
广州生物院发现“线粒体闪烁”启动细胞核重编程的全新模式

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1769.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30日，国际学术期刊《细胞-代谢》(Cell 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研究组的最新研究成果“Short-term Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening Modulates Histone Lysine Methylation at the Early Phase of Somatic Cell Reprogramming”(《线粒体通透转换孔短时开放调控组蛋白甲基化启动体细胞重编程》)。该研究发现在体细胞重编程为诱导多能干细胞(iPSC)的早期，线粒体通透转换孔(Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP)短时开放，这一开放通过调控细胞核内组蛋白甲基化的表观遗传学变化促进重编程。这是线粒体孔道通过表观遗传来调控细胞命运的首次报道。

线粒体在多能性干细胞命运中发挥重要作用。与体细胞相比，多能干细胞的线粒体数目少，内嵴退化，因此在多能性获得过程中线粒体的形态结构发生重塑(Xingguo Liu*, Autophagy, 2017)。功能方面，国际上的研究多集中在线粒体代谢，许多代谢中间产物可调控表观遗传学修饰，进而决定多能干细胞命运。刘兴国研究组另辟蹊径，在2016年的Cell Metabolism报道了线粒体离子信号“线粒体炫”(mitoflash)通过DNA去甲基化调控重编程。在线粒体离子信号调控表观遗传的崭新方向，刘兴国组进行了持续的深入研究，该工作聚焦于线粒体与细胞质交流的重要孔道——线粒体通透转换孔，揭示了细胞质调控细胞核的全新模式。

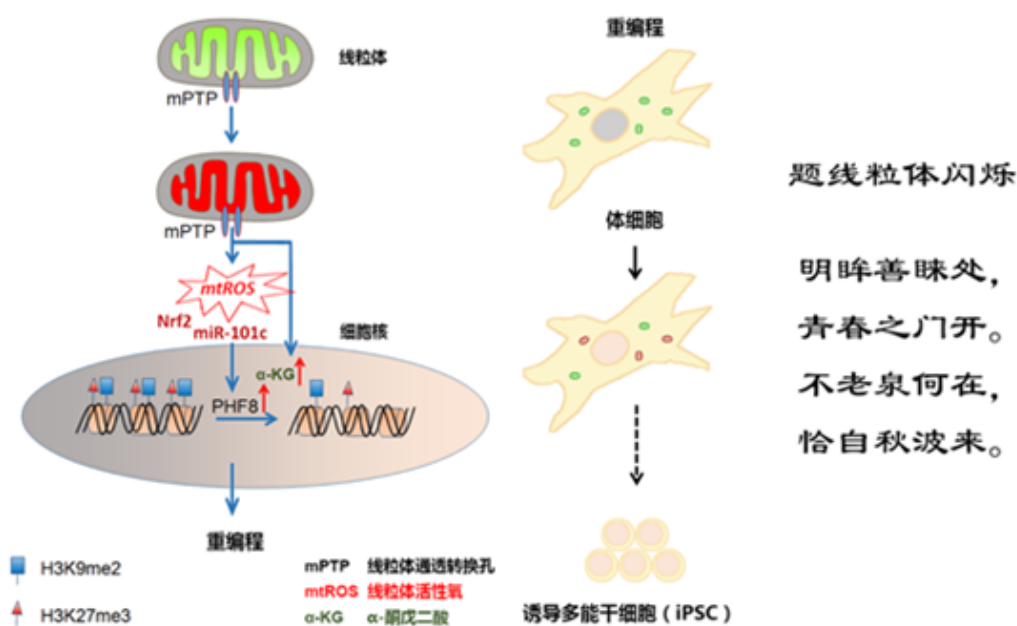
线粒体通透转换孔是存在于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体，是一种非特异性通道。这些孔道零星地点缀在线粒体上，孔道的开与关是至关重要的，使细胞亦死亦生：永久开放导致细胞死亡(Xingguo Liu*, Hepatology, 2015);瞬时开放使分子质量< 1.5 KD的物质自由通过调控细胞生理和发育。线粒体通透转换孔的瞬时开放，又称为“线粒体闪烁”(mitochondrial flicker)，然而其是否及怎样调控细胞核的表观遗传，一直不清楚。

体细胞重编程技术不仅极大推动了再生医学的发展，也为细胞命运决定的机理研究提供了一个理想的模型。刘兴国组通过这一模型利用钙黄绿素/钴技术实时观测了线粒体通透转换孔的开放程度，惊奇地发现在Yamanaka因子加入体细胞的早期，该孔道开放性骤然升高，随后迅速降低。这一高开放性是缘于瞬时开放的“线粒体闪烁”频率的骤增，有利于体细胞重编程为诱导多能干细胞。系统性的组蛋白甲基化检测发现“线粒体闪烁”能特异导致H3K9me2和H3K27me3(重编程的两大障碍)发生明显的去甲基化，并且降低两者对多能性基因的结合。进一步的机制研究表明，“线粒体闪烁”通过量和质的双重通路调控H3K9me2和H3K27me3的甲基化水平：一是通过miR-101c促进组蛋白去甲基化酶PHF8的表达;二是提高组蛋白甲基化的附基——alpha-酮戊二酸的量。

线粒体和细胞核是哺乳动物细胞中含有遗传物质的两个细胞器，两者的相互交流对于细胞命运至关重要。该研究首次揭示线粒体的通透转换孔的激活，特异打开细胞核重编程的组蛋白甲基化障碍；如同线粒体的明眸善睐，一横秋波打开了细胞核“返老还童”的青春之门。这一发现是线粒体信号调控细胞核表观遗传的一个全新模式，在细胞转化与个体发育中均可能发挥重要作用，而且为细胞命运转换的技术开发提供了新的思路。

该研究获得国家重点研发项目、中科院、国家自然科学基金、广东省和广州市的经费支持。

论文链接



“线粒体闪烁”打开细胞核“返老还童”的青春之门

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