



研究人员揭示超级增强子动态甲基化调控转录异质性

日期: 2019年09月05日 08:39 来源: 科技部

CpG DNA甲基化早在70年代就被提出是一种用来控制基因表达的DNA化学修饰, 而我们对DNA甲基化在基因组不同区域的具体功能, 在疾病、发育过程中所扮演的具体角色, 以及控制基因表达的详细机理, 直到今天并没有全面详细的认知。

2019年8月15日, 美国Whitehead研究所Rudolf Jaenisch联合其他课题组在Molecular Cell上发表文章Dynamic Enhancer DNA Methylation as Basis for Transcriptional and Cellular Heterogeneity of ESCs。

研究人员选择了Sox2和miR290-295的超级增强子作为研究对象。这两个基因的超级增强子对于保持多能性有重要作用, 而且其T-DMR在测序数据中显示低水平甲基化。在Castaneous x 129 F1的mESC中(两套基因组之前含大量SNP,便于区分不同allele), 研究人员将两个不同颜色的甲基化报告子通过CRISPR/Cas9 敲进Sox2或者miR290-295的超级增强子T-DMR, 报告子的荧光可以实时反映在单细胞单染色体水平Sox2或者miR290-295 超级增强子位点的甲基化变化。

结果表明细胞间的Sox2, miR290-295 超级增强子的甲基化不但是异质性的, 而且还是十分动态的。研究人员利用流式细胞分选(FACS)纯化出等位基因特异甲基化的细胞, 在培养过程中这些细胞会重组之前的表观异质性细胞群。利用这些胚胎干细胞的动态变化和可纯化性, 研究人员通过基因敲除实验发现甲基化的动态变化反映了三个甲基转移酶(DNMTs)的活性动态平衡, 揭示去甲基化的过程是被动的。同时动态的甲基化也导致了动态的H3K27ac在增强子和启动子的同步变化。

研究人员还发现, miR290的不同等位基因超级增强子甲基化不会造成细胞生长或者表观遗传的不同, 而Sox2如果两个等位基因超级增强子都被甲基化, 会导致细胞生长缓慢, 全基因组H3K27ac变化, 但却还可以保留多能干性分化成三个胚层。最后, 研究人员用这些干细胞构建了有两个等位基因RGM颜色的SOX2-SE-TG和MIR290-SE-TG转基因小鼠, 通过分析这些小鼠的早期胚胎, 发现囊胚的内细胞团中Sox2, miR290 超级增强子的甲基化也是异质性和动态变化的。而且由于Sox2和miR290的表达位置不同, 在MIR290-SE-TG小鼠中滋养层的miR290 超级增强子甲基化也是异质性的。

该研究系统第一次实时在单细胞和单染色体水平在体外和体内同时地证明了增强子甲基化的动态调控, 而这种动态调控是导致细胞间甲基化水平不同的基础, 并且会功能性地导致转录的异质性。该研究的方法学可以被利用到其他系统表观遗传异质性研究中, 比如癌细胞, 很多癌细胞显示不正常的甲基化水平, 而每个细胞的甲基化在不同位点、不同疾病阶段的失控又是十分不同的。利用该研究, 可以更细化地区分每个细胞在不同位点和不同时间点的甲基化调控, 并且能得出是哪一个下游基因由于甲基化失控导致转录失控, 从而更好地理解发育、疾病、衰老的表观遗传调控进程。

扫一扫在手机打开当前页

打印本页

关闭窗口



版权所有：中华人民共和国科学技术部

地址：北京市复兴路乙15号 | 邮编：100862 | 联系我们 | 京ICP备05022684 | 网站标识码bm06000001