

RNA m⁶A修饰对基因转录的调控

朱光宇, 孙亚男*

(哈尔滨医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科, 哈尔滨 150081)

摘要: N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是真核生物RNA中的一种最为普遍的表现遗传修饰, 拥有大量的识别蛋白以及复杂的调控网络, 能够发挥基因表达调控及细胞命运决定等功能。m⁶A不仅在转录后水平调控基因表达, 也广泛参与了基因转录水平的调控。m⁶A可以通过影响RNA聚合酶启动子近端暂停、R-环形成等过程对转录起直接调控作用, 也能够通过影响染色质的结构及活性间接调控转录。本文对m⁶A及m⁶A的共转录写入进行了简要介绍, 重点讨论了m⁶A对基因的转录水平调控以及相关的生物学功能。

关键词: N⁶-甲基腺嘌呤; 染色质状态; 基因转录; 逆转录转座子

Regulation of gene transcription by RNA m⁶A

ZHU Guangyu, SUN Ya'nan*

(Department of Otorhinolaryngology, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: N⁶-methyladenine (m⁶A) is the most common epigenetic modification in eukaryotic RNA, with massive recognition proteins and a complex regulatory network, which can play a role in gene expression regulation and cell fate determination. Increasingly studies have shown that m⁶A can not only regulate gene expression at the post-transcriptional level but also extensively participate in the regulation of gene transcription. m⁶A plays direct role in regulating transcription by affecting RNA polymerase II promoter-proximal pausing and R-loop formation, it also plays indirect role through influencing chromatin structure and activity. This paper briefly introduces m⁶A and m⁶A co-transcriptional writing, and discusses the regulatory role of m⁶A in gene transcription and its relevant biological functions.

Key Words: N⁶-methyladenine; chromatin state; transcription; retrotransposon

转录是对DNA的“阅读”和“誊写”过程, 是生命遗传信息传递的第一个步骤。在真核生物中, 全部的mRNA和大部分的非编码RNA由RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAP II)转录产生。RNAP II的转录过程大致可以分成转录起始复合物的合成、转录起始、转录延伸、转录暂停和转录终止几部分。转录的过程能够直接或间接地影响基因表达, 对生命活动而言至关重要。近些

年来, 越来越多的研究将N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)与转录联系起来^[1-5]。首先, m⁶A在转录过程中被写入新生转录本, 写入的过程可能被RNAP II转录速率、转录因子、组蛋白修饰调控(图1)。其次, m⁶A还能通过以下几种方式对基因的转录进行调控(图2): (1) m⁶A影响某些转录因子的表达水平; (2)新生转录本上的m⁶A直接调节RNAP II转录过程, 发挥共转录调控作用;

收稿日期: 2022-11-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070804)

第一作者: E-mail: 412323897@qq.com

*通信作者: E-mail: syn2767@126.com

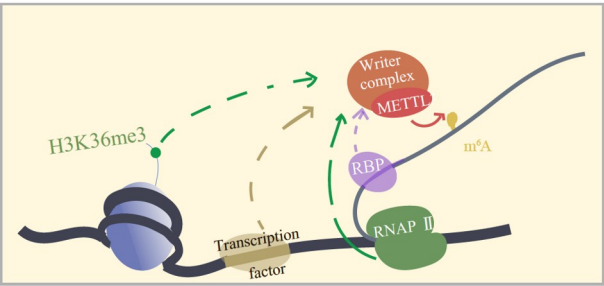


图1 m⁶A甲基转移酶复合物的招募机制

(3) m⁶A通过影响染色质的活性及结构间接调控基因转录。本文主要就m⁶A的共转录写入，m⁶A如何影响转录及染色质结构、活性，包括m⁶A及相关蛋白在染色质背景下的功能做一综述。

