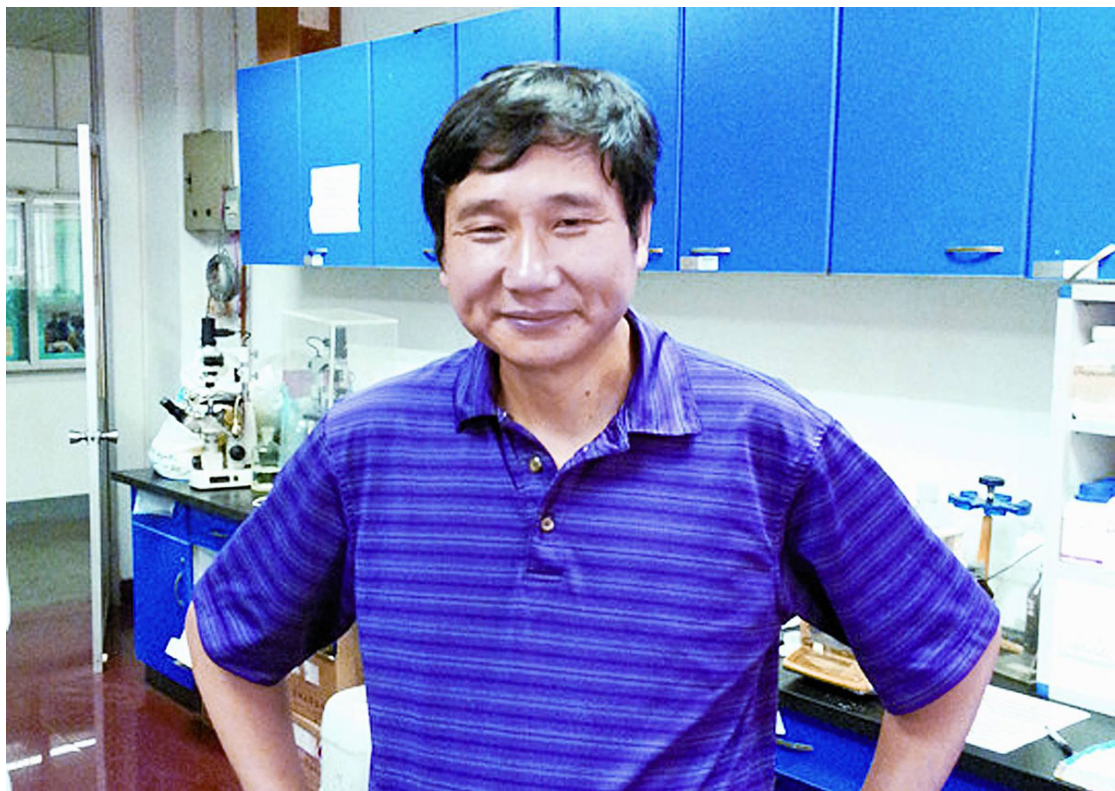


暨南大学发表 Nature 文章：首次发现 m⁶A 修饰的新生物学功能

Jinan University published Nature article: the first discovery of new biological functions of m⁶A modification



尹芝南教授

【Nature 系列】8 月 17 日，暨南大学生物医学转化研究院、附属第一医院长江学者尹芝南教授与耶鲁大学的 Richard A. Flavell 教授，李华兵博士以共同通讯作者身份在自然科学国际权威期刊《Nature》发表题为《m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways》研究论文。

该研究首次阐明了 m⁶A 修饰在 T 细胞介导的病理机制中的体内生物学功能，也揭示了 T 细胞稳态和信号依赖性 mRNA 降解诱导的作用新机制。

在分子生物学的中心法则中，遗传信息从 DNA、RNA 流向蛋白。基因组 DNA 和组蛋白上都存在可逆的表观遗传学修饰，这些修饰可以调控基因的表达，并由此决定细胞的状态，影响细胞的分化和发育。近年来人们发现，mRNA 和其他 RNA 上也存在类似的调控机制。

