

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.001

· 专家论坛 ·

RNA N⁷-甲基鸟苷甲基化修饰在肿瘤发生发展中的作用

钱永美, 徐克(天津医科大学总医院 天津市肺癌研究所 天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室, 天津 300052)



徐克 博士、教授、博士生导师, 英国埃塞克斯大学细胞与分子生物学博士、英国帝国理工大学研究员, 天津医科大学引进人才, 天津市肺癌研究所副所长。美国癌症学会会员、欧洲癌症学会会员、美国细胞生物学会会员, 中国抗癌协会会员、中国药学会高级会员、中国细胞生物学会会员。主持国家自然科学基金、教育部留学回国人员科研启动基金、教育部博士点基金, 天津市自然科学基金重点项目、天津市卫生健康委员会科技项目、天津市高等学校科技发展基金计划重点项目, 并参与“重大新药创制”国家科技重大专项等多个研究项目。以通信(或共同通信)作者和第一作者身份在 *Cancer Res*、*Blood*、*Br J Cancer*、*Cell Death Dis*、*Int J Biol Sci*、*Acta Pharmacol Sin* 等期刊发表 60 余篇学术论文, 主编英文专著 5 部, 获国家发明专利 2 项。

[摘要] N⁷-甲基鸟苷(m⁷G)是表观遗传学调控过程中最常见的 RNA 修饰之一, 在 mRNA、核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA)、miRNA 等多种 RNA 分子的加工和代谢中起着重要作用, 进而参与细胞增殖、分化、凋亡和迁移等多种功能。越来越多的证据表明, m⁷G 甲基化修饰参与肿瘤的发生发展。异常的 m⁷G 甲基化修饰通过调控癌基因和抑制基因的表达促进或抑制多种肿瘤的进展, m⁷G 甲基化修饰及其调控因子可能是肿瘤诊断和治疗的潜在靶点。本文就 m⁷G 甲基化修饰的最新研究进展、检测方法及其在肿瘤发生发展中作用的分子机制进行评述。

[关键词] RNA 表观遗传修饰; N⁷-甲基鸟苷(m⁷G); RNA m⁷G 甲基化修饰酶; 肿瘤

[中图分类号] Q522; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)12-1035-08

The role of RNA m⁷G modification in tumorigenesis and tumor development

QIAN Yongmei, XU Ke (Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

[Abstract] N⁷-methylguanosine (m⁷G) is one of the most common RNA modifications in epigenetic regulation, it plays an important role in the processing and metabolism of a variety of RNA molecules such as messenger RNAs (mRNAs), ribosomal RNAs (rRNAs), transfer RNAs (tRNAs) and microRNAs, and thus participates in many cellular processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis and migration. Increasing evidence suggests that m⁷G methylation is involved in tumorigenesis and tumor development. The abnormal m⁷G methylation is closely related to tumor development and progression by regulating the expression of multiple oncogenes and tumor suppressor genes, to promote or inhibit, the progression of various types of tumors. Molecules modified by m⁷G methylation and their regulators can be potential targets for tumor diagnosis and therapy. In this article, the recent advances in m⁷G modifications, the detection methods of m⁷G modification and the potential molecular mechanisms of the role of m⁷G modification in tumorigenesis and tumor development cancer are reviewed.

[Key words] RNA epigenetic modification; N⁷-methylguanosine (m⁷G); RNA m⁷G methyltransferases; tumor

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(12): 1035-1042. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.001]

RNA 修饰是重要的表观遗传学修饰之一, 在组织发育、生理过程和疾病进展过程中起着重要的调节作用。目前已鉴定的 RNA 修饰种类达 170 余种, 存在于各种类型的 RNA 上, 包括 tRNA、rRNA、mRNA、lncRNA 和 miRNA 等。它们可以影响 RNA 的加工、代谢和功能, 进而在 RNA 层面调控基因表达^[1-3]。常见的 RNA 修饰包括 N⁷-甲基鸟苷(N⁷-methylguanosine, m⁷G)、N⁶-

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81372519); 天津市自然科学基金重点项目(No. 22JCZDJC00450); 天津市卫生健康委员会科技项目(No. TJWJ2021MS006); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(No. TJYXZDXK-061B)

[作者简介] 钱永美(1998—), 女, 硕士生, 主要从事分子肿瘤学的相关研究。E-mail: qianyongmei1230@163.com

[通信作者] 徐克, E-mail: ke_xu@hotmail.com

甲基腺苷 (N^6 -methyladenosine, m^6A)、 $N^6, 2'$ -O-二甲基腺苷 ($N^6, 2'$ -O-dimethyladenosine, m^6Am)、 N^1 -甲基腺苷 (N^1 -methyladenosine, m^1A)、5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m^5C) 等^[4]。 m^7G 是鸟嘌呤 N^7 位点上的甲基化修饰, 是最常见的 RNA 修饰之一, 主要存在于 mRNA 5' 帽区、tRNA、rRNA 上, 也存在于 mRNA 内部和 miRNA 上。不同物种中各类型 RNA 上的 m^7G 修饰由不同的酶催化产生。随着免疫共沉淀技术以及高通量测序技术的发展, 用于检测 m^7G 修饰定位的方法也在更新。现有研究证实 m^7G 修饰及其调节因子在多种肿瘤中失调, 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和耐药等多种恶性生物学过程密切相关。本文通过总结 m^7G 在多种肿瘤发生发展中作用的最新研究进展, 阐明其对恶性肿瘤的调节机制, 这将为临床肿瘤治疗和研究指明潜在的治疗靶点及研究方向。

