科学家解析人类早期胚胎发育的蛋白质动态变化

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31470.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家解析人类早期胚胎发育的蛋白质动态变化。

1月24
日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创
新中心研究员
刘真、孙怡迪与博士朱文成，联合复旦大学附属中山医院医生木良善、上海交通大学医学院研究员李辰，在《细胞》（*Cell*）上在线发表了题为*Comparative proteomic landscapes elucidate human preimplantation development and failure*的研究论文。

该研究优化了此前开发的超灵敏蛋白质组学技术体系，并通过低投入的样本描绘了人类和小鼠着床前胚胎的深度蛋白质组景观图谱。研究结合跨物种比较和多组学整合分析，系统解读了哺乳动物早期胚胎发育的过程，并围绕临床常见的低质量胚胎形成进行了单胚胎蛋白质组分析。这一研究为探究哺乳动物着床前胚胎发育提供了跨物种的新资源，为通过多组学解析早期胚胎发育机制提供了新思路，并为探究人类着床前胚胎发育失败建立了新范式。

哺乳动物着床前胚胎发育包含受精、
合子基因组激活（ZGA
）、滋养层细胞和
内细胞团的分化等关键生物学事件。
近年来，随着单细胞/
微量核酸测序组学技术发展，科学家在早期胚胎转录组、表观组和翻译组的解析研究方面取得了进展，提升了关于哺乳动物着床前胚胎发育的认知。已有研究发现，早期胚胎发育阶段，转录和翻译之间存在大量的解偶联调控。蛋白质是细胞发挥功能的主要分子机器，因此深入的蛋白质组研究对于探讨早期胚胎发育具有重要意义。然而，蛋白质不具有核酸的可扩增特性，因此先前的胚胎蛋白质组学研究通常需要大量胚胎样本，或者蛋白质的鉴定深度较为有限。目前，只有少数研究在蛋白质组层面解读了早期胚胎发育。

该研究改进了前期开发的CS-UPT
超敏蛋白质组技术体系，优化裂解液体系、简化实验流程、扩展谱图数据库等，在单枚人类卵细胞中鉴定出超过4500
种蛋白质。进而，研究应用这一技术绘制了人类和小鼠卵细胞及着床前胚胎发育过程中的深度蛋白质组景观图谱。在人类研究中，每个
实验重复仅使用5
枚卵细胞或胚胎，在不同发育阶段鉴定近8000

