新型干细胞始发态-原始态转变体系建立

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9645.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！

新型干细胞始发态-原始态转变体系建立。中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员裴端卿研究组和刘晶研究组通过生长因子和化合物筛选，建立了新型高效的非整合小鼠干细胞始发态向原始态转变（PNT）技术体系，并结合RNA-seq和ATAC-seq等高通量测序技术，鉴定了调控PNT过程的新型因子，阐述了调控PNT过程的新机制。相关研究5月11日在线发表于《自然—细胞生物学》。

细胞重编程及命运转化由精密复杂的信号和表观遗传调控所决定，其分子机理揭示和作用模式建立是细胞生物学领域亟需解决的核心问题。小鼠胚胎多能干细胞存在两种不同状态，即原始态干细胞和始发态干细胞。干细胞始发态重编程到PNT代表着胚胎发育阶段的逆时间回拨，需要克服重要表观遗传障碍，也为揭示着床前后胚胎发育的表观遗传机制提供了重要的研究模型。国际上PNT研究往往需利用病毒载体导入转录因子，操作繁琐，且转换效率较低，不利于其广泛应用，同时PNT转变过程的机理也有待进一步的阐明。

针对上述问题，研究人员通过筛选发育相关生长因子，发现BMP4具备诱导小鼠始发态向原始态转变的能力。进一步，通过化合物库筛选，鉴定两个小分子抑制剂EPZ6438（EZH2抑制剂）和EPZ5676（DOT1L抑制剂）可以显著提高PNT转变效率。基于上述发现，研究人员最终建立了一套8天内效率高达80%的小鼠PNT诱导体系。在该体系中，BMP信号的撤除将导致PNT转变的完全阻断，因此该PNT体系被命名为BiPNT。

通过对BiPNT诱导体系进行系统的转录组测序（RNA-seq）及染色质转座酶可及性测序(ATAC-seq)，联合生物信息学分析，研究人员描绘了BiPNT转变过程染色质可及性动态变化规律，发现BMP信号一方面抑制分化相关位点的开放，另一方面促进原始态多能性基因位点的开放来介导PNT转变进程。通过进一步的分析，研究人员鉴定出ZBTB7家族转录因子是新型BMP4下游靶点，其中Zbtb7a/b通过调控染色质重塑影响了PNT进程。通过染色质免疫共沉淀技术，研究人员最终证明Zbtb7a直接结合并激活原始态多能性基因如Esrrb、Klf2、 Nr5a2的表达来调控PNT的转变过程。

该研究建立了高效小鼠多能干细胞始发态向原始态转变技术平台，从染色质可及性角度揭示了PNT转变的分子机理，并发现BMP信号的新调控靶标。该研究极大扩展了多能干细胞PNT转变技术体系，丰富了细胞命运转化理论模型，为胞外信号调控细胞命运转变的机理研究提供了新范式，对理解着床前后胚胎发育的关键事件及人原始态多能干细胞的获取具有极大的借鉴意义。（来源：中国科学报朱汉斌 黄博纯）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41556-020-0516-x

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：裴端卿等 来源：《自然—细胞生物学》

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转发