

长链非编码RNA的m⁶A甲基化修饰在多种疾病中的调控作用

陈欣 刘佳 秦文 金作林

军事口腔医学国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 第四军医大学口腔医院正畸科, 西安 710032

通信作者: 金作林, Email: zuolinj@163.com



金作林

【摘要】 随着高通量测序技术的发展, N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)修饰作为表观遗传学修饰中最具代表性的一种修饰方式, 广泛存在于多种生物大分子上, 并且充分参与调控各种生物进程。长链非编码RNA(lncRNA)作为生命进程的调控者, 参与调节了多种生理过程及疾病的发展。近期发现, 部分lncRNA上存在m⁶A甲基化修饰, 该

修饰对lncRNA本身的结构和功能产生影响, 从而对多种疾病产生不同的影响。本文就lncRNA的m⁶A甲基化修饰在多种疾病中的调控作用进行文献回顾, 展望lncRNA的m⁶A修饰在口腔医学领域的应用和研究前景, 以期对研究者们提供更好的研究思路。

【关键词】 N⁶-甲基腺嘌呤; RNA甲基化修饰; 长链非编码RNA

基金项目: 国家自然科学基金(81970960、82001079); 空军军医大学第三附属医院骨干人才项目助推计划(2020GGRC05)

引用著录格式: 陈欣, 刘佳, 秦文, 等. 长链非编码RNA的m⁶A甲基化修饰在多种疾病中的调控作用[J/O]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2022, 16(1):1-6.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.01.001

Research progress on the regulatory role of m⁶A methylation modification of long non-coding RNA in various diseases

Chen Xin, Liu Jia, Qin Wen, Jin Zuolin

State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Orthodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Jin Zuolin, Email: zuolinj@163.com

【Abstract】 With the development of high-throughput sequencing technology, N⁶-methyladenosine (m⁶A), as one of

the most representative epigenetic modifications, widely exists on a variety of biological macromolecules and is fully involved in the regulation of various biological processes. As a regulator of life process, long non-coding RNA (lncRNA) participates in the regulation of various physiological processes and the development of diseases. Recently, m⁶A methylation modification was found on some lncRNAs, which affected the structure and function of lncRNA itself, and had different effects on a variety of diseases. Here, we reviewed the regulatory role of lncRNA m⁶A methylation in a variety of diseases, and made a prospect of its application in stomatology.

【Key words】 N⁶-methyladenosine (m⁶A); RNA methylation; Long non-coding RNA

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81970960、82001079); Supporting Project for Key Talents of the Third Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University(2020GGRC05)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.01.001

科学研究发现, 在人类基因组序列中, 仅存在1.5%的核酸用于编码蛋白, 而占比高达98.5%的不具备蛋白编码潜能的序列, 大部分在转录后成为长度大于200个碱基的“长链非编码RNA”(long non-coding RNA, lncRNA)。近年来, 随着表观遗传学的兴起, lncRNA逐渐走入科学家的视野, 成为医学界关注的焦点, 目前已被证实其在多种疾病当中均具有调控作用。同时由于高通量测序技术的发展, 遗传物质上的化学修饰逐渐被科学家揭开神秘面纱, 其中最具有代表的N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰, 被发现存在于多种遗传物质的序列上, 已有文献证明信使RNA(message RNA, mRNA)、转运RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)及非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)等大分子上所存在的m⁶A甲基化修饰, 在多种疾病

的进展中发挥着一定作用。

一、m⁶A 甲基化修饰在生物学进程中的作用

1. m⁶A 甲基化修饰过程及其酶系统:m⁶A 甲基化修饰是指 RNA 的腺苷酸第 6 位氮原子发生了甲基化的过程,该修饰是一个动态可逆的过程。RNA 分子上广泛存在 m⁶A 甲基化修饰位点,平均有 0.2% ~ 0.5% 的腺嘌呤存在甲基化修饰^[1],这些修饰不仅改变了 RNA 的分子结构,同时也在 RNA 参与的多种生物学过程中发挥着动态调控作用。至今已发现的 m⁶A 甲基化修饰相关蛋白可归纳为三大类,包括甲基转移酶、去甲基化酶及 RNA 结合蛋白,这三种蛋白相互作用最终形成 RNA 上 m⁶A 甲基化修饰的结果。

