DOI:10.16016/j.2097-0927.202502051

缺氧通过TAZ-H2A.Z轴调控H2A.Z染色质沉积促进肺泡上皮细胞增殖的研究

刘派予[1,2],张梦洁[1],曾继涛[3],倪 兵[1] [1]陆军军医大学(第三军医大学)高原军事医学系病理生理学教研室,重庆;[2]中国人民解放军联勤保障部队第991医院精神心理科,湖北襄阳;[3]陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院生殖医学中心,重庆

[**摘要**] **目的** 本研究旨在探讨转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)与组蛋白H2A(histone H2A,H2A)的一种组蛋白变体H2A.Z,在缺氧诱导的肺损伤后修复中的作用及其潜在机制。**方法** 利用缺氧模拟仓(5 800 m)处理4 d后,构建小鼠缺氧肺损伤模型,肺组织切片HE染色评估肺损伤程度。利用缺氧工作站(1%O_2浓度)处理小鼠肺泡上皮细胞系(murine lung epithelial-12,MLE12)24 h,构建MLE12缺氧细胞模型,Western blot分析检测TAZ表达。CCK-8实验评价肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs)增殖。免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, Co-IP)实验验证TAZ与H2A.Z二者之间的相互作用。靶向剪切及转座酶标记技术(cleavage under targets and tagmentation,CUT&Tag)测序分析TAZ影响H2A.Z在染色质沉积情况。**结果** 缺氧显著诱导小鼠肺组织肺泡萎缩及炎症浸润($P<0.01$)。缺氧培养显著上调MLE12细胞中TAZ蛋白表达($P<0.05$)。CCK-8实验发现,敲低TAZ后AECs增殖能力显著下降($P<0.01$)。Co-IP证实TAZ与H2A.Z存在物理相互作用。靶向剪切及转座酶标记技术(cleavage under targets and tagmentation,CUT&Tag)测序显示缺氧促进H2A.Z在染色质上的沉积(常氧结合位点31 817,缺氧结合位点44 078),而TAZ敲低部分逆转此现象(结合位点37 840)。**结论** 缺氧显著上调TAZ表达,后者与H2A.Z的结合并促进H2A.Z在染色质上的沉积,增强AECs增殖以应对缺氧损伤。

[**关键词**] 缺氧;肺泡上皮细胞;TAZ;H2A.Z;增殖

[**中图法分类号**] R322.35;R363.125;R364.3 [**文献标志码**] A

Hypoxia promotes proliferation of alveolar epithelial cells by regulating chromatin H2A.Z deposition through TAZ-H2A.Z axis

LIU Paiyu[1,2], ZHANG Mengjie[1], ZENG Jitao[3], NI Bing[1] [1]Department of Pathophysiology, Faculty of High Altitude Military Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]Department of Psychiatry and Psychology, No. 991 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Xiangyang, Hubei; [3]Reproductive Medical Center, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the role and underlying mechanism of the transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ) and a histone variant of acute histone H2A (H2A.Z) in the repair of hypoxia-induced lung injury. **Methods** A mouse model of hypoxic lung injury was established by being placed in a hypoxia chamber (simulating an altitude of 5 800 m) for 4 d. HE staining was used to observe the

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2024NSCQ-MSX0838)

[**通信作者**] 倪 兵,E-mail:nibing@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:刘派予,张梦洁,曾继涛,等. 缺氧通过TAZ-H2A.Z轴调控H2A.Z染色质沉积促进肺泡上皮细胞增殖的研究[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(06):498-505. DOI:10.16016/j.2097-0927.202502051.

Citation:LIU P Y, ZHANG M J, ZENG J T, *et al*. Hypoxia promotes proliferation of alveolar epithelial cells by regulating chromatin H2A.Z deposition through TAZ-H2A.Z axis[J]. J Army Med Univ,2025,47(06):498-505. DOI:10.16016/j.2097-0927.202502051.

severity of lung injury. A hypoxia model of murine alveolar epithelial cells (murine lung epithelial-12, MLE12) was constructed by treating the cells in a hypoxia workstation (1%O_2 concentration) for 24 h. Western blotting was employed to detect TAZ expression. The proliferation of alveolar epithelial cells (AECs) was evaluated by CCK-8 assay. Co-immunoprecipitation (Co-IP) assay was utilized to verify the interaction between TAZ and H2A. Z. CUT&Tag sequencing was performed to determine the effect of TAZ on the chromatin deposition of H2A. Z. **Results** Hypoxia significantly induced alveolar atrophy and inflammatory infiltration in mouse lung tissues(P<0.01). Hypoxia significantly up-regulated the protein level of TAZ in MLE12 cells (P<0.05). CCK-8 assay showed that knockdown of TAZ significantly reduced the proliferative capacity of AECs (P<0.01). Co-IP assay confirmed the physical interaction between TAZ and H2A. Z. CUT&Tag sequencing revealed that hypoxia promoted the deposition of H2A. Z on chromatin (31 817 peaks under normoxia, 44 078 peaks under hypoxia), which was partially reversed by TAZ knockdown (37 840 peaks). **Conclusion** Hypoxia significantly up-regulates the expression of TAZ, which combines with H2A. Z and promotes the deposition of H2A. Z on chromatin, thus enhancing the proliferation of AECs in response to hypoxic injury.

