

干细胞向女性生殖细胞分化的研究进展

林超龙

生命系(深圳)细胞科技有限公司 深圳生命系健康产业投资有限公司

DOI:10.12238/carnc.v3i1.12530

[摘要] 干细胞向女性生殖细胞分化研究作为目前前沿领域,涉及较多类型干细胞,如胚胎干细胞(ESCs)、成体干细胞(ASCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)等。不同类型的干细胞向女性生殖细胞分化,利用自我复制及分化为多种细胞类型的能力,在组织再生以及疾病治疗中均发挥了巨大潜力,尤其是干细胞定向分化多能细胞为雌性生殖细胞,对解决女性生殖问题有重要突破。文章重点对干细胞向女性生殖细胞分化内容进行综述,以期为后续临床医学研究提供理论支持。

[关键词] 干细胞; 女性生殖细胞; 细胞分化; 研究进展

中图分类号: Q343 **文献标识码:** A

Research progress on the differentiation of stem cells into female reproductive cells

Chaolong Lin

(Lifeline (Shenzhen) Cell Technology Co., Ltd. Shenzhen Lifeline Health Industry Investment Co., Ltd.)

[Abstract] As a cutting-edge field, the study of stem cell differentiation into female reproductive cells involves various types of stem cells, such as embryonic stem cells (ESCs), adult stem cells (ASCs), induced pluripotent stem cells (iPSCs), etc. Different types of stem cells differentiate into female reproductive cells, utilizing their ability to self replicate and differentiate into multiple cell types, which has great potential in tissue regeneration and disease treatment. In particular, the directed differentiation of stem cells into pluripotent cells into female reproductive cells has made important breakthroughs in solving female reproductive problems. The article focuses on summarizing the differentiation of stem cells into female reproductive cells, in order to provide theoretical support for subsequent clinical medical research.

[Key words] stem cells; Female reproductive cells; Cell differentiation; Research progress

当前受到多种因素影响,如社会因素、精神因素、疾病因素影响,导致女性不孕发生率增加。辅助生殖技术为解决女性不孕问题的关键技术,尽管能够帮助女性实现怀孕,但在改善生殖细胞缺乏方面依然存在不足。干细胞定向分化为女性不孕症带来了希望。生殖学界认为女性出生后生殖干细胞产生卵子有一定期限,无法不断产生,利用生殖干细胞移植能够使女性生殖能力得到保障,但针对卵巢损伤者无法利用该方法。为此,体外干细胞培养诱导分化女性生殖细胞成为解决该问题的关键。研究分别介绍胚胎干细胞(ESCs)、成体干细胞(ASCs)、诱导性多能干细胞(iPSCs)三者女性生殖细胞分化的内容,具体如下。

1 胚胎干细胞(ESCs)向女性生殖细胞分化

ESCs体外培养目前在临床中已经被证实,而且其具有较强的自我更新能力同时还有多向分化潜能,能够为胚胎发育、生物学进程、再生医学发展起到良好推动作用^[1]。将ESCs放在没有白血病抑制因子以及添加胎牛血清的滋养层细胞的培养基中培养,对滤泡结构进行观察,发现其存在卵母细胞样细胞。在持续

培养3-4周情况下上述细胞发育成胚胎样细胞,这种情况提示,其有良好的雌性生殖活性。朱振华^[2]在报道中对人胚胎干细胞自我更新进行研究,以小鼠胚胎干细胞(mESCs)进行研究,发现其和人胚胎肝细胞(hESCs)有一定相似性,但是其生物学特性同样存在较多差异,在研究中提出小分子CID755673通过抑制蛋白激酶D促进小鼠和人胚胎干细胞自我更新这一观点,发现PI3K/AKT 信号通路能够介导CID755673,使mESCs进行自我更新,将CID755673加入到hESCs中,因其具有极高的碱性磷酸酶活性,能够有效实现相关基因抑制,减少CID,加快hESCs自我更新^[3]。

ESCs通常来源于生殖细胞体外,无法自行减数分裂。将小鼠ESCs形成EBs后,将小鼠睾丸细胞条件培养液进行诱导,结果发现存在卵巢样细胞结构,而且存在卵母细胞样细胞,外围被1-2层扁平细胞围绕,并未发现透明带。就卵母细胞特异性标志物进行检测,发现存在ZP3表达。但是由于小鼠睾丸细胞条件培养液内部有较为复杂的成分,控制难度较大无法明确促进卵母细胞

