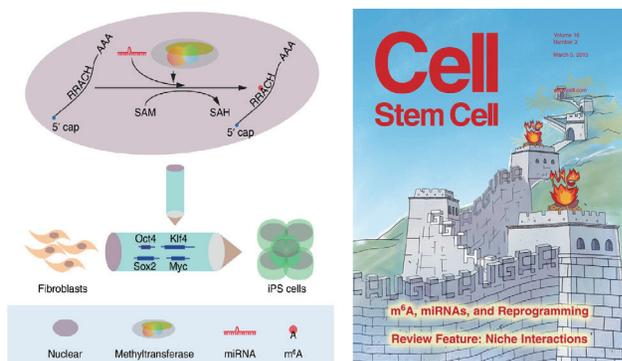


## 2 细胞编程与重编程的机制

细胞编程与重编程是生命个体形成的基础，在解析发育机理和再生医学应用方面均具有重要价值。在“十二五”期间，周琪研究员带领动物所干细胞研究团队对细胞编程与重编程研究进行了整体布局，从基础理论、核心技术、转化应用几个层面开展研究，并取得了重大成果。

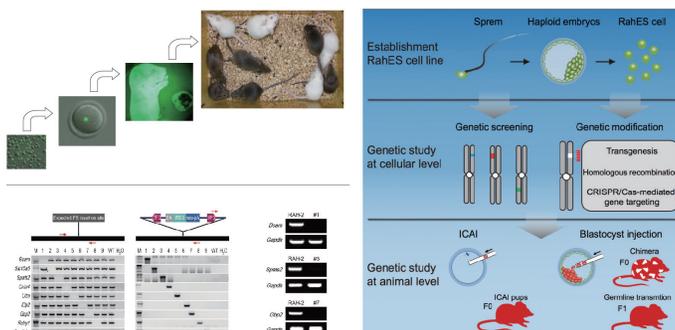
在基础理论方面，该团队与中科院基因组所、遗传与发育生物学所的两个研究团队合作，揭示了 microRNA 通过序列互补调控 mRNA 甲基化修饰形成这一全新的作用机制，以及  $m^6A$  修饰在促进体细胞重编程为多能性干细胞中的重要作用，在解析  $m^6A$  修饰形成的位点选择机制、拓展 microRNA 的新功能和发现新的细胞重编程调控因素方面均取得了开创性的重要突破。该成果于 2015 年以封面文章发表于 *Cell Stem Cell*。



基础理论研究  $m^6A$  促进体细胞重编程 (*Cell Stem Cell*)

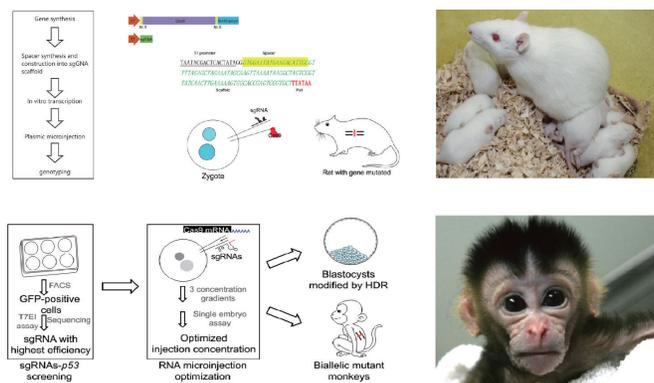
在核心技术方面，该团队构建了孤雄发育的单倍体胚胎并建立了孤雄单倍体胚胎干细胞系 (ahES cells)，并发现其具有替代精子与卵母细胞“受精”并产生健康可育个体的能力。对单倍体胚胎干细胞进行基因修饰可以直接遗传给后代，与传统的基因工程相比极大地提高基因修饰的效率及其应用范围。该研究为快速获得可遗传修饰标记的转基因动物提供了新的方法；为基因功能研究提供了重要平台，为动物疾病模型的制备、疾病发生机制的研究提供了新的途径，也为细胞多能性调控、基因印记等基础科学问题提供了研究模型。该工作先后