1 RNA m^7G 修饰相关蛋白

目前, 关于 m^7G 修饰酶系统的研究尚处于初级阶段, m^7G RNA 甲基化修饰是否为动态可逆过程以及其相应的去甲基酶、阅读蛋白尚未见报道。本节重点讨论哺乳动物 RNA 的 m^7G 修饰及其调节因子, 其中甲基转移酶样蛋白 1 (methyltransferase 1-like protein, METTL1)/WD 重复域 4 (WD repeat domain 4, WDR4) 复合物催化 mRNA、tRNA 和 miRNA 中的 m^7G 修饰, 而 mRNA 5' 端帽的 m^7G 修饰主要由 RNA 鸟嘌呤-7 甲基转移酶 (RNA guanine-7 methyltransferase, RNMT)/RNMT 激活小蛋白 (RNMT-activating miniprotein, RAM) 复合物催化产生^[5]。除此以外, 威廉姆斯-伯恩综合征 22 号染色体区域 (Williams-Beuren syndrome chromosome region 22, WBSR22)/tRNA 甲基转移酶激活亚基 11-2 (tRNA methyltransferase activator subunit 11-2, TRMT112) 复合物可以催化 rRNA 的 m^7G 甲基化修饰。不同类型 RNA 上的 m^7G 修饰可能与在修饰中起主要催化作用的 METTL1、RNMT 和 WBSR22 上具有 S-腺苷-L-蛋氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, AdoMet) 甲基转移酶的保守结构域有关; 但上述酶间的结构差异构成了不同的结构域和特异性结合位点, 以便在相应的生物学阶段识别特殊的 RNA 底物^[6-8]。这些修饰影响 RNA 的生成、加工、稳定等, 继而调控基因表达并影响细胞的生物学进程。

1.1 mRNA

5' 端帽的结构存在于所有真核生物的 mRNA 上, 进化上高度保守^[9]。RAM 维持 RNMT 的结构稳定性, 增强其的活性。RNMT/RAM 复合物将甲基加到鸟苷帽的 N^7 位点上, 形成 m^7GPPN 的 5' 端帽结构^[10]。这种结

构不仅避免了 RNA 受核酸外切酶切割而导致的前体 mRNA 的降解^[11], 也是帽结合复合体 (cap-binding complex, CBC)、真核翻译起始因子 4F (eukaryotic translation initiation factor 4F, eIF4F) 和其他介导转录本剪接、聚腺苷化、核输出和翻译起始的复合体的对接位点, 这促进了 RNA 剪接加工、核输出和依赖帽的蛋白质合成等^[8, 12]。研究^[13]证实, m^7G 帽结构在细胞核中募集并结合到由帽结合蛋白 (cap-binding protein, CBP) 80/CBP20 组成的 CBC, 主要介导 m^7G 帽结构在 mRNA 转录、剪接、稳定性、输出和无义介导的衰变等方面的功能。mRNA 随即进入细胞质, eIF4E 直接与 m^7G 帽结合, 形成 m^7G 帽-eIF4E-RNMT 三聚体复合物, 影响靶 RNA 翻译效率^[12, 14]。此外, m^7G 甲基转移酶可以通过与 RNA 聚合酶 II 相关因子直接作用来促进转录^[15]。既往研究^[16]表明, RNMT 可以被 CDK1-cyclin B1 磷酸化, 导致有丝分裂后转录重新启动时其活性升高, 是一系列蛋白产生的必需条件; 抑制其磷酸化对基因表达和细胞增殖具有限速作用。

mRNA 中也有 m^7G 修饰的存在, 转录本三段区域可见, 即 5'-UTR、编码序列和 3'-UTR。mRNA 的 m^7G 修饰主要由异源二聚体复合物 METTL1/WDR4 进行催化形成, 其中 METTL1 介导甲基化修饰而 WDR4 稳定复合物并促进复合物与 RNA 的结合^[17-18]。mRNA 的 m^7G 具有正电荷, 可以通过其静电和立体效应选择性地调节 (甚至重组) 局部 RNA 结构, 进而影响 mRNA 与结合蛋白的相互作用, 最终特异性影响靶 mRNA 的翻译, 而不依赖于对全局翻译和 tRNA 甲基化的影响^[19]。mRNA 的 m^7G 修饰趋向于动态调节, 在热激和氧化应激时, 其在编码序列和 3'-UTR 区域的富集程度大幅提高, 而在 5'-UTR 区域则下降^[19]。尽管 METTL1/WDR4 复合体催化 mRNA 的 m^7G 修饰, 但需要 tRNA 样结构; 此外, 与 m^7G -seq 获得的 tRNA m^7G 修饰基序相比, mRNA m^7G 修饰的基序变异更大^[17]。这些观察结果表明, METTL1 可能不是唯一的 mRNA m^7G 甲基转移酶, 或者它可能依赖于 WDR4 以外的其他 RNA 结合蛋白来识别 mRNA。既往研究^[17]表明, 在 HeLa 细胞中敲低 METTL1 可以降低 mRNA 的 m^7G 甲基化, 进而抑制部分 METTL1 靶转录物的翻译。此外, 以 m^7G 甲基化依赖的方式增加 VEGRA mRNA 的翻译可以促进人脐静脉内皮细胞增殖迁移和血管形成^[20]。上述研究表明, mRNA 的 m^7G 修饰具有重要功能。

1.2 tRNA

相较于其他类型 RNA, tRNA 具有最多数量和种类的修饰。这些修饰可以影响 tRNA 的结构、折叠和稳定性; 影响反密码子识别密码子的准确性和特异

性^[21]。tRNA m⁷G46 修饰是研究最深入的一种。在哺乳动物中由 METTL1/WDR4 复合物调节的 tRNA 可变环中的 m⁷G 修饰在进化上是保守的,多数位于 tRNA 可变区的 46 号位置。带正电荷的 m⁷G46 与 C13-G22 在三维核心形成一个三级碱基对,用于稳定成熟的 tRNA 三级结构和防止 tRNA 快速衰变^[22-23]。现有研究^[24]证明, METTL1/WDR4 在多种癌症中表达升高,使得 m⁷G 修饰的 tRNA 丰度增加,提高含有 m⁷G-tRNA 解码密码子的致癌 mRNA 的翻译效率,增强致癌潜力。同样, METTL1 或 WDR4 缺失导致 tRNA m⁷G 修饰水平降低,影响 tRNA 功能,增加核糖体在 m⁷G-tRNA 依赖密码子处的暂停,降低多种与生物功能相关的基因的表达。LIN 等^[25]研究证实, m⁷G tRNA 以依赖密码子的方式影响细胞周期基因和多能转录因子的翻译,参与人干细胞的更新和分化。因此, tRNA 的 m⁷G 修饰广泛影响哺乳动物细胞内的基因表达,特别是影响正常的生物学功能。

