LSC功能和特性的染色质三维调控景观获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18067.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！

LSC功能和特性的染色质三维调控景观获揭示。角膜缘干细胞（limbal stem cell，LSC）位于角膜与结膜交界处的角膜缘区域，在角膜上皮稳态维持、角膜透明性和完整性中发挥关键作用。近日，中山大学中山眼科中心欧阳宏团队研究发现影响LSC功能和特性的染色质三维调控景观。相关研究发表于《自然-
通讯》。李名森副研究员为该论文第一作者，欧阳宏教授和刘奕志教授为通讯作者。

该研究借助Hi-
C技术获得了LSC的高分辨率染色质三维互作图谱，揭示了LSC的染色体三维组装，包括A/B compartments、topologically associating domains（TAD）、chromatin loops。并进一步结合表观基因组、转录组、转录因子/CTCF/SMC1结合图谱，通过多组学数据联合分析，解析了染色质三维结构的表观遗传特征，鉴定了超级增强子（SE）和超级沉默子的互作网络及关键转录因子的三维调控机制，阐明了影响LSC功能和特性的染色质三维调控景观。

去年，欧阳宏团队发表于《自然-通讯》的一项成果，首次绘制了人类LSC的组蛋白修饰和染色质可及性图谱，构建了基于超级增强子与转录因子相互作用的调控网络，发现RUNX1、PAX6和SMAD3（RPS）形成的core transcription regulatory circuitry决定了LSC的命运。然而，核心转录因子及表观遗传信息是如何偶联三维基因组调控LSC功能和特性仍然未知。

在本项研究工作中，研究人员首先通过Hi-C数据在LSC中鉴定了A/B compartment、TAD和chromatin loop，并进一步揭示激活（H3K27ac、H3K4me1、H3K4me3）和抑制（H3K27me3、H3K9me2）的组蛋白修饰在三维空间结构上分布规律。一部分H3K4me3阳性的激活启动子之间会相互作用形成P-P loop结构。有趣的是，形成loop的两个启动子对应基因的表达水平存在显著差异，其中一个promoter高表达，而另一个则低表达或不表达。由此推测，P-P loop中低表达或不表达的H3K4me3阳性启动子此时可能扮演了增强子的角色。

作者将富含H3K27me3和H3K9me2的区域定义为超级沉默子。正常LSC中的超级沉默子覆盖和互作的基因与眼发育、角膜上皮分化、免疫激活、血管生成、角质化等相关。特别地，在正常LSC中，结膜上皮基因、干眼症关键基因MMP9和鳞状细胞癌致癌基因等均被超级沉默子抑制。有趣的是，这些疾病基因的启动子是H3K4me3/H3K27me3阳性的bivalent状态，处于准备激活状态。此外，原癌基因SOX2和皮肤上皮基因KRT1在被超级沉默子抑制的同时还与远端的超级增强子相互作用，形成active-inactive pairwise contacts，为转录激活做好了准备。因此，该研究揭示了疾病基因被抑制和激活的染色质三维表观结构基础。

该研究进一步绘制了由SE-SE和SE-P loop形成的互作网络，发现部分SE会与多个启动子互作，部

分启动子也会与多个SE互作，一些SE通过与启动互作的SE相互作用间接调控基因表达，形成了SE interaction hub。SE介导的互作loop限制在CTCF/cohesin-CTCF/cohesion 建立的insulated neighborhoods当中。该团队进一步构建了p63/RPS介导的SE-P互作网络，揭示了关键转录因子的三维调控机制。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-022-28966-6

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：欧阳宏等 来源：《自然—通讯》

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