



m⁶A 修饰调控 miRNAs 影响细胞能量代谢的研究进展

邓雯心, 李怡涵, 王倩, 朱晓希, 李函亭, 张姣姣*

(西南大学动物医学院, 重庆 400715)

摘要: N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)修饰和微RNAs(microRNAs, miRNAs)是基因表达调控的重要因素,在细胞的能量代谢中发挥着关键作用。m⁶A修饰通过调节RNA的稳定性、剪接、翻译等过程参与了多种生理和病理进程。miRNAs作为一种小分子RNAs,通过靶向调节基因的表达,直接影响细胞的代谢途径。m⁶A修饰介导miRNAs在细胞能量代谢中具有重要意义,特别是在糖酵解、线粒体功能等代谢过程中起着关键的调节作用。通过讨论m⁶A修饰对miRNAs的调控作用及其对能量代谢的影响,本文详细阐述m⁶A修饰通过调控miRNAs影响细胞能量代谢的机制,揭示了m⁶A修饰调控的miRNAs作为调节细胞能量代谢靶点的可能性,旨在为调控动物生长发育和治疗能量代谢相关疾病提供一定的理论参考。

关键词: m⁶A修饰;miRNAs;能量代谢;线粒体

中图分类号: S852.21

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2026)01-0080-16

Research Progress on m⁶A Modification Regulation of miRNAs Affecting Cellular Energy Metabolism

DENG Wenxin, LI Yihan, WANG Qian, ZHU Raoxi, LI Hanting, ZHANG Jiaojiao*

(College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: N6-methyladenosine (m⁶A) modification and microRNAs (miRNAs) are important factors in gene expression regulation, playing a crucial role in cellular energy metabolism. m⁶A modification participates in various physiological and pathological processes by regulating RNA stability, splicing and translation. miRNAs, as a class of small molecule RNAs, directly affect cellular metabolic pathways by targeting and regulating gene expression. The m⁶A modification-mediated regulation of miRNAs plays a pivotal role in cellular energy metabolism, especially in regulating metabolic processes such as glycolysis and mitochondrial function. By discussing the regulatory effect of m⁶A modification on miRNAs and its impact on energy metabolism, this review elaborating in detail on the mechanism by which m⁶A modification affects cellular energy metabolism by regulating miRNAs, and reveals the possibility of m⁶A modified miRNAs as targets for regulating cellular energy metabolism, in order to provide a theoretical reference for regulating animal growth and development and treating energy metabolism-related diseases.

收稿日期: 2025-02-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32273071); 重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2024NSCQ-MSX0231); 中央高校基本科研业务费专项资金(SWU-XDJH202307); 西南大学大学生创新创业训练计划项目(X202410635706)

