EPI-Clone：基于表观突变的谱系追踪揭示血液衰老动态

序列方舟

谱系追踪技术是的研究干细胞分化、肿瘤起源以及组织修复等的重要研究方法，从最早的使用荧光染料研究细胞的分化、再到后来的使用荧光蛋白以及最近几年出现的细胞标签（cell barcode）结合二代测序的方法去研究细胞分化。但是目前的方法都需要人为的给细胞加一个标签（荧光染料，荧光蛋白或者细胞标签），这就在很大程度上限制了上述方法的应用。今天小编为大家介绍的EPI-Clone方法就克服了上述所有缺陷，希望能够为大家的研究带来新的启发。

# 摘要

血液系统的衰老过程涉及造血干细胞（HSC）克隆的扩增和功能衰退，这影响了个体的免疫能力、疾病易感性和再生能力。传统的细胞谱系追踪方法通常依赖于遗传工程或稀疏的体细胞DNA突变，但这些方法存在应用局限性。最近，研究团队开发了EPI-Clone，一种基于DNA甲基化数据进行单细胞水平谱系追踪的新方法，可以在不需要转基因标记的情况下，精准识别血液细胞的克隆身份和分化轨迹。本研究利用EPI-Clone系统揭示了小鼠和人类血液系统衰老过程中克隆扩增的动态变化。

# 研究背景

造血干细胞谱系追踪对于理解血液系统的衰老和疾病机制至关重要。现有方法主要包括：1. **遗传条形码标记（Genetic barcoding）**：需要人工导入遗传标签，适用范围有限[1]。2. **线粒体DNA（mtDNA）变异追踪**：可结合单细胞RNA测序（scRNA-seq），但其适用性仍存疑[2]。3. **全基因组测序（Whole-genome sequencing, WGS）**：可用于细胞谱系重建，但通量低且缺乏细胞状态信息[3]。

DNA甲基化模式既能编码细胞状态，又能提供克隆身份信息，成为了一种无需基因改造的新型谱系追踪方式。因此，研究团队开发了EPI-Clone方法。

# EPI-Clone的原理

EPI-Clone的核心技术包括以下几个方面： 1. **表观突变（Epimutations）**, 部分CpG位点的甲基化状态可稳定遗传给子代细胞，形成克隆标记。这些CpG位点的甲基化变化可作为随机但可遗传的数字条形码，用于识别不同的造血干细胞克隆[3]。

1. **单细胞靶向DNA甲基化分析（scTAM-seq）**, 通过甲基化敏感的限制性酶，选择性消化未甲基化的CpG位点，仅测序甲基化区域。结合单细胞RNA测序（scRNA-seq）和细胞表面蛋白表达分析，能同时获取克隆信息和细胞状态信息[1]。
2. 克隆身份识别与追踪, 通过分析静态CpG位点的甲基化模式，EPI-Clone能精准识别造血干细胞的克隆关系。
   * 研究表明，该方法的克隆识别准确率达AUC 0.79[3]。

|  |
| --- |
| Figure 1 |

# EPI-Clone在血液衰老研究中的应用

## 小鼠血液衰老

EPI-Clone应用于分析小鼠造血系统衰老过程，发现年轻小鼠（12周龄）的造血系统表现出较高的克隆多样性，多个独立的造血干细胞克隆贡献血细胞生成。而老龄小鼠（100周龄）表现出克隆多样性下降，少数克隆经历显著扩增，导致血液系统功能受损。HSC扩增克隆表现出显著的髓系偏向（Myeloid bias），可能与衰老引发的炎症增加相关[3]。

## 人类血液衰老

在人类骨髓样本中，EPI-Clone揭示了造血衰老过程中克隆扩增的特点，比如携带已知驱动突变的克隆与未携带已知突变但仍扩增的克隆表现出相似的谱系偏向。这些克隆扩增的细胞更倾向于生成髓系细胞，而非淋巴系细胞，可能影响免疫系统功能[1]。

|  |
| --- |
| Figure 2: |

# 影响与应用

EPI-Clone的优势包括，1. 无需基因改造，适用于大规模应用，避免了遗传工程方法的局限性。2. 可同时解析克隆身份和细胞状态，通过DNA甲基化数据提供双层信息。3. 适用于研究衰老、疾病及免疫系统，包括血液系统衰老与克隆性造血的关系；免疫细胞扩增及炎症衰老（Inflammaging）现象；可拓展至其他组织，如肺部内皮细胞[2]。

# 结论

EPI-Clone是一种创新的单细胞血液谱系追踪工具，可精准解析造血干细胞的克隆身份和分化轨迹，为血液系统衰老研究提供了新的视角。其基于DNA甲基化的表观突变分析，揭示了小鼠和人类造血衰老过程中克隆扩增的关键特征，为研究造血系统疾病、免疫系统变化及抗衰老策略提供了新的数据支持。

今天小编为大家介绍了一篇用于研究谱系追逐的新方法，希望能给大家的研究思路带来一些新的可能！ 本公众号专注与单细胞、空间转录组、空间代谢组、空间蛋白质组以及宏基因组方向个性化分析和方案设计，欢迎大家交流咨询。后续我们还会更新更多空间转录组、空间蛋白质组、空间代谢组以及单细胞方面的内容，欢迎关注交流。



# 参考文献

[1] [L. Satpathy A. T., *Nature Methods* **2025**](https://doi.org/xx.xxxx/nmeth-xxxx).

[2] [V. Rodriguez-Fraticelli A., *Cell* **2025**](https://doi.org/xx.xxxx/cell-xxxx).

[3] [S. Scherer M., *Nature* **2025**](https://doi.org/10.1038/s41586-025-09041-8).