1.3 miRNA

在 miRNA 上特别是 let-7, 富含 G 的区域也有 m⁷G 修饰位点,由 METTL1/WDR4 复合物调控^[26]。m⁷G 影响 pri-miRNA 非典型碱基配对,导致二级结构 G-四联体的稳定性发生变化。用甘油二酯代替 m⁷G 碱基会通过破坏 pre-miRNA 内的 G-四联体结构影响二级发夹结构的形成,并增强其向 pre-miRNA 和成熟 miRNA 的加工过程^[18]。成熟 miRNA 与 Ago 蛋白等其他组分共同形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 后,特异性结合靶 mRNA 的 3'-UTR,引起相关的 mRNA 转录后抑制^[27]。

1.4 rRNA

Bud23/Trm112 复合物介导酵母 18S rRNA 中的 m⁷G1575 甲基化修饰。相应地,人类细胞内 18S rRNA 中 G1639 位置的 N⁷-甲基化由转移相关甲基转移酶 1 (metastasis-associated methyltransferase 1, MERM1) 催化,其也被称为 WBSR22^[28]。WBSR22 与 TRMT112 形成复合物,参与了人类细胞 18S rRNA 前体的加工,且是前 40S 核糖体亚单位核出口的必要条件,但这不需要其催化活性;抑制 WBSR22 可以增加细胞核中 18S rRNA 前体的积累,最终减缓 18S rRNA 的成熟^[28]。18S rRNA m⁷G 甲基化在核糖体生物发生和翻译中的功能及其机制有待进一步研究。图 1 总结归纳了 mRNA、tRNA、miRNA 和 rRNA 的 m⁷G 甲基化修饰机制。

2 m⁷G 甲基化修饰的检测方法

迄今为止,已开发了多种技术用于检测不同类型 RNA 上的甲基化修饰丰度及位置,常用的方法为定量检测和高通量测序。前者常用液相色谱-

串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS), 可以测得 RNA 整体的 m⁷G 水平;后者可以根据抗体或化学物质联合测序技术确定 m⁷G 分布位点,包括基于抗体的 m⁷G-甲基化 RNA 免疫沉淀测序 (m⁷G-methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-seq) 和基于化学物质的 m⁷G 测序、化学辅助 m⁷G 测序 (AlkAniline-seq)、m⁷G 单核苷酸拆分交联和免疫沉淀测序 (m⁷G individual-nucleotide-resolution cross-linking and immunoprecipitation with sequencing, m⁷G miCLIP-seq)、tRNA 还原和切割测序 (tRNA reduction and cleavage sequencing, TRAC-seq) 以及其他的检测方案。

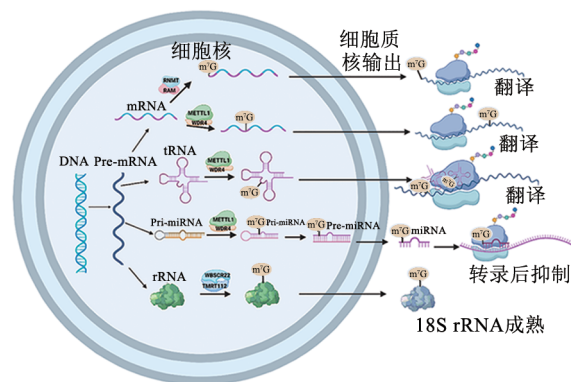


图 1 m⁷G 甲基化修饰的机制

2.1 LC-MS/MS

该方法首先使用核酸酶等将 RNA 降解为单个核苷酸,且有效保留 m⁷G 甲基化修饰。经去杂质与富集后的样品通过液相色谱技术进行分离,以区分经修饰的核苷酸和其他核苷酸;随后使用质谱仪依据电荷和质量比率来识别和量化分离的核苷酸,从而确定 RNA 鸟嘌呤 N⁷ 甲基化修饰的存在和丰度^[29]。这种方法灵敏度高且具有定量能力,即便修饰碱基含量较低,LC-MS/MS 也可以量化特定修饰的整体水平,且其具有广泛的应用范围,能够检测和分析多种 RNA m⁷G 甲基化修饰^[30]。但它不能检测修饰的具体位点及单个核苷酸的修饰状态。

2.2 MeRIP-seq

MeRIP-seq 是一种基于抗体免疫沉淀的高通量测序方法。它将染色质免疫共沉淀 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 和 RNA 测序 (RNA sequencing, RNA-Seq) 技术相结合,具有研究各种转录后 RNA 修饰的转录组分布的潜力^[31]。对于 m⁷G 甲基化修饰,首先将 RNA 样本片段化,然后使用特异性抗体免疫沉淀具有 m⁷G 修饰的 RNA 并进行高通量测序^[31]。对测序数据进行生物信息学分析,可以展示

m⁷G 修饰在 mRNA 中的分布及丰度, 并且可揭示富含 GA 或 GG 的序列基序^[17]。但这种技术依赖于抗体的选择, 抗体的特异性可能会影响结果的准确性和可靠性, 且当修饰发生于结构化的 RNA 时会影响基于抗体的沉淀。

