

Nature Metabolism | 南模生物助力发现节律性调控染色质重塑和脂代谢基因表达的分子开关

2020年5月4日，国际学术期刊 Nature Metabolism 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所丁秋蓉课题组的研究论文“MRG15 orchestrates rhythmic epigenomic remodeling and controls hepatic lipid metabolism”。南模生物为该研究构建了Mrg15Flag-KI 小鼠模型。

2020年5月4日，国际学术期刊 *Nature Metabolism* 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所丁秋蓉课题组的研究论文“MRG15 orchestrates rhythmic epigenomic remodeling and controls hepatic lipid metabolism”。

南模生物为该研究构建了Mrg15^{Flag-KI} 小鼠模型。



MRG15 orchestrates rhythmic epigenomic remodelling and controls hepatic lipid metabolism

Yuda Wei^{1,5}, Cheng Tian^{1,5}, Yongxu Zhao^{1,5}, Xiaojian Liu¹, Feng Liu², Shuang Li¹, Yanhao Chen¹, Yan Qiu¹, Zhuanghui Feng¹, Lanlan Chen¹, Tingting Zhou¹, Xiaoguang Ren³, Chengwu Feng¹, Yan Liu¹, Wenqiang Yu³, Hao Ying¹ and Qiurong Ding^{1,4}✉

该研究发现MRG15作为一个进化上保守的表观调控因子在调控肝脏组织染色质开放状态和脂代谢基因转录活性的节律性振荡中行使重要的分子开关作用。研究提示MRG15复合物在肝脏组织感应外界营养状态，并在营养丰富环境下进行有效能量储存的过程中起重要作用。该研究为营养过剩环境下脂质代谢紊乱导致的代谢性疾病提供了新的分子靶标。

地球自转产生了昼夜交替，在长期的进化过程中，生物体产生了生物钟节律系统，使得行为和生理进程同步于光线的周期变化，以使能量的储存和利用达到最优状态。前期研究发现全基因组范围内的染色质开放和闭合，RNA聚合酶II的基因组结合和新生转录活性呈现明显的昼夜节律。以肝脏为例，基因表达谱分析发现5-20%的基因在肝脏组织中存在24h的振荡表达，且其中大多数基因对代谢有重要调控作用，说明染色质重塑层面的昼夜节律调控在外周代谢组织中（如肝脏）对代谢基因的整体转录调控，继而能量的储存和消耗平衡非常重要。而外周代谢组织如何感应外界营养状态的节律性变化，并在染色质重塑层面做出及时响应是代谢领域有待回答的基本问题。

MRG15是一个进化上非常保守的表观调控因子，前期被发现参与调控细胞增殖、DNA修复和个体发育过程。虽然MRG15基因附近的基因组区域在人类遗传学中被鉴定为心血管疾病易感区域，但尚缺乏针对MRG15在代谢中的功能研究。

研究人员在系统检测MRG15基因组结合位点时发现，在肝脏组织中MRG15结合在多个重要脂代谢基因启动子和增强子区域，并同时发现一个有趣的现象：MRG15的基因组结合呈现明显的节律性——在小鼠夜间进食状态下，MRG15结合的基因组位点超过1万个；而在白天非进食状态下，MRG15的基因组结合位点只有57个；而改变进食时间能明显改变MRG15基因组结合的节律性。

