

干细胞核移植效率及核移植胚胎干细胞

秦逸人 纪红 刘慧雯*

(哈尔滨医科大学组织胚胎学教研室, 哈尔滨 150081)

摘要 干细胞为一类具有无限的或者永生的自我更新能力的细胞, 包括胚胎性干细胞和成体干细胞。胚胎性干细胞有胚胎干细胞、畸胎瘤细胞和原始生殖细胞。成体干细胞主要有骨髓间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞、表皮干细胞、脂肪干细胞等。随着体细胞核移植技术与干细胞培养技术的成熟, 两者相结合便产生了核移植来源胚胎干细胞(embryonic stem cells via nuclear transfer, ntES 细胞), 其不仅用于基础的研究, 而且也用于临床医学的组织修复和移植的研究。现就干细胞作为核供体时的核移植效率, ntES 细胞系的建立、其性质及诱导分化等的研究进展进行综述。

关键词 干细胞; 核移植; 核移植胚胎干细胞

尽管第一个体细胞克隆动物^[1]的出生已经10年多了, 但是至今核移植效率还是非常低, 健康克隆动物出生率低于5%^[2]。如何提高克隆(核移植)效率, 如何选择更好的供体细胞, 是目前研究的关键。而干细胞作为一种低分化的细胞, 相对于体细胞而言在核移植中是否更有利于核重编程呢? 另外核移植来源的胚胎干细胞(embryonic stem cells via nuclear transfer, ntES 细胞)的建系率是否和克隆动物效率一样呢? 本文就带着这些问题把成体干细胞和胚胎性干细胞在核移植中的研究现状进行综述。

1 干细胞为核供体时的核移植效率

干细胞为一类具有无限的或者永生的自我更新能力的细胞, 包括胚胎性干细胞和成体干细胞, 胚胎性干细胞包括胚胎干细胞、畸胎瘤细胞和原始生殖细胞。成体干细胞主要^[1]包括骨髓间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞、表皮干细胞、脂肪干细胞等, 首先探讨一下干细胞作为核供体时的核移植效率。

1.1 成体干细胞

1.1.1 骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, MSC) MSC为供体细胞核移植研究在猪胚中^[3]发现重构胚的囊胚发育率与成纤维细胞、早期骨细胞、骨细胞相比没有什么差异, 但后来 Bosch 等^[4]研究结果为 MSC 核移植后的囊胚率明显高于皮肤成纤维细胞。而 Faast 等^[5]、Jin 等^[6]、Kumar 等^[7]发现猪骨髓来源的 MSC 核移植后的囊胚率是耳缘成纤维

细胞的两倍, 但用外周血来源的囊胚的比率和成体成纤维细胞没什么差异^[5], 说明同一个体同一细胞的核重编程能力因不同来源会出现差异。另外 Jin 等^[6]和 Kumar 等^[7]又发现 MSC 来源的克隆胚胎内细胞团(inner cell mass, ICM) 的生成率(0.38%) 远高于胎儿成纤维细胞(0.18%), 对于囊胚的凋亡率(4.6%), 其低于胎儿成纤维细胞(7.3%)。从上面的研究可以看出, 猪 MSC 在核移植中虽囊胚的发育率明显的高于体细胞, 但是还没有克隆出个体的报道。

牛 MSC 为供体细胞核移植后得到的克隆胚胎移植入代孕体子宫后得到了 1 个健康的克隆后代^[8], 说明牛 MSC 支持其克隆。后来的研究又发现^[3], 牛 MSC 来源的克隆重构胚其囊胚发育率为 63.7%, 相对高于成纤维细胞(52.4%)和骨细胞(53.9%)。

但是对于猪和牛 MSC 核移植的研究都是停留在核移植效率及是否克隆出个体的研究上, 具体的分子机制并没有深入的探讨。

小鼠 MSC 核移植的 4-细胞克隆胚胎的发育率与成纤维细胞无显著差异, 但是将克隆胚胎移入假孕鼠子宫后并没有着床发育的^[9], 研究发现小鼠 MSC 染色体有异常现象, 这可能是没有得到克隆个体的根本原因。