ZHANG 等^[17]还开发了一种化学辅助 m⁷G-seq 技术, 该方法选择性地将内部 m⁷G 位点转化为基本碱基位点, 并被生物素连接的胍捕获, 生物素化位点将突变为 T 以及其他碱基而被定位。基于这些突变碱基, 准确定位了人类 tRNA 和 mRNA 中的 m⁷G 位点, 实现了单碱基分辨率, 这种新方法能够以高特异性和保真度绘制内部 m⁷G 修饰的精确位置和序列基序。

2.3 AlkAniline-seq

已有报道^[32]采用硼氢化钠还原和苯胺裂解并联合下一代测序技术以实现高通量检测裂解位点, 基于此可以检测一些已知 RNA 的 m⁷G 位点, 但其产生的背景较高, 难以检测低丰度 RNA 中的 m⁷G 甲基化修饰。MARCHAND 等^[33]对此进行了优化, 提出新的检测策略 AlkAniline-seq, 这种方法可以检测酵母和人类细胞中 tRNA 和 rRNA 上的 m⁷G 和 3-甲基胞苷 (3-methylcytidine, m³C) 修饰。它包含三步连续化学处理: 首先, RNA 经碱性水解形成脱碱基位点; 然后经碱性磷酸酶处理进行广泛的 5'-和 3'-的去磷酸化; 进一步采用苯胺处理切割脱碱基的 N 位点并暴露 N+1 处碱基位点的 5'-磷酸基团; 最后用 5'-接头连接以富集苯胺裂解的 RNA 片段并进行深度测序。总之, AlkAniline-seq 采用化学方法和深度测序技术, 在单核苷酸分辨率下同时检测 tRNA 和 rRNA 中 m⁷G 和 m³C 修饰, 具有高灵敏度和特异性。

2.4 m⁷G miCLIP-seq

MALBEC 等^[19]开发了 m⁷G miCLIP-seq, 该方法将抗 m⁷G 抗体免疫沉淀富集与紫外交联相结合以特异性检测 mRNA 的 m⁷G 修饰, 由于紫外交联可诱导抗体-RNA 复合物的共价结合, 导致单核苷酸突变或截断, 因此相较于 MeRIP 文库的片段, miCLIP 文库的片段对 m⁷G 修饰检测的特异性高且背景低。

2.5 TRAC-seq

TRAC-seq 基于化学方法, 可以在整个 tRNA 转录组中以单核苷酸分辨率对 tRNA 的 m⁷G 修饰进行无偏倚全局定位。tRNA 是高度结构化的且通常存在大量修饰, 这可能会干扰 cDNA 文库构建过程中的逆转录。TRAC-seq 将去甲基化酶 AlkB 介导的 tRNA 测序方法与硼氢化钠/苯胺诱导的 m⁷G 位点切割相结合, 首先用 AlkB 处理 <200 nt RNA 以去除 tRNA 主要的修饰, 然后用硼氢化钠还原 m⁷G 位点并用苯胺在产生的基本位点上介导 RNA 链的切割, 最后将裂解位点与接头

连接, 以构建用于高通量测序的文库。该方法从小 RNA 开始并结合 AlkB 去甲基化步骤, 有效促进了 tRNA 用于建库测序的逆转录, 因此在 tRNA m⁷G 修饰谱中具有更高特异性和准确性。基于 TRAC-seq 技术, 可以使用或开发其他化学方法以检测 tRNA 上其他类型的 RNA 修饰, 其局限性在于需要大量小 RNA, 故不能用于一些特定组织^[34]。

3 RNA m⁷G 甲基化修饰在肿瘤发生发展中的作用

多项研究表明, m⁷G 甲基化修饰在多种癌症的发生发展过程中扮演重要的角色。m⁷G 甲基转移酶在癌症中的异常表达导致 RNA 不恰当地 m⁷G 修饰, 进而影响肿瘤相关基因的表达并调节肿瘤相关的生物学过程。本节总结了 m⁷G 调节因子在不同肿瘤中的表达水平, 以及异常 m⁷G 修饰在肿瘤恶性生物学过程的作用及其潜在机制。

3.1 肺 癌

肺癌在所有的癌症类型中具有较高的发病率和病死率^[35]。MA 等^[36]研究表明, METTL1 和 WDR4 在肺癌组织中呈高表达, 有助于肺癌细胞在体内外的增殖、侵袭和迁移, 造成患者预后不良。这主要是由于 METTL1/WDR4 复合物通过 m⁷G-tRNA 解码的密码子依赖方式促进某些诸如 CCND3 和 CCNE1 在内的细胞周期调节和致癌 mRNA 的翻译, 这些 mRNA 富含相应的 m⁷G-tRNA 同源密码子^[36]。另一项研究^[37]也表明, 肺腺癌中 METTL1 作为癌基因通过激活 Akt/mTORC1 通路促进癌细胞增殖并减少自噬。然而, 也有相反的研究^[38]表明, 在肺癌细胞内敲低 METTL1 对 tRNA 中的 m⁷G 修饰水平和整体翻译没有显著影响; 相反, METTL1 通过介导 pri-let-7e miRNA m⁷G 甲基化修饰促进其转录本变为 pre-let-7e miRNA 和 let-7 miRNA, 成熟的 let-7e miRNA 对癌基因 HMGA2 产生负向调节, 进而抑制 A549 细胞的增殖。上述结果表明, 需要更加深入的研究以阐明 m⁷G 修饰在肺癌中的异质性作用。

3.2 肝 癌

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和病死率^[39]。METTL1/WDR4 在肝细胞癌中上调, 在肝癌的发生发展中发挥促进作用, 且与肝癌患者的预后呈负相关^[41]。XIA 等^[40]发现, MYC/WDR4/CCNB1 通路促进了肝癌细胞的多种恶性表型。转录因子 MYC 与 WDR4 启动子区域结合激活其转录。作为促癌因子, WDR4 在肝癌细胞中的高表达驱动真核翻译启动因子 2A (eukaryotic translation initiation factor 2A, EIF2A) 与 CCNB1 mRNA 转录本的结合, CCNB1 进而通过诱导 G2/M 转换以抑制细胞凋亡同时增加 P53 泛素化和 PI3K/AKT 磷酸化, 以促进肝癌细

