我国科学家发现基因剪接调控新机制

mRNA选择性剪接是真核生物中基因表达的一种高效、精准的调控机制，它是指剪接体通过在mRNA前体上的识别定位，准确地切除内含子序列，将不同的外显子序列拼接到一起，产生不同的成熟mRNA转录本．选择性剪接是形成结构和功能多样的蛋白质的重要物质基础，至少90%的人类基因都存在选择性剪接，在细胞生长和组织分化等方面发挥关键作用．选择性剪接产物的自然平衡是维持正常机体功能的前提，异常的剪接过程将导致平衡破坏，并与多种人类疾病相关，如肿瘤、囊性纤维化、营养不良性肌强直、帕金森综合征等．基因选择性剪接受到顺式元件和反式因子的调控．基因选择性剪接调控机制一直是基础生物学研究的焦点．

2016年2月11日，以“Nuclear m^{6}A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing”为题*Mol Cell*在线发表了中国科学院北京基因组研究所精准基因组医学重点实验室及遗传与发育协同创新中心杨运桂课题组在基因选择性剪接调控的一项突破性的研究成果．该研究结合生物化学、细胞、基因组学、生物信息学等多层次技术手段，首次揭示了一种发生在RNA上的甲基化化学修饰6-甲基腺嘌呤(m^{6}A)直接调控基因选择性剪接分子机制，为基因功能多样性的研究提供了新的思路．

RNA上有100多种化学修饰，但绝大多数修饰的功能还不为人知．近年来，以6-甲基腺嘌呤(m^{6}A)为代表的RNA甲基化，已成为RNA研究领域的新方向，开拓了RNA甲基化表观转录组学研究的新领域．截至目前，m^{6}A对mRNA的加工代谢调控研究取得了一定的进展，科学家发现m^{6}A与mRNA的翻译和稳定性等RNA加工代谢过程密切相关，但m^{6}A对于mRNA的剪接调控知之甚少．

该研究团队在前期工作中发现了m^{6}A修饰外显子被保留的现象，表明mRNA m^{6}A修饰作为一种新的顺式调控元件参与基因选择性剪接的调控过程(Zhao. et al. *Cell Res*, 2014)．在本研究中，该团队在研究m^{6}A甲基化修饰调节mRNA选择性剪接规律过程中，通过串联亲和沉淀的方法筛选m^{6}A结合蛋白YTHDC1的互作蛋白，发现与其相互作用的2个mRNA剪接因子SRSF3和SRSF10，结合转录组和光交联-RNA测序及生物信息技术，证明YTHDC1和SRSF3倾向于促进外显子保留，但SRSF10则倾向于促进外显子的剪切．YTHDC1通过促进SRSF3，同时抑制SRSF10的核小斑定位及它们结合RNA的能力来调控mRNA选择性剪接，而且只有野生型的YTHDC1能够回补因敲低YTHDC1引起的SRSF3和SRSF10核小斑定位、RNA结合能力和靶基因mRNA选择性剪接变化，揭示了m^{6}A结合蛋白YTHDC1通过招募前体mRNA剪接因子SRSF3同时抑制剪接因子SRSF10与RNA的结合，促进外显子被保留的分子机制(Xiao. et al. *Mol Cell*, 2016)．

m^{6}A结合蛋白YTHDC1调控mRNA剪接分子机制的阐明，为进一步研究mRNA的选择性剪接及m^{6}A的生物功能提供了新的依据，为研究与正常生理(如干细胞干性维持和分化)或异常病理生命活动(如恶性肿瘤等)关联分子机理提供新的表观调控研究方向．

该研究得到了科技部、国家自然科学基金委员会和中国科学院战略先导专项等资金支持．

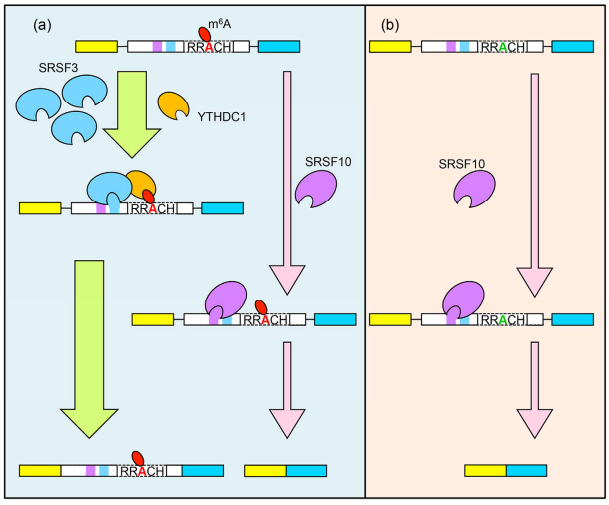

图 1 (网络版彩色)m^{6}A 调控基因选择性剪接机制. (a) YTHDC1 结合被 m^{6}A 修饰的外显子，促进 SRSF3 剪接因子结合该外显子，并抑制剪接因子 SRSF10，使得外显子保留. (b) 剪接因子 SRSF10 倾向于结合不含 m^{6}A 修饰的外显子，使得外显子被剪切

(本刊讯)

© 2016《中国科学》杂志社