表观遗传与基因表达调控

- 现代生命科学进展
- 骆观正
- 2023年

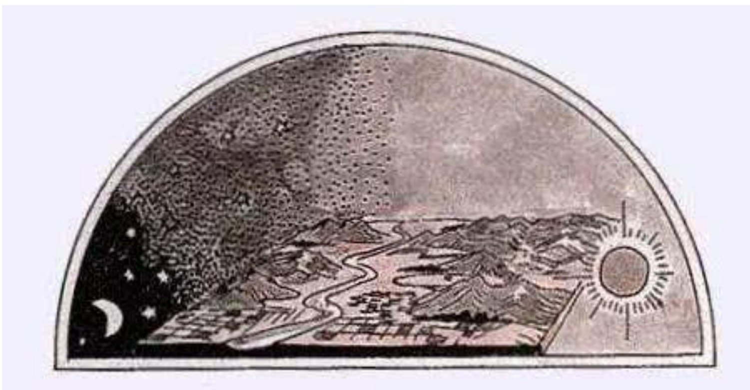
学习内容

1 分子生物学世界观

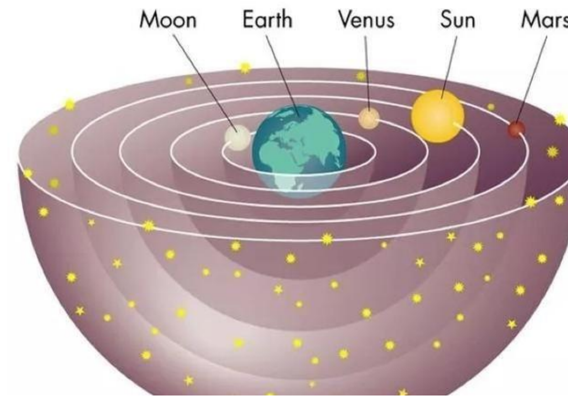
2 表观遗传研究方法

3 表观遗传研究前沿

1 以宇宙观为例



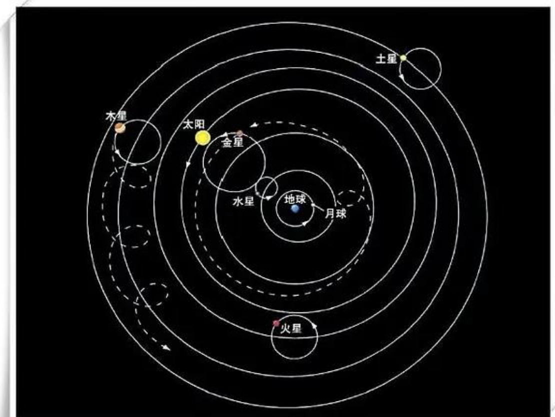
古代朴素宇宙观：盖天说

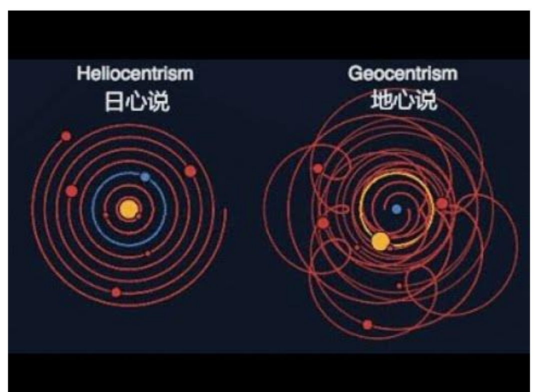


古希腊开始的地心说

1 以宇宙观为例

行星以偏心点为圆心绕本轮（小圆）、均轮（大圆）两个正圆转动。





1、科学世界观的形成

1 以宇宙观为例

韦伯望远镜

1 以宇宙观为例

世界观：个人或社会对整体社会及个人知识的观点与基本认知取向。世界观指涉的是一种人类知觉的基础架构，透过它，个体可以理解这个世界并且与它互动。

观察 - 归纳 - 演绎 - 预测

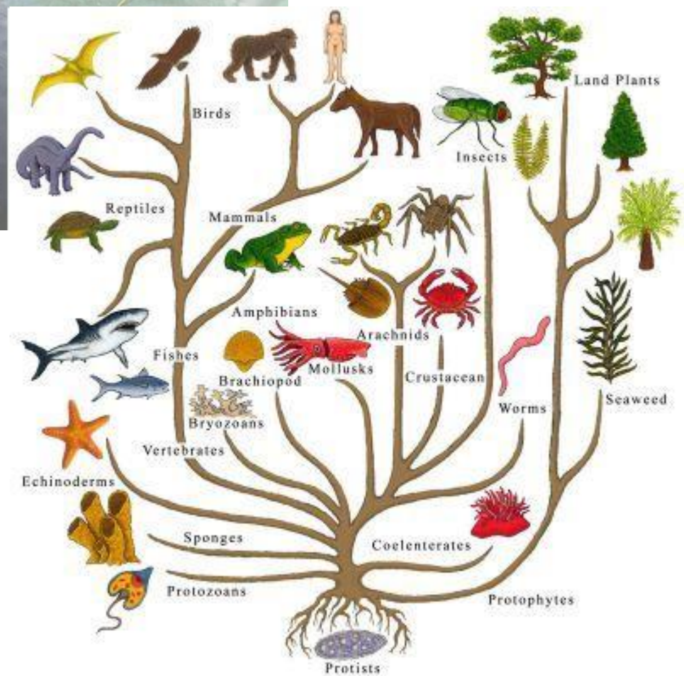
技术革新

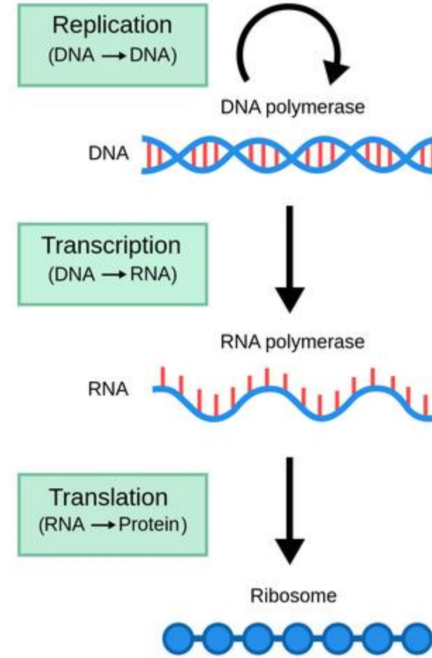
基于已有世界观的预测：环球航行；万有引力

1 当前我们的世界观

- 物理：宇宙大爆炸、引力、相对论、量子力学
- 化学：元素周期、分子、熵
- 地理：板块构造、地球层圈
- 生物：进化论、遗传定律、中心法则

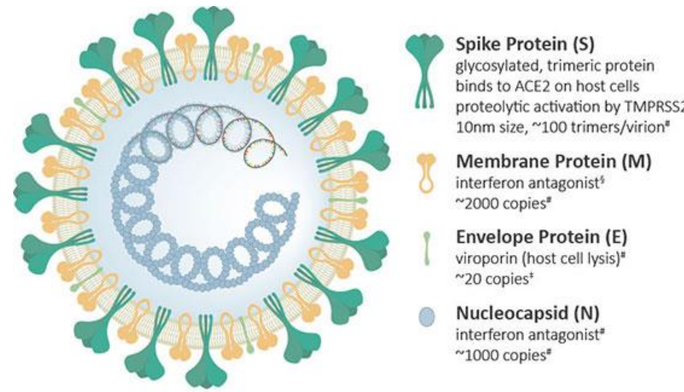
2 分子生物学世界观

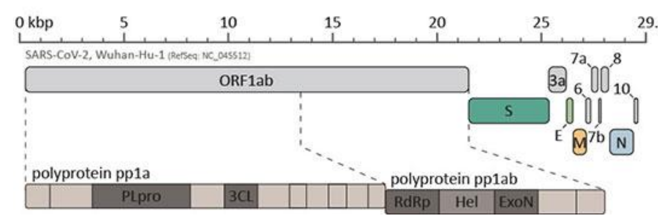


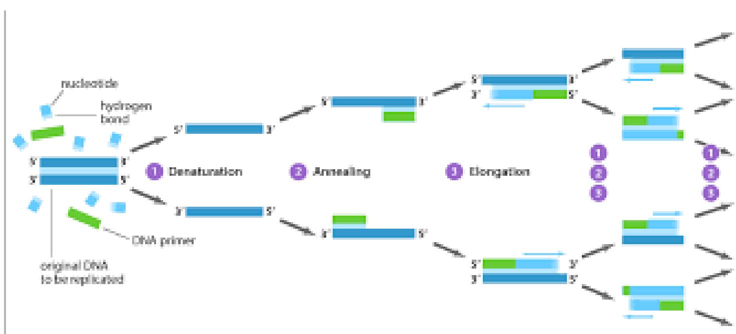


2、分子生物学世界观

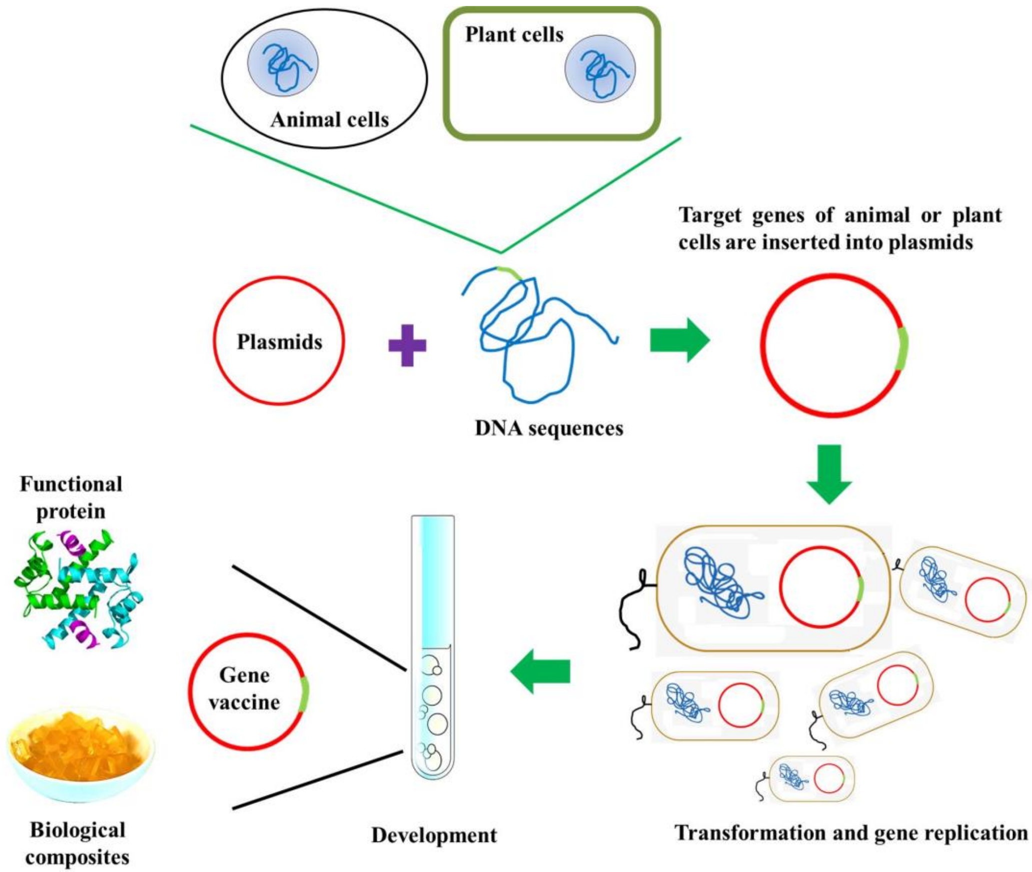
2 分子生物学世界观的应用：核酸检测







2 分子生物学世界观的应用：基因工程



2 生物学方法论

观察 - 归纳 - 演绎 - 预测

技术革新

假设驱动

观察-归纳：所有生物都能遗传
假设-观察-验证：DNA是遗传物质-设计实验-观察-符合预期-证明假设（肺炎实验）
观察-归纳-假设：DNA是双螺旋结构（有限的观察：51号照片）

2 还有哪些生物学研究方法论的例子？

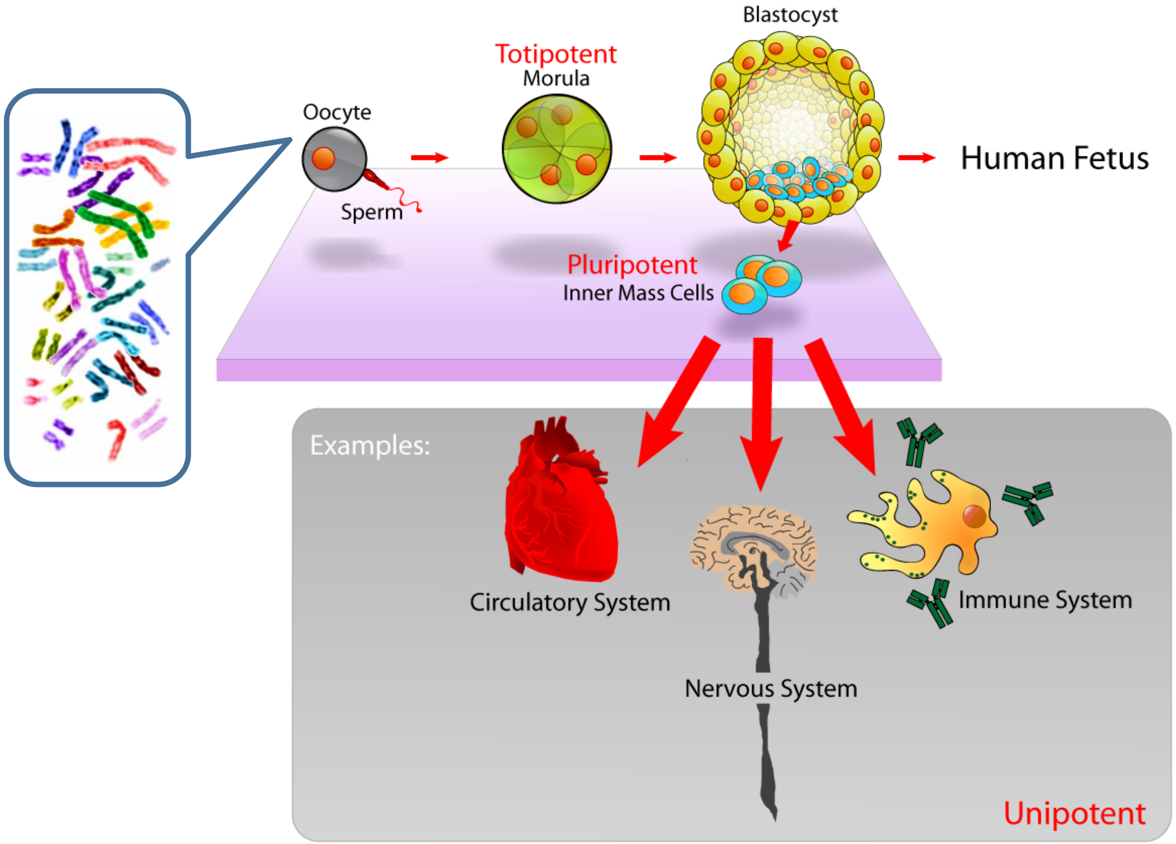
- 假设：DNA是遗传物质
- 观察：蛋白质是主要的生命表现者
- 预测：DNA与蛋白质信息一一对应，DNA把遗传信息传递至蛋白质

- 假设：DNA与蛋白质信息一一对应
- 演绎：可以通过检测DNA和蛋白质的组成来找到对应关系

- 假设：DNA与蛋白质信息一一对应
- 观察：DNA在细胞核内，而蛋白质在细胞质中合成
- 预测：有一种物质把DNA的信息传递到核外

- 已知：中心法则
- 演绎：改变DNA即能改变生命
- 预测：疾病由DNA突变造成
- 预测：进化是由于DNA发生突变
- 预测：人工合成想要的蛋白

2 中心法则受到的挑战：发育

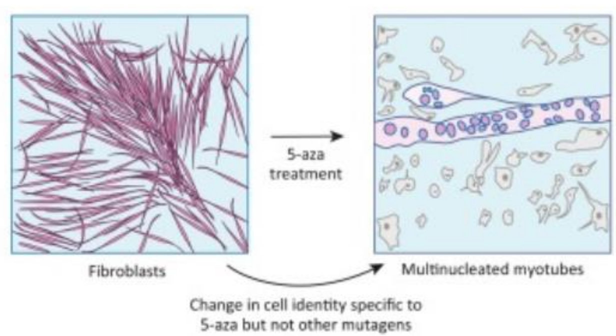


Same Genome, Differentiated Expression

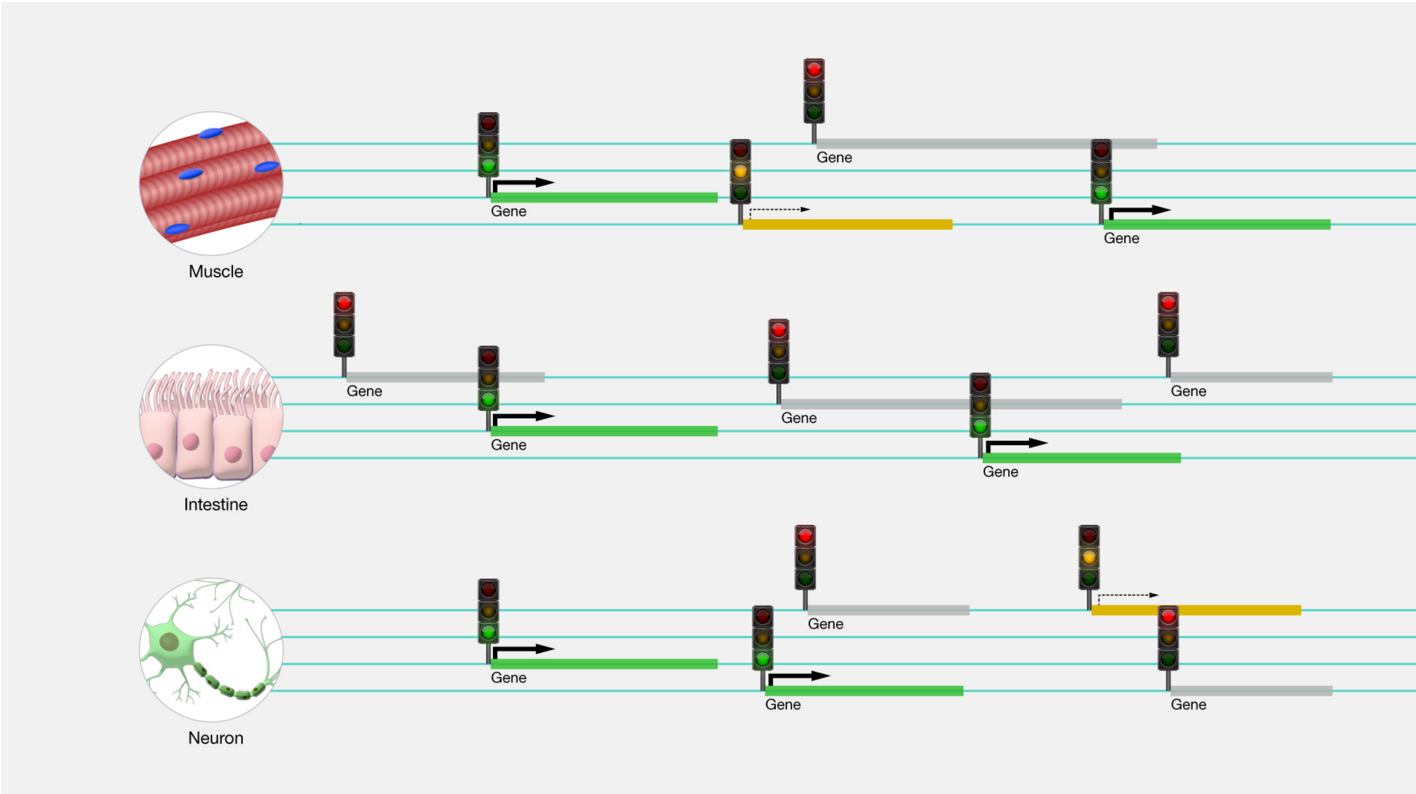
中心法则解释发育-增加假设

- 5-Azacytidine (5-aza)是一种cytosine的核苷类似物，开始作为一种诱变剂和抗癌药广泛使用。
- Constantinides发现，5-aza可以让细胞类型发生转变（符合发育进程需要DNA突变的理论）。