胞发生EMT和索拉非尼耐药。除此以外,敲低METTL1降低了肝癌细胞中m⁷G修饰的tRNA的表达,从而抑制肝癌的发生。机制研究^[41]表明,m⁷G修饰的tRNA的表达降低可减弱m⁷G tRNA依赖密码子富集的靶mRNA的翻译,这些被抑制的癌基因转录本包括了周期蛋白A2、EGF/EGFR和VEGFA/VEGFR1;体内实验证实,与对照小鼠相比,METTL1基因敲低的小鼠表现出肿瘤形成、肿瘤负荷和病变的明显减少。最新研究^[42]证实,仑伐替尼耐药肝癌细胞中METTL1/WDR4上调介导的tRNA m⁷G过度修饰促进EGFR通路基因的翻译,从而引发耐药性。以上研究提示,靶向METTL1/WDR4复合物和异常的m⁷G修饰能为肝癌的治疗提供新思路。

3.3 肝内胆管癌

肝内胆管癌是第二常见且极具破坏力的原发性肝癌,标准疗法大都无效^[43],因此开发针对该种癌症的特异性靶向治疗药物成为临床治疗的新策略。研究^[44]发现,METTL1和WDR4在肝内胆管癌均升高且促进了癌细胞在体内外的生长、侵袭和迁移。与同期肝癌研究结果相似^[44],METTL1通过m⁷G tRNA解码的密码子依赖方式促进致癌mRNA翻译以加速癌症进展;敲低METTL1可以使得促进肿瘤恶性转化的细胞周期(CCNA2、CCND2、CDK6和CDK8)和EGFR通路(EGFR、AKT和mTOR)相关基因转录本的翻译水平降低。这为肝内胆管癌的靶向治疗带来启示。

3.4 食管鳞状细胞癌

食管癌具有高度侵袭性,食管鳞状细胞癌是其主要亚型,占70%以上^[45]。食管鳞状细胞癌通常在癌症晚期阶段才被诊断出来,故患者5年生存率非常低,迫切需要探索更有效的治疗方式^[46]。近期研究^[47]发现,METTL1和WDR4在食管鳞状细胞癌中异常上调,且与患者不良预后密切相关。在体内外敲低或过表达METTL1/WDR4表明其对于食管鳞状细胞癌发生和进展的促进作用。机制上,抑制METTL1和WDR4造成的tRNA m⁷G修饰的下降增加了核糖体在m⁷G相关密码子上的暂停,这最终引起自噬相关途径的负调控因子[mTOR的调节相关蛋白(mTOR regulatory related protein,RPTOR)和Unc-51类自噬激活激酶1(Unc-51-like autophagy-activated kinase 1,ULK1)] mRNA的翻译水平下降。因此,靶向METTL1/WDR4/RPTOR/ULK1/自噬轴或许可以有效抑制食管鳞状细胞癌发生发展。

3.5 膀胱癌

METTL1在膀胱癌中发挥致癌作用。LUO等^[48]发现,METTL1/m⁷G/EGFR/含EGF的纤维蛋白细胞外基质蛋白1(EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1,EFEMP1)轴促进膀胱癌发展。METTL1

在膀胱癌中表达升高且与膀胱癌较高的临床分级及不良预后相关,但WDR4在正常和肿瘤组织之间表达水平无明显差异。过度活跃的METTL1稳定m⁷G修饰的tRNA,抑制其衰变,进而以m⁷G-tRNA解码的密码子依赖的方式促进EGFR和EFEMP1 mRNA的翻译并进一步激活下游通路。相反,沉默METTL1则抑制膀胱癌的进展。值得注意的是,下调METTL1可以减弱小鼠和斑马鱼的异种移植瘤的形成和转移。除此以外,METTL1还以miRNA为靶标促进m⁷G修饰,介导miR-760的生物生成和表达,并促进抑癌基因ATF3 mRNA的降解,最终加速肿瘤的生长和转移^[49]。

3.6 结肠癌

结肠癌是世界范围内最常见的消化系统恶性肿瘤^[50]。一项关于结肠癌的研究^[51]证实,METTL1过表达通过调节miR-149-3p/S100A4/p53轴使结肠癌顺铂耐药细胞对顺铂致敏,其具体机制为METTL1过表达可正向调节S100A4/p53轴上游的抑癌靶点miR-149-3p,进而导致S100A4表达下降、p53表达升高,从而增强顺铂对耐药细胞毒作用。由此可见,METTL1通过调节miRNA的表达参与结肠癌进展,这可能为结肠癌提供新的治疗靶点。

此外,WBSCR22在结肠癌中的表达显著升高,并作为患者生存不良的预测因素。WBSCR22的缺失可以促进奥沙利铂诱导的细胞凋亡,降低结肠癌对奥沙利铂的耐药性,但其是否通过m⁷G发挥作用以及其具体功能机制有待进一步研究^[52]。

3.7 鼻咽癌

一项研究^[53]揭示了m⁷G修饰和相应调节因子METTL1在鼻咽癌中的作用。负调控转录因子芳香烃受体核转位因子(arylhydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)下调引起METTL1升高,增加tRNA的m⁷G修饰,进而增强m⁷G修饰的tRNA反密码子与mRNA密码子的识别,上调特定mRNA(WNT/ β -Catenin通路关键分子)的翻译,加速EMT进程,促进鼻咽癌的发生发展及癌细胞对顺铂和多西他赛的耐药。

