

食蟹猴胚胎 3D 长时程体外培养模型建立

本报讯 中国科学院动物研究所/北京干细胞与再生医学研究院研究人员和美国宾夕法尼亚大学的研究人员，建立了一个可支持食蟹猴胚胎体外发育至受精后 25 天的 3D 长时程培养体系(pIVC)，并基于该体系探究了灵长类胚胎中晚期原肠运动和早期神经发育过程中的核心事件与谱系特征。相关研究近日以封面文章形式在线发表于《细胞》。

出生缺陷是婴儿死亡的首位原因，与早期胚胎发育异常密切相关。胚胎体外培养技术是可视化研究胚胎发育过程的有力工具。科学家一直致力于搭建非人灵长类胚胎体外培养体系。1995 年，澳大利亚科学家将绒猴的囊胚体外培养至胚胎期 11 天；2019 年，

王红梅团队及国内外同行将食蟹猴胚胎体外培养至胚胎期 20 天。但要探究灵长类胚胎中晚期原肠运动和早期神经发育，还需要进一步延长食蟹猴胚胎的体外发育历程。

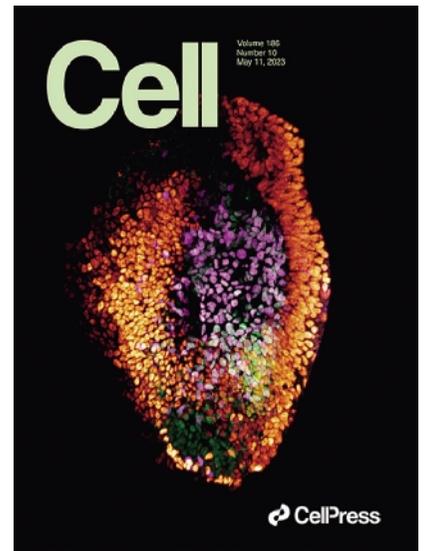
在该研究中，研究人员首先比较了 2D 与 3D 培养体系，发现 2D 和 3D 培养体系都能支持胚胎发育到第 20 天。在 2D 体系下，胚胎由于胚外组织发育旺盛而迅速增大，但内部的胚体发育并不好；而在 3D 体系下，胚胎的胚外组织生长受限，但胚体结构显著发育。为了保证胚体发育，研究人员继续优化 3D 体系，并建立了 pIVC，该体系能支持 33.7% 的食蟹猴胚胎发育到胚胎期 25 天。

进一步研究表明，与相同发育阶段的体内正常胚胎相比，pIVC 胚胎的分

子表达特征与正常胚胎相似，表明 pIVC 胚胎可重现原肠运动中晚期阶段中胚层和内胚层的发育。

最后研究者对 9 个 pIVC 胚胎单细胞的转录组、DNA 甲基化和染色质可及性进行测序和分析。结果表明，与该团队 2022 年在《自然》报道的相同发育阶段的食蟹猴胚胎单细胞转录组数据库相比，pIVC 胚胎可重现体内正常胚胎的转录组特征，并且各种细胞类型的基因均发生了甲基化，胚胎组织的 DNA 甲基化水平高于胚外组织，与已报道的小鼠和人类胚胎特征相似。

该研究进一步填补了灵长类胚胎中晚期原肠运动至早期器官发育阶段的领域空白，为灵长类胚胎体外培养和基于干细胞构建的“类胚胎”体外培



当期封面。 图片来源: Cell Press

养提供了参考体系，为深入了解人类早期胚胎发育机制、开展早期胚胎发育异常相关疾病的病理研究提供了技术平台。

(李晨阳)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.019>

科学家发现新型弱精症亚型

本报讯 西湖大学生命科学学院、西湖实验室特聘研究员吴建平团队与浙江大学研究员桂淼团队、南京医科大学教授刘明兮团队合作，首次解析了小鼠和人的精子鞭毛微管二联体复合物的冷冻电镜结构，鉴定了多个精子特异的微管结合蛋白，并由此发现了一类新型弱精症(MMAF)亚型。该研究为理解精子运动的结构基础以及相关男性不育症的诊断和治疗提供了重要线索。相关研究结果近日在线发表于《细胞》。

