

N⁶-甲基腺苷相关蛋白及其对非编码RNA调控的研究进展

谷仕艳, 曹亮, 何作顺

大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000

摘要:

N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是指发生在腺嘌呤第6位氮原子上的甲基化修饰, 广泛存在于多种真核生物的RNA中。当前研究显示m⁶A相关蛋白主要包括催化m⁶A形成的甲基转移酶、移除m⁶A修饰的去甲基化酶和识别m⁶A修饰的甲基结合蛋白三类。近年研究发现微小RNA (miRNA)、长链非编码RNA (lncRNA) 和环状RNA (circRNA) 等非编码RNA的生成和功能发挥受到m⁶A修饰的调控。本文基于近期的文献, 总结了m⁶A相关蛋白的种类和功能的研究进展, 并对m⁶A相关蛋白调控非编码RNA生成和功能发挥的机制进行归纳, 以期将来m⁶A相关蛋白及其对非编码RNA的影响研究提供参考。

关键词: N⁶-甲基腺苷; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 甲基结合蛋白; 微小RNA; 长链非编码RNA; 环状RNA

Research progression on N⁶-methyladenosine related proteins and their regulation to non-coding RNAs GU Shi-yan, CAO Liang, HE Zuo-shun (Faculty of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract:

N⁶-methyladenosine (m⁶A), abundant in eukaryotic RNAs, refers to methylation of the adenosine base at the nitrogen-6 position. m⁶A has been recognized to be regulated by three categories of proteins, of which methyltransferases catalyze the formation of m⁶A modification, demethylases erase m⁶A markers from RNA, and methyl-binding proteins selectively recognize m⁶A modification. In recent years, increasing research has revealed that m⁶A plays an important role in production and functioning of non-coding RNAs such as microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA), and circular RNA (circRNA). According to the latest reports, this paper summarized the types and functions of m⁶A-related proteins, as well as the mechanisms of m⁶A regulatory proteins on the production and functioning of non-coding RNAs, aiming to provide reference for future research on m⁶A-related proteins and their effects on non-coding RNAs.

Keywords: N⁶-methyladenosine; methyltransferase; demethylase; methyl-binding protein; microRNA; long non-coding RNA; circular RNA

N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 是指发生在腺嘌呤第6位氮原子上的甲基化修饰, 最早于1974年在肝癌细胞的mRNA中被发现^[1], 此后在多种哺乳动物的mRNA^[2-3]、微小RNA (microRNA, miRNA)^[4]、小核RNA^[5]、长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)^[6-7]以及环状RNA (circular RNA, circRNA)^[8]上均检测到m⁶A的存在。与DNA甲基化类似, m⁶A相关蛋白也包括甲基转移酶、去甲基化酶和甲基结合蛋白三类^[9]。尽管当前m⁶A相关蛋白的种类和功能仍在探索中, 但m⁶A作为一种由甲基转移酶和去甲基化酶共同催化调控的可逆动态修饰已获广泛认可, 由甲基结合蛋白介导的m⁶A生物学功能也逐渐明确^[9-10]。本文通过回顾近几年的研究, 对m⁶A相关蛋白的种类和功能进行总结, 并对m⁶A相关蛋白调控非编码RNA的研究进行归纳, 以期m⁶A在疾病预防、诊断和治疗中的研究及应用提供参考。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18599

基金项目

中国西南药用昆虫及蛛形类资源开发利用协同创新中心2018年度开放课题 (CIC1802)

作者简介

谷仕艳 (1989—), 女, 博士, 讲师;
E-mail: ygsy727@163.com

通信作者

何作顺, E-mail: hzs338@163.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-09-18

录用日期 2018-10-25

文章编号 2095-9982(2019)01-0084-06

中图分类号 R11

文献标志码 A

►引用

谷仕艳, 曹亮, 何作顺. N⁶-甲基腺苷相关蛋白及其对非编码RNA调控的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (1): 84-89.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18599

Funding

This study was funded.