1.1.2 神经干细胞(neural stem cells, NSC) NSC 核移植研究目前大多是用小鼠^[10], 发现其核移植后

收稿日期: 2007-06-18 接受日期: 2007-11-19

* 通讯作者。Tel: 0451-86641181-607, Fax: 0451-86297656, E-mail: liuhw_11@yahoo.com

桑椹胚和囊胚的发育率(7.1%) 远低于其分化细胞(42.3%), 但是将克隆胚胎移入代孕鼠后得到了 5 个克隆小鼠, 效率为 0.5%, 而分化细胞却没有生产出克隆鼠来。具体分子机制尚未探讨。Yamazaki 等^[11] 也认为未分化的神经细胞核移植效率高。他用胎儿大脑皮质来源的脑室侧区(V区, 主要为前体或未分化神经细胞) 和脑脊膜侧区(P区, 主要为分化的神经细胞) 神经细胞核移植后发现V区的桑椹和囊胚的发育率为 37.7%, 5% 的重构胚胎最后得到了正常克隆胎儿, 克隆效率为 15.4%, 是目前克隆效率最高的供体细胞。但是P区的囊胚和桑椹发育率为 27.4%, 克隆效率仅为 0.8%。这有可能是未分化的神经细胞更有力于核重编程, 但是并没有从分子机制方面探讨。而最近研究 NSC 来源的重构胚其 4- 细胞胚胎的发育率相对高于尾尖成纤维细胞, 克隆胚胎移入假孕鼠子宫后有 3 个健康小鼠出生, 效率为 1.6%, 但低于成纤维细胞(3%)^[9]。可以看出 NSC 的克隆效率在成纤维细胞和其分化细胞之间。研究者把 NSC、成纤维细胞的克隆胚胎与体外受精(*in vitro* fertilization, IVF) 胚胎的 6 个合子基因 eIF-1A、Dppa2、Dppa3、Dppa4、Hdac1、ERV-1 表达分析发现, 与 IVF 胚胎相比, NSC 来源克隆胚胎 Hdac1 基因高表达。而成纤维细胞来源胚胎趋向于低表达 eIF-1A、Dppa4、Dppa3。这可能是供体细胞不完全编程的原因之一。

目前, NSC 核移植后, 在其克隆的囊胚中已分离得到了 14 枚胚胎干细胞系^[12], 这比嗅神经为供体核移植^[13]建立 ntES 细胞的效率要高 6 倍。说明 NSC 的 ntES 细胞的建立率比较高。

从上面的研究可以看出 NSC 作为一种分化程度低的多能干细胞, 进行核移植其克隆效率超过其分化的体细胞, 其低分化程度的更有利于核重编程。

1.1.3 造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)

HSC 核移植的研究差异性很大。Inoue 等^[14]研究 B6D2F1 雌鼠 HSC 核移植后重构胚桑椹和囊胚的发育率(5.9%) 远远低于成纤维细胞(45.8%), 将 4- 克隆细胞胚胎移植代孕鼠后并没有生出小鼠来。但是将 B6×129F1 雄鼠 HSC 核移植胚胎移植后有 2 个正常克隆小鼠, 其克隆效率为 0.7%, 远低于睾丸支持细胞(7.4%) 和尾尖成纤维细胞(1.9%)。同样把 HSC 克隆胚胎与 IVF 胚胎的合子基因表达分析发现, HSC 克隆胚胎 eIF-1A、Dppa2、Dppa3、ERV-1 基因低表达, 再加上 Hdac1 基因的低活性可能导致了 HSC 克隆胚胎的低发育水平。

而 Sung 等^[15]比较了 BDF1 雌鼠 HSC, 造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC) 以及粒细胞核移植的效率, 发现桑椹和囊胚的发育率随着其分化程度的增加而升高(HSC 4.1%~7.9%, HPC 10.6%, 粒细胞 34.5%), 其中只有粒细胞核移植后得到了 2 个克隆小鼠。通过对这三种细胞 DNA 微阵列分析, 发现粒细胞特异性基因尤其嗜中性粒细胞基因在粒细胞中最高表达, 但是不像 HSC、HPC 其 DNA 复制基因沉默。而伴 X(染色体)基因 Dnmt3b、Dnmt1、Dicer 在干细胞中异常表达, 但在粒细胞中不存在。这可能是粒细胞能克隆个体的原因之一。

1.1.4 其他成体干细胞 Zhu等^[16]取新生猪皮肤来源的干细胞(porcine skin-originated spere, PSOS) 核移植重构胚胎(融合法) 囊胚的发育率明显的高于胎儿成纤维细胞, 且在其克隆胚胎中异常纺锤样结构明显少于胎儿成纤维细胞。另外对克隆胚胎的 Oct4、STAT3、FGFR、Rad50、Tsg101、Bub3、DNMT1 基因表达发现, 胎儿成纤维细胞克隆胚胎的每一个上述基因对于 PSOS 的而言都有变异性, 主要的高表达 STAT3、Tsg101、DNMT1。这也可能是 PSOS 核移植效率高的分子机制。

