

---

# 广州生物院发现RNA m<sup>6</sup>A修饰调控异染色质形成的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12900.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！*

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员陈捷凯课题组发现了RNA m<sup>6</sup>A修饰调控异染色质形成的新机制，阐明了RNA m<sup>6</sup>A

阅读器YTHDC1在这一机制中的关键作用：抑制基因组中广泛分布的ERV、IAP、LINE1等转座元件限制胚胎干细胞向全能性干细胞转化，相关研究成果以The RNA m<sup>6</sup>A reader YTHDC1 silences retrotransposons and guards ES cell identity为题，于北京时间3月4日发表在Nature上。

RNA上的N<sup>6</sup>-腺苷酸甲基化（m<sup>6</sup>A）是mRNA上最丰富

的RNA修饰，YTH结构域是已知的能够特异性识别m<sup>6</sup>A的结构域，因此，RNA m<sup>6</sup>A

可通过被含YTH结构域的阅读器蛋白（reader）识别，进而参与各种生物学功能。通过基因敲除实验，研究人员发现，m<sup>6</sup>A

催化酶METTL3敲除的小鼠在E8.5前就胚胎致死，而大部分m<sup>6</sup>A

阅读器基因的敲除并不会导致胚胎致死，包括3个分布在细胞质中主要参与mRNA调控的YTH基因（Ythdf1-3），只有分布在细胞核中的Ythdc1

敲除后会出现早期的胚胎致死，提示m<sup>6</sup>A

可能具有与YTHDC1有关的其他尚不清楚的重要生物学功能。

由于文献中至今尚未报道能够建立Ythdc1

敲除

的胚胎干

细胞系，陈捷凯课

题组运用条件敲除策略，针对编码YTH

结构域重要部分的Ythdc1

外显子7-9进行条件性敲除，发现敲除后细胞增殖能力迅速下降，基因表达谱出现2C-like（2C指受精卵卵裂后的二细胞期，小鼠在这一阶段启动合子基因组激活）的特征基因激活和逆转录转座元件激活。胚胎干细胞属于多能性干细胞，在小鼠胚胎发育中与囊胚内细胞团（ICM）的发育阶段相近，而2C-like细胞具备全能性，多能性干细胞在培养中会随机出现少量的2C-like细胞，这一多能性-全能性的转变过程是近年来干细胞领域的研究热点，科研人员希望通过了解其机制，发现维持全能性的可能方法。此前，科研人员已发现了RNA

---

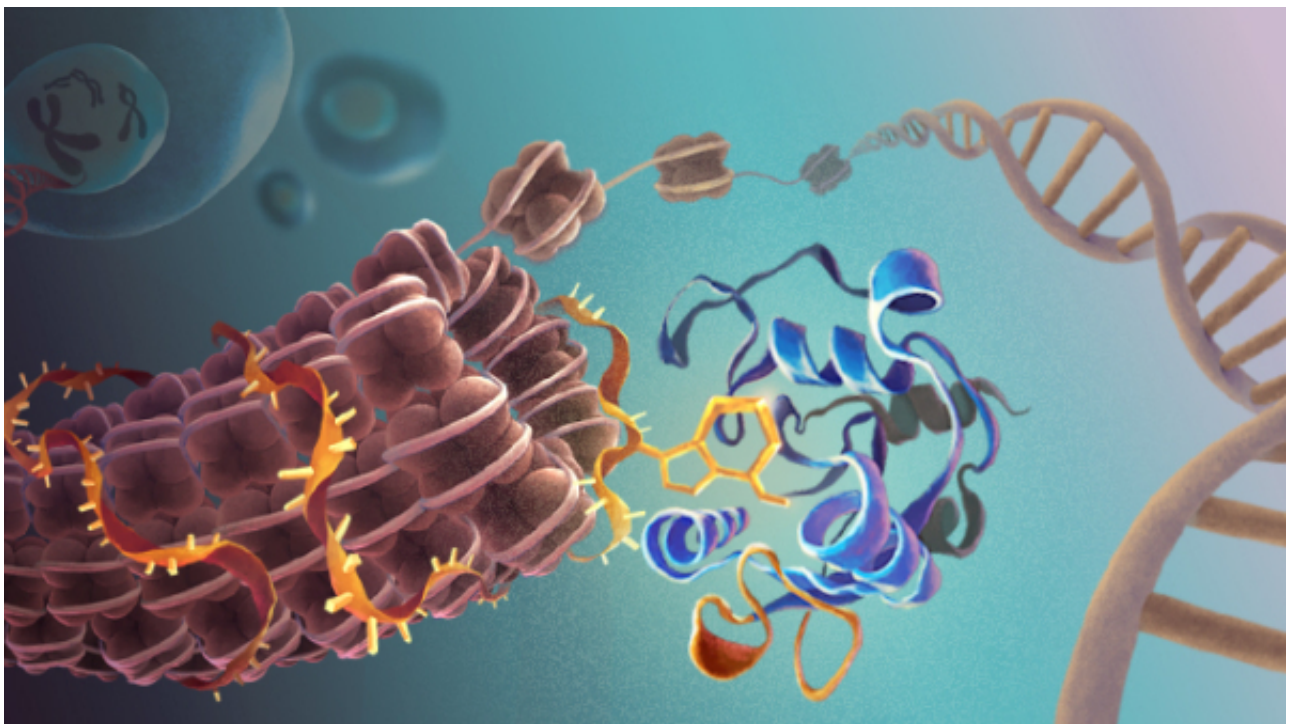
m<sup>6</sup>A调控胚胎干细胞退出多能性，该研究工作进一步发现了RNA m<sup>6</sup>A在全能性-多能性转变中的调控作用。

课题组在此前的工作中发现H3K9me3催化酶SETDB1在体细胞重编程、转座元件抑制、全能性-多能性转化中的重要作用（Nature Genetics 2013，Cell Reports 2020），因为表型一致，研究人员进一步研究了RNA m<sup>6</sup>A是否参与SETDB1-H3K9me3的调控。

遗传物质以染色质的形式存在，其中，活跃转录的部分为常染色质，致密的异染色质代表被沉默的遗传信息。组蛋白H3K9me3是异染色质的重要修饰，也是细胞命运决定的重要机制。在小鼠胚胎干细胞（mES细胞）中，除了组成型异染色质（着丝粒、端粒等），H3K9me3主要标记遍布基因组的逆转录转座子（Retrotransposons）上并沉默这些区域。逆转录转座子上的H3K9me3由SETDB1负责催化，敲除SETDB1会导致这些元件重激活并使胚胎干细胞转化为具有全能性特征的、类似2细胞期的细胞（2C-like细胞）。但SETDB1是如何特异性地被募集到逆转录转座子区域的？目前已有一些机制研究表明，哺乳动物进化过程中会通过含KRAB结构域的锌指蛋白的进化来特异性沉默一部分转座元件（KRAB结构域会通过KAP1招募SETDB1），但该机制并不覆盖所有各种类型的转座元件，提示还存在未发现的机制。

该研究发现，YTHDC1能够直接结合转座子元件（TE）转录出来的RNA上的m<sup>6</sup>A修饰，并招募SETDB1到相应的染色质位置，催化转座元件上的H3K9me3形成异染色质并使这些转座元件沉默。敲除Ythdc1会导致Setdb1依赖性的H3K9me3信号大幅下降，证明了YTHDC1是SETDB1介导逆转录转座子沉默的重要机制环节，也揭示了RNA m<sup>6</sup>A调控染色质的功能。

[论文链接](#)



---

RNA m<sup>6</sup>A结合蛋白YTHDC1调控异染色质形成

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](http://www.iikx.com)转发