Correspondence to

HE Zuo-shun, E-mail: hzs338@163.com

Competing interests None declared

Received 2018-09-18

Accepted 2018-10-25

►To cite

GU Shi-yan, CAO Liang, HE Zuo-shun. Research progression on N⁶-methyladenosine related proteins and their regulation to non-coding RNAs[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(1): 84-89.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18599

1 m⁶A 相关蛋白

近年,研究者对 m⁶A 相关蛋白的种类进行了大量的研究,鉴定出多个影响 m⁶A 修饰的蛋白,本文结合已有的研究对这些蛋白进行总结和归纳,具体的种类和名称如图 1 所示。

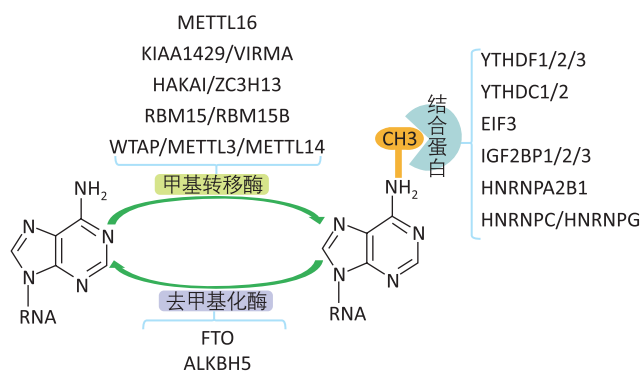


图1 目前发现的 m⁶A 相关蛋白^[9]

1.1 m⁶A 的甲基转移酶

催化 m⁶A 形成的酶是一组复合物,称为甲基转移酶复合物,目前已鉴定出的甲基转移酶复合物组分如图 1 所示。甲基转移酶样 3 (methyltransferase like 3, METTL3) 是第一个被鉴定的可催化 m⁶A 形成的酶,于 1994 年从 Hela 细胞中分离纯化得到^[11]。2013 年 12 月的一项研究结果显示,和 METTL3 有着 43% 同源性的同系物蛋白甲基转移酶样 14 (methyltransferase like 14, METTL14) 能与 METTL3 形成稳定的异质二聚体共同催化 m⁶A 的形成,其中, METTL14 是作为结构物质识别底物, METTL3 则与腺苷甲硫氨酸结合,是酶活性位点^[12]。随后的研究还发现,肾母细胞瘤关联蛋白 1 (Wilms' tumor-associated protein 1, WTAP) 也是 m⁶A 甲基转移酶复合物中不可或缺的组分,细胞内敲低 WTAP 后, METTL3 和 METTL14 无法定位到核散斑上,同时 m⁶A 水平下降^[13]。进一步研究结果显示, WTAP 无甲基转移酶活性,它可能是作为接头蛋白引导 METTL14-METTL3 异质二聚体共定位到核散斑上^[13]。随后的研究进一步证实接头蛋白如 KIAA1429^[14]、VIRMA^[15]、HAKAI^[15] 和 ZC3H13^[16] 等可与 WTAP 结合,从而影响 m⁶A 水平;也有研究显示接头蛋白如 RNA 结合基序蛋白 15 (RNA-binding motif protein 15, RBM15) 及其旁系同源蛋白 RBM15B 表达水平的降低也能有效降低 m⁶A 的水平^[7],提示不具有甲基转移酶活性的接头蛋白也是 m⁶A 修饰形成中必不可少的组分。此外,甲基转移酶样 16 (methyltransferase like 16, METTL16) 能以

单一组分催化前体 mRNA 和非编码 RNA 上的 m⁶A 形成^[5]。

1.2 m⁶A 的去甲基化酶

目前发现的 m⁶A 去甲基化酶均为大肠杆菌加双氧酶 ALKB 家族的同源蛋白:脂肪量与肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein, FTO) 以及 Fe (II) 和 α -KG 依赖的双加氧酶 AlkB 家族成员 5 [AlkB family of nonheme Fe (II) / α -ketoglutarate (α -KG) -dependent dioxygenases 5, ALKBH5]^[17-18]。FTO 与肥胖和脂肪堆积有关,最初被认为是通过脱甲基作用调节能量代谢相关基因的表达而参与肥胖的发生发展^[19]。2011 年,有研究发现 FTO 脱甲基作用的底物主要是含 m⁶A 的 RNA,在敲除 FTO 基因后, mRNA 上的 m⁶A 明显增加,而 FTO 基因过表达时, mRNA 上的 m⁶A 明显减少^[17],首次证实 FTO 可移除 m⁶A 的甲基化修饰,也首次表明 m⁶A 是一种动态可逆的甲基化修饰。ALKBH5 是另一个具有甲基移除作用的 ALKB 同源蛋白,可将 RNA 上的 m⁶A 甲基基团“擦除”^[18]。抑制 ALKBH5 的表达后,细胞内 mRNA 上的 m⁶A 修饰增多,而 ALKBH5 过表达时, mRNA 上的 m⁶A 修饰则会减少^[18]。目前, FTO 和 ALKBH5 作为 m⁶A 的去甲基化酶已获广泛认可,两个蛋白虽是同源蛋白,但二者对 m⁶A 修饰的移除作用相互独立,互不影响。

