QB期刊 清华大学谢震团队开发细胞状态响应型合成启动子工程框架，揭示T细胞耗竭调控新靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/34162.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！

QB期刊
清华大
学谢震团队开发细胞状态响应型合成启动子工程框架，揭示T细胞耗竭调控新靶点。论文标题：SPECIFIC: A systematic framework for engineering cell state-responsive synthetic promoters reveals key regulators of T cell exhaustion

期刊：Quantitative Biology

作者：Zhaoyu Zhang, Xiaoyu Qiu, Hui Ning, Zihua Huang, Minzhen Tao, Min Liang, Zhen Xie

发表时间：20 February 2025

DOI：https://doi.org/10.1002/qub2.97

微信链接：点击此处阅读微信文章

在合成生物学和细胞治疗领域，精准调控基因表达以响应特定细胞状态是实现功能研究和治疗应用的关键。然而，设计具有高度细胞状态特异性的合成启动子仍面临巨大挑战，尤其是在复杂的细胞状态（如T细胞耗竭）中。近期，清华大学谢震团队在Quantitative Biology期刊发表题为"SPECIFIC: Asystematic framework for engineering cell state-responsive synthetic promoters reveals key regulators of T cell exhaustion"的研究文章，提出了一种整合染色质可及性分析和机器学习的系统性框架，为合成启动子的理性设计提供了新思路。

DOI: 10.1002/qub2.97

RESEARCH ARTICLE

Quantitative Biology
Open Access

SPECIFIC: A systematic framework for engineering cell state-responsive synthetic promoters reveals key regulators of T cell exhaustion

Zhaoyu Zhang[1] | Xiaoyu Qiu[1] | Hui Ning[1] | Zihua Huang[1] | Minzhen Tao[1] | Min Liang[2] | Zhen Xie[1]

全文概要

如图1所示，研究团队开发了SPECIFIC（Synthetic Promoter Engineering for Cellular State Identification and Functional Analysis）框架，通过整合染色质可及性分析、计算模体分析和合成生物学方法，系统性设计并验证了具有细胞状态特异性的合成启动子。该研究以T细胞耗竭为模型，通过比较小鼠OT-I模型和人类CAR-T模型中的耗竭T细胞，鉴定出56个与T细胞耗竭相关的保守转录因子结合模体。基于这些模体，研究团队设计了一系列合成启动子，并构建了能够感知和响应T细胞功能障碍的基因回路