(E) Constantinides et al., 1977



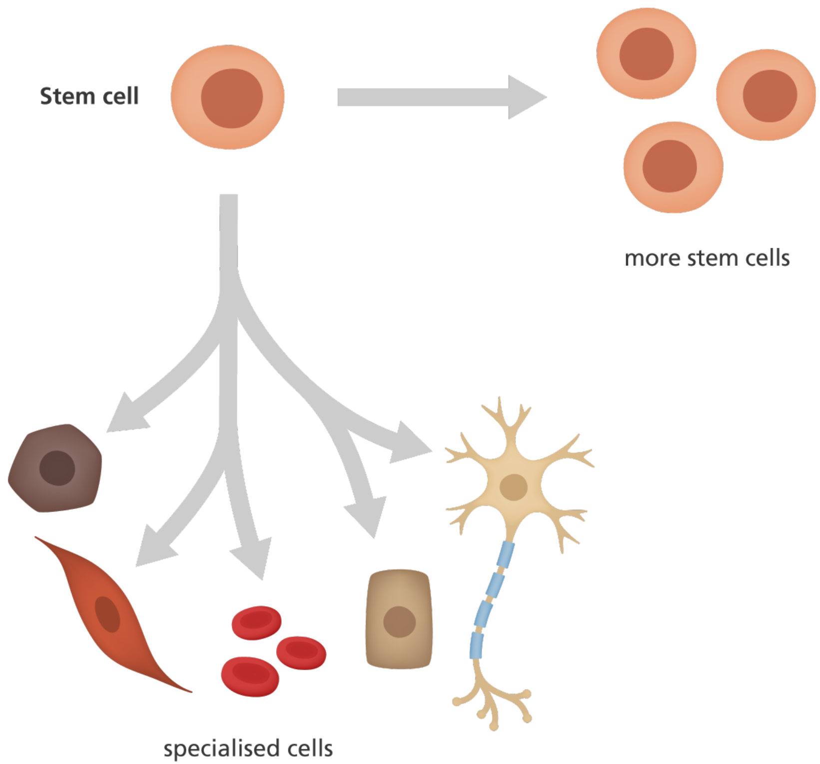
2 中心法则进一步发展：基因表达调控



2、分子生物学世界观

2

是否有可能存在于DNA序列之外的遗传信息?



3

遗传学不能解释的现象

- 1944年至1945年的冬季，荷兰人称之为“饥饿的冬天”。当时荷兰流亡政府估计纳粹德国行将崩溃，于是发动了铁路工人大罢工。纳粹德国因此切断了食物和燃料供应，引发饥荒。
- 人们通过研究此次饥荒对后代健康的影响时发现，怀孕早期挨过饿的母亲生下的小孩更容易在长大后患心脏病与肥胖。然而，令人惊奇的是，这种倾向能够遗传到第三代。

Hongerwinter

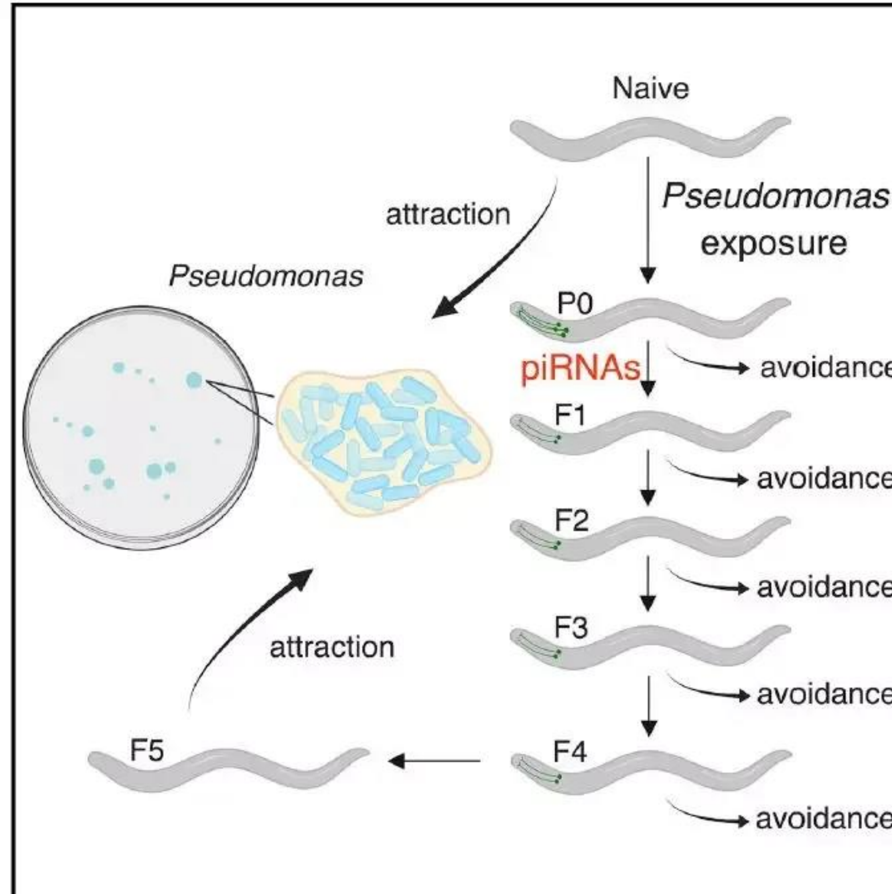
Twee vrouwen op hongertocht tijdens de Hongerwinter

Plaats	West-Nederland
Datum	november 1944 - april 1945
Ramptype	hongersnood
Doden	20.000
Gewonden	200.000

3、表观遗传学的提出

更多遗传学不能解释的现象

- 线虫最初会优先选择致病的绿脓杆菌而不选择非致病大肠杆菌，但是经过短暂（4小时）的暴露于PA14后，线虫就会改变它们的选择，开始躲避绿脓杆菌。
- 线虫亲代学会了躲避致病菌生长，并且即使不再经过学习，这种躲避记忆也可以通过雌、雄配体跨代遗传给子代，直至4代都能表现出这种躲避行为。



3 更多遗传学不能解释的现象

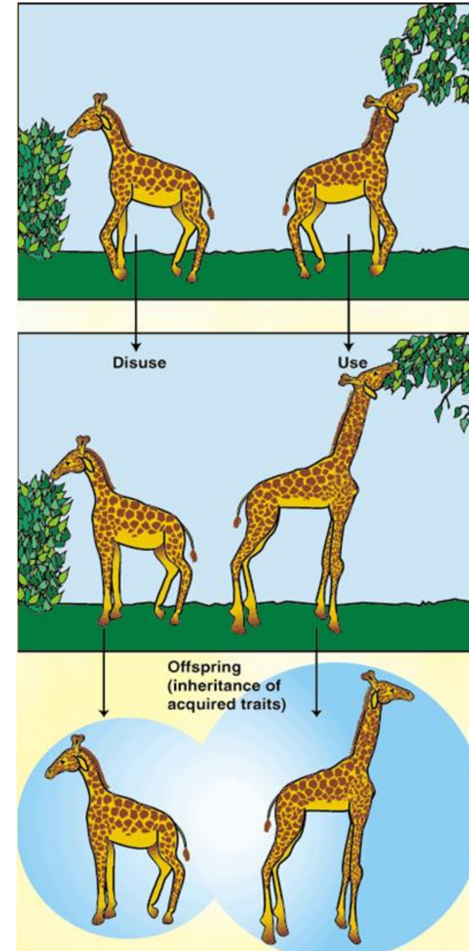
Rainbow
（原生猫）

右侧小奶猫为Cc
（左为‘代孕猫妈’）

成年后的克隆猫Cc

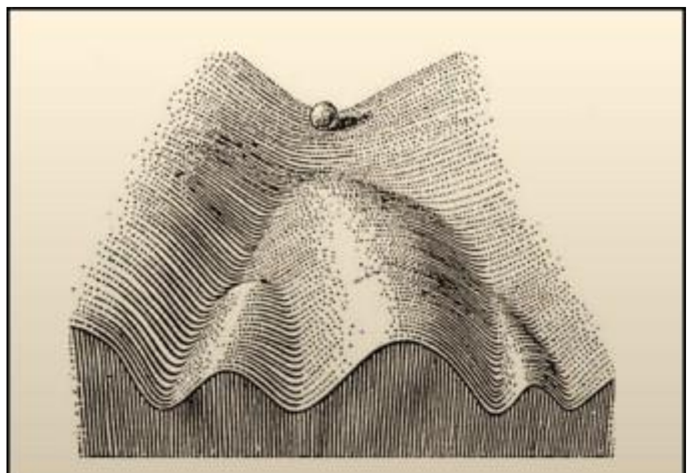
3 用进废退假说


拉马克 VS 达尔文

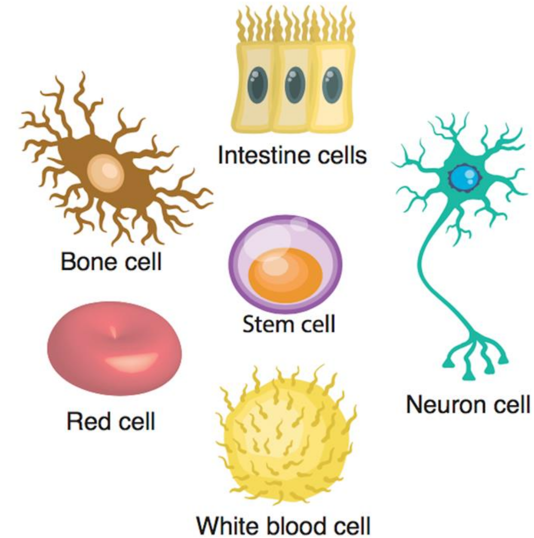

Disuse
Use
Offspring
(inheritance of
acquired traits)

3 表观遗传概念的提出

- 1942年，发育生物学家Conrad Waddington提出epigenetics，并在1957年明确阐明了表观遗传景观的概念，用来形容发育过程中细胞身份的选择。



3 广义的表观遗传

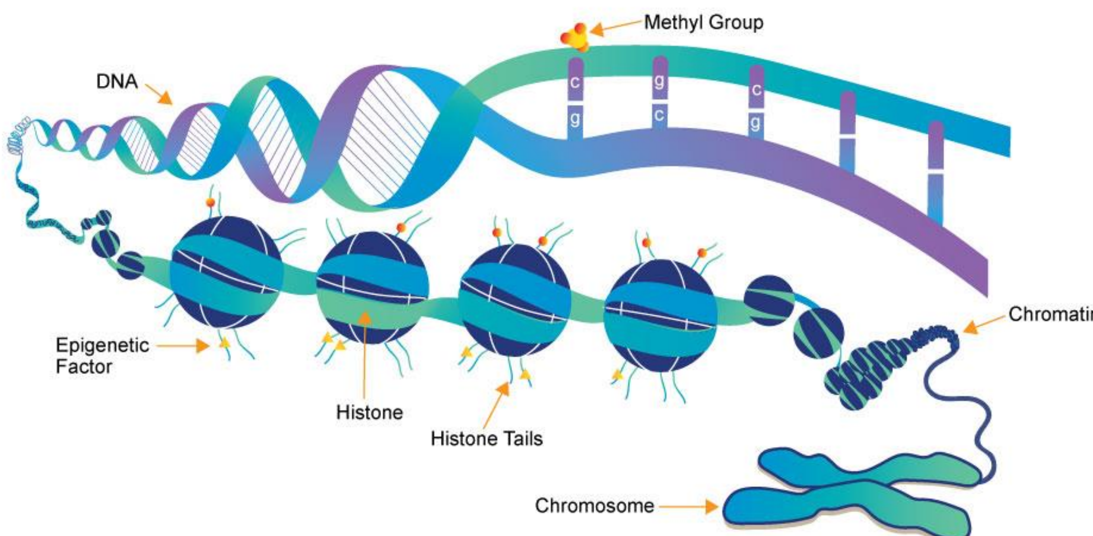


具有相同的DNA序列 → 不同的表型

3 现代表观遗传学

表观遗传学：研究表观遗传信息继承和变化规则

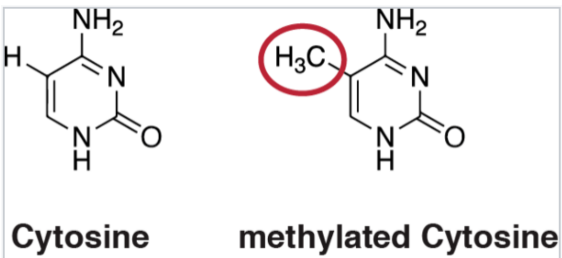
- 从现象到分子机制
- 源于遗传和发育的线索

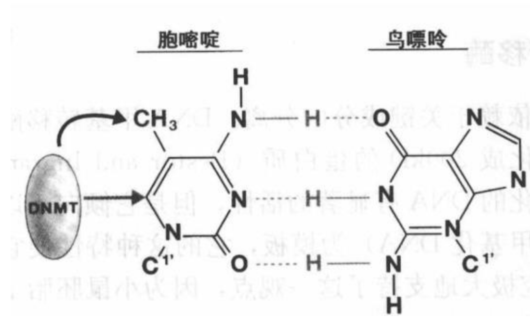


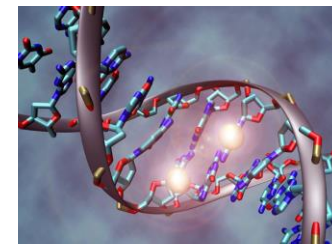
- 表观遗传信息-不依赖于DNA序列差异的、可逆、可继承的信息：
  - DNA序列上的修饰
  - 组蛋白修饰
  - 核小体结构
  - 染色质结构

