昆明动物所等在干细胞基因组稳定性调控机制研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11599.html

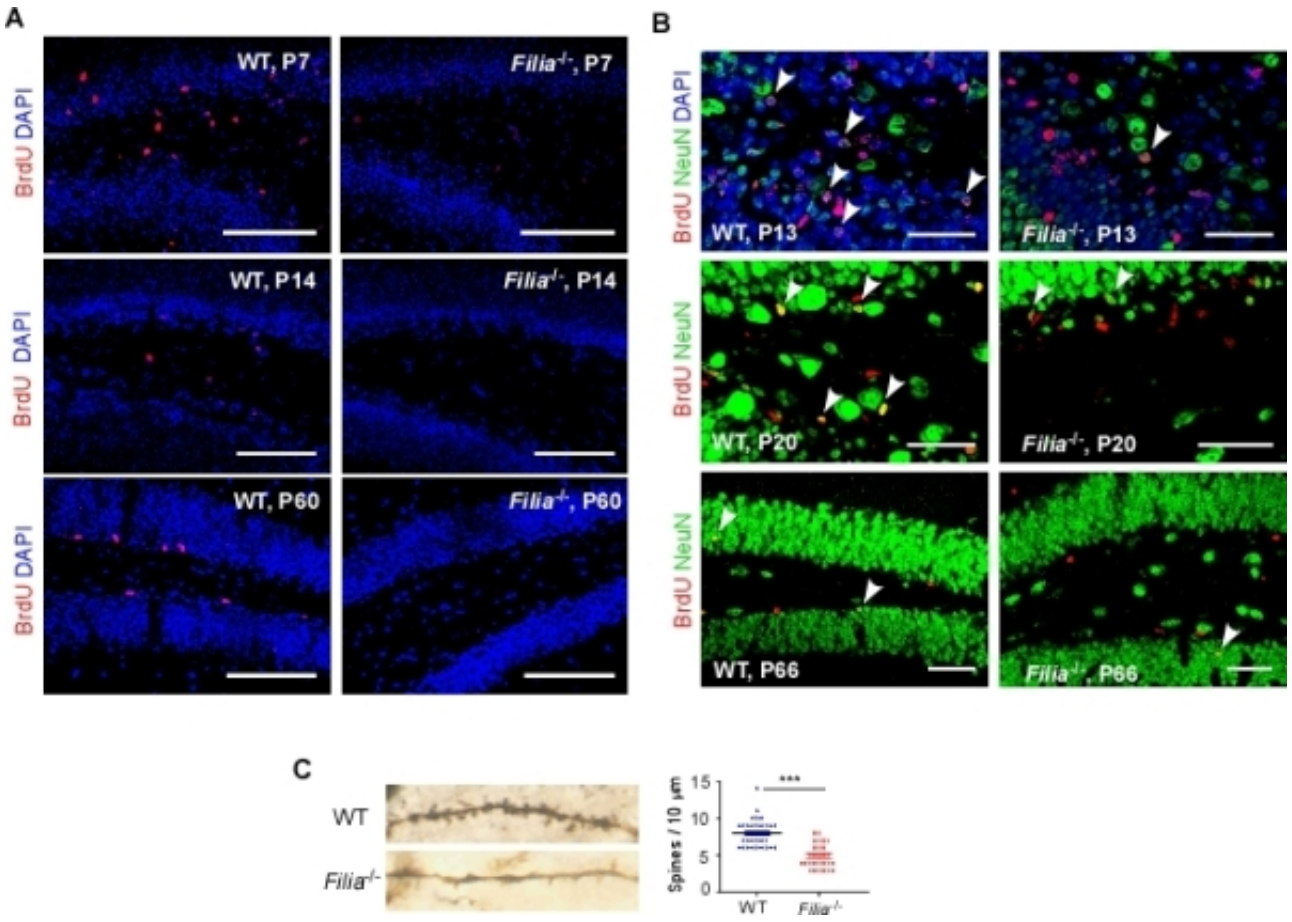
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

干细胞是机体发育和组织稳态维持的基础，基因组稳定是干细胞干性维持和再生医学应用的前提。研究干细胞如何维持基因组稳定，有助于推动干细胞的安全应用和理解相关发育疾病的致病机理。中国科学院昆明动物研究所研究员郑萍团队长期关注干细胞维持基因组稳定性的独特机制。前期工作中，该研究团队鉴定胚胎干细胞基因组稳定性调控的关键多功能因子Filia，揭示其不同的作用途径（*Cell Stem Cell* 2015，16(6)：684-698；*Cell Research* 2
01
8，28(1)：69-89），并发现人类同源基因的功能突变能够导致胚胎发育失败和复发性流产（*PloS Biology* 2019，17(10)：e3000468）。

和胚胎干细胞比较，组织干细胞仅具备组织特异的发育潜能。但是它们是否在基因组稳定性维持上存在一些共同调控机制？为探究该问题，研究人员在小鼠神经干/祖细胞（neural stem/progenitor cells，NSPCs）中对Filia的表达和功能进行研究。研究显示，Filia仅特异表达在出生后的小鼠海马NSPCs中；功能研究发现，Filia调控海马NSPCs的基因组稳定。海马区Filia缺失后，产生严重的DNA双链断裂及异常的神经发生；行为学实验进一步表明，海马相关的神经功能受损，小鼠表现出学习和空间记忆能力下降、焦虑。为进一步理解基因组不稳定如何导致神经发生及功能异常，研究人员利用高通量全基因组易位测序技术（high-throughput genome-wide translocation sequencing，HTGTS），对Filia缺失诱导的DNA双链断裂位点进行定位研究，发现较多调控神经发生和神经功能的基因受到影响，产生双链断裂热点（hotspots），由此可影响基因功能。研究人员在猕猴NSPCs中，发现同源基因在猴NSPCs中具有保守功能，提示人类该基因的功能变异可能导致神经系统发育疾病。

该研究揭示Filia在调控海马正常神经发育和功能中的重要意义，提出不同脑区NSPCs的基因组稳定性调控机制可能存在区域特异性，以适应不同的神经发生功能。相关研究成果以*Genome integrity and neurogenesis of postnatal hippocampal neural stem/progenitor cells require a unique regulator Filia*为题，发表在*Science Advances*
上。昆明动物所博士研究生李竞争为论文第一作者，郑萍和中科院分子细胞科学卓越创新中心研究员孟飞龙为论文的共同通讯作者。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、遗传资源与进化国家重点实验室开放课题和云南省面上项目的支持。

论文链接



Filia$^{-/-}$小鼠海马中NSPCs的增殖和神经分化受损

研究团队单位：昆明动物研究所

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转发