



中国科学院动物研究所  
INSTITUTE OF ZOOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

献身科学 服务国家  
人才至上 追求卓越

公众版

科学传播版

首页 >>> 新闻动态 > 科研进展

## 动物研究所合作发现修复基因印记异常大幅提高动物克隆效率

发布时间: 2020-06-20 | 来源: 科研与战略规划部 | 【打印】 【关闭】

体细胞核移植 (Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT) 是指通过显微操作, 将单个体细胞的细胞核移植到去核的卵母细胞中的技术过程。卵母细胞的细胞质能将体细胞核转变为“全能状态”, 并发育成为完整的动物。希腊文“Klone”指的是通过扦插枝条来对植物无性繁殖的方法。由于与扦插繁殖有类似性, 体细胞核移植也被称为动物克隆 (Cloning)。

扦插到土壤中的枝条能否生根, 是它是否能够成长为扦插植物的关键步骤。对于克隆胚胎来说, “生根”意味着在代孕母体的子宫内着床, 进而形成有功能的胎盘。2006年, 动物研究所周琪课题组合作发现, 尽管小鼠克隆胚胎的着床前发育率可达相当水平, 但其移植后的“生根”过程, 即着床后的发育存在显著的异常, 而这些异常主要体现在胚外组织 (Extraembryonic tissues, 主要形成胎盘) 的发育异常<sup>1</sup>。受限于研究手段, 当时难以对克隆胎盘缺陷的本质做进一步阐释。

2017年, 利用人工构建的孤雌和孤雄胚胎和早期胚胎测序技术, 哈佛大学张毅实验室发现了H3K27me3控制的印记 (亲本特异性单等位表达) 蛋白编码基因, 其中四个 (Sfmbt2, Gab1, Smoc1, Jade1) 在胎盘中受H3K27me3印记, 在胎儿中不印记 (双等位表达)<sup>2</sup>。核移植重编程无法修正印记的缺陷。例如, 对原始生殖细胞 (不具备完整印记) 进行克隆, 无法获得具备完整印记的胚胎, 也无法得到动物。一般认为, 只有“印记正常”的供体细胞才能够被成功克隆。与很多情况下一样, 对基础知识的更新挑战了“一般认知”: 既然体细胞没有H3K27me3印记, 也许所有的克隆胎盘都是“印记异常”的? 这些异常对克隆胎盘的缺陷有什么贡献?

### 通知公告 博士招生 硕士招生

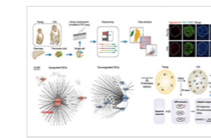
公告 [2020-06-19]

中国科学院动物研究所2020年招收博士学位研究生复试总体要求与规程 [2020-06-19]

中国科学院动物研究所2020年博士招考“申请-考核”制业务课 (二) 网络考

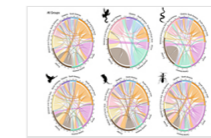
### 科研进展

更多 +



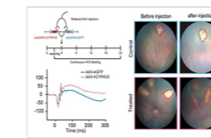
动物研究所合作揭示灵长类胰岛衰老的分子机制

2020-06-11



李义明团队揭示全球自然保护区抵抗外来动物入侵的机制及面临的挑战

2020-06-08



中科院动物研究所合作开发结晶样视网膜变性病的基因治疗

2020-06-03

### 交流动态

更多 +

在本研究中，研究团队鉴定了克隆胚胎的H3K27me3印记基因表达情况。和预期一致，这些基因在克隆胎盘中存在过度表达。要进一步证实这种过度表达对克隆缺陷的作用，则需要在供体细胞中单等位敲除四个H3K27me3印记基因。利用传统手段无法在细胞中一次性实现四个基因的单等位敲除，因此研究人员利用小鼠单倍体干细胞作为敲除载体，利用基因编辑技术成功获得了携带四个H3K27me3印记基因单等位敲除的体细胞：胚胎成纤维细胞。结果显示，这四个基因的敲除极大的提高了体细胞克隆的效率，从0%（移植404枚野生型克隆胚胎出生0只）提高到最高14.2%（移植49枚四敲除克隆胚胎出生7只，实验共获得携带H3K27me3印记基因敲除的克隆小鼠39只）。

