
研究揭示碱基类似物调节体细胞重编程新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25844.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！

研究揭示碱基类似物调节体细胞重编程新机制。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘晶团队联合西湖大学教授裴端卿等，揭示了碱基类似物溴脱氧尿苷（BrdU）和碘脱氧尿苷（IdU）通过DNA损伤修复途径调控组蛋白乙酰化和DNA去甲基化从而促进体细胞重编程的分子作用机制，同时在多个重编程系统中验证并发现了其剂量与作用结果之间的相关性。相关成果发表于《细胞与生物科学》。

该研究基于实验室前期建立的化学成分明确的高效化学重编程体系，其中BrdU作为碱基类似物在该系统中发挥着至关重要的作用，但机制尚不明确。碱基类似物具有随机整合到基因组中的特征，其随机性如何参与精密的体细胞重编程过程，同时体细胞重编程本质是表观遗传重编程的过程，这种影响基因组的作用方式最终如何调控表观遗传重编程是该研究拟解决的关键科学问题。

该研究首先发现BrdU可在化学重编程过程两个阶段发挥作用并可被IdU替代。在第一阶段即体细胞向XEN-like（胚外内胚层）转变阶段，BrdU/IdU的持续处理会造成DNA的损伤累积，通过小分子干扰双链断裂的主要修复通路ATM（ataxia telangiectasia-mutated）可显著降低化学重编程的效率。XEN-like状态关键基因Gata4、Sox17、Sall4的H3K9和H3K27乙酰化会在碱基类似物处理下特异性上调。而ATM的激活伴随着磷酸化-乙酰化的级联反应，因此得出碱基类似物可通过诱导DNA损伤激活ATM信号通路造成损伤位点的乙酰化累积，从而调控基因表达。

第二阶段XEN-like状态往多能性转变的过程中，DNA甲基化是主要的限制因素，碱基类似物造成的持续损伤可使新合成的DNA双链失去原有的甲基化修饰，从而起到DNA去甲基化的作用。团队进一步在转录因子介导重编程系统中验证了该机制的普遍性，并建立了以BrdU为核心的KLF4与SOX2（KS）高效体细胞重编程系统。在该系统中，BrdU仍可通过ATM信号通路激活XEN基因进而促进体细胞重编程进程，同时发现了碱基类似物在不同重编程系统的分子作用特点，并总结了其剂量与作用结果之间的相关性。研究发现BrdU/IdU可以激活DNA损伤修复途径，导致组蛋白乙酰化和全基因组DNA去甲基化增加，从而调节体细胞重编程。

该研究揭示了基因组与表观遗传在体细胞重编程中的互作关系，为细胞命运转变的机制提供了新的见解。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s13578-024-01192-x>

作者：刘晶等 来源：《细胞与生物科学》

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