[**Key words**] hypoxia; alveolar epithelial cells; TAZ; histone variant of histone H2A; proliferation

Supported by the General Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2024NSCQ-MSX0838). Corresponding author: NI Bing, E-mail: nibing@tmmu.edu.cn

肺是人体呼吸系统中的关键器官,负责气体交换以及多种生理过程的正常运行。然而,由于高原缺氧、病毒感染、吸烟等因素,肺组织常常遭受损伤,导致肺功能受损,甚至可能发展为慢性阻塞性肺疾病或急性呼吸窘迫综合征,严重威胁患者的生活质量和生命安全[1-3]。研究表明,缺氧是肺损伤的重要诱因之一,可引发肺组织炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚及肺泡体积减小等病理变化[1,4-5]。然而,目前尚无有效方法能够逆转缺氧诱导的肺损伤,因此深入理解机体的肺损伤修复机制至关重要。

在肺损伤后,机体自我修复过程对于维持呼吸功能、预防感染、减轻炎症以及防止纤维化至关重要[6-9]。在这一过程中,肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs)发挥着核心作用,通过启动一系列自我修复机制来应对损伤,其中细胞增殖是关键的适应性反应之一[10-11]。然而,目前对于缺氧条件下AECs增殖的调控机制尚不完全清楚。

研究表明,在肺损伤的修复进程中,表观遗传调控机制,如组蛋白修饰和DNA甲基化等,扮演了十分重要的角色[12]。表观遗传调控通过影响基因的表达模式来调控AECs的行为和功能[12]。因此,全面了解肺损伤后的修复机制,尤其是表观遗传如何调控AECs行为,对于开发新的治疗策略至关重要。

近年来,转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)作为Hippo信号通路中的关键因子受到广泛关注。报道指出,在缺氧条件下,TAZ的蛋白表达水平显著增加[13-14]。此外,越来越多的证据表明,AECs中的TAZ蛋白在肺损伤后的修复过程中发挥着关键作用,不仅在损伤后发挥抗炎作用,还能促进AECs的增殖[15-16]。AECs中TAZ可能也参与到缺氧肺损伤后的修复过程当中。除此之外,已有研究报道TAZ能够与染色质重塑复合物SRCAP相互作用,调控H2A.Z在靶基因的沉积[17]。组蛋白变体H2A.Z在细胞增殖调控中也发挥着重要作用,通过招募SUV420H1-H4K20me2-ORC1相互作用蛋白,影响DNA复制起始位点的选择和激活,调节细胞周期进程,进而调控细胞增殖[18]。bPPI-seq是一种灵敏稳定的可以在体内鉴定蛋白质之间相互作用的新技术,本研究前期运用该技术在293T细胞检测,发现H2A.Z可能与TAZ相互作用[19]。然而,TAZ是否与H2A.Z相互作用并在缺氧诱导肺损伤的发病机制中发挥关键作用仍有待阐明。

本研究通过体外细胞实验,系统地研究了缺氧下TAZ对AECs增殖的影响,并通过靶向剪切及转座酶标记技术(cleavage under targets and tagmentation, CUT&Tag)测序探索了缺氧AECs中TAZ对H2A.Z在染色质上的沉积水平。旨在探索TAZ-H2A.Z轴在缺氧诱导的AECs增殖中的关键作用,为理解缺氧条件下肺组织修复的分子机制提供新的见解。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性C57BL/6J野生型小鼠(8~12周龄,体质量22~26 g),购自陆军军医大学实验动物中心。采用简

单随机化法将小鼠分为常氧组(n=6)和缺氧组(n=6),常氧组饲养于陆军军医大学实验动物中心;缺氧组饲养于陆军军医大学高原军事系缺氧模拟仓(海拔5 800 m),构建小鼠缺氧肺损伤模型。2组小鼠分别饲养4 d后,异氟烷麻醉安乐死后,解剖获取肺组织样本进行后续实验。实验方案获陆军军医大学动物福利与伦理委员会批准(批准编号:AMUWEC20250012)。

1.2 细胞培养

小鼠肺泡上皮细胞系(murine lung epithelial-12,MLE12)细胞(旗赛生物,货号:QS-M025)在含有10%胎牛血清(FBS,Umedium,货号:3022A)和1%青霉素/链霉素混合液(biosharp,货号:BL505A)的杜氏改良伊格尔培养基(DMEM,Gibco,货号:C11995500BT)中培养。MLE12细胞置于37 ℃、5%CO_2的湿润环境中培养作为常氧组;置于37 ℃、1%O_2,5%CO_2和94%N_2的缺氧工作站(invivo2-400)中培养24 h作为急性缺氧组。