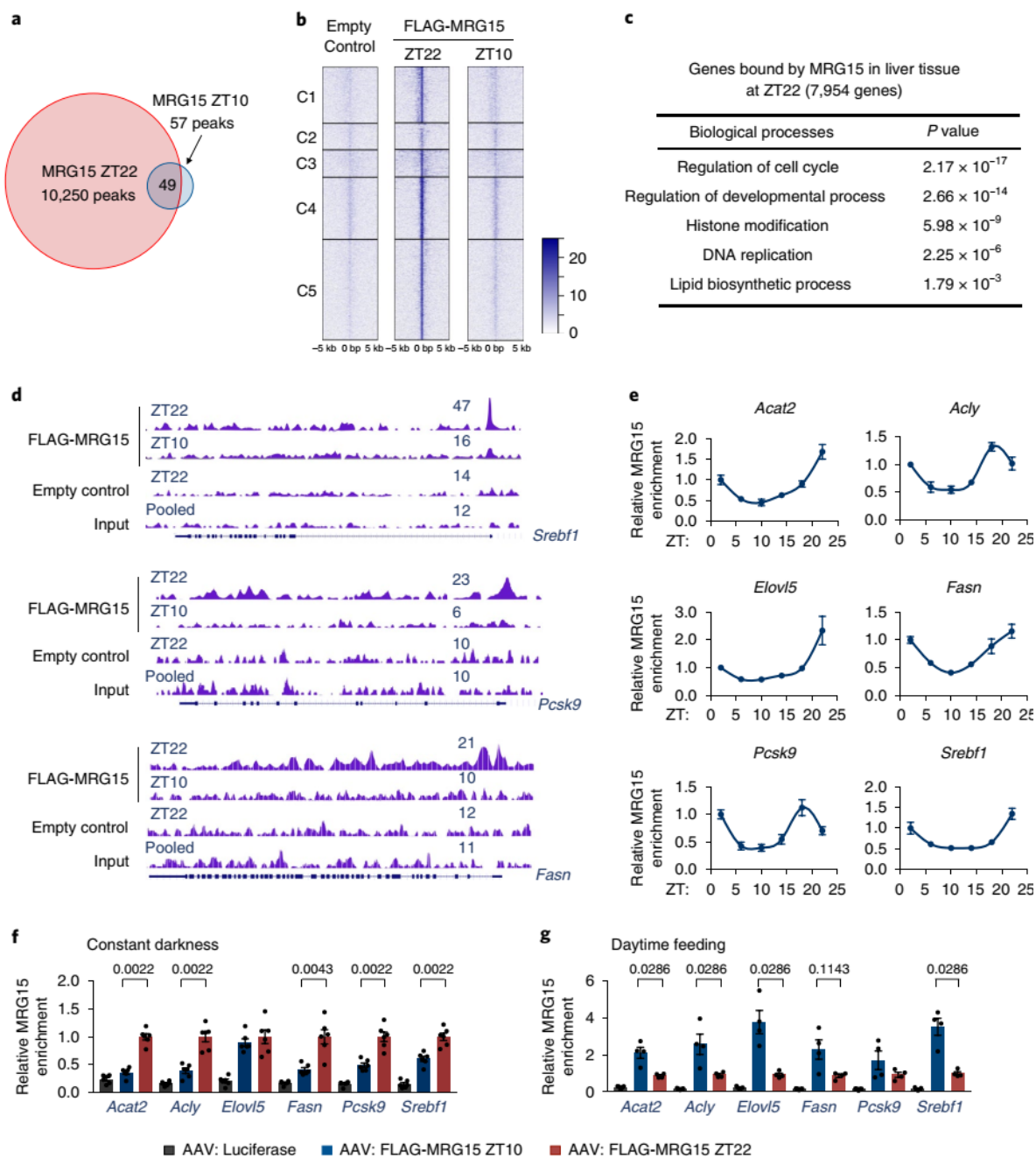


Fig. 1 Rhythmic genomic recruitment of MRG15 in mouse liver.

进一步的研究发现，MRG15与基因组的节律性结合可促进染色质开放，增强RNA聚合酶II的基因组结合，提高基因转录活性；而在MRG15敲除的肝脏组织中，全基因组范围内Pol II基因组结合的节律性被明显破坏，多个脂代谢基因表达显著降低，提示MRG15在节律性染色质重塑和脂代谢基因表达调控中起关键作用。

