
中科院广州生物院发现调控胚胎干细胞多能性的新开关

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12947.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！

中科院广州生物院发现调控胚胎干细胞多能性的新开关。北京时间2021年3月4日，中科院广州生物医药与健康研究院科研团队在《自然》（Nature）杂志以题为RNA m6A reader YTHDC1 silences retrotransposons and guards ES cell identity发表论文，发现了调控胚胎干细胞多能性的新开关：RNA m6A阅读器蛋白YTHDC1可以调控异染色质形成，并影响小鼠胚胎干细胞多能性。

m6A是RNA上含量最丰富的修饰，其因通过调控RNA的剪接、转运、降解、翻译等过程而备受关注。m6A主要由METTL3/METTL14催化形成的，并能够特异性被含有YTH结构域的阅读器蛋白所识别。之前的研究主要集中于m6A对细胞质中mRNA的调控研究，但细胞核阅读器蛋白YTHDC1是几个阅读器中唯一敲除后会像Mettl3敲除一样导致胚胎早期致死的阅读器，提示m6A在早期胚胎发育过程中可能具有其他尚不清楚的重要生物学功能。

该工作首先构建了Ythdc1条件敲除的小鼠胚胎干细胞系，发现Ythdc1-cKO细胞的转录组中出现了明显的受H3K9me3所沉默TEs的表达激活（包括IAP和LINE1），并且这些TEs上的H3K9me3信号大幅度下降，说明YTHDC1与H3K9me3是存在调控关系的，ChIP-seq和CoIP实验证明YTHDC1和SETDB1存在相互作用，并且共结合在基因组上，ChIRP-seq和GRID-seq证明YTHDC1-SETDB1复合物结合基因组是通过TEs来源的具有m6A修饰的RNA结合到其本身DNA位点介导的。通过构建YTH结构域突变体和Mettl3敲除细胞系证明了上述过程是m6A依赖性的，说明RNAm6A具有调控染色质的功能。

研究团队还发现上述机制对维持胚胎干细胞的干性维持起关键作用。在15%FBS+LIF的常规培养条件下，敲除了Ythdc1的小鼠胚胎干细胞（Ythdc1-cKO细胞）增殖受到了极大抑制，无法正常维持。有趣的是，Ythdc1-cKO细胞启动了2C-like细胞程序，研究人员在转录水平、MERVL报告系统、NANOG蛋白降解、胚胎嵌合等多个尺度证明了Ythdc1-cKO细胞获得部分全能性的特征（如可以形成CDX2阳性的滋养外胚层细胞）。通过敲除后的回补实验，研究者发现YTH结构域的点突变就无法像野生型一样回复增殖抑制和2C-like转化的表型，敲除Mettl3同样具有类似的表型，从而证明Ythdc1-cKO细胞的这些功能表型是YTHDC1蛋白的m6A识别能力依赖的。

与胚胎干细胞多能性不同，2C-like的细胞具有发育的全能性，除了能够发育形成胚内所有细胞类型能力的外，还能够发育成胚外组织，如滋养外胚层。研究者进一步探究了TEs激活与2C转变的关系，发现LINE1 RNA除97%结合到其自身DNA位点外，也特异性结合并抑制Dux区域，并且Ythdc1-cKO细胞和Setdb1-cKO细胞均展示出Dux表达显著上调，H3K9me3下降，说明胚胎干细胞中Dux位点也是通过YTHDC1-SETDB1介导的H3K9me3异染色质机制控制的。Dux是胚胎干细胞往2

C-like细胞转化的主导因子，研究者发现敲除Dux位点后Ythdc1-cKO细胞不会发生2C-like转化，但仍会发生TEs的转录激活，说明TE的转录激活并非细胞状态转化的结果，而是受YTHDC1-SETDB1的染色质调控机制直接所调控的。

这一工作的发现，为理解哺乳动物中RNA如何调控染色质做出重要启示，也推动RNAm6A修饰的生物学功能的进一步理解，同时也为干细胞的全能性与多能性维持与转换的研究提供了思路。

中国科学院广州生物医药与健康研究院陈捷凯研究员为本论文通讯作者，博士研究生刘家栋、高铭蔚和生物岛实验室何江平副研究员为本论文的共同第一作者。该工作得到实验室其他成员和合作团队的大力支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03313-9>

作者：陈捷凯等 来源：《自然》

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