1.3 HE染色

小鼠肺组织使用4%多聚甲醛进行固定,石蜡包埋后,制备小鼠肺组织石蜡切片。切片经脱蜡水化后,在苏木精溶液中染色5 min,自来水洗涤5 min,随后在伊红溶液中染色3 min,蒸馏水洗涤后依次放置于系列梯度浓度的乙醇和二甲苯后,滴加中性树脂于载玻片上进行封片处理。室温放置1 d后,显微镜下拍照记录,根据Smith评分系统进行分析。

1.4 Western blot检测相关蛋白表达

收获MLE12细胞至15 mL离心管中,100×g室温下,离心5 min,弃上清。在细胞沉淀中加入500 μL含有蛋白酶及磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液(Beyotime Biotechnology, P0013B),并转移至新的1.5 mL离心管中,于冰上静置20 min裂解。在4 ℃下以12 000×g离心5 min。取上清,并加入等体积的2× SDS-PAGE上样缓冲液。100 ℃金属浴加热6 min使其变性。SDS-PAGE分离各组蛋白样本,通过半干转法转移蛋白到PVDF膜(Millipore, IPVH00010)上。用5%脱脂牛奶室温封闭2 h,在4 ℃与TAZ抗体(Invitrogen, PA1-46190,1∶1 000)、H2A.Z抗体(Abcam, Ab150402,1∶1 000)以及β-actin抗体(Servicebio, GB15001-100,1∶2 000),孵育过夜。第2天,将PVDF膜在HRP-山羊抗兔IgG(Proteintech, SA00001-2,1∶5 000)室温孵育1 h,洗涤后滴加化学发光液利用ChemiDocTM Imaging System(Bio-Rad)进行拍照。使用Image J对条带进行分析。

1.5 细胞增殖能力测定

将重悬的MLE12细胞以2 000个/孔细胞的密度接种在96孔板中。培养过夜至细胞贴壁后去除原培养基,并向每个孔中加入100 μL含10% CCK-8溶液(BIOGROUND, BG0025)的完全培养基,继续培养2 h后,使用酶标仪在450 nm处测量每个孔的光密度。

1.6 免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, Co-IP)

MLE12细胞经RIPA裂解后得到蛋白裂解液,取Protein A/G Magnetic Beads (Abbkine, KTI1010-CN) 20 μL于1.5 mL离心管中,并静置于磁力架,吸去上清。1×Wash Buffer洗涤3次。每个1.5 mL离心管分别加入2 μg IgG,H2A.Z和TAZ抗体,置于四维旋转混合仪,室温下孵育45 min。洗涤3次后,加入1 mL的细胞裂解液。在旋转混合仪上4 ℃孵育过夜。第2天,取出离心管静置于磁力架,弃上清后洗涤3次,加入20 μL的1×SDS-PAGE上样缓冲液。100 ℃金属浴加热6 min。100×g室温下离心5 min,保留上清,用于Western blot检测和分析。

1.7 稳定敲除细胞

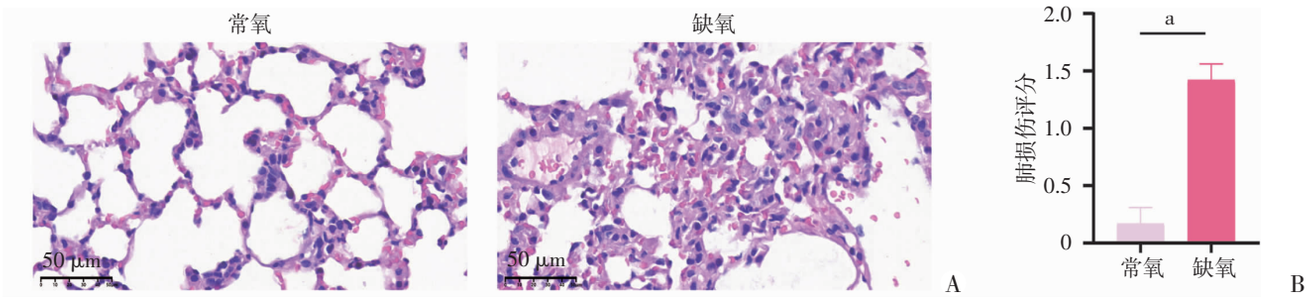
用于TAZ敲除的慢病毒颗粒购自GeneChem公司。用含有靶向TAZ的shRNA慢病毒转染MLE12细胞。孵育48 h后,用2 mg/mL嘌呤霉素处理感染细胞,筛选稳转株sh-TAZ。TAZ敲低的靶向序列为CCATG-AGCACAGATATGAGAT。

1.8 靶向剪切及转座酶标记技术(cleavage under targets and tagmentation, CUT&Tag)

