
分子细胞卓越中心等揭示m⁶A修饰的长链非编码RNA调控神经元的发育及机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21211.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！

分子细胞卓越中心等揭示m⁶A修饰的长链非编码RNA调控神经元的发育及机制。近日，Cell Reports 在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）鲍岚研究组的最新研究进展（m⁶A-modified lincRNA Dubr is required for neuronal development by stabilizing YTHDF1/3 and facilitating mRNA translation）。该研究揭示了长链非编码RNA (lincRNA) Dubr的m⁶A修饰通过稳定YTHDF1/3复合体以及其介导的mRNA翻译从而调控轴突生长和神经元迁移的分子机制。

神经元作为一类高度特化的细胞，具有复杂的树突和轴突。神经元胞体中的mRNA可以运输至树突和轴突，并通过mRNA局部动态翻译合成新蛋白，参与调控神经元发育以及神经网络的建立。前期研究发现，初级感觉神经元轴突中富集microRNAs (miRNAs)，同时通过调控轴突中的局部翻译并参与轴突延伸（Wang et al., Cell Reports, 2015；Wang Bao, Journal of Molecular Cell Biology, 2017）。最近的研究发现，轴突富集的lincRNA ALAE通过竞争RNA结合蛋白KHSRP并与Gap43 mRNA相互作用，从而调节轴突局部翻译和参与轴突生长（Wei et al., Cell Reports, 2021）。上述研究表明，非编码RNA在神经元的发育中发挥重要调控作用。

RNA甲基化修饰是数百种RNA修饰中普遍和富集的修饰。N⁶-腺苷酸甲基化（N⁶-methyladenosine, m⁶A）是其中丰度最高的动态修饰，参与RNA代谢、剪接、翻译、出核和运输等重要细胞生物学过程。已有研究表明，m⁶A甲基化修饰在哺乳动物大脑中高度富集，同时在早期神经元分化、生长以及学习记忆等方面均发挥重要作用。尽管最近的研究提示lincRNA调控神经元轴突发育（Wei et al., Cell Reports, 2021），但对这些lincRNA是否存在m⁶A修饰以及m⁶A修饰在lincRNA参与神经发育中的功能与作用机制知之甚少。

