科学家揭开不孕症的秘密

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38815.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！

科学家揭开不孕症的秘密。
0.1至0.2毫米，只有针尖大小，这是一枚受精卵刚着床时的尺寸，也是生命的起点。

然而，在受精后的几天内，胚胎的合子基因组尚未启动，只能依靠母亲提前储备在卵子里的生命启动包——母源RNA和母源蛋白质，支撑最初的细胞分裂、分化和发育。

在这场生命的接力赛里，怎样保证胚胎的正常发育？西湖大学遗传物质表达与重构全国重点实验室特聘研究员申恩志团队，首次揭示了非编码小RNA（核糖核酸）和CPL（细胞质晶格）在生命启程中的关键作用。近日，相关研究成果相继发表于《生命》和《自然》。

该研究揭示了母源蛋白如何协同构建CPL，为理解与CPL功能异常相关的女性不孕及早期胚胎发育障碍提供了坚实基础。论文审稿人作出高度评价。

揭秘生命起源

这场生命接力赛，始于卵母细胞的精心筹备。

卵母细胞是人体内体积最为庞大、生命周期最漫长的细胞之一。申恩志告诉《中国科学报》，体积大、数量少，又极其脆弱，离体后极易失活或其内部大分子迅速降解，且缺乏成熟的标准化操作体系，许多常规分子生物学研究手段无法适配。

尽管其孕育了无数新生命，却始终存在众多未解之谜。

我们发现卵细胞内高度富集着内源性siRNA。申恩志介绍，这是一类非编码小RNA，像一把分子剪刀，能精准识别并切割特定的RNA，抑制对应蛋白质的表达，进而关闭或调节特定基因的功能。

一旦卵母细胞的内源性siRNA受损，早期胚胎就会完全死亡，这背后的逻辑是什么？内源性siRNA在调控什么？又是如何变化的？2019年，加入西湖大学后，申恩志下定决心，探索生命起源的奥秘，这是生物学中最迷人，却也最脆弱的问题。

然而，由于卵母细胞样本量极少，传统测序技术很难捕捉到内源性siRNA到底切割了哪些靶标。只有真正看清它们在卵母细胞中‘切’了什么，才能理解为何对生命起始如此重要。申恩志说。

这是一道无法逃避的难题。他想起了在诺贝尔生理学或医学奖获得者克雷格·梅洛实验室做博士后工作的日子，当时，申恩志接触了一种名为CLASH（小RNA切割文库构建技术）的前沿技术，能够捕捉小RNA的相互作用。

在组建非编码核酸生物学实验室后，申恩志带领团队系统改造了切割文库构建技术，并首次绘制了小鼠卵母细胞中内源性siRNA的靶向切割图谱，直接锁定了蛋白酶体的关键靶标。

蛋白酶体专门负责降解不需要的蛋白质，但在卵子内，如果太活跃，也会伤及无辜，破坏生命启动所必需的核糖体，导致胚胎在生命最初的阶段陷入不可逆的停滞。申恩志告诉记者。

而卵母细胞内的siRNA，在AGO2蛋白的护送下，能够精准识别、切割制造蛋白酶体的关键零件——转录本，进而抑制蛋白酶体的活性，避免关键蛋白质被过度降解。

值得一提的是，这套机制也存在于线虫这类低等生物中。申恩志表示，这意味着，小RNA对蛋白质降解系统的精准调控并非特定物种的偶然所得，而是经过漫长进化被保留的生命策略。

美丽的意外

申恩志从没想到，一个美丽的意外为这项研究开拓了新天地。

对此，西湖实验室助理研究员薛均超仍记忆犹新。当时，他还是团队的博士后，在一次普通的siRNA功能研究实验中，他像往常一样，利用透射电镜观测核糖体数量时，突然瞪大双眼——卵母细胞中的一种特殊纤维状网络结构，几乎完全消失不见！

