
广州生物院发现H3K9甲基化酶SETDB1在多能性-全能性转换中的作用

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8037.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！

北京时间1月8日凌晨，中国科学院广州生物医药与健康研究院陈捷凯课题组在Cell系列子刊Cell Reports上发表了题为SETDB1-mediated Cell Fate Transition Between 2C-like and Pluripotent States

的研究论文。该研究首次发现H3K9甲基化酶SETDB1在全能性重编程中的作用，其敲除可促进多能性向全能性转换，且Setdb1敲除在2iL ground state 条件下可通过激活程序性坏死通路necroptosis从而引起mES细胞死亡。该研究结果表明Setdb1介导的H3K9甲基化对多能性建立以及胚胎干细胞存活的重要作用，进一步强调了SETDB1在早期胚胎发育过程中的重要地位。

H3K9甲基化酶SETDB1的缺失可使小鼠胚胎在E3.5-5.5天致死，且不能从其ICM中分离得到mES细胞。在mESC中SETDB1缺失可导致其多能性丧失且可向滋养外胚层方向分化。一般来说，从ICM分离得到的mESC多能性并不具备向滋养外胚层分化的能力，ChIP-seq结果也表明滋养外胚层相关基因并无明显的SETDB1或H3K9me3的富集。SETDB1缺失导致滋养外胚层基因激活的原因仍需进一步回答。

陈捷凯组通过对Setdb1敲除mESC的RNA-seq结果进行分析发现，Setdb1敲除的mESC大量激活2C以及ZGA时期特异表达基因，表明其可能被重编程至2C-like state，一种具有胚内胚外分化潜能的全能性状态。之前一些研究表示Setdb1敲降并不能引起2C-like转换，进一步研究发现Setdb1缺失导致2C-like转换是剂量依赖的，所以有这种矛盾出现。进一步ChIP-seq以及Dux敲除实验表明，Setdb1缺失介导的多能性到全能性转换是Dux激活依赖的，在Dux敲除情况下Setdb1缺失并不能激活滋养外胚层基因。这表明mESC中Setdb1缺失激活滋养外胚层基因是由于其重编程至2C-like state后的次级反应。另外研究人员发现ground state抑制Setdb1介导的2C-like转换以及滋养外胚层基因的激活是由于其多能性基因不能被降解，多能性基因Nanog过表达同样可抑制2C-like的转换。

程序性坏死necroptosis是一种不同于凋亡和传统坏死的细胞程序性死亡方式，RIPK1和RIPK3的激活是启动necroptosis的两个关键蛋白。Setdb1缺失mESC多能性不能维持且分化，但在2iL ground state条件下，Setdb1敲除的mESC多能性维持细胞却依然不能存活。进一步研究发现，在2iL条件下Setdb1敲除通过激活RIPK3从而激活necroptosis引发细胞死亡，表明Setdb1对细胞存活也有调控作用。

该研究揭示了SETDB1介导的H3K9甲基化主要通过抑制Dux在多能性到全能性转换中的限制作用，以及其敲除可通过激活RIPK3形成RIPK1/RIPK3坏死小体而引发程序性坏死。该研究开拓了以S

etdb1为中心的表观遗传调控在细胞命运转换的作用，以及为Setdb1作为早期胚胎发育缺陷中的潜在治疗靶点提供了新思路。

[论文链接](#)

广州生物院发现H3K9甲基化酶SETDB1在多能性-全能性转换中的作用

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](#)转发