

昆明动物所揭示多能干细胞维持基因组稳态新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16264.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！

多能干细胞是个体发育的基础，也是再生医学的重要种子细胞之一。由于发育地位特殊，多能干细胞基因组具高度稳态（如小鼠胚胎干细胞的基因组变异率仅为胚胎成纤维细胞的1/100）。尽管多能干细胞较分化细胞具更强的基因组稳态维持能力，大量扩增培养、持续的DNA复制及特殊的细胞周期往往导致基因组变异，破坏其分化潜能，并产生致瘤风险，成为多能干细胞走向临床应用的首要障碍。研究多能干细胞维持基因组稳态的特殊机制，有助于解决应用中大量扩增培养产生的基因组变异难题，并能为体内胚胎发育失败或缺陷研究提供新思路。

中国科学院昆明动物研究所研究员郑萍课题组长长期研究多能干细胞基因组稳态特征和独特调控机制。在前期工作中，鉴定了多能干细胞基因组稳态特异关键调控蛋白因子Filia和Floped，并阐述了其作用机制及体内重要生理功能（Cell Stem Cell2015,16(6):684-698；Cell Research2018,28(1):69-89；PLoS Biology2019,17(10):e3000468；Science Advances2020,6:eaba0682）。

长链非编码RNA（long noncoding RNA, lncRNA）能通过相变，和蛋白因子形成condensates，有效增强蛋白因子浓度，从而显著提高工作效率。研究人员推测，多能干细胞很可能存在一些特异表达的lncRNAs，在其高效调控基因组稳态中起重要作用。为此，该研究对小鼠胚胎干细胞进行不同种类的DNA损伤处理，结合RNA-seq分析，筛选到了10多个表达响应损伤处理的干细胞特异lncRNA。针对

其中1个尚未注释、表达变化最为显著且具物种保守性的lncRNA（命名为Discn，DNA damage-induced stem cell specific noncoding

RNA）进行了深入的功能和机制分析。发现Discn

对维持多能干细胞基因组稳定

性至关重要，并揭示了其作用机制。Discn

定位于核仁，和核仁蛋白NCL结合，阻止NCL在DNA损伤情况下迁移到核质和RPA形成蛋白复合体，从而增强自由RPA含量。自由存在的RPA是DNA代谢（复制、修复和重组）的关键调控因子。因此，Discn-NCL-

RPA轴能高效调控DNA复制和修复。Discn

也广泛表达于神经干细胞、精原干细胞等成体干细胞中，提示其有重要生理功能。研究人员还构建了Discn基因敲除小鼠，发现Discn

基因敲除可导致新生致死及神经发育异常，这些表型主要是由体内DNA损伤产生的严重炎症反应引起。该研究揭示了多能干细胞中lncRNA介导的基因组稳态调控新机制，研究结果以A novel lncRNADiscn fine-tunes replication protein A (RPA) availability to promote genomic stability为题，于近日发表在Nature Communications上。

该研究获得国家自然科学基金、国家重点研发计划的资助。

[论文链接](#)

Discn通过调节自由RPA含量高效调控基因组稳态

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