甲基转移酶又叫“编写器”(m⁶A readers),是一类具有催化作用的蛋白质,已发现的甲基转移酶主要有甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样 14(methyltransferase-like 14, METTL14)、肾母细胞瘤 1 相关蛋白(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)等,这类蛋白质结合后形成的复合物可以催化 m⁶A 甲基化修饰的形成。

去甲基化酶又叫“擦除器”(m⁶A erasers),包括脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated, FTO)和烷基化修复蛋白 B 同源物 5(alk B homolog H5, ALKBH5)两类^[2],它的作用与甲基转移酶相反,可擦除已发生的 m⁶A 甲基化修饰,使得 m⁶A 甲基化修饰成为动态可逆过程。FTO 可定位在细胞核及细胞质内,故可作用于前体 mRNA 和成熟 mRNA^[3],而 ALKBH5 定位于细胞核内,故仅可作用于前体 mRNA^[4]。

RNA 结合蛋白又叫“读写器”(m⁶A readers),是一类能够特异性识别 m⁶A 甲基化修饰位点的蛋白质,目前已发现的 RNA 结合蛋白主要分为 YTH 结构域(IYT521-B homology, YTH)家族、核不均一糖蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNP)家族(HNRNP C、HNRNP G、HNRNP A2B1)、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP)1-3 等。YTH 家族包括 YTHDF1-3、YTHDC1 和 YTHDC2,其中 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 和 YTHDC2 在细胞质中调控 m⁶A 甲基化修饰,而 YTHDC1 在细胞核内对 m⁶A 甲基化修饰进行识别调控。目前,大多数 RNA 结合蛋白的具体识别机制尚不清楚,有待于进一步研究。

m⁶A 甲基化修饰是通过甲基转移酶将甲基从

S-腺苷甲硫氨酸分子转移至腺嘌呤的第 6 位氮原子上,同时该甲基可被去甲基化酶擦除,发生 m⁶A 甲基化修饰的 RNA 可被 RNA 结合蛋白识别读取,从而发挥 m⁶A 甲基化修饰的生物学效应,精准高效地调控真核细胞的多种生物学过程。

2. m⁶A 甲基化修饰的功能及其参与的生物学过程:m⁶A 甲基化修饰广泛存在于真核细胞内,作为基因表达过程中不可或缺的调控者,参与 mRNA 前体的剪接,调控成熟 mRNA 的核输出,调控 mRNA 的翻译,影响 mRNA 的稳定性等。近年来多项研究表明,m⁶A 甲基化修饰在诸多生物学过程中发挥着不可忽视的作用。

m⁶A 甲基化修饰调控细胞分化,尤其在干细胞的分化中发挥重要作用。m⁶A 甲基化修饰对于胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)的自我更新和多向分化潜能起到调控作用^[5]。研究表明,下调 METTL3 和 METTL14 可以维持 ESC 的自我更新能力,但同时使分化能力受损^[6]。小鼠 ESC 自我更新能力的丧失与 m⁶A 甲基化修饰水平的降低有关^[7]。研究人员发现,在 METTL3 敲除的胚胎中,造血干细胞不能正常形成^[8]。在神经干细胞敲除 METTL3/METTL14 的实验中,发现 m⁶A 甲基化修饰可以促进神经干细胞的增殖^[9]。

m⁶A 甲基化修饰参与肿瘤的发生、发展。METTL3 上调促进肝癌以及肺癌的发生^[10]。在急性髓细胞白血病中,METTL3 及 METTL14 的上调可促进疾病的发展^[11],而 FTO 却表现出相反作用^[12],WTAP 上调可抑制急性髓细胞白血病细胞分化^[13]。这些研究进一步剖析了肿瘤发生、发展的机制,为医学界攻克肿瘤难题奠定了坚实基础。