进一步研究发现，携带这四个基因的敲除的实验组克隆小鼠的体重与受精卵来源的小鼠一致，而对照组克隆小鼠的体重显著高于受精卵来源的小鼠。同时，实验组克隆小鼠的胎盘直径和重量也显著低于对照组克隆小鼠，与受精卵来源的小鼠一致。切片分析发现，这四个H3K27me3印记基因敲除之后，克隆胎盘的滋养层比例显著提升。滋养层提供胎儿与母体之间的物质交换，是胎盘“扎根”在子宫中的重要组成部分，也是胚胎正常发育的基础。野生型克隆小鼠的胎盘较大，可能在一定程度上保证了低滋养层比例下克隆胎儿的营养和气体交换。以上结果表明胎盘中H3K27me3印记基因异常（双等位表达）是克隆动物胎盘异常的重要因素。

携带四个H3K27me3印记基因单等位敲除的克隆小鼠可以正常存活至成年，且这些成体小鼠的体细胞（尾尖成纤维细胞）在克隆中也展现出与胚胎成纤维细胞类似的克隆效率与表型的改善。这说明H3K27me3印记基因的单等位敲除对于克隆的提升不受供体细胞年龄的限制。通过将成体小鼠与野生型小鼠交配和基因分离，得到了四种携带不同单H3K27me3印记基因单等位敲除的小鼠。进一步克隆这些体细胞，发现Sfmbt2在提高克隆效率，增大滋养层比例上具有最大贡献，而Smoc1或Jade1敲除也在改善着床后发育上有不同程度的贡献。

2010年，Ogura实验室报道单等位敲除Xist能显著提高小鼠克隆效率<sup>3</sup>。实验发现，尽管Xist基因在克隆胎盘中也有过表达，但在提高成纤维细胞的克隆效率上，Xist敲除不如H3K27me3印记基因四敲除（或Sfmbt2单敲除）的效果显著。研究显示，小鼠的Xist印记同样依赖于胎盘特异的H3K27me3修饰<sup>4</sup>，这些结果说明，异常的Xist印记可能也属于本研究所揭示的H3K27me3印记依赖的体细胞克隆障碍。本研究结果显示，胎盘的H3K27me3印记异常可能在体细胞克隆胚胎中广泛存在，是克隆胎盘过大这一常见克隆动物发育缺陷的重要贡献因素；修复胎盘中H3K27me3印记基因的表达异常能够恢复克隆小鼠的体重，支持了“克隆动物的胎儿过大，起因是克隆动物的胎盘过大”这一经典假设；找到了提高克隆效率贡献度最大的H3K27me3印记基因Sfmbt2；由于成纤维细胞是猪、牛、猴等大动物克隆中的广泛使用的供体细胞，本研究的结论可能具有广泛的应用前景。

