
广州生物院等揭示小鼠基态多能干细胞的转录调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10559.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

添加MEK和GSK3抑制剂（PD0325901、CHIR99021）的无血清培养基条件（2i+Lif, 2iL）下的小鼠胚胎多能性干细胞比传统血清条件（serum+Lif, SL）下的胚胎多能性干细胞更接近着床前胚胎的内细胞团，因此2iL条件下的胚胎多能性干细胞又被称为基态多能干细胞，具有更高的分化潜能，而SL条件下的胚胎多能性干细胞则被称为亚稳态多能干细胞。两种条件下胚胎多能性干细胞尽管整体的多能性非常接近，但在多个层面存在显著差异，包括存在外界干扰时，亚稳态多能干细胞更易于受影响而失去多能性继而分化，这可能是基态多能干细胞存在着转录调控和表观遗传学上的重塑造成的，但具体的机制尚不明确。

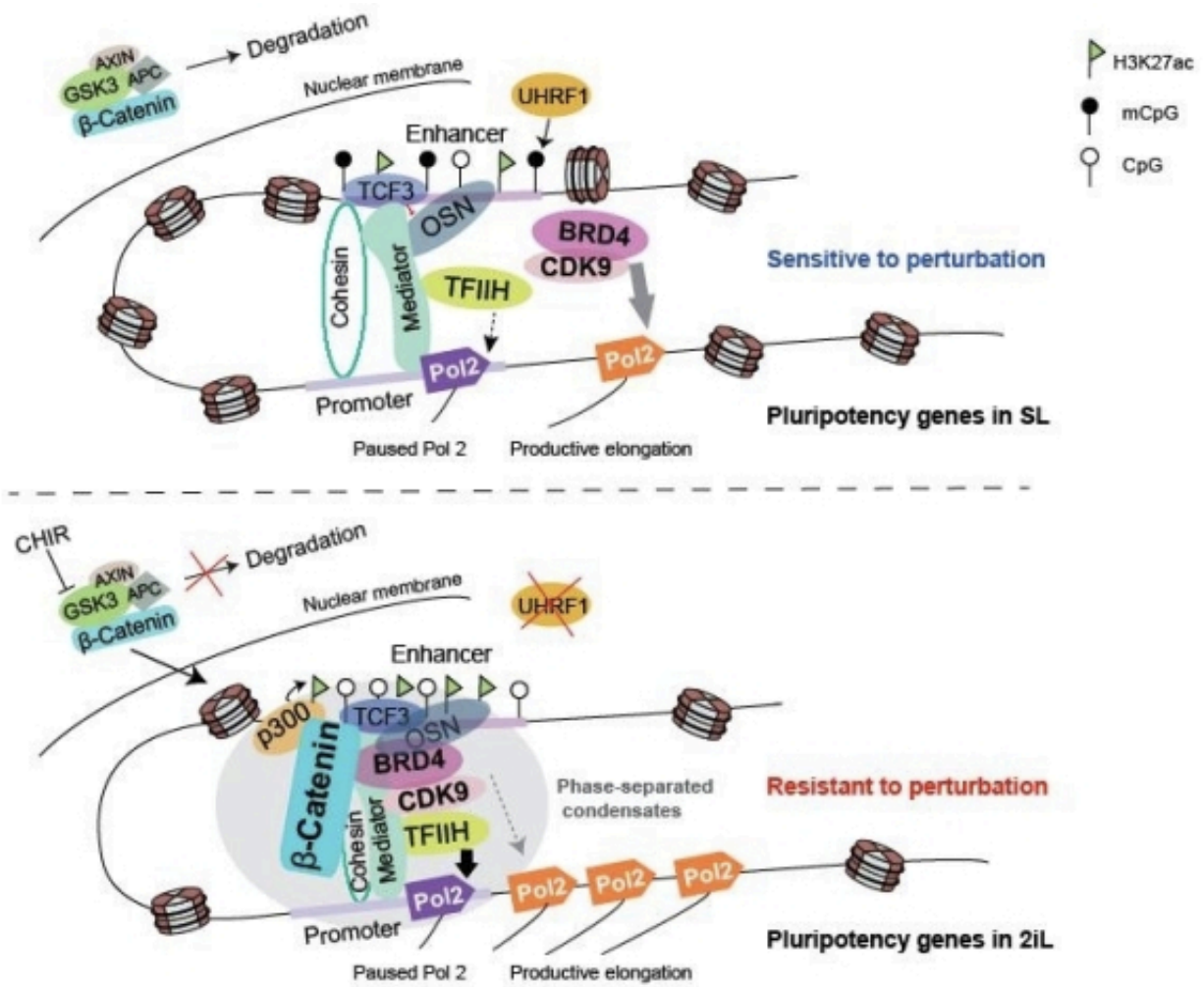
近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院Miguel A. Esteban实验室和以色列魏茨曼科学研究院Jacob H.

Hanna实验室及武汉大学陈亮实验室的研究人员合作在Science Advances在线发表了研究成果。该研究发现在基态多能干细胞中，激活的 β -catenin通过在多能性位点招募辅调控因子促进多能性基因的转录起始，减少了对BRD4/CDK9调控的暂停释放的依赖，但是对抑制转录起始更敏感，从而解释了基态多能干细胞在面临外界扰动时更稳定的原因。但与此同时，胚胎多能干细胞的细胞周期相关的基因仍然高度依赖暂停释放机制进行转录，因此两种条件下的胚胎多能干细胞的增殖均对抑制BRD4/CDK9敏感。

此外，BRD4是极具潜力的抗肿瘤靶点，在近些年得到了广泛关注和开发，但是越来越多的报道发现在BRD4抑制剂处理后，癌细胞出现了抗药性。结合基态多能干细胞中的发现，研究人员针对癌症抗药性的研究做了探索。他们发现，激活Wnt/ β -catenin信号通路可以诱导白血病细胞系THP1对BRD4抑制剂的抗性，而获得抗性的THP1细胞对转录起始的抑制剂更敏感，同时用转录起始的抑制剂和BRD4抑制剂处理能更有效地杀死有抗性的THP1细胞。这些结果提示，对于抗药性肿瘤，同时抑制转录起始和暂停释放或许是更佳的治疗途径。

该研究阐明了基态多能干细胞具有和亚稳态多能干细胞不同的转录调控机制，证明了基态多能干细胞能通过增强转录起始能够促进Pol2暂停释放的转录调控模型，为未来抗药性癌症的治疗提供了新思路。该课题的实施得到国家重点研发计划干细胞专项、国家自然科学基金面上项目、中科院战略性先导科技专项、广州再生医学与健康广东省实验室等项目的支持。

[论文链接](#)



SL和2iL条件下胚胎多能干细胞的多能性基因转录调控模型

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发