3.8 其他癌症

多项研究发现,METTL1在其他类型的癌症中表达上调,包括胶质瘤^[54]、头颈鳞癌^[55]、神经母细胞瘤^[56]和胃癌^[57],在癌细胞的生长中发挥重要功能。多组学分析表明,METTL1在多种癌症的mRNA和蛋白水平上具有高频率的基因组扩增和/或上调。较高的METTL1表达与肿瘤患者不良预后相关^[58]。功能分析表明,除了METTL1的辅助因子WDR4外,RNA调节因子和DNA包装复合物在癌症中可能与METTL1相互关联并发挥作用。表1总结了m⁷G甲基化修饰在肿瘤发生发展中的作用。

表1 m⁷G 甲基化修饰在肿瘤发生发展中的作用

瘤种	m ⁷ G 调节因子	表达水平	m ⁷ G 修饰的 RNA	机制	作用	参考文献
肺癌	METTL1/WDR4	上调	tRNA	METTL1/WDR4/CCND3/ CCNE1	促癌	[36]
	METTL1	上调	tRNA	METTL1/AKT/mTORC1	促癌	[37]
	METTL1	上调	miRNA	METTL1/pri-let-7e miRNA	抑癌	[38]
肝癌	METTL1	上调	tRNA	METTL1/CyclinA2/ EGFR/ VEGFA	促癌	[41]
	WDR4	上调	mRNA	MYC/WDR4/EIF2A/CCNB1	促癌	[40]
肝内胆管癌	METTL1/WDR4	上调	tRNA	METTL1/WDR4/细胞周期和 EGFR 相关的基因	促癌	[44]
食管鳞状细胞癌	METTL1/WDR4	上调	tRNA	METTL1/WDR4/RPTOR/ULK1/自噬	促癌	[47]
膀胱癌	METTL1	上调	tRNA	METTL1/m ⁷ G/EGFR/EFEMP1	促癌	[48]
结肠癌	METTL1	下调	miRNA	METTL1/miR-149-3p/S100A4/p53	抑癌	[51]
	WBSCR22	上调	RNA		促癌	[52]
鼻咽癌	METTL1	上调	tRNA	ARNT/METTL1/WNT/EMT	促癌	[53]

4 结 语

m⁷G 甲基转移酶将 m⁷G 修饰添加到靶 RNA 的特定位置,影响 tRNA、mRNA、miRNA 和 rRNA 等 RNA 分子的产生、分子结构和加工成熟,最终影响翻译过程^[59]。m⁷G 修饰及其调节因子在肿瘤发生发展及耐药过程中发挥至关重要的作用。m⁷G 修饰是一把双刃剑,其失调在不同类型的肿瘤中发挥不同的作用。例如, METTL1 和 WDR4 在肺癌^[36]、肝细胞癌^[41]、肝内胆管癌^[44]、头颈鳞癌^[55]、鼻咽癌^[53]、膀胱癌^[48]、食管鳞状细胞癌^[47]、胶质瘤^[54]和神经母细胞瘤^[66]中具有致癌作用,促进肿瘤的恶性表型和进展;相反, METTL1 在结肠癌^[51]中发挥显著抑癌作用。此外, m⁷G 甲基化与肿瘤的耐药相关。m⁷G 甲基化诱导肝细胞癌对乐伐替尼^[42]和索拉非尼^[40]的耐药, METTL1 上调可增加结肠癌对顺铂的敏感性^[51],在 HeLa 细胞中 METTL1 缺失可以增强其对 5-氟尿嘧啶的敏感性^[60]。因此,运用 m⁷G 甲基化调节剂或抑制剂可为肿瘤的治疗提供新思路。

虽然 m⁷G 甲基化修饰的研究已经取得了长足进展,但仍有许多问题需要进一步研究。首先, m⁷G 修饰的复杂调控过程及机制尚需进一步阐明;其次, m⁷G 修饰失调既可抑制肿瘤,也可促进肿瘤,其具体机制还需深入探讨;此外,急需研发针对 m⁷G 修饰的特异性激动剂及抑制剂,用于肿瘤的靶向治疗和精准干预。另外,检测 m⁷G 修饰的新技术、新方法的涌现也将大力推进 m⁷G 修饰研究的步伐。

[参 考 文 献]

[1] BARBIERI I, KOUZARIDES T. Role of RNA modifications in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(6): 303-322. DOI: 10.1038/

s41568-020-0253-2.
 [2] SHI H H, CHAI P W, JIA R B, *et al.* Novel insight into the regulatory roles of diverse RNA modifications: re-defining the bridge between transcription and translation[J/OL]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 78[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303268/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01194-6.
 [3] SONG P Z, TAYIER S, CAI Z H, *et al.* RNA methylation in mammalian development and cancer[J]. Cell Biol Toxicol, 2021, 37(6): 811-831. DOI: 10.1007/s10565-021-09627-8.
 [4] ZHAO L Y, SONG J H, LIU Y B, *et al.* Mapping the epigenetic modifications of DNA and RNA[J]. Protein Cell, 2020, 11(11): 792-808. DOI: 10.1007/s13238-020-00733-7.
 [5] LIANG S, ALMOHAMMED R, COWLING V H. The RNA cap methyltransferases RNMT and CMTR1 co-ordinate gene expression during neural differentiation[J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51(3): 1131-1141. DOI: 10.1042/bst20221154.
 [6] CHENG W L, GAO A L, LIN H, *et al.* Novel roles of METTL1/WDR4 in tumor *via* m⁷G methylation[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 26: 27-34. DOI: 10.1016/j.omto.2022.05.009.
 [7] QU X, ZHANG Y, SANG X, *et al.* Methyadenosine modification in RNAs: from regulatory roles to therapeutic implications in cancer [J/OL]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3195[2023-8-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804965/>. DOI: 10.3390/cancers14133195.
 [8] COWLING V H. Regulation of mRNA cap methylation[J]. Biochem J, 2009, 425(2): 295-302. DOI: 10.1042/BJ20091352.
 [9] FURUICHI Y. Discovery of m⁷G-cap in eukaryotic mRNAs[J]. Proceedings Japan Academy Ser B: Physical And Biological Sciences, 2015, 91(8): 394-409. DOI: 10.2183/pjab.91.394.
 [10] VARSHNEY D, PETIT A P, BUEREN-CALABUIG J A, *et al.* Molecular basis of RNA guanine-7 methyltransferase (RNMT) activation by RAM[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(21): 10423-10436. DOI: 10.1093/nar/gkw637.
 [11] BUEREN-CALABUIG J A, BAGE M G, COWLING V H, *et al.* Mechanism of allosteric activation of human mRNA cap methyltransferase (RNMT) by RAM: insights from accelerated molecular dynamics simulations[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(16): 8675-8692. DOI: 10.1093/nar/gkz613.

