

中科院首次揭示 m⁶A 甲基化修饰在造血干细胞发育中的关键作用

CAS first revealed the critical role of m⁶A methylation modification in the development of hematopoietic stem cells



刘峰研究员

【Nature 系列】中国科学院动物研究所刘峰研究员领导的血液与心血管发育研究组长期以斑马鱼为模式生物研究造血干细胞发育的分子调控机制。前期与北京基因组研究所杨运桂实验室合作研究发现并鉴定了斑马鱼中的 m⁶A 甲基转移酶复合体成分 (Cell Res, 2014)。

在此基础上，研究人员通过 m⁶A 测序技术 (m⁶A-Seq) 发现，缺失 m⁶A 甲基转移酶 mettl3 后，m⁶A 在胚胎发育相关 mRNA 中的富集程度显著下降。同时，在斑马鱼的血液-血管系统中，可检测到 mettl3 的特异性表达。由此推测，m⁶A 修饰与血液发育过程密切相关。

系统的表型检测显示，在 mettl3 缺失的胚胎中，造血干细胞不能正常产生，血管的内皮特性却明显增强，内皮-造血转化过程受到阻断。m⁶A-Seq 和 RNA-Seq 综合分析发现，在 mettl3 缺失的胚胎中，一系列动脉内皮发育相关的基因，尤其是 notch1a 的 m⁶A 修饰水平显著降低，而其 mRNA 水平却显著升高。

上述结果证明，m⁶A 修饰与 EHT 过程中内皮和造血基因表达的平衡调控相关。此外，YTHDF2-RIP-Seq 和单碱基分辨率的 m⁶A-miCLIP-Seq 发现，m⁶A 通过 YTHDF2 介导 notch1a mRNA 的稳定性，以维持 EHT 过程中内皮细胞和造血细胞基因表达的平衡，进而调控造血干细胞的命运决定。上述结果在小鼠中也得到了验证，证明 m⁶A 对造血干细胞命运决定的调控在脊椎动物中是保守的。

该工作首次揭示 m⁶A mRNA 甲基化修饰在脊椎动物造血干细胞命运决定中的调控机制, 丰富了对 m⁶A mRNA 甲基化在正常生理状态下的生物学功能的认识, 是该研究领域的重大科研突破。上述成果不仅首次阐释 RNA 的表观修饰在血液发育中的关键作用, 还将为体外诱导扩增造血干细胞提供了理论指导。该文章 “m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification” 于 2017 年 9 月 14 日正式发表于国际著名期刊 Nature。

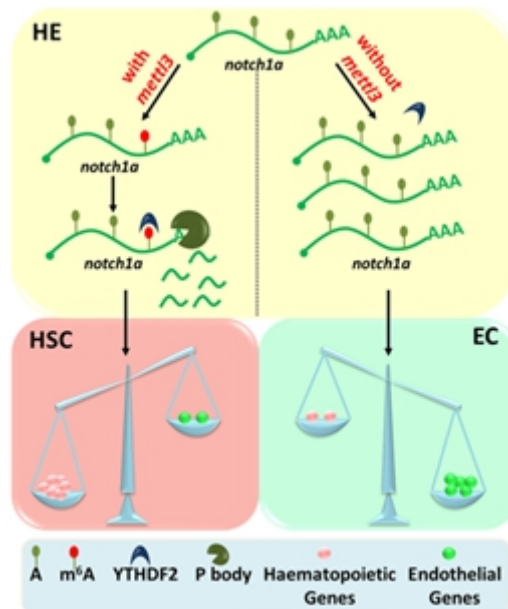
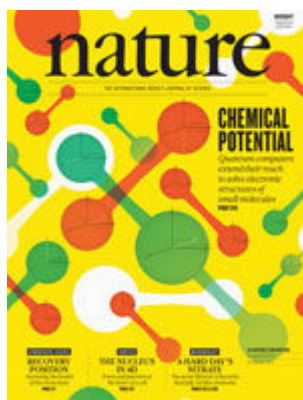


图 1: m⁶A 修饰调控造血干细胞产生模式图。甲基转移酶 Mett13 通过 m⁶A 修饰决定 *notch1a* 的 mRNA 水平, 进而调控内皮-造血转化过程。



m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification

M⁶A 调节造血干细胞和祖细胞分化

中国科学院动物研究所 刘峰

2017 年 9 月 14 日

doi:10.1038/nature23883

N6-methyladenosine (m⁶A) has been identified as the most abundant modification on eukaryote messenger RNA (mRNA). Although the rapid development of high-throughput sequencing technologies has enabled insight into the biological functions of m⁶A modification, the function of m⁶A during vertebrate embryogenesis remains poorly understood. Here we show that m⁶A determines cell fate during the endothelial-to-haematopoietic transition (EHT) to specify the earliest haematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs) during zebrafish embryogenesis. m⁶A-specific methylated RNA immunoprecipitation combined with high-throughput sequencing (MeRIP-seq) and m⁶A individual-nucleotide-resolution cross-linking and immunoprecipitation with sequencing (miCLIP-

seq) analyses reveal conserved features on zebrafish m⁶A methylome and preferential distribution of m⁶A peaks near the stop codon with a consensus RRACH motif. In mettl3-deficient embryos, levels of m⁶A are significantly decreased and emergence of HSPCs is blocked. Mechanistically, we identify that the delayed YTHDF2-mediated mRNA decay of the arterial endothelial genes notch1a and rhoa contributes to this deleterious effect. The continuous activation of Notch signalling in arterial endothelial cells of mettl3-deficient embryos blocks EHT, thereby repressing the generation of the earliest HSPCs. Furthermore, knockdown of Mettl3 in mice confers a similar phenotype. Collectively, our findings demonstrate the critical function of m⁶A modification in the fate determination of HSPCs during vertebrate embryogenesis.