这正是此前神秘莫测的细胞质晶格（CPL），就像一个巨大的、坚固的‘生命货架’。申恩志告诉记者，事实上，早在60年前，这张占据卵母细胞质体积的近10%的巨网就已被发现。

然而，它就像房间里的大象，长期以来，科学家认为CPL只是一个静态的骨架，从未发现其存在竟依赖于siRNA通路的动态调控。

这个意外的发现，点燃了申恩志心底的火苗：动态的RNA调控和静态的结构组装之间一定存在内在联系。因此，我们决定要把这个消失的结构‘抓’回来看看长什么样。

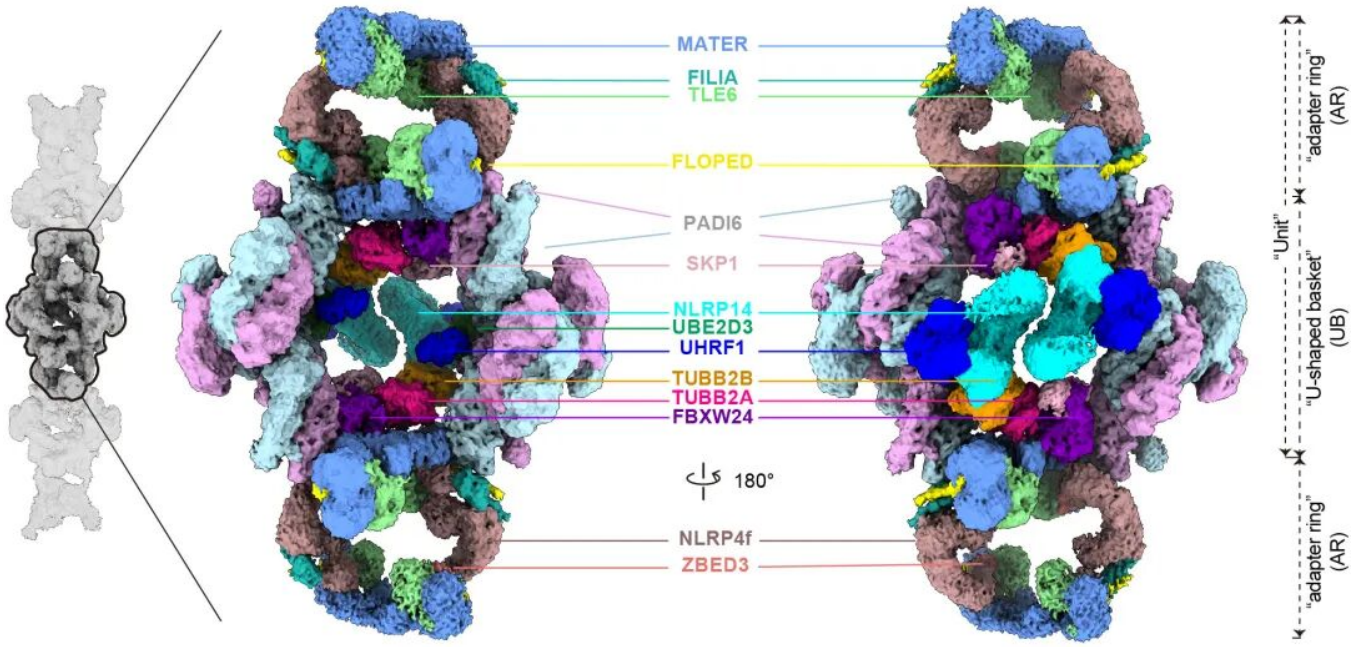
但要想真正看清其原子结构，并不是件容易事。由于CPL结构极度不稳定，对环境极其敏感，温度、pH值、离子浓度的微小变化，甚至操作时间的稍微延长，都会让它瞬间解体。申恩志表示，此外，尽管其在细胞内含量高，但提取难度极大，就像在流沙里找金子。