Tomii 等^[17]取猪成体前脂肪细胞(preadipocyte, PRE-AC) 核移植后囊胚发育率高于胎儿成纤维细胞, 将克隆胚胎移入代孕体后最终得到了 1 个健康成活的克隆猪。但为何这种细胞核移植较高的机制尚未深入研究。

Berg 等^[18]用鹿茸骨膜干细胞(antlerogenic periosteum cells, AP 细胞) 和其分化的骨细胞、脂肪细胞核移植后均首次克隆出了 8 只健康马鹿, 而这三种供体细胞核移植胚胎的囊胚发育率和克隆效率没有差异, AP 细胞为一种分化和增殖较快的成体干细胞, 其低分化程度并没有明显改善核移植效率。不过选用了三种新颖的取材容易的供体细胞, 且都产生了克隆个体。但是也并没有深入探讨其分子调控机制。

1.2 胚胎性干细胞

1.2.1 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES)

Wakayama 等^[19]用近交系小鼠 ES 细胞(E14) 核移植后囊胚发育率为 21.8%, 将克隆胚胎移植后产生了 5 个健康克隆小鼠, 克隆率为 0.2%, 而用杂交 R1 胚胎干细胞, 囊胚率为 28.7%, 得到了 26 个克隆小鼠, 克隆率为 2.4%, 说明杂交系的 ES 细胞更加有利于核移植。后来的 Rideout 等^[20]和 Eggan 等^[21]也重复了以上的结果。但是 Wakayama 用一种 F1 杂交 ES 系

(C57BL/6×CBA)-TT2 ES细胞核移植后囊胚发育率与R1系相当,但并没有克隆小鼠的诞生,而Ono等^[22]用同样的TT2 ES细胞用G9a基因转染后,核移植(仙台病毒融合法)后,囊胚率高达70%,得到9个克隆小鼠,总克隆效率为2.9%,两者的研究结果恰恰相反。

Gao等^[23]用第19代80%~90%汇合状态的近交胚胎干细胞核移植后桑椹和囊胚发育率为49%,克隆小鼠率为4.3%,而60%~70%汇合状态的桑椹和囊胚发育率仅为22.2%,克隆小鼠率为0.5%。另外用杂交R1-ES,也发现高汇合状态ES细胞核移植后桑椹和囊胚率是低汇合的近两倍,但低汇合状态的没有得到克隆胎儿。同时研究了传代数对核移植后的影响,发现传22~25代杂交ES细胞核移植后不仅桑椹和囊胚发育率(47.2%)远远低于传19代的(27%),而且没有得到克隆胎儿,这都说明了对于ES细胞,细胞的汇合状态和传代数是影响核移植的关键因素。

以上研究证明ES细胞作为一种全能干细胞,在核移植后更加能促进重编程,而杂交系的克隆效率至今是供体细胞中较高的,但近交系的相对较差,说明遗传背景是严重影响核移植的因素,而近交系体细胞核移植从来没有获得过克隆小鼠,这也进一步说明了ES细胞的核移植效率远远高于体细胞。

1.2.2 原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)

Yamazaki等^[24]取受精后8.5天、9.5天胚胎生殖脊来源的原始生殖细胞为供体细胞核移植后克隆率分别为0.7%、1.5%,而10.5天的虽然有一个克隆小鼠出生,但是2天后就死亡了。研究发现10.5天以前的PGC的印记基因H19和Snrp并没有完全的失活,直到10.5天才完全抹去,故10.5天PGC的重编程能力高。而Miki等^[25]用10.5天的G₁期PGC核移植后(胞浆注射法)得到了4个健康克隆小鼠,克隆率为0.9%,又用10.5天M期PGC(电融合法)和11.5天G₁期PGC(胞浆注射法)并没有得到克隆胎儿,说明早期发育全能性的PGC更有利于核移植,而且细胞周期对核移植也有很大的影响。同时也发现供体细胞印记基因对核重编程能力的影响比本身细胞的可塑性更重要,保留印记基因供体细胞的克隆胚胎大多异常发育。

1.2.3 胚胎瘤细胞(embryonal carcinoma cells, EC)

Blelloch等^[26]取EC细胞为供体核移植后囊胚发育率为5.3%~8.2%,从中再分离了ES细胞(ntES细胞),其核移植效率(44%~57%)与ES细胞相当,比分化的体细胞如成纤维细胞(5.2%)、卵丘细胞(14%)、神经细胞(7.8%)明显高。说明EC细胞和ES细胞作为