作者简介: 邓雯心, 本科生, 主要从事动物生殖生理调控研究, E-mail: 18183063113@163.com

* 通信作者: 张姣姣, 主要从事动物生殖生理调控以及动物生殖内分泌研究, E-mail: zhangjjff@126.com

Keywords: m⁶A modification; miRNAs; energy metabolism; mitochondria

*** Corresponding author:** ZHANG Jiaojiao, E-mail: zhangjjff@126.com

m⁶A 修饰是指信使 RNAs (messenger RNAs, mRNAs) 或非编码 RNA 的腺嘌呤上第 6 位氮原子的甲基化, 广泛存在于多种 RNA 分子中, 包括 mRNAs、转运 RNAs (transfer RNAs, tRNAs)、核糖体 RNAs (ribosomal RNAs, rRNAs)、环状 RNAs (circular RNAs, circRNAs)、miRNAs 和长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs), 并常见于终止密码子和 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 附近的 RRACH (R=G/A, H=U/A/C) 序列^[1-4]。m⁶A 修饰是由甲基化转移酶 (writer) 催化甲基化反应, 去甲基化酶 (eraser) 逆转甲基化过程, 阅读蛋白 (reader) 特异性识别和结合 m⁶A 标记位点, 由上述三类蛋白协同调控, 以动态且可逆的 RNA 修饰调节 RNA 的稳定性、翻译和剪接等来影响 RNA 的功能^[3,5-6]。近年来, m⁶A 修饰作为 RNA 表观遗传学研究的热点, 已被广泛证明在细胞凋亡、免疫调控和代谢调节等多个生理过程中发挥重要作用^[7-8]。细胞能量代谢是维持生物体基本功能的重要环节, 其调控受到多种因素的影响。m⁶A 修饰作为哺乳动物的 mRNAs 中最丰富的内部修饰^[2], 在近期的研究中也被认为是调节细胞能量代谢的因素之一。m⁶A 修饰主要通过调节代谢酶、相关因子和信号通路等, 广泛参与糖酵解、有氧代谢以及线粒体功能的调节, 进而影响细胞的能量代谢。研究发现, 甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 可以调节己糖激酶 (hexokinase, HK) 和葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 的表达, 从而激活细胞的糖酵解途径^[9]。此外, m⁶A 修饰可以通过增加肿瘤细胞中 Bax/Bcl-2 的比例, 激活线粒体凋亡通路, 进而抑制有氧代谢^[7]。除了上述调节途径外, m⁶A 修饰还通过可逆的甲基化修饰调节 miRNAs 的生物合成和功能, 进而影响细胞的能量代谢^[10-11]。

miRNAs 是一种高度保守的非编码小分子 RNAs。miRNAs 的形成涉及以下过程: RNA 聚合酶 II 在细胞核内转录生成微 RNA 初级转录本 (primary miRNA transcript, pri-miRNA), 由 Drosha 和 DiGeorge 综合征危象区 8 (DiGeorge syndrome critical region 8, DGCR8) 为主要组成的微处理器复合物将其剪切成微 RNA 前体 (miRNA precursor,

pri-miRNA)^[12]; pri-miRNA 在被核输出蛋白 Exportin-5 以 RanGTP 依赖的机制运送至细胞质后, 又被 Dicer 酶剪切为成熟的 miRNA^[12]; 最终成熟的 miRNA 主要通过 mRNA 的 3'UTR 特异性结合降解 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译^[13], 从而影响物质代谢、胰岛素分泌、糖原动员等生理过程^[12-13]。miR-130a、miR-130b 和 miR-152 通过减少葡萄糖激酶和丙酮酸脱氢酶 E1 亚基- α 1 的表达阻碍糖代谢的进行, 从而降低细胞内三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)/二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 比值, 并抑制胰岛素的合成和分泌^[14]。自从 Berulava 等^[15]证明了大部分 miRNAs 含有 m⁶A 修饰, 研究者们就开始关注 m⁶A 修饰介导 miRNAs 的分子机制以及在基因表达的调控作用。2015 年, Alarcón 等^[16]提出, m⁶A 修饰通过影响 DGCR8 与 pri-miRNA 的结合调节 miRNAs 的成熟。Zhong 等^[17]揭示了 SERRATE 介导的液-液相分离在 m⁶A 修饰与 miRNAs 生成的相互调控机制, 丰富了 m⁶A 修饰对 miRNAs 的调控机制。研究表明, m⁶A 修饰也介导 pri-miRNA 的加工调节了 miRNAs 的成熟, 进而影响了肿瘤的增殖、转移和自噬等^[18-20]。此外, m⁶A 修饰介导 miRNAs 在细胞分化、代谢调节等方面发挥调控作用^[11,21]。

目前, 对 m⁶A 修饰介导 miRNAs 的研究多集中于肿瘤上, 其中有关能量代谢的探索则主要聚焦在肿瘤的 Warburg 效应, 尚无较全面地分析 m⁶A 修饰调控 miRNAs 影响细胞能量代谢的报道。鉴于能量代谢在动物生长和生殖调控过程中的重要作用, 本综述重点讨论了 m⁶A 修饰调控 miRNAs 的机制及其对细胞能量代谢的影响, 详细阐述了 m⁶A 修饰介导 miRNAs 影响细胞的糖酵解、有氧代谢以及线粒体的结构和功能的机制, 以揭示 m⁶A 修饰调节的 miRNAs 作为调控能量代谢靶点的可能性, 旨在为调控动物生长发育和治疗能量代谢相关疾病提供一定的理论参考。