依照TD 903试剂盒(Vazyme, TD 903-02)的指导方案,进行CUT&Tag实验。在室温下收集所需数量的MLE12细胞,400×g离心5 min,弃上清。将细胞转移到预先装有活化的ConA珠子的离心管中,轻轻混合后,在室温下孵育10 min。加入5 μL H2A.Z抗体,4 ℃孵育过夜。第2天,孵育二抗(1∶100),向每个样本中加入2 μL的pA/G-Tnp和98 μL的Dig-300缓冲液,充分混合。在室温下旋转孵育1 h。每个样本中加入40 μL的Dig-300缓冲液和10 μL的5倍浓缩的TTBL。在PCR仪中37 ℃下孵育60 min。此后,向样本中加入5 μL的蛋白酶K和100 μL的Buffer L/B,再加入20 μL的DNA提取珠,充分混合后,在55 ℃的金属浴中孵育10 min。加入16 μL的无菌水(ddH_2O)进行DNA的洗脱。洗脱液进行测序分析,得到CUT&Tag-seq文库。

1.9 CUT&Tag-seq数据分析

CUT&Tag-seq获得测序原始数据后,进行数据质量控制。使用Fastp联合Cutadapt工具去除测序数据中的接头序列。随后,利用Hisat2工具将去除接头后的数据比对到参考基因组上,生成SAM格式的比对文件。再通过Sambamba工具将SAM文件转换为BAM文件,并去除重复的reads,得到可用于后续分析的高



A:小鼠肺组织HE染色;B:肺损伤评分　a:P<0.01

图1　常氧和缺氧条件下肺组织HE染色图(n=6)

质量数据。在此基础上,使用MACS2工具对过滤后的数据进行peak calling,以鉴定H2A.Z的结合位点。借助ChIPseeker工具对H2A.Z信号峰的位置进行注释和标记,以便进一步分析其在基因组中的分布和功能。

1.10　统计分析

数据分析使用了GraphPad Prism 8软件。在进行两组之间的比较时,对数据进行正态性和方差齐性检验。若数据符合正态分布且方差齐性,则采用独立样本t检验;若方差不齐,则采用Welch t检验。P<0.05被认为具有统计学意义。

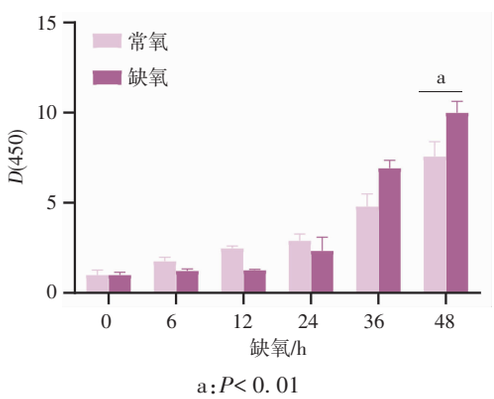
2　结果

2.1　缺氧引起肺组织损伤

为了评估缺氧对小鼠肺组织病理的影响,本研究通过使用缺氧模拟仓模拟5 800 m海拔的氧环境,饲养小鼠4 d,构建缺氧模型。通过对肺组织切片进行HE染色,并进行组织形态学分析发现,与常氧条件下培养的小鼠相比,缺氧4 d的小鼠肺组织出现了明显的病理变化,包括肺泡萎缩、间隔增厚以及炎症细胞浸润增多(P<0.01,图1)。

2.2　缺氧引起AECs增殖增加

研究表明AECs,尤其是二型肺泡上皮细胞(type Ⅱ alveolar epithelial cells, AT2)细胞,在肺损伤修复过程中发挥着至关重要的作用,其显著特征之一是增殖增加[20]。为了探究缺氧条件下AECs的增殖能力,本研究选用小鼠AT2细胞系MLE12进行体外实验,该细胞常用以模拟肺部上皮细胞的特性及其功能。通过CCK-8实验对常氧和缺氧条件下的MLE12细胞进行了检测。结果显示,在缺氧条件下,MLE12细胞的增殖能力显著增强(P<0.01,图2),表明缺氧能够促进MLE12细胞的增殖。这一结果提示,AECs通过增加自身增殖来适应缺氧引起的肺损伤。



a:P<0.01

图2　常氧和缺氧条件下MLE12细胞的增殖情况

2.3　缺氧条件下TAZ蛋白表达增加

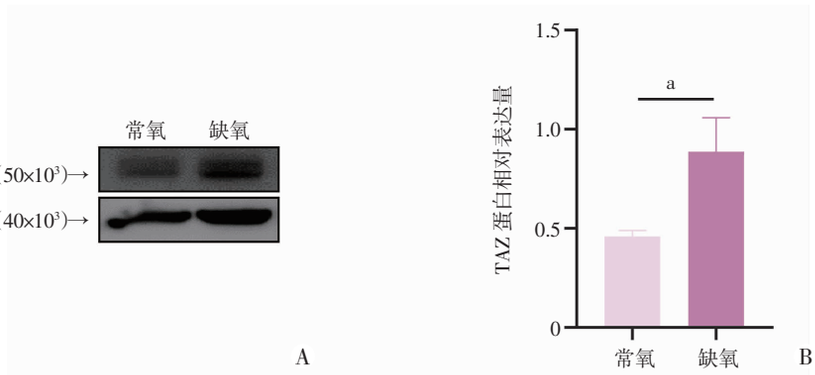
为了确定小鼠在急性缺氧条件下肺组织中TAZ表达水平的变化,在本研究中,通过Western blot实验,检测了缺氧条件下MLE12肺泡上皮细胞系中TAZ蛋白的表达变化。结果显示,缺氧条件下TAZ蛋白的表达水平显著增加(P<0.05,图3),表明缺氧能够诱导TAZ蛋白的表达上调。