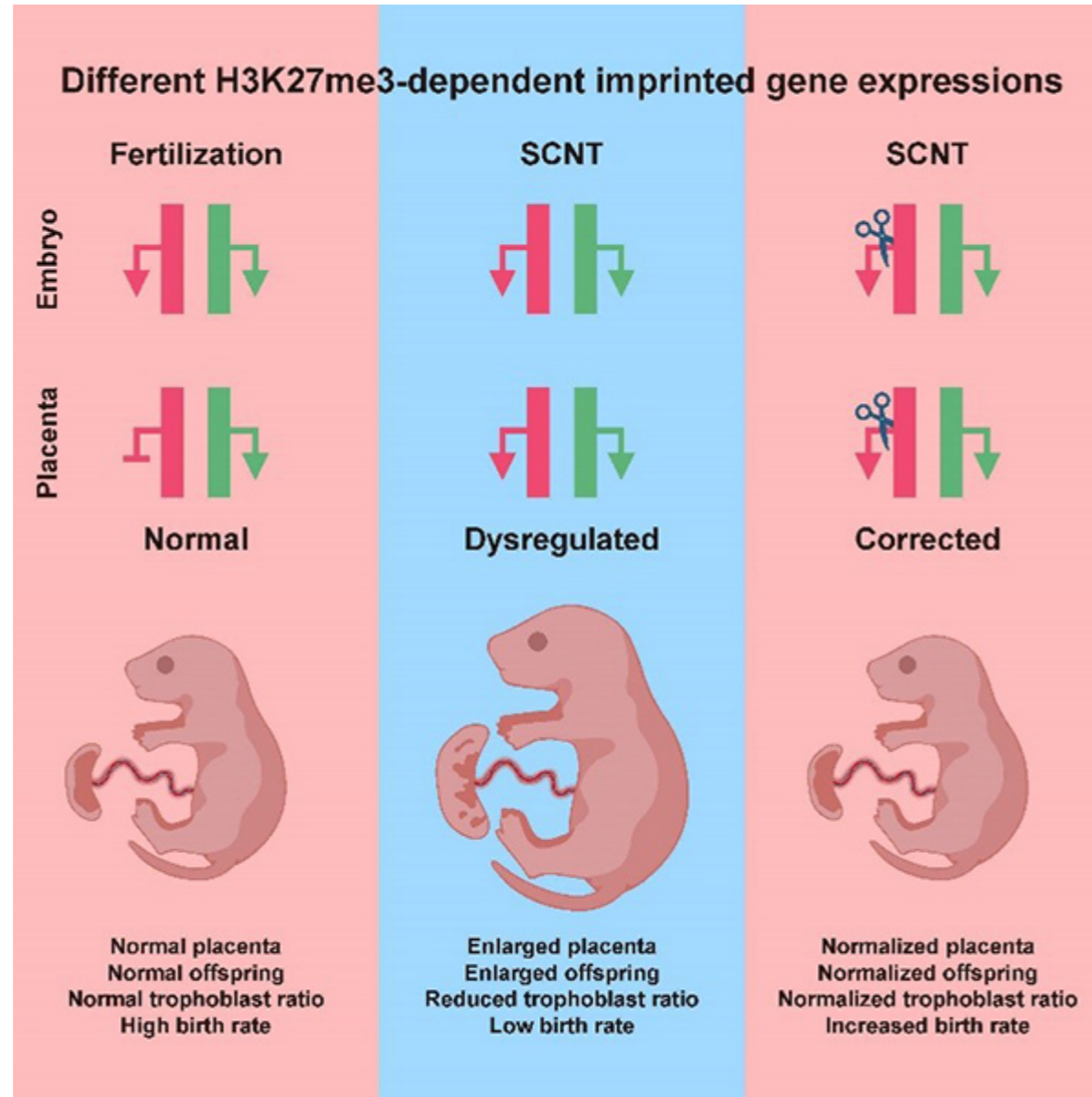
**06** SRLab生命科学前沿论坛...  
2020-01 时间：2020年1月13日 10:00-11:30，地点：动物所西区10层报告厅

**18** 学术报告：Engineering ...  
2019-12 时间：2019年12月20日 16:00，地点：生物物理所6号楼10层报告厅

**09** 学术报告：Molecular Ev...  
2019-12 时间：2019年12月10日 10:00，地点：B105

此研究由中国科学院动物研究所、干细胞与再生医学创新研究院与中国科学院遗传与发育生物学研究所等机构合作完成。中国科学院动物研究所、干细胞与再生医学创新研究院周琪研究员、李伟研究员及中国科学院遗传与发育生物学研究所陆发隆研究员为文章的共同通讯作者。中国科学院动物研究所博士后王乐韵、李治琨、王立宾，博士生刘超、孙雪寒以及副研究员冯桂海为本文的共同第一作者。研究受科技部、国家自然科学基金委、中国科学院、博士后基金等项目的资助。

