
研究绘制人类干细胞多谱系分化和重编程的多维表观遗传图谱

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10343.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！

个体发育是指受精卵经过细胞分裂、组织和器官形成，最终发育成个体的过程。其中，干细胞持续的自我更新和多谱系分化是组织器官形成和个体发育的基础。因此，干细胞命运决定的机制解读将有助于深入理解器官发生和个体发育的生物学过程。细胞重编程是指在特定条件下将代表成体细胞“身份”的表观遗传记忆擦除，使之重新获得多能干性的过程。经重编程产生的诱导性多能干细胞（iPSC）在疾病的机制研究、药物筛选和细胞移植治疗等方面具有广阔的应用前景。R-loop是一种特殊的染色质结构，由RNA:DNA杂合链和游离的单链DNA组成。R-loop在许多物种中保守存在，且参与调控染色质修饰、DNA复制和基因表达等多种生物学过程。然而，R-loop在人类细胞命运决定（包括干细胞分化和重编程）过程中的作用尚不明确。

7月7日，中国科学院动物研究所刘光慧研究组和曲静研究组、清华大学孙前文研究组、中国科学院北京基因组研究所张维绮研究组合作在 *Cell Reports* 杂志在线发表研究论文。

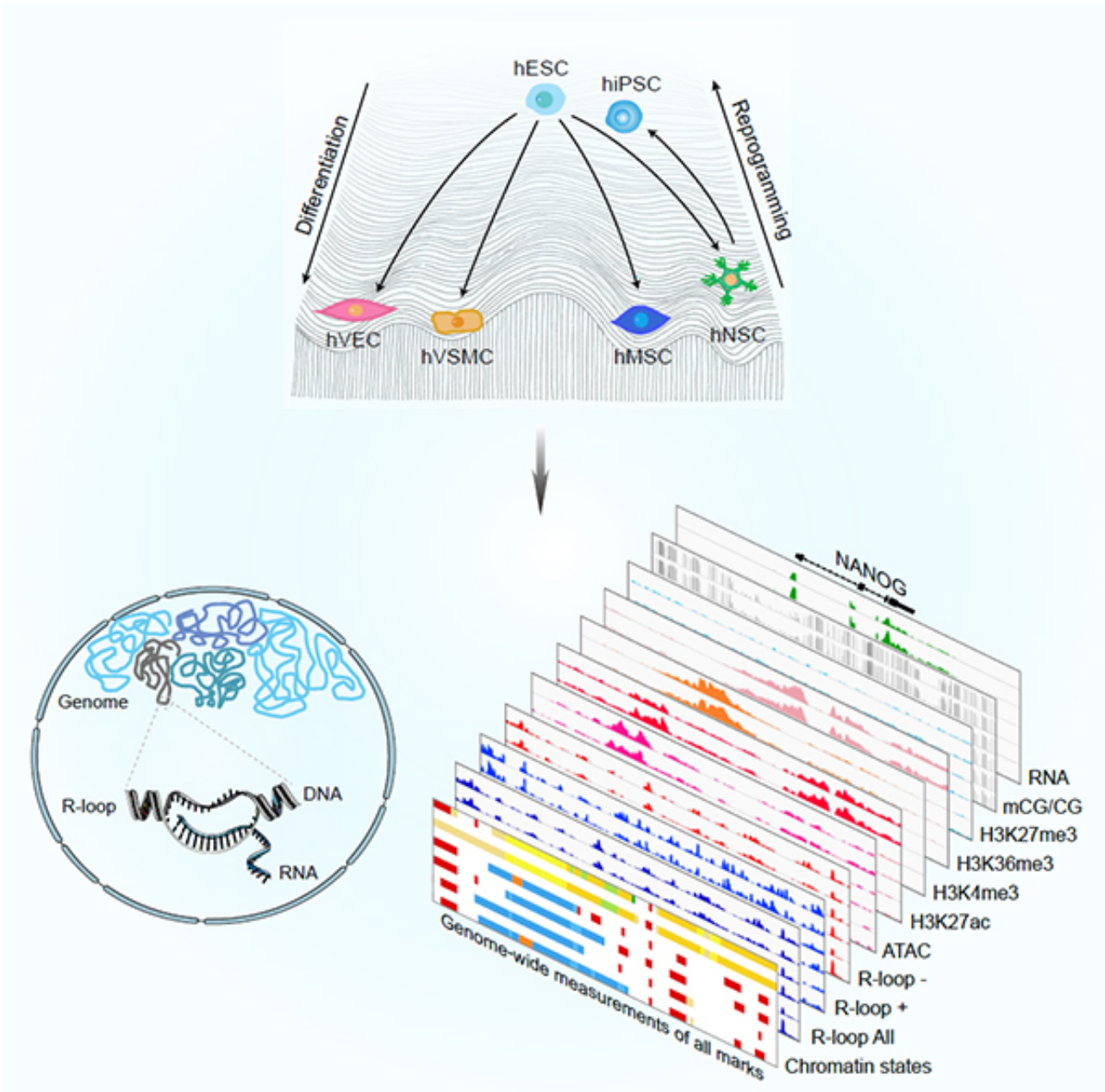
为获得同基因型（isogenic）的研究体系，研究人员利用干细胞定向诱导分化体系，将人胚胎干细胞（hESC）定向分化为神经干细胞（hNSC）、间充质干细胞（hMSC）、血管内皮细胞（hVEC）和血管平滑肌细胞（hVSMC）等多谱系人类细胞。与此同时，研究人员通过细胞重编程技术将神经干细胞（hNSC）重编程为诱导多能干细胞（hiPSC）。利用这些细胞模型，研究人员绘制了多谱系人类细胞的DNA链特异性的全基因组R-loop图谱，并且建立了相应的转录组、染色质开放性、DNA甲基化以及包括H3K27ac、H3K4me3、H3K36me3、H3K27me3等组蛋白修饰在内的一系列表观基因组图谱。