
广州生物院发现细胞命运调控的“表观组-代谢组-表观组”跨界蝴蝶效应

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10862.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！

8月24日，《自然-代谢》（Nature Metabolism

）在线发表了中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国课题组的研究成果。该研究提出由母系转录因子Glis1调控多能干细胞命运的“表观组-代谢组-表观组”的跨界级联反应新概念，表明Glis1实现衰老细胞重编程并稳定基因组的功能，揭示Glis1介导“表观组-代谢组-表观组”的级联反应中，糖酵解代谢组驱动的组蛋白乙酰化和乳酸化修饰在前期和后期的表观遗传组连接中发挥“他山之石”的重要作用。诱导多能干细胞（iPSC）技术为研究人类疾病病理和再生医学治疗提供广阔前景，是研究细胞命运转变的良好模型。iPSC重编程机理在不同层次被广泛研究，包括表观层次、转录层次、代谢层次以及细胞层次等。然而，重编程中多层次是否及怎样“跨界”调控干细胞命运，是一个尚不清楚的基本科学问题。

该研究着眼于被称为“Yamanaka第五因子”的Glis1，这一母系转录因子只在卵子和受精卵中表达。研究团队发现Glis1不仅促进正常细胞重编程，还实现衰老细胞重编程。同时，由Glis1得到的iPSC基因组更加稳定。这些表明Glis1是一个强有力的细胞命运决定因子。

刘兴国团队运用染色质免疫共沉淀测序和转录组测序联合分析、靶向代谢物组学、染色质开放性测序等多组学技术，解析和归纳Glis1介导多能性获得的独特3阶段途径——“表观组-代谢组-表观组”跨界级联反应。阶段1：随机阶段，此级联反应在重编程早期由Glis1与体细胞基因和糖酵解基因的启动子结合而启动。Glis1的结合会关闭体细胞基因的表达，并开启糖酵解基因的表达。阶段2：化蛹成蝶阶段，糖酵解基因的表达激活这一通路，同时线粒体氧化磷酸化未受影响。因而促进细胞从线粒体氧化磷酸化到糖酵解的代谢重塑，上调的糖酵解产生更多的代谢物——乙酰辅酶A和乳酸。这两类代谢物是代谢与表观遗传联系的关键分子。阶段3：决定阶段，乙酰辅酶A和乳酸水平的提高分别调控“第二波”基因和多能性基因启动子上的组蛋白乙酰化修饰和乳酸化修饰，在染色质水平打开并促进基因转录表达，加速多能性的获得。因此，阶段2通过独特的代谢重塑连接阶段1和3，实现表观基因组信号的级联扩增。

该研究提出细胞命运调控的“表观组-代谢组-表观组”跨界级联反应概念，具有生理病理意义。Glis1不仅在母系细胞中高表达，而且在如癌细胞的病理条件中同样高表达。此概念适用于众多表观因子，为细胞与发育的生理调控和病理发现提供理论基础。

研究发现，由乳酸产生的新型组蛋白乳酸化修饰调控细胞干性。这是继组蛋白乳酸化修饰2019年10月在巨噬细胞极化中被发现后，发现此修饰调控细胞转换。在7月20日Nature

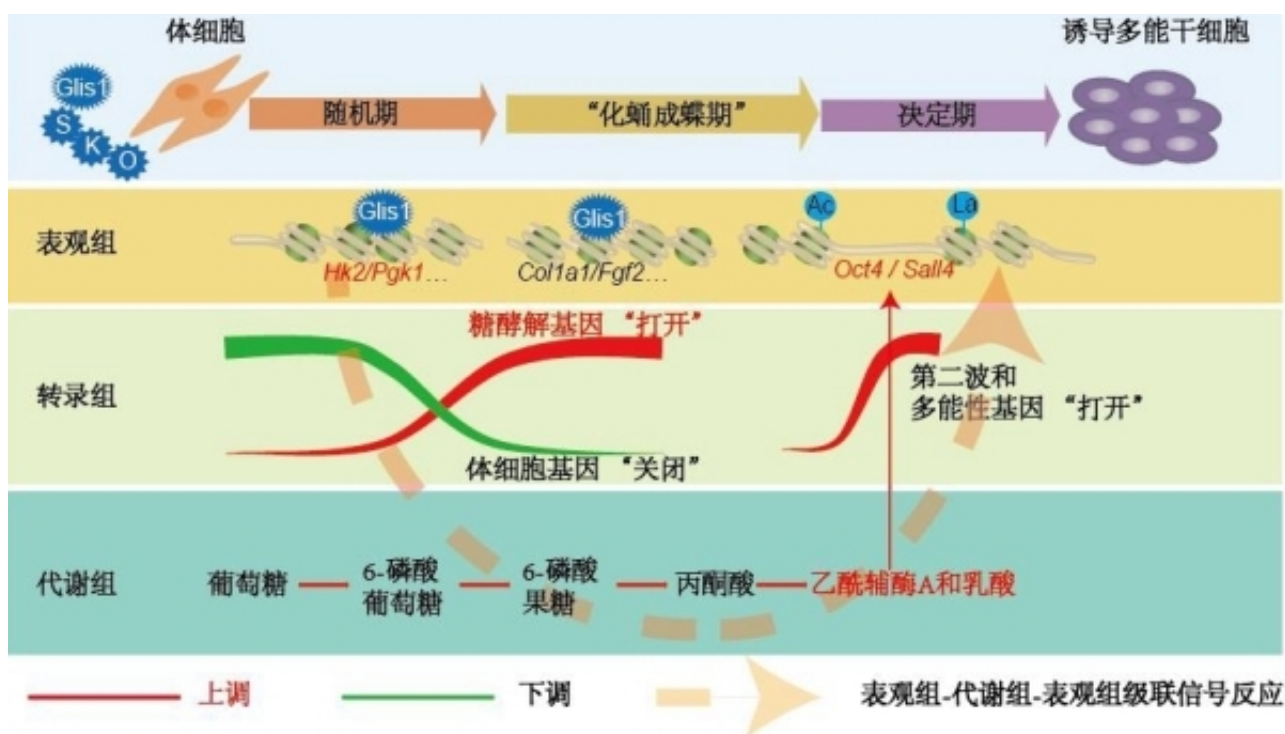
Metabolism

的观点文章中，乳酸这一被认为代谢领域的“丑小鸭”正在成为代谢重塑的“白天鹅”。刘兴国团队的发现为这一新兴方向奠定基础。

科研人员将跨界级联反应比喻为“蝴蝶效应”：转录因子Glis1如蝶恋花的微风，引发全基因组水平多能性的“龙卷风”，这一蝴蝶效应，并非只依靠基因组水平可以完成，需要“他山之石”——代谢水平跨界来连接，形成“表观组-代谢组-表观组”的级联反应三部曲。体细胞要返老还童，回到精卵“一如初见”的多能性状态，需要代谢这一跨界伏笔。

研究工作与复旦大学合作完成，获得国家重点研发项目、国家自然科学基金、中科院、广东省、广州市、博士后启动经费的支持。

论文链接



多能干细胞命运调控的“表观组-代谢组-表观组”跨界蝴蝶效应

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](http://www.iikx.com)转发