3、表观遗传学的提出

4 DNA甲基化修饰





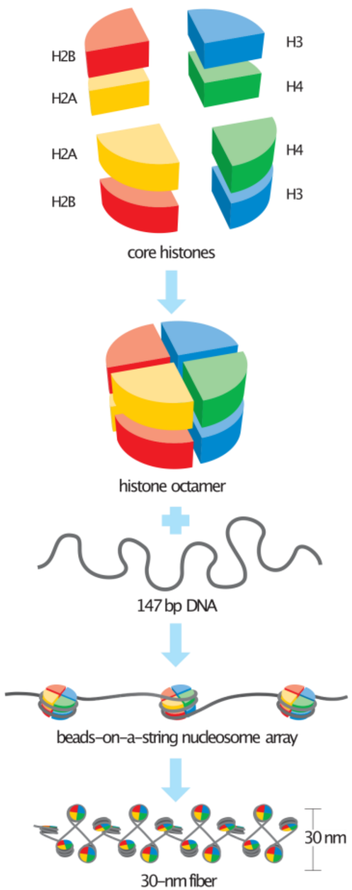


DNA甲基化修饰是指胞嘧啶碱基的5’ 位置上的氢被甲基取代

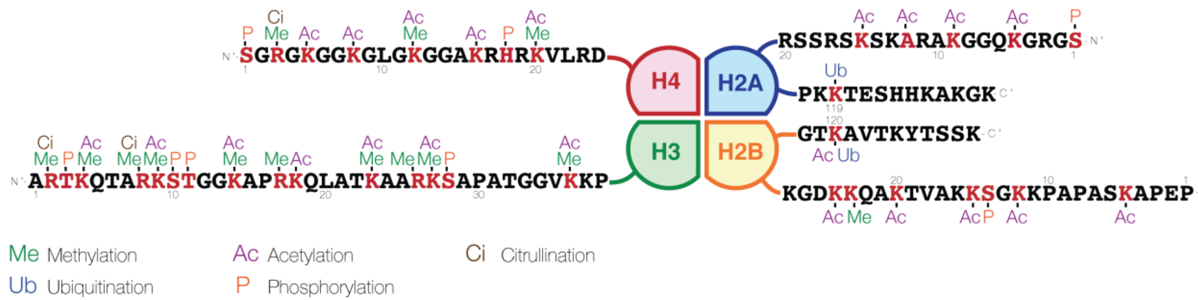
这样的修饰不影响碱基的互补配对

但是会改变DNA的结构和蛋白结合能力

组蛋白修饰



组蛋白修饰位点示意图及编码规则：

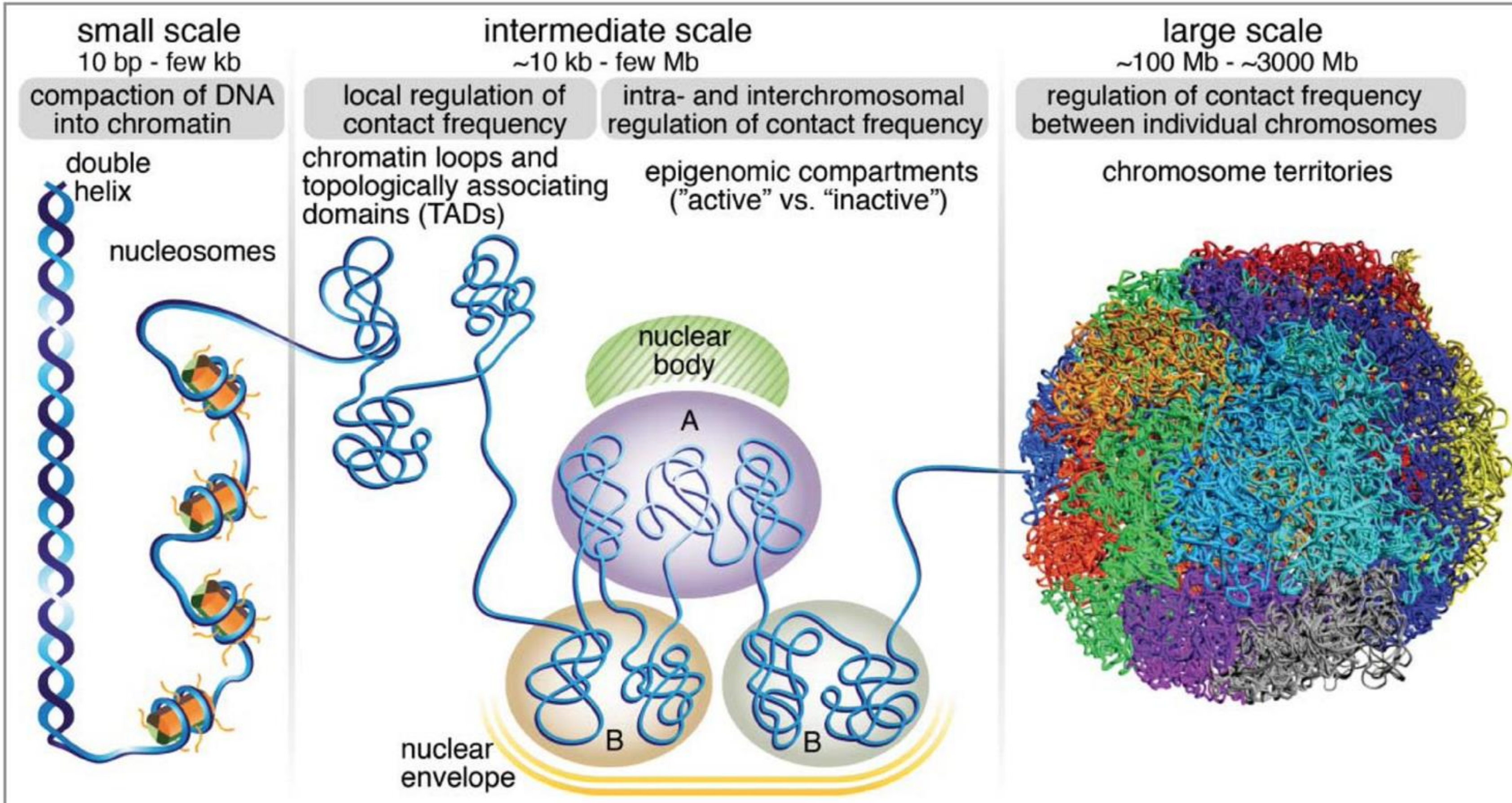


https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=41382917

例如：

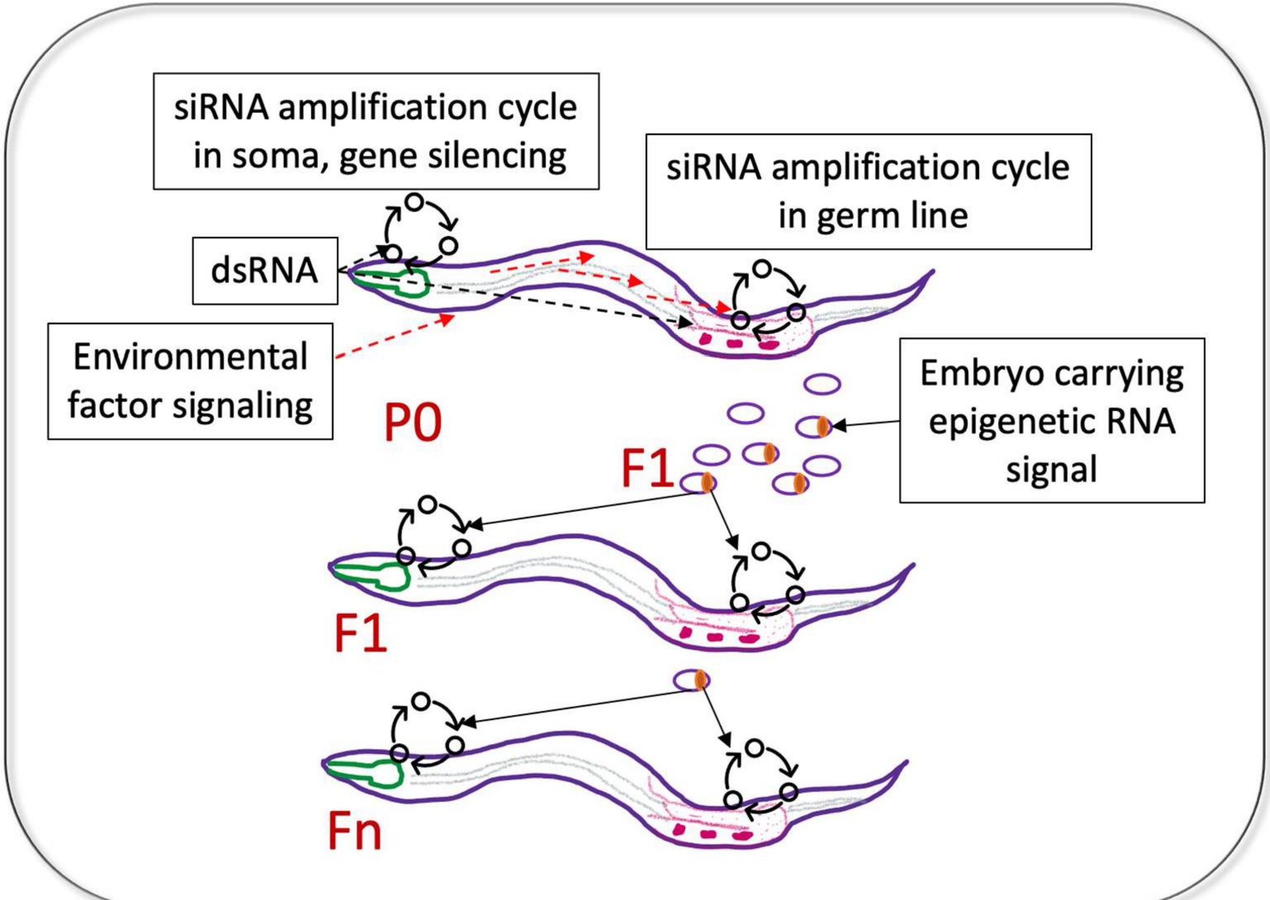
- H3K4me3： 组蛋白3第4位赖氨酸3甲基化修饰
- H3K27ac：组蛋白3第27位赖氨酸乙酰化修饰

4 染色质空间结构

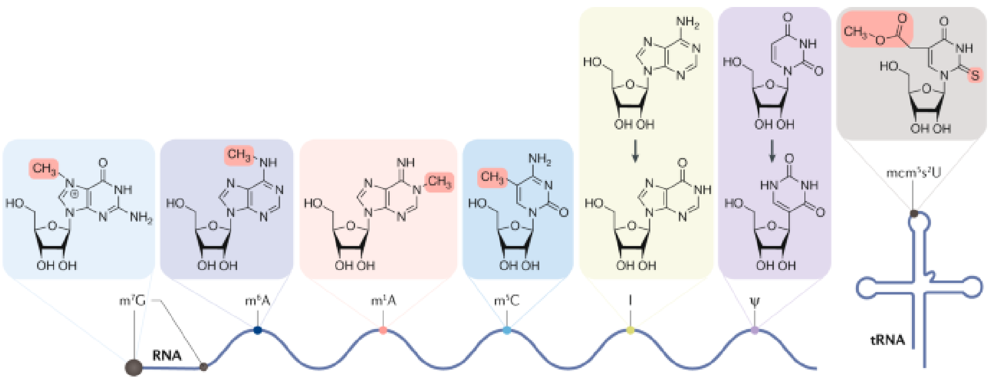


small scale
10 bp - few kb
compaction of DNA into chromatin
double helix
nucleosomes
intermediate scale
~10 kb - few Mb
local regulation of contact frequency
intra- and interchromosomal regulation of contact frequency
chromatin loops and topologically associating domains (TADs)
epigenomic compartments ("active" vs. "inactive")
nuclear body
A
B
B
nuclear envelope
large scale
~100 Mb - ~3000 Mb
regulation of contact frequency between individual chromosomes
chromosome territories

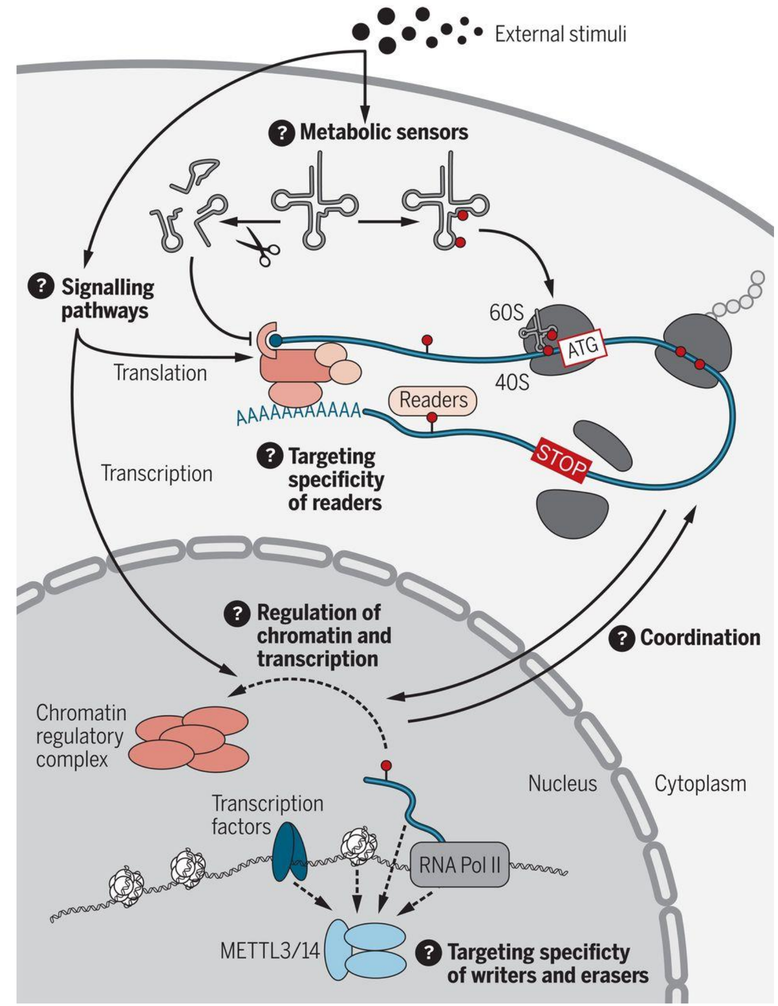
非编码RNA


siRNA amplification cycle in soma, gene silencing
siRNA amplification cycle in germ line
dsRNA
Environmental factor signaling
P0
F1
Embryo carrying epigenetic RNA signal
F1
Fn

4 RNA修饰

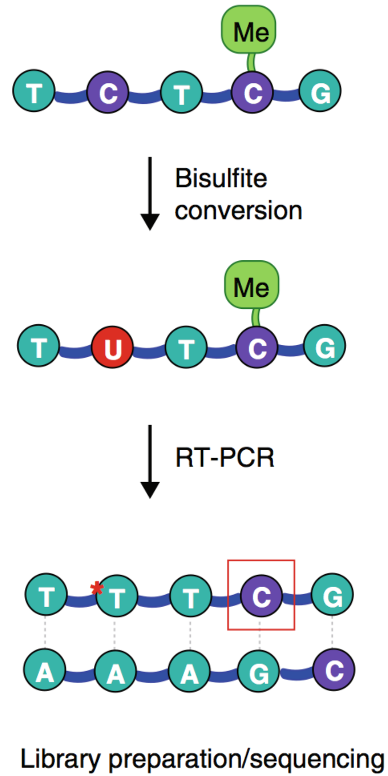


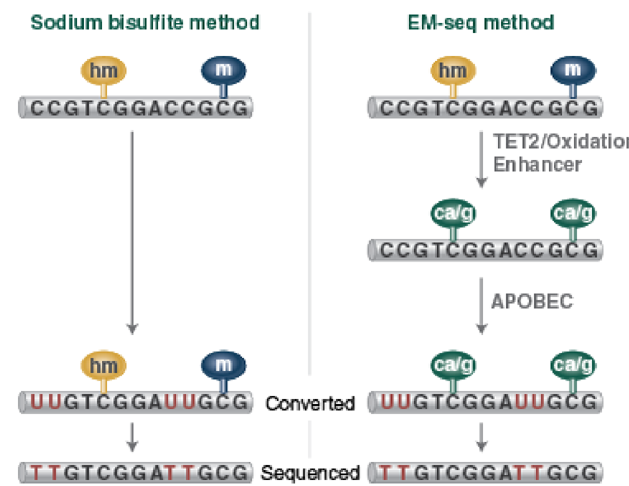
Writers	• METTL1 • WBSCR22 • RNMT	• METTL3–METTL14 • METTL16 • METTL5 • ZCCHC4	• TRMT10 • TRM6–TRM61	• NSUN1 to NSUN7 • DNMT2	• ADAR1 and ADAR2 • ADAT2 and ADAT3	• PUS1 to PUS10 • PUS7L • RPUSD1 to RPUSD4 • DKC1	• ELP1 and ELP3 • ALKBH8 (mcm^5U) • CTU1 and CTU2 (mcm^5s^2U)
Readers	Unknown	• YTHDF1 to YTHDF3 • YTHDC1 and YTHDC2	YTHDF2?	ALYREF	Unknown	Unknown	Unknown
Erasers	Unknown	• ALKBH5 • FTO?	ALKBH1 and ALKBH3	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
A–T G–C pairing	No effect	No effect	Disrupted	No effect	Altered	No effect	Altered
Hoogsteen pairs	Disrupted	No effect	No effect	No effect	Disrupted	Altered	Altered



4 表观遗传信息的检测

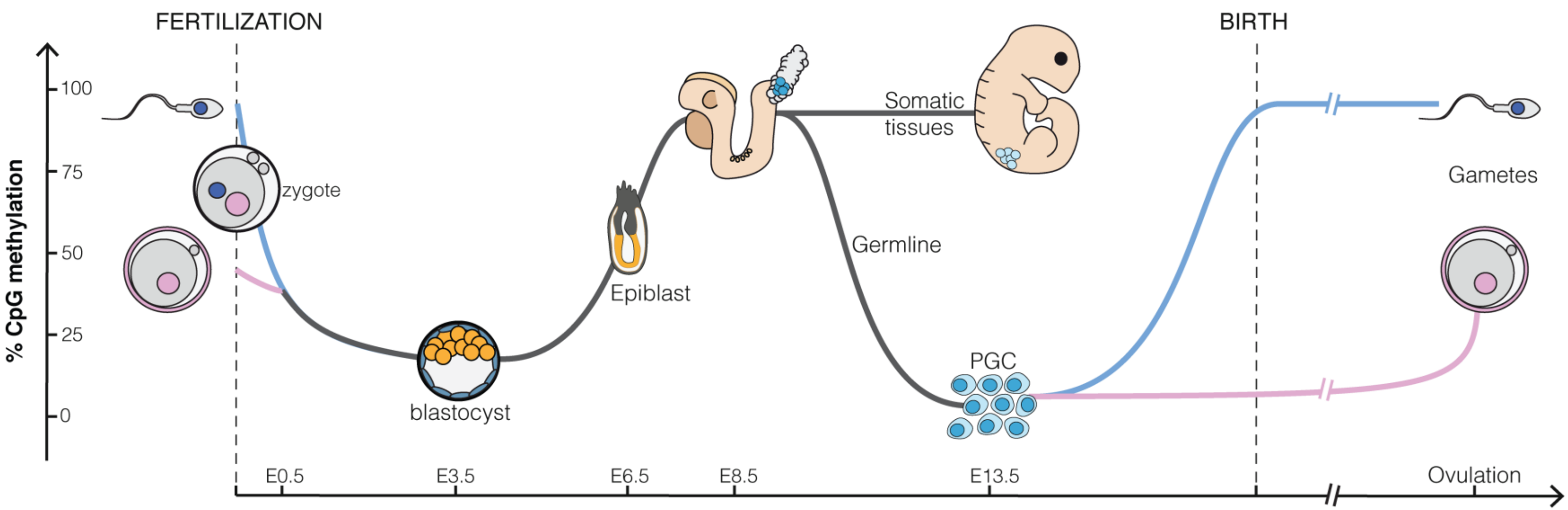
- 重亚硫酸盐处理/酶处理
- C -> U
- U -> T
- 甲基化C保持不变





