

## 周琪等获得鼠-兔杂合二倍体胚胎干细胞

### Qi Zhou Got Mouse-Rat Allodiploid Embryonic Stem Cells

中国科学院动物研究所周琪实验室创造出一种新型干细胞——异种杂合二倍体胚胎干细胞，这是首例人工创建的、以稳定二倍体形式存在的异种杂合胚胎干细胞，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。相关成果在 1 月 14 日的国际期刊 *Cell* 上发表。

物种间杂交个体在进化生物学、发育生物学和遗传学中应用广泛，例如“杂交优势”的研究及其在农业育种中的应用。这是因为它们具有独特的杂合遗传背景和性状，是研究物种形成、基因调控进化和 X 染色体失活的重要模型。然而由于物种间存在生殖隔离，哺乳动物远亲物种间的配子无法受精和发育，因此种间杂交只在近亲物种间发生，如马和驴杂交产生骡子。为了生物学研究的便利，人们创造出各类远亲物种间的杂合细胞，如小鼠-大鼠、人-啮齿类、人-牛等杂交细胞。但由于这些细胞都是由体细胞融合产生，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。那么，能否绕开生殖隔离的屏障，创造出哺乳动物远亲物种间的二倍体杂合细胞？

近年来，周琪实验室建立了一系列哺乳动物的单倍体胚胎干细胞，并且发现单倍体干细胞除了可以便利地应用于遗传筛选外，还具有一定的配子特性和发育能力，例如，孤雄单倍体干细胞可以替代精子、孤雌单倍体干细胞可以替代卵母细胞核来产生可育的后代。

在上述研究基础上，周琪团队通过细胞融合技术将小鼠孤雄（雌）和大鼠孤雌（雄）单倍体干细胞融合，从而绕开了小鼠和大鼠的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。这类杂交细胞具有胚胎干细胞的三胚层分化能力，甚至能够分化形成早期的生殖细胞，并且在培养和分化过程中保持异种二倍体基因组的稳定性。基因表达分析发现，异种杂合二倍体细胞展现出“高亲”、“低亲”等独特的基因表达模式以及独特的生物学性状，对二者结合进行分析能够有效地挖掘出物种间性状差异的分子调控机制。同时杂合细胞的 X 染色体失活也不采用哺乳动物常见的“随机失活”模式，而是采用小鼠 X 染色体特异失活模式。利用这一特性，该研究系统鉴定了小鼠 X 染色体失活逃逸基因，揭示了 X 染色体失活和失活逃逸的新方式和新机制。

这项成果是首例人工创建的、以稳定二倍体形式存在的异种杂合胚胎干细胞，它们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将为进化生物学、发育生物学和遗传学等研究提供新的模型和工具，从而完成更多的生物学新发现。



## Generation and Application of Mouse-Rat Allodiploid Embryonic Stem Cells

鼠-兔异种杂合二倍体胚胎干细胞的产生和运用

中国科学院动物研究所 周琪院士 李卫

2016年1月14日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.035>

Mammalian interspecific hybrids provide unique advantages for mechanistic studies of speciation, gene expression regulation, and X chromosome inactivation (XCI) but are constrained by their limited natural resources. Previous artificially generated mammalian interspecific hybrid cells are usually tetraploids with unstable genomes and limited developmental abilities. Here, we report the generation of mouse-rat allodiploid embryonic stem cells (AdESCs) by fusing haploid ESCs of the two species. The AdESCs have a stable allodiploid genome and are capable of differentiating into all three germ layers and early-stage germ cells. Both the mouse and rat alleles have comparable contributions to the expression of most genes. We have proven AdESCs as a powerful tool to study the mechanisms regulating X chromosome inactivation and to identify X inactivation-escaping genes, as well as to efficiently identify genes regulating phenotypic differences between species. A similar method could be used to create hybrid AdESCs of other distantly related species.