

中国细胞生物学学会
Chinese Society for Cell Biology

会员查询 会员登录 缴纳会费

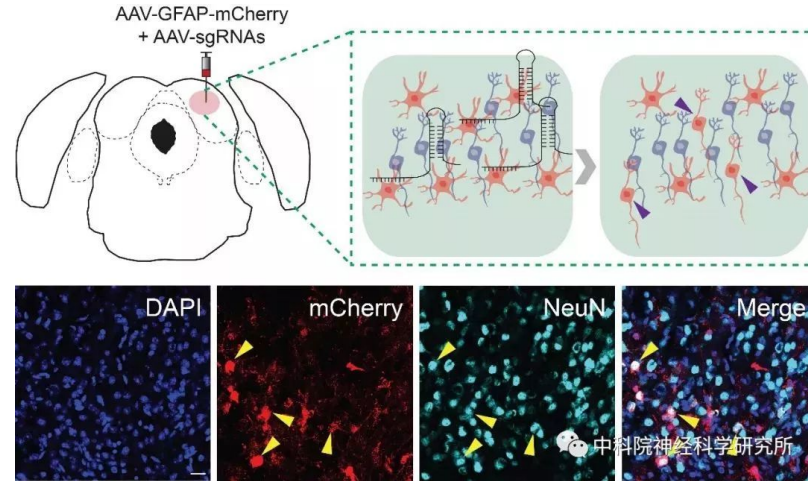
中国细胞生物学学会第17次全国会员代表大会
暨2019年全国学术大会·天津



走进学会 会员中心 学术会议 教育培训 科学普及 学术期刊 学会奖项 专家荟萃 地方学会 基金会 会务服务中心 下载中心

关键字

WLLA学员再出新成果 | 神经修复的新希望：CRISPR激活系统介导星形胶质细胞在体转化为功能性神经元



一直以来，拥有一种能够随意控制基因表达的技术成了很多生物学家的梦想。CRISPR/Cas9系统的出现满足了这种需要，Cas9就像是一把DNA剪刀，在sgRNA的带领下，特异性地切割目的并形成DNA双链断裂。后来的研究通过失活Cas9的核酸内切酶的活性而获得了dead Cas9 (dCas9)，dCas9只会是在sgRNA的引导下特异性的结合到目的位点，而不会产生切割。如果在dCas9上激活元件的话，就可以特异性地过表达目的基因。这种方法相对于传统的过表达具有巨大的优势：因为它不受基因大小的限制，可以非常方便同时上调多个基因的表达，而且这种过表达会更加“nature”。虽然dCas9介导的基因激活已经被广泛的用于体外研究，但利用dCas9在体内控制基因表达还一直没有实现。

1月15日，《自然-神经科学》(Nature Neuroscience)以Technical Reports的形式发表了题为《利用CRISPR/dCas9转基因小鼠在脑内进行多基因的同时激活》的研究论文，该研究由中科院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室杨辉研究组与上海科技大学黄颢羽实验室合作完成。



Altmetric: 1 [More detail >>](#)

Technical Report
In vivo simultaneous transcriptional activation of multiple genes in the brain using CRISPR-dCas9-activator transgenic mice

Haibo Zhou, Junlai Liu, Changyang Zhou, Ni Gao, Zhiping Rao, He Li, Xinde Hu, Changlin Li, Xuan Yao, Xiaowen Shen, Yidi Sun, Yu Wei, Fei Liu, Wenqin Ying, Junming Zhang, Cheng Tang, Xu Zhang, Huatai Xu, Linyu Shi, Leping Cheng, Pengyu Huang & Hui Yang

Nature Neuroscience (2018)
doi:10.1038/s41593-017-0060-6
Download Citation

Received: 05 April 2017
Accepted: 07 December 2017
Published online: 15 January 2018