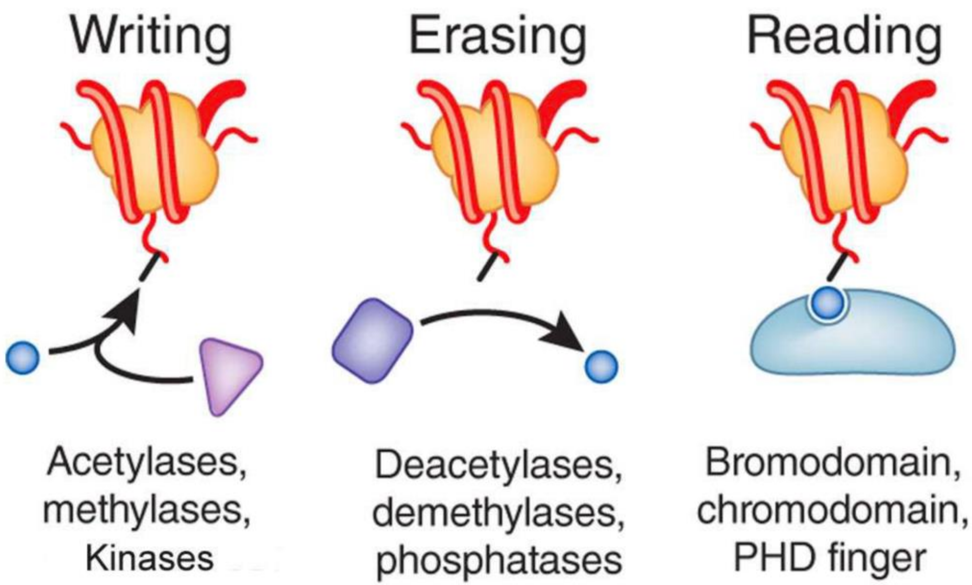
- 检测（detection）≠观察（observation）

4 表观遗传的动态变化



FERTILIZATION
BIRTH
% CpG methylation
100
75
50
25
0
zygote
blastocyst
Epiblast
Somatic
tissues
Germline
PGC
Gametes
E0.5
E3.5
E6.5
E8.5
E13.5
Ovulation

4 表观遗传调控机制



Writer（写）：
- HAT
- SET
- EZH1
- MLL1

Eraser（擦除）：
- HDAC1, SIRT
- LSD1/2,JmjC
- KDM1/2/3/

Reader（读取）：
- BPTF
- ING4
- RAG3

4 表观遗传信息的建立与维持

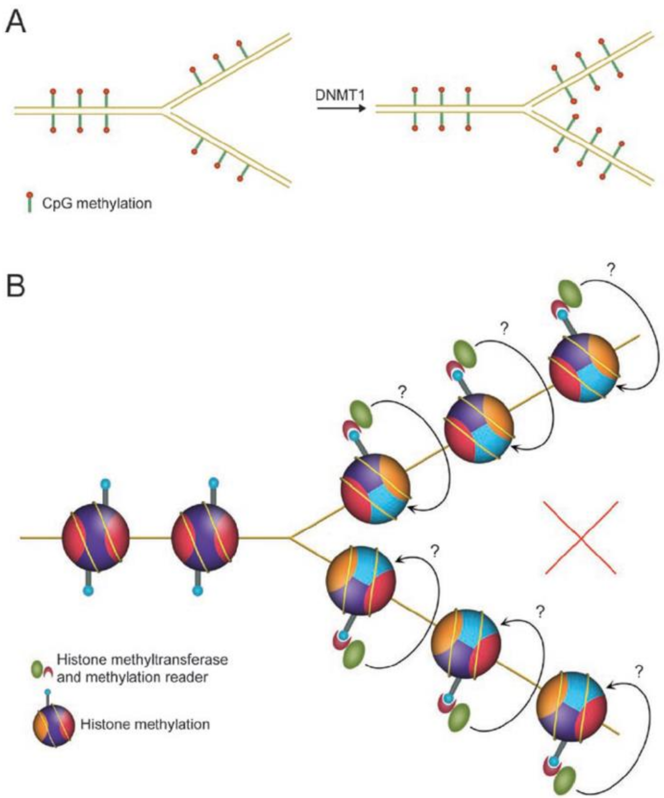
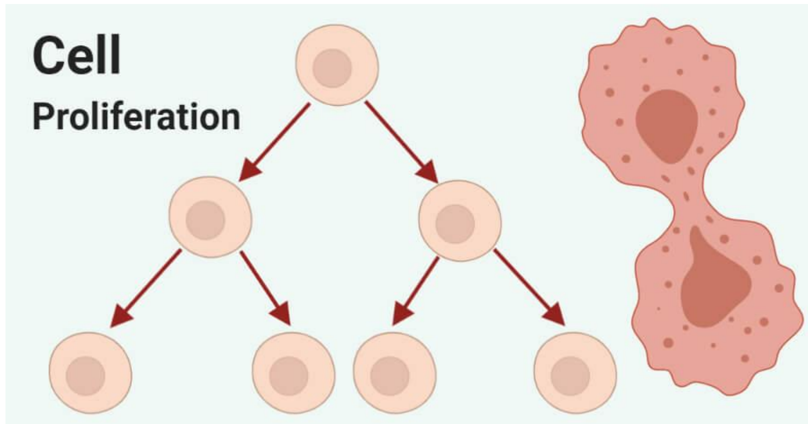
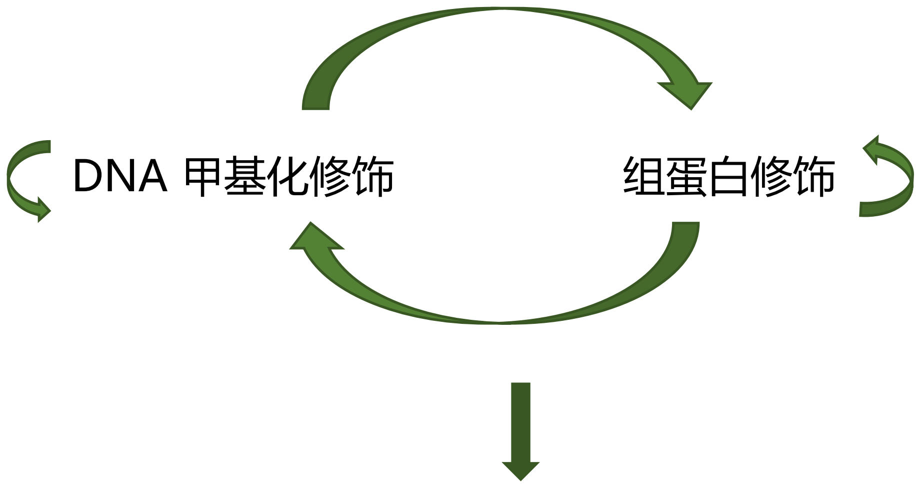


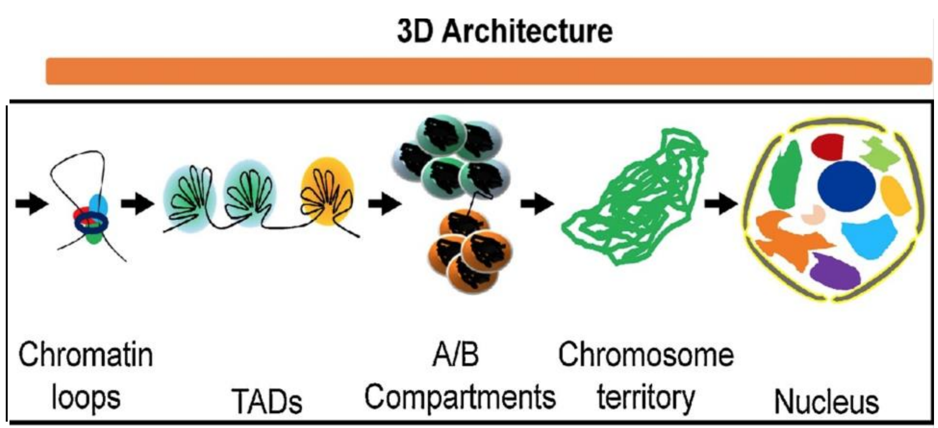
Figure 1 Semi-conservative partition, followed by templated modification copying events: an imperfect "ideal" model. **(A)** Model illustration for the inheritance mechanism of DNA methylation. **(B)** The "ideal" but recently proven incorrect model for the inheritance of histone modifications.



4 表观遗传参与者之间的互作与协同



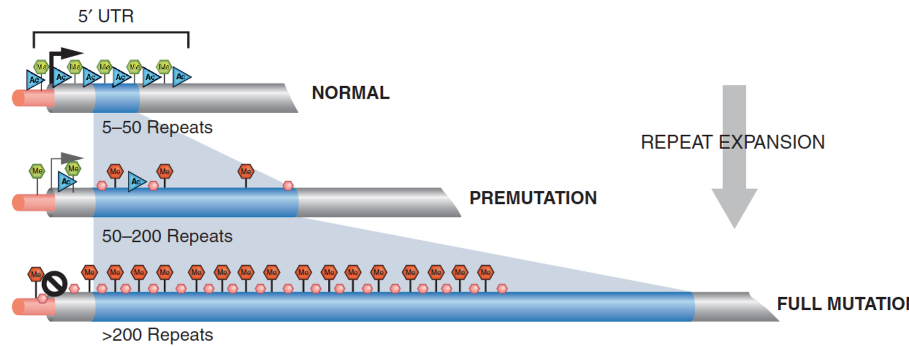
染色质修饰间互作



修饰与结构互作

4 表观遗传与疾病

Cold Spring Harb Perspect Biol 2016;8:a019497



A CpG island in the 5′-regulatory region of FMR1 becomes aberrantly methylated on repeat expansion

脆性X染色体综合症
(fragile-X syndrome)

- 智力障碍
- 自闭症
- 耳朵较大
- 额头下颚突出

Lead to loss of FMR1 expression

4 针对表观遗传的药物

Table 1 Epi-drugs currently in clinical trial

Target	Drug	Therapeutic Strategy	Cancer/Disease	Phase	Reference/ NCT no.
DNMT	Azacytidine (Vidaza®)	Monotherapy	MDS, AML	FDA approved	[86]
		Polytherapy (cytarabine)	AML	III	[158]
	Decitabine (Dacogen®)	Monotherapy	MDS, AML	FDA approved	[87]
		Polytherapy (Talacotuzumab)	AML	III	[159]
	Disulfiram	Polytherapy (Chelated Zinc)	Melanoma	II	NCT02101008
	EGCG	Polytherapy (Green tea)	PC	II	NCT00666562
	hydralazine	Polytherapy (magnesium valproate)	Refractory solid tumour	II	[160]
	SGI-110	Monotherapy	HCC	II	NCT01752933
		Polytherapy (Pemetrexed, Cisplatin, Gefitinib)	NSCLC	II	[161]
	6-thioguanine	Polytherapy (Dexamethasone, Cyclophosphamide, Vincristine etc.)	Lymphoma	IV	[162]
	4'-thio-2'-deoxycytidine (TdCyd)	Monotherapy	Solid tumour	I (recruiting)	[163]
	MG98	Monotherapy	Solid tumour	I	[164]
HDAC	Abexinostat (PCI-24781)	Monotherapy	Lymphoma	I & II	[165]
		Polytherapy (Doxorubicin)	Sarcoma, lymphoma	I & II	[166]
	CUDC-101	Monotherapy	Solid tumour	I	[167]
	Belinostat (Beleodaq /PXD101)	Monotherapy	PTCL; HCC, Burkitt lymphoma, DLBCL, thymic carcinoma, MDS	FDA approved;	[98]
		Polytherapy (Paclitaxel, Carboplatin)	Ovarian cancer, fallopian tube cancer, bladder cancer	I & II	NCT00421889
	Entinostat (SNDX-275)	Polytherapy (Entinostat, Exemestane, Placebo)	Breast cancer	II	[169]
	Givinostat (ITF2357)	Monotherapy	Polycythemia vera	I & II	NCT01901432
HDAC	Mocetinostat (MGCD0103)	Polytherapy (Gemcitabine)	Metastatic leiomyosarcoma	II	NCT02303262
	Panobinostat (LBH-589)	Monotherapy	MM; thyroid carcinoma, RCC, breast cancer, AML	FDA approved;	[99]
				II	[170]
		Polytherapy (Placebo)	Hodgkin's lymphoma, MM	III	[171]
	Pracinostat (SB939)	Monotherapy	MLD	II	[172]
		Polytherapy (Ruxolitinib)	MLD	II	NCT02267278
	Romidepsin (Depsipeptide/FK228)	Monotherapy	CTCL, PTCL	FDA approved	[101]
		Polytherapy (Alisertib, Pralatrexate, Gemcitabine)	Relapsed PTCL	III	NCT01482962
	Valproic acid (VPA)	Polytherapy (Azacytidine, All-trans retinoic acid)	MDS, AML	II	[173]
	Vorinostat (SAHA)	Monotherapy	CTCL	FDA approved	[97]
		Polytherapy (KW-0761)	AML	III	[174]
BET	I-BET762 (GSK525762/ molibresib)	Monotherapy	Neoplasms	II (recruiting)	NCT01943851
		Polytherapy (Abiraterone, Enzalutamide, Prednisone)	Solid tumour	I (recruiting)	NCT03150056

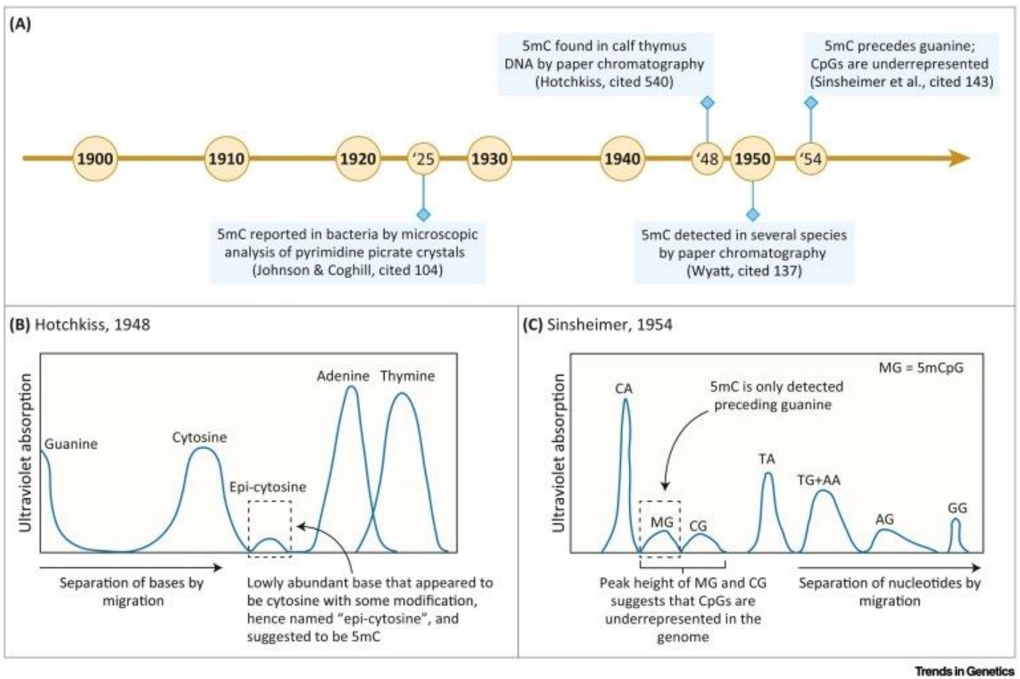
进入临床阶段的针对表观调控的治疗癌症药物

以哺乳动物DNA甲基化研究为例

1. 发现阶段（观察/检测）
2. 解构阶段（归纳+演绎）
3. 应用阶段（预测-验证）

5 DNA甲基化的发现

- 1925, 5mC首次在细菌DNA晶体中被发现，但之后几十年没有任何报道。

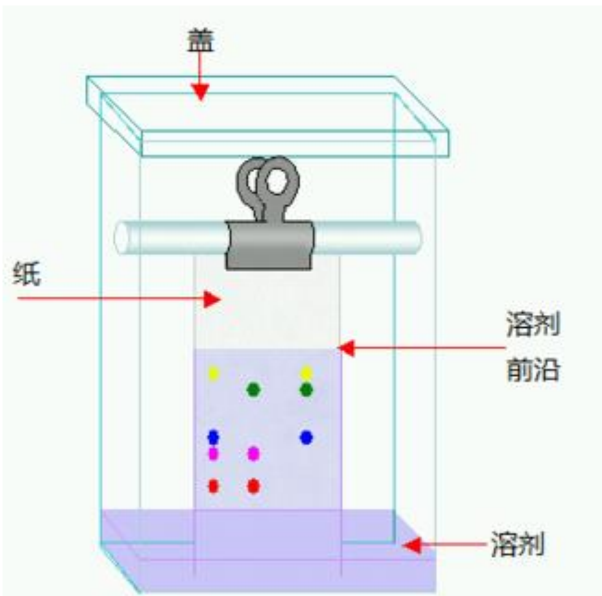


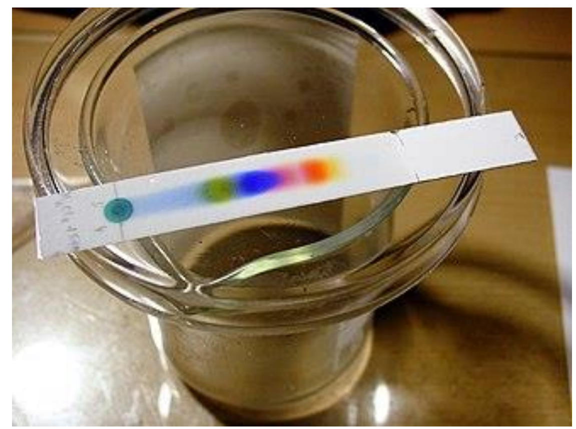
5 DNA甲基化的重新发现

- 1948年，Hotchkiss用纸色谱法分离出一种类似cytosine的物质，命名为epi-cytosine，并推测为5mC。
- 两年后，Wyatt发现哺乳动物、昆虫、植物等多种物种DNA上都有5mC。
- 1950年前后，学界基本认同DNA是遗传物质；1953年，DNA双螺旋模型建立。
- 1954年，Sinsheimer发现5mC的分布经常出现在CpG上，而CpG本身在DNA中出现的频率较低。

