



贾桂芳课题组与合作者报道拟南芥RNA修饰m6A调控染色质沉默新机制

时间: 2021-03-26 14:08:00 来源: 作者: 访问量: 654

近日，北京大学化学与分子工程学院贾桂芳课题组与英国约翰英纳斯中心Caroline Dean课题组合作，在Nature Communication杂志在线发表题为“R-loop resolution promotes co-transcriptional chromatin silencing”的研究论文。此项研究揭示了RNA结合蛋白FCA在m⁶A修饰的正反馈作用下，通过共转录RNA加工过程调节R环（R-Loop）的稳定性，并触发染色质沉默的新机制。

基因如何在恰当的时间和组织器官中正确表达是现代生物学的核心问题，RNA介导的染色质沉默在其中起到了关键作用。然而囿于研究手段，到目前为止，人们对这一过程具体机制的了解还很有限。在模式植物拟南芥中，抑花基因FLC是研究RNA介导的染色质沉默的经典模型。FLC具有一簇天然反义转录本，称为COOLAIR。在早先的研究中，人们发现了一系列RNA结合蛋白（如FCA，FPA，FLK等），3'末端加工因子（如FY，CstFs等），RNA剪接因子（如PRP8等）参与了COOLAIR的近端聚腺苷酸化。而在COOLAIR的近端聚腺苷酸化过程中，一系列染色质修饰相关蛋白（如FLD，LIZ1等）被招募至FLC基因座位上，改变了FLC基因座位上染色质的状态，降低了FLC的表达，最终促进了拟南芥的成花。

另一方面，有研究显示R环与某些染色质沉默的标志性修饰相关联，而在之前的工作中，Caroline Dean课题组发现在FLC基因的3'端存在着由COOLAIR转录导致的R环，单链DNA结合蛋白NDX可以稳定该R环的存在，并影响FLC及COOLAIR的表达（Sun et al. 2013）。然而这一R环结构是否参与RNA介导的染色质沉默还有待进一步探索。

为此，该研究首先通过fca与ndx突变体的遗传互作，发现NDX对FLC基因的沉默作用依赖FCA。NDX稳定R环结构可以促进FCA蛋白与新生COOLAIR转录本的结合，并触发染色质修饰状态的改变。在此过程中，FCA通过招募3'末端加工因子FY，完成COOLAIR的近端聚腺苷酸化，并促进R环结构的消解。

有趣的是，在对FCA相互作用蛋白的鉴定中，不仅发现了FY等3'末端加工因子，还发现了m⁶A甲基转移酶复合物的组分MTA、MTB以及FIP37，且这种相互作用是不依赖RNA。遗传分析显示，MTA的缺失严重抑制了FCA的功能，导致FLC的高表



进一步研究表明，在 m^6A 修饰的调节下，FCA通过共转录RNA加工过程调节R环稳定性，对于其作用的新生RNA底物是一个普遍的机制。而当转录本延伸受到局部染色质环境的影响，出现非规范的（Non-canonical）聚腺苷酸化时，3'末端加工因子便会招募一系列染色质修饰相关蛋白，导致该基因座位的染色质沉默，拟南芥的*COOLAIR/FLC*便属于这一情形。这项工作作为R环结构，RNA末端加工因子， m^6A 修饰的动态相互作用并触发染色质沉默的机制提供了新的见解。

约翰英纳斯中心Caroline Dean课题组的许懿瑶博士、吴柘博士（现为南方科技大学生物系研究员），北京大学化学与分子工程学院贾桂芳课题组的段洪超博士为本文共同第一作者，贾桂芳研究员和Caroline Dean教授为本文共同通讯作者，Caroline Dean课题组的方晓峰博士（现为清华大学生命科学学院研究员）对本文亦有贡献。该工作得到了国家自然科学基金委、中国博士后科学基金会以及北京分子科学国家研究中心的资助。

全文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-22083-6>

教师FTP

试剂平台

在线办公

信件通知

办公电话

北京大学分析测试中心

书记信箱

院长信箱



北 数信

TOP