
破坏组蛋白遗传可能导致肿瘤加速发展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23466.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！

破坏组蛋白遗传可能导致肿瘤加速发展。

同一架钢琴，如果按照不同的乐谱演奏，最终就会呈现出不同的乐曲。对细胞来说，基因组就好比这架钢琴，而不同的基因则是钢琴上排列的琴键，如果按照不同的顺序、节奏去敲击琴键(表观基因组)，最终就会使细胞呈现出不同的表型。

此前的研究发现，有些肿瘤在治疗前和治疗后复发的肿瘤细胞基因组结构方面并无显著变化，但后者在细胞表型方面却产生了巨大差异。这暗示着，可能并非是钢琴本身发生了故障，而是弹奏琴键的方式产生了变化。进一步的研究表明，表观遗传在这些复发肿瘤中发挥了重要作用。

6月10日，一项发表于《自然—通讯》的成果通过对人乳腺癌细胞模型和原位异种移植小鼠模型展开研究，首次证实亲代组蛋白遗传受阻会改变肿瘤细胞表观遗传谱，最终加速乳腺癌肿瘤的发展。

该研究由中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所的甘海云团队完成。

探究亲代组蛋白传递作用

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的致死性疾病，肿瘤的耐药性和缓解后复发是导致肿瘤难治的重要原因。

DNA甲基化和组蛋白修饰作为表观遗传的两个重要组成因素，主要负责调控基因的时空表达，它们精准的跨细胞遗传保证了细胞的特征。表观遗传的异常与很多疾病，包括肿瘤的发生相关。

对于基因组来说，DNA能够通过半保留的方式进行复制，从而维持亲子代之间遗传信息的一致性。那么，表观基因组的遗传又是通过什么方式实现的呢？

在回答这个问题之前，需要先对染色质的基本结构有所了解，染色质的基本结构单元是核小体，其由四种组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)形成的八聚体蛋白及缠绕在其周围的DNA组成。这些组蛋白的尾部通常会被各种酶修饰，进而改变染色质的结构性质。

一般来说，细胞中新合成的组蛋白是没有任何修饰的，如果两条子代DNA链中的一条缠绕的是亲代组蛋白，另一条则是新合成的组蛋白，这两个子代染色质的结构将会存在巨大差异。文章通讯作者甘海云分析道。

那么，细胞是通过什么过程来维持子代染色质组蛋白修饰的一致呢?研究表明，在染色质复制过程中，组蛋白H3-H4四聚体并不会被进一步拆分成两个二聚体，因此可以大致推论组蛋白应该不是通过类似半保留的方式分配到两条DNA链的。

为了探究亲代组蛋白传递过程的具体作用，我们与合作者曾在小鼠胚胎干细胞和酵母细胞中进行了破坏与组蛋白结合结构域和敲除实验，结果发现这些细胞中的亲代组蛋白传递发生了失常，且导致了一系列表型变化，文章通讯作者甘海云说道，这一过程是否在肿瘤细胞中也会发挥相似的变化?以及组蛋白遗传在肿瘤发生发展中扮演何种角色?目前仍需阐明。

组蛋白遗传受阻加速肿瘤发展

为了深入探究组蛋白遗传在肿瘤发生发展中的作用，甘海云团队通过突变MCM2或敲除POLE3成功构建了组蛋白遗传受阻的乳腺癌细胞模型，并且发现肿瘤细胞的表观遗传谱发生了剧烈的变化。

研究团队将组蛋白遗传受损的乳腺癌细胞原位植入小鼠乳腺中，发现其生长显著增快，侵袭性增强，小鼠肺转移明显增多。

进一步的单细胞测序结果中，研究团队发现组蛋白遗传受损的细胞在植入小鼠体内后分化出了2个新的亚群，这2个亚群是导致肿瘤细胞快速增殖和侵袭性增强的主要因素。在随后的谱系追踪结果显示，组蛋白遗传受损后肿瘤细胞更容易获得适应性优势从而形成优势克隆，这些新出现的具有优势的克隆促进了肿瘤细胞的进化。

导致肿瘤加速发展的因素有很多，比如与增殖相关的基因的正常高表达，对肿瘤微环境的适应性更强，诱导肿瘤分化的基因受抑制，这些因素在很多肿瘤进展中发挥重要作用，也是推动组蛋白遗传受阻的肿瘤进展的重要原因。甘云海说道。

该研究首次直接证明破坏组蛋白遗传可导致肿瘤细胞表型发生改变。组蛋白遗传被破坏后，子代细胞不能完全继承亲代细胞的转录模式，从而造成肿瘤细胞基因表达的多样性，并为肿瘤进化提供了驱动力。该机制的发现也为针对表观遗传过程的肿瘤疗法提供了新的理论依据。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-39185-y>

作者：甘海云等 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](https://www.iikx.com)转发