1 m⁶A概述

m⁶A指RNA腺嘌呤碱基A第6位N原子上的甲基化修饰。m⁶A在真核生物及一些病毒中广泛存

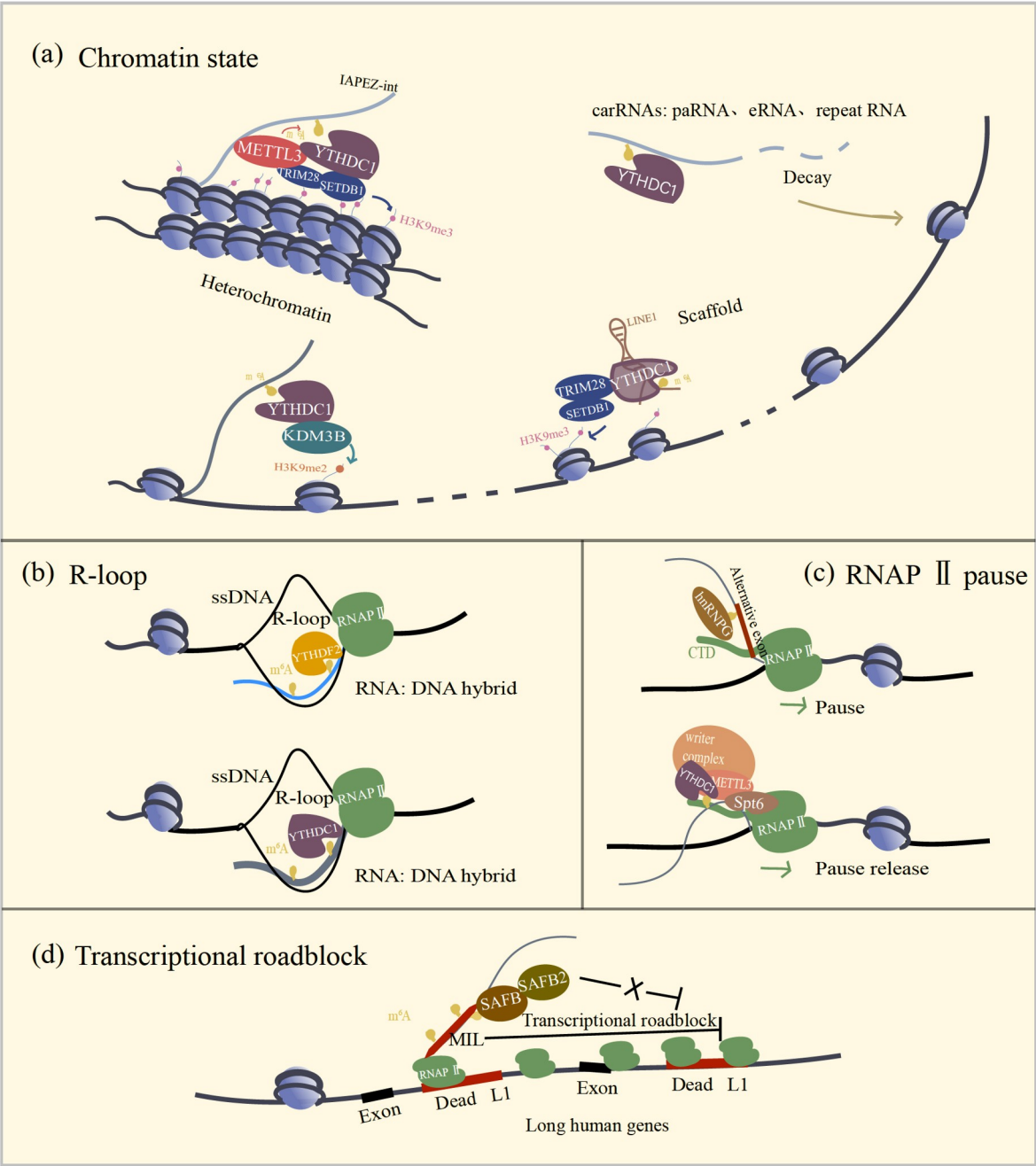


图2 m⁶A对基因转录的调控

在,是mRNA中最丰富的一种甲基化修饰,并存在于转运RNA、核糖体RNA、核仁小RNA、微RNA、长链非编码RNA等非编码RNA中^[6]。高通量测序分析发现,m⁶A呈现保守的RRACH(R表示A或G,H表示A、C或U)序列特征,主要分布在mRNA的编码区序列及3'非翻译区,高度富集于终止密码子区域^[7]。m⁶A的形成是由甲基转移酶介导的。m⁶A甲基转移酶复合物(m⁶A methyltransferase complex, MTC)由多个蛋白质组成,包括甲基转移酶样3(methyltransferase like 3, METTL3)、甲基转移酶样14(methyltransferase like 14, METTL14)和1型Wilms肿瘤相关蛋白(Wilms' tumor 1 associated protein, WTAP)等。METTL3是最早被鉴定的甲基转移酶组分,包含S-腺苷甲硫氨酸结合位点和具备催化功能的DPPW(Asp-Pro-Pro-Trp)结构域,具有较强的甲基转移酶催化活性。除了催化的作用,METTL3也被报道通过环化m⁶A修饰的mRNA来促进其翻译,METTL3的这一作用不依赖于它的甲基转移酶催化活性^[8]。METTL14同样具有这两种结构域,但其并不直接催化m⁶A,而是提供了一个RNA结合平台,起变构激活、增强METTL3甲基转移酶催化活性的作用^[9]。WTAP是MTC的调控亚基,对m⁶A甲基转移酶活性具有调节作用,并且能够调控METTL3和METTL14在核斑点的定位^[10]。此外,甲基转移酶样16、RNA结合基序蛋白15/15B(RNA binding motif protein 15/15B, RBM15/15B)和CCCH型锌指蛋白13等也是MTC的重要组成部分^[11]。

