

# Cell Stem Cell | 惠利健/李亦学合作揭示损伤再生中肝细胞可塑性的分子基础

7月3日，国际学术期刊Cell Stem Cell 在线发表了题为A Homeostatic Arid1a-Dependent Permissive Chromatin State Licenses Hepatocyte Responsiveness to Liver-Injury-Associated YAP Signaling 的研究论文。该研究成果由中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所惠利健组与中国科学院上海营养与健康研究所李亦学组合作完成。

肝脏被称为人体的“生命塔”，承担着代谢，解毒，免疫，消化等重要的人体机能。肝脏拥有强大的代偿功能，一般轻伤不下火线。但当今社会快速的工作节奏和不规律的生活习惯，使得肝损伤在现代人群中成为一种常态，因此，关于**肝损伤修复及其分子调控机制**一直是学术研究热点。

最近几年利用谱系示踪技术发现，肝脏损伤后主要是通过**肝细胞重编程**的方式实现肝细胞的再生（并非来源于干细胞分化），即肝细胞在受到门静脉肝脏损伤时，肝细胞去分化成肝祖细胞样细胞（LPLCs），促进肝脏的再生。

但是关于肝细胞发生重编程的分子基础，尤其是表观遗传调控机制，目前仍然不清楚。

7月3日，国际学术期刊Cell Stem Cell 在线发表了题为*A Homeostatic Arid1a-Dependent Permissive Chromatin State Licenses Hepatocyte Responsiveness to Liver-Injury-Associated YAP Signaling* 的研究论文。该研究成果由中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所惠利健组与中国科学院上海营养与健康研究所李亦学组合作完成。

## Cell Stem Cell

ARTICLE | VOLUME 25, ISSUE 1, P54-68.E5, JULY 03, 2019

### A Homeostatic Arid1a-Dependent Permissive Chromatin State Licenses Hepatocyte Responsiveness to Liver-Injury-Associated YAP Signaling

Weiping Li <sup>11</sup> • Liguang Yang <sup>11</sup> • Qiang He <sup>11</sup> • ... Hong Li <sup>9</sup> ✉ • Yixue Li <sup>9</sup> ✉ • Lijian Hui <sup>12</sup> ✉ •

[Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.06.008> •

研究发现：染色体重塑调控蛋白Arid1a维持一系列与干性和再生相关基因染色质呈开放的状态，当肝细胞受到损伤时，可帮助肝脏损伤活化的转录因子Yap入核，结合到染色质呈开放状态的靶基因上，激活肝细胞重编程相关基因的表达，进而促进肝细胞去分化的发生。

本研究中发现的表观遗传修饰和转录因子活性协同调控细胞命运的机制，对于研究其它组织再生修复具有重要意义。

南模生物为该研究构建了Arid1a<sup>3xflag</sup>和Yap<sup>3xflag</sup>小鼠模型。

该研究中，科研人员发现SWI/SNF复合物的关键组分Arid1a可特异的调控肝细胞重编程。若在肝细胞中特异性敲除Arid1a基因，会抑制肝脏门静脉损伤所诱导的肝细胞去分化，导致肝脏的损伤修复出现缺陷。

