

北京大学新闻中心主办

点按以使用 Flash

[首页](#) [新闻纵横](#) [专题热点](#) [领导活动](#) [教学科研](#) [北大人物](#) [媒体北大](#) [德赛论坛](#) [文艺园地](#) [光影燕园](#) [信息预告](#) [联系我们](#)[高级搜索](#)

生命科学学院邓宏魁、李程研究组合作揭示小分子化合物诱导体细胞重编程的新机制

日期：2018-06-22 信息来源：生命科学学院

2018年6月21日，北京大学生命科学学院、北大-清华生命科学联合中心邓宏魁研究组、李程研究组合作在*Cell Stem Cell*杂志在线发表了题为“[Single-Cell RNA-Seq Reveals Dynamic Early Embryonic-like Programs during Chemical Reprogramming](#)”的研究论文，首次在单细胞和全转录组水平系统深入研究了小分子化合物诱导体细胞重编程过程，发现了其中关键分子事件，回答了多能性调控网络是如何逐步建立等重要科学问题，并利用这些启示进一步优化小分子诱导方法，显著加快了重编程进程。

多潜能干细胞由于其无限的自我更新能力和分化产生机体所有细胞类型的潜能，在疾病模型、药物筛选和细胞治疗等领域具有广泛的应用前景，而如何在体外诱导获得多潜能干细胞一直是生命科学领域的关键科学问题。2013年，邓宏魁研究组在*Science*杂志上报道了重大突破，首次利用小分子化合物将体细胞重编程为多潜能干细胞（chemically induced pluripotent stem cell, CiPSC）。这项成果提供了更加简单和安全有效的方式来重新赋予成体细胞“多潜能性”，开辟了一条新的途径实现体细胞重编程，为未来细胞治疗及人造器官提供了理想的细胞来源，给未来应用再生医学治疗重大疾病带来了新的可能。2015年和2017年，邓宏魁研究组又相继在*Cell*和*Cell Stem Cell*等杂志上发表文章，阐明了化学重编程早期经历了一个类似胚胎早期发育中胚外内胚层（extraembryonic endoderm, XEN-like）的中间状态，并通过促进该状态的产生显著提高了重编程效率。随后，包括谢欣、姚红杰、裴端卿、刘林等多个研究组利用相同或类似的小分子化合物组合，重复和优化了化学重编程技术。然而，XEN-like细胞是如何逐步建立完整多能性调控网络转变为CiPSC细胞的这一关键问题，尚不清楚。

本研究利用高通量单细胞RNA测序手段高分辨率地解析了重编程全过程的基因表达谱，结合生物信息学方法，对细胞群体进行解构并重构了细胞重编程轨迹。作者惊奇地发现，在XEN-like细胞向CiPSC细胞转变过程中，存在一群表达谱上高度类似胚胎发育早期二细胞期的细胞群，并命名为Ci2C-like（chemically induced two-cell embryo-like）细胞。进一步全基因组甲基化测序发现Ci2C-like细胞的DNA甲基化修饰被显著擦除，从表观遗传的角度证明了Ci2C-like细胞群体与二细胞胚胎的高度相似性。更重要的是，作者证明了Ci2C-like相关基因在重编程后期发挥的关键正向作用（图1）。在此基础上，通过改进小分子的处理方式，促进Ci2C-like相关基因的激活，从而大大加速了重编程进程，使化学重编程的诱导周期从40天缩短至16天（不传代诱导）（图2）。

