

胚胎发育“卡壳”? “远古病毒化石”在作祟

●本报记者 崔雪芹 通讯员 吴雅兰

在辅助生殖过程中,许多胚胎在植入子宫前就停止了发育,尤其是8细胞阶段的发育阻滞现象,成为生殖医学领域长期面临的难题。如今,破解这一难题有了关键线索。

浙江大学基础医学院/浙江大学医学院附属妇产科医院(以下简称浙大妇院)研究员梁洪青、浙大妇院主任医师张丹,联合中国科学院院士、同济大学教授高绍荣,浙江大学爱丁堡大学联合学院院长聘副教授刘琬璐团队,首次揭示了人类基因组里的“远古病毒化石”(内源性逆转录病毒,ERV)通过合成特殊的“嵌合RNA”,帮助人类早期胚胎顺利跨越合子基因组激活(ZGA)关键发育节点。该研究不仅深化了对生命起始的理解,也为改善辅助生殖技术提供了新思路。近日,相关成果发表于《科学》。

胚胎为何过不了这个坎

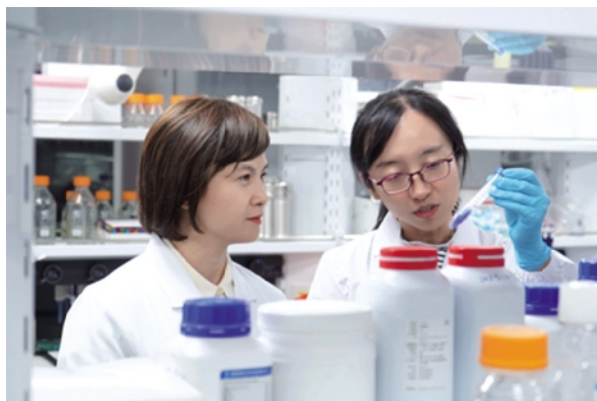
“医生,为什么我培养的胚胎总是刚开始发育就停了?”在浙大妇院生殖内分泌科诊室里,张丹经常听到这样的疑问。

张丹和团队成员每年要接待数千个不孕家庭,其中一些患者会遇到早期胚胎发育阻滞的问题,即体外受精形成的胚胎在发育到受精后第3天(8细胞阶段)时突然“卡壳”,既不继续分裂,也无法发育为囊胚,最终失去移植价值。这是困扰生殖医学领域多年的难题,也是无数不孕家庭的痛点。

“一开始,我们以为是编码基因出了问题。”张丹说。人类基因组里有两万多个编码基因,就像“生产蛋白质的说明书”。之前的研究大多认为,若这些基因发生突变,可能导致胚胎发育异常。令人困惑的是,许多发育阻滞的胚胎通过外显子组测序、家族遗传分析等检查,并未发现编码基因有何异常——染色体正常、已知的与早期胚胎发育相关的基因突变也未出现,可胚胎就是“活不下去”。

“我们无法解释这一现象。这种‘无解’的状态,对医生和患者而言,都是一种煎熬。”张丹说。这也让研究团队陷入思考:难道基因组里还有未知因素在影响胚胎发育?

与长期研究干细胞和转录调控的梁洪青团队的学术交流,带来了新视角。



张丹(左)和梁洪青讨论实验。

浙江大学供图

“基因组里非编码区还有超过40%的‘暗物质’——逆转座子序列,其中ERV是一个重要的分支。”梁洪青说,ERV是远古病毒感染人类祖先留下的“基因化石”,虽然大多失去了感染能力,但可能在进化中被“驯化”,能够参与生命活动。

与此同时,研究人员观察到,在人类体外受精胚胎的8细胞“瓶颈期”,胚胎想要继续发育,需要一股“洪荒之力”——成功启动自身的基因表达程序,即ZGA,才能从依赖卵子储存的母源物质切换到激活自身基因组。ZGA如同启动生命的“总开关”,一旦失败,胚胎发育便会阻滞于此。

“我们推测,问题的答案可能隐藏于占据基因组绝大部分的功能未知的‘非编码区’。”张丹解释道。

临床的迫切需求与基础研究的探索在此交汇。研究团队决定从合子基因组阶段特异性高表达的ERV入手,对比正常胚胎和发育阻滞胚胎的差异。结果令人惊喜:在发育阻滞的8细胞期胚胎中,ERV家族里的MLT2A1亚家族表达量比正常胚胎显著下调。“这似乎是一个关键线索——MLT2A1的‘缺席’,可能正是胚胎‘卡壳’的原因。”梁洪青说,由此研究团队锁定了下一个目标——探索MLT2A1如何影响胚胎发育。