m⁶A 甲基化修饰在骨代谢过程中发挥着重要作用。Yao 等^[14]发现 METTL3 的表达与猪骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)的成脂分化呈负相关,METTL3 的敲除促进成脂分化过程。Tian 等^[15]证实 METTL3 在成骨分化中的 BMSC 表达上调,敲除 METTL3 可抑制其成骨分化。此外,METTL3 在骨关节炎的进展中也发挥着一定作用,并且可通过改变 m⁶A 甲基化修饰水平从而影响骨肉瘤细胞的增殖^[16]。

m⁶A 甲基化修饰作为近年来的一项研究热点,不断地被科研工作者们挖掘出越来越多的功能,它不仅调控正常的生理过程,而且在疾病的进程中也起着关键作用,但这些机制尚未完全清楚,需要更

多的科学研究去探索与证实。笔者认为,在口腔医学中, m^6A 甲基化修饰尚处于亟待探索的领域,通过高通量测序等技术去探索甲基化修饰与基因表达之间的关系,有望发现口腔骨再生的新切入点。

二、lncRNA的生物学功能

基因组学分析表明,人类基因组包含约20 500个编码基因,这些编码基因在基因组中仅占不到2%,不难发现,超过90%的基因为非编码基因,其发生转录,产生ncRNA^[17],而被广泛研究的lncRNA则是其中一种。lncRNA是一类转录本长度大于200个核苷酸的ncRNA分子,它已被证实具有多种生物学功能,包括蛋白质活性的调节和蛋白质复合物的定位^[18]、基因表达的调控^[19]、参与X染色体失活^[20],以及多种疾病发生、发展的调控。其中最具代表性的功能是调控基因的表达,通过包括表观遗传学修饰、转录水平以及转录后水平等调控方式^[21]。

1. 细胞核内的lncRNA依赖表观遗传学修饰发挥转录前调控作用:研究证明,一些特异性lncRNA可以通过招募染色质重塑复合体到基因组的特定位置,从而调控基因表达。Rinn等^[22]发现,lncRNA HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是由HOXC基因转录而来,通过招募多梳抑制复合物2(Polycomb repressive complex 2, PRC2)复合体至HOXD基因簇附近,从而改变染色质修饰状态,最终抑制HOXD基因的表达。Mondal等^[23]证实,长链非编码RNA人母系表达基因(long non-coding RNA maternally expressed gene 3, lncRNA MEG3)可以通过形成RNA-DNA三层结构与转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路相关基因相互作用,进而招募PRC2复合体,导致靶基因沉默。O'Leary等^[24]命名的lncRNA PARTICLE,被证实可形成DNA-lncRNA三层结构并与转录抑制复合蛋白作用,最终通过调控甲基化修饰抑制MAT2A基因的表达。这些研究结果都力证lncRNA在基因表达过程中发挥着不可替代的作用。

2. 细胞核内的lncRNA发挥转录水平的调控作用:转录是一个复杂的生物学过程,从DNA转录至RNA需要多种生物大分子的协助^[25]。目前为止,已有许多研究充分证实了lncRNA在转录过程中发挥着重要的调控作用。Peterlin等^[26]认为,由RNA聚合酶III转录产生的lncRNA 7SK可通过与阳性转录延伸因子b(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)结合并抑制其活性,从而调控依赖于RNA

聚合酶II的转录延伸过程。此外,一些lncRNA本身即可作为共转录因子或者转录抑制剂,直接调控转录过程。研究发现,由Ei基因区转录而形成的lncRNA Evf2,可特异性结合同源结构域蛋白DLX-2,并招募至相同增强子附近,从而使基因DLX-5和DLX-6的表达增加^[27]。不同于lncRNA Evf2, Sharma等^[28]发现lncRNA NRON可通过结合转录因子活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT),减少该转录因子在核内的积累而降低转录活性,从而抑制目标基因的转录。

