

单倍体胚胎干细胞与转基因动物

中国科学院动物研究所干细胞与生殖生物学国家重点实验室 毛伊幻 周 琪

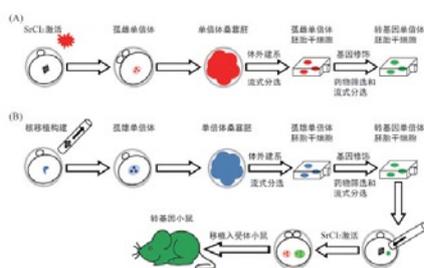
近年来,干细胞领域的发展方兴未艾。目前,已能从小鼠、大鼠、猴以及人的早期胚胎分离、培养、获得胚胎干细胞。与大多数哺乳动物的体细胞一样,胚胎干细胞也含有两套染色体,即二倍体。而哺乳动物的精子和卵细胞,以及一些植物的细胞里则只含有一套染色体,因此称为单倍体细胞。相较于二倍体,单倍体细胞更易用于对生物体的隐性性状进行遗传学研究,在水稻的遗传育种研究方面发挥了重大作用。

那么,有没有可能制造出单倍体胚胎干细胞呢?科学家们想出了非常巧妙的办法。他们把精子注射到去除了细胞核的卵母细胞中,或者把原核期受精卵的雌原核去除,再把这样的细胞体外培养到囊胚期,由此能获得“孤雄单倍体胚胎干细胞”。类似地,去除原核期受精卵的雄原核,或者孤雌激活卵母细胞,再将细胞体外培养至囊胚,则能获得“孤雌单倍体胚胎干细胞”。经检测验证,这些单倍体干细胞既保持了普通胚胎干细胞的特点,又同精子或卵细胞一样只有一套染色体,而不是像普通二倍体胚胎干细胞那样有两套。

获得基因修饰动物

为了检测单倍体胚胎干细胞的功能,科学家们将孤雄单倍体干细胞注射到卵母细胞中,惊奇地发现,它能够成功替代精子完

成使卵受精的使命,所得胚胎能正常发育至成年并具有生育能力。进一步,科学家们对这种孤雄单倍体胚胎干细胞进行了特定的基因修饰,并注射进卵母细胞得到后代,这样出生的小鼠直接携带了这种修饰后的基因序列,从而方便地获得了基因修饰动物。利用单倍体胚胎干细胞获得基因



修饰动物,为一些其胚胎干细胞不能嵌合到生殖系的物种,例如非人灵长类等,提供了新型的获得基因修饰动物模型的方法。

进行同性生殖

由于在哺乳动物中进化出了基因组印记调控,哺乳动物无法实现同性生殖。而利用单倍体胚胎干细胞技术,小鼠的同性生殖已经成为了现实。科学家们利用新型的基因编辑技术CRISPR-Cas9系统改变了孤雌单倍体干细胞中称为H19和Gt12的两个非常重要的印记基因区域,将原本的雌性印记逆转为为了雄性印记。然后将这种逆转后的孤雌单倍体干细胞替代精子,注射进卵母细胞,获得了遗传物质来自于两个雌性亲本的后代小鼠。这

一技术将加速人们对于基因组印记机制的研究,也会给生殖方式带来新的认知。

研究物种间杂交

物种之间存在生殖隔离,一直以来,科学家都想获得分别来源于两个物种全套遗传物质的稳定细胞系。而最近,科学家利用单倍体干细胞技术,将这一想法变为现实。他们将大鼠和小鼠的单倍体胚胎干细胞进行细胞融合,创造出了大小鼠异种杂合二倍体胚胎干细胞,这种细胞含有一套大鼠染色体和一套小鼠染色体。他们通过测序方法统计出大部分基因的表达量是小鼠和大鼠各贡献一半。这一研究建立了新型的哺乳动物胚胎干细胞,为研究物种间性状差异,物种间基因、RNA和蛋白质之间相互作用提供了非常好的工具。

展望

随着单倍体干细胞研究的深入与完善,将有可能建立新型的辅助生殖技术,为一些生殖系统疾病提供一种新的治疗手段。而通过基因编辑技术对单倍体胚胎干细胞进行基因编辑,进而获得基因编辑动物,也将加速人们对基因功能和疾病的研究。在未来,我们期待基于单倍体胚胎干细胞与基因编辑技术给生命科学领域带来更多的突破。■