脂肪与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated, FTO)和AlkB同源物5是两种主要的m⁶A去甲基化酶,两者都以Fe²⁺和 α -酮戊二酸依赖的方式去除m⁶A甲基化修饰。它们的发现证明了m⁶A修饰的动态可逆性。目前研究发现,m⁶A至少能通过以下几种方式被“阅读”:m⁶A直接招募其结合蛋白^[12,13];m⁶A排斥某些偏向于结合未被修饰RNA腺嘌呤碱基A的RNA结合蛋白^[14];m⁶A通过改变RNA的二级结构来调节RNA-蛋白质的相互作用^[15]。m⁶A对RNA加工代谢及转录的调节通常依赖结合蛋白的识别。YT521-B同源(YT521-B homology, YTH)结构域蛋白家族(YTHDF1-3、YTHDC1-2)是最先被鉴定的m⁶A结合蛋白,它们在细胞中的定位

及分子功能各不相同。其中,定位于细胞质的YTHDF2和YTHDF1被报道参与了调控mRNA的稳定性^[12]与翻译^[16],定位于细胞核的YTHDC1参与了mRNA剪接^[17]以及染色质状态与转录^[5,18-22]的调控。此外,异质核糖核蛋白家族、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白和胚胎致死异常视觉蛋白1等都是重要的m⁶A结合蛋白^[23]。

2 m⁶A的共转录写入与共转录调控作用

m⁶A由核心甲基化转移酶复合物METTL3-METTL14-WTAP催化产生,其中METTL3具有催化活性,METTL14作为支架蛋白负责稳定维持及底物结合。在HeLa细胞中,当METTL3与METTL14以稳定二聚体形式同WTAP互作时,三者共定位于核斑点^[24],提示m⁶A可能与转录相关。METTL3结合位点分析显示,其靶向位点富集于mRNA的编码区序列及3'非翻译区,其中部分靶向位点分布在内含子序列^[25]。通常认为内含子序列在转录过程中被剪切后会迅速降解^[26,27],因此,METTL3结合位点在内含子序列的富集支持了m⁶A是共转录转写入的猜想。另外,Slobodin等^[1]发现,mRNA的转录速率影响自身m⁶A修饰水平,RNAP II转录速度降低或转录暂停导致mRNA的m⁶A修饰水平提高,且RNAP II与METTL3存在相互作用,证明至少有部分m⁶A是在转录的过程中被写入mRNA的。该研究还发现,mRNA翻译效率随着自身的m⁶A修饰水平提高而下降,提示m⁶A可能通过某些机制将转录与翻译联系起来。Zhang等^[28]同样发现,RNAP II与METTL3存在相互作用。METTL3通过与RNAP II的结合定位于DNA双链断裂损伤位点,共转录的修饰新生RNA,最终促进DNA双链断裂损伤的修复。RNAP II之外,转录因子、组蛋白修饰和RNA结合蛋白均被发现参与了招募MTC至染色质。

RBM15/RBM15B蛋白作为MTC的RNA结合组分能够将其靶向RNA上的特定定位点,介导临近RRACH序列的甲基化^[29]。在人多能干细胞中,转化生长因子- β 的下游效应转录因子SMAD家族蛋白2/3(SMAD family member 2/3, SMAD2/3)与METTL3/14-WTAP复合物存在相互作用。SMAD2/3可以招募METTL3/14-WTAP至特定靶基因位点,

