广州生物院m6A修饰调控体细胞重编程机理研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11043.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！

9月8日，中国科学院广州生物医药与健康研究院陈捷凯课题组在*Cell Reprots*杂志在线发表了题为*YTHDF2/3 are required for somatic reprogramming through different RNA deadenylation pathways*的文章。该研究揭示了在体细胞重编程过程中，识别RNA m6A甲基化修饰的reader蛋白YTHDF2和YTHDF3通过不同的RNA降解途径协同调控体细胞中相关基因的降解，促进间质上皮转换（MET），从而利于重编程的顺利进行。

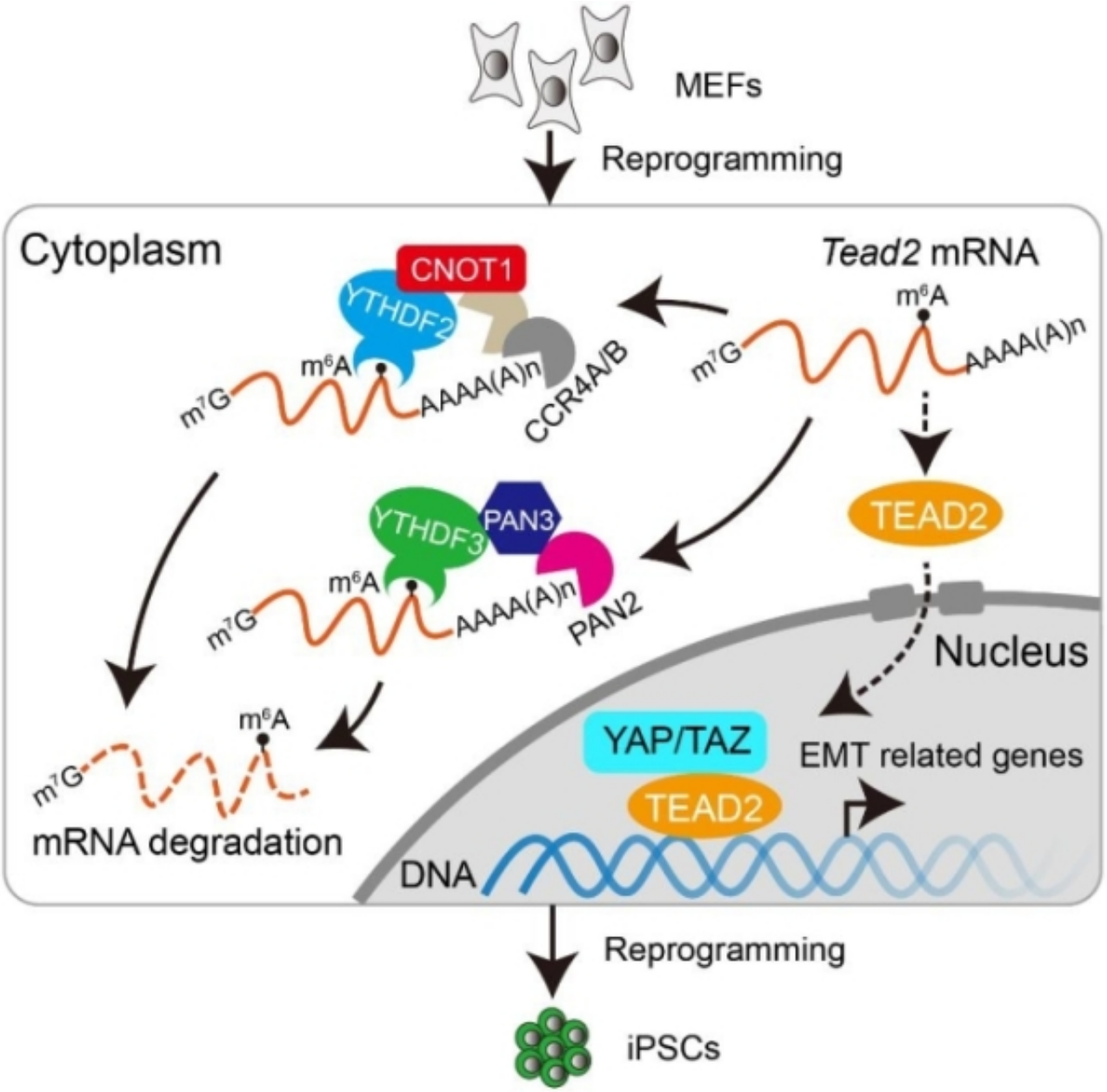
m6A（N6-甲基腺嘌呤）是真核生物mRNA转录后修饰中最常见、最丰富的化学修饰之一，该修饰由甲基转移酶复合体（METTL3、METTL14和WTAP等）、去甲基化酶（FTO和ALKBH5）和结合蛋白（YTHDF1/2/3、YTHDC1/2等）共同调控，参与到干细胞命运决定、胚胎发育等重要生理过程。早期的研究表明，m6A在干细胞多能性的维持与分化、体细胞重编程中具有重要的作用，但在不同条件下的研究结论有所差别。这些差别可能是由于细胞命运变化过程中涉及的因素较多，同时m6A具有多个功能通路且作用于RNA稳定性这种全局层面所导致的。而针对m6A甲基化酶METTL3进行研究会影响到全转录组上的m6A水平，对不同m6A介导的通路都产生干扰。

因此，为了更清晰地研究m6A在体细胞重编程中的作用，该研究主要关注功能相对单一的m6A结合蛋白YTHDF蛋白家族。研究结果表明，在体细胞重编程过程中敲降Ythdf2或Ythdf3都会抑制重编程，并且这种抑制作用是m6A依赖性的，而敲降Ythdf1则对重编程的效率基本上没有影响。进一步研究发现，YTHDF2通过招募CCR4-NOT脱腺苷化复合体调控体细胞重编程；而YTHDF3与PAN3具有相互作用，招募PAN2-PAN3复合体对mRNA进行脱腺苷化。在重编程过程中，YTHDF2-CCR4-NOT和YTHDF3-PAN2-PAN3这两条不同的mRNA降解途径协同促进体细胞相关基因mRNA的快速清除，有利于基因表达网络类型从体细胞向多能性干细胞转变。当其中任一途径受损，都会导致体细胞相关基因表达时间延长，从而损害重编程。

该研究还通过对敲降Ythdf2/3后mRNA半衰期延长的基因进行筛选，发现Hippo信号通路的效应因子TEAD2是其中一个重要的靶基因。TEAD2在重编程早期会结合并维持上皮间质转换（EMT）相关基因表达，过表达Tead2也会抑制重编程的效率。而敲降Ythdf2/3则会引起TEAD2结合的EMT相关基因表达上调，并且会促进细胞的迁移，说明敲降Ythdf2/3后会促进细胞发生EMT过程，使细胞不能正常进行MET过程而导致重编程效率被抑制。该研究还通过敲降Tead2或EMT相关基因Tgfb1等，使敲降Ythdf2/3导致下降的重编程效率恢复正常。

该研究利用体细胞重编程为模型，研究m6A结合蛋白YTHDF蛋白家族对细胞命运转变的影响，说明了YTHDF1/2/3在重编程中具有不一样的作用，证实了YTHDF2和YTHDF3通过不同的RNA降

解途径共同调控体细胞重编程。这一研究成果为理解m6A在体细胞重编程等细胞命运决定过程中的功能提供了新视角。



YTHDF2/F3通过不同的RNA降解途径共同调控体细胞重编程

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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