



A: Immunofluorescence image of Tpbpa in WT and *Coq4*^{-/-} placenta at E8.5 ($\times 100$). B: Quantification of Tpbpa area in the selected area, *** $P < 0.001$ ($n=6$).

图7 WT组和*Coq4*^{-/-}组胎盘的免疫荧光分析

Figure 7 Immunofluorescence analysis of mouse embryos in the WT group and *Coq4*^{-/-} group

在人群中对 *Coq4* 基因突变家系进行调查也发现,该基因突变可以引起致命的新生儿线粒体脑肌病^[17]。基于 *Coq4* 在早期胚胎发育中的表型及其缺失在人类中会引起线粒体心脑病的现象^[18], *Coq4* 全敲小鼠的早期胚胎中可能在线粒体功能或代谢相关紊乱,导致 *Coq4* 全敲小鼠胚胎在原肠胚形成上的缺陷。

Coq4 基因主要参与 CoQ10 的生物合成,本研究主要集中在小鼠 *Coq4* 基因缺失引起的胚胎发育表型改变,但 *Coq4* 通过何种机制引起胚胎以及胎盘发育障碍尚不明确。*Coq4* 作为 CoQ10 合成的关键催化酶,其基因缺失可能通过影响线粒体电子传递链引起能量供应障碍。但有研究发现,胚胎植入后,能量供应主要通过糖酵解^[19-20], CoQ10 相关通路是否是 *Coq4* 基因缺失引起胚胎致死的主要原因仍需深入探讨。同时寻找 *Coq4* 具体作用机制也是下一步的研究方向之一。综上所述,小鼠全身 *Coq4* 敲除后胎盘和原肠胚形成障碍, *Coq4* 为胚胎发育所必需。

致谢:

感谢“剑桥-苏大基因组资源中心”对本研究的支持。

[参考文献]

- [1] WANG Y, HEKIMI S. Understanding ubiquinone [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(5): 367-378
- [2] LAPUENTE - BRUN E, MORENO - LOSHUERTOS R, ACÍN - PÉREZ R, et al. Super complex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain[J]. Science, 2013, 340(6140): 1567-1570
- [3] FONTAINE E, ICHAS F, BERNARDI P. A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore[J]. J Biol Chem, 1998, 273(40): 25734-25740
- [4] LING T K, LAW C Y, YAN K W, et al. Clinical whole-exome sequencing reveals a common pathogenic variant in patients with CoQ₁₀ deficiency: an underdiagnosed cause of mitochondriopathy [J]. Clin Chim Acta, 2019, 497: 88-94
- [5] LAUGWITZ L, SEIBT A, HEREBIAN D, et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes[J]. J Med Genet, 2022, 59(9): 878-887
- [6] CORDTS I, SEMMLER L, PRASUHN J, et al. Bi-allelic COQ4 variants cause adult-onset ataxia-spasticity spectrum disease[J]. Mov Disord, 2022, 37(10): 2147-2153
- [7] BOSCH A M, KAMSTEEG E J, RODENBURG R J, et al. Coenzyme Q10 deficiency due to a COQ4 gene defect causes childhood-onset spinocerebellar ataxia and stroke-like episodes[J]. Mol Genet Metab Rep, 2018, 17: 19-21
- [8] 李俊霞, 陆彬彬, 崔曙东, 等. 伴有胎盘绒毛膜血管瘤的胎儿及新生儿并发症分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(10): 1446-1450
- [9] 黄璐, 应豪, 陈忠, 等. 凶险性前置胎盘妊娠结局临床分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(1): 119-122
- [10] ROSSANT J, TAM P P L. Blastocyst lineage formation, early embryonic asymmetries and axis patterning in the mouse[J]. Development, 2009, 136(5): 701-713
- [11] TAM P P L, LOEBEL D A F. Gene function in mouse embryogenesis: get set for gastrulation[J]. Nat Rev Genet, 2007, 8(5): 368-381
- [12] DUDINK I, HÜPPI P S, SIZONENKO S V, et al. Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction[J]. Exp Neurol, 2022, 347: 113885
- [13] SHERIDAN M A, FERNANDO R C, GARDNER L, et al. Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta[J]. Nat Protoc, 2020, 15(10): 3441-3463
- [14] 杨辰思, 杨中州. TANGO2 全身敲除小鼠在生理条件下正常发育和繁殖[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(6): 780-785
- [15] XU M J, YAO J, SHI Y C, et al. The SRCAP chromatin remodeling complex promotes oxidative metabolism during prenatal heart development[J]. Development, 2021, 148(8): dev199026
- [16] PEREZ - GARCIA V, FINEBERG E, WILSON R, et al. Placentation defects are highly prevalent in embryonic lethal mouse mutants[J]. Nature, 2018, 555(7697): 463-468
- [17] IMAI-OKAZAKI A, KISHITA Y, KOHDA M, et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: prognosis and genetic background [J]. Int J Cardiol, 2019, 279: 115-121
- [18] TSANG M H Y, KWONG A K Y, CHAN K L S, et al. Delineation of molecular findings by whole - exome sequencing for suspected cases of paediatric - onset mitochondrial diseases in the Southern Chinese population [J]. Hum Genomics, 2020, 14(1): 28
- [19] YOUNIS S, JOUNEAU A, LARSSON M, et al. Ablation of ZC3H11A causes early embryonic lethality and dysregulation of metabolic processes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(23): e2216799120
- [20] SOLMONSON A, FAUBERT B, GU W, et al. Compartmentalized metabolism supports midgestation mammalian development[J]. Nature, 2022, 604(7905): 349-353

[收稿日期] 2023-11-08

(本文编辑:陈汐敏)