解锁胚胎启动的密码

要弄清MLT2A1的作用,首先得看清它在胚胎里“做什么”。但传统的测序技术就像把RNA剪成碎片再拼接,很难完整捕捉MLT2A1的真实形态。团队采用了纳米孔长读长测序技术,相当于给RNA拍“全身照”,能完

整读出它的序列且不遗漏细节。

该技术的应用带来了第一个重大发现:MLT2A1在ZGA阶段并非孤立表达,而是主动与下游各种不同基因组序列“手拉手”融合,形成一系列结构特殊的“嵌合RNA”。

“这彻底颠覆了我们的认知。”论文共同第一作者、在浙大妇院进行博士后研究的向阳泉感叹。研究人员在人类8细胞期胚胎和干细胞中鉴定出几百种不同的嵌合转录本,这些嵌合RNA平均长度在500~1000碱基之间,绝大多数通过剪接事件连接而成。这意味着MLT2A1通过这种广泛的嵌合模式,极大拓展了RNA序列的复杂性和多样性。

那么,这些嵌合RNA如何具体行使功能?研究团队揭示了第二个关键机制。MLT2A1 RNA主要富集在细胞核内。它们利用嵌合特性,能够精准靶向并和基因组中大量与ZGA相关的位点结合。

更关键的是,MLT2A1 RNA并非“单打独斗”。它通过保守的序列区域,招募了一个重要的核内蛋白“帮手”——HNRNPU。两者形成的复合物,又能进一步招募负责基因转录的“核心机器”——RNA聚合酶II。

团队成员打了一个比方:MLT2A1嵌合RNA凭借“嵌合体”带来的多样性,精准定位到“施工现场”,即基因组上需要被激活的ZGA基因位点,然后利用其保守部分,“招募”HNRNPU蛋白“项目经理”和RNA聚合酶II“施工队”,从而高效启动这些关键基因的转录。这就像搭建了一座直接激活基因的“立交桥”。

MLT2A1的调控机制还体现出高度的协同性与稳定性。团队发现,散布在基因组各处的数千个MLT2A1拷贝并非“各自为政”,而是形成了一个相互促进、相互激活的“互助网络”。当研究人员敲低单个高表达的MLT2A1拷贝

时,不仅该拷贝自身表达下降,其他多个MLT2A1拷贝的表达也受到牵连,导致整个亚家族的表达水平进一步降低。反之,过表达MLT2A1嵌合RNA,则能提升整体家族的活性。

为了验证这一机制,团队使用了临床废弃的三原核胚胎进行实验。人为降低MLT2A1的表达时,胚胎果然发生了阻滞;而补充体外合成的MLT2A1嵌合RNA后,胚胎的ZGA程序又能重新启动。“这证明MLT2A1不是‘旁观者’,而是胚胎发育的‘关键开关’。”梁洪青说。

打开生殖健康新视野

从门诊中碰到早期胚胎发育阻滞的病例,到临床与基础研究团队互相启发擦出创新火花,在张丹和梁洪青看来,这就像一个侦探破案的过程,而这项融合了基础和临床的研究,也具有多重意义。

首先,它深化了人们对生命起始的理解。研究首次令人信服地揭示了曾被忽视的基因组“暗物质”ERV在人类生命最初的塑造过程中,扮演了积极主动且至关重要的角色,为发育生物学提供了全新认知视角。“这项研究让我们看到了生命设计的精妙与深奥。”梁洪青感慨。

其次,它为改善辅助生殖技术提供了全新的科学思路和潜在的未来路径。一方面,MLT2A1的表达水平有望成为一种新型生物标志物,用于评估体外受精胚胎的发育潜能。张丹表示:“未来,如果能通过对MLT2A1等分子的检测更早、更精准地预测胚胎活力,将有助于我们筛选出最优质的胚胎进行移植,从而提高试管婴儿的成功率。”

另一方面,这项研究为理解并干预ZGA失败导致的胚胎发育阻滞奠定了一定的理论基础。“它为我们指明了新的探索方向——除了编码基因,非编码区域尤其是逆转座子的调控至关重要。”张丹补充说,“这提示我们,未来或许可以通过优化体外培养体系更真实地模拟体内环境,以更好支持胚胎自身基因组的激活程序,帮助更多胚胎顺利发育。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/science.adv5257>