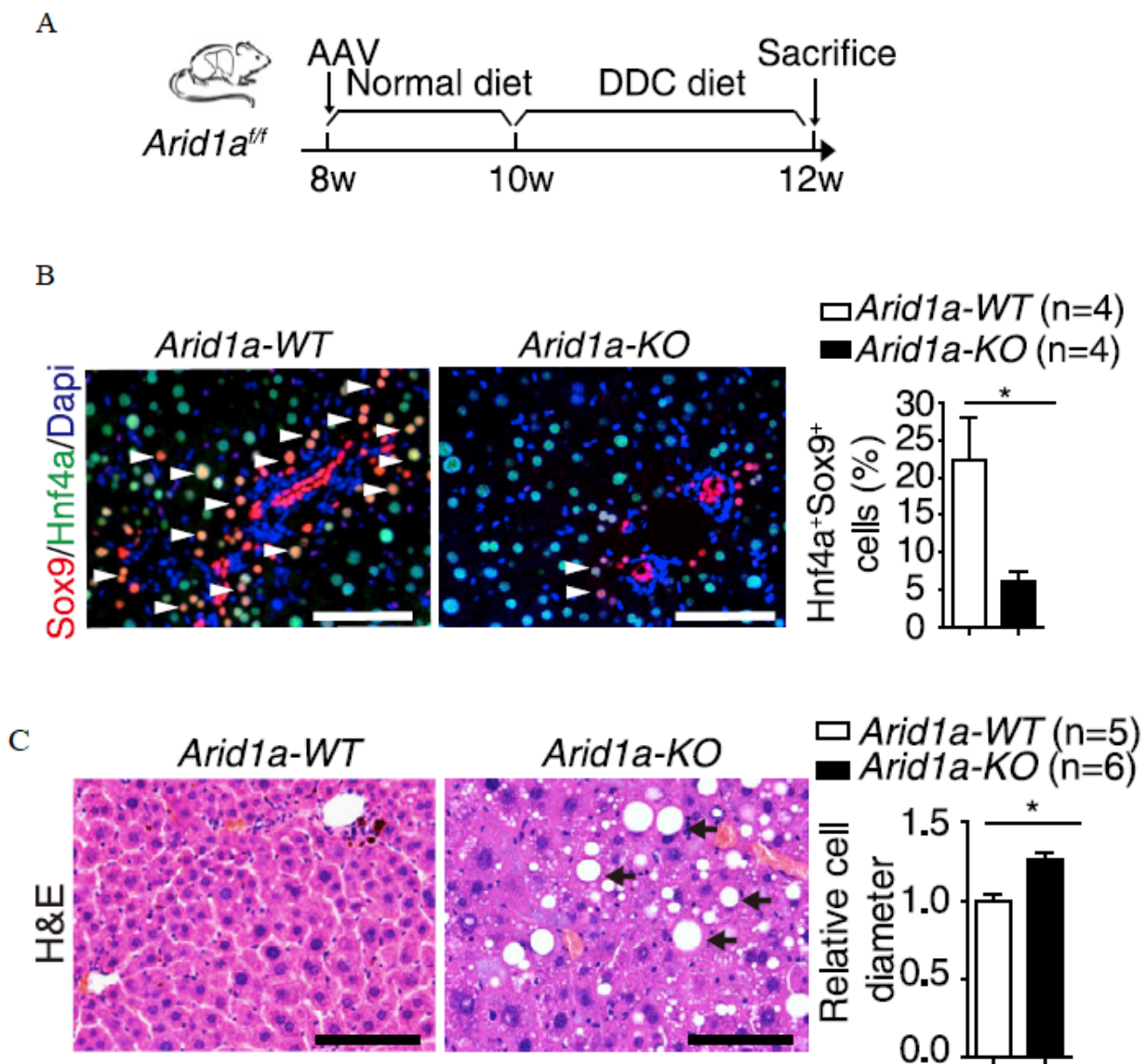


Fig.1 门静脉周围损伤时，肝细胞向肝祖细胞样细胞转化所需的Arid1a

**那Arid1a蛋白是如何在损伤再生的肝细胞中发挥作用呢？**

鉴于Arid1a是染色质重塑复合体的重要组分，科研人员通过ATAC-seq技术研究染色质开放区域。发现Arid1a蛋白可与LPLC相关基因(诱导肝祖细胞样细胞产生)的增强子区域结合，维持该系列基因染色质保持开放状态。对静息状态下的Arid1a3xflag及喂食DDC造成肝损伤的Arid1a3xflag小鼠进行ChIP-qPCR分析，发现：**不管是静息状态还是肝损伤，Arid1a都可与LPLC相关基因结合。**

