
研究发现调控体细胞重编程的“变阻器”分子

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39172.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！

研究发现调控体细胞重编程的“变阻器”分子

核受体作为一类可整合多种细胞信号的重要转录因子，在发育、代谢、免疫等过程中发挥着关键作用，但学界对其在体细胞重编程中的功能和机制尚不明晰。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院等科研团队，以诱导多能干细胞为模型，对小鼠核受体家族蛋白进行了系统性重编程活性筛选。结果发现，核受体RORA对体细胞重编程的调控呈剂量依赖性：低剂量下，RORA通过调节炎症屏障促进体细胞重编程；高剂量下，RORA通过控制WNT信号输出抑制体细胞重编程。该研究发现，转录因子作为“变阻器”而非简单“开关”调节细胞命运转变，并揭示了核受体调节在细胞命运塑造中的独特作用。

研究团队通过对小鼠49个核受体蛋白进行系统性的重编程活性测试，发现ROR亚家族（Rora、Rorb、Rorc）成员均能一致性提升重编程效率，其中Rora促进效果最为明显。剂量测试实验进一步发现，随着Rora表达量升高，重编程效率先升后降，呈现出清晰的“低剂量促进、高剂量抑制”效应。

研究团队还展开了Rora的结构和功能研究。团队通过结构域拆分发现，Rora的促进功能需依赖其DNA结合结构域与配体结合结构域，而其高剂量下的抑制效应则由N端结构域介导。在机制层面，研究团队通过整合RNA-seq、CUTTag、ATAC-seq、IP-MS多组学数据，提出如下模型：低剂量下，Rora通过削弱IFN- γ 相关免疫信号促进重编程效率；高剂量下，Rora则通过抑制WNT通路输出，导致重编程效率下降。该模型为理解Rora的剂量效应提供了机制线索。

该研究提出的转录因子作为细胞命运转变的“变阻器”而非简单“开关”的观点，拓展了学界对细胞命运调控的认知边界。研究成果提供了核受体剂量调节参与细胞命运转变的范式，为细胞命运精细调控和工程化改造提供了新思路。

相关研究成果发表在《干细胞报告》（*Stem Cell Reports*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会等的支持。

[论文链接](#)

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](https://www.iikx.com)转发