种蛋白质；在小鼠研究中，每个实验重复仅使用20枚卵细胞或胚胎，鉴定超过6300种蛋白质。

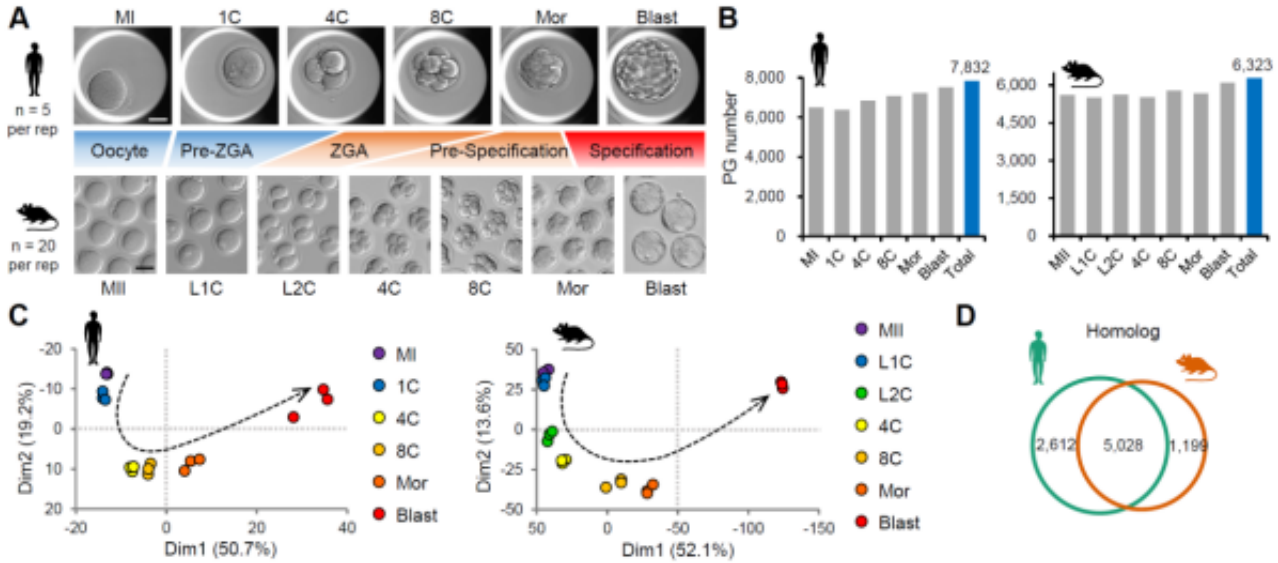
跨物种比较研究发现，人类和小鼠的蛋白质动态差异集中在合子基因组激活前后。这为研究物种间合子基因组差异性调控奠定了蛋白质组层面的基础。该团队通过与清华大学颉伟团队等绘制的翻译组图谱进行联合分析发现，相较于翻译激活动态，蛋白质的动态变化可分为同步、延迟和稳定三种类型。研究在小鼠母源-
合子转换早期进行翻译抑制和蛋白降解抑制实验，验证了观察到的胚胎蛋白质组动态。

ZGA是早期胚胎发育的关键事件，在此时期胚胎基因组首次出现大规模转录。而这些新的转录本的具体功能并不清晰。在进一步整合早期胚胎转录组和翻译组信息后，研究对ZGA转录本进行分类，并定义了两种主要类型——增加型ZGA（I-ZGA）和瞬时型ZGA（T-ZGA）。研究发现，较多T-ZGA转录本产生的蛋白质在转录和翻译激活后持续积累，并在第一次谱系分化时期达到最高丰度。这类蛋白质被命名为ZGA-burst protein，其积累模式暗示它们可能在第一次谱系分化的调控中发挥重要作用。为验证这一论点，研究选择数个符合这一动态规律的转录调控因子，在小鼠的一细胞阶段进行基因敲除实验，鉴定出多个新颖因子参与着床前胚胎的发育。转录组分析显示，ZGA基因的缺失未影响ZGA阶段的基因表达，但阻碍了发育后期囊胚的形成，这提供了关于ZGA如何调控第一次谱系分化的新证据。