5 纸色谱 Paper chromatography

- 是分析化学中一种用来分离混合物的色谱技术，现在的版本是薄层层析（Thin layer chromatography）



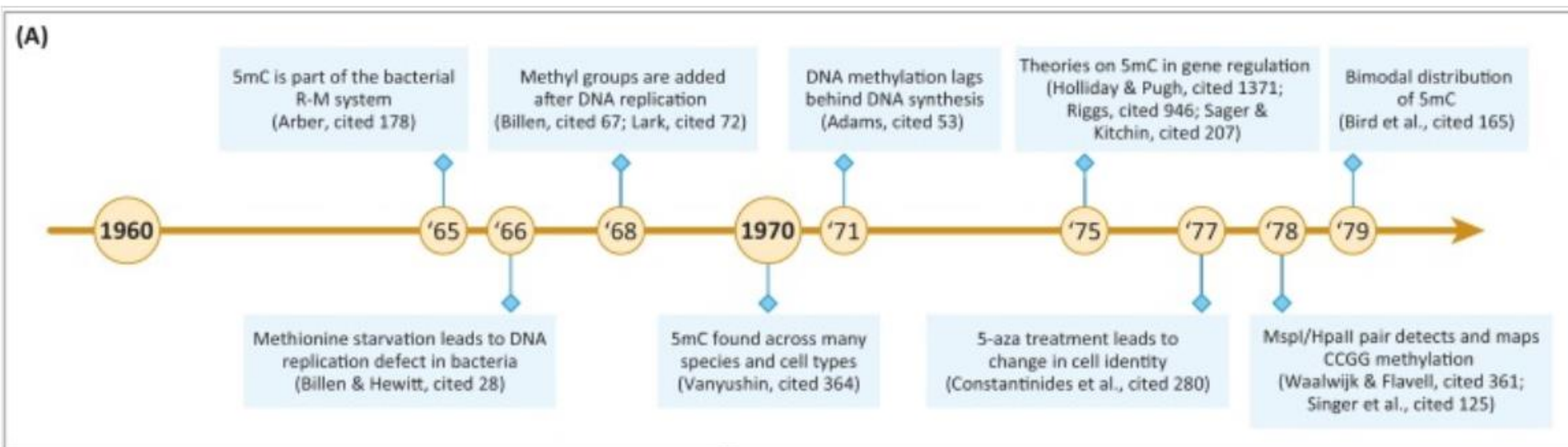


小结

- 在DNA确立为遗传物质之前，DNA甲基化的研究没有太大的意义。
- 5mC在很多物种中含量较低，引起其生物学重要性的怀疑。
- 相关技术低效、所得信息有限。

5 DNA甲基化在细菌中的研究

• 1960年后，分子生物学迅猛发展，细菌因为其生长快、简单易操作，受到当时科学家的青睐。

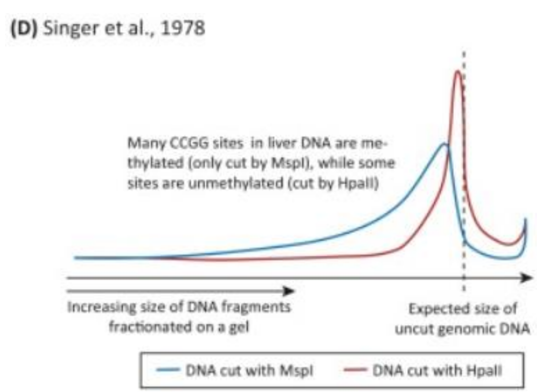


细菌R-M系统的发现

- 1957年，Lederberg发现，噬菌体侵染细菌具有特异性，某些噬菌体进入不合适的宿主后其DNA会被降解。
- 1963年，Gold发现特异抵抗噬菌体的细菌宿主具有特异性的甲基化酶；1965年，Arber提出“限制-修饰”系统观点，猜想细菌通过甲基化来区分自身和外界入侵DNA。
- 之后，DNA甲基化在细菌中的其它作用被陆续发现。

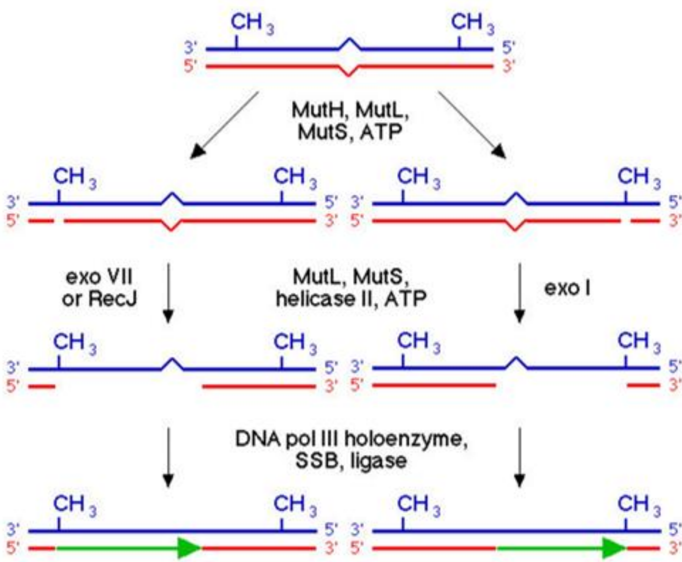
5 限制性内切酶工具箱

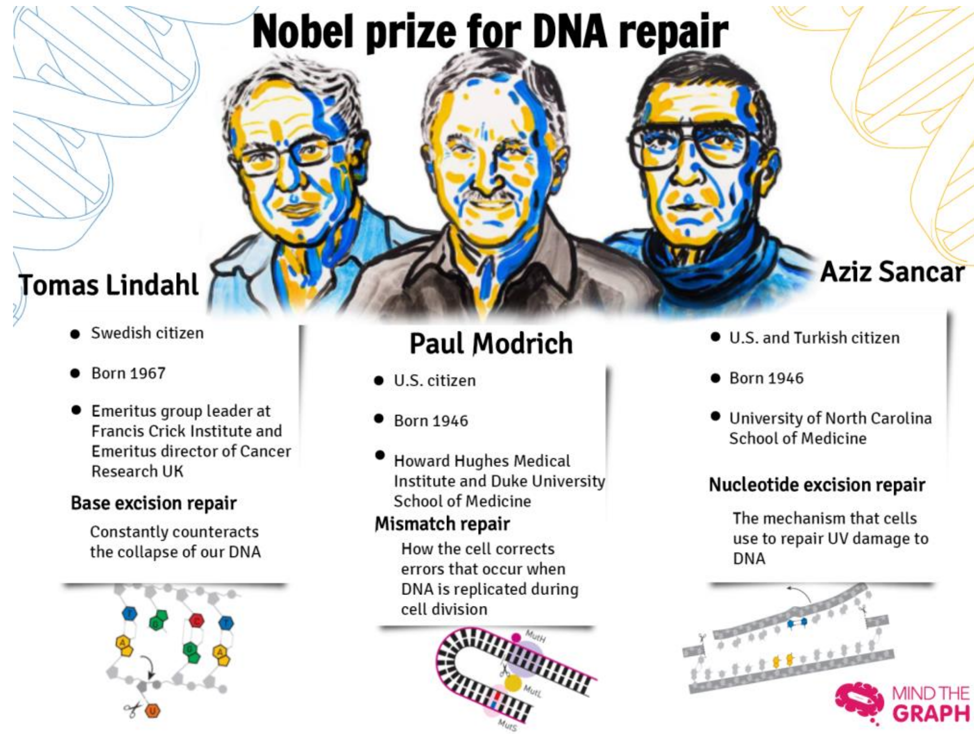
- 1968年，第一个限制性内切酶被纯化鉴定。
- 甲基化敏感/非敏感内切酶对，如HpaII/MspI，成为重要的研究DNA甲基化的工具。
- 限制性内切酶成为分子生物学最重要的工具之一，催生了分子克隆技术和基因编辑技术的诞生。



细菌中DNA甲基化的其它功能

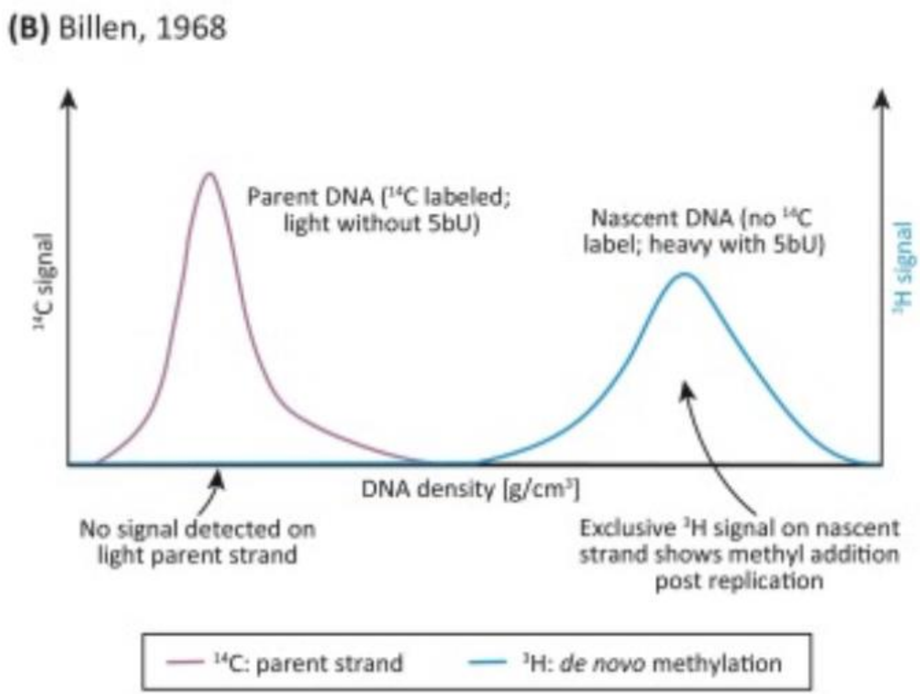
- Mismatch repair





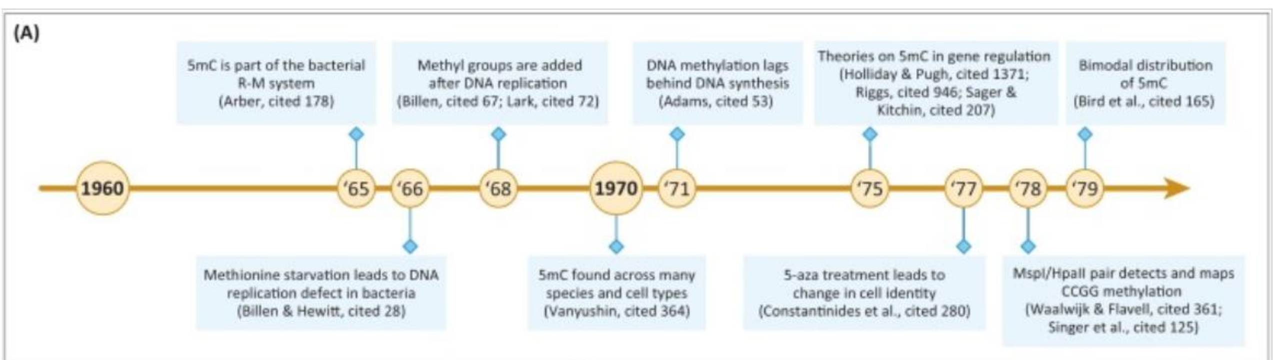
5 DNA甲基化的维持

- 1968年，Billen通过同位素培养实验，发现细菌DNA复制后，5mC被特异性添加到新生成的链上。



5 DNA甲基化在哺乳动物中的研究

- 1964年，Srinivasan和Borek受到细菌实验的启发，猜想哺乳动物DNA甲基化可能与不同的组织器官的功能相关。
- 四年后，他们发现不同组织器官的甲基化酶活性不同。因此，有可能DNA甲基化是受到调控的。学界对DNA甲基化研究的兴趣日益增长，更多的物种被关注，质谱分析被广泛使用。



5 DNA甲基化和哺乳动物发育

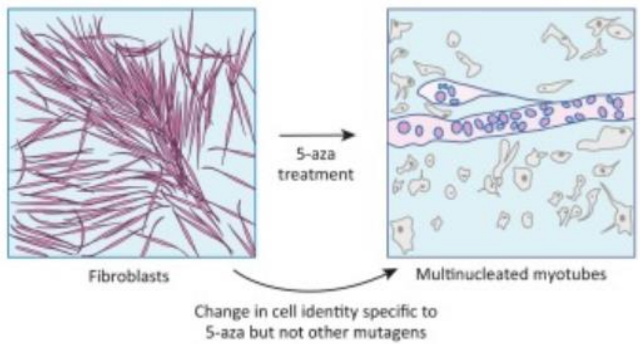
- 1970s，DNA甲基化在哺乳动物发育过程中的功能被广泛讨论。观点包括：
  - DNA甲基化在发育中不具备功能；
  - DNA甲基化可能会导致DNA序列突变，进而指导发育进程（C->T自发突变的发现）；
  - DNA甲基化可能激活基因表达。
- 1966年，Gurdon发明核移植克隆技术。
- 1975年，Holliday和Pugh明确提出DNA甲基化调控基因表达。

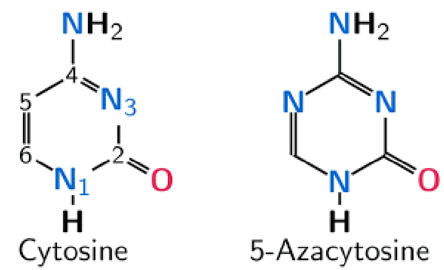
DNA甲基化和基因表达调控

- 1970s，科学家利用限制性内切酶联合Southern技术，开始鉴定特定基因位点的甲基化状态。
- 通过不同组织、不同物种的比较，人们发现甲基化状态有可能一直高、一直低、高低差异。而高表达的基因总是低甲基化。从而DNA甲基化负调控基因表达的观点逐渐统一起来。

- 5-Azacytidine (5-aza)是一种cytosine的核苷类似物，开始作为一种诱变剂和抗癌药广泛使用。
- Constantinides发现，5-aza可以让细胞类型发生转变（符合发育进程需要DNA突变的理论）。
- 最终研究表明，5-aza是一种DNA甲基化抑制剂。

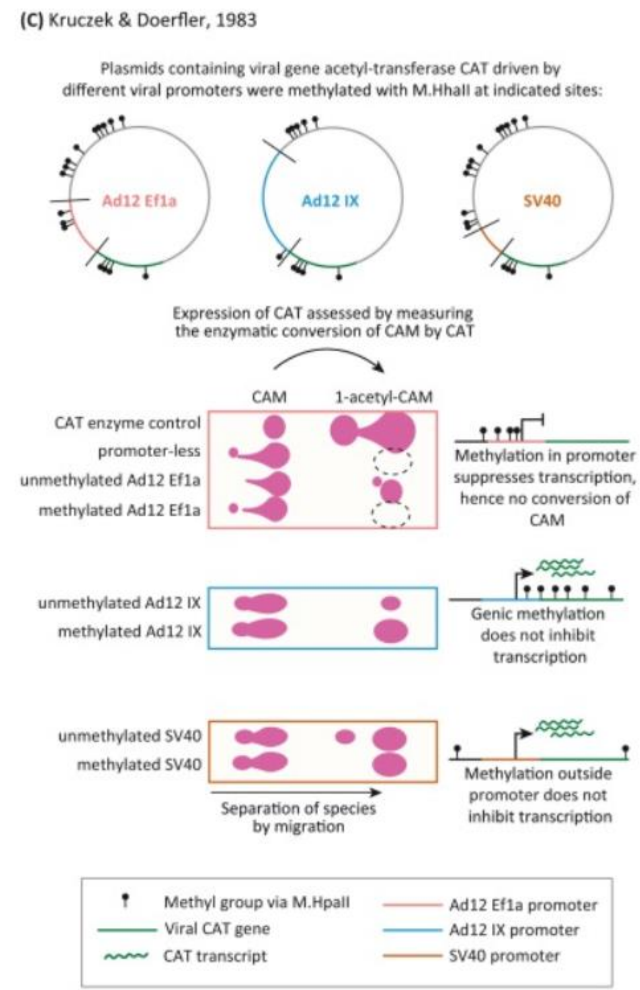
(E) Constantinides et al., 1977





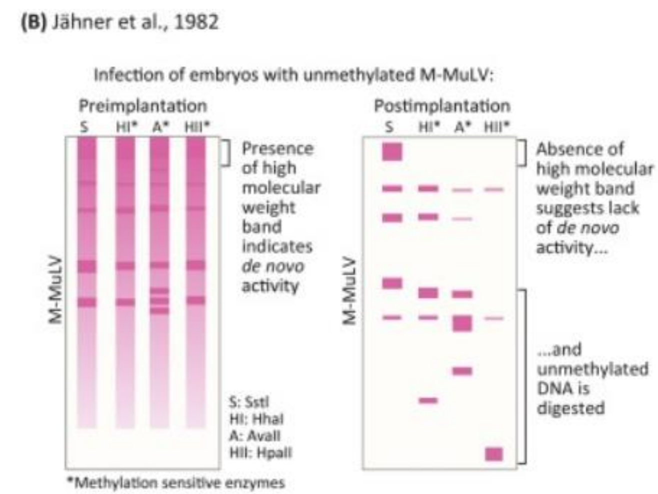
5 DNA甲基化的操控

- 1980s，随着转基因技术的发展，开创了一种新的研究思路，即把甲基化和非甲基化的DNA人工转入细胞，观察表型。
- 非甲基化的病毒转入细胞可以表达、有传染性。而内源性的病毒DNA被甲基化、不表达、无传染性。
- 基因的5’端（promoter区域）对甲基化更敏感。