- [12] KATAOKA N. The Nuclear Cap-Binding Complex, a multitasking binding partner of RNA polymerase II transcripts[J/OL]. *J Biochem*, 2023: mvad081[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37830942/>. DOI: 10.1093/jb/mvad081.
- [13] GONATOPOULOS-POURNATZIS T, COWLING V H. Cap-binding complex (CBC) [J]. *Biochem J*, 2014, 457(2): 231-242. DOI: 10.1042/bj20131214.
- [14] OSBORNE M J, VOLPON L, MEMARPOOR-YAZDI M, *et al.* Identification and characterization of the interaction between the methyl-7-guanosine cap maturation enzyme RNMT and the cap-binding protein eIF4E[J/OL]. *J Mol Biol*, 2022, 434(5): 167451 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026230/>. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167451.
- [15] BURATOWSKI S. Progression through the RNA polymerase II CTD cycle[J]. *Mol Cell*, 2009, 36(4): 541-546. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.10.019.
- [16] AREGGER M, KASKAR A, VARSHNEY D, *et al.* CDK1-cyclin B1 activates RNMT, coordinating mRNA cap methylation with G1 phase transcription[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 734-746. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.008.
- [17] ZHANG L S, LIU C, MA H H, *et al.* Transcriptome-wide mapping of internal N⁷-methylguanosine methylome in mammalian mRNA [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6): 1304-1316. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.036.
- [18] BOULIAS K, GREER E L. Put the pedal to the METTL1: adding internal m⁷G increases mRNA translation efficiency and augments miRNA processing[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6): 1105-1107. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.06.004.
- [19] MALBEC L, ZHANG T, CHEN Y S, *et al.* Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation[J]. *Cell Res*, 2019, 29(11): 927-941. DOI: 10.1038/s41422-019-0230-z.
- [20] ZHAO Y C, KONG L Q, PEI Z Q, *et al.* m⁷G methyltransferase METTL1 promotes post-ischemic angiogenesis via promoting VEGFA mRNA translation[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642080[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.642080>. DOI: 10.3389/fcell.2021.642080.
- [21] SUZUKI T. The expanding world of tRNA modifications and their disease relevance[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 375-392. DOI: 10.1038/s41580-021-00342-0.
- [22] RUIZ-ARROYO V M, RAJ R, BABU K, *et al.* Structures and mechanisms of tRNA methylation by METTL1-WDR4[J]. *Nature*, 2023, 613(7943): 383-390. DOI: 10.1038/s41586-022-05565-5.
- [23] TOMIKAWA C. 7-methylguanosine modifications in transfer RNA (tRNA)[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4080[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3390/ijms19124080>. DOI: 10.3390/ijms19124080.
- [24] KATSARA O, SCHNEIDER R J. m⁷G tRNA modification reveals new secrets in the translational regulation of cancer development[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(16): 3243-3245. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.030.
- [25] LIN S B, LIU Q, LELYVELD V S, *et al.* Mettl1/Wdr4-mediated m⁷G tRNA methylome is required for normal mRNA translation and embryonic stem cell self-renewal and differentiation[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(2): 244-255. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.06.001.
- [26] KOUZARIDES T, PANDOLFINI L, BARBIERI I, *et al.* Further evidence supporting N⁷-methylation of guanosine (m⁷G) in human microRNAs[J]. *Mol Cell*, 2020, 79(2): 201-202. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.023.
- [27] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [28] HAAG S, KRETSCHMER J, BOHNSACK M T. WBSR22/MERM1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N⁷-methylation of G1639 in human 18S rRNA[J]. *RNA*, 2015, 21(2): 180-187. DOI: 10.1261/rna.047910.114.
- [29] THAKUR P, ABERNATHY S, LIMBACH P A, *et al.* Locating chemical modifications in RNA sequences through ribonucleases and LC-MS based analysis[J]. *Methods Enzymol*, 2021, 658: 1-24. DOI: 10.1016/bs.mie.2021.06.023.
- [30] GUO G Q, PAN K, FANG S, *et al.* Advances in mRNA 5-methylcytosine modifications: detection, effectors, biological functions, and clinical relevance[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 575-593. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.08.020.
- [31] MENG J, LU Z L, LIU H, *et al.* A protocol for RNA methylation differential analysis with MeRIP-Seq data and exomePeak R/Bioconductor package[J]. *Methods*, 2014, 69(3): 274-281. DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.06.008.
- [32] WINTERMEYER W, ZACHAU H G. Tertiary structure interactions of 7-methylguanosine in yeast tRNA^{Phe} as studied by borohydride reduction[J]. *FEBS Lett*, 1975, 58(1/2): 306-309. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80285-7.
- [33] MARCHAND V, AYADI L, ERNST F G M, *et al.* AlkAniline-seq: profiling of m⁷G and m³C RNA modifications at single nucleotide resolution[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(51): 16785-16790. DOI: 10.1002/anie.201810946.
- [34] LIN S B, LIU Q, JIANG Y Z, *et al.* Nucleotide resolution profiling of m⁷G tRNA modification by TRAC-Seq[J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(11): 3220-3242. DOI: 10.1038/s41596-019-0226-7.
- [35] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [36] MA J Y, HAN H, HUANG Y, *et al.* METTL1/WDR4-mediated m⁷G tRNA modifications and m⁷G codon usage promote mRNA translation and lung cancer progression[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(12): 3422-3435. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.08.005.
- [37] WANG C, WANG W, HAN X D, *et al.* Methyltransferase-like 1 regulates lung adenocarcinoma A549 cell proliferation and autophagy via the AKT/mTORC1 signaling pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 330[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12591>. DOI: 10.3892/ol.2021.12591.
- [38] PANDOLFINI L, BARBIERI I, BANNISTER A J, *et al.* METTL1 promotes let-7 microRNA processing via m⁷G methylation[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6): 1278-1290. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.040.
- [39] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01200-4.
- [40] XIA P, ZHANG H, XU K Q, *et al.* MYC-targeted WDR4 promotes proliferation, metastasis, and sorafenib resistance by inducing CCNB1 translation in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 691[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244479/>. DOI: 10.1038/s41419-021-03973-5.

