
小鼠产仔不需“男方”，原来有“姊妹”帮忙

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17665.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！

小鼠产仔不需“男方”，原来有“姊妹”帮忙。这两天，中国科学家团队的一项最新成果颇具热度：他们用单个未受精卵细胞，培育出健康的小鼠，且可存活至成年，还有了自己的后代。

这项成果由上海交通大学医学院附属仁济医院副研究员魏延昌等人完成，论文发表在3月7日的美国《国家科学院院刊》（PNAS）上。

但在众多媒体报道中，科学家们通过对单个卵细胞进行基因编辑等进行操作，就直接可以出生存活的小鼠。

这似乎违反了常识，因为哺乳动物卵子是通过减数分裂，其染色体数目只有体细胞的一半，而存活的哺乳动物应该是二倍体个体。

实际上，这是对成果的误读。那么，小鼠产仔不用爸，背后究竟藏着什么玄机？《中国科学报》采访了中国科学院院士、中国医学科学院学部委员黄荷凤。

来自姊妹的助攻

众所周知，包括人类在内的哺乳动物都是有性繁殖，雌雄两种生殖细胞缺一不可；自然界中只有一些低等生物如蚜虫、蜜蜂、少数鸟类和爬行动物可以通过孤雌生殖（即单性生殖）繁衍后代。

哺乳动物为啥不能孤雌生殖呢？最大阻碍来自于基因组印记，哺乳动物的精子与卵子结合产生后代的过程中，有的基因表达只能来自父本，有的只能来自母本，只有父母双全才能产下健康后代。

但在实验室中，科学家们陆续实现了用同性生殖细胞的结合产生后代。

他们所采用的方法，就是改变这种印记、使生殖细胞在基因层面变性。

在魏延昌等人的研究中，他们使生殖细胞在基因层面变性的工具是基因编辑技术。

具体来讲，他们应用CRISPR-dCas9基因编辑技术，对小鼠卵母细胞的7个甲基化印记控制区域进行DNA甲基化重写后，在胞浆中注入另一个卵子的极体，创造了孤雌生殖诞生且可存活至成年的小鼠。

近日有报道称：魏延昌研究团队使用单个未受精卵子产生了可存活个体，让不少人误解成只需编辑一个卵子就可以出生存活的小鼠。



孤雌生殖小鼠及其后代 图片来源：论文截图

但这显然不符合常识：哺乳动物卵细胞染色体数目只有体细胞的一半，而存活的哺乳动物应该是二倍体个体。

那么，魏延昌团队是怎样做的呢？记者联系了论文一作兼通讯作者魏延昌，但未收到回复。

黄荷凤帮助记者找到了这其中的关键：虽然小鼠没有男方帮忙，但它有姊妹助攻。

这个姊妹叫作第一极体（first polar body, PB1）。

黄荷凤向记者解释说，卵母细胞在发育成熟的最后阶段会分裂产生并排出第一极体（PB1），受精后又会产生并排出第二极体（2PB）。极体的体积大小只有卵母细胞体积的约1/50，它虽然细胞质、营养物质极少，但极体中含有一半数目的染色体。该研究团队正是利用PB1，将其注入与其同胞的、经过基因编辑变性的卵母细胞，组成一个具有2n染色体数目的细胞，再经过培育、产生后代。

论文中对此也有描述：……第一极体（PB1）被转移到同胞MII卵母细胞的细胞质中，形成二倍体孤雌胚胎。（The first polar body (PB1) was transferred into the cytoplasm of the sibling MII oocyte to form diploid parthenogenetic embryos.）