于 2012 年发表于 *Nature*，2014 年发表于 *Cell Stem Cell*，相关成果入选 2012 年度“中国科学十大进展”。



核心技术突破单倍体干细胞替代精子可育成个体 (*Nature & Cell Stem Cell*)

在转化应用方面，该团队利用 CRISPR/Cas 系统诱导大鼠的 *Tet1/Tet2/Tet3* 基因敲除，实现了效率高达 100% 的双等位基因纯合突变的单基因敲除，和接近 60% 高效率的三基因同时敲除大鼠，并且证明 CRISPR/Cas 系统引入的基因修饰可以在哺乳动物中通过生殖细胞传递到下一代。基于 CRISPR/Cas 技术的高效基因修饰，首次利用直接原核注射 CRISPR/Cas 一步直接产生 *vWF* 基因敲除猪模型，建立了 *p53* 双等位基因突变猴等动物模型，为研究人类重大疾病的发生机制和药物筛选提供了重要模型。



技术转化应用 CRISPR-Cas 系统获得大鼠、灵长类模型 (*Nature Biotechnol & Cell Research*)

同时，该团队承担了北京干细胞库的建设任务，经过几年的努力，干细胞库已建设完成，并符合 GMP 标准。目前干细胞库拥有包括人胚胎干细胞和小鼠胚胎干细胞在内

的多种细胞系资源，获得了我国首批通过国家认证的、无异源成分的人类临床级胚胎干细胞系与成体干细胞系，具有重要的基础研究与临床应用价值。已经建立了临床级人胚胎干细胞定向诱导分化平台，可获得临床级细胞来源的神经细胞、心肌细胞、视网膜色素上皮细胞等多种类型的功能细胞；同时利用临床级干细胞对灵长类帕金森疾病等开展了临床研究。

“十二五”期间，研究团队及成果获得了国家自然科学奖二等奖、“中科院杰出科技成就奖”等多个奖项。



细胞资源库获得了我国首批通过国家认证的、无异源成分的人类临床级胚胎干细胞系与成体干细胞系

## 专家点评

干细胞是一类特殊的细胞，既可以快速增殖，又具有分化形成各种组织和器官的能力，在细胞替代性治疗和再生医学中具有重要应用前景。如何通过细胞编程和重编程来获得、维持和应用干细胞，是干细胞转化应用的关键问题。“十二五”期间，中科院动物所周琪研究员团队围绕细胞编程与重编程的机制，在干细胞基础调控理论、核心技术和转化应用方面取得了一系列重大原创性成果。

在基础研究领域，该团队率先揭示了RNA甲基化修饰在体细胞重编程中的重要作用和早期胚胎细胞的命运决定机制，为多能性干细胞的获得奠定了理论基础；在核心技术研发上，该团队成功建立了小鼠和大鼠的孤雄单倍体胚胎干细胞系，获得首例来源于单倍体胚胎干细胞的健康转基因动物，并建立了快速获得基因修饰大鼠、猪和猴等模式动物的新方法，为疾病研究和干细胞转化提供了重要平台和模型；在转化应用方面，建立了北京干细胞库，并依托该库建立了我国首株临床级人胚胎干细胞系和多种符合临床应用标准的细胞系，开展了一批针对重大疾病的干细胞治疗临床研究，极大地推动了我国干细胞临床转化的步伐。

这些成果在 *Nature*、*Cell Stem Cell* 等国际顶尖学术期刊发表，入选了2012年度“中国科学十大进展”，获得了国家自然科学奖二等奖、“中科院杰出科技成就奖”等奖励，对推动我国干细胞基础研究与临床转化，提升我国干细胞研究国际竞争力做出了重要贡献。

## 点评专家

**裴钢** 中科院院士，发展中国家科学院院士，同济大学校长。沈阳药科大学药学学士、药剂学硕士，美国北卡大学生化和生物物理博士，杜克大学博士后。1995年回国任中科院上海细胞所研究员，2000—2007年任中科院上海生命学院院长。2003—2015年任中国细

胞生物学会理事长，“973”计划第四、五届专家顾问组成员，“干细胞研究”重大研究计划专家组召集人，中药全球化联盟副主席，*Cell Research* 主编等。从事细胞信号转导、干细胞基础研究及新药研发。