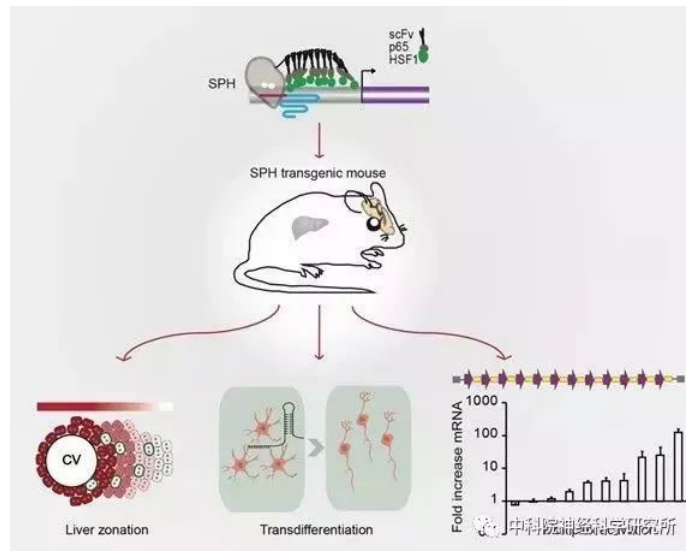
该研究建立了一种高效的基于CRISPR/dCas9的体内激活平台, 并且在小鼠脑中实现了包括基因和长链非编码RNA在内的多个基因元件的同时激活。该体内激活系统的建立将会为在脑内研究基因网络以及获得性的表型提供重要的技术手段。

这项研究中, 研究者首先开发了一种较于以往更加强化的激活系统 (SPH), 并且分别在人和小鼠的细胞里验证了SPH系统的高效性。在此基础上, 研究者构建了受Cre重组酶调控的SPH转基因鼠, 并且证明了在SPH小鼠的原代细胞里导入sgRNA和Cre重组酶可以激活基因和长链非编码RNA。为了确定该转基因小鼠在体内实验中的有效性, 研究者通过尾静脉注射了表达Cre和sgRNA的, 发现SPH确实可以在肝脏内高效地激活基因的表达。尤其是在激活了Wnt通路里的关键基因Dkk1, 肝的代谢分区会被改变。

为了进一步验证该激活平台是否可以用来研究神经系统的功能, 研究者在中脑定点注射了靶向三个转录因子Ascl1, Neurog2以及Neurod1的AAV-sgRNA, 结果显示星形胶质细胞可以直接化为功能性神经元。

最后研究者在SPH转基因小鼠脑部定点注射了靶向十个基因或者八个基因加两个长链非编码RNA的AAV-sgRNA阵列, 实现了多个基因在神经元内的同时激活。因此, 该研究证明了可以利用SPH小鼠在脑内实现复杂基因网络的调节。

该项工作主要由博士后周海波, 博士生刘俊来、周昌阳、高妮、饶志平、李贺, 在细胞黄浦研修班 (WLLA) 一期学员、中科院神经所杨辉研究员和细胞黄浦研修班 (WLLA) 三期学员、上海交通大学黄鹏羽的共同指导下完成, 课题组的其他成员积极参与, 并得到了神经所张旭研究员、程乐平研究员、徐华泰研究员和神经所基因编辑平台施霖宇博士的大力协助。本工作得到中科院战略性专项, 国家高科技研发项目, 中国青年千人计划, 中国科学院重大突破项目, 国家自然科学基金会和中华人民共和国科学技术部等资助。



研究总结模式图: 该研究首先开发了SPH激活系统并且构建了受Cre重组酶调控的SPH转基因小鼠, 研究者证明了该小鼠可以用于改变肝的代谢分区, 星型胶质细胞向神经元的直接转化以及实现多基因的同时激活。

来源: 中科院神经所



细胞黄浦研修班简介

中国细胞生物学学会细胞黄浦研修班 (Whangpoo Laboratory Leadership Academy) 是针对在国内高校和研究所从事细胞生物学及相关领域研究的新PI量身定制的管理培训课程, 旨在帮助组建实验室的新PI尽快适应国内科研环境, 解决实验室管理上的问题, 早日使实验室运行步入正轨。2014年举办第一期, 至今已举办四期。2017年起, “中国细胞生物学学会新PI团队管理运行班”正式更名为“细胞黄浦研修班”。培训班主要内容: 资深科学家介绍职业道路规划、领导力管理学课程、实验室管理心得分享、基金申请与撰写、心理调控与沟通技巧、科学论文投稿与写作

本新闻已有 1524