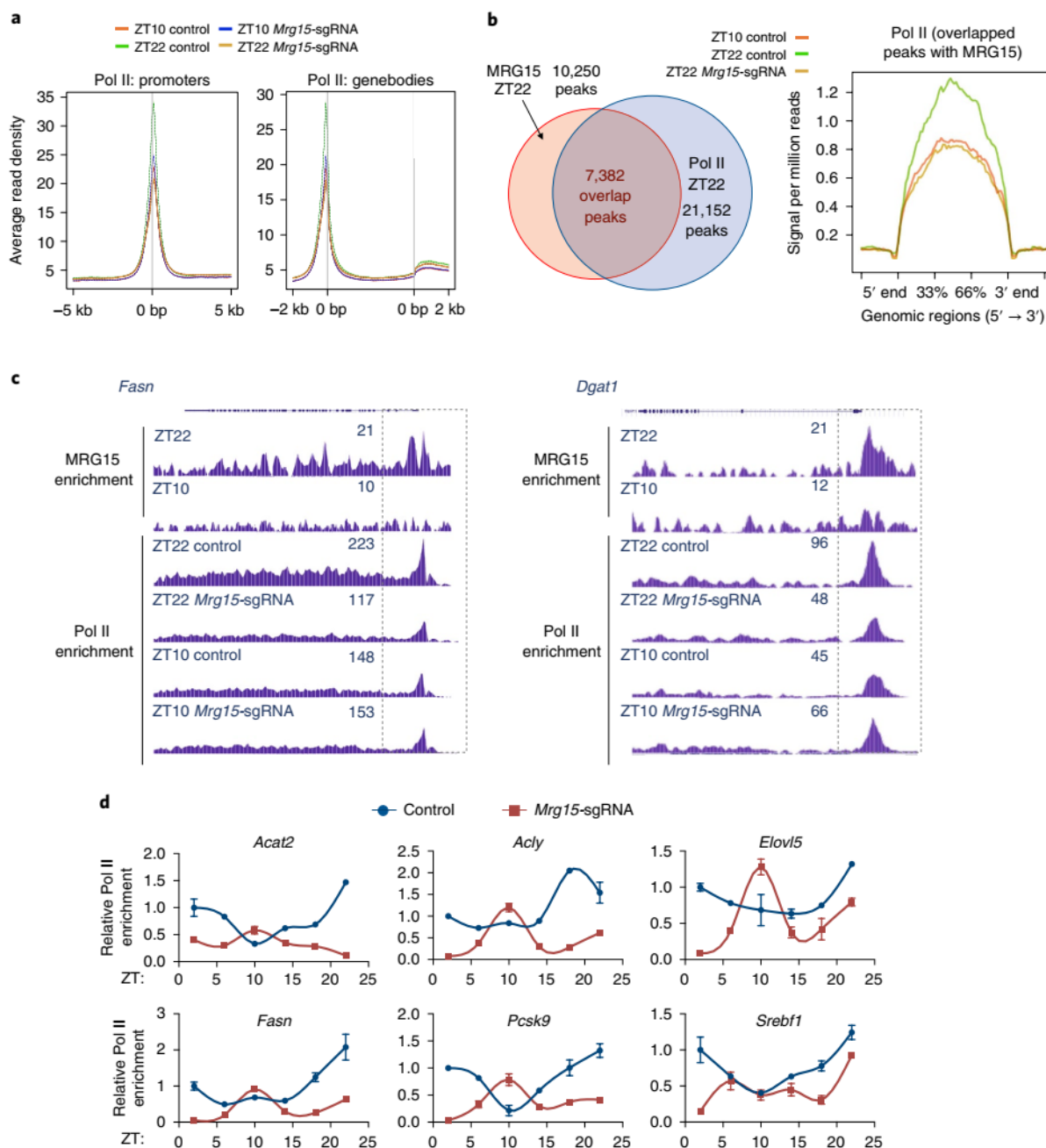


Fig. 2 MRG15 regulates rhythmic RNA polymerase II recruitment in mouse liver

研究人员进一步针对导致MRG15节律性基因组结合上游机制进行了研究，初步发现肝脏核受体LRH-1（又名NR5A2）部分介导了MRG15在脂代谢基因转录调控区域的结合。通过构建Mrg15Flag-KI小鼠模型进行免疫共沉淀实验证明LRH-1与MRG15存在蛋白相互作用，实验结果显示LRH-1的蛋白表达量以及LRH-1与MRG15的蛋白相互作用明显受节律和上游营养信号调控，提示了一种经由LRH-1调控MRG15基因组结合的上游营养感应机制。

