

生物物理所揭示MALAT1-m⁶A修饰的生物学功能

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12770.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！

2月20日，中国科学院生物物理研究所研究员李栋课题组在 *Developmental Cell* 上，以长文（Article）形式发表了题为 *N⁶-methyladenosine modification of MALAT1 promotes metastasis via reshaping nuclear speckles*

的研究论文。该研究综合运用长时程超分辨率活细胞成像、CUTTag测序和定量蛋白质组学等技术方法，揭示了lncRNA MALAT1存在m⁶A修饰富集区；MALAT1-m⁶A对维持核斑（Nuclear Speckles）组分动态平衡，进而在调控癌细胞的增殖和侵袭转移中起关键作用。

N⁶-甲基腺苷（m⁶A）修饰是一种普遍存在且具有重要生物学功能的RNA化学修饰，细胞内几乎所有类型的RNA分子中均广泛存在m⁶A修饰。目前，一些研究均通过调控m⁶A甲基转移酶（Writer）、去甲基化酶（Erase r）和m⁶A阅读蛋白（Reader）的活性来研究m⁶A修饰的生物学功能，但这些策略改变了整个转录组的m⁶A状态，最终表型取决于来自不同类型转录本m⁶A状态变化的综合效应，导致不易确定究竟是哪种或哪类转录本的m⁶A修饰对最终表型起主要作用，甚至会得到相互矛盾的结论。因此，亟需开展具有转录本特异性的m⁶A功能研究。此外，MALAT1基因在脊椎动物中高度保守，其转录本是一种长度约为8 kb的长链非编码RNA（long noncoding RNA, lncRNA），在核斑上高度富集。已有研究发现，lncRNA MALAT1的高表达与非小细胞肺癌、食管癌等肿瘤的侵袭转移风险高度正相关。然而，学界尚未明确MALAT1如何促进侵袭转移发生的分子机制。

研究人员对食管癌细胞系KY SE-30进行meRIP-seq，发现MALAT1富含30个高度可信的m⁶A修饰位点，其中有28个集中分布在长度约为1.5 kb且高度保守的区域内。研究进一步发现，虽然MALAT1基因表达量在缺失m⁶A修饰后几乎无变化，但

数百个癌症相关基因的表达量在MALAT1-Δm⁶

A

细胞

中发生了

显著变化，并展现

出增殖和侵袭转移能力显著抑制的表

型。为阐明MALAT1-m⁶

A如何调控侵袭转移，研

究人员利用定量蛋白质谱，发现MALAT1-Δm⁶

A能够导致几十种核斑定位蛋白在核斑上富集程度降低；利用自主开发的3D-

SIM超分辨显微镜和光片显

微镜，系统对比了野生型和MALAT1-Δm⁶

A细胞中RBM15、YTHDC1、SF3A1、PABPN1与核斑的共定位、动态互作等性质的差别。成像结

果表明，与野生型细胞相比，在MALAT1-Δm⁶

A细胞中，RBM15斑点与核斑的互作（contact）显著减少，同时YTHDC1、SF3A1和PABPN1在核斑

中的

富集显著

降低；这些蛋白在

核斑富集水平的降低可被野生型MALAT1恢复，但无法被m⁶A突变型MALAT1恢复。

核斑组分的变化导致癌症相关基因表达发生什么样的改变？研究人员利用CUTTag测序，发现核斑与相关基因的结

合位点主要位于这些基因的转录起始

位点，而MALAT1-Δm⁶

A显著减弱了核斑与

转录起始位点的结合，这其中包括420个

在MALAT1-Δm⁶

A细胞中转录下调的基因。研究人员选取JUN和TWIST2两个代表性原癌基因，用3D-SIM超分辨

成像统计了免疫荧光标记的核斑与DNA-

FISH标记的基因座位的相对距离，

结果表明，MALAT1-Δm⁶

⁶A缺陷的MALAT1基因座位敲入MS2适配子序列，以此实现m⁶A

reader蛋白YTHDC1的特异性回补（MALAT1-Δ

m⁶A+MCP-YTHDC1）。结果显示，通过在lncRNA

MALAT1-Δm⁶

A上特异性结合YTHDC1，可重新富集大多数含量下调的核斑蛋白，进而恢复核斑与癌症相关基

因的结合，促进其表达，最

终可在小鼠模型中显著恢复MALAT1-Δm⁶A细胞的增殖和侵袭转移能力。

综上，该研究展示了超分辨显微成像提供的时空动态信息与分子生化、质谱、测序等实验结果互

为补充和印证，从多个角度揭示了lncRNA

MALAT1的m⁶

A修饰在癌细胞增殖和侵袭转移能力中发挥关键作用。生物物理所李栋课题组助理研究员、博士

王新禹博士（兼共通讯作者）和博士研究生刘冲、张思微为论文的共同第一作者，李栋为论文通讯作者（Lead contact）。生物物理所卜鹏程课题组对动物实验提供了帮助，研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委、中科院、腾讯“科学探索奖”的资助。

[论文链接](#)

图1.野生型和MALAT1- Δm^6
A细胞中RBM15斑点与核斑互作，以及YHDC1在核斑中富集程度的对比

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发