1.3 m⁶A 的甲基结合蛋白

与 DNA 甲基化类似, m⁶A 生物学功能的发挥也需要特定的甲基结合蛋白来执行。当前研究较多且功能相对明确的 m⁶A 甲基结合蛋白是含有 YTH 结构域的蛋白家族成员。早在 2012 年,研究者利用 RNA 共沉淀与质谱相结合的方法发现 YTH 蛋白家族成员 (YTH domain family protein, YTHDF; YTH domain containing, YTHDC) 中的 YTHDF2 和 YTHDF3 和 YTHDC1 均能与 m⁶A 结合^[2]。随后, YTHDF1 和 YTHDC2 也被证实是 m⁶A 的甲基结合蛋白^[20-21]。进一步的功能研究结果表明 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 能介导被 m⁶A 修饰的 mRNA 的降解和翻译^[20, 22-23],而 YTHDC1 和 YTHDC2 则与靶 mRNA 的剪接以及出核等过程有关^[21, 24-25]。人异质性胞核核糖核蛋白 (human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP) A2/B1 可与含有 m⁶A 修饰的前体 miRNA 结合,影响前体 miRNA 的剪切和转运,从而调控成熟 miRNA 的生成过程^[26]。真核生物转录起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, EIF3) 也被鉴定为 mRNA 5'-UTR 的 m⁶A 甲基结合蛋白,参与非 Cap 依赖的翻译过程^[27]。2018 年最新研

究显示,胰岛素样生长因子2 mRNA的结合蛋白1/2/3 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1/2/3, IGF2BP1/2/3)也是m⁶A的甲基结合蛋白,可增加靶mRNA的稳定性和翻译效率^[28]。除上述与m⁶A直接结合的蛋白外,还存在一类不与m⁶A直接结合的蛋白,即m⁶A修饰的存在可引起RNA二级结构的改变,而这些结合蛋白就与结构改变的RNA结合,促进这些RNA的加工转运过程,这种结合方式也被形象地誉为“m⁶A开关”^[29]。目前发现的m⁶A间接结合蛋白有人异质核糖蛋白C (human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC) 和HNRNPG两类,它们可参与mRNA的转录和成熟等过程^[29-31]。

2 m⁶A对非编码RNA的影响

按照长度的不同,非编码可分为miRNA、小RNA、核糖体RNA、转运RNA、circRNA和lncRNA等,目前研究已明确多种非编码RNA上均有m⁶A修饰的形成,其中,m⁶A修饰可影响miRNA、circRNA和lncRNA的加工、转运和降解等过程,这些RNA也可在水平不变的情况下,影响RNA与RNA或蛋白质间的相互作用,从而调控这些RNA的具体生物学功能^[4-9, 32]。

2.1 m⁶A对miRNA的影响

miRNA是一类长度在18~24个核苷酸的非编码单链小分子RNA,与靶mRNA以不完全互补的方式结合,在转录后调控中具有关键作用^[33]。当前研究表明,在哺乳动物中,有近3 000种miRNA,但不同miRNA的生成过程相似:核内剪切是miRNA生成的起始步骤,是指miRNA的原始转录片段(primary miRNA transcription, pri-miRNA)在细胞核内被含有核糖核酸酶III结构域的蛋白与双链RNA结合蛋白乔治综合征关键区域基因8形成的剪切复合体剪切成大约含有60~70 nt的带发夹结构的前体miRNA,接着前体miRNA被转运出细胞核,并在胞质内剪切变为成熟的miRNA^[34]。早期的研究显示,m⁶A在mRNA的3'-UTR上形成的修饰位点与miRNA的作用位点部分重合,提示m⁶A和miRNA在功能上存在一定的相关性^[3]。2015年发表的一项研究表明,敲低m⁶A甲基转移酶METTL3后,pri-miRNA上的m⁶A修饰水平降低,导致双链RNA结合蛋白乔治综合征关键区域基因8与pri-miRNA的结合减少,pri-miRNA的剪切不能正常进行而在核内大量累积,引起成熟miRNA的水平降低^[35]。进一步的研究证据显示细胞核内的m⁶A甲基结合蛋白