如果把精子比作一辆汽车，那么鞭毛就是汽车的发动机，一旦“发动机”出了故障，“汽车”便无法启动。通过对比人类精子鞭毛微管二联体与小鼠精子微管二联体，研究团队较为清晰地看到了精子微管二联体在不同物种之间的差异性。“结果表明，MIP 蛋白是影响‘发动机’性能好坏的关键部件。”吴建平说。

在男性不育症的过往研究中，对精子鞭毛因为“形态异常”而导致的 MMAF 研究相对较多，MMAF 患者的精子鞭毛在外观上与正常精子鞭毛长得不一样。但在这一类弱精症患者的基因筛查中，并没有检测到 MIP 蛋白有异常，这与研究团队的判断并不相符。这一发现引发了研究团队的兴趣。

研究团队募集了 281 位非 MMAF 的男性不育患者，这些患者的精子形态看起来与正常人的没有区别，但是精子的运动功能异常，无法完成受精。通过对这些患者进行外显子测序分析，研究团队发现其中 32 位患者携带了与 MIP 蛋白相关的突变。这些病例涵盖了 10 种 MIP 蛋白，共涉及 17 种突变形式，其中 8 种 MIP 蛋白是首次被发现与男性不育症有关。

研究团队进一步发现，这些突变位在精子微管二联体中的分布较为分散。这表明，微管二联体内不同区域的异常都可能导致自身结构破坏，进而引起精子功能异常。由此，研究团队提出了一类 MMAF 亚型——MIP 突变相关弱精症。这类弱精症患者的精子共同特征是运动能力受损、鞭毛摆动异常、轴丝结构受损，但形态无明显缺陷。

吴建平表示，这一研究结果为了解不同物种和组织中微管二联体的特异性，以及深入研究和理解精子鞭毛功能与调控奠定了重要基础，为相关男性不育症的诊断提供了新思路，并为潜在的干预治疗提供了新途径。

(温才妃)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.009>

本报讯 华东理工大学药学院、生物反应器工程国家重点实验室研究员程侠卫、赵玉政、杨弋等人在细胞自噬的调控机制研究方面取得新进展。相关研究近日发表于《科学进展》。

细胞自噬是真核生物对细胞内物质周转的重要过程。自噬在生理和病理过程中起着重要作用，包括对代谢应激的适应、蛋白质聚集物和受损细胞器的清除、胚胎着床前发育、衰老，以及神经退行性疾病、肿瘤的发生发展等。细胞自噬调控及其在生理和病理中的作用一直是该领域的研究热点。

在该研究中，研究人员通过实验发现，一种激酶(ULK1)通过磷酸化乳酸脱氢酶 A(LDHA)来增强其活性，促进乳酸分泌。乳酸在酰基转移酶的催化下介导 III 型磷脂酰肌醇激酶(Vps34)赖氨酸进行乳酸化修饰。Vps34 乳酸化修饰显著促进其复合物亚基的相互作用，提高其激酶活性，进而促进细胞自噬发生和内体-溶酶体降解。

此外，该研究通过小鼠肌肉运动模型和临床肿瘤样本阐释了 Vps34 乳酸化对肌肉运动稳态和

肿瘤进展的作用。在生理状态下，剧烈运动过程中肌肉发生乳酸化，进而提高肌肉组织细胞自噬水平，维持肌肉组织在运动状态下的稳态。在病理状态下，肿瘤组织有氧糖酵解产生的高水平乳酸作为信号分子，通过调节其乳酸化，提高肿瘤细胞自噬，促进肿瘤进展。

该研究成果阐明了 ULK1 磷酸化调节 LDHA 活性的分子机制、乳酸介导的 Vps34 对细胞自噬和内体-溶酶体降解途径的影响，揭示了 Vps34 乳酸化对肌肉运动稳态和肿瘤进展的影响，整合了糖酵解调控途径和细胞自噬调控途径，显示出高等哺乳动物细胞自噬调控的多元化和复杂性。

(张双虎 李晨阳)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg4993>

乳酸调控细胞自噬机制研究获进展