



解锁人类早期胚胎发育之谜

发布时间: 2019-12-06 16:01:36 分享到:

人体是如何发育的？个体差异是怎么产生的？疾病又是如何来的？科学家正一步步揭开这些问题的答案。

12月5日,《自然》杂志刊发了中国科学院北京基因组所研究员刘江团队与中国科学院院士、山东大学附属生殖医院教授陈子江团队合作成果。该研究首次揭示了人类早期胚胎中的染色体三维结构的动态变化,并发现 CTCF 蛋白对于早期胚胎发育中拓扑相关结构域(TAD 结构)有着重要的调控功能,为进一步揭示人类胚胎发育机制提供了理论基础。

解锁表观遗传之关键要素

人类等哺乳动物的生命起始于精卵结合所形成的受精卵,而后会经历一段复杂的早期胚胎发育过程,即从一个细胞逐渐分裂分化形成一个含有上百种细胞类型、多种器官的复杂有机体。同时,胚胎也从全能性向多能性过渡。

“这期间,个体的表观遗传信息会发生多层次的重编程。”论文第一作者、中国科学院北京基因组所特别研究助理陈雪鹏告诉《中国科学报》,染色体三维结构是重要的表观遗传因素,与基因表达调控、发育等密切相关。染色体三维结构的动态变化影响着细胞功能的发挥、疾病的发生等。

然而,人类精子和卵子受精后,胚胎中染色体的结构如何变化、这些变化又受哪些生物学分子的影响等,一直以来是胚胎发育科学中的未解之谜。

此外,由于精子在形态和功能上与其他终末分化的细胞截然不同,染色体在人类精子中如何压缩折叠也尚不清楚。

为探究上述问题,此前,刘江团队与合作者以小鼠为模型,发现在小鼠早期胚胎发育过程中染色体三维结构会发生重编程变化,为认识哺乳动物胚胎染色体三维结构奠定了良好基础,相关成果已在《细胞》杂志上发表。

这一次,刘江团队转向了人的早期胚胎发育过程,探究其染色体三维构象的独特性。

“关于人类早期胚胎发育的研究,对于辅助生殖等临床应用有重要的指导意义。不过,人类的早期胚胎非常珍贵且稀少,想要回答这一科学问题具有极大的挑战性。”陈雪鹏说。

探索染色体三维结构的奥秘

该研究中,科研人员首先解决了一项技术难题,即在超微量细胞的情况下捕捉染色体三维构象。

研究人员优化了染色体三维结构捕获(Hi-C)技术,并成功实现了50个细胞起始量的染色体构象Hi-C文库制备。随后,他们借助优化后的Hi-C技术,结合生物信息学分析、免疫荧光染色等手段,首次绘制了人类早期胚胎发育过程中染色体构象的图谱。

结果发现,与小鼠胚胎相同的是,在人类早期胚胎发育中,染色体三维结构也会发生重建。但不同的是,在人类2细胞期胚胎中,A/B区室结构会消失,而在后续的发展中重新建立。

陈雪鹏解释称,A/B区室参与基因表达调控,它的动态变化确保重要的发育基因在正确的时间进行表达。

以往的研究表明,基因组染色体的三维结构由TAD结构基本单元构成。TAD结构的一个重要功能是促成基因调控的独立区域形成,从而影响染色体发挥表观遗传修饰等功能。

研究人员对精子及人类早期胚胎发育过程中的染色体结构动态变化情况进行了描绘。结果显示,在成熟的人类精子中没有TAD结构,并且没有检测到染色体调节蛋白CTCF,这与在小鼠精子中的情况完全不同。受精后,胚胎中TAD结构非常模糊,在后续的胚胎发育中染色体逐渐建立清晰的TAD结构。

陈雪鹏指出,需要注意的是,不同于小鼠胚胎和果蝇胚胎,人类早期胚胎中阻断合子基因组激活可以抑制TAD结构的建立。

“早期胚胎在受精后,并不会立即开始转录,而是在某一特定时期才会发生全基因组大规模转录,这一现象就是合子基因组激活。此前研究表明,在小鼠和果蝇的早期胚胎中,抑制合子基因组激活并不影响TAD的建立。”陈雪鹏解释说。



进一步研究还发现，染色体调节蛋白 CTCF 在合子基因组激活之前表达量非常有限，在 TAD 结构出现的合子基因组激活时期，表达量会迅速上升。研究人员在胚胎中敲低染色体调节蛋白 CTCF，结果导致 TAD 结构显著变弱。

陈雪鹏表示，这些数据均表明，在人类早期胚胎发育过程中，CTCF 蛋白对于染色体三维结构重建起非常关键的作用。

迎接胚胎发育科学“曙光”

“该研究让我们深入了解人类精子和早期胚胎染色体结构的独特性，为改善试管婴儿技术、促进优生提供了理论基础。”论文通讯作者之一刘江表示。

据了解，近年来，刘江团队以小鼠为模式动物，揭示了一系列 DNA 甲基化、染色质开放性、染色质高级结构以及组蛋白修饰等表观遗传学特征的动态变化和规律，一步步打开人们认知胚胎发育的科学大门。

“目前，我国在早期胚胎发育中的表观遗传学研究领域处于国际领先地位。”陈雪鹏说。

不过，当前在只有少量细胞的情况下，染色体结构的分辨率还较低，以及不同物种中染色体三维结构重建的物种特异性如何产生等，仍是亟待解决的难题。

“下一步，我们将不断优化方法，提高分辨率，并力争通过我们的研究解决临床上的问题，造福人类。”刘江说。

来源：中国科学报

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