1 m⁶A 修饰对 miRNAs 的调控作用

1.1 m⁶A 修饰的 writers 调节 miRNAs

m⁶A 的甲基化修饰通常是由 m⁶A 甲基化转移酶复合物 (methyltransferase complex, MTC) 执行

的,而MTC的组成主要包括METTL3、METTL14、Wilms肿瘤1相关蛋白(Wilms tumor 1 associated protein, WTAP)、Vir样 m^6A 甲基样转移酶(Vir-like m^6A methyltransferase associated, VIRMA/KIAA1429)等^[22-23]。其中,METTL3是MTC中具有催化活性的关键亚基,负责在特定位点参与 m^6A 修饰,它会与METTL14组成异源二聚体构成MTC的核心,而METTL14作为辅助因子主要负责靶标识别并提供结构上的支持作用;WTAP能够与METTL3的氨基端相互作用,辅助复合物定位于核斑点以促进甲基化修饰^[5,22-23];KIAA1429能协助MTC在3'UTR和终止密码子附近区域进行富集,并促进该区域的 m^6A 修饰^[23]。除了以MTC形式发挥作用以外,近年来的研究还发现有的writers以独立形式存在,例如,甲基化18S rRNA的METTL5和修饰28S rRNA的锌指CCHC结构域蛋白4(zinc finger CCHC domain-containing protein 4, ZCCHC4)^[24-25]。此外,还发现METTL3的同源酶METTL16,其功能依赖于UACAGAGAA非聚合物和独特的RNA结构^[26]。 m^6A 修饰的writers在miRNAs成熟过程中发挥着重要的作用,尤其是METTL3及其相关复合物(图1)。Alarcón等^[16]认为,METTL3能够对pri-miRNA上富集的GGAC序列进行甲基化修饰,进而促进DGCR8与pri-miRNA的结合;而METTL3的耗竭会降低DGCR8与pri-miRNA的结合率,导致成熟miRNA的减少和未加工pri-miRNA的堆积。例如,过表达METTL3可以增强pri-miR-25的 m^6A 修饰以促进miR-25-3p的成熟^[27]。近期研究揭示了MTC在miRNAs成熟过程中的两条调控路径:一方面,MTC可以招募以SERRATE为核心蛋白的微处理器复合物到pri-miRNA上,进而促进pri-miRNA的加工;另一方面,MTC还能在pri-miRNA的单链基底和侧翼区域进行 m^6A 修饰,而后readers识别和富集甲基化修饰的pri-miRNA,并将其输送至微处理器复合物,从而促进miRNAs成熟^[17]。

1.2 m^6A 修饰的erasers调节miRNAs

m^6A 修饰的erasers脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated protein, FTO)通过氧化 m^6A 生成N6-羟甲基腺嘌呤(N6-hydroxymethyladenosine, hm ^6A),然后催化hm ^6A 生成N6-甲酰基腺嘌呤(N6-formyladenosine, f ^6A),最后f ^6A 转化为腺嘌呤,而另一个eraser ALKB同源物(ALKB homologs,

ALKBH)则无需氧化,可直接脱甲基^[28]。FTO和ALKBH通过逆转甲基化修饰与writers的甲基化作用共同协调实现 m^6A 修饰的动态可逆性。近期研究还发现, m^6A 修饰的erasers也参与调节miRNAs的成熟,但与writers呈现出相反的效应(图1)。FTO的下调导致pri-miR-320中 m^6A 甲基化修饰增加,促进pri-miR-320与DGCR8的结合,进而引起成熟miR-320-3p的水平增加^[29]。ALKBH5可以通过调节 m^6A 修饰抑制DGCR8与pri-miR-193a-3p的结合,进而抑制pri-miRNA的加工,致使miR-193a-3p表达减少^[30];敲除ALKBH5促进了pri-miR-124-3p的加工,增加了成熟miR-124-3p的水平,从而通过靶向促红细胞生成素肝细胞受体A2抑制胶质母细胞瘤的发展^[31]。