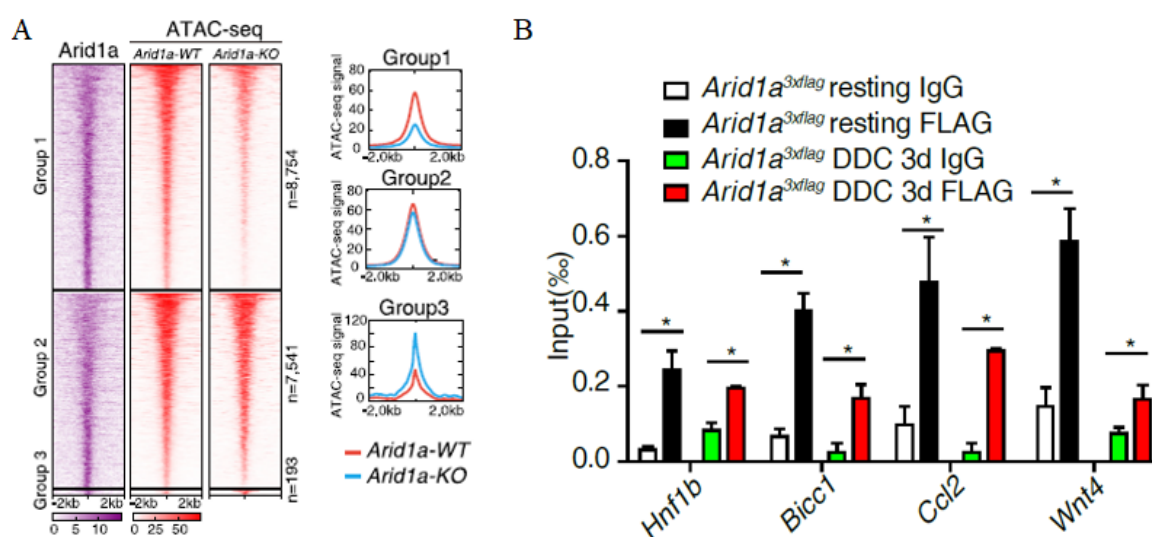


Fig.2 Arid1a通过染色质重塑控制肝脏祖细胞样细胞的形成

Arid1a蛋白在静息状态已经发挥功能，维持一系列与干性和再生相关的基因染色质保持开放的状态，赋予肝细胞及时应对损伤修复。当肝脏受到损伤时，Yap（一种关键的再生信号传导途径）会迅速入核，结合到染色质呈开放状态的靶基因上，激活肝细胞重编程相关基因的表达，促进成熟肝细胞去分化为肝祖细胞样细胞，实现肝脏的再生。

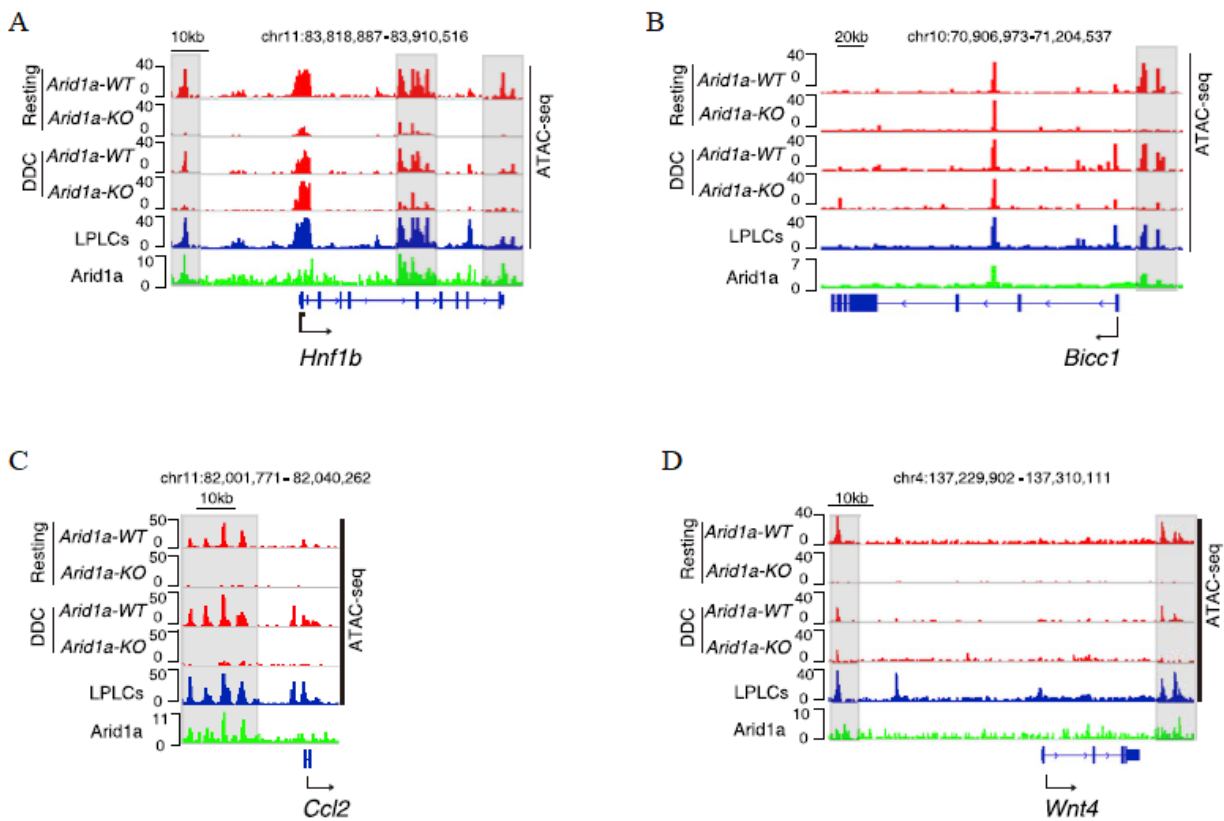


Fig.3 Arid1a介导的染色质预打开状态是肝祖细胞样细胞形成的基础

## Highlights

□该研究利用Arid1a肝脏特异性敲除小鼠，发现Arid1a基因敲除会抑制肝细胞的去分化，导致肝脏的损伤修复出现缺陷，证明Arid1a在肝脏修复再生过程中发挥了重要作用。