为此，申恩志又组建了一支新队伍，重新设计了全套纯化流程，把每一步的时间都压缩到秒级。我的学生刘淑贤、李珍珍搭档，练就了‘快手’绝活，一人负责纯化、一人负责立刻上机制样，中间几乎没有停顿。申恩志回忆道。

然而，当他们终于纯化出微量CPL样品时，冷冻电镜下的图像却给了当头一棒。结构全是碎的，像一团理不清的乱麻。申恩志印象深刻，那是一个寒冬，但团队成员失落的情绪却没持续太久，大家迅速调整状态，一边优化、纯化缓冲液的每个成分，一边调整冷冻制样的条件。

失败、失败、再失败，直到捕捉到第一张清晰的二维分类图时，压在所有人心头的巨石才终于落

下。那一刻，整个团队都沸腾了，那种绝处逢生的喜悦，我终身难忘。申恩志说。



CPL的冷冻电镜结构。受访者供图

经过不懈努力，申恩志团队建立了高效的CPL纯化体系，利用冷冻电镜技术，第一次在原子分辨率下看清了CPL的真面目。

CPL并非杂乱堆积，而是由14种蛋白搭建而成，专门用来物理保护母源蛋白，防止其被降解。申恩志表示，此外，他们将两个看似独立的现象联系起来，siRNA通路的完整是CPL结构存在的前提，从而构建了一个完整的调控网络，共同守护了生命的最初时刻。

摸着不存在的石子过河

首次成功绘制卵母细胞中内源性siRNA的靶向切割图谱、首次在原子尺度上看清了CPL的真面目、首次明确CPL由哪些分子组成……回望这一个个开创性的成果，团队成员、博士生刘淑贤无比感慨，回想当初，这简直是一个‘摸着不存在的石子’过河的课题。

尽管举步维艰，但他们仍有不少同伴。

这项研究是一个典型的多学科交叉结晶。申恩志表示，在解析CPL结构时，其与西湖大学生命科学学院于洪涛实验室的研究员高海山开展合作，二人的实验室就在上下楼，随时就能围绕纯化条件、样品状态进行面对面的高频讨论。

在别处可能需要漫长协调的跨团队合作，在这里只是下楼喝杯咖啡的距离。申恩志笑谈，真正打破了学科壁垒，实现了‘湿实验’与‘干分析’的无缝融合。

同时，西湖大学的冷冻电镜中心、超算中心等平台，都为本研究的高精尖操作提供了坚实的硬件底座。学校鼓励我们挑战‘难而正确’的问题。在申恩志心里，生命如何起始的探索正是其中代表。

申恩志介绍，这一研究为理解女性不孕、反复胚胎停育等临床问题提供了全新视角。现在我们明确了，基因突变将导致‘生命货架’CPL崩塌，使得卵母细胞中的母源蛋白失去庇护而流失，最终导致胚胎因缺乏‘生命启动包’而死亡。他进一步解释道，这让致病机理从抽象的基因序列变成了可视化的结构崩塌。

在临床转化上，这一发现也为精确遗传诊断提供参考，医生能更准确地判断某个基因突变是否会破坏蛋白间的结合界面，从而在孕前或胚胎植入前（PGT）更可靠地评估风险。同时，为未来设计稳定CPL结构，保护母源因子的干预手段提供了全新的靶点和希望。