如多能性因子基因*NANOG*, 促进特定新生转录本的m⁶A甲基化^[2]。在急性髓系白血病细胞中, CAATT盒结合蛋白结合并招募METTL3至70余种不同基因的启动子, 在这些基因转录过程中写入m⁶A修饰^[3]。m⁶A修饰在mRNA中富集于长外显子区域, 而某些组蛋白修饰如组蛋白H3第36位赖氨酸的三甲基化修饰(histone H3 trimethylation at Lys36, H3K36me3)和组蛋白H4第20位赖氨酸的甲基化修饰也在外显子富集, 提示m⁶A的写入可能与组蛋白修饰相关^[30]。有研究显示, 组蛋白修饰H3K36me3可以被METTL14识别并结合, 进而促进MTC结合邻近RNAP II, 从而介导MTC在新生转录本上写入m⁶A^[4]。

m⁶A在新生转录本上写入后, 能够直接调控转录, 发挥共转录调控作用。新生转录本的合成是一个不连续过程, RNAP II在转录延伸过程中会经历频繁暂停, 这种转录暂停现象是生物中普遍存在的关键转录调控机制。研究表明, m⁶A参与调控RNAP II的转录暂停与释放(图2c)^[5,31]。在果蝇细胞中, MTC及YTHDC1被招募至启动子区域, 通过与转录延伸因子Spt6的相互作用介导RNAP II从启动子近端暂停状态中释放。*Mettl3*敲低阻碍转录的延伸, 而将*Mettl3*拴系在不同基因启动子则促进RNAP II从暂停状态中释放, 揭示m⁶A对RNAP II发挥重要的反馈调节作用^[5]。在人胚肾细胞中, m⁶A识别蛋白异质核糖核蛋白G(heterogeneous ribonucleoprotein G, HNRNP G)同时与m⁶A修饰前体信使RNA(pre-mRNA)及RNAP II磷酸化的羧基末端结构域(carboxy-terminal domain, CTD)结合, 延长RNAP II在外显子-内含子连接处附近的暂停时间, 从而影响可变剪接^[31]。

R环由一条RNA:DNA杂合链及一条未配对的单链DNA构成, 在生物基因组中广泛存在, 能够影响转录的起始、延伸及终止。m⁶A能够影响R环的稳定性(图2b)。在人多能干细胞中, m⁶A存在于构成RNA:DNA夹的新生转录本中, m⁶A通过招募YTHDF2促进RNA:DNA夹的降解, *METTL3*的敲低导致m⁶A修饰R环的累积^[32]。而在Hela细胞中, m⁶A则促进转录终止位点附近的R环形成, 以介导转录的终止^[22]。

m⁶A在新生散布核元件1(long interspersed nuclear element 1, LINE1)来源转录本上能够直接影响转录延伸(图2d)。Xiong等^[33]的研究显示, 一些逆转座子来源转录本, 尤其是存在于内含子中的*LINE1*来源转录本富含m⁶A修饰, 作者称之为m⁶A修饰的内含子LINE1(m⁶A-rich intronic LINE1s, MILs)。MILs富集于DNA损伤修复(DNA damage repair, DDR)相关基因及超长人类基因中, 并能够在转录过程中作为转录路障(transcriptional roadblocks)阻碍RNAP II转录延伸, 抑制宿主基因表达。有趣的是, DDR相关基因具有抑制LINE1转座活性的作用。也就是说, LINE1能够利用m⁶A实现自身的“繁衍”。同时, 宿主的支架附着因子B(scaffold attachment factor B, SAFB)蛋白能够识别并抑制MILs来应对转录路障效应对宿主基因组的负面影响。

3 m⁶A通过影响染色质结构及活性间接调控基因转录

真核生物细胞核中, 基因组双链DNA围绕一个组蛋白八聚体形成一个核小体, 构成了染色质的一个基本结构单位。组蛋白八聚体由组蛋白H2A、H2B、H3和H4各两份组成, 每一个组蛋白分子都向八聚体外暴露出氨基末端“尾巴”。组蛋白的各种动态修饰, 包括甲基化、磷酸化和乙酰化都在这段“尾巴”上发生。染色质的结构影响DNA与转录机器的结合, 对基因转录起间接调控作用。而染色质的结构及活性受到DNA或组蛋白表观遗传修饰的调控, 如组蛋白H3第27位赖氨酸的甲基化修饰和组蛋白H3第27位赖氨酸的乙酰化修饰(histone H3 acetylation at Lys27, H3K27ac)与转录激活相关, 而组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化修饰(histone H3 trimethylation at Lys27, H3K27me3)、组蛋白H3第9位赖氨酸的二甲基化修饰(histone H3 dimethylation at Lys9, H3K9me2)和组蛋白H3第9位赖氨酸的三甲基化修饰(histone H3 trimethylation at Lys9, H3K9me3)与转录抑制相关。m⁶A能够通过影响染色质的状态对基因转录起间接调控作用(图2a)。

