

瞬时核变形启动表观遗传状态并促进细胞重编程

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19474.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！

瞬时核变形启动表观遗传状态并促进细胞重编程。

北京时间2022年8月4日晚23时，美国加州大学洛杉矶分校生物工程系李松教授课题组在Nature Materials上发表了一篇题为Transient nuclear deformation primes epigenetic state and promotes cell reprogramming的研究成果。

该成果报道了悬浮细胞在通过一个狭窄的微流控通道时细胞核会经历一次快速的挤压，这一可逆的细胞核形变过程可以显著降低组蛋白H3K9和DNA的甲基化水平，继而提高染色质可及性，最终促进成纤维细胞向神经元细胞的重编程效率。论文通讯作者为李松教授，第一作者为宋阳。

细胞重编程技术可用于获得研究或临床所需的细胞类型，在再生医学、疾病模型构建和药物筛选中具有广泛的应用。相较于经典的多潜能干细胞（iPSCs）重编程技术，直接重编程通过规避干细胞耗时的分化过程，能够直接将一种成体细胞转化为另一种所需的功能细胞类型，例如将成纤维细胞转化为诱导神经元（iN）细胞。然而，这些转换过程的低效率为生物医学应用带来了障碍。细胞直接重编程的一个关键步骤是克服异染色质的表观遗传屏障并打开内源基因进行细胞类型转换。过往研究主要集中在转录因子和生化因子在细胞表型转换中的作用，但对生物物理因子的影响知之甚少。细胞在不同时间尺度上（从几秒到几天）经历机械刺激，可能启动化学信号传导、细胞骨架重组和染色质重构。为了直接确定核变形对染色质重塑的影响，作者研究了通过挤压悬浮细胞是否以及如何调节表观遗传状态和细胞重编程，并探索了这种力学刺激方式向工业运用转化的可行性方案。

在该项研究中，李松教授团队通过微制造技术构建了一套具有宽度为7 μm 的微通道阵列的微流控器件，并让转染了神经元相关转录因子（Brn2、Ascl1、Myt1l）的悬浮成纤维细胞在20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速下通过微通道。研究发现，细胞核受到挤压的成纤维细胞其向神经元细胞直接重编程的效率与对照组相比提高了8倍。