HNRNPA2/B1表达水平降低,同样能引起大量的pri-miRNA在核内聚集,表明m⁶A修饰和相应的结合蛋白是miRNA生成过程中的必要组分^[26]。据报道,在肝癌细胞中敲低METTL14的蛋白表达水平后,miR-126的水平降低,进而影响肝癌细胞迁移和侵袭等恶性表型^[36]。2018年的研究显示,亚砷酸钠的慢性暴露可使m⁶A修饰水平升高,进而促进miR-106b、miR-18a、miR-18b、miR-3607、miR-423、miR-30a、miR-320b、miR-320d、miR-320e 9个miRNA的表达,生物信息学的分析结果显示这9个miRNA可调控与细胞增殖和凋亡密切相关的信号通路^[37]。此外,也有研究显示m⁶A除了参与miRNA的生成过程外,还可直接修饰miRNA成熟体,影响这些miRNA的稳定性,进而改变miRNA的种类和水平^[4]。更有意思的是,miRNA水平的异常反过来也会影响m⁶A的水平,如miRNA可通过改变m⁶A的修饰水平,影响干细胞的分化^[38];miR-33a可靶向作用于m⁶A甲基转移酶METTL3的mRNA,影响非小细胞肺癌的增殖^[39];同样,miRNA let-7g也能作用于METTL3 mRNA的3'-UTR,影响乳腺癌细胞的侵袭和进展^[40];miR-145则通过影响m⁶A甲基结合蛋白YTHDF2的水平,从而调控m⁶A的水平和功能^[41]。

2.2 m⁶A对circRNA的影响

circRNA是前体mRNA经反向剪接后、由3'末端和5'末端共价结合形成的circRNA分子,广泛存在于多种生物细胞中,具有结构稳定、序列保守及组织特异性表达等特征^[42]。研究表明,circRNA可作为吸附海绵参与miRNA的表达调控,可通过与蛋白互相作用调节基因的转录,也能启动蛋白质的翻译,参与多种生物学过程^[42]。近期研究发现在circRNA上也存在m⁶A修饰,该修饰受到了去甲基化酶FTO和甲基转移酶复合物METTL3/14的共同调控^[8]。进一步的研究结果表明,circRNA上的m⁶A修饰在真核生物翻译起始因子4G2 (eIF4G2)和结合蛋白YTHDF3的协助下,能促进circRNA调控的翻译过程^[8]。

2.3 m⁶A对lncRNA的影响

lncRNA是一类转录本长度超过200个核苷酸的RNA,无蛋白编码功能^[43]。lncRNA可通过多种分子机制在X染色体失活、染色体修饰、基因印迹、转录、翻译、蛋白质的活性调控以及RNA可变剪切调控等过程中发挥重要的调节作用^[43],也能以序列互补的方式吸附miRNA,抑制miRNA对mRNA的靶向调控作用^[44]。作为基因和蛋白调控的多面手,lncRNA上也有m⁶A修

饰的形成。2012年 *Cell* 杂志的一篇文章在报道 m⁶A 检测技术获得突破的同时,还对不同 RNA 上的 m⁶A 修饰进行了分析,发现 m⁶A 不仅在 mRNA 上有分布,在非编码 RNA 上也大量存在,通过与哺乳动物非编码 RNA 数据库中收录的非编码 RNA 进行比对^[45],发现有 216 个非编码 RNA 与数据库中收录的 RNA 重合,且这些非编码 RNA 的长度均大于 200 个核苷酸,表明 lncRNA 上也存在 m⁶A 修饰^[3]。随后,研究者以单核苷酸分辨率的方法检测到 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 和转移相关肺腺癌转录本 1 上也有 m⁶A 修饰的形成^[46];而 2017 年一项 m⁶A 甲基转移酶鉴定的研究发现, METTL16 可与转移相关肺腺癌转录本 1 结合,进而催化该 lncRNA 上的 m⁶A 修饰形成^[5];此外,敲低 METTL3 或者 RBM15 可降低 lncRNA X 染色体失活的特异转录本上的 m⁶A 修饰水平,甲基结合蛋白 YTHDC1 则能识别相应的 m⁶A,进而介导该 lncRNA 对基因沉默的调控^[7]。2018 年的一项研究显示, lncRNA 1281 上 m⁶A 修饰的形成是 lncRNA 1281 对 miRNA (let-7 家族) 产生调控的必要步骤,改变 lncRNA 1281 上 m⁶A 的修饰水平,能明显影响 let-7 水平,从而影响胚胎干细胞的分化^[47]。