3. lncRNA发挥转录后水平的调控作用:存在一类特别的lncRNA,其序列与转录物序列互补,命名为反义lncRNA,这种特别的lncRNA可与mRNA上的互补区域结合,故而在转录及转录后水平的调控中发挥着一定作用,包括mRNA的编辑、剪切、转运以及翻译^[29-30]。反义lncRNA可以通过互补结合形成RNA双链从而改变mRNA的剪切方式,如反义lncRNA E盒结合锌指蛋白2(zincfingerE-box-binding protein 2, Zeb2)可以通过碱基互补配对结合mRNA Zeb2,从而阻止内含子的剪切处理,结果在几乎不改变mRNA Zeb2水平的背景下,明显上调蛋白质Zeb2^[29]。基因利钠肽前体A(natriuretic peptide A, NPPA)可以编码心房利钠肽的前体,而心房利钠肽有利于保护心血管系统, Annilo等^[30]发现NPPA存在相对应的反义链NPPA-AS, lncRNA NPPA-AS可以特异性结合NPPA形成双链RNA,从而影响NPPA的选择性剪切。此外,也有一些反义lncRNA可以与mRNA互补结合,调控mRNA的核转运及胞内定位。

三、lncRNA的 m^6A 甲基化修饰在疾病中的作用与机制

近年来,表观遗传学修饰一直是科学界所探索的焦点,许多mRNA上的 m^6A 甲基化修饰位点被科学家发现,越来越多的证据表明 m^6A 甲基化修饰在生物学过程中发挥着举足轻重的作用^[31]。近期一些研究证实,lncRNA上也存在许多 m^6A 甲基化修饰,又由于lncRNA本身具有许多复杂的调控作用,故其上的 m^6A 甲基化修饰更是引起学者们的关注,以期发现深层次的关联,从而进一步了解lncRNA参与的生理过程及疾病发展中的具体机制,为疾病的治疗寻找新的突破点。

1. lncRNA的 m^6A 甲基化修饰在生物学进程中的作用:随着RNA甲基化免疫共沉淀技术(anti- m^6A

immunoprecipitation, MeRIP)的逐步完善, lncRNA的 m^6A 甲基化修饰位点越来越多地被发现, 这些修饰可通过特定的通路调控基因的表达。一方面, m^6A 甲基化修饰通过结合 m^6A “读写器”而改变lncRNA的功能, 或是通过改变lncRNA的局部结构以便RNA结合蛋白的进入; 另一方面, m^6A 甲基化修饰可通过影响RNA-DNA三螺旋结构而调节lncRNA与特定的DNA位点之间的关系^[32]。

近期一项研究表明, X染色体失活特异转录本(X inactive-specific transcript, XIST)可以通过形成NA结合蛋白15B(RNA-binding motif protein 15, RBM15B)-WTAP-METTL3复合物而去调节基因沉默^[33]。此外, 敲除RBM15B或者METTL3将会下调 m^6A 甲基化修饰, 并可削弱XIST介导的基因沉默。lncRNA 1281被证实存在大量的 m^6A 甲基化修饰, 有研究表明, 在胚胎干细胞分化过程中, lncRNA 1281的 m^6A 甲基化修饰在其与miRNA let-7家族结合过程中发挥关键性的作用, 改变lncRNA 1281的 m^6A 甲基化修饰丰度, 则let-7家族的水平也将发生改变, 从而间接影响胚胎干细胞的分化^[34]。有学者认为, 骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)内表达了一种lncRNA假基因Olf29-ps1, 该分子的生物学功能依赖于白细胞介素6(IL-6)介导的 m^6A 甲基化修饰, 通过Olf29-ps1/miR-214-3p/MyD88调控网络调节MDSC的分化和免疫反应^[35]。

综上所述, 已有多数lncRNA被证实发生了 m^6A 甲基化修饰, 这些修饰不仅改变了lncRNA本身的功能, 而且在众多的生理过程中也起到了关键作用, 但是对于具体的作用机制尚不清楚, 需要科研工作者们继续探究。