3.1 m⁶A调控组蛋白修饰酶的表达水平

m⁶A能够影响组蛋白修饰酶mRNA的稳定性或

翻译过程, 调节组蛋白修饰酶的表达水平。在小鼠胚胎神经干细胞中, H3K27乙酰基转移酶CBP/p300 mRNA被m⁶A修饰。Mttl14敲除使mRNA稳定性增加, H3K27Ac修饰水平上调, 从而影响小鼠胚胎神经干细胞增殖和分化相关基因的表达^[34]。在细菌诱导的炎症反应过程中, 赖氨酸去甲基化酶6B(lysine demethylase 6B, KDM6B) mRNA富含m⁶A修饰, 其降解由YTHDF2介导。YTHDF2表达下调能够提升KDM6B转录本的稳定性, 进而促进多种促炎细胞因子mRNA的H3K27me3去甲基化, 从而提升它们的转录水平^[35]。在成体神经干细胞中, m⁶A富集于组蛋白甲基转移酶Zeste基因增强子同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)的mRNA上。Mettl3沉默介导的m⁶A修饰水平下调使EZH2蛋白表达下调, 从而使H3K27me3表达水平下调。而不论Mettl3沉默还是在EZH2 m⁶A修饰区引入突变, 都不影响EZH2 mRNA的表达水平, 表明m⁶A可能在翻译水平调控EZH2表达^[36]。在人类红白血病细胞中, MTC能够促进红系基因的翻译, 尤其是编码组蛋白甲基转移酶SETD的相关基因。m⁶A表达下调使红系基因启动子区域激活型组蛋白H3第4位赖氨酸的三甲基化修饰(histone H3 trimethylation at Lys4, H3K4me3)水平下调^[37]。

3.2 m⁶A调控功能性染色质结合RNA表达水平

生物的基因组可以转录大量编码和非编码RNA, 其中一些RNA能够与染色质结合, 这些染色质结合RNA(chromatin-associated RNAs, caRNAs)以及相关RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)通过顺式或反式作用方式调控基因的表达。Liu等^[20]发现, 在Mettl3缺陷的小鼠胚胎干细胞中, 一些caRNAs, 尤其是由基因调控区及重复序列区域转录而来的RNA上的m⁶A修饰水平受到了显著影响。这些RNA包括启动子结合RNA(promoter-associated RNA, paRNA)、增强子RNA(enhancer RNA, eRNA)以及重复序列转录出的RNA(repeats RNA), 它们被称为功能性染色质结合RNA(chromosome-associated regulatory RNAs, carRNAs)。YTHDC1能够通过NEXT复合体(nuclear exosome targeting complex)结合介导m⁶A修饰carRNAs的降解(图2a)。Mettl3或Ythdc1敲除引起的carRNAs累积导致全基因组水平染色质开放程

度、转录活性增加。而在小鼠胚胎干细胞中敲除Fto使m⁶A修饰LINE1 RNA的降解速度加快, 最终致使染色质的开放程度降低^[38]。以上研究表明, m⁶A能够通过影响carRNAs的表达水平调控染色质状态与转录。

3.3 m⁶A修饰的caRNAs及相关结合蛋白招募组蛋白修饰酶至染色质

m⁶A修饰的caRNAs及结合蛋白可以直接在其转录位点附近起顺式调控作用(*in cis*)。以m⁶A修饰的pre-mRNA为例, pre-mRNA在转录的过程中依靠RNAP II维系在转录位点附近。有研究指出, YTHDC1通过结合pre-mRNA上的m⁶A来招募赖氨酸特异性去甲基化酶3B(lysine-specific demethylase 3B, KDM3B), 使pre-mRNA转录位置附近的抑制性组蛋白修饰H3K9me2去甲基化, 形成一个正反馈环路以促进基因表达(图2a)^[39]。m⁶A修饰的caRNAs也能够对距离其转录位点较远的基因起反式调控作用(*in trans*)。以X染色体失活特异性转录本(X inactive specific transcript, XIST)介导的X染色体随机失活为例, 雌性细胞中的两条染色体有一条表达XIST。XIST作为分子支架(scaffold)招募组蛋白甲基转移酶多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2), 进而移除H3K27me3修饰, 从而抑制X染色体基因转录^[40]。Patil等^[29]发现, m⁶A修饰存在于XIST上, YTHDC1可以结合XIST上的m⁶A修饰, 并可能进一步招募PRC2以介导X染色体的失活。