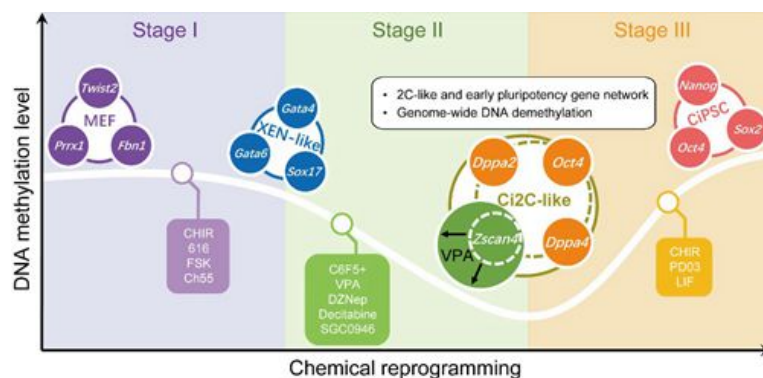


图1. 小分子诱导体细胞重编程的分子路径和细胞动态变化过程

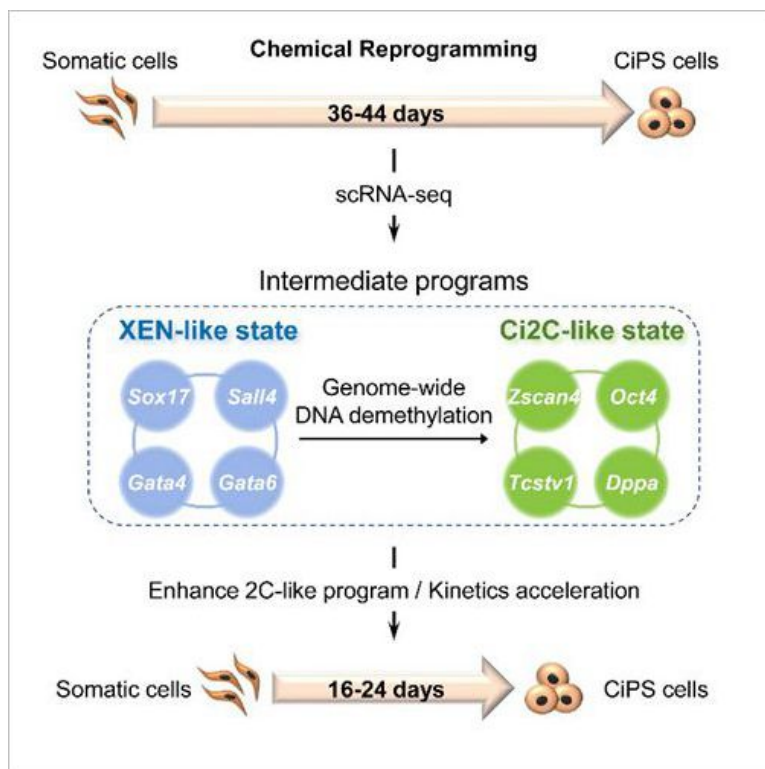


图2. 单细胞RNA测序发现小分子诱导重编程过程中的两个关键中间状态（XEN-like、Ci2C-like），化学重编程的诱导周期从40天缩短至16天

该研究首次在单细胞水平描绘了小分子诱导体细胞重编程过程的具体分子路径，阐明了XEN-like细胞向CiPS细胞转变的具体分子机制，发现了Ci2C-like细胞在多能性获得中的关键作用，并进一步优化了重编程体系。截至目前，邓宏魁研究组在化学小分子诱导体细胞重编程方面已经发表了7篇重要论文，包括诱导体细胞重编程、诱导体细胞转分化、研究多能性获得的分子机制等，为理解细胞命运决定和小分子化合物操纵细胞命运转变奠定了坚实的基础。

邓宏魁教授和李程教授是本文的共同通讯作者，北京大学生命科学学院赵挺（现为哈佛大学、麻省总医院博士后）、博士生傅瑶、博士生朱家亮、博士生刘一方、研究助理张倩、博士生易泽轩是本文的共同第一作者。本工作获得了北大-清华生命科学联合中心、国家重点研发计划、国家自然科学基金、北吴干细胞与再生医学研究院等的大力支持。

编辑：山石

责编：白杨

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱 E-mail:xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线:010-62756381