表1 干细胞核移植效率比较

	供体细胞	种属	核移植效率(相对于体细胞)		
			核移植效率	有无克隆个体	
成体干细胞	MSC	猪	较高	无	
		牛	较高	有	
		小鼠	很低	无	
	NSC	小鼠	中	有	
		HSC	小鼠	很低	有
		PSOS	猪	较高	有
		PRE-AC	猪	较高	有
胚胎性干细胞	AP细胞	鹿	中	有	
	ES细胞	小鼠	很高	有	
	EC细胞	小鼠	很高	有	
	PGC	小鼠	高	有	

全能细胞核移植效率远远高于分化的体细胞。但是将这种细胞来源的ntES细胞注射到四倍体产生的嵌合克隆鼠有明显的肿瘤(表1)。

2 ntES细胞

随着ES细胞培养技术的成熟,体细胞核移植技术与之结合便产生了ntES细胞,其不仅可以用于基础的研究,而且也能用于组织修复和在医学方面的移植,这被称为治疗性克隆^[27],下面就ntES细胞系的建立、其性质及诱导分化等的研究现状进行阐述。

2.1 ntES细胞系的建立

Cibelli等^[28]第一个建立了ntES细胞系,将 β -Geo cassette基因转染的牛胎儿成纤维细胞核移植得到37个囊胚后,从其ICM分离得到22枚ntES细胞系,效率为59%,其全能性也被ntES细胞注入囊胚后得到的嵌合牛所证实。后来Munsie等^[29]用同样的方法得到了卵丘细胞来源的第一个小鼠ntES细胞系,将这些细胞体外培养时去除抑制分化因子后分化为神经元和跳动的肌肉细胞,又将其移植入免疫相容的雄鼠睾丸囊中,自然分化为三胚层,包括外胚层的神经上皮,中胚层的肌肉软骨及骨组织,以及内胚层的纤毛分泌上皮,这些都说明了其全能性。紧接着Kawase等^[30]建立了神经细胞来源的ntES细胞系,而用近交的C57BL/6来源的神经细胞并没有建系。但是Wakayama等^[32]同时建立了近交和杂交小鼠卵丘细胞和尾尖成纤维细胞为核供体的ntES细胞系,重要的是,对于近交和杂交小鼠,两者建立ntES细胞系的效率相同。后来他又证实了杂交和近交系小鼠建立ntES细胞系的效率无显著差异^[33],尤其对于近交系,虽然不能产生克隆动物,但是能高效的建立ntES细

胞系, 为治疗性克隆带来了光明的前景。另外他又研究发现卵丘细胞和尾尖细胞克隆 ntES 细胞系得效率相当, 而以前的研究^[31]是卵丘细胞远远高于尾尖细胞, 这可能是核移植技巧有所改进的结果。Hochedlinger 等^[33]将 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞核移植囊胚移植后并没有得到克隆小鼠, 但能建立 ntES 细胞系, 这与近交系体细胞核移植结果相同。

Wang 等^[34]也建立了牛卵丘细胞来源的 ntES 细胞系, 并鉴定了其作为一种全能性细胞, 在体外培养保持未分化状态达 1 年之久。Fang 等^[35]建立了兔 ntES 细胞系, 通过特定抗原和核型分析, 发现 ntES 细胞、孤雌激活来源的 ES 细胞、体外受精 ES 细胞三者之间无差异性。

Meissner 等^[36]将 *cdx2* 基因(*cdx* 编码滋养层转录因子) 剔除的小鼠成纤维细胞核移植囊胚移入假孕鼠子宫后并没有着床发育, 但从克隆囊胚中却成功分离了 ntES 细胞系。

Byrn 等^[37]用恒河猴的皮肤成纤维细胞核移植成功的分离并建立了 2 枚 ntES 细胞系, 且传到了 20 代以上, 这是世界上首次建立的灵长类 ntES 细胞系, 而人也作为灵长类的最高级动物, 其 ntES 细胞的建立也只是一步之遥了。