1.3 m^6A 修饰的readers双重调节miRNAs

除了 m^6A 修饰的writers和erasers对miRNAs具有调节作用外, m^6A 修饰还可以直接或间接招募YTH蛋白家族、HNRNP家族、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein, IGF2BP)1/2/3等readers调控miRNAs的合成,其调控作用具有双重性:既可促进miRNAs的生物合成,也可抑制miRNAs的成熟(图1)。这是因为不同的readers通过差异性调节RNA的稳定性、翻译和剪接等,而对miRNAs具有不同的影响^[3,5]。其中,YTH结构域包含蛋白1(YTH domain containing proteins 1, YTHDC1)主要负责细胞核中的RNA选择性剪接以维持其稳定性,并协助pre-miRNA的核输出以促进miRNAs成熟,而细胞质中的 m^6A 修饰位点则主要被YTHDC2和YTH结构域家族蛋白(YTH domain family protein, YTHDF)1/2/3识别与结合^[26]。目前普遍认为YTHDF1能促进RNA的翻译,而YTHDF2则能诱导RNA的降解。因此从理论上而言,YTHDF1和YTHDF2能够双重调节miRNAs,但从现有文献来看,没有证据表明YTHDF1在miRNAs加工方面表现出调节作用。而YTHDF2则与以往研究发现一致,可以识别和降解 m^6A 修饰的miRNAs如pre-miR-181b-1,进而抑制miRNAs的成熟^[32-34]。然而近期研究发现,YTHDF2还能通过募集Argonaute 2(AGO2)蛋白促进pre-miRNA向成熟miRNAs的加工^[35]。不仅YTHDF2被认为具有双重调节miRNAs的作用,异质核核糖核蛋白A2B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein

A2B1, HNRNPA2B1) 也被发现具有这一特点。HNRNPA2B1 是第一个被发现在细胞核中能够特异性识别 pri-miRNA 上的 m⁶A 修饰位点并影响 pri-miRNA 与 DGCR8 的结合, 进而调节 pri-miRNA 的加工及 miRNAs 成熟的 reader^[36]。而在后续的一项研究中, HNRNPA2B1 被发现不仅可以上调 miR-1266-5p、miR-1268a 和 miR-671-3p, 还能下调 miR-29a-3p、miR-29b-3p 和 miR-222-3p^[37], 但该研究只提出了 HNRNPA2B1 双重调节 miRNAs 的过程可能包括转化生长因子(transforming growth factor β ,

TGF β) 信号传导等机制的假设, 却未能探究和阐明 HNRNPA2B1 下调 miRNAs 表达的具体机制, 因此, 还需更多研究来进一步揭示其在细胞代谢和信号转导中的复杂作用。

综上, m⁶A 修饰对 miRNAs 的成熟和功能都具有重要的调节作用, writers 和 erasers 可以介导 m⁶A 修饰影响 DGCR8 与 pri-miRNA 的结合进而调节 miRNAs 的成熟, readers 则能够以促进或抑制 miRNAs 合成的双重方式调节其功能, 这为 miRNAs 调控基因表达提供了新的上游靶点。