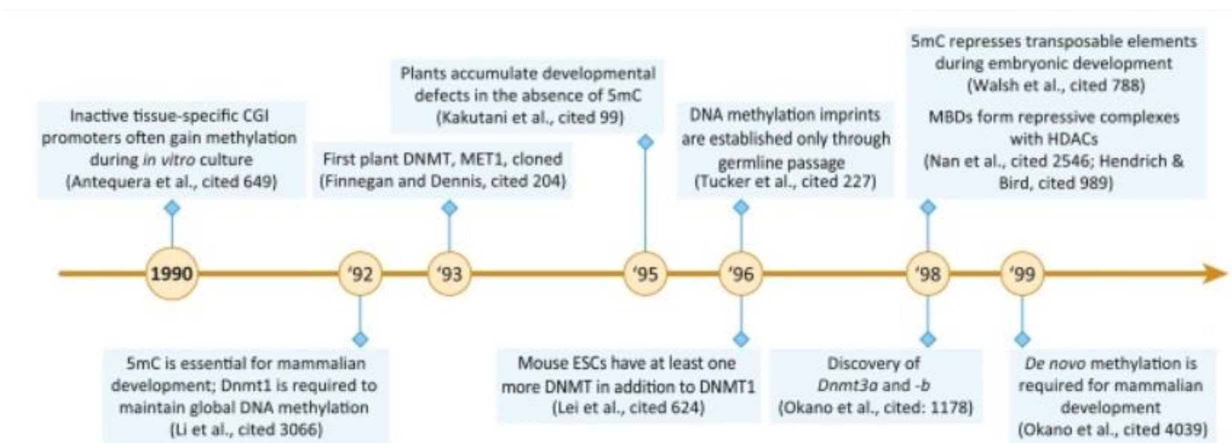
5 DNA甲基化的操控

- 数据的积累让人们认识到DNA甲基化调控基因表达的复杂性，如高甲基化的基因往往不表达，但低甲基化的基因也不一定表达。不同基因、不同组织的甲基化高低由什么决定也是亟待解决的问题。
- 不同发育阶段的细胞对外源病毒DNA的甲基化能力不同。
  - 推论：细胞特殊阶段会产生一种特殊的甲基化酶，可以对无甲基化的DNA从头甲基化。
- 1982年，Gjerset和Martin发现去甲基化酶存在的证据。



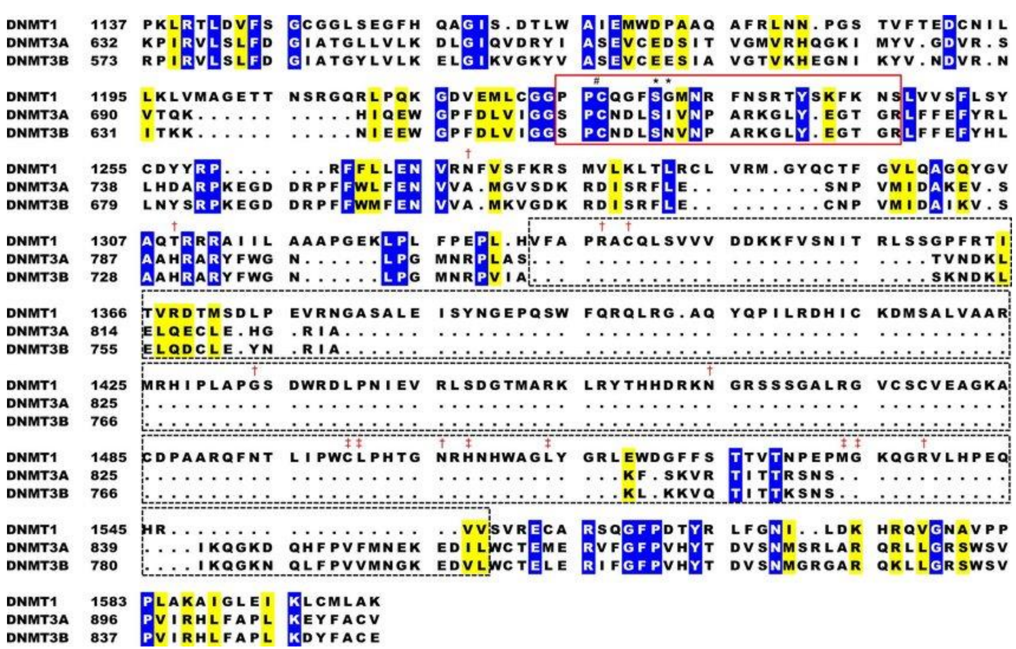
DNA甲基化酶（writer）的鉴定

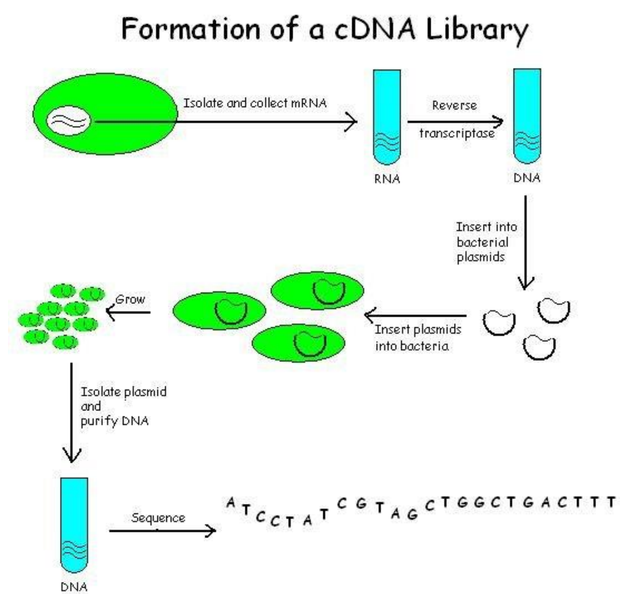
- 细菌中M.HhaI甲基化酶的研究为哺乳动物中的发现提供了基础。
- 1988年，哺乳动物中第一个DNA甲基化酶Dnmt1被成功克隆。之后，陆续多个甲基化酶被克隆和研究。



方法学的进步

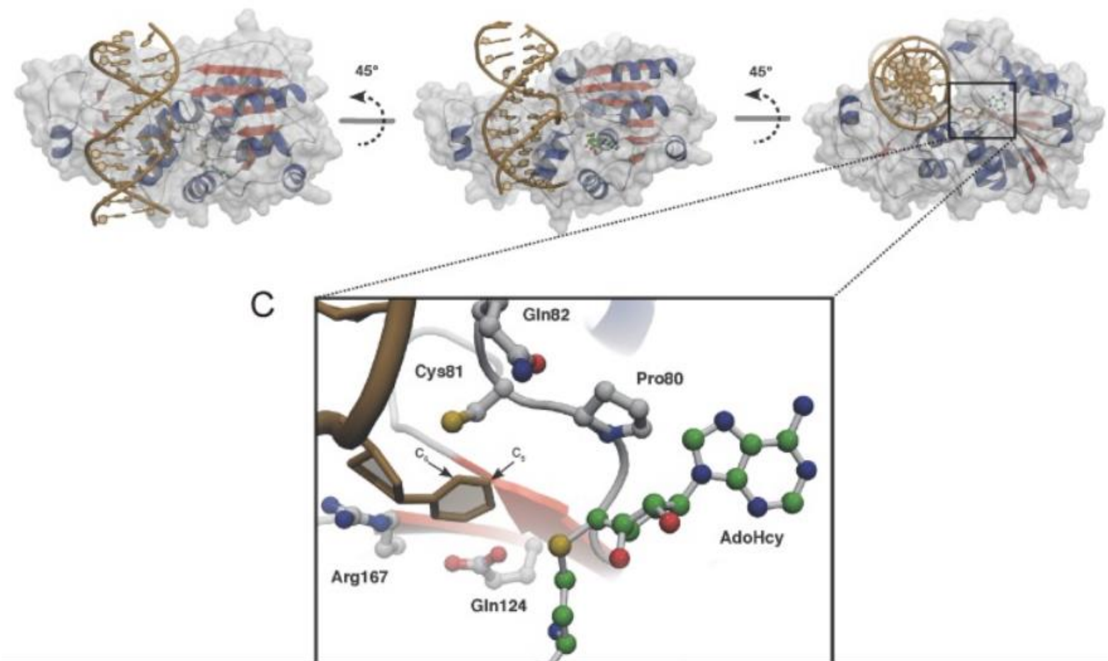
- Dnmt1敲除后，细胞仍保留大量的DNA甲基化，提示还有其它的甲基化酶存在。
- 序列同源比对搜索（BLAST）方法的发明和cDNA数据的积累为寻找新的基因提供了极大的便利。

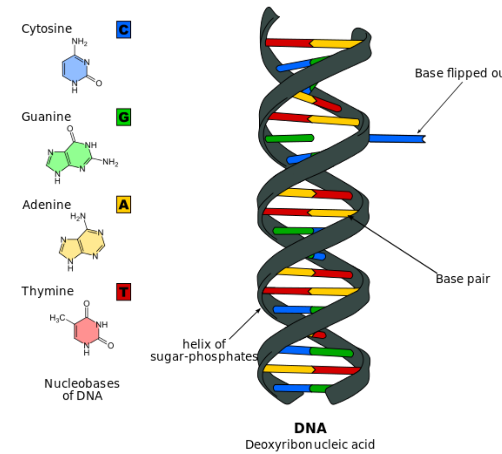




5 方法学的进步

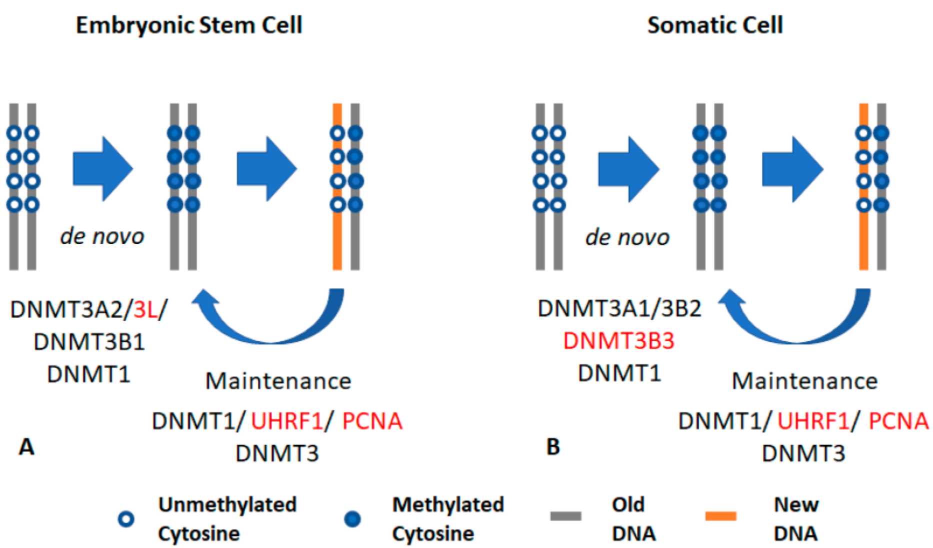
- 结构生物学为精细研究蛋白机理提供了新的可能。
- 1993年，M.HhaI蛋白结构解析，揭示了如何把甲基供体SAM上的甲基基团转移到DNA上。

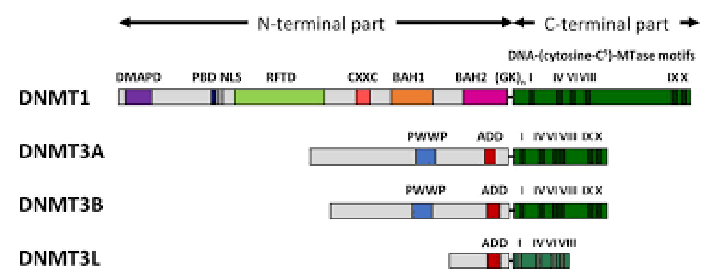




甲基化的维持和从头甲基化

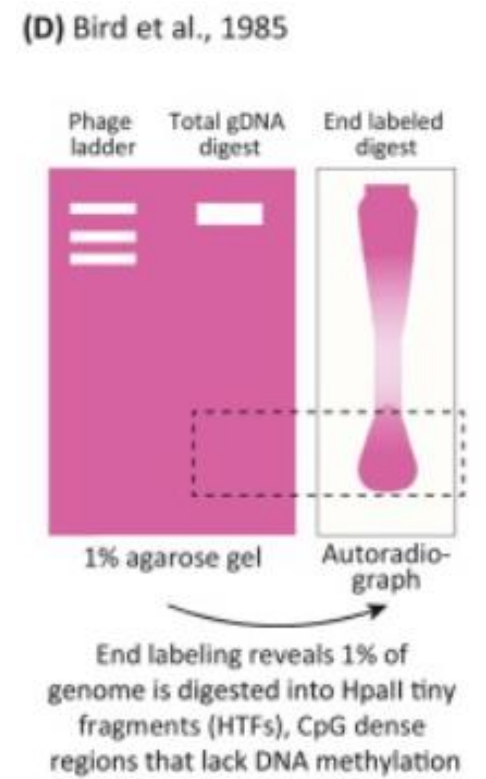
- Dnmt1维持CpG对称甲基化，Dnmt3a/3b重建甲基化。





5 DNA甲基化识别蛋白（reader）

- DNA甲基化的存在如何调控基因表达，是亟待解决的问题。
- Bird发现，低甲基化区域往往对应着密度更高的CpG，即我们后来所称的CpG岛（CGI）。
- Bird推测，CGI有特殊的结构被转录因子等蛋白保护，从而免除DNA甲基化的作用。然而，在寻找与非甲基化的CGI作用的蛋白中意外发现了特异与高甲基化DNA作用的蛋白MeCP1。



DNA甲基化识别蛋白（reader）

- 进一步研究发现，MeCP1通过结合高甲基化区域负调控基因表达。Bird等推测，DNA甲基化并不直接调控基因表达，而是通过MeCP1等reader蛋白与基因promoter区的结合抑制转录。
- 隔年，第二个DNA甲基化reader MeCP2被发现，它与中心体周围的异染色质区域结合，同样抑制转录。
- 对MeCP2的研究发现，它与组蛋白去乙酰化酶相互作用，协同行使对基因表达的抑制调控。
- 其它的甲基化结合蛋白（MBDs）也陆续被发现。

5 植物DNA甲基化的研究

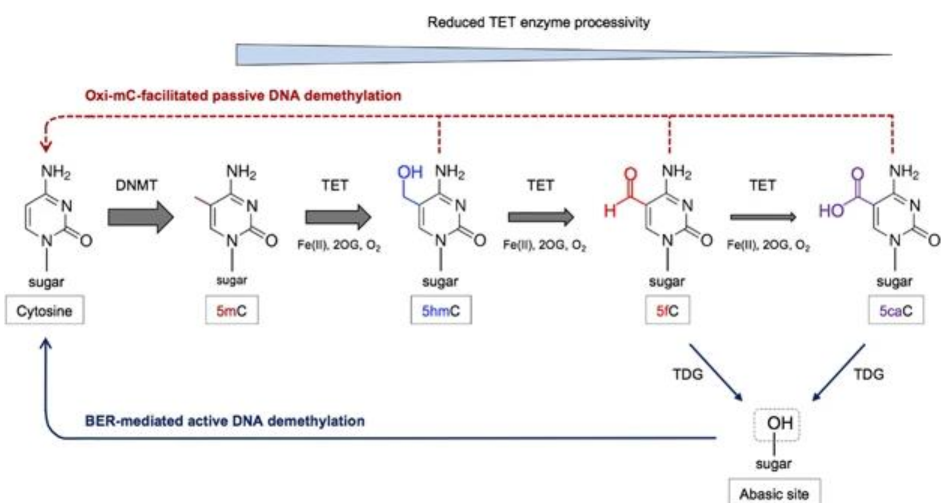
- 植物DNA甲基化的现象很早被发现，并且有与哺乳动物不同的CHG现象。然而，很多植物的基因组较大，阻碍了基因克隆等研究。
- 1980s开始，拟南芥作为一种模式植物变得流行。原因之一即为很小的基因组（135 Mb）。
- 1993年，通过序列同源搜索，第一个植物DNA甲基化酶MET1被鉴定。之后，又有多个甲基化酶被发现。

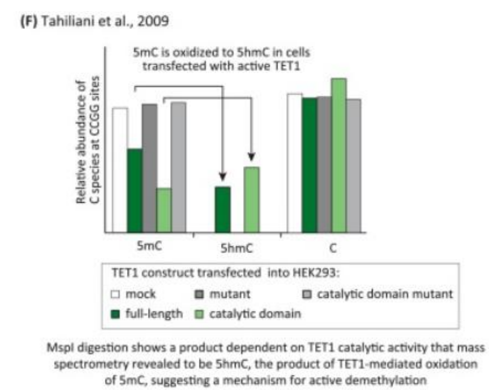
5 DNA甲基化的生物学功能

- 主流模式生物酵母、线虫、果蝇DNA上均没有甲基化修饰。
- 大部分基因的promoter都处于默认低甲基化状态，即使是不表达或低表达的基因。
- Dnmt1 KO的胚胎干细胞可以正常增殖，但不能分化；Dnmt1 KO的小鼠胚胎无法存活。
- Bestor提出，DNA甲基化的主要功能不在于调控基因表达，而在于抑制寄生DNA（转座子）。然而，人为去除高甲基化确实能让沉默的基因重新表达，如经典的5-aza实验。

5 去甲基化酶的发现

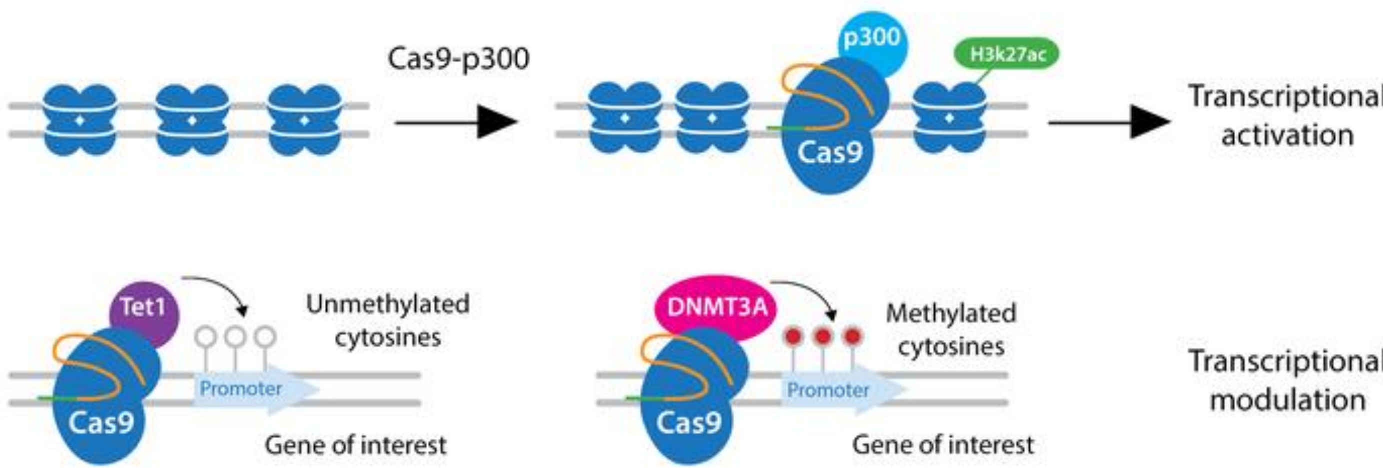
- DNA甲基化的去除有两种途径：主动和被动。
- 对小鼠受精卵的研究发现，雄原核在细胞分裂之前就经历了快速去甲基化。因为不涉及DNA复制，所以推测有主动去甲基化的过程。
- 2009年，通过序列比对和预测，发现了哺乳动物DNA去甲基化酶TET1/2/3。





