

照亮生命早期“黑箱”

全球首个人类胚胎早期器官发生阶段时空转录全景图出炉

● 本报记者 江庆龄

这是一项“全球科学家与临床医生翘首以盼的杰作”。

近日,由中国科学院院士黄荷凤牵头,复旦大学、浙江大学、上海交通大学等多家单位研究人员联合攻关,绘制出全球首个人类胚胎早期器官发生阶段时空转录全景图。它如同一张高精度导航图,为理解早期胚胎器官发生、先天性疾病起源,优化早孕期监测等提供了关键分子坐标。相关研究发表于《自然》。

合力解码生命早期“黑箱”

人类胚胎发育复杂,并且难以连续观察。

受精后的前8周被称为胚胎期,是胚胎从受精卵到初具人形的阶段。20世纪早期,美国卡内基科学研究所的科学家将该阶段进一步划分为23个卡内基分期,即CS1~CS23。其中,受精后第4周至第8周,即CS12至CS23,对应的是原肠运动后、器官形成的关键期。其间,身体的基本“施工图”快速铺展,心脏开始分区,大脑逐步复杂化,眼睛、耳朵、肝脏等结构陆续出现。同时,该阶段的发育异常与先天性心脏病、神经发育障碍及多种疾病的易感性密切相关。

然而,由于该阶段难以在体外培养获得完整胚胎,也无法通过影像学手段获取类似胎儿发育的精准数据,因此被黄荷凤喻为“黑箱”,成为人类发育研究中的“认知盲区”。

作为一名妇产科医生,黄荷凤深知,许多临床问题的答案可能就藏在这个“黑箱”中。

2020年,深圳华大生命科学研究院(以下简称华大研究院)自主研发了空间转录组技术(Stereo-seq),凭借纳米级分辨率与厘米级全景视场的优势,在小鼠胚胎发育研究中展现出巨大潜力,可用于绘制高精度的胚胎发育时空图谱。

黄荷凤了解到相关进展后,敏锐意识到,空间转录组技术或许可用于描绘人类胚胎早期发育图景,而其生物学意义远不止增加数据,器官发生的动态全景式描绘、疾病的发育解码及

发现潜在的干预靶点都与此相关。不久后,黄荷凤团队和华大研究院团队在复旦大学附属妇产科医院开展专项研讨,双方就此达成合作共识,一项持续5年多的研究由此启动。

在项目推进过程中,挑战接踵而至。人类胚胎样本极其珍贵,不仅需要严格遵守伦理规范,还需保证样本完整、完好,品质稳定可靠,同时覆盖多个发育阶段。样本获得后,还需迅速完成冷冻、切片、测序、数据分析和多轮验证。此外,国际上相关研究竞争激烈,审稿过程异常严格。

“审稿人一共有7位,仅回答第一轮审稿意见,我们就写了100多页。”黄荷凤回忆。

最终,团队通过整合高分辨Stereo-seq与单核RNA测序(snRNA-seq)技术,系统分析了13枚覆盖CS12至CS23阶段的人类胚胎,并结合77张矢状切面,解析出50个器官或解剖区域及198个分子定义的亚结构。

论文共同通讯作者、基因组多维解析技术全国重点实验室研究员徐讯介绍:“研究使用的Stereo-seq可以理解为一台超广角显微镜。它的分辨率达500纳米,可以观察细胞等精细结构,又有足够大的视野,可以覆盖完整组织,并记录分子层面的动态变化。”

基于这项工作,心脏分区、脑区细化,以及肝、肺、肾、骨骼、脊髓、肌肉等器官的建立过程,首次被置于统一的时空坐标体系中。基因表达的强弱和位置变化也被记录下来,就像一部配有分子字幕的生命早期电影,系统回答了“哪些细胞在何时何地、受何基因驱动”的核心科学问题。

