生物物理所揭示DNA甲基化维持的动态过程和调控机制及其对衰老和肿瘤发生过程中甲基化选择性丢失的贡献

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/10647.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！

6月24日，中国科学院生物物理研究所朱冰实验室以*Kinetics and mechanisms of mitotic inheritance of DNA methylation and their roles in aging-associated methylome deterioration*为题的研究论文，在线发表在*Cell Research*上。该研究解析了细胞有丝分裂中DNA甲基化维持的动态过程和相关调控机制，并发现DNA甲基化维持效率在不同的特征序列环境上有微小的差异。在衰老和肿瘤发生过程中会因为细胞分裂次数的累积而导致特定区域甲基化的选择性丢失。

DNA甲基化作为重要的表观修饰，在调控基因的时空特异性表达中起重要作用，参与X染色体失活、基因组印记和重复序列抑制等生命过程。哺乳动物细胞的DNA甲基化主要发生在CpG二核苷酸对的C（胞嘧啶）上，并在有丝分裂过程中得以相对稳定的维持，这对细胞保持谱系特性有重要意义。由于方法和技术的限制，关于DNA甲基化维持的效率、动态过程及其相关调控因素的研究尚不充分。

该工作建立了研究DNA甲基化动态维持过程的新方法Hammer-seq。此方法结合EdU（胸腺嘧啶类似物）标记新合成DNA链、点击化学反应在EdU位点添加biotin标签、Streptavidin免疫沉淀以及Hairpin亚硫酸盐全基因组甲基化测序等技术。Hammer-seq可以测定单个DNA分子内新旧CpG的甲基化状态、甲基化的维持速率以及维持中可能伴随发生的从头甲基化事件。

研究发现，DNA甲基化可以在复制叉经过后数分钟内迅速恢复到较高的水平，说明存在一个复制偶联的快速维持阶段；即使复制叉经过后数小时，甲基化维持仍在进行，说明同时存在一个复制非偶联的缓慢维持阶段。

结合Hammer-seq和系统性地突变DNA甲基化维持可能相关的各种蛋白因子，该工作解析了调控复制偶联和非偶联阶段甲基化维持的相关机制。其中，DNMT-PCNA以及UHRF1-LIG1的相互作用促进复制偶联阶段甲基化的快速维持，UHRF1-H3K9me2/3的相互作用促进复制非偶联阶段的甲基化维持速率，核小体的存在本质上会减缓复制非偶联阶段的甲基化维持速率，而LSH相对特异地促进复制晚期区域的复制非偶联阶段的甲基化维持速率。同时，当复制偶联阶段的甲基化维持受到破坏，甲基化可以在复制非偶联阶段得到很大程度的维持，说明复制非偶联阶段保留了很强的甲基化维持能力。另外，甲基化CpG密度高的区域，具有较高的甲基化维持速率，其从头甲

基化发生频率也较高。

衰老和肿瘤发生中均会发生大规模的甲基化丢失，但机制不明。结合分析Hammer-seq的数据，研究发现，衰老和肿瘤发生中甲基化丢失的CpG位点表现出较低的甲基化维持速率和从头甲基化频率。这一结果提示，甲基化维持系统内在的不完美，可能造成一些不易维持的CpG位点在不断的有丝分裂中逐渐丢失甲基化，这或许是衰老和肿瘤中甲基化丢失的重要的机制。

该研究主要在生物物理所完成，研究员朱冰为论文通讯作者，博士明轩和研究员张珠强为论文的共同第一作者，朱冰实验室邹卓宁、董强、贺琦翔、易旸洋和李颖峰等对研究有重要贡献。中科院生态环境研究中心研究员汪海林及其博士生吕聪负责甲基化水平测定的质谱部分。研究工作受到国家自然科学基金委、科技部和中科院的资助。