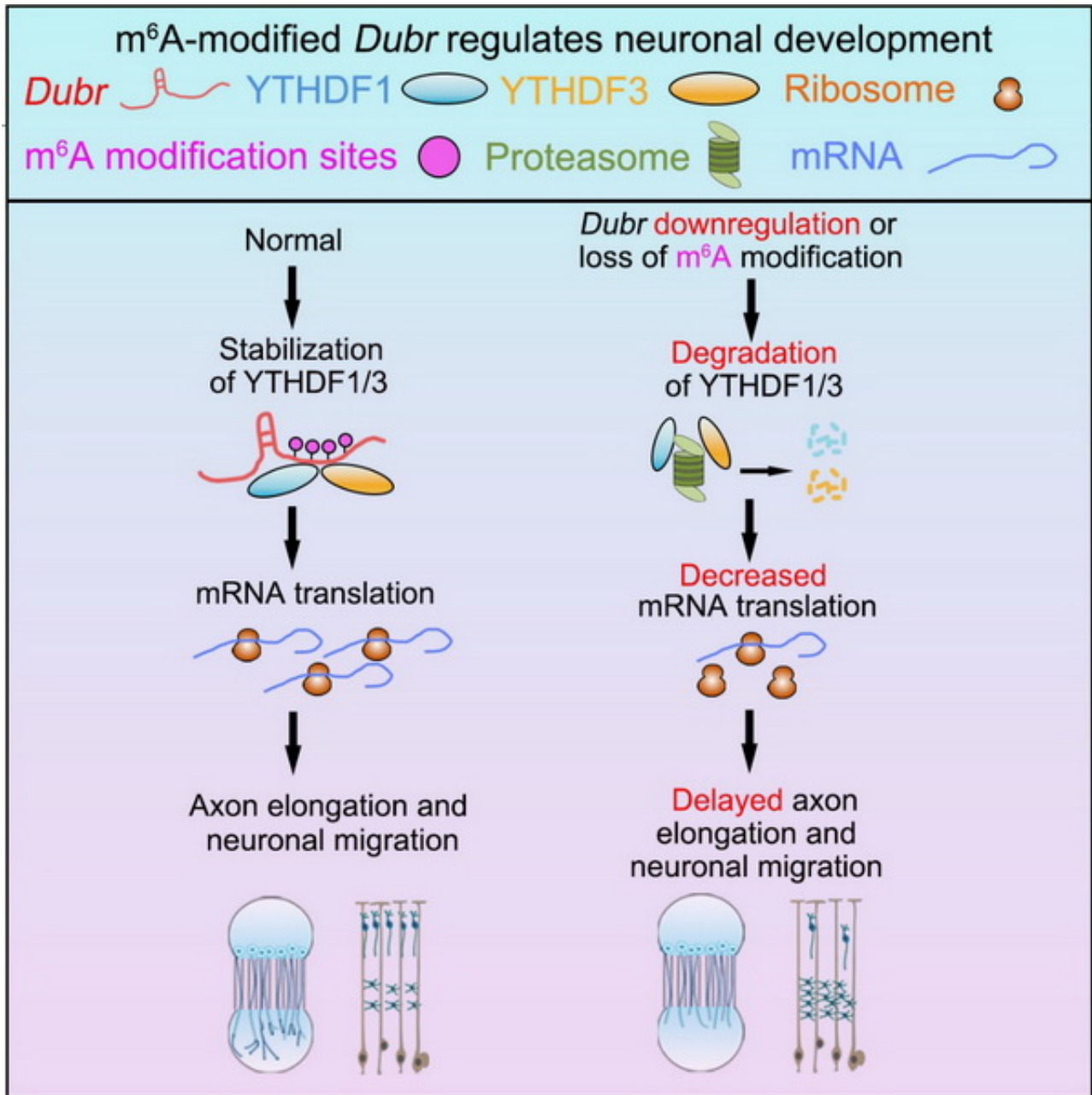
本研究对小鼠背根神经节（DRG）组织中的m⁶A-CLIP数据和不同组织发育测序的数据进行整合分析，发现lincRNA Dubr被m⁶A高度修饰且在神经系统发育早期高表达。利用小鼠体外DRG组织培养、神经元微流小室分隔培养以及胚胎电转等方法，研究发现敲减Dubr可以阻碍DRG

神经元的轴突生长以及导致皮层神经元迁移和轴突投射缺陷，而将Dubr的m⁶A修饰位点突变后则无法挽回神经元的发育缺陷。进一步，研究显示，Dubr通过m⁶A修饰位点与m⁶A阅读蛋白YTHDF1和YTHDF3相互作用，同时敲减Dubr或突变Dubr的m⁶A位点可以加速YTHDF1和YTHDF3蛋白进入蛋白酶体依赖的降解途径，最终导致蛋白水平显著下降。同时，Dubr、YTHDF1和YTHDF3均能调控与神经元发育相关分子Calmodulin和Tau的mRNA翻译，且Dubr通过m⁶A甲基化促进YTHDF1/3蛋白复合体的稳定来维持Calmodulin和Tau的mRNA翻译并促进感觉神经元的轴突生长和皮层神经元的正确迁移。

本研究揭示了神经元发育中lncRNA的m⁶A动态修饰通过稳定RNA结合蛋白调控mRNA翻译的功能。该研究加深了关于非编码RNA上m⁶A动态修饰功能和机制的认知，并为探究神经系统发育的复杂调控机制提供了新视角。

研究工作得到国家自然科学基金和广东省高水平创新研究院的支持。广东省智能科学与技术研究院科研人员参与研究。

[论文链接](#)



m⁶A修饰的lncRNA *Dubr*通过稳定YTHDF1/3复合体和促进mRNA翻译参与调控神经元的发育

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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