
南开大学团队发现“擦亮”基因筛选利器

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23130.html>

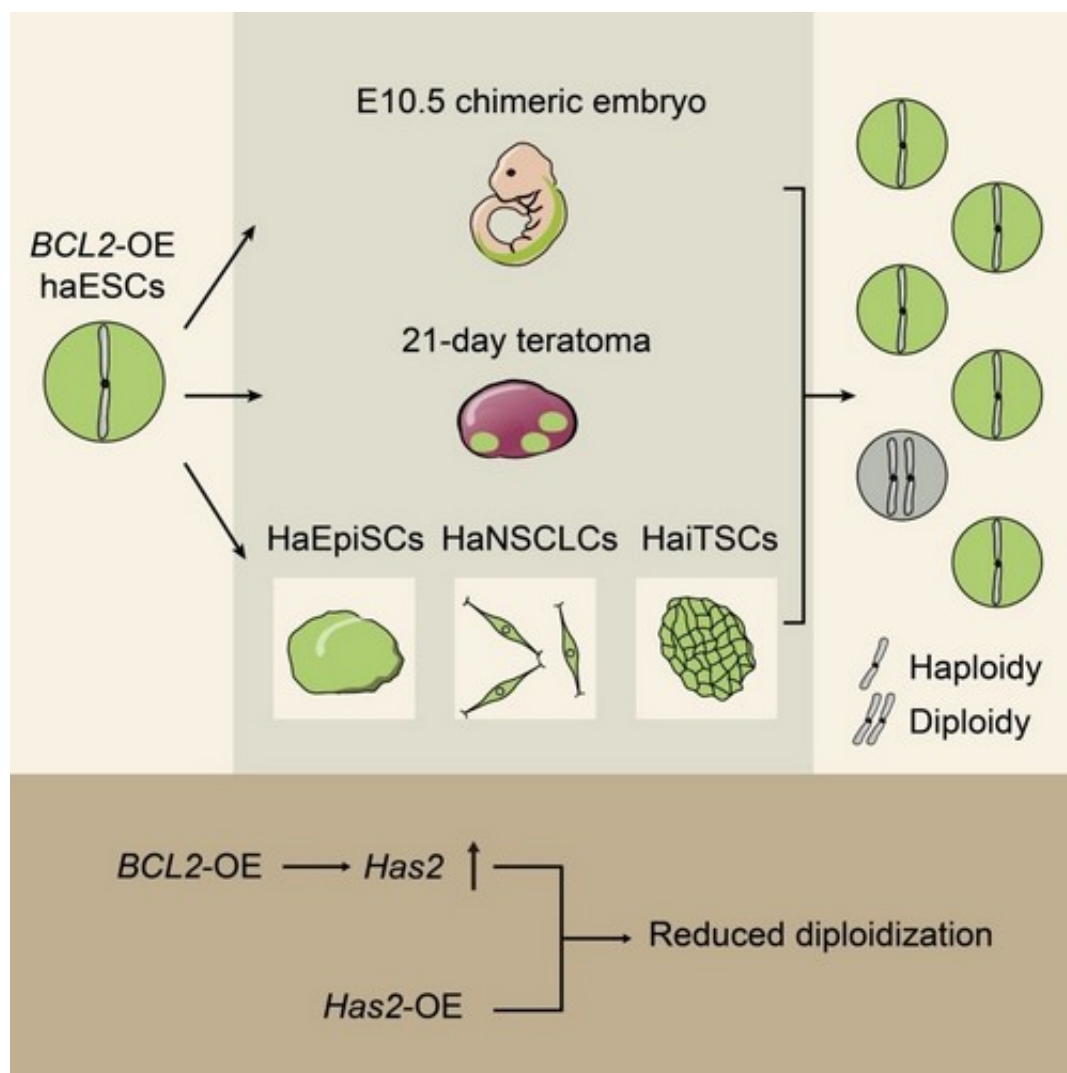
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