Clinical Application Research of Nursing Care

生成的机制。相关学者^[4]在报道中对卵母细胞成熟相关激素和生长因子受体在马扩展型和紧凑型卵丘-卵母细胞复合体表达进行研究。研究过程中,采集马离体卵巢,回收卵丘-卵母细胞复合体(Ex-COC和Cp-COC),结合卵丘细胞形态分区,借助免疫荧光检测,了解FSHR、LHR、IGF 1R、IGF 2R、ESR1、ESR 2、BMP15和GDF9受体BMPR 1B、BMPR 2和ALK 5等表达情况,马IVM培养体系中加入雌二醇,IGF2、GDF9和BMP15,对马卵母细胞体外成熟率进行观察,发现,雌二醇和IGF2的添加有助于促进马卵母细胞体外成熟率。人胎儿睾丸提取液、卵泡刺激素(FSH)和人绒毛膜促性腺激素(hCG)三者联合同样在促进hESC分化为卵母细胞有积极作用。

综上,尽管ESCs属于较为理想的女性生殖细胞来源,而且在实际的研究中已经获得证实,ESCs能够发生诱导类卵母细胞,小鼠ESCs细胞在进行体外分化培养过程中已经实现了小鼠的诞生,但有关ESCs诱导为卵母细胞的相关机制并不明确,存在一定的畸胎瘤发生风险以及免疫反应,同样也存在伦理争议,因此针对ESCs女性生殖分化研究存在一定限制。

2 成体干细胞(ASCs)向女性生殖细胞分化

在生殖医学研究中人们认为女性体内存在的卵母细胞数量并不持续存在,从新生儿出生后,卵母细胞的发育或者产生就会停止,随着生长卵母细胞数量也在不断减少且无法通过其他渠道补充。但随着生殖医学不断深入,发现卵母细胞的更新,在卵巢或者骨髓以及外周血干细胞的影响下是能够实现的。ASCs作为干细胞的一种,其具备再生能力以及修复能力,往往存在成人的各种组织细胞内部。而且在部分条件下,ASC通常会自我更新,形成新的干细胞,或者在其他的状态下进行分化形成功能细胞。吕明霞^[5]在报道中,提出了世界首例卵母细胞内自体骨髓细胞线粒体注射分娩健康婴儿。缺乏活力的卵母细胞在分裂期前无法完成分裂,将自体骨髓细胞线粒体注射其中,能够促使卵母细胞分裂,使胚胎质量得到提升。

随着生殖医学的深入研究,在卵巢上发现一种物质,雌性种系干细胞(FGSCs),该细胞在多种因素,如化学因素、物理因素影响诱导下,由卵巢外逐渐迁移到外周血以及骨髓,为此可以说,卵巢能够促进卵母细胞的更新。以小鼠作为研究对象,分别选择成年小鼠以及幼鼠卵巢表皮组织,进行组织分离处理,获取FGSCs,将其进行移植在不孕的小鼠卵巢内部,发现,不孕小鼠生育能力被成功恢复。FGSCs作为卵巢颗粒细胞特异性标志物,对于卵巢功能有重要提示^[6]。沈玥^[7]在报道中提出,FGSCs发育过程中,通过相关调控,对提升生殖细胞发育机制有较为理想的作用。除了在外周血、卵巢以及骨髓能够实现卵母细胞诱导,金君学,蔡新月,刘子瑜^[8]在猪胎中诱导出卵母细胞。

和ESCs卵母细胞分化具有一致性,现阶段临床中并没有相关报道明确了ASCs分化获得的卵母细胞成功的受精或者排卵的情况。分析当前ASCs诱导卵分化的方法较多,其中主要包括以下几部分,利用基因修饰方式促进卵母细胞分化。此外,还可以将诱导因子或者卵泡液添加在培养基内部,实现卵巢细胞共培养。

体内卵巢局部移植也能够满足卵母细胞分化需求。但是需要注意,针对卵巢外部经过多种方法诱导分化的卵母细胞在减数分裂过程中无法实现,存在较为明显的自发孤雌倾向,但是并没有研究证实其受精能力^[9]。针对卵巢内部经过多种方法诱导分化的卵母细胞理论上能够起到改善生育能力的作用,但是由于其有较为复杂的微循环,具体的改善女性生育能力的作用仍然无法确定,但是这一研究结果依然为解决不孕症起到了关键作用。脐带基质干细胞作为ASCs的一种,具有较多分化潜能,且来源方便。随着临床研究的深入,进行了脐带基质干细胞分离及多功能性检验,发现,在卵泡液以及卵巢提取液实施体外诱导,可获取与卵母细胞有一致性特征的大细胞结构,实施生殖细胞标记,并且利用卵泡液小鼠模型发现脐带基质干细胞能够在卵巢局部部位实施存活。

综上,ASCs卵母细胞分化差异且目前并没有研究发现ASCs卵母细胞排卵,受精的相关内容。但是ASCs具有来源便捷,分离容易,培养扩增及纯化简单的多能干细胞特性,并不会产生伦理问题,能够在今后的研究中成为卵子的理想来源,进一步深入分析干细胞体外分化相关机制,为今后生殖医学发展奠定基础。