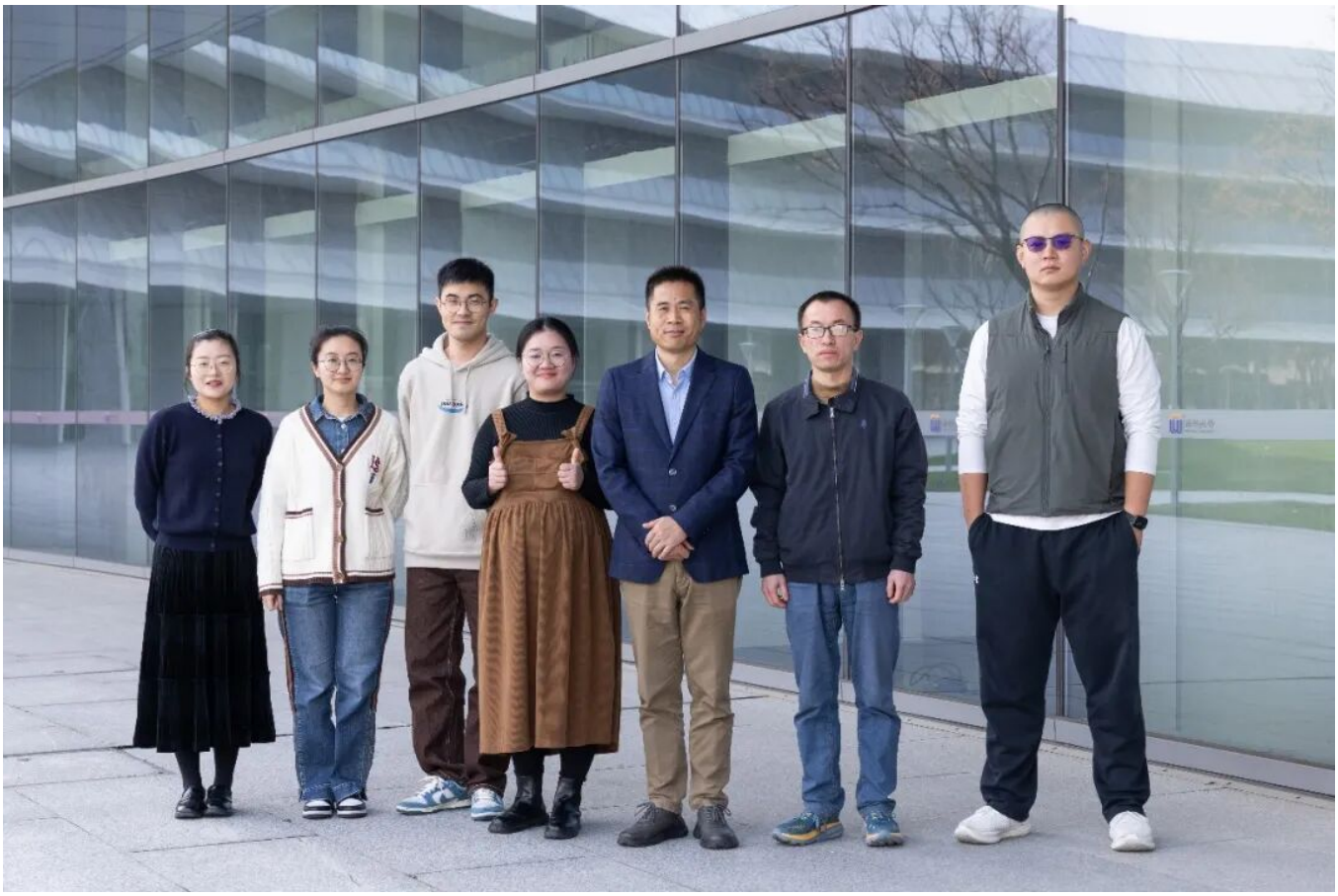
然而，尽管取得了一系列亮眼成果，但在申恩志心里，还有不少问题有待探讨。

首先，对人类而言，这些调控分子机制和CPL是否保守存在；其次，CPL这一‘生命货架’上还有哪些蛋白，是如何被精准投放和取用，目前还不了解。他补充道，此外，siRNA究竟如何一步步影响CPL组装的完整分子链条，仍是未解之谜。

看清只是第一步，真正的挑战才刚刚开始：小RNA如何调控如此庞大的生命物质？孕育的生命意义何在？这些是我们正在深入探索的问题。申恩志说。（来源：中国科学报 赵宇彤）

相关论文信息：https://doi.org/10.15302/vita.2026.02.0012

https://doi.org/10.1038/s41586-026-10360-7



申恩志（右三）及团队。受访者供图

作者：申恩志等 来源：《自然》

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