文章链接: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(20\)30212-5](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(20)30212-5)



修复H3K27me3印记异常能提高克隆效率、改善克隆小鼠和克隆胎盘的发育表型

参考文献:

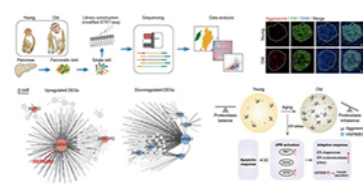
1 Jouneau, A. *et al.* Developmental abnormalities of NT mouse embryos appear early after implantation. *Development* **133**, 1597-1607, doi:10.1242/dev.02317 (2006).

2 Inoue, A., Jiang, L., Lu, F. L., Suzuki, T. & Zhang, Y. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting. *Nature* **547**, 419-424, doi:10.1038/nature23262 (2017).

3 Inoue, K. *et al.* Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell nuclear transfer. *Science* **330**, 496-499, doi:10.1126/science.1194174 (2010).

4 Inoue, A., Jiang, L., Lu, F. L. & Zhang, Y. Genomic imprinting of Xist by maternal H3K27me3. *Gene Dev* **31**, 1927-1932, doi:10.1101/gad.304113.117 (2017).

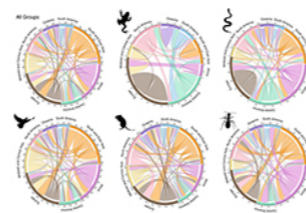
## 最新文章



2020-06-11

### 动物研究所合作揭示灵长类胰岛衰老的分子机制

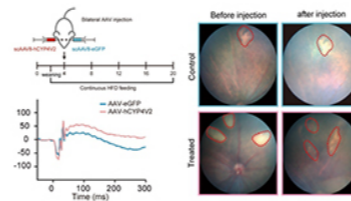
近30年来，随着人口老龄化，我国糖尿病的发病率急剧攀升。目前，全国糖尿病患者总数已经超过一个亿，并且有逐年增加的趋势。



2020-06-08

### 李义明团队揭示全球自然保护区抵抗外来动物入侵的机制及面临的挑战

自然保护区被誉为全球生物多样性保育的基石。保护当地生物多样性免受外来物种入侵是全球生物多样性保护的重要任务。

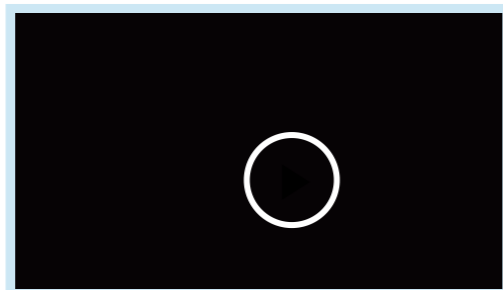


2020-06-03

### 中科院动物研究所合作开发结晶样视网膜变性病的基因治疗

动物所研究团队通过与北京协和医院合作，将腺相关病毒（Adenovirus associated virus, AAV）包装的人CYP47A1基因导入视网膜，成功实现了基因治疗。

## 关于我们



## 联系我们

地址：北京市朝阳区北辰西路1号院5号

邮编：100101

电子邮件：ioz@ioz.ac.cn

电话：+86-10-64807098

传真：+86-10-64807099

## 友情链接

=== 新闻媒体 ===

=== 政府机构 ===

=== 大学校园 ===

=== 科研机构 ===

=== 国际组织 ===

官方微信  
官方微博





中国科学院  
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 © 中国科学院动物研究所 备案序号：京ICP备05064604号  
文保网安备案号：1101050062 技术支持：青云软件