研究结果表明，人胚胎干细胞特异性富集的R-loop往往伴随着多能干性基因（如OCT4和NANOG）的活跃转录；而在胚胎干细胞分化过程中，细胞类型特异性富集的R-loop与激活型组蛋白修饰共同参与调控了谱系特异性基因的表达。此外，在特定谱系的分化细胞中，一部分R-loop与抑制型组蛋白修饰H3K27me3共同富集于多能干性基因和非目标谱系特异性基因的区域，提示R-loop可能参与调控这些基因的沉默从而促进目标谱系基因的表达和特定谱系分化状态的维持。而在神经干细胞重编程为诱导多能干细胞的过程中，仅部分R-loop被重塑回与胚胎干细胞相似的状态；与之相对，大约三分之一的R-loop未被重编程，而是作为亲本细胞一种特殊的“表观遗传记忆”形式持续存在；此外，重编程过程中还会形成一部分异常的R-loop。这些未被重编程和被异常重编程的R-loop随着诱导多能干细胞的连续传代逐渐丢失，该过程可能与染色质状态的进一步重构相关。

该研究绘制了人类干细胞分化和重编程相关的多谱系多维表观遗传图谱，提出R-loop可能介导了一种调控人类细胞命运决定的新型表观遗传机制，并作为一种全新的细胞表观遗传记忆发挥功能。这些新发现不仅加深了相关领域对于细胞命运调控的认识以及对细胞表观遗传复杂性的理解，

同时也提示清除异常R-loop对于提高iPSC质量和安全性具有重要意义，对再生医学研究具有潜在价值。

该项研究由中科院动物所、北京基因组所、生物物理所、干细胞与再生医学创新研究院，清华大学、首都医科大学宣武医院等机构合作完成。该研究获得了科技部、国家自然科学基金委、中科院和北京市等项目的资助。

[论文链接](#)



人类干细胞多谱系分化和重编程的多维表观遗传图谱研究

研究团队单位：动物研究所

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