

科学研究

- 科研进展 — 2023年
- 科研成果
- 科研项目
- 科研季刊

2021年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2021年

表观团队《Nature》报道METTL3调控小鼠胚胎干细胞异染色质形成机制

发表时间: 2021-01-28 | 阅读次数: 2591 次 | 字体大小 [小 中 大]

mRNA上的m6A修饰受到了广泛的关注，其对于mRNA的命运调控涉及其生物学功能的方方面面，包括剪接、转运、降解、翻译等，m6A主要由METTL3/METTL14复合物催化，目前的研究主要集中在METTL3/METTL14对于细胞质中mRNA的调控研究。但是METTL3是否参与以及如何参与调控染色质功能的研究相对较少。内源性逆转录病毒（Endogenous retrovirus）元件是基因组转座子元件之一，约占小鼠基因组的10%，为了阻止这些转座元件在基因组中四处移动造成遗传突变，细胞进化出了相应的表观遗传修饰抑制这些转座子的活性。小鼠胚胎干细胞主要通过H3K9me3和H4K20me3修饰抑制转座子ERV的活性，但是否还有更多的表观遗传修饰参与其中的研究相对较少。

2021年1月27日，我院沈宏杰青年研究员和牛津大学Yang Shi教授合作在《Nature》杂志在线发表了METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells的研究论文，该研究发现METTL3通过调控内源性逆转录病毒（Endogenous retrovirus）IAPEz亚群上的异染色质状态，进而抑制IAPEz元件转录。

Article

# METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03210-1>

Received: 15 February 2020

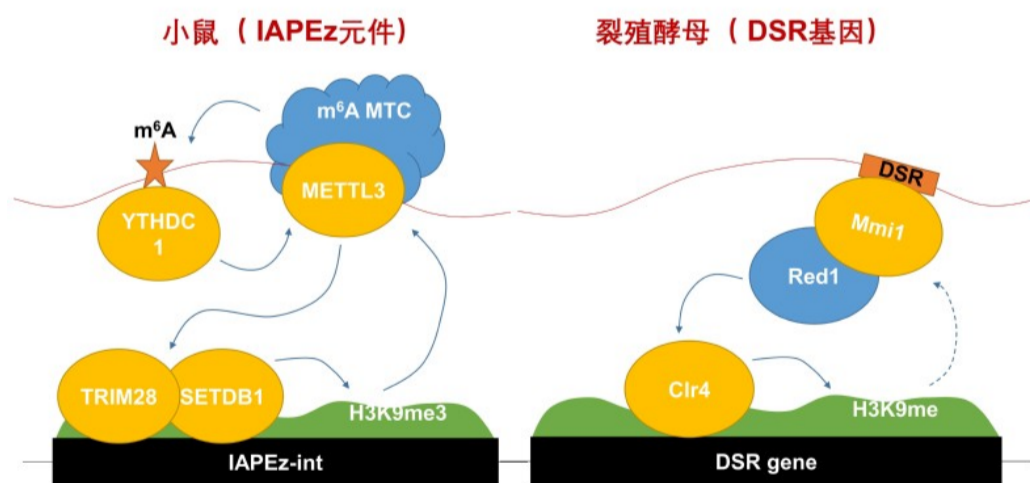
Accepted: 14 December 2020

Wenqi Xu<sup>1,2,3</sup>, Jiahui Li<sup>1,2</sup>, Chenxi He<sup>1,2</sup>, Jing Wen<sup>1,2</sup>, Honghui Ma<sup>1,2</sup>, Bowen Rong<sup>1,2</sup>, Jianbo Diao<sup>1,2</sup>, Liyong Wang<sup>1,2</sup>, Jiahua Wang<sup>1,2</sup>, Feizhen Wu<sup>1,2</sup>, Li Tan<sup>1,2</sup>, Yujiang Geno Shi<sup>4</sup>, Yang Shi<sup>5,6,7</sup> & Hongjie Shen<sup>1,2,3</sup>

研究发现m6A甲基转移酶METTL3在小鼠胚胎干细胞mESCs染色质主要结合在内源性逆转录病毒（Endogenous retrovirus）IAPEz转座子亚群上。IAPEz转座子主要通过组蛋白H3K9me3和H4K20me3修饰来沉默，H3K9me3主要由甲基转移酶复合物SETDB1/TRIM28复合物催化，H4K40me3则主要由SUV420H1/2催化，并且依赖于H3K9me3。METTL3主要通过招募SETDB1/TRIM28复合物来调控H3K9me3修饰，同时研究者发现METTL3与SETDB1/TRIM28的相互作用不依赖于METTL3的酶活。

同时研究发现METTL3结合IAPEz转座子依赖于METTL3的催化酶活，METTL3的各种酶活突变体都不再结合染色，进一步研究发现METTL3催化的IAPEz RNA促进了m6A识别子蛋白YTHDC1结合染色质，同时YTHDC1反过来促进METTL3在染色质上的结合，形成正向feedback。

研究还讨论了YTH蛋白在裂殖酵母和哺乳细胞中调控异染色质的异同。RNA参与异染色质形成的研究主要集中在裂殖酵母中，裂殖酵母细胞缺少m6A甲基转移酶METTL3同源物，因此YTH同源蛋白Mmi1不识别m6A修饰，而通过识别RNA上的DSR序列参与异染色质形成。而哺乳细胞中YTH同源蛋白YTHDC1通过识别METTL3催化的m6A修饰参与异染色质形成。研究同时还讨论了m6A修饰在RNA的5' UTR和3' UTR可能参与不同的调控作用。



图注：METTL3调控异染色质的工作模型。（左）哺乳细胞中METTL3/YTHDC1蛋白招募H3K9me3甲基转移酶复合物SETDB1/TRIM28的示意图。（右）裂殖酵母细胞中Mmi1蛋白参与调控异染色质形成的示意图。

总之，这项工作发现METTL3可以结合小鼠胚胎干细胞ERV中的IAPEz转座子，通过招募SETDB1/TRIM28维持IAPEz转座子上的异染色质状态。

复旦大学生物医学研究院、上海市医学表观遗传学重点实验室为论文第一署名单位，复旦大学生物医学研究院博士后徐文琦是论文的第一作者，沈宏杰博士和牛津大学Yang Shi教授为论文的共同通讯作者。该项工作受到复旦大学专项资助以及上海市科委，国家自然科学基金委资助。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03210-1>

## 友情链接

Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有  
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032  
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn