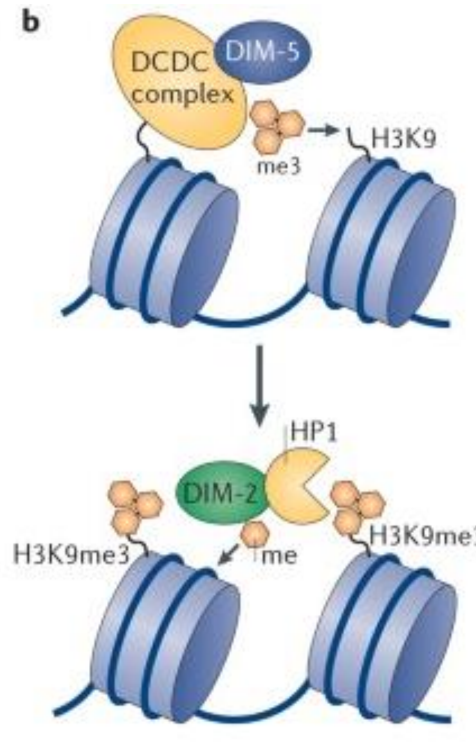
5 表观遗传编辑技术

- CRISPR蛋白与表观重塑因子融合，通过gRNA介导靶向基因组区域。
- 分为转录抑制和转录激活。



5 DNA甲基化与其它表观遗传标记

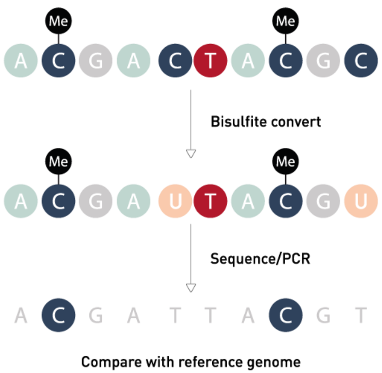
- 2001年，Tamaru和Selker发现H3K9的甲基化酶缺失会降低DNA甲基化，提示Dnmt需要组蛋白修饰来介导或活化。
- Jackson发现，类似现象在植物中也存在。并且找到HP1作为组蛋白修饰的reader，同时与DNA甲基化酶作用，引导附近DNA的甲基化。

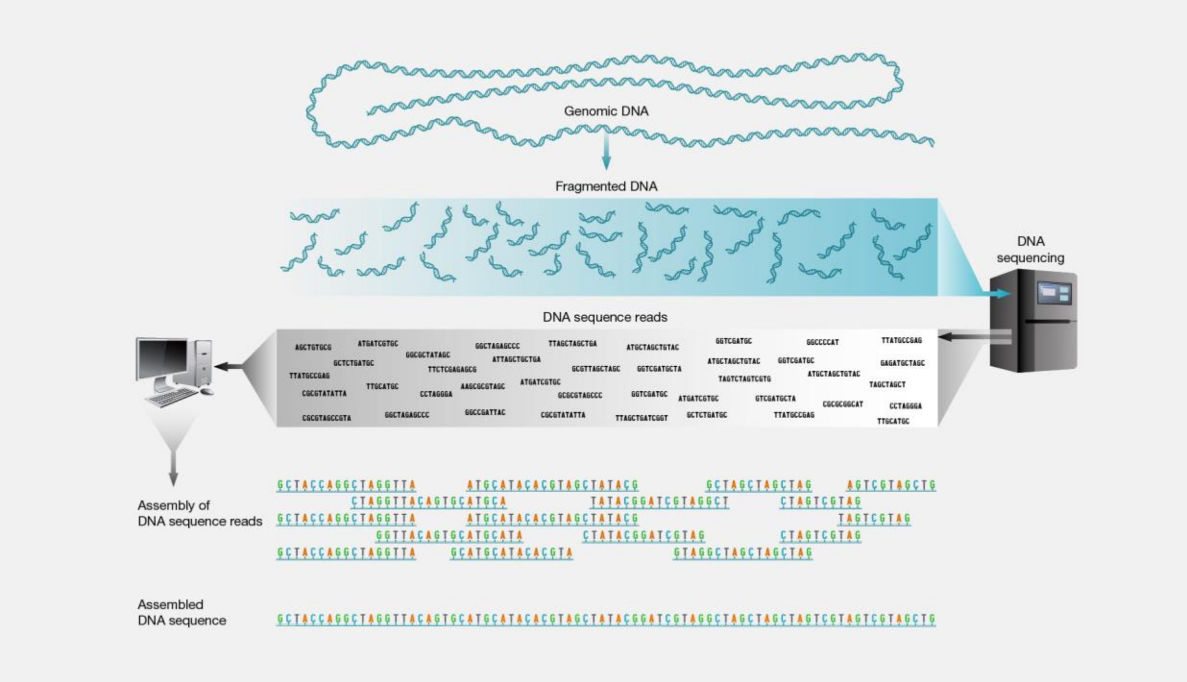


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

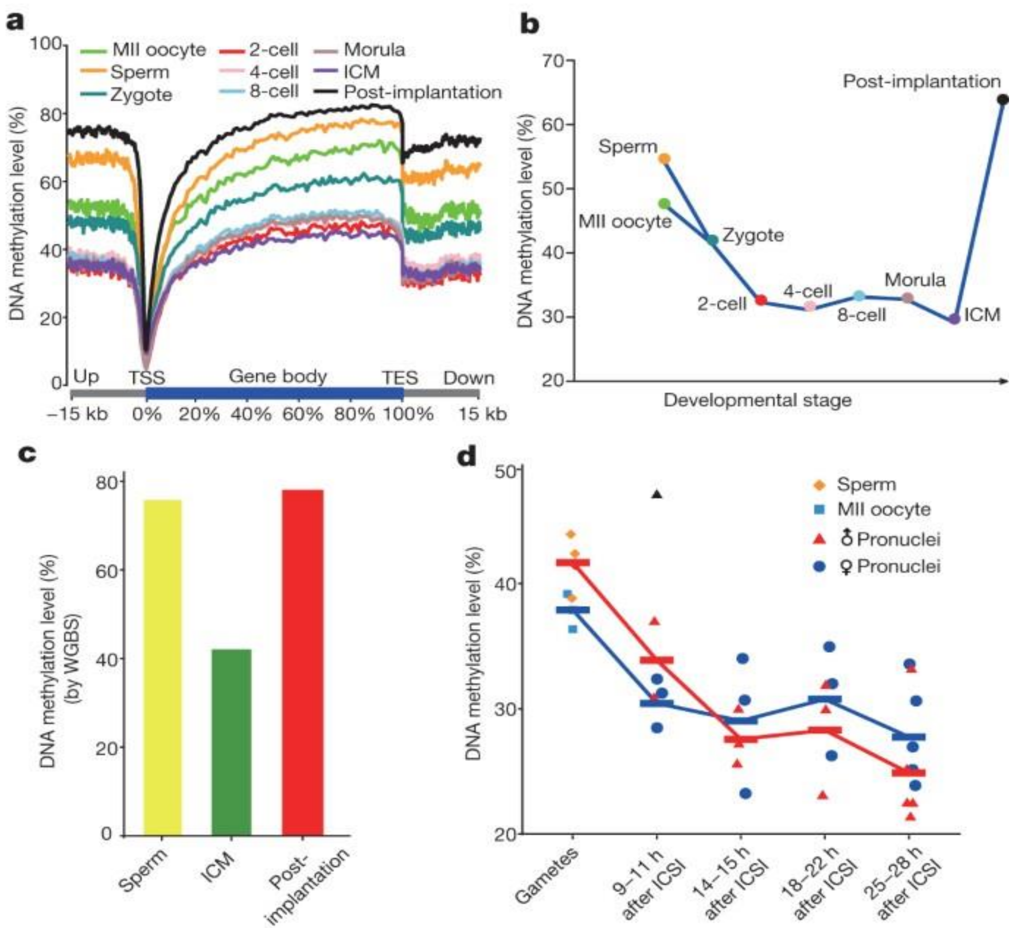
基因组时代下的DNA甲基化研究

- 关键性技术：WGBS

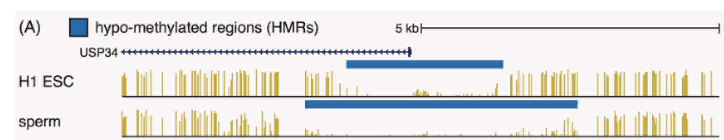




5 基因组时代下的DNA甲基化研究

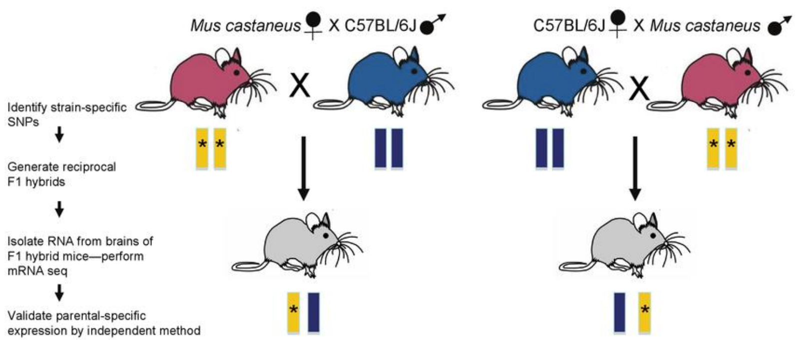


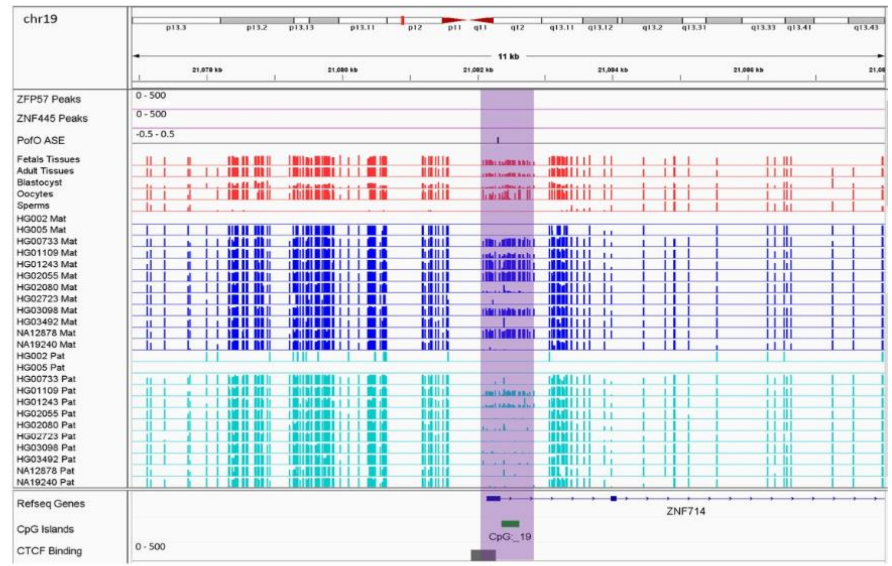
- 全基因组每一个C的甲基化状态
- 位点-基因-基因组



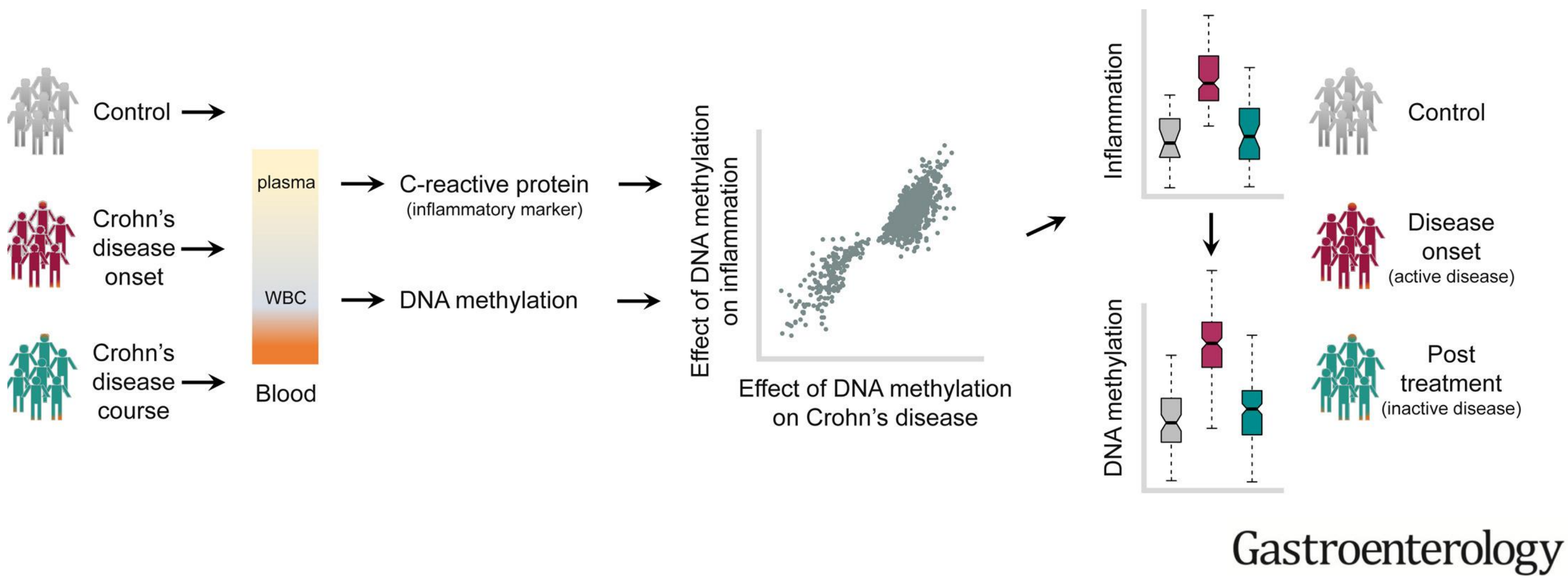
5 通过DNA甲基化组发现印记基因

- 正反交+WGBS



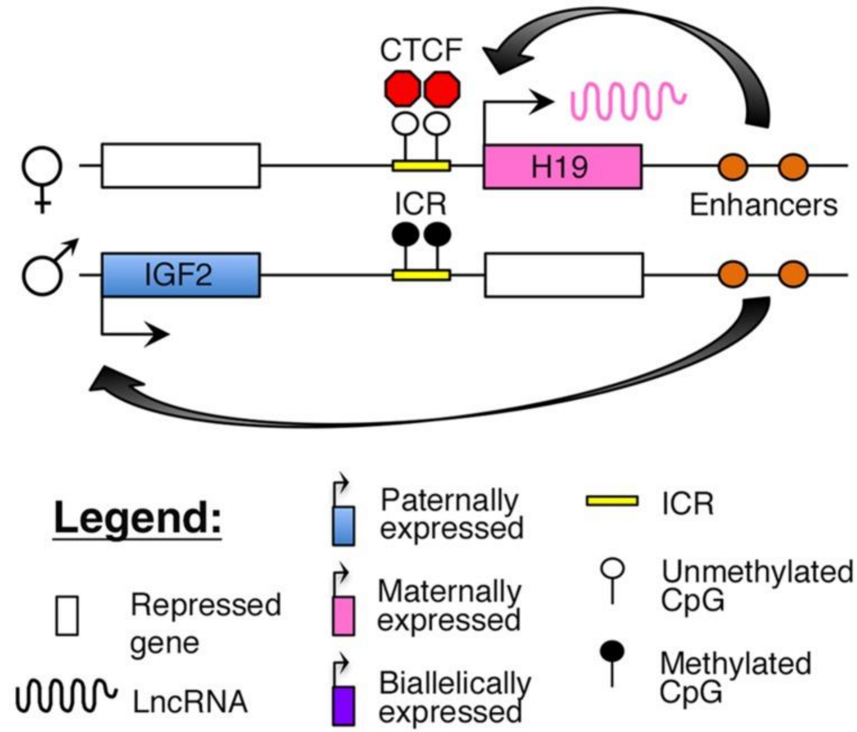


• DNA甲基化分析寻找疾病靶点



5 DNA甲基化调控基因表达的复杂性

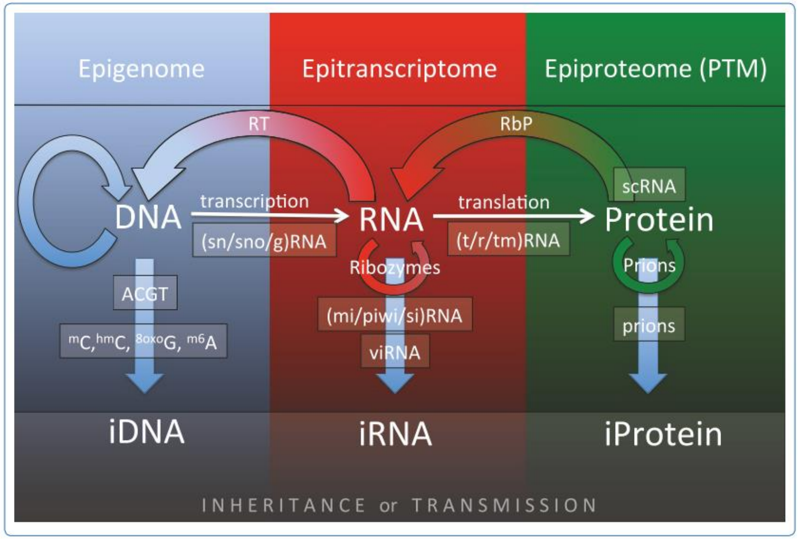
- Igf2/H19印记基因对
- 三维基因组概念
- Igf2：生长胰岛素样生长因子,在细胞的分化，增殖、胚胎的生长发育以及肿瘤细胞增殖中具有重要的促进作用
- H19：非编码RNA，与多种疾病有关



如何从事表观遗传学研究

- 按现象分：基因印记、X染色体失活、发育重编程、非经典孟德尔遗传……
- 按物种分：动物、植物、微生物
- 按物质分：DNA甲基化、组蛋白修饰、RNA修饰、朊蛋白……
- 按过程分：基因表达调控、表观遗传维持和重建、疾病产生与治疗

RNA表观遗传学



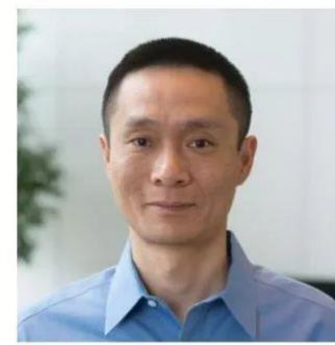
The birth of the Epitranscriptome: deciphering the function of RNA modifications

Yogesh Saletore, Kate Meyer, Jonas Korlach, Igor D Vilfan, Samie Jaffrey and Christopher E Mason

RNA epigenetics?

