

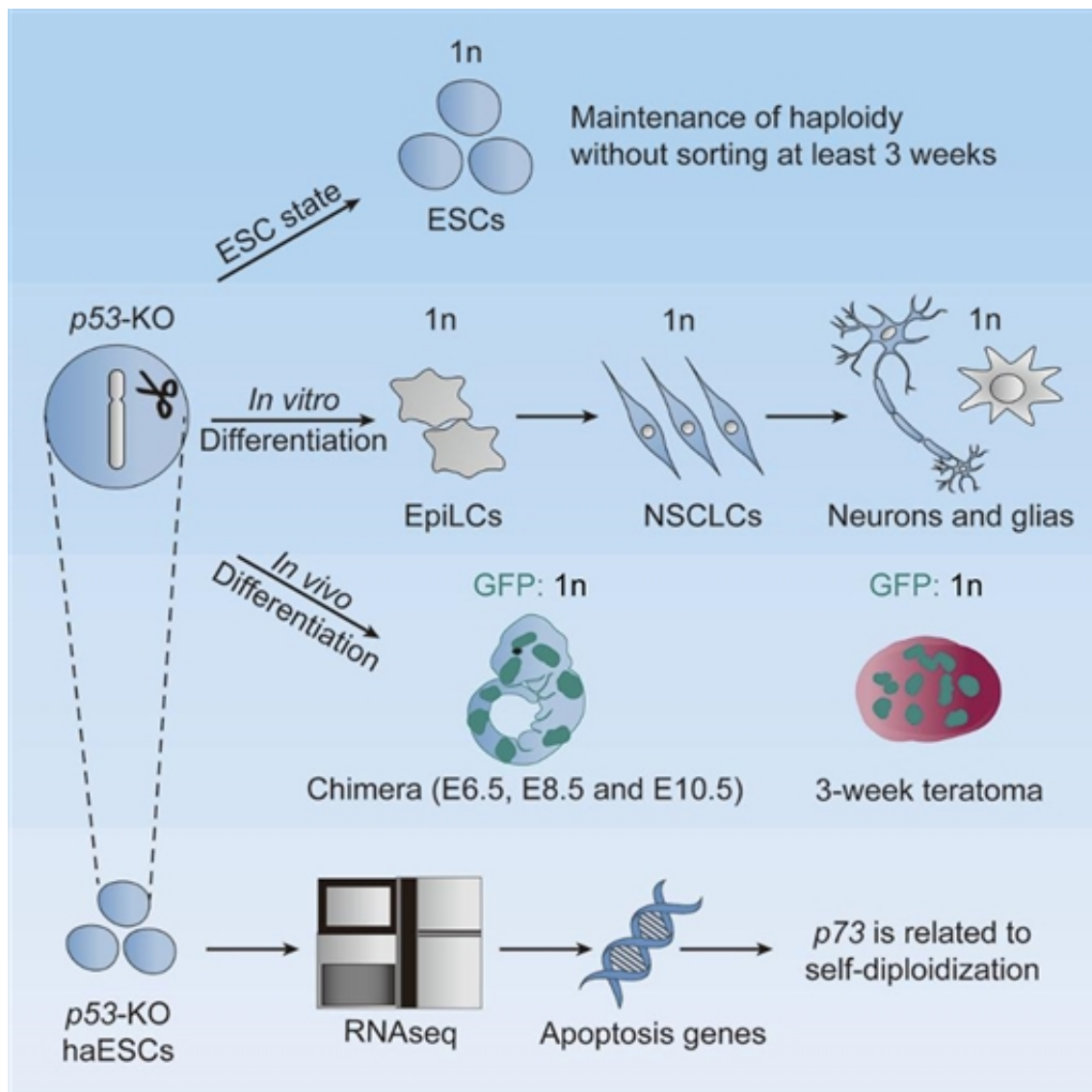
研究解析小鼠单倍体干细胞二倍化新机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9957.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！