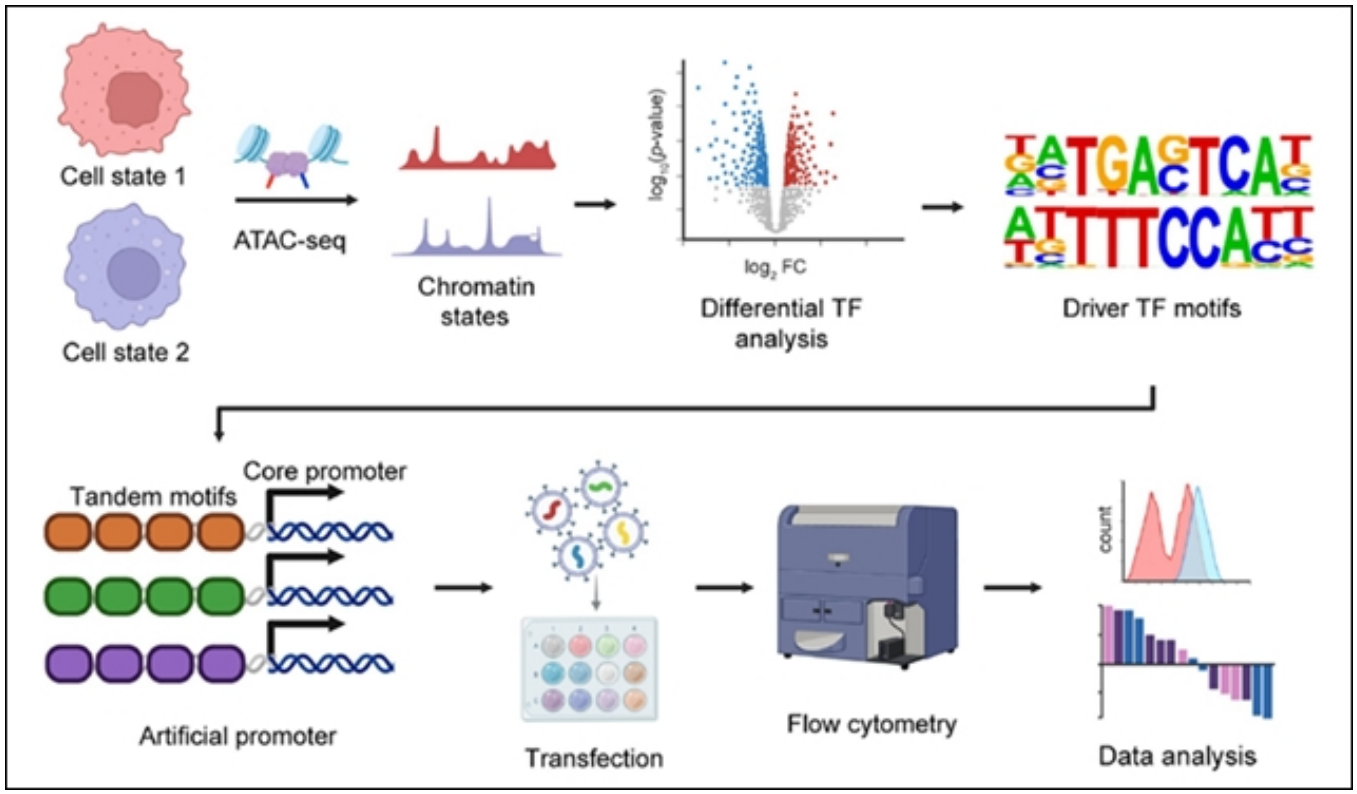


图1 SPECIFIC框架的工作流程

(a) 通过ATAC-seq分析不同细胞状态的染色质可及性；(b) 计算鉴定差异富集的转录因子结合模体；(c) 设计包含串联模体的合成启动子；(d) 通过实验验证启动子的状态特异性。

关键发现

1. 跨物种保守的调控基序

研究团队在小鼠和人类的T细胞耗竭模型中鉴定出56个保守的转录因子结合基序。火山图分析显示，bZIP家族转录因子（如JunB、Fosl2和BATF）在耗竭T细胞中显著富集。这些基序的序列特征分析揭示了不同转录因子家族（如bZIP、IRF、ETS和HTH）的特异性结合模式，为合成启动子的设计提供了关键元件。

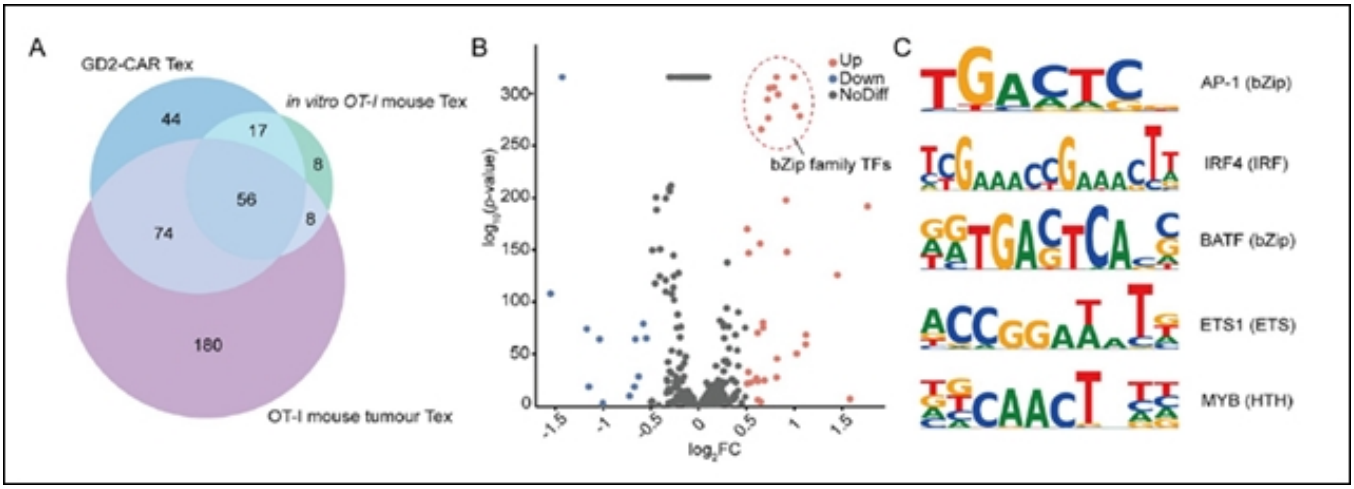


图2 识别与T细胞耗竭相关的转录因子结合序列

2. 高效的耗竭状态识别与基因回路设计

研究团队构建了由合成启动子驱动的基因回路，其中启动子通过串联转录因子结合位点调控shRNA表达，进而靶向抑制CAR的表达。实验结果显示，包含NFATc2或MEF2C结合位点的启动子在14天内几乎完全抑制了CAR表达，同时显著降低了PD-1、TIM-3和LAG-3等耗竭标志物的水平，证实了这些启动子对耗竭状态的特异性识别能力。

3. 基因回路的治疗潜力

通过将合成启动子与靶向CAR的shRNA结合，研究团队成功构建了负反馈回路，阻断了CAR信号与耗竭程序的正反馈循环。这一设计为改善CAR-T细胞疗法提供了新策略。

未来应用前景：

SPECIFIC框架不仅为T细胞耗竭研究提供了新工具，还为设计其他细胞状态响应的合成启动子提供了通用方法。研究团队表示，未来将进一步优化启动子设计以提高特异性，并探索其在更多细胞类型和治疗场景中的应用。

QB期刊介绍

Quantitative Biology （QB）期刊是由清华大学、北京大学、高教出版社联合创办的全英文学术期刊。QB主要刊登生物信息学、计算生物学、系统生物学、理论生物学和合成生物学的最新研究成果和前沿进展，并为生命科学与计算机、数学、物理等交叉研究领域打造一个学术水平高、可读性强、具有全球影响力的交叉学科期刊品牌。

《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被AHCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

http://journal.hep.com.cn



来源：Quantitative Biology

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