研究揭示多物种全基因组6mA分布及可能来源

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21506.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！

研究揭示多物种全基因组6mA分布及可能来源。近日，中山大学生命科学学院教授骆观正团队研究揭示多物种全基因组N6-deoxyadenosine（6mA）分布及可能来源。相关研究发表于Cell Discovery。陈丽倩博士（现为广东省人民医院博士后）和张璋副教授为该论文共同第一作者，骆观正教授为通讯作者，团队成员陈鸿萱、奚剑飞、刘学弘、马冬曌、钟宇浩、黄文慧、陈涛参与了该项工作。香港大学Daniel W.
Mak、中山大学公共卫生学院（深圳）的陈琦和陈耀庆对该论文提供了帮助。

该研究报道了一种基于新的检测原理的全基因组6mA检测新方法MM-seq（Modification-induced Mismatch Sequencing），并利用该方法评估了6mA在细菌、绿藻和哺乳动物细胞中的基因组位置，揭示了人类不同细胞类型拥有非常有限的6mA位点，这些位点零星分布在不同的基因组定位上。敲除RNA m6A甲基转移酶METTL3后，基因组DNA中可检测到的6mA位点进一步减少。

自从在真核生物DNA上重新发现6mA修饰以来，研究人员对其能否成为新的表观遗传标记充满期待。随着研究的进展和新方法的开发，研究者们声称6mA存在于各种真核生物中，包括植物、脊椎动物，甚至哺乳动物。然而，现有方法的不足限制了6mA的精确定位和功能解释。近年来，关于6mA是否存在于哺乳动物中以及其能否成为新的遗传学标记的重要性问题引起了广泛的争论。因此，开发一种敏感和可靠的检测方法来确定6mA的存在以及基因组中真正的6mA位点的精确定位至关重要，特别是对于6mA水平非常低的生物。

在该项工作中，骆观正团队发现在双链DNA中，6mA特异性抗体可以识别嵌入在DNA双链上的修饰腺嘌呤。在研究了6mA的化学性质后，研究人员推测6mA的存在减弱了碱基的堆积，并使局部DNA双链不稳定。他们通过高锰酸钾足迹法证实了双链DNA上的N6 -脱氧腺苷促进了类似错配结构的产生，其机制可能是通过DNA呼吸或碱基翻转。这种独特的类错配结构允许6mA被6mA特异性抗体捕获，随后被特定的核酸酶或化学裂解反应识别。随后，根据这一原理开发了一种全新的6mA定位方法MM-seq（modified -induced Mismatch Sequencing）。

鉴于MM-seq的高精度，研究人员随后将该方法应用于6mA水平较低或常规测序方法无法检测到的哺乳动物细胞当中。结果发现，多种人类细胞类型其基因组DNA上含有非常有限的6mA位点，这些位点随机分布在不同的基因组位置上，不同细胞中的位点重复性极低。考虑到虽然这些单碱基6mA位点非常罕见，但这些有限的位点可能富集在特定的基因组区域，并发挥重要的调控作用。

因此，研究人员进一步研究了6mA位点是否有聚集在特定区域的趋势，特别是在基因组或线粒体DNA的重复元件（REs）上。结果发现，传统IP鉴定的6mA峰在REs处富集，然而，MM-seq鉴定

的位点在此并无富集，提示之前研究中发现的6mA富集在重复元件的现象很可能是因为方法的假阳性造成的。

针对哺乳动物中6mA含量极低的特征，最近有研究提出6mA是由于RNA上修饰碱基经过消化代谢，被DNA聚合酶随机整合进DNA的观点。为了验证这一观点，研究人员进一步敲除RNA m6A甲基转移酶METTL3后再进行MM-seq检测。结果表明，基因组DNA中可检测到的6mA位点进一步减少。该研究结果支持了哺乳动物基因组中有限的6mA可能源于RNA m6A的代谢副产物。

该研究不仅提供了一种全新的方法来全面和准确地绘制多个物种中6mA的分布，而且还将加深对罕见DNA修饰的理解。

值得一提的是，骆观正教授长期专注于表观遗传相关研究，前期工作发现了6mA在真核生物中是一种可能的新型表观遗传标记，并对其在高等生物中潜在的生物学功能进行了总结和展望。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41421-022-00484-1

作者：骆观正等 来源：《细胞发现》

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