当通过CRISPR技术在成体小鼠肝脏组织里敲除MRG15进而抑制这一过程后，小鼠能明显抵抗高脂饮食导致的肝脏脂肪积累，改善代谢平衡。更有意思的是，FDA批准的药物阿加曲班（argatroban）被发现可以高亲和力结合MRG15，抑制MRG15的功能，从而有效抑制肝脏脂滴积累，提示MRG15是一个成药性较强的分子靶点。综上，此项研究揭示了肝脏细胞感应上游营养信号，并在染色质重塑水平作出及时响应的一种传导机制和其间关键衔接因子MRG15。

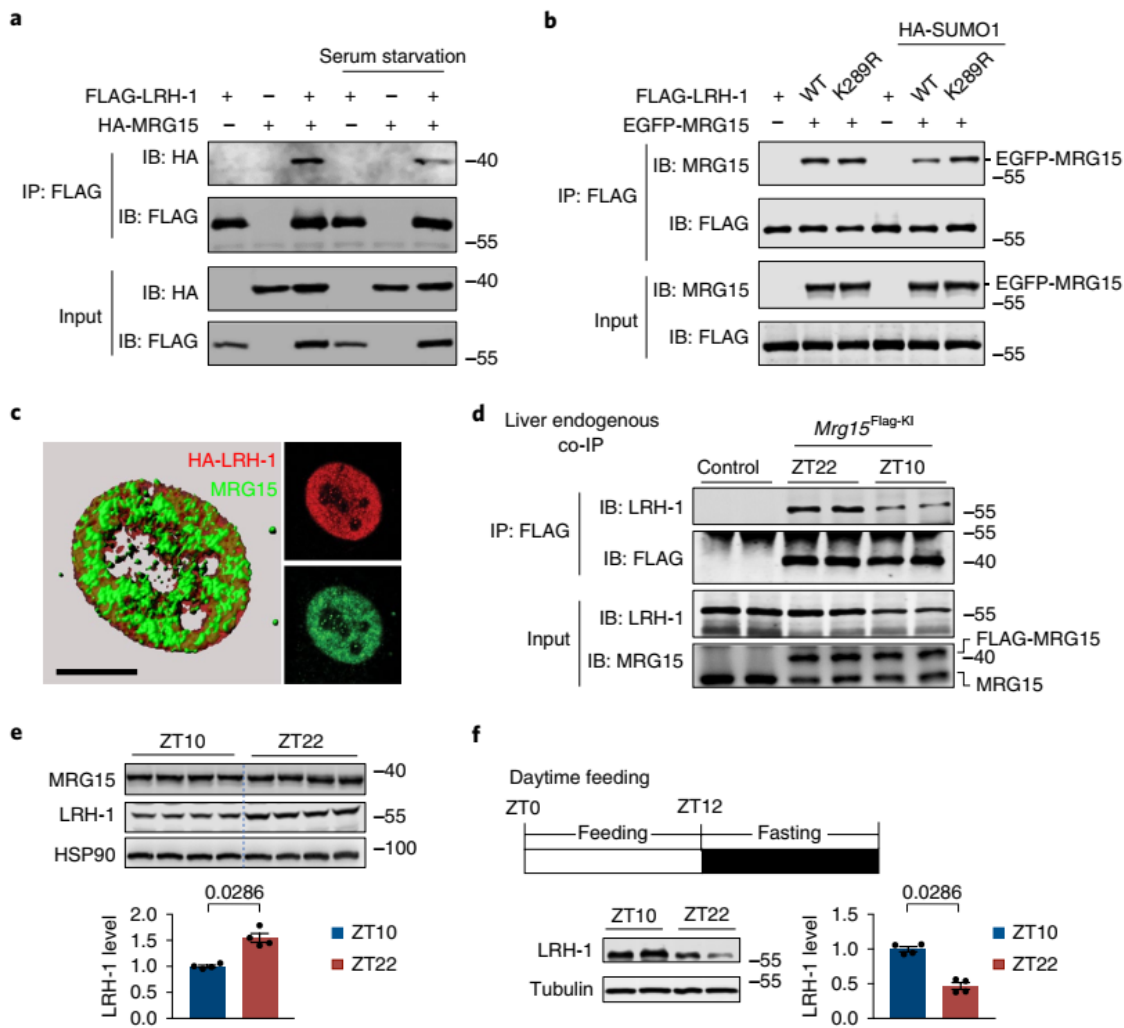


Fig.3 LRH-1 interacts with MRG15