3 诱导性多能干细胞(iPSCs)向女性生殖细胞分化

诱导性多能干细胞(iPSCs)在整个过程中是将转录因子导入到人体细胞内部,使细胞因子能够重新编程,从而获得更多多能干细胞,这部分干细胞和ESCs具有相似性,这部分相似特点,主要体现在相似的生长条件,相似的细胞表型以及相似的细胞多分化潜能。但是和ESCs有一定区别,主要是并不存在伦理问题同样不存在排斥反应。基于理论内容在临床实践研究中可以使用iPSCs代替ESCs。相关学者^[10]在报道中对小鼠胚胎干细胞(ESCs)裂解液逆转化胎儿成纤维细胞(MEFs)为诱导性多能干细胞(iPSCs)进行研究,研究过程中,在裂解液中提取活性诱导分化体细胞,对其实施重新编程,获得多能干细胞,这个过程中未有诱导性干细胞基因组染色质参与,也不存在被诱导体细胞基因组DNA结构序列变化,能够发现与重编程相关的细胞因子及其表达调控机制。具体的操作,在具有有性生殖的磁性内部获取ESCs,孤雌胚胎干细胞(pESCs)和重构pESCs,对上述胚胎干细胞实施冻融处理以及离心处理能够获取3种无细胞裂解液,将其作为基础诱导剂,对受体细胞进行处理,获取多能干细胞。

4 干细胞向女性生殖细胞分化研究展望

干细胞生殖细胞分化通常是在特定信号分子作用下特定的微环境下,借助复杂生物过程最终分化有特定功能的生殖细胞。文章中提出,干细胞分化为卵母细胞的分子机制未完全明确。在生殖学以及生命科学等不断完善及发展的过程中,干细胞在经过体外培养中能够获取生殖细胞,如果能够在女性卵巢中发现生卵干细胞,这种情况下,可以将这一类的细胞作为研究细胞,进一步分析在细胞生殖分化过程中的细胞机制,为今后存在不孕的女性疾病治疗提供科学理论支持。同时也需要在现有的基础上深入挖掘干细胞向女性生殖细胞分化的有关内容,进一步推进生命科学研究进展。

5 结束语

综上所述,随着生殖医学研究的深入,干细胞在研究过程中有了重大的发现,有较为良好的医学前景。文章在研究中,分别介绍胚胎干细胞(ESCs)、成体干细胞(ASCs)、诱导性多能干细胞(iPSCs)三者向女性生殖细胞分化的过程以及相关内容,发现不同干细胞在分化女性生殖细胞中在理论上均有较大潜能,这使得女性生殖健康问题得到了部分解决,为今后女性不孕症治疗提供了新的思路。但有关这方面的研究,我国处于初期阶段,需要在今后继续加大关于女性生殖细胞分化研究工作。

[参考文献]

- [1]续佳,李世峰,李逸平.鱼类胚胎干细胞培养相关技术[J].中国细胞生物学学报,2023,45(09):1401-1408.
- [2]朱振华.小分子CID755673通过抑制蛋白激酶D促进小鼠和人胚胎干细胞自我更新[D].安徽大学,2021.
- [3]余曼雅.兔孤雌单倍体胚胎干细胞系的建立及特性研究[D].广州医科大学,2023.
- [4]神英超,陶力,任宏,等.卵母细胞成熟相关激素和生长因子受体在马扩展型和紧凑型卵丘-卵母细胞复合体表达的研究[J].畜牧兽医学报,2023,54(9):3735-3744.

[5]吕明霞.世界首例卵母细胞内自体骨髓细胞线粒体注射分娩健康婴儿实施者[J].中华医学信息导报,2024,39(19):4.

[6]李娜.补肾中药对肾气虚证PCOS患者卵巢颗粒细胞FGSCs特异性标志物影响的研究[D].山东中医药大学,2019.

[7]沈玥.CircAKT3对雌性生殖干细胞自我更新的调控作用及其机制[D].宁夏医科大学,2021.

[8]金君学,蔡新月,刘子瑜,等.Mito-Tempo修复过氧化氢诱导的猪卵母细胞线粒体损伤机制研究[J].东北农业大学学报,2023,54(6):28-34.

[9]俞晓丽,王宁,王翔,等.一种诱导人多能干细胞体外分化为停滞在减数分裂II期的卵母细胞的方法.CN201910311538.7 [2025-01-16].

[10]肖雄.应用小鼠胚胎干细胞(ESCs)裂解液逆转化胎儿成纤维细胞(MEFs)为诱导性多能干细胞(iPSCs)的研究[D].重庆:西南大学,2012.

作者简介:

林超龙(1983--),男,福建莆田人,瑞士VU管理学院与荷兰商学院双博士学位,生命系(深圳)细胞科技有限公司、中盛环球投资有限公司董事长,研究领域:干细胞再生医学、生殖抗衰。