2.4　TAZ影响缺氧后AECs增殖水平

鉴于缺氧后AECs通过增强增殖来进行自我修复机制以适应组织损伤,为了探究了TAZ在这一过程中的作用,本研究利用靶向TAZ的shRNA转染MLE12细胞,构建TAZ敲低稳转株(sh-TAZ)。进一步通过CCK-8实验发现,敲低TAZ蛋白后,缺氧条件下肺泡上皮细胞系MLE12的增殖水平显著下降(P<0.01,图4)。这表明了TAZ在缺氧条件下对AECs的增殖具有重要的促进作用。

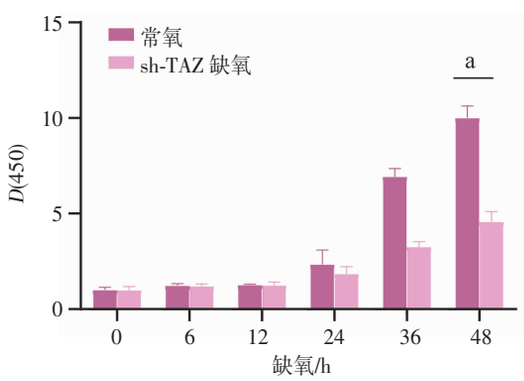
2.5　TAZ与H2A.Z存在相互作用

H2A.Z招募多种相互作用蛋白,这些蛋白在其靶基因的激活或抑制中起着决定性作用。本课题组前期通过bPPI-seq筛选方法表明,在293T细胞中,H2A.Z有许多潜在的相互作用蛋白,包括TAZ[19]。为了验证H2A.Z和TAZ之间的相互作用,对缺氧后的MLE12细



a:P<0.05

图3 Western blot检测(A)和定量分析(B)小鼠肺上皮细胞系MLE12中TAZ的表达(n=3)



a:P<0.01

图4 TAZ对缺氧后MLE12细胞增殖的CCK-8测定

胞裂解液进行Co-IP实验,分别通过H2A.Z和TAZ抗体对细胞裂解液进行免疫沉淀,随后通过Western blot检测H2A.Z和TAZ蛋白的存在。结果显示,在缺氧条件下H2A.Z与TAZ蛋白能够成功"互拉",表明二者之间存在相互作用(图5)。