研究解析小鼠单倍体干细胞二倍化新机制。



$p53$ 敲除的单倍体干细胞在体内外多种分化实验中，均呈现极强的单倍性维持能力,生物信息分析

发现，单倍体的稳定维持与凋亡基因的抑制有关。

6月4日，南开大学药物化学生物学国家重点实验室研究员帅领联合北京大学第三医院研究员于洋、广州医科大学第三医院研究员范勇在《干细胞报告》在线发表了论文，研究发现，通过基因调控抑制细胞凋亡，可以减少小鼠单倍体胚胎干细胞在日常培养和分化过程中的二倍化现象。该发现为获取各种单倍体分化细胞提供了一种快速有效的策略，推广了单倍体细胞在各个谱系的遗传学筛选研究。

单倍体胚胎干细胞的建立为遗传筛选研究、制备基因编辑动物模型提供了新的手段，是极具价值的遗传学研究工具。然而，其在日常培养和分化过程中，常常发生的二倍化现象，严重影响其发挥基因筛选利器的功能。如何抑制二倍化，高效获得单倍体胚胎干细胞成为干细胞研究界的重要课题。

真核生物的遗传信息一半来自于父本，一半来自于母本。因此自然情况下，细胞中具有两套染色体，这也是哺乳动物传递遗传信息的方式，并通过减数分裂来抵御环境变迁，保障物种繁衍。但是，对于遗传学研究，尤其是隐性遗传基因功能的探索，二倍体细胞往往由于存在等位基因而受限。

两套染色体相当于‘双保险’，如果对其中一个基因进行调控，由于存在对应的等位基因‘备份’，使得被改变的基因不能立刻突显功能。然而，只有一套染色体的单倍体细胞，没有基因‘备份’，我们对任意基因的更改，都会直接带来表型的改变。这对于我们探索生命现象、破解基因密码十分有利。帅领表示，因此，单倍体细胞被称为基因筛选利器。

近十年来，包括小鼠、大鼠、猴、人在内的多个物种的单倍体干细胞相继问世，引起了遗传学筛选和药物靶点分析等领域的广泛关注。

由于单倍体干细胞具有纯合子表型和干细胞多分化潜能等特征，因此，可以快速将单倍体干细胞应用于探索新颖基因的未知功能。然而，在日常培养或分化路径中，这一类人造纯合子的工具细胞倾向于自发二倍化，进而丧失了单拷贝基因组的优势。

因此，需要依靠费时而复杂的分选方式进行周期性的富集单倍体细胞，这给单倍体干细胞在多个领域的应用带来了很大局限。帅领表示，探究单倍体干细胞的二倍化机制，从而从根本上有效地维持单倍体干细胞的单倍性，对于推广此类遗传学筛选研究的工具细胞具有深远的意义。

研究人员发现，敲除基因组中的p53基因可以稳定维持小鼠单倍体胚胎干细胞的单倍性。实验表明，p53敲除的小鼠单倍体干细胞在进行体外分化时，可获得单倍体纯度极高的拟胚体、上胚层干细胞样细胞和神经干细胞样细胞。而体内分化实验证明，p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞可以通过嵌合体实验贡献到胚胎发育第6.5天、第8.5天和第10.5天，并保持很高的单倍体比例。另外，在畸胎瘤体内分化实验中也能检测到单倍体的体细胞。

为探究p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞稳定维持单倍性的原因，研究人员通过转录组测序分析发现，p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞中，凋亡基因的表达量出现了明显下调，而p53相关的其它信号通路的基因表达水平却没有看见明显的差异。后续结果表明，凋亡基因p73的缺失也可以有效维持小鼠单倍体胚胎干细胞的单倍性。

研究证明了p53敲除主要通过抑制细胞凋亡，来维持小鼠单倍体胚胎干细胞在日常传代培养和体

内外分化过程中的单倍性。这为获取各种单倍体分化细胞提供了一种快速有效的策略，也推广了单倍体细胞在各个谱系的遗传学筛选研究。帅领说。（来源：中国科学报辛雨 吴军辉）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.05.004>

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：帅领等 来源：《干细胞报告》

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