论文链接

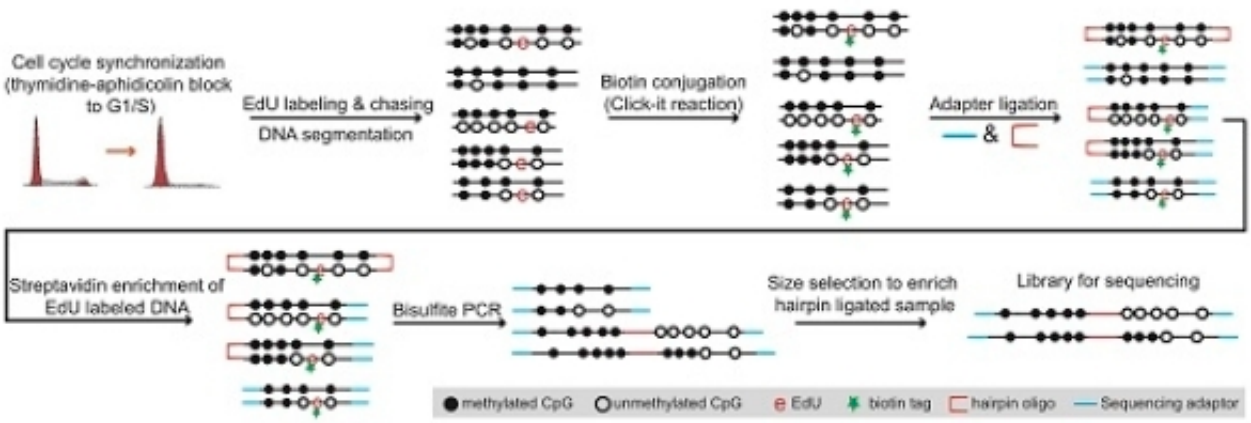


图1.检测DNA甲基化维持水平的新方法Hammer-seq的流程图

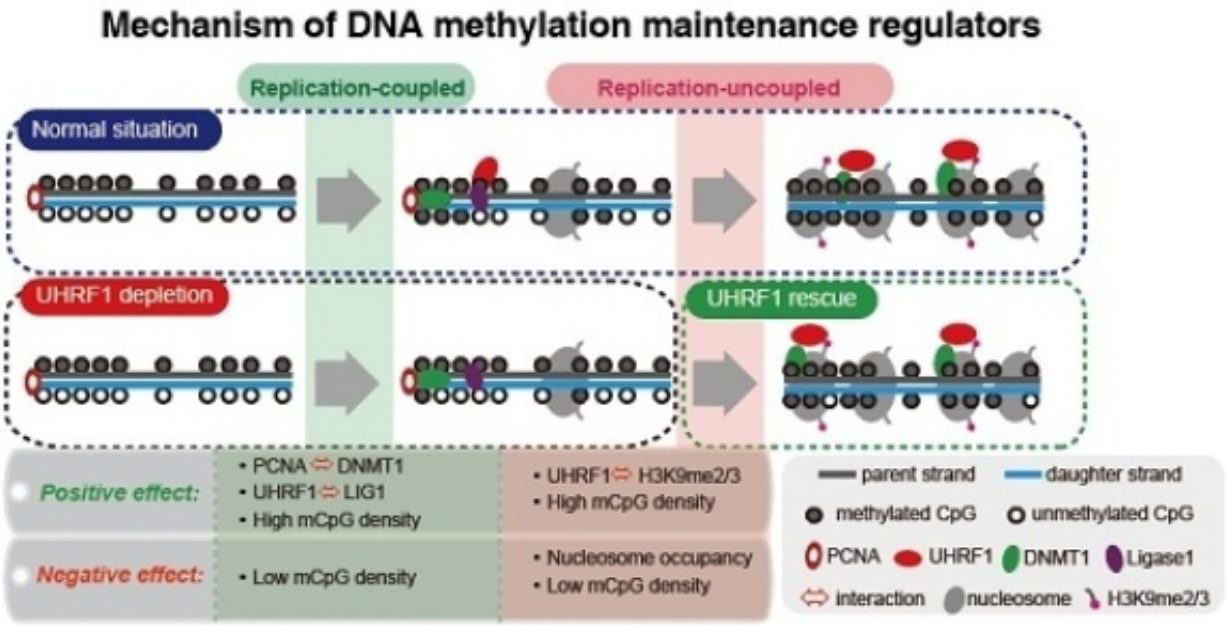


图2.影响DNA甲基化维持速率的各因素的调节机制

研究团队单位：生物物理研究所

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转发