
研究发现调控多能性细胞-体细胞转变新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14547.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！

多能性状态的退出或多能性细胞-体细胞转变，是哺乳动物胚胎发育过程的重要事件，也是细胞命运研究的热点。研究表明，该过程被高度调控，而非一个被动的事件，其分子机制存在未知。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘晶课题组和西湖大学研究员裴端卿课题组合作，基于cJUN诱导小鼠胚胎干细胞多能性细胞-体细胞转变细胞模型，发现了染色质重塑复合物BAFs (Brg/Brahma-associated factors) 的亚基SS18通过本身相分离性质显著调控这一过程。7月2日，相关研究成果以SS18 regulates pluripotent-somatic transition through phase separation为题，在线发表在《自然-通讯》上。

科研团队早期发现原癌基因cJUN可快速诱导多能性状态的退出 (Jing Liu et al, Nature Cell Biology, 2015)，基于此，构建出可诱导多能性细胞-体细胞转变细胞模型。研究基于CRISPR/Cas9的全基因组基因敲除的遗传学筛选技术确认了一系列候选基因，发现SS18基因的失活在转录组、克隆形成能力及干细胞克隆形态等方面显著延迟多能性体细胞转变进程。同时，SS18的功能也可在其他多种多能性退出体系中得到验证。

研究进一步发现，SS18蛋白在体内可以发生液液相分离 (Liquid-liquid Phase Separation, LLPS)，表现在：SS18蛋白可在细胞核内通过分子间弱相互作用形成微米级凝聚体；凝聚体内部以及凝聚体内和凝聚体外物质可进行交换；凝聚体可发生融合和分裂行为，且融合分裂时间与凝聚体大小成正比。SS18的液液相分离能力依赖于位于其羧基端的内在无序区 (Intrinsically Disordered Region, IDR)，高度富集的酪氨酸发挥核心作用，酪氨酸的突变导致SS18蛋白无法形成凝聚体，并使SS18失去调控多能性退出的能力。SS18的IDR可被来自于其他蛋白的富含酪氨酸IDR (如FUS和TAF15) 及多聚酪氨酸多肽替代，而非酪氨酸富集IDR (如BRD4及MED1) 则不能进行功能替代。

针对SS18的相分离行为是如何调控多能性退出的具体机制，科研人员展开机制研究。已有研究表明，SS18蛋白是染色质重塑复合物BAFs的稳定亚基。在胚胎干细胞中，BAFs主要分为三种亚型，即经典BAF (canonical BAF, cBAF)、非经典BAF (non canonical BAF, ncBAF) 及PBAF (Polybromo-associated BAF)。它们含有一些共有成分如SMARCD1及BCL7A/B/C等，也分别含有其特异性亚基。研究表明，SS18形成的蛋白凝聚体可以富集cBAF特异性亚基而排斥PBAF特异性亚基，起到促进或抑制相应BAF亚型装配的功能，而不同亚型的BAFs在多能性体细胞转变中的作用却不同。因此，SS18蛋白的缺失会打破BAFs各亚型之间装配的平衡，并影响多能性细胞-体细胞转变进程。

该研究揭示了相分离在染色质重塑复合物装配过程中的重要作用，丰富了关于细胞命运转变在不同层级上进行调控的认识，对于深入研究BAFs复合物在发育、细胞命运转变以及肿瘤发生发展中的作用都具有借鉴意义。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划，中科院战略性先导科技专项、中科院前沿科学重点研究计划、广东省科技计划项目、生物岛实验室前沿探索项目等的支持。

[论文链接](#)

多能干细胞-体细胞命运转变新机制

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](#)转发