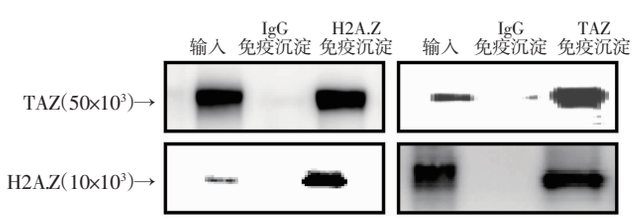


图5 MLE12细胞中TAZ和H2A.Z之间的Co-IP测定

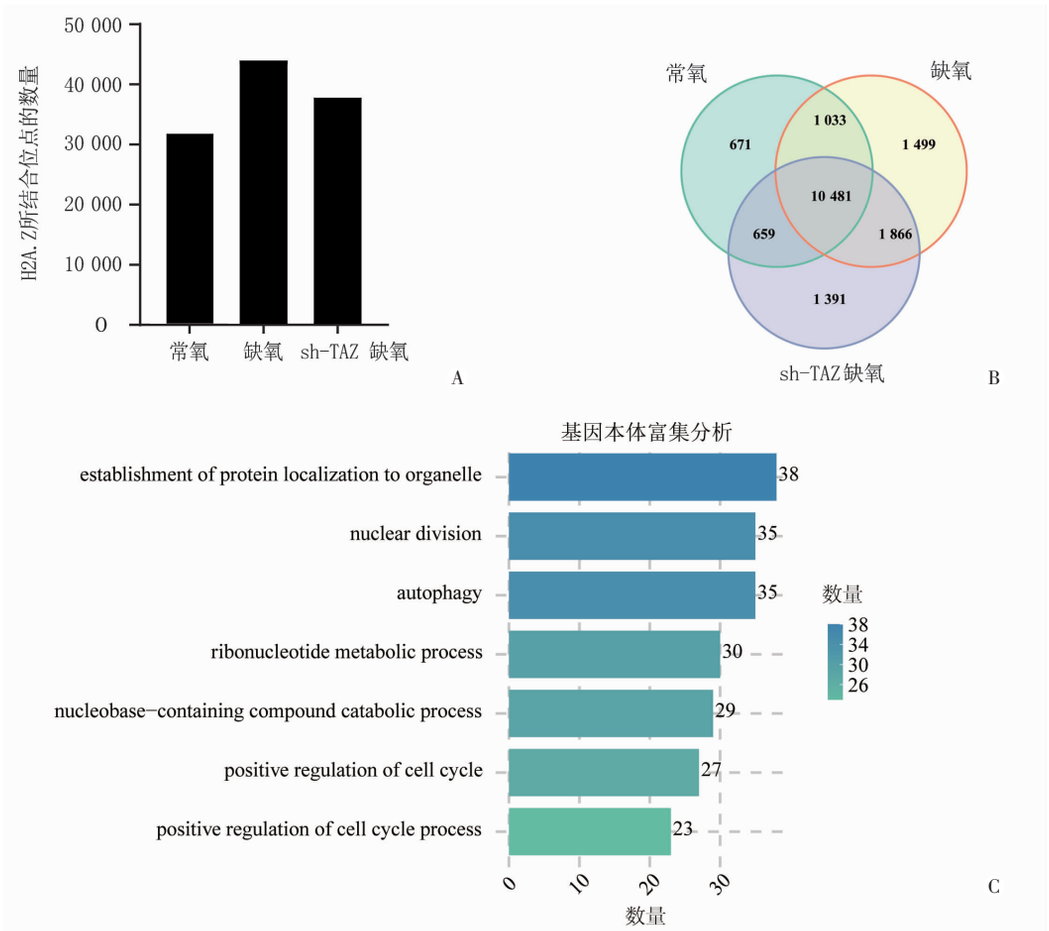
2.6 TAZ改变H2A.Z染色质上的沉积

为了明确缺氧条件下TAZ对H2A.Z沉积的影响,本研究使用H2A.Z抗体在常氧和缺氧条件下对MLE12细胞进行CUT&Tag-seq文库构建,以获取常氧和缺氧后MLE12细胞中H2A.Z在DNA上的结合情况,通过去除匹配到线粒体的片段以及PCR重复,得到的独特结合位点分别为31 817和44 078(图6A),表明缺氧促进了H2A.Z在染色质上的沉积。随后敲低TAZ进行缺氧,H2A.Z结合的位点为37 840(图6A),以上结果表明TAZ对H2A.Z的沉积具有调控作用。随后,通过将3个组结合位点所注释到的基因绘制韦恩图,结果显示在缺氧后获得的H2A.Z峰值注释到的基因共有3 365个(图6B),然而在敲低TAZ后,减少的H2A.Z峰值注释到1 499个基因(图6B),进一步分析发现,这些基因主要富集于细胞周期相关通路中(图6C)。以上研究表明缺氧时TAZ主要通过调控H2A.Z在染色质上的沉积,改变复制起始位点的选择和激活,调节细胞周期,促进ACEs增殖。

3 讨论

3.1 TAZ可能通过促进肺泡上皮细胞增殖来适应缺氧引起的肺损伤并促进修复

缺氧作为一种常见的肺损伤诱因,可诱导肺组织出现炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚以及肺泡萎缩等病理变化[1,21-22]。然而,目前用于逆转缺氧诱导的肺损伤的解决方案十分有限,这凸显了进一步研究缺氧损伤后肺修复机制的必要性。为了探索缺氧对小鼠肺损伤的影响,本研究采用缺氧模拟仓来模拟高原环境。相较于使用亚硝酸钠或氯化钴等化学试剂来模拟缺氧,或使用与血红蛋白结合并降低其携氧能力化合物的方法,本研究方法更贴近高原地区低氧环境的实际状况。同时,借助本课题组之前发明的bPPI-seq技术,本研究发现了H2A.Z与TAZ之间存在相互作用,并通过Co-IP进一步验证了这一相互作用。与酵母双杂交(yeast two-hybrid,Y2H)等技术相比,这种相



A:H2A.Z所结合位点的数量;B:韦恩图表示H2A.Z结合位点所注释到的基因数量;C:基因的基因本体富集分析

图6 TAZ对H2A.Z在染色质上沉积的影响

互作用的特异性更高。本研究主要利用CUT&Tag分析和实验研究方法,研究了缺氧诱导损伤后肺修复过程中涉及的关键转录调控因子,为减轻缺氧诱导肺损伤的新治疗策略提供了潜在靶点。

与现有文献一致[1],本研究通过HE染色观察到了缺氧引起肺损伤。缺氧条件下TAZ蛋白表达增加[13-14],本研究同样在肺泡上皮细胞也观察到了此现象。此外,证据表明,AECs中的TAZ蛋白在肺损伤后的修复过程中发挥了关键作用,不仅在损伤后发挥抗炎效应,还促进AECs的增殖[15-16,23]。研究表明AECs,尤其是AT2细胞,在肺损伤修复过程中发挥着至关重要的作用。AT2细胞不仅是肺泡上皮中的祖细胞,还具有强大的增殖和分化潜能,能够在损伤后自我扩增并分化为AT1细胞,从而重建肺泡结构,恢复气体交换功能[20]。此外,AT2细胞还通过清除肺泡内液体,并分泌表面活性物质来减少肺泡内液体积聚,从而改善氧合[24]。因此,促进AT2细胞的增殖对于肺损伤后的修复具有重要的临床价值。通过CCK-8实验技术验证了缺氧通过TAZ促进AECs增殖这一假设,提示TAZ通过促进肺泡上皮细胞增殖来适应缺氧引起的肺损伤并促进损伤修复。