另外, 多项研究指出, m⁶A广泛存在于转座子来源的RNA^[18,20,21]。m⁶A修饰的转座子来源RNA及其相关结合蛋白可以通过顺式或反式作用调控基因表达, 发挥重要的生物功能。Liu等^[18]在小鼠胚胎干细胞中敲除Ythdc1后, 发现62个不同族系的转座子来源RNA表达上调, 包括IAP(intracisternal type A particle)及LINE1, 以及相应基因组位置的抑制型修饰H3K9me3水平下调。他们还发现, YTHDC1与H3K9me3甲基化酶SETDB1(SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1)存在相互作用。推测m⁶A修饰的转座子来源RNA在它们生成位点附近的染色质区域起作用, 通过YTHDC1招募SETDB1, 进而介导转座子的染色质沉默。而在小鼠胚胎干细胞中敲除Fto之后, 除了

引发LINE1 RNA降解速度加快外, 还引起了LINE1 RNA转录位点附近的染色质修饰H3K27Ac、H3K4me3水平下降和异染色质修饰H3K9me3水平上升, 使LINE1 RNA表达下调^[38]。此外, Xu等^[21]发现, METTL3可以与染色质结合, 并且Mettl3与H3K9me3在IAP的基因组位置上共富集。*Mettl3*敲除致使H3K9me3在METTL3靶向的IAP元件上的丰度降低, 以及IAP的转录水平提升, 且METTL3与YTHDC1及SETDB1/TRIM28复合体均存在相互作用。由此提出了一个异染色质形成模型, METTL3结合在新生IAP转录本上, 介导IAP RNA的m⁶A甲基化修饰, m⁶A为YTHDC1提供了一个结合位点, YTHDC1进一步通过蛋白质-蛋白质相互作用招募更多的METTL3, METTL3进而与YTHDC1互相强化两者在IAP元件上的结合, 形成了一个正反馈回路。METTL3同样通过蛋白质-蛋白质互作招募SETDB1/TRIM28复合体, 介导IAP元件上的H3K9三甲基化修饰。类似的, METTL3与SETDB1/TRIM28复合体亦互相强化在IAP基因组区域的结合, 形成了另一个正反馈环路。正是这样的多重正反馈机制促进了IAP区域异染色质的建立, 以确保IAP的沉默(图2a)。以上三项工作在机制上互相支持, 也互相补充, 揭示了m⁶A修饰RNA在逆转座子沉默和异染色质状态维持中的重要调控功能。

m⁶A修饰RNA以类似的机制在2C(2 cell embryo)基因沉默和小鼠胚胎干细胞重编程中发挥了关键作用。2C基因是小鼠胚胎在2细胞期发生合子基因组激活过程中急剧且短暂上调的基因, 在小鼠2细胞期胚胎后被迅速抑制, 在小鼠胚胎干细胞中也处于抑制状态。研究发现, 小鼠胚胎干细胞在适当体外培养条件下存在少量亚细胞群具有2细胞期合子基因组激活的转录谱特征, 这些细胞称为2细胞样胚胎干细胞(2C-like cells, 2CLCs)^[41]。Wu等^[42]发现, 敲除*Setdb1*使小鼠胚胎干细胞重编程为2CLCs, 且在ground state培养条件下*Setdb1*敲除会引起程序性坏死。进一步研究发现, *Ythdc1*或*Mettl3*敲除后, 小鼠胚胎干细胞表达2细胞样转录组, 多个2C标志性基因(包括*Zscan4*和*Dux*)重激活, 细胞同样重编程成为2CLCs状态^[18]。*Dux*的敲除能够阻遏*Ythdc1*敲除引起的2C基因重激活, 证明DUX是激活上述2C基因的关键因子, 只

有野生型而不是m⁶A结合位点突变的*Ythdc1*能够回补*Ythdc1*敲除引起的*Dux*重激活, 证明*Dux*的沉默需要*Ythdc1*识别并结合m⁶A^[18]。结合前文提到的m⁶A修饰LINE1 RNA在其转录位点附近招募YTHDC1及SETDB1, 通过顺式调控作用介导LINE1的转录沉默, 推测m⁶A修饰的LINE1 RNA也作为分子支架募集YTHDC1及SETDB1/TRIM28复合体, 进而通过反式调控作用介导距LINE1 RNA产生位置较远的DUX的转录沉默, 从而阻碍2C基因的激活和小鼠胚胎干细胞向2CLCs的转变(图2a)。Chen等^[19]也发现了类似的结果: *Ythdc1*敲除后小鼠胚胎干细胞表达2细胞样转录组, *Zscan4*家族基因、*Dux*、MERVL和MMETn等表达激活。值得注意的是, 他们发现, *Mettl3*敲除并未引起2C基因的激活, 说明YTHDC1的这一功能是METTL3非依赖的。进一步研究表明, YTHDC1能够结合LINE1 RNA上的这些METTL3非敏感m⁶A, 进而与NUCLEOLIN-TRIM28复合体相互作用, 从而保障LINE1 RNA靶向2C基因上的H3K9me3建立和转录抑制。