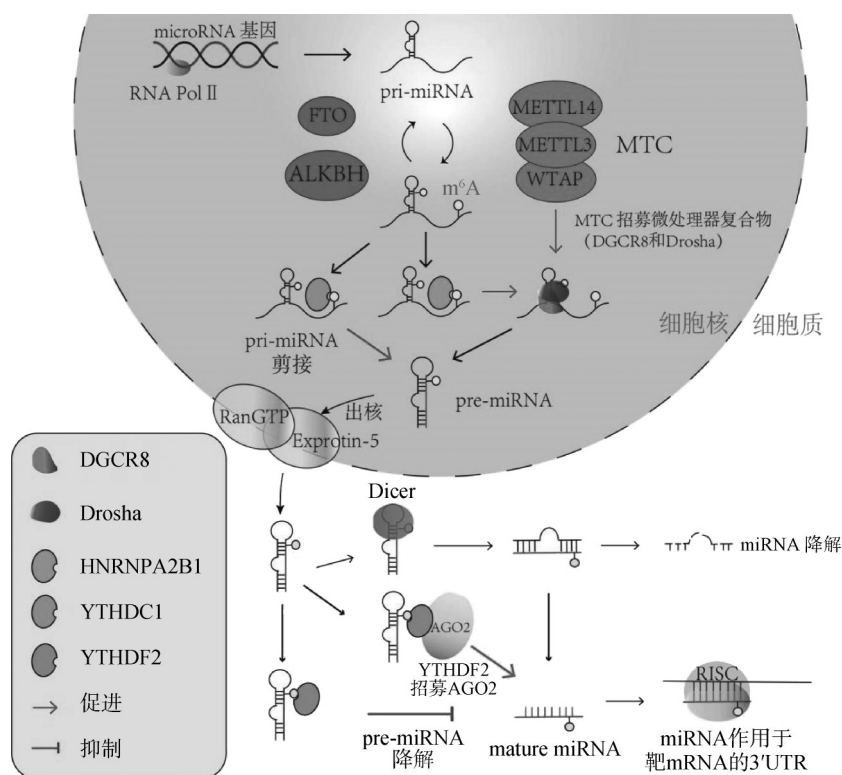


图1 m⁶A 修饰对 miRNAs 的调控机制(制图软件: Adobe illustrator)

Fig. 1 The regulatory mechanism of m⁶A modification on miRNAs (Mapping software: Adobe illustrator)

2 m⁶A 修饰对能量代谢的调控作用

2.1 m⁶A 修饰的 writers 对能量代谢的影响

METTL3 是与能量代谢关系最为密切的 writers 之一, METTL3 可直接与 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)和溶质载体家族 25 成员 1(solute carrier family 25 member 1, SLC25A1)相互作用以影响糖酵解途径^[38]。敲低 METTL3 会抑制 Bcl-2 并促进 Bax 和 Caspase-3 表达, 致使线粒体凋亡, 进而影响肺癌细胞的能量代谢^[7]; 低表达的 METTL3 还可以抑制肝癌细胞的哺乳动物雷帕霉

素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)活性^[39]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是参与细胞能量代谢的关键信号, 其与辅助因子形成的 mTORC1 可调控细胞的代谢过程^[40-41]。除了 METTL3, 其它 writers 对细胞能量代谢也具有调节作用。METTL14 的过表达致使 GLUT3 的表达增加, 进而增强细胞内葡萄糖的摄取, 进一步促进成骨细胞的糖酵解^[42]。WTAP 在体外试验中能够促进肿瘤细胞的增殖, 并介导 HK2 提升肿瘤细胞的糖酵解能力^[43]。KIAA1429 诱导的 lncRNA LINC00958 能

增强 GLUT1 mRNA 转录的稳定性,从而调节胃癌的糖酵解^[44]。此外,m⁶A 修饰在调控脂肪代谢和全身能量稳态中具有重要作用^[45]。在对照试验中,冷刺激比热中性条件更能显著诱导米色脂肪中 m⁶A 修饰水平的升高^[45];在能量需求增高的情况下,METTL3 介导的 IGF2BP2 可以调节糖酵解基因,影响米色脂肪的糖酵解和产热过程,以更好地应对能量压力^[45]。这一发现不仅揭示了 m⁶A 修饰在能量稳态中的调控作用,还为理解机体在不同能量状态下的代谢调控机制提供了新的视角。