3.2 缺氧时TAZ可能影响H2A.Z在染色质上沉积

本研究团队之前筛选出H2A.Z很可能与TAZ存在相互作用[19],本研究中进一步验证了这一发现。与现有文献[17]一致,研究发现TAZ可以调控H2A.Z在染色质上的沉积,为了研究缺氧条件下TAZ对H2A.Z沉积的影响,本研究通过CUT&Tag测序鉴定出缺氧条件下H2A.Z结合位点显著增加,而敲低TAZ后部分逆转,表明TAZ通过调控H2A.Z沉积。这一研究为理解缺氧通过表观遗传重编程调控细胞命运提供新的见解。

本研究发现TAZ可以调控H2A.Z在染色质上的沉积,然而TAZ调控H2A.Z沉积的具体机制尚需进一步研究。近期的一项研究显示,在癌基因转录调控中,TAZ能够与SRCAP复合物相互作用,介导H2A.Z在靶位点的沉积[17]。尽管由于缺乏针对小鼠SRCAP

复合物的特异性抗体,无法直接验证AECs中TAZ与SRCAP复合物的相互作用,但这可能是一个潜在的机制,后续将进一步研究以阐明TAZ如何精确调控H2A.Z在染色质上的沉积。近期研究发现,在缺氧条件下,HIF-1α-TAZ复合物增加了TAZ的表达及其相互作用情况[14],这很可能影响H2A.Z在染色质沉积。未来的研究需要探索HIF-1α-TAZ-H2A.Z复合物在肺损伤修复中的详细机制。此外,由于本研究主要在细胞水平上开展,因此需要在动物模型和临床样本中进行进一步验证。

3.3 TAZ-H2A.Z复合物可能通过调控细胞周期来促进缺氧诱导肺泡上皮细胞的增殖

细胞周期作为细胞增殖的核心调控过程,其正常运行是细胞有序分裂和组织稳态维持的关键,其进程受到表观遗传修饰与信号通路的协同调控[25-26]。本研究中,在缺氧条件下,TAZ通过调控H2A.Z在染色质上的沉积,影响DNA复制起始位点的选择和激活,进而改变细胞周期相关基因的表达。这些基因主要富集于细胞周期通路中,表明TAZ通过调控细胞周期的关键环节,缩短细胞周期,从而促进细胞增殖。这一发现进一步揭示了细胞周期相关通路在细胞增殖中的重要作用,并为理解TAZ在缺氧条件下的生物学功能提供了新的视角。

本研究重点关注了缺氧对肺泡上皮细胞增殖的影响,虽然目前的研究已经揭示了部分机制,但仍有诸多问题需要进一步探索。例如,缺氧诱导的AT2细胞增殖与凋亡之间的平衡如何被调节,以及如何通过干预这些过程来改善肺损伤的修复效果。未来的研究可以进一步探讨这些机制,并开发针对性的治疗策略,以加速肺泡上皮细胞的再生和修复,为急性缺氧所致肺损伤提供新的治疗思路。

综上所述,本研究发现TAZ是缺氧诱导AECs增殖的核心调控因子,并进一步提出TAZ-H2A.Z轴可能是缺氧适应性表观调控的关键组成部分,为肺损伤修复研究提供了新方向。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] WANG R J, MA S H, YANG J, *et al*. Sodium hydrosulfide protects rats from hypobaric-hypoxia-induced acute lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(19): 10734. DOI: 10.3390/ijms251910734.

[2] BOREK I, BIRNHUBER A, VOELKEL N F, *et al*. The vascular perspective on acute and chronic lung disease[J]. J Clin Invest, 2023, 133(16): e170502. DOI: 10.1172/JCI170502.

[3] KAMINSKI T W, BRZOSKA T, LI X Y, *et al*. Lung microvascular occlusion by platelet-rich neutrophil-platelet aggregates promotes cigarette smoke-induced severe flu[J]. JCI Insight, 2024, 9(2): e167299. DOI: 10.1172/jci.insight.167299.

[4] LIN X, WANG H Y, PU X Y. Protective mechanism of fdft1 in steroid hormone synthesis pathway in SD rats with acute hypoxic injury[J]. Genes Genomics, 2020, 42(11): 1319-1326. DOI: 10.1007/s13258-020-00999-5.

[5] ZHAO Z, HOU B, TANG L, *et al*. High-altitude hypoxia-induced rat alveolar cell injury by increasing autophagy[J]. Int J Exp Pathol, 2022, 103(4): 132-139. DOI: 10.1111/iep.12434.

[6] KOTTON D N, MORRISEY E E. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations[J]. Nat Med, 2014, 20(8): 822-832. DOI: 10.1038/nm.3642.