改写教科书的发现

团队并未满足于画出导航图,而是进一步结合具体案例,展现科学价值和实用性。

在心脏部分,团队提取了所有含有心脏组织的切片数据,并进一步注释出26个心脏亚结构。

“过去很多心脏相关研究往往关注某一个点,我们的目标则是动态分析

心脏发育过程中心房和心室的差异基因,进而挖掘一些关键基因。”黄荷凤表示,“幸运的是,我们在样本切片中精准捕捉到了窦房结组织。”

团队发现,RORA和KIAA1324L这两个此前在心脏中功能未知的基因,在窦房结发育中发挥了关键调控作用,并在模式动物斑马鱼和小鼠中进行了验证。

如果说心脏研究展示了图谱对精细结构的定位能力,那么大脑研究则进一步显示了它对发育时间线的更新作用。

团队从不同发育阶段的65个切片中提取神经数据,首次系统描绘了受精后第4周至第8周人脑的精细分子分区。

更重要的是,他们发现神经元出现的时间可能早于既往认识。研究显示,抑制性神经元标志物在CS12至CS13阶段就已出现,而兴奋性神经元标志物在CS19阶段已被检测到。黄荷凤指出,这一发现“将改写教科书”。

团队同时关注到HMGA2调控因子。研究显示,HMGA2在神经发育过程中呈现明显的时空特征,早期表达范围较广,而调节子活性较低;后期则在特定脑区和细胞群中转录,并显示出更强的调控活性。这些结果表明,以HMGA2为核心的神经前体细胞分化调控网络,与智力障碍相关基因显著关联,为理解神经发育疾病的分子基础提供了新视角。

从生命源头寻找临床答案

“从临床问题出发,再回到临床中去”正是黄荷凤长期坚持的科研路径。

很多疾病的发生发展与生命早期发育异常密切相关,而宫内感染是不良围产结局、新生儿死亡、出生缺陷的重要诱因之一。基于此,黄荷凤团队系统分析了病原体入侵受体在全胚胎的时空分布特征,并阐明了胚胎早期感染易感性的分子机制。

“解析病毒受体在发育期胚胎的空间表达模式,能够为胚胎病毒易感性奠定理论基础。”黄荷凤解释,病毒进入人体细胞需要借助特定受体,而巨细胞病毒、寨卡病毒、乙肝病毒等常

见致病性病毒的受体表达,均呈现出高度的器官和阶段特异性。这为孕期感染的“窗口期效应”提供了分子层面的解释。

不过,这并不意味着孕期感染可以被简单判定为“安全”或“危险”。真实感染风险还受母体免疫状态、病毒载量、胎盘屏障等多种因素影响。团队同时发现,多个疾病相关基因在人类与小鼠胚胎中存在表达时程差异,表明模式动物在模拟某些人类发育疾病时可能存在一定局限性。

“这张图谱还首次在器官水平系统构建了人类胚胎发育期间等位基因不平衡表达的空间格局。”黄荷凤表示。

一个人的基因通常有两份,一份来自父亲,一份来自母亲。多数情况下,两份基因都会均等地发挥作用,称之为双等位表达;有些时候两份基因会不均等地发挥作用,称之为不平衡表达;有些时候只有一份基因发挥作用,称之为单等位表达。其中某些基因的不平衡表达或单等位表达具有特殊的亲源性,因亲本来源不同而偏向表达父源或母源其中一方,称之为印记基因。不论以上哪种方式在维持个体健康或者正常生长发育中都发挥着重要作用。这种平衡被打破,与部分罕见病、神经发育障碍等疾病相关。

团队此次共鉴定出104个跨器官不平衡表达基因,其中只有20个为已知的印记基因。“这将有助于解析发育障碍的病因及发育源性疾病的性别差异。”黄荷凤补充道。

为更好地利用这些数据,团队专门搭建了人类胚胎发生时空转录组图谱(HESTTA)平台,并开放共享相关数据。有了这张带有时空信息的“导航图”,学者就可以按图索骥,探索更多与人类器官发生、先天性疾病起源相关的学术和临床问题。

在黄荷凤看来,这张图谱不是终点,而是起点。它就像手电筒打出一束光,照亮了生命早期“黑箱”的一角。“图谱中还有很多‘宝藏’可以挖掘。”她说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10545-0>