实际上，它还是一个双倍体。黄荷凤介绍说，这就好比有人穿了一件红衣服，但不能理解成这人只穿了一件衣服——人家里边还穿着‘背心’呢。

科学家探索已近20年

黄荷凤告诉《中国科学报》，对哺乳动物孤雌生殖成功的实验研究，最早可追溯至2004年。

2004年Nature杂志报道，日本东京农业大学河野友宏团队修饰了小鼠未成熟卵细胞的染色体的特定含印记基因H19的片段，使之模仿精子的染色体表达；之后，他们使用变性后的卵细胞（扮演精子角色）与正常卵细胞结合，最终产生了457个胚胎。

这些胚胎中后来有2只小鼠出生。其中之一被命名为辉夜姬，据称这个独特的名字来源于日本最古老的物语文学作品《竹取物语》中一位来自月亮的天女。

辉夜姬开辟了这个研究方向——这是科学家首次编辑印记基因并成功实现哺乳动物的孤雌生殖，此后该研究领域引起广泛关注。

2007年，韩国科学家黄禹锡曾在一次学术造假中，意外地创造出人类孤雌生殖干细胞系。该研究并非出于繁衍目的，而是用于干细胞疗法尝试。

其他学者在2019年复现了该偶然事件，证实了在现代技术支持下，人类可以进行单性生殖。

在中国，2016-2018年中科院动物所的研究团队发现，单倍体胚胎干细胞中的基因组印记更少，潜在的影响也更容易消除，这也使得哺乳动物单性生殖的实验研究成功率越来越高。

更重要的是，他们利用干细胞技术和基因编辑技术，不仅得到了健康的双母亲来源的小鼠，还诞生了世界上首只双父亲来源的小鼠（即孤雄繁殖）。相关论文刊登在《细胞—干细胞》（Cell Stem Cell）上。

对比此前的研究，魏延昌团队在试验中换了一把不同的剪刀：应用最新的基因编辑技术来编辑印记基因——对特定的关键印记基因进行对应的甲基化和去甲基化，不仅更精准，其可编辑的基因数也越来越多。

同时，他们使用了PB1这个此前常被忽略的细胞，让此前孤雌生殖从需要两个卵母细胞变成一个卵母细胞和一个极体。

在魏延昌等人的研究中，开始产下的3只幼崽有1只存活至成年并具有生殖能力；后续他们继续优化基因修饰位点，在此后一轮试验中，产下了健康小鼠并繁殖出后代。

黄荷凤总结说：尽管近年来该领域的研究还是围绕印记基因编辑的思路做文章，但可以看出，相关研究技术和研究策略正在一步步走向深入、不断精进。

为何研究哺乳动物单性生殖？

需要指出的是，尽管研究不断改良、优化，使得效率逐步上升，但对卵细胞进行基因修饰后培养出新个体的成功率仍然很低。

那么，科学家为何还要研究哺乳动物的单性生殖？

魏延昌团队在论文中写道，这项研究结果表明，可以通过对多个关键基因组印记控制区域的表现遗传重写来实现动物的孤雌生殖，这或为农业、科研和医学研究开辟新的道路。

也有生物学专家表示，首先，相关实验再次证明了哺乳动物孤雌生殖的障碍是一部分基因组印记；其次，类似研究也提供着一些重要信息，这些信息可以帮助理解各种基因在发育过程中的作用，甚至帮助理解某些不育症和先天疾病的起源，进而探索生殖的奥秘。

据了解，魏延昌在攻读博士期间，就参与完成了中国首批成体细胞克隆猪和绿色荧光蛋白转基因猪。

他此前还在PNAS发表一篇论文，发现父亲前期糖尿病可通过雄性生殖细胞表现遗传的变化传递给后代，揭示了获得性性状遗传的关键分子机制。（来源：中国科学报赵广立）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1073/pnas.2115248119>

<https://doi.org/10.1038/cr.2015.151>

<https://doi.org/10.1038/nature02402>

<https://doi.org/10.1089/clo.2007.0063>

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.07.001>

<https://doi.org/10.0.3.248/j.stem.2018.09.004>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：魏延昌等 来源：《国家科学院院刊》

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](https://www.iikx.com)转发