



上海药物所小分子调控核酸去甲基化研究取得阶段进展

文章来源: 上海药物研究所

发布时间: 2012-10-15

【字号: 小 中 大】

中科院上海药物研究所杨财广课题组与蒋华良课题组合作, 基于mRNA中N6位甲基化修饰的腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m6A) 去甲基化酶FTO结构开展小分子调控研究, 首次获得了对核酸去甲基化酶, 例如FTO具有酶活性和细胞活性的小分子抑制剂。论文于10月11日在线发表于《美国化学会志》(*Journal of the American Chemical Society*) 上。

最新研究表明, m6A广泛分布于基因转录区, 约每2000个碱基中存在一个m6A修饰位点, 人类7000多个基因中存在约12000个m6A位点, mRNA中的m6A的修饰水平在广谱基因表达中发挥着基础性调节作用。这些前沿进展开辟了以“RNA修饰/去修饰与调控”为核心内容的表观遗传学研究领域中的新方向。FTO是 α -酮戊二酸依赖的核酸修复A1kB家族氧化酶的人同源蛋白, 与II型糖尿病、阿尔茨海默症、心脑血管疾病等关系密切, 是目前已知的唯一能够在体外和细胞内使mRNA中m6A去甲基化的核酸氧化酶。

在该研究中, 杨财广课题组在对A1kB同源蛋白ABH2/ABH3识别碱基损伤机制 (*Mol BioSyst*, 2010, 6, 2143; *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19, 671) 研究积累的基础上, 与蒋华良课题组罗成研究员组成研究团队, 指导博士研究生陈报恩和叶飞等, 基于FTO晶体结构开展小分子抑制剂的筛选和作用模式研究。研究人员综合运用药物设计、生物化学和生物物理等手段, 首次获得天然产物大黄酸等一类对FTO具有酶水平抑制活性的小分子化合物。大黄酸可以与核酸底物竞争结合位点, 抑制FTO对RNA中m6A的去甲基化作用。细胞实验数据表明, 大黄酸能够以浓度依赖方式调节细胞内mRNA中m6A修饰水平。

该研究结果阐明了m6A对mRNA的动态修饰过程是可以通过化学干预的手段来实现调控的, 这为进一步揭示m6A修饰的mRNA的调控通路, 发现潜在的mRNA去甲基化酶提供了探针化合物。然而, 如何实现探针化合物在细胞水平上的选择性和特异性仍将成为该研究团队后续研究的新挑战。

本研究工作得到了中国科学院“百人计划”和“干细胞与再生医学”先导专项, 国家自然科学基金委和科技部的资助, 并得到研究所多个课题组的大力协助。

[论文链接](#)

打印本页

关闭本页