

---

# 研究揭示染色质的“熵增”是人类干细胞衰老的驱动力

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18526.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！*

细胞衰老是机体衰老的重要标志和驱动因素，其中表观遗传改变是细胞衰老的重要特征之一。细胞衰老通常表现为细胞核形态异常、核纤层蛋白结构紊乱以及核周异染色质的缺失。然而，细胞衰老过程中表观基因组的重塑规律以及基因表达改变的调控机制尚不明确。通过系统绘制细胞衰老过程中不同层次的表观遗传图谱、解析细胞衰老的表观基因组变化规律，有望发现对衰老敏感的表观基因组位点和调控衰老的关键基因，从而为解码细胞衰老的分子机制、揭示预警衰老的生物标志物以及衰老相关疾病的干预靶标提供新线索。

中国科学院动物研究所刘光慧研究组、曲静研究组与中科院北京基因组研究所张维绮研究组合作，于5月24日在Developmental Cell上在线发表了题为Large-Scale Chromatin Reorganization Reactivates Placenta-Specific Genes that Drive Cellular Aging

的研究论文。该研究通过解析人类干细胞衰老的表观基因组图谱，解码了衰老过程中不同层次表观基因组重塑的规律，发现染色质的“熵增”和胎盘相关基因的异常表达是细胞衰老的关键驱动力和分子标志物。该研究加深了人们对衰老程序化的认识，并为衰老的科学预警、衰老相关疾病的防治提供了潜在的评估策略和干预靶标。

该研究基于团队前期创建的人类干细胞衰老研究体系，综合运用DamID-seq、Hi-C、ChIP-seq（H3K9me3、H4K20me3、H3K27me3、H3K4me3、H3K36me3、H3K27ac、H3K4me1）、ATAC-seq和全基因组DNA甲基化测序（WGBS）等多维技术系统绘制了人干细胞衰老过程中跨尺度、多层次、高分辨率的表观基因组图谱，以期探究干细胞在复制性衰老、病理性加速衰老过程中表观基因组的重塑规律。该研究深度解析了人间充质干细胞衰老过程中核膜和染色质互作的动态变化、染色质在细胞核中径向分布的大规模重排、染色质高级结构的重塑、精细的染色质状态的转变以及不同层次表观基因组信息的相互作用。研究发现，衰老细胞的表观基因组呈现出染色质“刚性”的丢失和松弛性增加、表观基因组“熵”和混乱度的增加、“区室化”特征的减弱、全基因组表观信号的趋同性变化和“极性”的降低（激活性基因组区域和抑制性基因组区域表观特征丢失）等规律。研究人员将该现象定义为“衰老中表观遗传景观的趋同性改变”，即“Convergent Alteration of the Epigenomic landscape during Aging”（CAEA），并首次提出胎盘、发育早期基因以及谱系非必要基因的表观“封印”解除和异位表达是人类细胞衰老的驱动力及分子标记物。

通过对不同层次表观基因组重塑规律的深度解析和整合，该研究揭示了人干细胞衰老过程中表观遗传调控的三个核心特征：（1）对于抑制性基因组区域，细胞核“刚性框架”（核纤层结构）的丢失与异染色质的“腐蚀”、异染色质和核膜互作减弱、异染色质松弛、组成型异染色质修饰降

---

低、DNA甲基化水平降低和染色质可及性的增加相关联；（2）对于激活性基因组区域，则表现为激活型特征的丢失，具体包括激活型组蛋白修饰减少、染色质环互作强度降低及染色质可及性降低；（3）对于活性和抑制性基因组区域的边界，发生了特征性的染色质区室“翻转”和“腐蚀”，具体表现为边界处更易发生激活和抑制型区室的切换、兼性异染色质信号的丢失以及组成型异染色质和兼性异染色质的隔离“屏障”丢失以及相互入侵。