从上面的研究可以看出 ntES 细胞系的建立相比克隆动物生产相对容易很多, 这是治疗性克隆研究的重大突破。

2.2 ntES 细胞为核供体细胞的再克隆

Wakayama 等^[31]将 ntES 细胞为核供体再次核移植后得到了克隆小鼠, 随后他们又报道了^[38]ntES 细胞为核供体克隆动物的效率与体细胞相当, 并不如普通的 ES 细胞, 这说明做为核移植供体细胞而言, 两者是不完全一样的。2006 年, 他们又用卵丘细胞和睾丸支持细胞来源的 ntES 细胞为核供体核移植后再建立 ntES 细胞, 命名为 S1, 再以 S1 为核供体核移植, 依次类推, 一直建立到了 S9^[39]。Zhao 等^[40]用卵丘细胞来源的 ntES 细胞传 15 代, 再为核供体细胞核移植后桑椹和囊胚的发育率为 67.7%。另外将杂交 R1ES 细胞来源的 ntES 细胞(NT-R1-ES) 传 3~4 代再次核移植后桑椹和囊胚率为 45.2%, 移植后并没有得到克隆小鼠, 同时将传 18~20 代 NT-R1-ES 核移植后囊胚率为 63.9%, 克隆小鼠的效率也较高, 但传 25~27 代 NT-R1-ES 核移植后囊胚率为 32.6%, 没得到克隆鼠。这又说明了 ntES 细胞和普通 ES 细胞一样, 传代次数影响其核移植效率。但 NT-R1-ES 的连续克隆并不能

挽救因原供体产生的不完全编程而至的发育不全。

2.3 ntES 细胞的性质

Brambrink 等^[41]将 T 淋巴细胞与成纤维细胞来源的 ntES 细胞和受精卵来源的 ES 细胞作了基因序列表达分析, 发现两者没有什么差异性。另外专门对两者的干细胞特异性基因、供体细胞特异性基因、原癌基因、肿瘤移植基因、印记基因分析发现也没有什么区别, 这说明 ntES 细胞已经完全丢失了供体细胞的表遗传记忆功能。Wakayama 等^[38]也同样的证实了这一点, 可以看出 ntES 细胞与受精卵来源的 ES 细胞的性质是一样的。

2.4 ntES 细胞向功能细胞的诱导分化

Wakayama 等^[31]将 ntES 细胞体外分化的胚胎小体进行多步诱导分化, 得到了多巴胺能神经元和血清素活性神经元, 这是 ntES 细胞诱导为功能细胞的第一次研究。后来 Barber 等^[42]将 Wakayama 等^[31]建的小鼠 ntES 细胞与骨髓来源的基质细胞共同培养, 去除 bFGF, 加入诱导剂后, 通过形态和功能分析, 发现得到了神经前体细胞, 同时通过单克隆分析发现, 其也能分化为神经干细胞。将 ntES 细胞分化的多巴胺能神经元注射到帕金森症模型鼠同侧纹状体内, 发现 70% 的小鼠明显减少了治疗帕金森药安非明和阿扑吗啡的用量, 说明 ntES 细胞分化的多巴胺能神经元移植确实能治疗帕金森病, 进一步证实了治疗性克隆的切实可行性。

3 小结

从上面的研究可以看出, 作为全能的 ES 细胞是核移植效率较高的供体细胞, 说明全能性的细胞更有利于核重编程。对于多能的成体干细胞, 研究的差异性很大, 不能定论。对于这方面的研究, 大多数研究注重于克隆效率和克隆个体, 对重编程机制的分子调控机制研究的不多, 这也是核移植效率低的难题难以解开的原因之一, 所以对于分子调控机制方面的研究, 需要更进一步的探索。

对于治疗性克隆可喜的是 ntES 细胞系的建立的成功率是生殖性克隆的近 10 倍高^[38], 尤其对于近交系和核编程差的供体细胞, 虽不能得到克隆动物, 但能和杂交系一样高效的建立 ntES 细胞系。另外于 ntES 细胞和普通的 ES 细胞的性质而言, 无论从特异性到基因表达, 无显著差异。而最近美国科学家建立的猴 ntES 细胞系的研究距离人只有一步之遥。这为治疗性克隆的临床前研究打下了坚实的基础。尤

其对于人 ntES 细胞的研究而言,是根据病人自身的细胞通过核移植而来的,来源充足,排除了免疫排斥反应,而 ES 细胞的全能性可以分化成人自身的任何一种细胞,这样可以解决一切细胞异常引发的疾病。随着核移植技术的不断提高和干细胞与组织工程及再生医学的进一步深入发展,相信将来一定能将ntES 细胞定向诱导并向功能细胞高效分化而再移植治愈各种临床疑难病症。

参考文献 (References)