2. lncRNA的 m^6A 甲基化修饰在疾病中调控作用的研究进展: 近期一系列研究发现, lncRNA的 m^6A 甲基化修饰可以通过调节癌症相关的特定通路来影响癌症发生的进程^[32]。lncRNA MALAT1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1)是一类具有致癌性的lncRNA^[36], 在细胞核内高度表达。但是, Kim等^[37]研究认为, 当lncRNA MALAT1发生 m^6A 甲基化修饰时, 该lncRNA结构发生改变, 从而调节了RNA与一些特定结合蛋白之间的相互作用, 间接抑制乳腺癌的转移。此外, lncRNA MALAT1的 m^6A 甲基化修饰也可影响RNA在核内的定位及活性^[38]。lncRNA RP11是近期发现的一类在结肠直肠

癌(colorectal cancer, CRC)中广泛表达的lncRNA^[39], CRC细胞中lncRNA RP11明显上调, 这与 m^6A 甲基化修饰有密切关系, 过表达的METTL3使CRC细胞中的lncRNA RP11明显上调。此外, lncRNA生长抑制特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)在肿瘤中的表达明显下调^[40], 被学者们证实可抑制CRC的增殖, 故被称为癌症抑制剂。同时, lncRNA GAS5存在广泛的 m^6A 甲基化修饰^[41], YTHDF3可与该分子的 m^6A 甲基化修饰区结合并引发lncRNA GAS5的降解。Zheng等^[42]发现, lncRNA FAM225A是在鼻咽癌中广泛表达的一类lncRNA, 下调METTL3后, lncRNA FAM225A表达也随之减少。研究证实, lncRNA FAM225A的 m^6A 甲基化修饰可提高该lncRNA的稳定性, 上调自身水平, 促进鼻咽癌的增殖和侵袭^[39]。Zhang等^[43]发现在胶质母细胞瘤干细胞内, 去甲基化酶ALKBH5可与lncRNA叉头框转录因子M1(Forkhead box M1, FOXM1)-AS相互作用, 促进了癌细胞的增殖。近期一项研究发现, m^6A 甲基化修饰可以调节骨髓干细胞的增殖, 敲除METTL3则会诱导骨髓干细胞发生凋亡^[44]。

综上所述, 不同lncRNA的 m^6A 甲基化修饰在不同癌症的进程中发挥着各色各样的作用, 虽然具体的作用机制还未完全清楚, 更大领域的研究尚处于空白, 但是不难发现, 这一系列研究或将揭示癌症复杂的进程, 推动医学界做出突破性进展。

四、结语

综上, m^6A 甲基化修饰已被研究证实其在多项正常生理过程及多个领域疾病中均具有一定调控作用。近期, lncRNA的 m^6A 甲基化修饰也逐渐揭开神秘面纱, 它不仅影响lncRNA自身的表达及结构, 同时也参与调控着数量广泛的下游通路, 从而在多项生理过程和疾病中发挥作用。但是, 关于lncRNA的 m^6A 甲基化修饰的研究才刚刚起步, 相关的机制研究仍存在许多的未解之谜, 尤其是在口腔医学中 m^6A 甲基化修饰与lncRNA是否也存在调控作用, 这都将成为研究的新方向之一。笔者认为, 以往关于lncRNA的研究大都聚焦在其作为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的机制上, 在测序技术发展迅猛的当今时代, 结合 m^6A 甲基化测序技术, 研究lncRNA发生的 m^6A 甲基化修饰是否与该lncRNA自身的稳定性及下游通路的激活相关。甲基化相关蛋白在介导甲基化修饰发生、去除、识别等过程时, 是否改变lncRNA本身的结构,

从而激活或抑制该分子的相关功能。通过组织或细胞中甲基化修饰水平的变化,是否可以与特定口腔疾病相联系,例如牙周炎的骨吸收,将m⁶A甲基化修饰与lncRNA的经典功能交叉,进一步发掘骨吸收的机制,从而应用于临床试验,使之成为骨吸收干预治疗的指标和靶点。