Chuan He

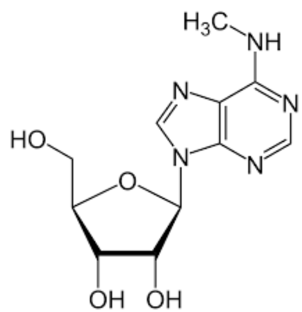
Post-transcriptional RNA modifications can be dynamic and might have functions beyond fine-tuning the structure and function of RNA. Understanding these RNA modification pathways and their functions may allow researchers to identify new layers of gene regulation at the RNA level.

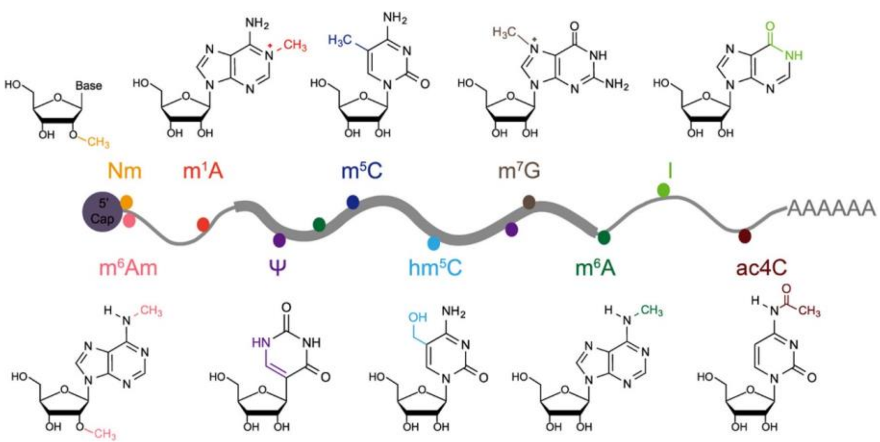


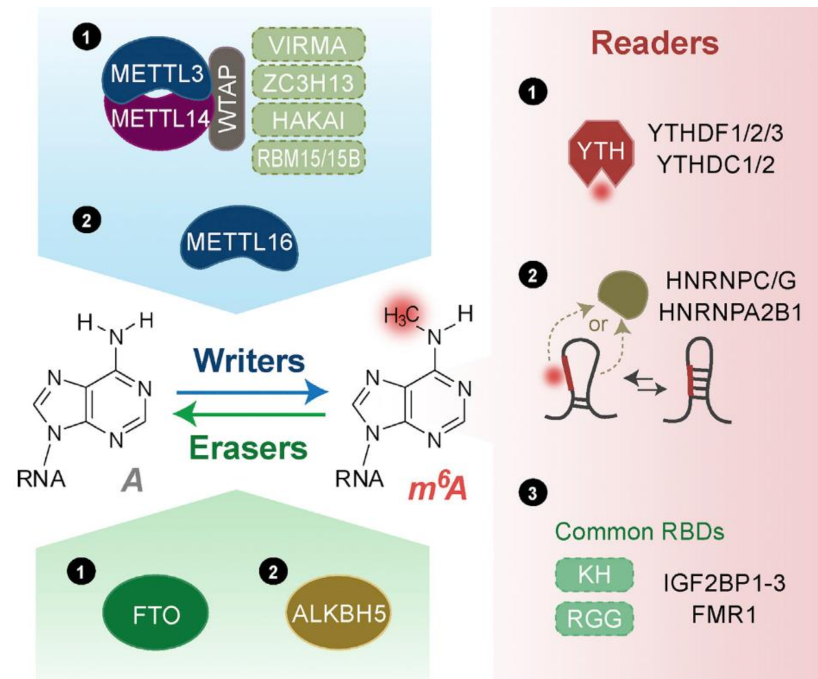
Chuan He (HHMI)

6 RNA修饰的研究热点对象：m6A

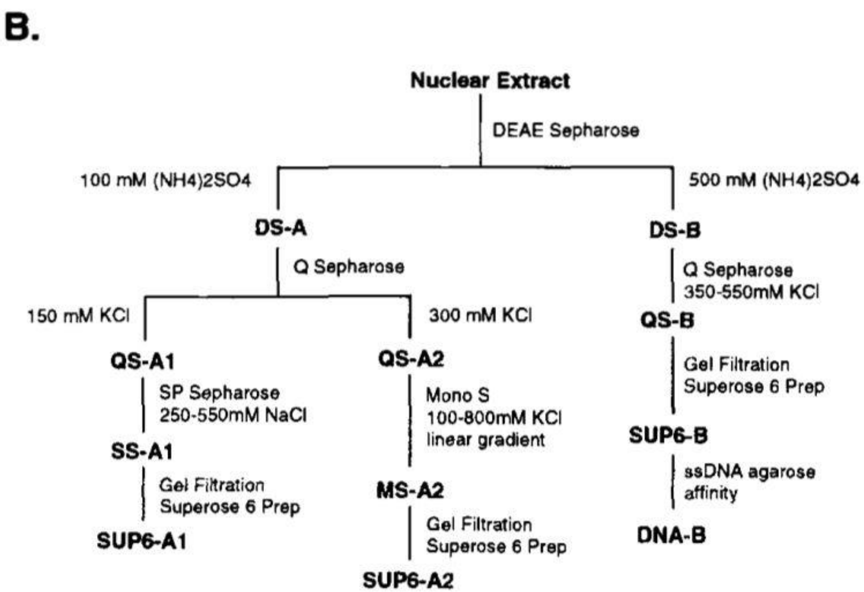
N6-甲基腺嘌呤 (m^6A)







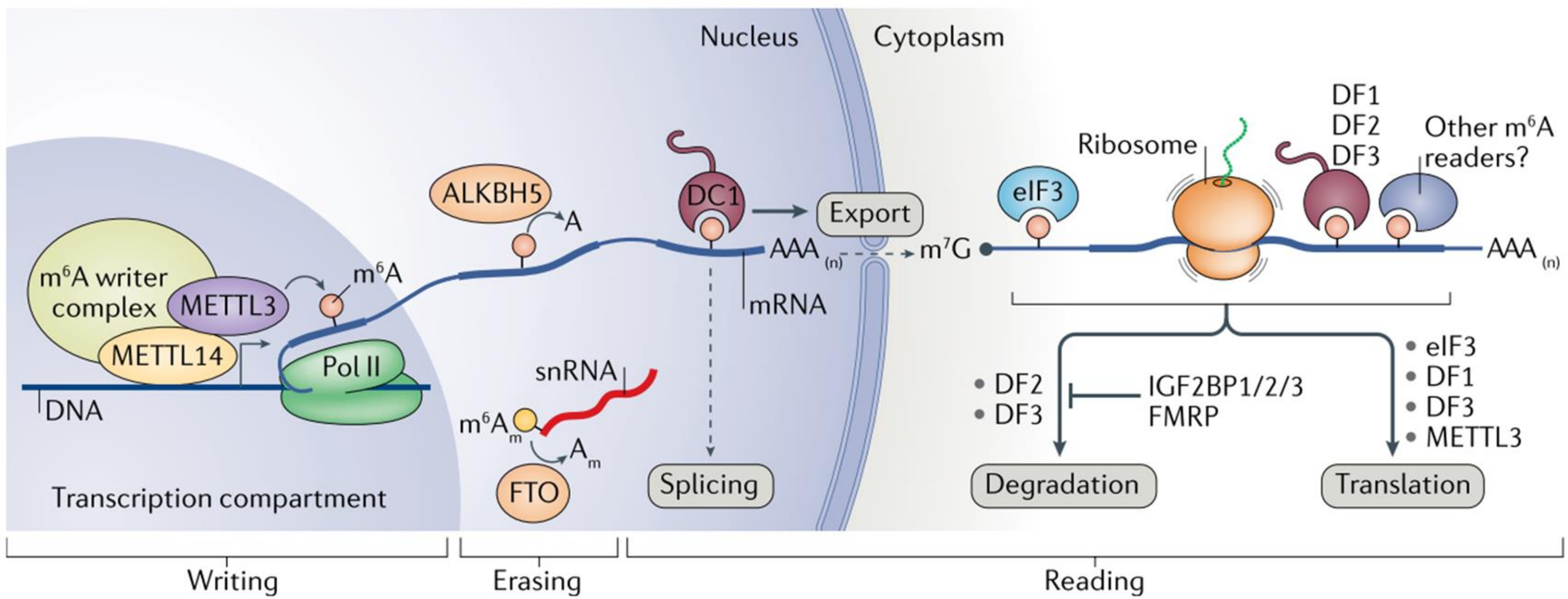
6 m6A甲基转移酶的发现



- **Rottman**课题组内源细胞提取蛋白，鉴定出三个甲基转移酶的组分：MT-A1、MT-A2和MT-B.
- MT-A2和MT-B两个组分分别含有一个200kDa和875kDa的复合物, 从200kDa复合物中分离出了一个SAM（甲基供体）结合的70kDa的蛋白，命名为MT-A70。
- METTL3

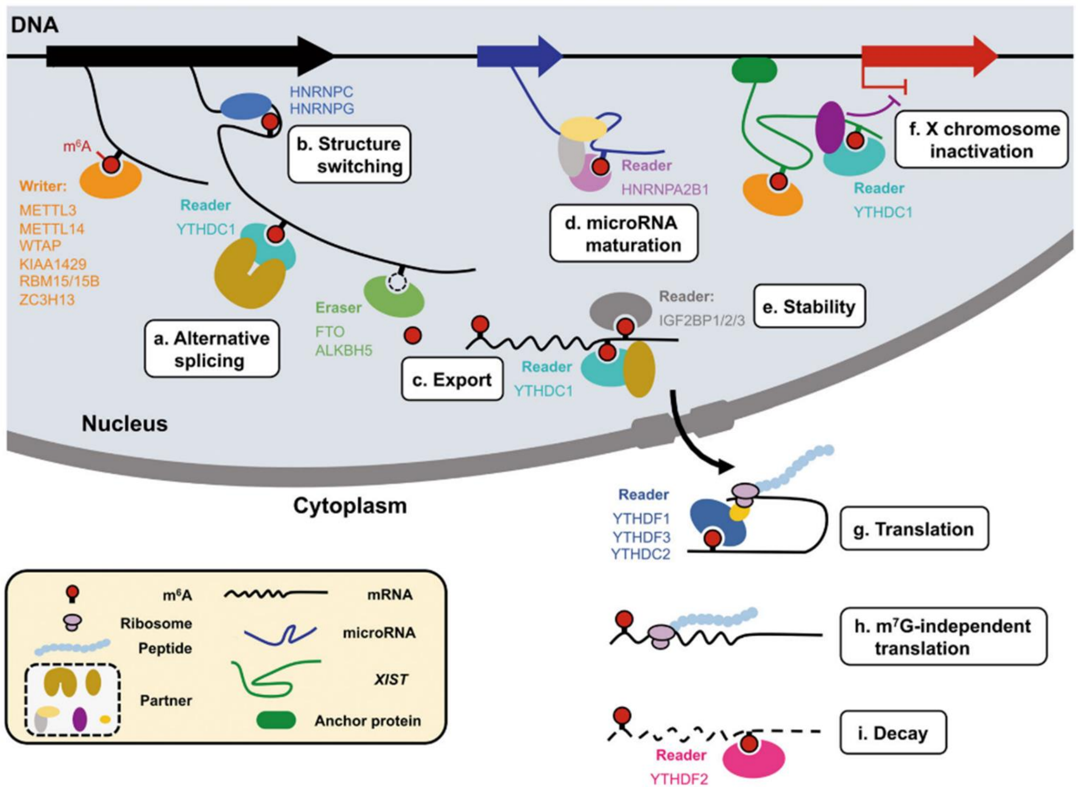
6 m6A的机制和功能

- m6A的功能由writer、reader、eraser来实现



6 m6A的机制和功能

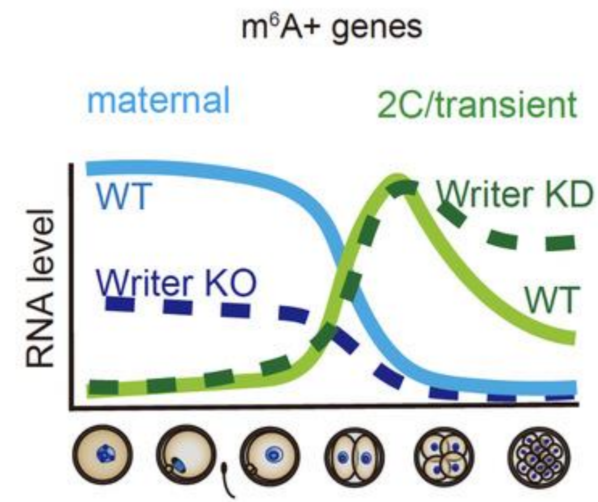
- 参与了几乎所有RNA代谢通路，包括剪接、翻译、稳定性以及miRNA的成熟



nature cell biology
ARTICLES
https://doi.org/10.1038/s41556-022-00915-x
Check for updates

N^6-methyladenosine regulates maternal RNA maintenance in oocytes and timely RNA decay during mouse maternal-to-zygotic transition

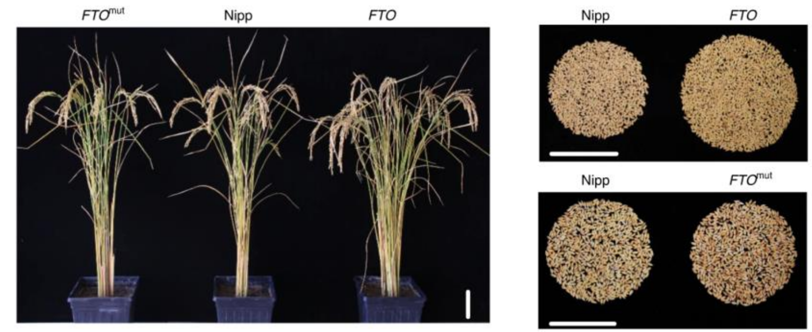
You Wu[1,2,3,12], Xiaocui Xu[4,2,12], Meijie Qi[5,6,12], Chuan Chen[1,7], Mengying Li[5], Rushuang Yan[1], Xiaochen Kou[4], Yanhong Zhao[4], Wenqiang Liu[4], Yanhe Li[4], Xuelian Liu[1], Meiling Zhang[8], Chengqi Yi[8], Hongbin Liu[9], Junhong Xiang[10,11], Hong Wang[4], Bin Shen[5]✉, Yawei Gao[1,2,3]✉ and Shaorong Gao[1,4,2,3]✉

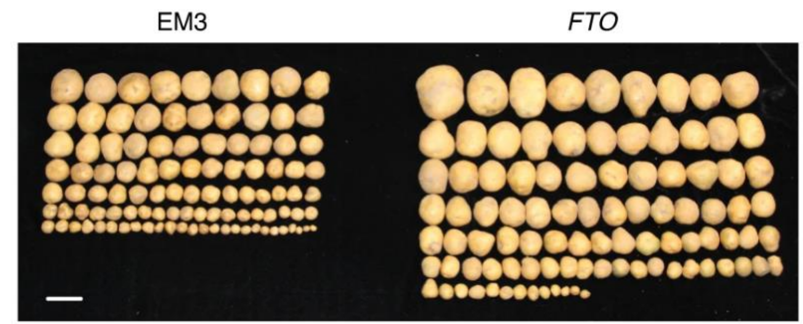


- 维持了卵母细胞中母源RNA的稳定性
- 受精后短暂表达的转录本的及时降解
- m6A修饰在卵母细胞和合子基因激活阶段不同的调控功能体现了生命初始阶段调控的复杂性

m6A的机制和功能

- 植物中人工转入m6A去甲基化酶FTO
- 水稻、土豆等作物产量增加50%





RNA demethylation increases the yield and biomass of rice and potato plants in field trials

Qiong Yu[1,10], Shun Liu[2,3,10], Lu Yu[4], Yu Xiao[1], Shasha Zhang[1], Xueping Wang[1], Yingying Xu[1], Hong Yu[5], Yulong Li[6], Junbo Yang[1], Jun Tang[1], Hong-Chao Duan[1], Lian-Huan Wei[1], Haiyan Zhang[7], Jiangbo Wei[2,3], Qian Tang[1], Chunling Wang[1], Wutong Zhang[1], Ye Wang[1], Peizhe Song[1], Qiang Lu[1], Wei Zhang[1], Shunqing Dong[1], Baoan Song[4]✉, Chuan He[2,3,8]✉ and Guifang Jia[1,9]✉

谢谢大家！后会有期！

luogzh5@mail.sysu.edu.cn