

小鼠—大鼠异种杂合二倍体胚胎干细胞的创建与应用

Generation and Application of Mouse-Rat Allodiploid Embryonic Stem Cells

Xin Li, Xiao-Long Cui, Jia-Qiang Wang, Yu-Kai Wang, Yu-Fei Li, Le-Yun Wang, Hai-Feng Wan, Tian-Da Li, Gui-Hai Feng, Ling Shuai, Zhi-Kun Li, Qi Gu, Jie Hao, Liu Wang, Xiao-Yang Zhao, Zhong-Hua Liu, Xiu-Jie Wang, Wei Li*, and Qi Zhou*



李伟，中国科学院动物研究所研究员。



周琪，中国科学院院士，中国科学院动物研究所研究员、副所长，中国科学院大学副校长。

获中国科学院动物研究所理学博士学位，主要从事干细胞和基因组稳定性研究，以及基因组修饰技术的开发与应用。在 *Nature*、*Cell* 等刊物发表 SCI 论文 40 余篇。入选“万人计划青年拔尖人才计划”、中国科学院首批“卓越青年科学家”。

干细胞与生殖生物学国家重点实验室主任。主要从事干细胞与再生医学等研究工作。在干细胞领域已在 *Cell*、*Nature*、*Science* 等刊物发表 SCI 论文 100 余篇。获得 TWAS 生物学奖、国家自然科学基金二等奖、周光召基金会青年创新奖等多项奖励。

文章简介

物种间杂交个体因其具有独特的杂合遗传背景和性状，而为研究物种形成、基因调控进化和 X 染色体失活的机制提供了重要模型。然而由于物种间存在生殖隔离——即不同物种间的个体即使交配也不能产生后代或者产生的后代不可育，种间杂交只在近亲物种间发生。

以往人工创造出的哺乳动物远亲物种间的杂合细胞，由于都是体细胞融合产生，因而都是四倍体并且基因组不稳定，往往出现大量的染色体丢失，而且几乎没有分化能力。

本研究利用单倍体干细胞的配子特性，通过细胞融合技术将小鼠孤雄（雌）和大鼠孤雌（雄）单倍体胚胎干细胞融合，从而绕开了小鼠和大鼠精卵融合后无法发

育的生殖隔离障碍，获得了异种杂合二倍体胚胎干细胞。该细胞包含大鼠和小鼠基因组各一套，并且异源基因组能以二倍体形式稳定存在。

异种杂合二倍体胚胎干细胞能够分化形成各种类型的杂种体细胞以及早期生殖细胞，并展现出兼具两个物种特点的独特基因表达模式和性状，以及独特的 X 染色体失活方式，从而为从天然存在生殖隔离的物种制备包含稳定二倍体基因组的杂交干细胞提供了新方法。

这些具有胚胎干细胞特性的异种二倍体杂合干细胞为研究进化上不同物种间性状差异的分子机制和 X 染色体失活提供了新型的有利工具。

工作与资助

本研究第一完成单位是中国科学院动物研究所，其在我国生殖与发育、干细胞生物学研究领域发挥引领作用。依托于动物研究所的干细胞与生殖生物学国家重点实验室的研究定位为面向生命科学前沿和人口健康领域的国家需求，围绕配子发生与生育力重塑、生殖健康与调控、干细胞与再生医学等开展基础性、前瞻性和战略性研究。

本研究得到了科技部、国家自然科学基金委和中国科学院的经费支持。