南开大学团队发现“擦亮”基因筛选利器。

单倍体胚胎干细胞自问世以来，为正向遗传学筛选提供了非常优秀的平台，被广泛应用于各种病毒受体、药物靶点、生物发育现象等关键调控基因的筛选。然而，其在日常培养和分化过程中，常常会发生二倍化现象，严重影响其发挥基因筛选利器的功能。如何从根本上抑制二倍化，高效维持单倍体胚胎干细胞的单倍性成为干细胞研究领域的重要课题。

对此，南开大学药物化学生物学国家重点实验室帅领研究员课题组在小鼠单倍体胚胎干细胞中引入外源抗凋亡基因BCL2，成功构建了BCL2过表达(BCL2-OE)的小鼠单倍体胚胎干细胞系(haESCs)，可以在体内外分化等严苛条件下长期维持其单倍性。

该研究成果不仅进一步证实了抗凋亡可高效抑制单倍体细胞的自发二倍化，也为推广单倍体细胞在药物筛选、细胞分化等方向的靶点筛选提供了坚实基础，进一步擦亮了单倍体细胞这一基因筛选利器。日前，介绍该成果的论文在线发表于生物学领域知名学术期刊《细胞增殖》上。



BCL2-OE有效维持单倍体细胞在日常培养及体内外分化过程中的单倍体性示意图项目组供图

据介绍，真核生物的遗传信息一半来自于父本，一半来自于母本，这种双备份可以在遗传过程中抵御不良突变，保障物种繁衍，但是对于遗传学研究，尤其是对于隐性遗传基因功能的探索就十分受限。而只有一套染色体的单倍体细胞由于没有基因备份，人们对任意基因的更改都会直接体现于表型的改变。这对于探索生命现象、破解基因密码十分有利。

然而，这一类人造纯合子的工具细胞，在日常培养或分化过程中倾向于自发二倍化，进而丧失了单拷贝基因组的优势。因此，在日常培养中，需要不断通过基于DNA含量的流式分选技术对单倍体加以富集和维持，极大限制了单倍体细胞更为广泛的应用。研发有效抑制单倍体细胞二倍化的策略迫在眉睫。

帅领表示：基于前期的积累和经验，我们发现细胞凋亡的发生可能是单倍体细胞发生二倍化的一个核心因素。因此，我们设想通过引入外源性的抗凋亡基因BCL2，以期获得能够高效维持单倍性的细胞系。

研究中，帅领课题组对抗凋亡基因——BCL2-OE的haESCs在抗凋亡、基因组稳定性和分化发育潜能等方式进行了全面论证，发现BCL2-OE可有效提高细胞在多种严苛条件下的抗凋亡和单倍性维

持能力，并且不影响其胚胎干细胞增殖分化的潜能。

在此基础上，研究人员系统比较了BCL2-OE和野生型单倍体胚胎干细胞在日常培养、拟胚体分化、嵌合胚胎和畸胎瘤形成中的单倍体维持能力，发现与野生型单倍体相比，BCL2-OE可以极大提高其单倍性维持的能力，首次实现在E10.5嵌合胚胎中检测到很高比例的单倍体细胞贡献。后期基于转录组测序的分析，研究人员发现BCL2-OE有效激活了透明质酸合成酶基因Has2的表达，并通过miR26b-Has2-HA-Caspase调控途径提高细胞的抗凋亡能力和单倍性维持能力。在单倍体胚胎干细胞中过表达Has2同样可以高效维持单倍性。

这项工作不仅证实了单倍体胚胎干细胞在理论上可以单倍体的形式分化到任何一种细胞类型，也全面推动了单倍体筛选系统在更多种类的细胞类型中进行谱系特异性筛选的发展。帅领说。(来源：中国科学报 吴军辉 陈彬)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1111/cpr.13498>

作者：帅领等 来源：《细胞增殖》

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