

## 生物物理所在iPS细胞重编程机制研究中取得新进展

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2013-11-08

【字号：小 中 大】

11月7日，*Cell Stem Cell*杂志发表了中科院生物物理研究所范祖森课题组题为 *Transient Activation of Autophagy via Sox2-Mediated Suppression of mTOR Is an Important Early Step in Reprogramming to Pluripotency* 的研究论文，揭示了转录因子Sox2调控细胞自噬参与细胞重编程的分子机制。

细胞自噬是一种进化保守的细胞内物质再利用的生物学过程。自噬通过双层膜结构包裹并降解一些长时效蛋白质和冗余的细胞器，从而使得细胞内的物质循环利用。自噬参与了维持细胞稳态、抑制肿瘤发生、抗原递呈和胚胎发育等许多重要的生理过程，自噬是否参与细胞重编程尚未见报道。体细胞的重编程需要经历表观遗传的修饰、基因表达的改变、蛋白质降解和蛋白质合成等一系列过程。重编程过程可以通过核移植、细胞融合等过程实现，使得终末分化细胞重新具有多能性。研究发现，可以通过将4种主要的转录因子，即：Oct4, Sox2, Klf4和c-Myc (OSKM) 导入到成纤维细胞中，使其获得多能性，形成诱导型多能干细胞 (iPSC)。iPSC细胞的产生为干细胞研究和再生医学研究提供了有利的实验工具，随后人们不断在此基础上发展重编程技术，提高重编程的效率，降低重编程过程的致癌风险。然而，与不断发展的重编程技术相比，人们对于重编程的机制了解却还很少。

范祖森课题组研究发现，自噬过程对于iPSC的诱导形成至关重要。在iPSC诱导过程中，自噬缺陷的Atg5<sup>-/-</sup>MEF无法启动干性基因的表达，不能产生iPSC细胞，也不能形成畸胎瘤。在重编程诱导过程中，自噬发生在诱导的第一天，在诱导的第二天达到高峰。该课题组还发现，Sox2能够在重编程的早期下调mTOR的表达，并且启动自噬。当Sox2缺失时，mTOR的mRNA和蛋白水平均保持不变，并且不能引起自噬的发生。该课题组进一步研究了Sox2调控mTOR表达的机制，鉴定了Sox2在mTOR启动子上的结合区段。

通过TALEN技术将这一结合区段剔除后，能够抑制Sox2对于mTOR的转录水平的调控，从而抑制自噬的发生和iPSC的产生。重要的是，还通过Sox2结合mTOR启动子的特异性序列，分离得到了与Sox2相互作用的染色质重塑NuRD复合物。NuRD复合物是介导组蛋白去甲基化和去乙酰化的抑制性复合物。将NuRD复合物的各个组分敲低以后，均能影响自噬的发生和iPSC的形成。该课题组通过对受精卵发育过程的研究，发现在4-8细胞期也存在着Sox2对于mTOR表达的抑制和自噬的发生，在Sox2缺失的受精卵中，无法通过下调mTOR启动自噬。综上所述，Sox2通过招募NuRD复合物参与自噬调节，在细胞重编程过程中发挥着至关重要的作用。

范祖森课题组的助理研究员王硕和博士研究生夏朋延为本文的共同第一作者。该工作得到了国家自然科学基金委、科技部和中科院的资金资助。

Unmodified histones  
H3K9K14Ac/H3K4me1

图示. Sox2在iPS细胞重编程过程中抑制mTOR转录并调控自噬的模式图

打印本页

关闭本页