3 结语与展望

目前, m⁶A 甲基转移酶、去甲基化酶和甲基结合蛋白的鉴定和发现已取得可观的成果,这些 m⁶A 相关蛋白功能的明确极大地丰富了人们对 m⁶A 调控机制及生物学功能的认识。m⁶A 及其相关蛋白对非编码 RNA 影响的相关研究是当前 RNA 表观遗传学研究中的前沿和热点,这不仅拓宽了人们对 m⁶A 生物学功能的认识,也丰富了非编码 RNA 的调控范畴,但目前人们对 m⁶A 调控非编码 RNA 的机制认识还只是冰山一角,还有非常多的科学问题需要进一步的明确。在环境和健康研究领域,目前仅见零星的研究提示 m⁶A 参与环境污染引起的毒性损伤,鉴于 m⁶A 和非编码 RNA 在疾病中的关键作用,深入研究 m⁶A 和非编码 RNA 之间的调控关系,并基于这种调控关系制定环境相关疾病预防和治疗策略,是未来 m⁶A 和非编码 RNA 在环境与健康领域研究的核心内容。

参考文献

- [1] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, 77 (9): 3971-3975.
- [2] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SCHWARTZ S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485 (7397): 201-206.
- [3] MEYER KD, SALETORRE Y, ZUMBO P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149 (7): 1635-1646.
- [4] BERULAVA T, RAHMANN S, RADEMACHER K, et al. N⁶-adenosine methylation in miRNAs [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (2): e0118438.
- [5] WARDA AS, KRETSCHMER J, HACKERT P, et al. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18 (11): 2004-2014.
- [6] JACOB R, ZANDER S, GUTSCHNER T. The dark side of the epitranscriptome: chemical modifications in long non-coding RNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (11): 2387.
- [7] PATIL DP, CHEN CK, PICKERING BF, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. *Nature*, 537 (7620): 369-373.
- [8] YANG Y, FAN X, MAO M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine [J]. *Cell Res*, 2017, 27 (5): 626-641.
- [9] DAI D, WANG H, ZHU L, et al. N⁶-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (2): 124.
- [10] MEYER KD, JAFFREY SR. Rethinking m⁶A readers, writers, and erasers [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33: 319-342.
- [11] BOKAR JA, RATH-SHAMBAUGH ME, LUDWICZAK R, et al. Characterization and partial purification of mRNA N⁶-adenosine methyltransferase from HeLa cell nuclei. Internal mRNA methylation requires a multisubunit complex [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (26): 17697-17704.
- [12] LIU J, YUE Y, HAN D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10 (2): 93-95.
- [13] PING XL, SUN BF, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24 (2): 177-189.
- [14] SCHWARTZ S, MUMBACH MR, JOVANOVIĆ M, et al.

- Perturbation of m⁶A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites [J]. *Cell Rep*, 2014, 8 (1): 284-296.
- [15] YUE Y, LIU J, CUI X, et al. VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 10.
- [16] WEN J, LV R, MA H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m⁶A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal [J]. *Mol Cell*, 2018, 69 (6): 1028-1038.e6.
- [17] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7 (12): 885-887.
- [18] 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.
- [19] YI C, YANG CG, HE C. A non-heme Iron-mediated chemical demethylation in DNA and RNA [J]. *Acc Chem Res*, 2009, 42 (4): 519-529.
- [20] WANG X, ZHAO BS, ROUNDTREE IA, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161 (6): 1388-1399.
- [21] HSU PJ, ZHU Y, MA H, et al. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27 (9): 1115-1127.
- [22] WANG X, LU Z, GOMEZ A, et al. N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. *Nature*, 2014, 505 (481): 117-120.
- [23] SHI H, WANG X, LU Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27 (3): 315-328.
- [24] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61 (4): 507-519.
- [25] ROUNDTREE IA, LUO GZ, ZHANG Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs [J]. *eLife*, 2017, 6: e31311.
- [26] ALARCÓN CR, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m⁶A-dependent nuclear RNA processing events [J]. *Cell*, 2015, 162 (2): 1299-1308.
- [27] MEYER KD, PATIL DP, ZHOU J, et al. 5' UTR m⁶A promotes cap-independent translation [J]. *Cell*, 2015, 163 (4): 999-1010.
- [28] HUANG H, WENG H, SUN W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20 (3): 285-295.
- [29] 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: 822-833.
- [30] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N⁶-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518 (7540): 560-564.
- [31] LIU N, ZHOU KI, PARISIEN M, et al. N⁶-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (10): 6051-6063.
- [32] WEI W, JI X, GUO X, et al. Regulatory role of N⁶-methyladenosine (m⁶A) methylation in RNA processing and human diseases [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (9): 2534-2543.
- [33] PARK JH, SHIN C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches [J]. *BMB Rep*, 2014, 47 (8): 417-423.
- [34] OLENA AF, PATTON JG. Genomic organization of microRNAs [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222 (3): 540-545.
- [35] ALARCÓN CR, LEE H, GOODARZI H, et al. N⁶-methyladenosine marks primary microRNAs for processing [J]. *Nature*, 2015, 519 (7544): 482-485.
- [36] MA JZ, YANG F, ZHOU CC, et al. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (2): 529-543.
- [37] GU S, SUN D, DAI H, et al. N⁶-methyladenosine mediates the cellular proliferation and apoptosis via microRNAs in arsenite-transformed cells [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292: 1-11.
- [38] 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.
- [39] DU M, ZHANG Y, MAO Y, et al. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482 (4): 582-589.
- [40] CAI X, WANG X, CAO C, et al. HBXIP-elevated methyltransferase

- METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 11-19.
- [41] YANG Z, LI J, FENG G, et al. MicroRNA-145 modulates N⁶-methyladenosine levels by targeting the 3'-untranslated mRNA region of the N6-methyladenosine binding YTH domain family 2 protein [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (9): 3614-3623.
- [42] 周凤燕, 杨青, 朱熙春, 等. 环状RNA的分子特征、作用机制及生物学功能 [J]. *农业生物技术学报*, 2017, 25 (3): 485-501.
- [43] 韩泽平, 何金花, 黎毓光. 长链非编码RNA与糖尿病关系的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30 (4): 751-756.
- [44] SONG J, YE A, JIANG E, et al. Reconstruction and analysis of the aberrant lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA in CESC [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (8): 6665-6673.
- [45] PANG KC, STEPHEN S, ENGSTRÖM P G, et al. RNADB-a comprehensive mammalian noncoding RNA database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33 (Database issue): D125-D130.
- [46] LIU N, PARISIEN M, DAI Q, et al. Probing N⁶-methyladenosine RNA modification status at single nucleotide resolution in mRNA and long noncoding RNA [J]. *RNA*, 2013, 19 (12): 1848-1856.
- [47] 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.
- (英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陈姣)

【告知栏】

欢迎订阅2019年《环境与职业医学》杂志

《环境与职业医学》杂志 (www.jeom.org) 创刊于1984年, 系由上海市疾病预防控制中心、中华预防医学会主办, 国内外公开发行的专业性学术期刊 (ISSN 2095-9982, CN 31-1879/R)。目前已入选中国科学引文数据库 (CSCD) 源期刊、中文核心期刊 (预防医学、卫生学类核心期刊)、中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊 (A), 并被美国化学文摘、乌利希国际期刊指南、英国国际农业与生物科学研究中心、英国全球健康及美国剑桥科学文摘 (自然科学) 等数据库收录。

本刊内容主要介绍国内外劳动卫生与职业病防治工作, 环境危害因素及其治理, 以及有关职业和环境卫生学的学术研究、科研成果及实践经验, 包括职业与环境流行病学、环境检测、毒理学、环境生态学和职业病临床、应急救援、卫生管理、环境污染与治理、职业病防治实践等方面的论著、实验研究、调查研究、综述、短篇报道、病例报告等。可供广大疾病控制、卫生监督、厂矿劳动安全、职业卫生与职业病防治、环境保护、环境科学研究等相关单位专业人员, 医学院校教学和科研等人员参考。

本刊为月刊, 大16开, 96页, 每月25日出版, 定价每期20元, 全年240元 (含包装及平邮邮资, 需挂号或速递者邮资另计)。由邮局及自办结合发行, 邮发代号: 4-568, 邮局可办理2019年征订工作。

汇款可通过如下两种方式,

1. 银行汇款

户名: 上海市疾病预防控制中心; 账号: 3166 3803 0016 65382; 开户行: 上海银行白玉支行。

2. 邮局汇款

上海市延安西路1326号 (生物大厦) 22楼《环境与职业医学》杂志编辑部, 邮编: 200052。

读者如需单行本或合订本, 可直接向编辑部联系邮购。

对历年本刊所出的专题专刊 (含会议论文集), 需要者亦可联系邮购。

联系人: 高夏萍 电话: 021-61957517 传真: 021-62084529 E-mail: zazhi2@scdc.sh.cn