总之,基于成熟的高通量测序技术,研究者们便于深入分子机制的细微之处,进一步探索疾病形成的关键所在,相信随着研究的步步深入,成果应用于临床指日可待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Geula S, Moshitch-Moshkovitz S, Dominissini D, et al. m⁶A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation [J]. *Science*, 2015, 347(6225): 1002-1006. DOI:10.1126/science.1261417.
- [2] Zhao W, Qi X, Liu L, et al. Epigenetic regulation of m⁶A modifications in human cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 405-412. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.022.
- [3] Zheng G, Dahl JA, Niu Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.015.
- [4] Wei J, Liu F, Lu Z, et al. Differential m⁶A, m⁶A_m, and m¹A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(6): 973-985, e1-e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011.
- [5] Liao CH, Wang YH, Chang WW, et al. Leucine-rich repeat neuronal protein 1 regulates differentiation of embryonic stem cells by post-translational modifications of pluripotency factors [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(10): 1514-1524. DOI: 10.1002/stem.2862.
- [6] Batista PJ, Molinie B, Wang J, et al. m⁶A RNA modification controls cell fate transition in mammalian embryonic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6): 707-719. DOI: 10.1016/j.stem.2014.09.019.
- [7] Chen T, Hao YJ, Zhang Y, et al. m⁶A RNA methylation is regulated by microRNAs and promotes reprogramming to pluripotency [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 289-301. DOI: 10.1016/j.stem.2015.01.016.
- [8] Vu LP, Cheng Y, Kharas MG. The biology of m⁶A RNA methylation in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 25-33. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0959.
- [9] Wang Y, Li Y, Yue M, et al. N⁶-methyladenosine RNA modification regulates embryonic neural stem cell self-renewal through histone modifications [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(2): 195-206. DOI: 10.1038/s41593-017-0057-1.
- [10] Chen M, Wei L, Law CT, et al. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2 [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2254-2270. DOI: 10.1002/hep.29683.
- [11] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control [J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 126-131. DOI: 10.1038/nature24678.
- [12] Huang Y, Su R, Sheng Y, et al. Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 677-691, e1-e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.03.006.
- [13] Bansal H, Yihua Q, Iyer SP, et al. WTAP is a novel oncogenic protein in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1171-1174. DOI: 10.1038/leu.2014.16.
- [14] Yao Y, Bi Z, Wu R, et al. METTL3 inhibits BMSC adipogenic differentiation by targeting the JAK1/STAT5/C/EBPβ pathway via an m⁶A-YTHDF2-dependent manner [J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7529-7544. DOI: 10.1096/fj.201802644R.
- [15] Tian C, Huang Y, Li Q, et al. Mettl3 regulates osteogenic differentiation and alternative splicing of vegfa in bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 551. DOI: 10.3390/ijms20030551.
- [16] Miao W, Chen J, Jia L, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes osteosarcoma progression by regulating the m⁶A level of LEF1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 719-725. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.128.
- [17] Wang Z, Li X. The role of noncoding RNA in hepatocellular carcinoma [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(1): 25-29. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.07.
- [18] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339-346. DOI: 10.1038/nature10887.
- [19] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: A long non-coding RNA point of view [J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 703-719. DOI: 10.4161/rna.20481.
- [20] Pontier DB, Gribnau J. Xist regulation and function explored [J]. *Hum Genet*, 2011, 130(2): 223-236. DOI: 10.1007/s00439-011-1008-7.
- [21] Kornienko AE, Guenzl PM, Barlow DP, et al. Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription [J]. *BMC Biol*, 2013, 11: 59. DOI: 10.1186/1741-7007-11-59.
- [22] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311-1323. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022.
- [23] Mondal T, Subhash S, Vaid R, et al. MEG3 long noncoding RNA regulates the TGF-β pathway genes through formation of RNA-DNA triplex structures [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7743. DOI: 10.1038/ncomms8743.
- [24] O'Leary VB, Ovsepian SV, Carrascosa LG, et al. PARTICLE, a