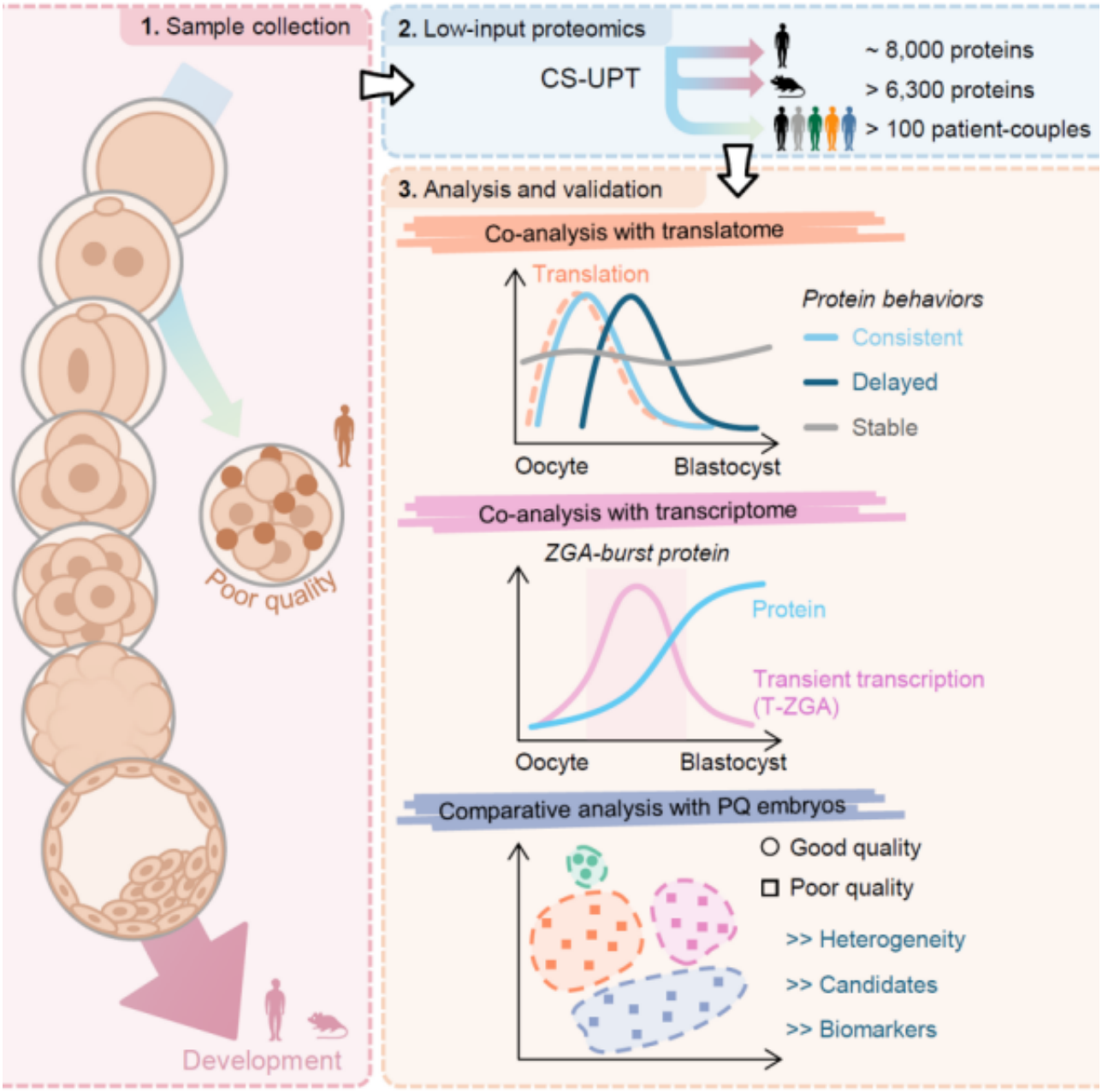
进一步，该研究选择人类着床前低质量（PQ）胚胎形成这一常见临床事件，来验证发育蛋白质图谱的应用价值。临床实践中，PQ胚胎的形成在同一患者之间存在异质性。为此，研究招募超过100对辅助生殖患者，并对其产生的140余枚临床上常规丢弃的PQ胚胎进行单胚胎蛋白质组分析。研究显示，在单胚胎水平，平均可鉴定出约4800种蛋白质。分析表明，不同捐赠者来源的优质（GQ）胚胎在蛋白质组层面表现出高度相似性；即使是来自同一捐赠者的PQ胚胎也可能被分为不同的亚型。除母源蛋白质降解和新合成蛋白质增加方面的失调，这些PQ胚胎普遍表现出稳定蛋白质失调。同时，研究发现了一些可能导致PQ胚胎形成的候选蛋白质。

上述成果为探索人类和小鼠的着床前胚胎发育以及人类着床前发育失败提供了新的视角、资源和思路。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院、中国博士后科学基金会、上海市等的支持。



首幅着床前胚胎发育的跨物种深度蛋白质组景观图谱



研究主要内容

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发