- [41] CHEN Z H, ZHU W J, ZHU S H, *et al.* METTL1 promotes hepatocarcinogenesis *via* m⁷G tRNA modification-dependent translation control[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(12): e661 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34898034/>. DOI: 10.1002/ctm2.661.
- [42] HUANG M L, LONG J T, YAO Z J, *et al.* METTL1-mediated m⁷G tRNA modification promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(1): 89-102. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0963.
- [43] JOB S, RAPOUD D, DOS SANTOS A, *et al.* Identification of four immune subtypes characterized by distinct composition and functions of tumor microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 965-981. DOI: 10.1002/hep.31092.
- [44] DAI Z H, LIU H N, LIAO J B, *et al.* N⁷-Methylguanosine tRNA modification enhances oncogenic mRNA translation and promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(16): 3339-3355. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.003.
- [45] SMYTH E C, LAGERGREN J, FITZGERALD R C, *et al.* Oesophageal cancer[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17048 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748917/>. DOI: 10.1038/nrdp.2017.48.
- [46] WATERS J K, REZNIK S I. Update on management of squamous cell esophageal cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(3): 375-385. DOI: 10.1007/s11912-021-01153-4.
- [47] HAN H, YANG C L, MA J Y, *et al.* N⁷-methylguanosine tRNA modification promotes esophageal squamous cell carcinoma tumorigenesis *via* the RPTOR/ULK1/autophagy axis[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1478[2023-08-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29125-7>. DOI: 10.1038/s41467-022-29125-7.
- [48] YING X L, LIU B X, YUAN Z S, *et al.* METTL1-m⁷G-EGFR/EFEMP1 axis promotes the bladder cancer development[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(12): e675[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936728/>. DOI: 10.1002/ctm2.675.
- [49] XIE H Y, WANG M C, YU H F, *et al.* METTL1 drives tumor progression of bladder cancer *via* degrading ATF3 mRNA in an m⁷G-modified miR-760-dependent manner[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 458[2023-08-10]. <https://www.nature.com/articles/s41420-022-01236-6>. DOI: 10.1038/s41420-022-01236-6.
- [50] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [51] LIU Y, YANG C Y, ZHAO Y, *et al.* Overexpressed methyltransferase-like 1 (METTL1) increased chemosensitivity of colon cancer cells to cisplatin by regulating miR-149-3p/S100A4/p53 axis[J]. *Aging*, 2019, 11(24): 12328-12344. DOI: 10.18632/aging.102575.
- [52] YAN D M, TU L L, YUAN H N, *et al.* WBSR22 confers oxaliplatin resistance in human colorectal cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 15443[2023-08-10]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15749-z>. DOI: 10.1038/s41598-017-15749-z.
- [53] CHEN B B, JIANG W, HUANG Y, *et al.* N⁷-methylguanosine tRNA modification promotes tumorigenesis and chemoresistance through WNT/ β -catenin pathway in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(15): 2239-2253. DOI: 10.1038/s41388-022-02250-9.
- [54] LI L, YANG Y, WANG Z S, *et al.* Prognostic role of METTL1 in glioma[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 633[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838021/>. DOI: 10.1186/s12935-021-02346-4.
- [55] CHEN J, LI K, CHEN J W, *et al.* Aberrant translation regulated by METTL1/WDR4-mediated tRNA N⁷-methylguanosine modification drives head and neck squamous cell carcinoma progression[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(3): 223-244. DOI: 10.1002/cac2.12273.
- [56] HUANG Y, MA J Y, YANG C Y, *et al.* METTL1 promotes neuroblastoma development through m⁷G tRNA modification and selective oncogenic gene translation[J/OL]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 68[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36071474/>. DOI: 10.1186/s40364-022-00414-z.
- [57] MA X, QIU S P, TANG X, *et al.* TSPAN31 regulates the proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells through the METTL1/CCT2 pathway[J/OL]. *Transl Oncol*, 2022, 20: 101423[2023-08-10]. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101423>. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101423.
- [58] CAMPEANU I J, JIANG Y Y, LIU L X, *et al.* Multi-omics integration of methyltransferase-like protein family reveals clinical outcomes and functional signatures in human cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14784[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34285249/>. DOI: 10.1038/s41598-021-94019-5.
- [59] ZOU H L, YANG F, YIN Z J. Identifying N⁷-methylguanosine sites by integrating multiple features[J/OL]. *Biopolymers*, 2022, 113(2): e23480[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709657/>. DOI: 10.1002/bip.23480.
- [60] OKAMOTO M, FUJIWARA M, HORI M, *et al.* tRNA modifying enzymes, NSUN2 and METTL1, determine sensitivity to 5-fluorouracil in HeLa cells[J/OL]. *PLoS Genet*, 2014, 10(9): e1004639[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25233213/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004639.

[收稿日期] 2023-08-28

[修回日期] 2023-11-12

[本文编辑] 向正华,沈志超