4 总结与展望

综上所述, 越来越多的证据表明, m⁶A与染色质及转录存在密切的联系。m⁶A在新生转录本上的共转录写入过程受转录速度、转录因子和染色质修饰等因素的调控。同时, RNA m⁶A修饰又能调控转录与染色质状态。m⁶A修饰的caRNAs可以通过顺式或反式作用方式在其结合位置调控染色质的状态。就具体的机制而言, caRNAs是在m⁶A写入后立即共转录来影响组蛋白修饰, 还是从其他位置获得m⁶A修饰后通过某种未知的机制转移至相应结合位点发挥功能, 值得深入探究。MTC可以被转录因子招募, 基于这一点, m⁶A依赖的染色质状态调节是否会受到细胞状态或类型的影响? 如在机体内环境改变引起细胞状态改变时, 是否会促进某种组织细胞特异性转录因子的表达, 进一步介导相应染色质位点RNA的m⁶A修饰, 从而调控染色质状态与基因的转录?

前文提到, m⁶A广泛存在于逆转座子来源RNA上。逆转座子最早被视为基因组中的“害虫”, 其不受控制的转座行为将破坏基因组的稳

定性。现有的观点认为部分逆转录转座子更可能演化成为一种“共生体”，是生物内源转录调控网络的一部分，并在哺乳动物早期胚胎发育中发挥重要调控作用。目前关于m⁶A在逆转录转座子表达调控过程中扮演的角色仍不清楚。m⁶A能够参与逆转录转座子的转录水平沉默，也能够转录后水平抑制某些逆转录转座子。还有研究指出，对于一些转座更为活跃的逆转录转座子，m⁶A可能被其利用，发挥促进表达的作用^[33,43]，具体的机制仍需大量深入研究。

最后，目前对RNA m⁶A修饰如何调控染色质状态及转录仍知之甚少，相信随着科研技术的发展与研究的深入，更多的潜在机制将会被不断地发现。

参考文献

- [1] Slobodin B, Han R, Calderone V, et al. Transcription Impacts the efficiency of mRNA translation via co-transcriptional N⁶-adenosine methylation. *Cell*, 2017, 169(2): 326-337.e12
- [2] Bertero A, Brown S, Madrigal P, et al. The SMAD2/3 interactome reveals that TGFβ controls m⁶A mRNA methylation in pluripotency. *Nature*, 2018, 555(7695): 256-259
- [3] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature*, 2017, 552(7683): 126-131
- [4] Huang H, Weng H, Zhou K, et al. Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m⁶A RNA modification co-transcriptionally. *Nature*, 2019, 567(7748): 414-419
- [5] Akhtar J, Renaud Y, Albrecht S, et al. m⁶A RNA methylation regulates promoter-proximal pausing of RNA polymerase II. *Mol Cell*, 2021, 81(16): 3356-3367.e6
- [6] Huang H, Weng H, Chen J. m⁶A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 270-288
- [7] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206
- [8] Choe J, Lin S, Zhang W, et al. mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis. *Nature*, 2018, 561(7724): 556-560
- [9] Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N⁶-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature*, 2016, 534(7608): 575-578
- [10] Huang Q, Mo J, Liao Z, et al. The RNA m⁶A writer WTAP in diseases: structure, roles, and mechanisms. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 852
- [11] Gong PJ, Shao YC, Yang Y, et al. Analysis of N⁶-methyladenosine methyltransferase reveals METTL14 and ZC3H13 as tumor suppressor genes in breast cancer. *Front Oncol*, 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.578963
- [12] Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120
- [13] 温媛媛, 黄凯玥, 史会连, 等. m⁶A甲基化修饰的研究进展. *生命的化学*, 2022, 42(2): 275-282
- [14] Edupuganti RR, Geiger S, Lindeboom RGH, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) recruits and repels proteins to regulate mRNA homeostasis. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(10): 870-878
- [15] Liu N, Dai Q, Zheng G, et al. N⁶-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-564
- [16] Li Q, Ni Y, Zhang L, et al. HIF-1α-induced expression of m⁶A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 76
- [17] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m⁶A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-519
- [18] Liu J, Gao M, He J, et al. The RNA m⁶A reader YTHDC1 silences retrotransposons and guards ES cell identity. *Nature*, 2021, 591(7849): 322-326
- [19] Chen C, Liu W, Guo J, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates the scaffold function of LINE1 RNA in mouse ESCs and early embryos. *Protein Cell*, 2021, 12(6): 455-474
- [20] Liu J, Dou X, Chen C, et al. N⁶-methyladenosine of chromosome-associated regulatory RNA regulates chromatin state and transcription. *Science*, 2020, 367(6477): 580-586
- [21] Xu W, Li J, He C, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells. *Nature*, 2021, 591(7849): 317-321
- [22] Yang X, Liu QL, Xu W, et al. m⁶A promotes R-loop formation to facilitate transcription termination. *Cell Res*, 2019, 29(12): 1035-1038
- [23] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-295
- [24] Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, et al. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N⁶-adenosine)-methyltransferase. *RNA*,