- triplex-forming long ncRNA, regulates locus-specific methylation in response to low-dose irradiation [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(3): 474-485. DOI:10.1016/j.celrep.2015.03.043.
- [25] Yakovchuk P, Goodrich JA, Kugel JF. B2 RNA and Alu RNA repress transcription by disrupting contacts between RNA polymerase II and promoter DNA within assembled complexes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5569-5574. DOI:10.1073/pnas.0810738106.
- [26] Peterlin BM, Brogie JE, Price DH. 7SK snRNA: a noncoding RNA that plays a major role in regulating eukaryotic transcription [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2012, 3(1): 92-103. DOI: 10.1002/wrna.106.
- [27] Feng J, Bi C, Clark BS, et al. The Evf-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(11): 1470-1484. DOI:10.1101/gad.1416106.
- [28] Sharma S, Findlay GM, Bandukwala HS, et al. Dephosphorylation of the nuclear factor of activated T cells (NFAT) transcription factor is regulated by an RNA-protein scaffold complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(28): 11381-11386. DOI: 10.1073/pnas.1019711108.
- [29] Beltran M, Puig I, Peña C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1 - induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6): 756-769. DOI:10.1101/gad.455708.
- [30] Annilo T, Kepp K, Laan M. Natural antisense transcript of natriuretic peptide precursor A (NPPA): structural organization and modulation of NPPA expression [J]. *BMC Mol Biol*, 2009, 10:81. DOI:10.1186/1471-2199-10-81.
- [31] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(10): 3971-3975. DOI: 10.1073/pnas.71.10.3971.
- [32] Ma S, Chen C, Ji X, et al. The interplay between m⁶A RNA methylation and noncoding RNA in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 121. DOI:10.1186/s13045-019-0805-7.
- [33] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. *Nature*, 2016, 537(7620): 369-373. DOI: 10.1038/nature19342.
- [34] Yang D, Qiao J, Wang G, et al. N⁶-methyladenosine modification of lincRNA 1281 is critically required for mESC differentiation potential [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(8): 3906-3920. DOI: 10.1093/nar/gky130.
- [35] Shang W, Gao Y, Tang Z, et al. The pseudogene *Olfir29-ps1* promotes the suppressive function and differentiation of monocytic MDSCs [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(5): 813-827. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0443.
- [36] Zhang X, Hamblin MH, Yin KJ. The long noncoding RNA Malat1: Its physiological and pathophysiological functions [J]. *RNA Biol*, 2017, 14(12): 1705-1714. DOI: 10.1080/15476286.2017.1358347.
- [37] Kim J, Piao HL, Kim BJ, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1705-1715. DOI:10.1038/s41588-018-0252-3.
- [38] Zhou KI, Parisien M, Dai Q, et al. N⁶-methyladenosine modification in a long noncoding RNA hairpin predisposes its conformation to protein binding [J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(5 Pt A): 822-833. DOI:10.1016/j.jmb.2015.08.021.
- [39] Wu Y, Yang X, Chen Z, et al. m⁶A-induced lncRNA RP11 triggers the dissemination of colorectal cancer cells via upregulation of Zeb1 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 87. DOI: 10.1186/s12943-019-1014-2.
- [40] Arshi A, Sharifi FS, Khorramian Ghahfarokhi M, et al. Expression analysis of MALAT1, GAS5, SRA, and NEAT1 lncRNAs in breast cancer tissues from young women and women over 45 years of age [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 751-757. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.014.
- [41] Ni W, Yao S, Zhou Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m⁶A reader YTHDF3 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 143. DOI:10.1186/s12943-019-1079-y.
- [42] Zheng ZQ, Li ZX, Zhou GQ, et al. Long noncoding RNA FAM225A promotes nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis and metastasis by acting as ceRNA to sponge miR-590-3p/miR-1275 and upregulate ITGB3 [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4612-4626. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-0799.
- [43] Zhang S, Zhao BS, Zhou A, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 591-606, e1-e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.02.013.
- [44] Song Y, Pan Y, Wu M, et al. METTL3-Mediated lncRNA m⁶A modification in the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells induced by NEL-Like 1 protein [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(6): 2276-2290. DOI: 10.1007/s12015-021-10245-4.

(收稿日期:2022-01-12)

(本文编辑:王嫚)