
胚胎发育组织保护干细胞基因组和发育疾病起源机制被揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30675.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！

胚胎发育组织保护干细胞基因组和发育疾病起源机制被揭示

。上海交通大学医学院研究员洪登礼团队首次揭示了胚胎发育组织保护其干细胞基因组的机制，并证明该机制与发育疾病（如儿童肿瘤）的发生密切相关，将进一步研究发育疾病的发病学和预防医学提供重要的理论和实验指导；基于所揭示机制，研发可以预测和预防儿童白血病发生的试剂盒和药品。12月5日，相关研究发表于《自然》杂志。

胚胎发育中，三胚层的细胞大量增殖分化，进而产生各种不同功能的细胞，形成组织器官。在此过程中，干细胞基因组稳定性的维持面临巨大挑战。发育器官组织微环境如何形成和传递信号，激活干细胞内源性的基因组稳定机制目前尚不清楚，对发育相关疾病发生的影响也亟待研究。

研究团队建立了肝细胞示踪和敲除小鼠模型，发现在胎儿肝脏（胎肝）发育早期，大量造血干祖细胞（HSPCs）由胎盘迁移至胎肝，而此时肝细胞数量相对较少。肝细胞的滞后发育，使大量刚迁入的HSPCs得不到有效的微环境保护，导致其基因组不稳定。此外，在受到基因毒性物质刺激时，易产生DNA断裂和突变，启动白血病的发生。随着胎肝发育进行，肝细胞数量增多，HSPCs的基因组稳定性增强。

系列实验表明，肝细胞通过分泌胎球蛋白A（Fetuin-A）保护HSPC的基因组。Fetuin-A可结合HSPC表面的TLR4受体，激活TLR4-MYD88-bZIP通路，上调核酸解旋酶BLM的表达，并通过解除HSPCs由于复制转录冲突而产生的R-loop结构，维持HSPCs的基因组稳定性。R-loop主要富集在造血调控和白血病突变常累及的基因上，Fetuin-A敲除后，这些基因上的R-loop水平显著增高，且敲除小鼠对白血病明显易感。

研究团队在人类胎肝中进一步验证了该保护机制，在胎肝发育的早期（前三个月）阶段，此保护机制同样缺乏，HSPCs对基因毒物损伤非常敏感。研究人员检测了婴儿患者骨髓血清中Fetuin-A的浓度，发现白血病症明显低于良性组，说明Fetuin-A提供的保护不足是儿童白血病发生的危险因素。同时，补充或治疗性干预Fetuin-A所激活的保护机制，可以预防儿童白血病的发生，展现了该研究成果的应用转化潜力。（来源：中国科学报 江庆龄）



珊瑚礁（胎肝）为鱼类（造血干祖细胞）提供了良好的栖息地，以抵御鲨鱼（基因毒物）的攻

击。图片由研究团队提供

?

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08307-x>

作者：洪登礼等 来源：《自然》

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](https://www.iikx.com)转发