2.2 m⁶A 修饰的 erasers 对能量代谢的影响

FTO 和 ALKBH 两类 erasers 均在能量代谢中发挥着重要作用。FTO 在控制能量平衡的下丘脑区域,即弓状核中表达最高,这表明它可能在调节食欲和能量代谢中发挥关键作用^[46]。研究发现,在禁食条件下,肝中 FTO mRNA 和蛋白质的水平会增高,这与葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6PC) mRNA 或磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1(phosphoenolpyruvate carboxy kinase 1, PCK1) mRNA 水平呈正相关^[47]。因此,FTO 在低能量状态下可能通过促进糖异生过程以满足机体对能量的需求。FTO 还能诱导叉头转录蛋白 O1(forkhead box protein O1, FOXO1) mRNA 的表达^[48]。FOXO1 与胰岛素敏感性密切相关,主要表现为胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrates 1, IRS1)和 IRS2 激活 3-磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路,而 AKT 通过磷酸化 FOXO1 抑制 PCK 和 G6PC 等糖异生基因表达,并刺激葡萄糖摄取和增加糖酵解速率^[49];下调 FOXO1 的乙酰化则可以增加胰岛素的产生^[50]。这些结果表明,FOXO1 可能是 FTO 调节葡萄糖代谢的下游靶点。在骨关节炎的研究中,半月板细胞中 FTO 的下调会引起 ATG16L 基因水平降低,进而诱导代谢发生异常转变,致使 ATP 产生减少^[51]。FTO 内含子转录本 1(FTO intron transcript 1, FTOIT1)是一种糖酵解相关的 lncRNA,可以在 mRNA 和蛋白质水平上调节 FTO 的表达,并通过 FTO 提高肝癌细胞的糖酵解水平^[52]。FTO 可能以 m⁶A 修饰依赖的方式调节 GLUT1 和丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达,而 FTOIT1 和 *c-Myc* 基因形成的正反馈回路也可以促进这一调节^[52]。在多种癌症中,ALKBH5 通过调控基因表达和代谢途径影响能量代谢。在急性髓系

白血病中,敲除 ALKBH5 可以抑制 PI3K/AKT 信号通路并促进凋亡与分化^[53];在膀胱癌中,ALKBH5 通过酪蛋白激酶 2 α (casein kinase 2 α , CK2 α)调节糖酵解^[54-55];在甲状腺乳头状癌中,ALKBH5 介导 circRNA 核受体相互作用蛋白 1(circRNA nuclear receptor-interacting protein 1, circNRIP1)影响 miR-541-5p 和 miR-3064-5p 来上调 PKM2,从而促进糖酵解^[56]。

2.3 m⁶A 修饰的 readers 对能量代谢的影响

m⁶A 修饰的 readers 通过识别靶 mRNA 的 m⁶A 修饰位点,并与靶 mRNA 结合,以调节 mRNA 的稳定性、翻译和剪接等影响 mRNA 的功能,进而调控能量代谢。其中,YTHDF1 加速 mRNA 的翻译;YTHDF2 加速 mRNA 的降解和影响 mRNA 的稳定性;YTHDF3 通过与 YTHDF1 和 YTHDF2 协同作用影响 mRNA 的翻译和稳定性,促进 mRNA 在细胞质中的代谢^[57]。YTHDF1 可以加速谷氨酰胺酶 1(glutaminase 1, GLS1)的翻译^[58]。GLS1 是催化谷氨酰胺水解成谷氨酸的关键酶,谷氨酸可经谷氨酸脱氢酶氧化后以 α -酮戊二酸的形式参与三羧酸循环,产生大量 ATP。YTHDF1 还可以与乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA) mRNA 结合以加速其翻译,从而促进糖酵解^[59]。YTHDF2 通过加速大肿瘤抑制蛋白 1(large tumor suppressor kinase 1, LATS1) mRNA 的降解以抑制 LATS1 的表达,并使癌症中的 Hippo 通路失活,进而促进肿瘤细胞的糖酵解^[60]。YTHDF3 不仅能与 YTHDF1 互作以促进 RNA 翻译,还能影响 YTHDF2 介导的 RNA 降解。比如,过表达的 YTHDF3 能抑制肝型磷酸果糖激酶(liver-type phosphofructokinase, PFKL) mRNA 的降解,进而促进肝癌细胞的葡萄糖摄取、丙酮酸和乳酸的产生等一系列糖酵解反应^[61]。此外,在葡萄糖缺乏的条件下,YTHDF3 的 mRNA 和蛋白质表达均增加^[61],YTHDF3 可以在低能量状态下通过 m⁶A 依赖的方式降低 Dicer1-反义 RNA1(Dicer-antisense RNA1, Dicer-AS1)的稳定性,并介导 YTHDF3/Dicer1-AS1/Dicer1/miR-5586-5p 轴来稳定糖酵解基因,进而调节胰腺癌中的糖酵解^[61]。一般认为,自噬在细胞适应营养缺乏和代谢紊乱中起到核心作用^[62],即调节自噬可以维持细胞代谢和能量稳态。在营养缺乏时,营养应答器 YTHDF3 增强了对 FOXO3 的 m⁶A 修饰识别,从而促进 FOXO3 的翻译,而 FOXO3 的生物合成则能

