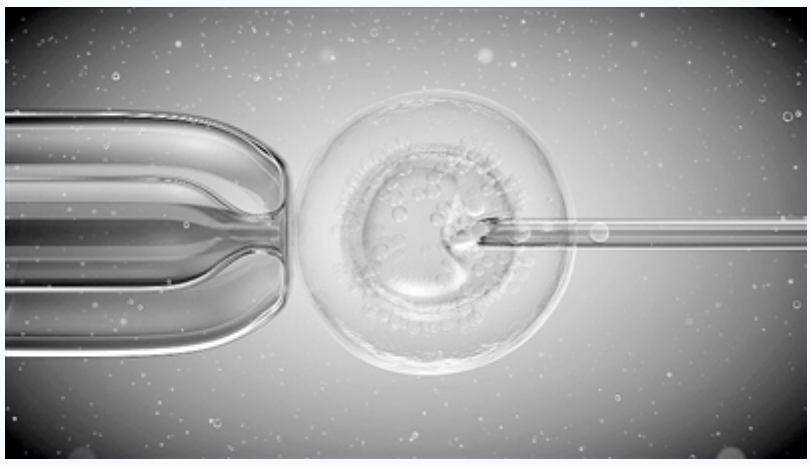
第07版：生物科技　上一版　下一版

- 只需抽取一管血 红细胞疗法有望治好这些疑难病
- 新型纳米化芯片问世 可用于癌症液体活检
- 一种细胞转分化程序 可触发肾纤维化病变
- 阿片受体翻译后修饰 有助理解滥用药物成瘾
- 阻止胚胎干细胞“脱单”，科学家找到关键基因

阻止胚胎干细胞“脱单”，科学家找到关键基因

新方法可扩大其遗传学研究应用范围

陈 曦 通讯员 吴军辉



视觉中国供图

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。

日前，南开大学药物化学生物学国家重点实验室帅领课题组发现，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。这一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，扩大了单倍体细胞用于各个谱系遗传学筛选的研究范围。相关研究论文已在线发表于国际学术期刊《干细胞报道》。

单倍体更有利于探索新基因的未知功能

据介绍，真核生物的遗传信息一半来自父本，一半来自母本。因此，在自然情况下，细胞中具有两套染色体（即二倍体细胞），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。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。”帅领说，这也是单倍体细胞被称为“基因筛选利器”的主要原因。近10年来，其课题组研发出小鼠、大鼠、猴、人等多个物种的单倍体干细胞，引起了遗传学筛选和药物靶点分析等领域的广泛关注，相关成果均发表在国际顶级学术期刊上。

上一篇

Copyright © Science and Technology Daily, All Rights Reserved 科技日报社 版权所有

京ICP备 06005116 号

第07版：生物科技　上一版　下一版

只需抽取一管血 红细胞疗法有望治好这些疑难病
新型纳米化芯片问世 可用于癌症液体活检
一种细胞转分化程序 可触发肾纤维化病变
阿片受体翻译后修饰 有助理解滥用药物成瘾
阻止胚胎干细胞“脱单”，科学家找到关键基因

阻止胚胎干细胞“脱单”，科学家找到关键基因

新方法可扩大其遗传学研究应用范围

陈 曦 通讯员 吴军辉

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。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。”帅领说，这也是单倍体细胞被称为“基因筛选利器”的主要原因。近10年来，其课题组研发出小鼠、大鼠、猴、人等多个物种的单倍体干细胞，引起了遗传学筛选和药物靶点分析等领域的广泛关注，相关成果均发表在国际顶级学术期刊上。

由于具有纯合子表型和干细胞多分化潜能等特征，单倍体干细胞可以快速地被应用于探索新发现基因的未知功能。然而，这一类人造纯合子的工具细胞，在日常培养或分化路径中，倾向于自发二倍化，进而丧失了单倍性基因组的优势。因此需要依靠费时而复杂的分选方式去周期性富集单倍体细胞，从而大大局限了单倍体干细胞在多个领域的应用。

“探究单倍体干细胞的二倍化机制，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。”帅领说。

转录组测序发现维持单倍性的调控基因

帅领课题组研究发现，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。他们发现，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进入到第6.5天、第8.5天和第10.5天的胚胎组织后，仍然保持了很高的单倍体比例。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。

为了探究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相关的其他信号通路的基因表达水平却没有明显差异。

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。

“我们的研究证明了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。这不仅有助于快速高效获取各种单倍体分化细胞，也扩大了用单倍体细胞进行遗传学筛选的谱系范围。”帅领说。

Copyright © Science and Technology Daily, All Rights Reserved 科技日报社 版权所有

京ICP备 06005116 号