
科学家揭示亲代组蛋白遗传影响细胞分化命运

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24109.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！

科学家揭示亲代组蛋白遗传影响细胞分化命运。人体大概有200多种细胞类型，这些细胞都是从同一个受精卵发育而来，它们拥有几乎完全一样的基因组信息，但其形态和功能千差万别。近几十年的研究发现，表观基因组图谱对于细胞身份的决定至关重要。但仍有一个主要问题尚未解决：细胞分裂过程中，这些表观基因组信息，是如何遗传下去的从而维持细胞的命运？

9月4日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所甘海云团队的最新成果发表于《自然-遗传学》，团队发现携带表观基因组信息的亲代组蛋白对称分配和遗传保证了小鼠胚胎干细胞的分化和早期小鼠胚胎发育，在哺乳动物中首次证明了DNA复制过程中组蛋白修饰的正确遗传是分化发育的基本特征之一。

巴黎西岱大学教授Pablo Navarro在文章上线同期于Nature Genetics发表专题评论文章称：这项遗传调控研究不仅仅是稳定已建立的细胞状态。相反，它有力地促进了发育所需的动态变化。

?

揭示亲代组蛋白的对称分配机制

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周围的DNA链组成。其中，组蛋白尾端结构的修饰（如甲基化、乙酰化等）是表观基因组的重要组成部分，能够通过调控染色质结构进而影响基因表达。

在个体发育的过程中，细胞需要经过数次分裂，对于每一次分裂，DNA和组蛋白都需要发生倍增。其中，DNA的半保留复制能够维持亲代间基因组的一致性，然而，对于组蛋白在亲代间的传递方式一直以来都知之甚少。

此前，甘海云与合作者已经揭示了DNA复制过程中亲代组蛋白分配的分子机制。即亲代组蛋白依靠Pole3和Pole4传递到先导链，通过Mcm2-Ctf4-Pola1轴传递到滞后链，这两种机制保证了组蛋白修饰在姐妹染色单体上的对称分配。然而，这种分配对表观遗传状态的调控作用以及分配过程的生物学意义却仍尚待阐明。

在这项研究中，甘海云团队通过点突变（Mcm2-2A：Y81A/Y90A）获得了缺失MCM2组蛋白结合功能的小鼠胚胎干细胞。研究发现，MCM2突变细胞中的亲代组蛋白分配发生了失衡，组蛋白修

饰在全基因组范围内的分布也出现异常。Mcm2-2A纯合小鼠早期胚胎发育缺陷，胚胎致死。

这说明亲代组蛋白的对称分配和遗传对胚胎干细胞分化和早期小鼠胚胎发育至关重要。

组蛋白遗传影响细胞分化命运

进一步研究则表明，组蛋白遗传的失衡会导致表观基因组紊乱和遗传异质性的升高。这种表观基因组的异常会导致细胞转录组（尤其是与发育相关的基因）的异常，进而导致分化发育的异常。

组蛋白传递失常之后，小鼠受精卵发育在非常早的时期就出现了问题，到囊胚阶段就停滞不前了。论文通讯作者甘云海解释道。

另外，该研究还发现，参与组蛋白修饰（H3K27me3）模式建立的组蛋白变体（H3.3）的分配异常也会影响组蛋白修饰景观的遗传，进而改变细胞的分化命运。

哥伦比亚大学教授张志国认为：该研究在哺乳动物中首次证明在DNA复制过程中组蛋白翻译后修饰的在DNA链上的对称传递是分化发育的基本特征之一。

武汉大学生命科学学院、中国科学院生物物理研究所研究员李国红评论道：这项工作实验设计巧妙，利用多种模型在细胞水平和小鼠个体上证明了携带大量表观遗传信息的亲本组蛋白在DNA复制过程中均等分配到两个子代细胞新生成染色质中的重要性。

据介绍，该发现对于理解表观遗传信息在细胞分裂过程中的分配和继承有重要的科学意义和潜在贡献。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41588-023-01477-w>

作者：甘海云等 来源：《自然—遗传学》

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