中国科学院上海营养与健康研究所韦余达、田程和赵永旭为该论文的共同第一作者，丁秋蓉研究员为论文通讯作者。这项工作得到了中国科学院上海营养与健康研究所应浩研究员、上海交通大学附属第六人民医院刘峰博士和复旦大学于文强教授的大力帮助。该研究还得到了科技部、国家自然科学基金委及中国科学院等项目的资助，同时也得到了中国科学院上海营养与健康研究所公共技术平台和动物平台的支持。

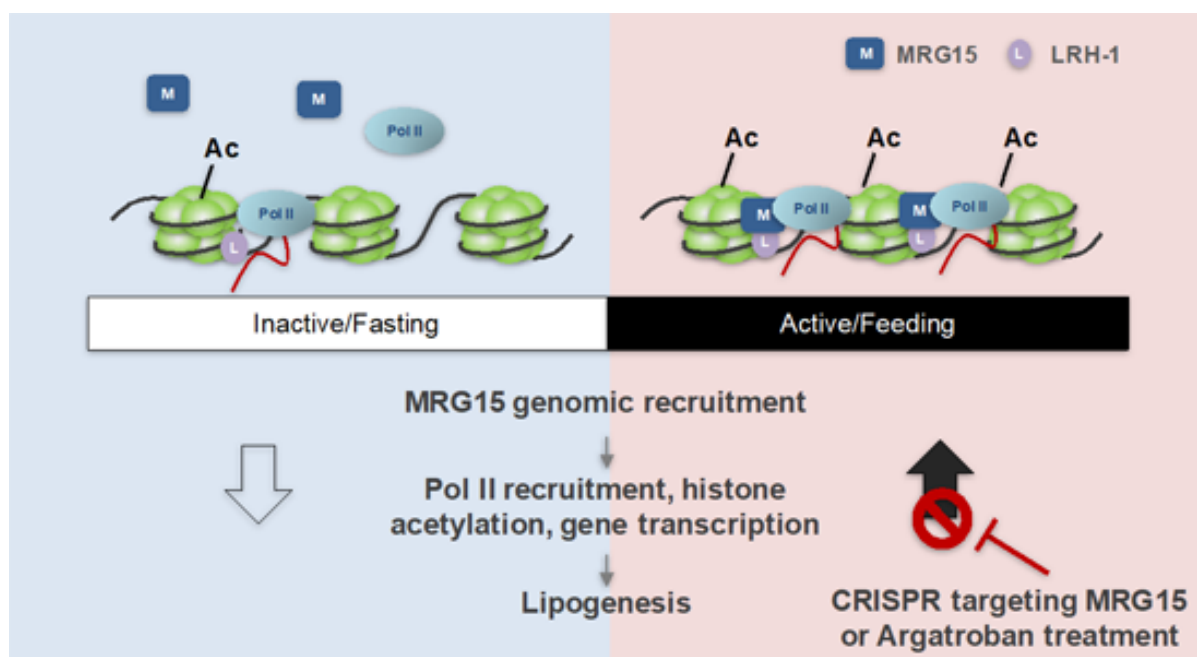


Fig. 4 Mechanistic model of the role of MRG15 in regulating liver lipid metabolism.

原文链接:

<https://www.nature.com/articles/s42255-020-0203-z>

本文转载自中国科学院上海营养与健康研究所官网