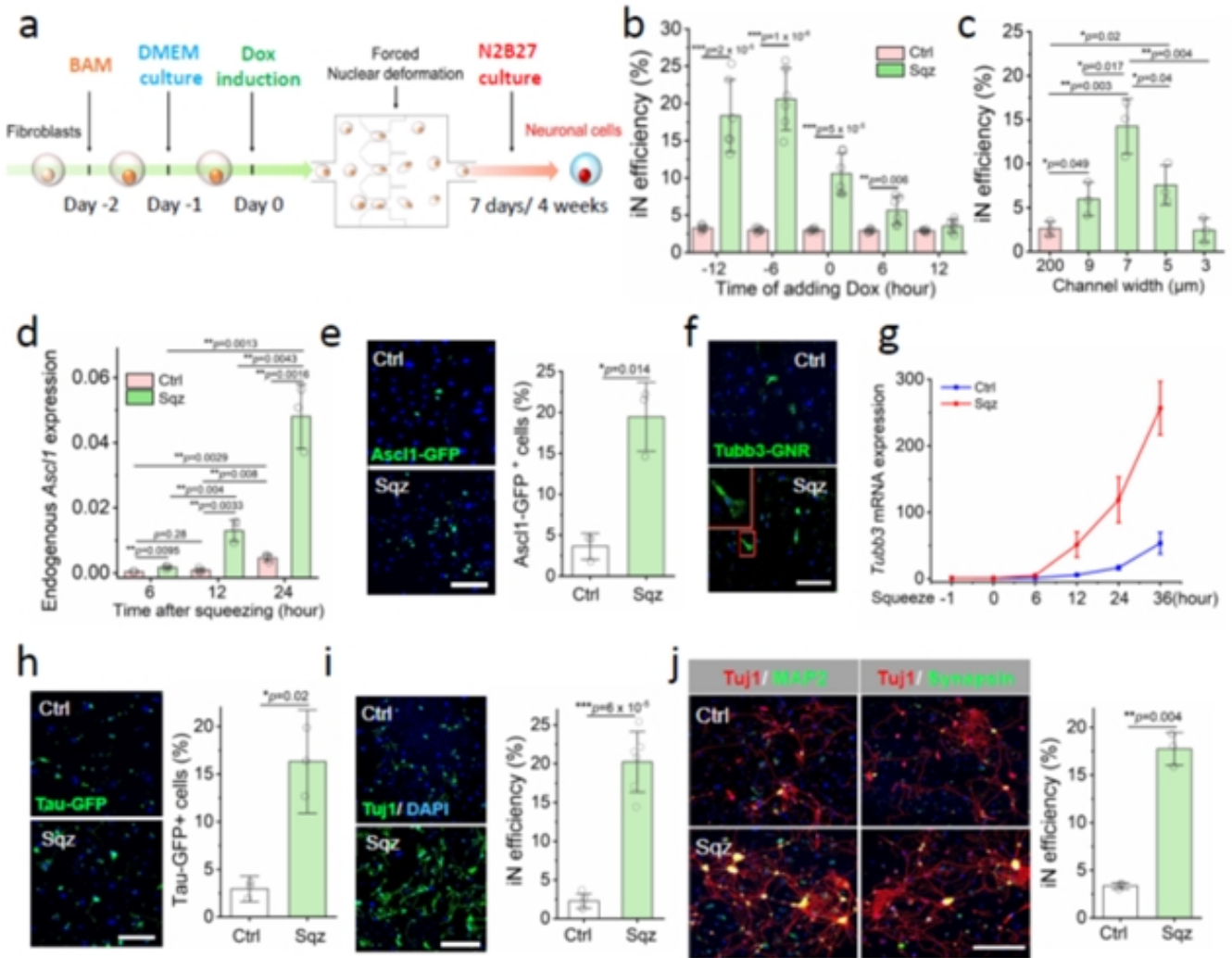


图1. 细胞核受到挤压后，直接重编程效率显著升高

通过对细胞表观遗传状态的探索发现，细胞受到瞬时挤压后的24小时内，组蛋白H3K9和DNA的甲基化水平均显著性下降。同时，力学诱导的H3K9me3和5m-C下降与通过抑制剂联合处理细胞24小时后的下降水平基本一致。此外，通过与加州大学圣迭戈分校（UCSD）王英晓教授合作，借助活细胞FRET技术实时观测H3K9me3水平发现，在成纤维细胞进入微通道1分钟内，H3K9me3水平下降显著。

