

拟南芥 m⁶A 甲基化组的系统鉴定和功能分析

骆观正^{1,2}, Alice MacQueen³, 郑冠群^{1,2}, 段红超⁴, Louis C. Dore^{1,2},
卢志科^{1,2}, 刘君⁴, 陈凯^{1,2}, 贾桂芳⁴, Joy Bergelson³, 何川^{1,2,4}

1. Department of Chemistry and Institute for Biophysical Dynamics, The University of Chicago, Illinois 60637, USA;

2. Howard Hughes Medical Institute, USA;

3. Department of Ecology and Evolution, The University of Chicago, Illinois 60637, USA;

4. 北京大学化学与分子工程学院化学生物学系, 合成与功能生物分子中心, 北京 100871



骆观正, 生物信息学博士

作为 mRNA 上最丰富的一种甲基化修饰, N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyl-adenosine, m⁶A) 广泛存在于酵母以及动植物中。然而多年来由于缺乏有效的技术手段, 这些甲基化修饰发生在 mRNA 的什么位置, 以及如何行使其生物学功能, 却长时间没有定论。近年来, 随着 mRNA 去甲基酶 FTO 和 ALKBH5 的发现, m⁶A 被证明是一种动态可逆的甲基化修饰。人们意识到, mRNA 上的 m⁶A 可能和多种生物学功能相关。最近, 研究人员利用高通量测序的方法, 系统鉴定出人和小鼠 mRNA 上 m⁶A 的修饰情况, 揭示出这一修饰具有潜在的调控功能。随后, 对 YTH 蛋白家族的研究表明, 这类蛋白特异性的结合 m⁶A 位点, 并介导 mRNA 的降解。

在植物中, m⁶A 甲基转移酶缺陷可导致胚胎致死性表型。而对植物不同组织的测定发现, 花蕾具有较高的 m⁶A 含量。另外一些甲基转移酶突变植株表现出顶端优势的丧失, 生长异常, 毛状体分支增加等表型, 表明 m⁶A 对植物发育也起着至关重要的作用。

为了进一步研究 mRNA 甲基化对植物的意义, 北京大学贾桂芳课题组与芝加哥大学何川教授及 Joy Bergelson 教授合作, 利用 m⁶A 特异性抗体富集含有 m⁶A 的 mRNA 片段, 结合高通量测序和生物信息学分析, 全面绘制出两种拟南芥中的全转录组 m⁶A 甲基化图谱, 揭示出植物中 m⁶A 的独特性质。研究发现, 植物 m⁶A 是高度保守的 mRNA 修饰形式。实验所选取的两种拟南芥生态型来源于截然不同的自然环境, 一种来自于热带加那利群岛, 而另一种来自于高纬度的瑞典北部。然而, 甲基化图谱显示, 这两种拟南芥的甲基化位点高度一致。这种高保守型提示了 m⁶A 参与了对植物生存至关重要的生理过程。不同于哺乳动物的是, 拟南芥中 m⁶A 不仅富集于终止密码子周围和 3'非翻译区(3'-UTR)内, 同时也在起始密码子的周围富集(图 1)。在 3'-UTR 的 m⁶A 富集区含有和哺乳动物相似的一致性序列 RRACH, 而在起始密码子附近的 m⁶A 富集区则发现了新的序列模式(motif)。m⁶A 在拟南芥中独特的特性提示了这种 mRNA 修饰在植物中发挥了不同于动物中的功能。借助于基因本体学分析(Gene On-

tology Analysis), 研究发现富含 m⁶A 的基因与叶绿体相关的一些植物特异性信号通路有关联。

之前对 YTH 蛋白家族的研究揭示了 m⁶A 和 mRNA 降解的关系, 而植物中特异的 m⁶A 分布提示了其有可能发挥了更多不同的功能。研究组针对 m⁶A 在 mRNA 上分布的特点, 将基因分类为 3'端含有 m⁶A 的基因和 5'端含有 m⁶A 的基因, 并对不同类别的基因分别进行了 mRNA 表达量的关联分析。结果表明, 3'-UTR 及终止密码子附近富含 m⁶A 的基因确实和 mRNA 降解相关, 而起始密码子附近的 m⁶A 的富集却和 mRNA 丰度之间存在正相关关系(图 1)。这一现象在 m⁶A 甲基化转移酶突变型数据中也得到了支持: MTA 突变型植株整体 m⁶A 的含量都明显降低, 而基因表达也受到了显著的影响。在 MTA 突变植株中下调的基因相比于上调的基因更多的含有 m⁶A 甲基化修饰, 另一方面证实了由于突变型中 m⁶A 的缺失抑制了这些基因的表达。

作为首次在植物中全面鉴定 mRNA 甲基化组的研究, 该工作为更多的研究者提供了研究的素材, 也提示了 m⁶A 在植物中的重要作用。相关结果于 2014 年 11 月 28 日发表于 *Nature Communication* (DOI: 10.1038/ncomms6630)。

文章链接: <http://www.nature.com/ncomms/2014/141128/ncomms6630/full/ncomms6630.html>。

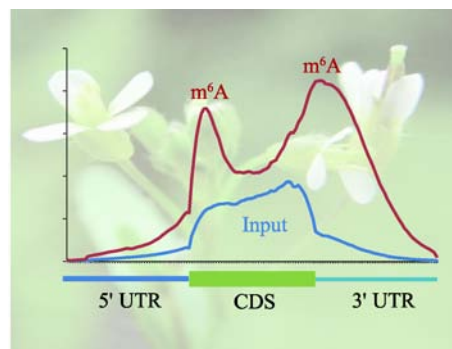


图 1 m⁶A 在 mRNA 上的分布特征

高通量测序鉴定出 m⁶A 富集在 mRNA 的起始密码子和终止密码子附近。