- 1997, 3(11): 1233-1247
- [25] Ping XL, Sun BF, Wang L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189
- [26] Parenteau J, Maignon L, Berthoumieux M, et al. Introns are mediators of cell response to starvation. *Nature*, 2019, 565(7741): 612-617
- [27] Morgan JT, Fink GR, Bartel DP. Excised linear introns regulate growth in yeast. *Nature*, 2019, 565(7741): 606-611
- [28] Zhang C, Chen L, Peng D, et al. METTL3 and N⁶-methyladenosine promote homologous recombination-mediated repair of DSBs by modulating DNA-RNA hybrid accumulation. *Mol Cell*, 2020, 79(3): 425-442.e7
- [29] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature*, 2016, 537(7620): 369-373
- [30] Kolasinska-Zwierz P, Down T, Latorre I, et al. Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat Genet*, 2009, 41(3): 376-381
- [31] Zhou KI, Shi H, Lyu R, et al. regulation of co-transcriptional pre-mRNA splicing by m⁶A through the low-complexity protein hnRNPG. *Mol Cell*, 2019, 76(1): 70-81.e9
- [32] Abakir A, Giles TC, Cristini A, et al. N⁶-methyladenosine regulates the stability of RNA:DNA hybrids in human cells. *Nat Genet*, 2020, 52(1): 48-55
- [33] Xiong F, Wang R, Lee JH, et al. RNA m⁶A modification orchestrates a LINE-1-host interaction that facilitates retrotransposition and contributes to long gene vulnerability. *Cell Res*, 2021, 31(8): 861-885
- [34] Wang Y, Li Y, Yue M, et al. N⁶-methyladenosine RNA modification regulates embryonic neural stem cell self-renewal through histone modifications. *Nat Neurosci*, 2018, 21(2): 195-206
- [35] Wu C, Chen W, He J, et al. Interplay of m⁶A and H3K27 trimethylation restrains inflammation during bacterial infection. *Sci Adv*, 2020, 6(34): eaba0647
- [36] Chen J, Zhang YC, Huang C, et al. m⁶A regulates neurogenesis and neuronal development by modulating histone methyltransferase Ezh2. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(2): 154-168
- [37] Kuppens DA, Arora S, Lim Y, et al. N⁶-methyladenosine mRNA marking promotes selective translation of regulons required for human erythropoiesis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4596
- [38] Wei J, Yu X, Yang L, et al. FTO mediates LINE1 m⁶A demethylation and chromatin regulation in mESCs and mouse development. *Science*, 2022, 376(6596): 968-973
- [39] Li Y, Xia L, Tan K, et al. N⁶-methyladenosine co-transcriptionally directs the demethylation of histone H3K9me2. *Nat Genet*, 2020, 52(9): 870-877
- [40] Zhao J, Sun BK, Erwin JA, et al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science*, 2008, 322(5902): 750-756
- [41] Macfarlan TS, Gifford WD, Driscoll S, et al. Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature*, 2012, 487(7405): 57-63
- [42] Wu K, Liu H, Wang Y, et al. SETDB1-mediated cell fate transition between 2C-like and pluripotent states. *Cell Rep*, 2020, 30(1): 25-36.e6
- [43] Hwang SY, Jung H, Mun S, et al. L1 retrotransposons exploit RNA m⁶A modification as an evolutionary driving force. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 880