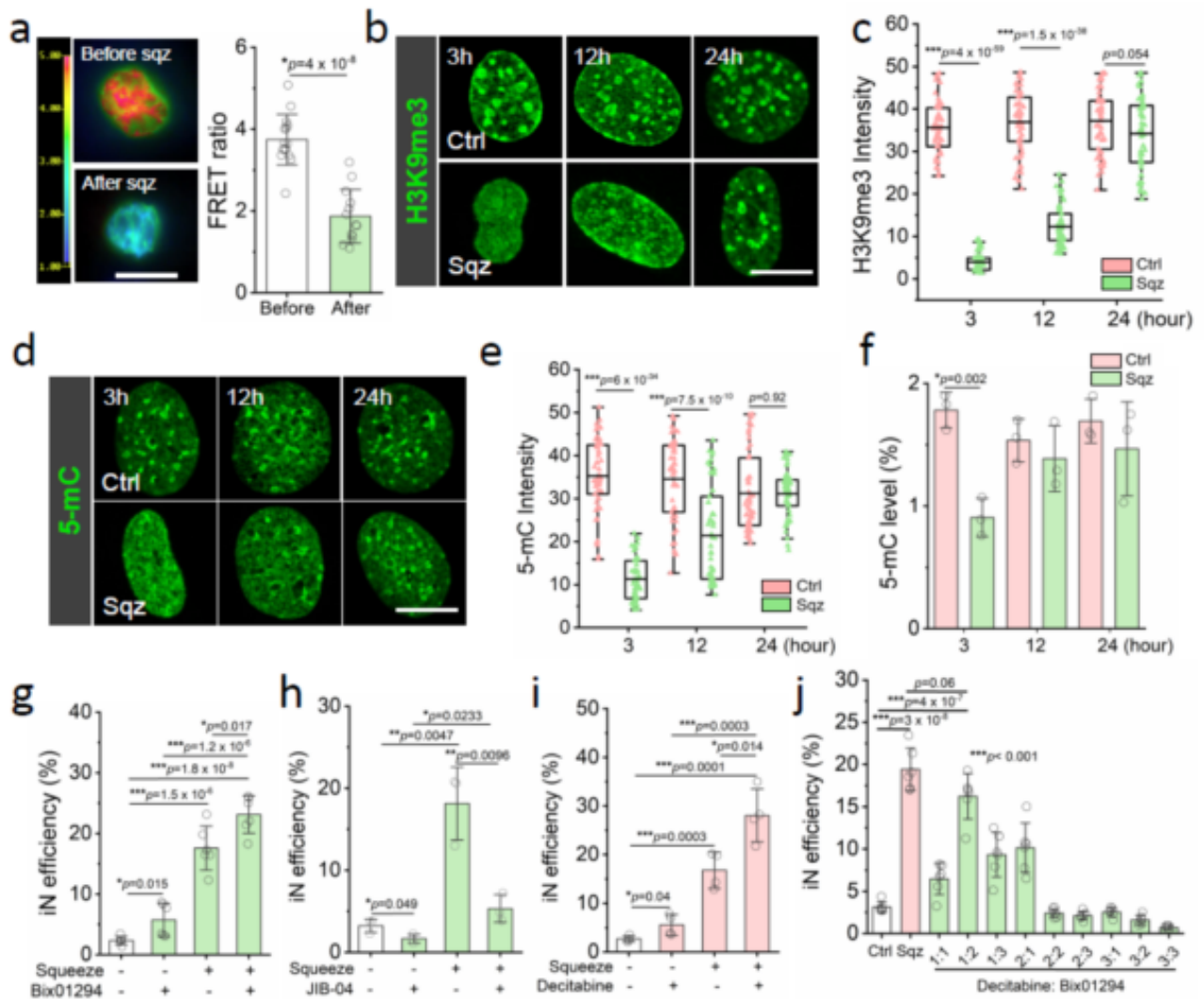


图2. 细胞核受挤压后组蛋白H3K9和DNA甲基化降低

为进一步推进上述微流控器件的实际应用，李松教授团队设计了一款高通量的微流控芯片，其在短时间内可以实现百万数量级细胞的力学刺激。此外，这一微流控器件不仅可以促进成纤维细胞向神经元细胞重编程，也可以并不限于促进成纤维细胞向多潜能干细胞（iPSCs）重编程，以及巨噬细胞向神经元细胞重编程。

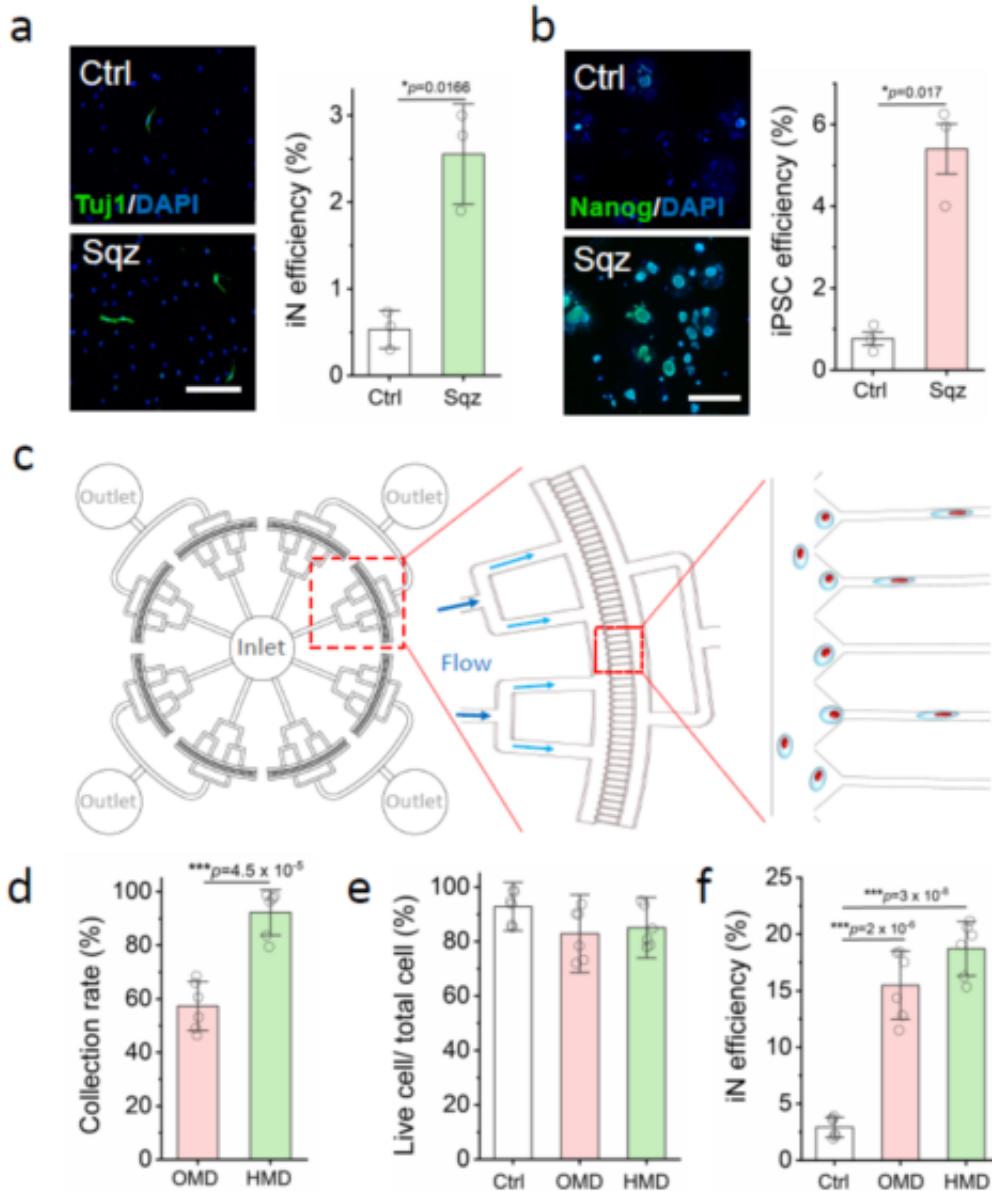


图3. 高通量芯片设计以及多种类型重编程实践

该研究揭示了细胞核的力学变形会影响染色质组织形式并诱导更开放的染色质结构，可以广泛运用于基因编辑领域。该研究受到美国国立卫生研究院（NIH）和美国自然科学基金的支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41563-022-01312-3>

作者：李松等 来源：《自然-材料》

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

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