- [1] Wilmut I *et al.* *Nature*, 1997, **385**: 810
- [2] Wakayama T *et al.* *J Reprod Dev*, 2007, **53**: 13
- [3] Colleoni S *et al.* *Cloning Stem Cells*, 2005, **7**: 154
- [4] Bosch P *et al.* *Biol Reprod*, 2006, **74**: 46
- [5] Faast R *et al.* *Cloning Stem Cells*, 2006, **8**: 166
- [6] Jin HF *et al.* *Int J Dev Biol*, 2007, **51**: 85
- [7] Kumar BM *et al.* *Dev Dyn*, 2007, **236**: 435
- [8] Kato Y *et al.* *Biol Reprod*, 2004, **70**: 415
- [9] Inoue K *et al.* *Stem Cells*, 2007, **25**: 1279
- [10] Mizutani E *et al.* *Reproduction*, 2006, **132**: 849
- [11] Yamazaki Y *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 14022
- [12] Bllalloch R *et al.* *Stem Cells*, 2006, **24**: 2007
- [13] Eggan K *et al.* *Nature*, 2004, **428**: 44
- [14] Inoue K *et al.* *J Cell Sci*, 2006, **119**: 1985
- [15] Sung LY *et al.* *Nat Genet*, 2006, **38**: 1323
- [16] Zhu H *et al.* *Biol Reprod*, 2004, **71**: 1890
- [17] Tomii R *et al.* *Cloning Stem Cells*, 2005, **7**: 279
- [18] Berg DK *et al.* *Biol Reprod*, 2007, **77**: 384
- [19] Wakayama T *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 14984
- [20] Rideout WM *et al.* *Nat Genet*, 2000, **24**: 109
- [21] Eggan K *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 6209
- [22] Ono Y *et al.* *Reproduction*, 2001, **122**: 731
- [23] Gao S *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 595
- [24] Yamazaki Y *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 11361
- [25] Miki H *et al.* *Genesis*, 2005, **41**: 81
- [26] Bllalloch RH *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 13985
- [27] Gurdon JB *et al.* *Nature*, 1999, **402**: 743
- [28] Cibelli JB *et al.* *Nat Biotechnol*, 1998, **16**: 642
- [29] Munsie MJ *et al.* *Curr Biol*, 2000, **10**: 989
- [30] Kawase E *et al.* *Genesis*, 2000, **28**: 156
- [31] Wakayama T *et al.* *Science*, 2001, **292**: 740
- [32] Wakayama S *et al.* *Biol Reprod*, 2005, **72**: 932
- [33] Hochedlinger K *et al.* *Nature*, 2002, **415**: 1035
- [34] Wang L *et al.* *Biol Reprod*, 2005, **73**: 149
- [35] Fang ZF *et al.* *Exp Cell Res*, 2006, **312**: 3669
- [36] Meissner A *et al.* *Nature*, 2006, **439**: 212
- [37] Byrne J *et al.* *Nature*, 2007, **450**: 497
- [38] Wakayama S *et al.* *J Reprod Dev*, 2005, **51**: 765
- [39] Wakayama S *et al.* *Stem Cells*, 2006, **24**: 2023
- [40] Zhao C *et al.* *Cell Res*, 2007, **17**: 80
- [41] Brambrink T *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**: 933
- [42] Barberi T *et al.* *Nat Biotechnol*, 2003, **21**: 1200

Efficiency of Stem Cells Nuclear Transfer and Embryonic Stem Cells via Nuclear Transfer

Yi-Ren Qin, Hong Ji, Hui-Wen Liu*

(Department of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract Stem cells are a kind of cells, which are infinite or eternal, and which have the self-renewing capacity, consisting of embryo-derived stem cells and adult stem cells. Embryo-derived stem cells were classified into embryonic stem cells, embryonal carcinoma cells and primordial germ cells. Adult stem cells include marrow-derived mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells, neural stem cells, epidermal stem cells and adipose tissue-derived stem cells and so on. With embryonic stem cells culture technologies having become mature, somatic cells nuclear transfer technology combine with it and generate embryonic stem cells via nuclear transfer (ntES cells). They can be used not only for preclinical medicine research, but also for tissue repair and transplantation in clinical medicine. This review focus on nuclear transfer efficiency about stem cells as a nuclear donor, establishment of ntES cells lines, its nature and inducement and differentiation.

Key words stem cells; nuclear transfer; embryonic stem cells via nuclear transfer

Received: June 18, 2007 Accepted: November 19, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-451-86641181-607, Fax: 86-451-86297656, E-mail: liuhw_11@yahoo.com