□该研究证明染色体重塑蛋白Arid1a维持肝细胞重编程基因在肝细胞中的开放状态，有利于转录因子结合，开启重编程相关基因的表达，诱导重编程的发生，揭示了表观遗传修饰和转录因子活性协同调控细胞命运的机制。

□该研究将染色体重塑蛋白Arid1a介导的表观遗传调控与在细胞干性和分化相关的Hipp/Yap信号通路建立了联系。该研究发现Arid1a介导的重编程基因预打开，帮助了Yap对重编程相关基因的转录激活，使肝细胞具有响应Hippo/Yap信号通路潜能的分子基础。

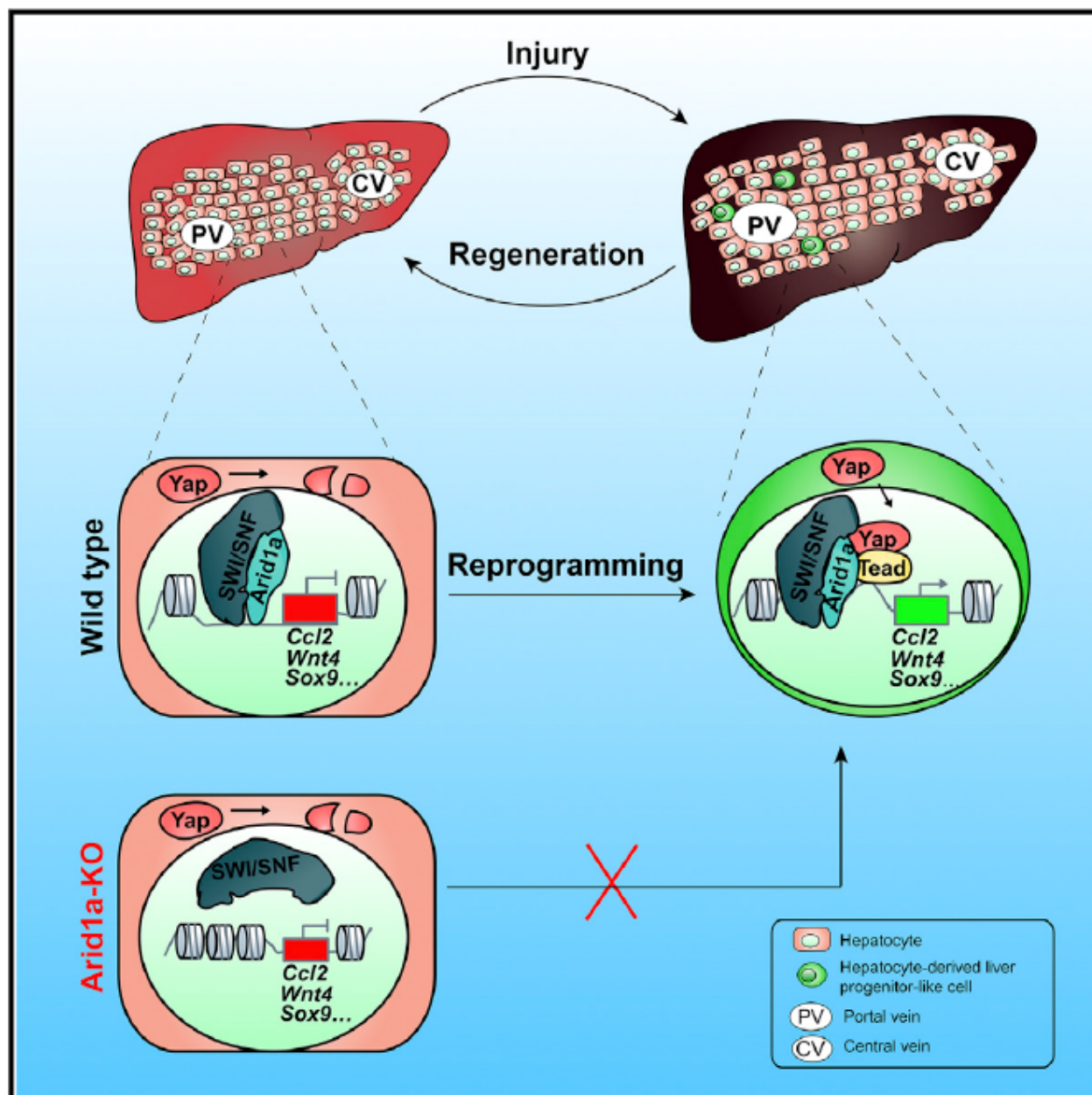


Fig.4 Arid1a调控损伤诱导的肝细胞重编程机制

南模生物提供全方位模式生物服务，包括模型定制服务、成品模型、饲养繁育、表型分析、药物筛选，可提供小鼠、大鼠、斑马鱼及线虫模型，满足不同实验室需求。