[7] VAUGHAN A E, BRUMWELL A N, XI Y, *et al*. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury[J]. Nature, 2015, 517(7536): 621-625. DOI: 10.1038/nature14112.

[8] RACKLEY C R, STRIPP B R. Building and maintaining the epithelium of the lung[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2724-2730. DOI: 10.1172/JCI60519.

[9] BARKAUSKAS C E, CRONCE M J, RACKLEY C R, *et al*. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7): 3025-3036. DOI: 10.1172/JCI68782.

[10] WANG J, PENG X Y, YUAN N, *et al*. Interplay between pulmonary epithelial stem cells and innate immune cells contribute to the repair and regeneration of ALI/ARDS[J]. Transl Res, 2024, 272: 111-125. DOI: 10.1016/j.trsl.2024.05.012.

[11] ALYSANDRATOS K D, HERRIGES M J, KOTTON D N. Epithelial stem and progenitor cells in lung repair and regeneration[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83: 529-550. DOI: 10.1146/annurev-physiol-041520-092904.

[12] ZHANG Y S, TU B, SONG K, *et al*. Epigenetic hallmarks in pulmonary fibrosis: new advances and perspectives[J]. Cell Signal, 2023, 110: 110842. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110842.

[13] CASTILLO C, GRIECO M, D'AMONE S, *et al*. Hypoxia effects on glioblastoma progression through YAP/TAZ pathway regulation[J]. Cancer Lett, 2024, 588: 216792. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216792.

[14] XIANG L S, GILKES D M, HU H X, *et al*. Hypoxia-

inducible factor 1 mediates TAZ expression and nuclear localization to induce the breast cancer stem cell phenotype [J]. Oncotarget, 2014, 5 (24): 12509-12527. DOI: 10.18632/oncotarget.2997.

[15] DIGIOVANNI G T, HAN W, SHERRILL T P, *et al*. Epithelial Yap/Taz are required for functional alveolar regeneration following acute lung injury [J]. JCI Insight, 2023, 8(19): e173374. DOI: 10.1172/jci.insight.173374.

[16] LACANNA R, LICCARDO D, ZHANG P, *et al*. Yap/Taz regulate alveolar regeneration and resolution of lung inflammation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(5): 2107-2122. DOI: 10.1172/JCI125014.

[17] ZHANG H X, LI S S, ZHOU R X, *et al*. SRCAP complex promotes lung cancer progression by reprograming the oncogenic transcription of Hippo-YAP/TAZ signaling pathway [J]. Cancer Lett, 2024, 585: 216667. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216667.

[18] LONG H Z, ZHANG L W, LV M J, *et al*. H2A.Z facilitates licensing and activation of early replication origins [J]. Nature, 2020, 577 (7791): 576-581. DOI: 10.1038/s41586-019-1877-9.

[19] ZHANG Y, KU W L, LIU S, *et al*. Genome-wide identification of histone H2A and histone variant H2A.Z-interacting proteins by bPPI-seq [J]. Cell Res, 2017, 27 (10): 1258-1274. DOI: 10.1038/cr.2017.112.

[20] ASPAL M, ZEMANS R L. Mechanisms of ATII-to-ATI cell differentiation during lung regeneration [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3188. DOI: 10.3390/ijms21093188.

[21] MIRCHANDANI A S, JENKINS S J, BAIN C C, *et al*. Hypoxia shapes the immune landscape in lung injury and promotes the persistence of inflammation [J]. Nat Immunol, 2022, 23 (6): 927-939. DOI: 10.1038/s41590-022-01216-z.

[22] 孟祥琼, 陈婷, 谢宏晨, 等. 缺氧特异性诱导肺血管内皮细胞黏附分子3表达以促进单核细胞黏附[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(1): 51-59. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202407096.
MENG X Q, CHEN T, XIE H C, *et al*. Hypoxia specifically induces CADM3 expression in pulmonary endothelial cells and promotes monocyte adhesion [J]. J Army Med Univ, 2025, 47 (1): 51-59. DOI: 10.16016/j. 2097-0927. 202407096.

[23] LIN C R, BAHMED K, KOSMIDER B. Impaired alveolar re-epithelialization in pulmonary emphysema [J]. Cells, 2022, 11(13): 2055. DOI: 10.3390/cells11132055.

[24] LIU K, MENG X F, LIU Z X, *et al*. Tracing the origin of alveolar stem cells in lung repair and regeneration[J]. Cell, 2024, 187 (10): 2428-2445. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.010.

[25] ØVREBØ J I, MA Y Q, EDGAR B A. Cell growth and the cell cycle: new insights about persistent questions [J]. Bioessays, 2022, 44 (11): e2200150. DOI: 10.1002/bies.202200150.

[26] PUCCI B, KASTEN M, GIORDANO A. Cell cycle and apoptosis [J]. Neoplasia, 2000, 2 (4): 291-299. DOI: 10.1038/sj.neo.7900101.

(**收稿**:2025-02-17;**修回**:2025-03-04)

(编辑 李 玥)