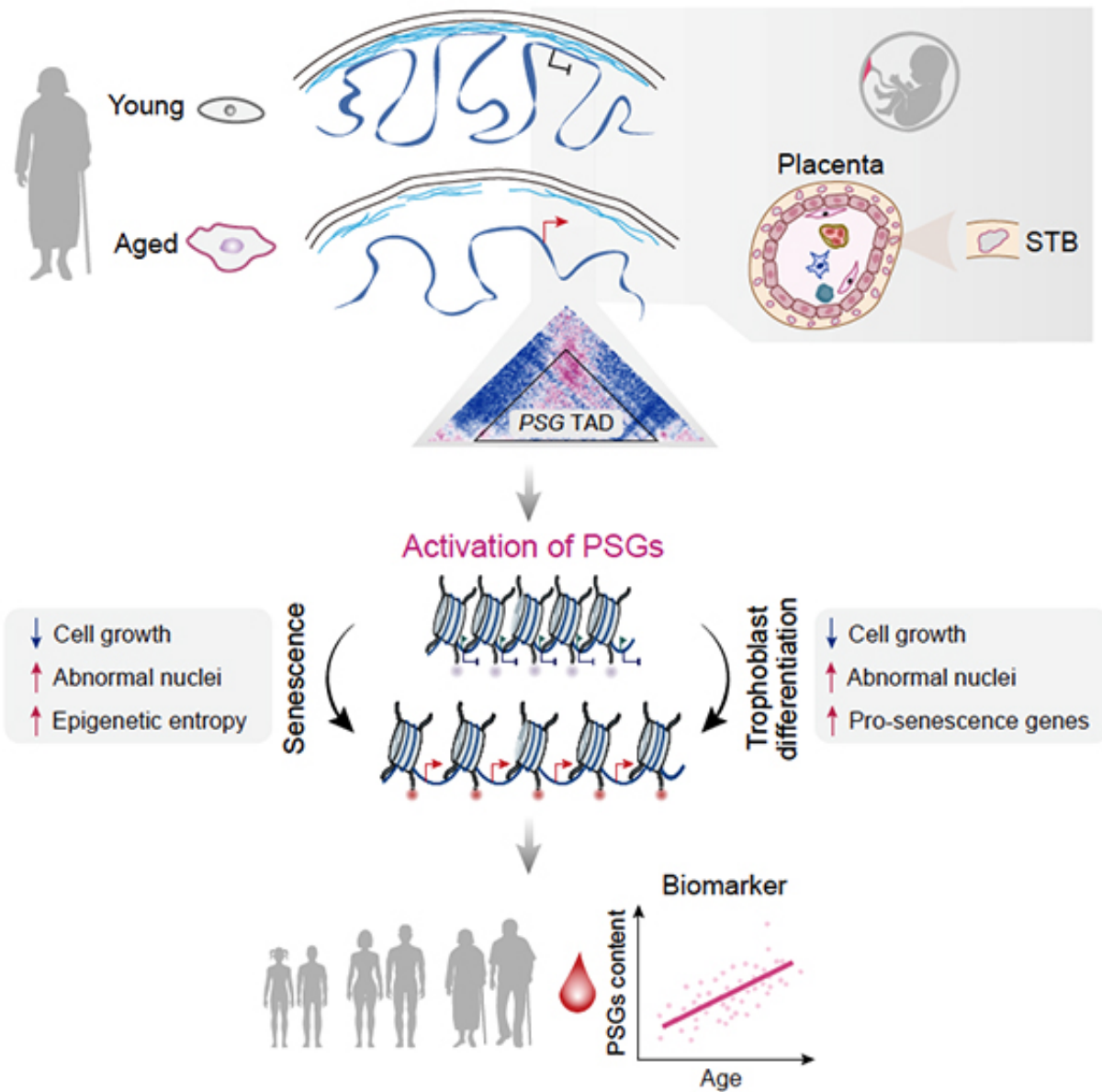
通过不同层次表观基因组重塑和基因表达特征的整合分析，该研究还建立了衰老细胞中基因组结构性变化和转录表达失调的联系，发现衰老细胞的表观基因组“势能”维持力的降低同衰老伴随的转录失调密切相关，整体激活和抑制性表观遗传特征的丢失和表观基因组的趋同性变化激活了抑制性区域中的谱系/发育特异基因以及多种类型重复元件家族（如：LTR/ERVs等）的异常表达，同时沉默了激活性区域的关键年轻基因（如：细胞周期基因等）的表达。该研究还鉴定出对衰老敏感的区域，发现表观基因组的特定拓扑结构和表观状态的改变（与核膜距离趋远、多维表观基因组的去抑制和再激活）会导致位于同一个LAD/TAD中的胎盘发育相关基因簇——妊娠特异性糖蛋白（PSG）的协同激活表达。进一步研究发现，衰老过程中胎盘基因的异位激活是细胞衰老的驱动因素，过表达PSG4（PSG家族成员）可以驱动人类干细胞的衰老。研究还发现，PSG4在老年人血液中的表达丰度显著升高，从而提示PSG4可以作为评估人类机体衰老程度的全新分子标志物。

研究首次系统描绘了人干细胞衰老的多层次表观基因组全景图，跨越多个表观基因组维度深入解析了细胞衰老过程中不同层次的表观基因组重塑规律及其与基因表达调控的密切联系。研究发现并确定了不同维度表观状态的协同变化所介导的胎盘相关基因PSG4的激活是机体衰老的新型分子标志物，指出染色质三维结构紊乱所引起的早期发育基因的异常表达是人细胞衰老的驱动力。

综上，该研究结合多种衰老模型，提出了细胞衰老的新型表观基因组跨维度变化模式和理论框架，发现了人类衰老的新型标志物和驱动因素。上述发现将为衰老的表观基因组研究提供新见解，为理解衰老的基因表达调控和关键信号通路提供新方向，并为开发预防和治疗衰老相关疾病的新型干预靶标提供指导。

研究工作由动物所、北京基因组研究所、首都医科大学宣武医院、北京医院、华中农业大学等机构合作完成，得到科技部、国家自然科学基金委员会、中科院和北京市等的资助。

[论文链接](#)



大规模表观基因组重塑引起的发育相关基因异常激活是人类干细胞衰老的驱动力

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](http://www.iikx.com)转发