N6-methyladenosine (m⁶A) 是真核生物 mRNA 上最常见的一种转录后修饰，介导了超过 80% 的 RNA 碱基甲基化。这种可逆的 mRNA 甲基化修饰非常普遍，出现频率大约是 3-5 个残基/mRNA。m⁶A 的研究发现开辟了真核生物转录后基因调控的新领域。

m⁶A 受到“写手”，“擦拭者”，“读取者”的调控，人们已经鉴定了特异性识别 m⁶A 的蛋白，并对其进行了功能分析。研究显示，m⁶A 是一种细胞加速 mRNA 代谢和翻译的修饰。在细胞分化、胚胎发育和压力应答等过程中，m⁶A 将 mRNA 分组进行加工、翻译和衰变，进而指引它们各自的命运。但是这种修饰在哺乳动物，以及哺乳动物成年细胞中的体内生理功能尚不清楚。

在这篇文章中，研究人员发现如果在小鼠 T 细胞中删除 m⁶A 的“写手”蛋白：淋巴细胞小鼠过继转移模型中，研究人员发现初始 Mett3 缺陷型 T 细胞不能进行稳态增殖以及保持在初始状态 12 周，从而能阻止结肠炎的发生。

此外，与这些观察结果一致，编码 STAT 信号抑制蛋白 SOCS1，SOCS3 和 CISH 的 SOCS 家族基因的 mRNA 会被 m⁶A 标记，出现较慢的 mRNA 衰减，并且在 Mett3 缺陷初始 T 细胞中也会出现 mRNA 和蛋白质表达水平增加。从而这种 SOCS 家族活性增加抑制了 IL-7 介导的 STAT5 活化和 T 细胞稳态增殖和分化。

研究人员还发现，m⁶A 对于 Socs mRNA 在对 IL-7 信号传导做出应答时产生的诱导性降解具有重要意义，这能重编程初始 T 细胞，进行增殖和分化。由此，这项研究首次阐明了 m⁶A 修饰在 T 细胞介导的病理机制中的体内生物学功能，也揭示了 T 细胞稳态和信号依赖性 mRNA 降解诱导的作用新机制。



m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways

M⁶A 基因甲基化控制 T 细胞的动态平衡目标的 IL-7 和 STAT5 / SOCS 通路

暨南大学 尹芝南

2017 年 8 月 17 日

doi:10.1038/nature23450

N6-methyladenosine (m⁶A) is the most common and abundant messenger RNA modification, modulated by ‘writers’, ‘erasers’ and ‘readers’ of this mark. In vitro data have shown that m⁶A influences all fundamental aspects of mRNA metabolism, mainly mRNA stability, to determine stem cell fates. However, its in vivo physiological function in mammals and adult mammalian cells is still unknown. Here we show that the deletion of m⁶A ‘writer’ protein METTL3 in mouse T cells disrupts T cell homeostasis and differentiation. In a lymphopaenic mouse adoptive transfer model, naive Mettl3-deficient T cells failed to undergo homeostatic expansion and remained in the naive state for up to 12 weeks, thereby preventing colitis. Consistent with these observations, the mRNAs of SOCS family genes encoding the STAT signalling inhibitory proteins SOCS1, SOCS3 and CISH were marked by m⁶A, exhibited slower

mRNA decay and showed increased mRNAs and levels of protein expression in *Mettl3*-deficient naive T cells. This increased SOCS family activity consequently inhibited IL-7-mediated STAT5 activation and T cell homeostatic proliferation and differentiation. We also found that m6A has important roles for inducible degradation of Socs mRNAs in response to IL-7 signalling in order to reprogram naive T cells for proliferation and differentiation. Our study elucidates for the first time, to our knowledge, the in vivo biological role of m6A modification in T-cell-mediated pathogenesis and reveals a novel mechanism of T cell homeostasis and signal-dependent induction of mRNA degradation.