诱导自噬以维持能量稳态^[63]。除了 YTHDF 家族成员外, IGF2BPs 作为另一类重要的 m⁶A 修饰 readers, 也在能量代谢中发挥着重要作用。与 YTHDF2 介导的降解途径相反, IGF2BPs 是以 m⁶A 依赖的方式调节基因的选择性剪接并促进靶 mRNA 的稳定性^[64]。其中, IGF2BP1 通过增强 *LDHA* mRNA 的稳定性, 促进肾癌细胞的糖酵解^[65]; IGF2BP2 和 IGF2BP2/3 分别影响 *ACLY* 和

SLC25A1 mRNA 的稳定性, 进而调节骨髓干细胞的糖酵解^[38]。

综上, m⁶A 调控因子具有影响能量代谢的功能(表 1), 目前主要聚焦在 writers 中主导催化作用的 METTL3、erasers 中的 FTO 和 ALKBH、readers 中的 YTH 蛋白家族, 这提示 m⁶A 修饰的 writers 和 erasers 的动态可逆修饰以及 readers 的结合可以在一定程度上调控动物机体的能量代谢过程。

表 1 m⁶A 修饰在调节能量代谢中的作用

Table 1 The role of m⁶A modification in regulating energy metabolism

m ⁶ A 调控因子 m ⁶ A regulators	m ⁶ A 中的角色 Roles in m ⁶ A	机制 Mechanism	功能 Function	参考文献 Reference
METTL3	Writer	ACLY-SLC25A1	影响骨髓干细胞糖酵解	[38]
METTL3 ↓	Writer	Bcl-2 ↓, Bax ↑, Caspases-3 ↑	促进肺癌细胞的线粒体凋亡	[8]
METTL3 ↓	Writer	mTORC1 ↓	抑制肝癌细胞的糖酵解	[39]
METTL3	Writer	Wnt/β-catenin/c-Myc	促进成骨细胞的 ATP 合成	[66]
METTL3 ↑	Writer	HK2 ↑	促进宫颈癌细胞的糖酵解	[67]
METTL3	Writer	lncRNA SNHG7/SRSF1/c-Myc	促进前列腺癌细胞的糖酵解	[68]
METTL14 ↑	Writer	GLUT3 ↑	促进成骨细胞的糖酵解	[42]
METTL14 ↑	Writer	AMPK ↑	促进宫颈癌细胞的糖酵解	[69]
WTAP ↑	Writer	HK2 ↑	促进胃癌细胞的糖酵解	[43]
KIAA1429	Writer	lncRNA LINC00958/GLUT1	促进胃癌细胞的糖酵解	[44]
FTO ↑	Eraser	FOXO1 ↑	影响 2 型糖尿病葡萄糖代谢	[48,50]
FTO ↑	Eraser	G6PC ↑	影响 2 型糖尿病葡萄糖代谢	[48]
FTO ↓	Eraser	ATG16L1 ↑	抑制半月板细胞的 ATP 合成	[51]
FTO ↑	Eraser	GLUT1-PKM2 ↑	促进肝癌细胞的糖酵解	[52]
FTO	Eraser	LINK-A/MCM3/HIF-1α	促进食管鳞状细胞癌细胞的糖酵解	[70]
ALKBH5 ↓	Eraser	PI3K/AKT ↑	促进急性髓系白血病细胞能量代谢	[53]
ALKBH5 ↓	Eraser	CK2α ↑	促进膀胱癌细胞的 ATP 合成	[54-55]
ALKBH5 ↓	Eraser	circNPIP1/miR-541-5P/PKM2 ↑	促进甲状腺乳头状癌细胞的糖酵解	[56]
ALKBH5 ↓	Eraser	circNPIP1/miR-3064-5P/PKM2 ↑	促进甲状腺乳头状癌细胞的糖酵解	[56]
YTHDF1	Reader	GLS1	促进结肠癌细胞的三羧酸循环	[58]
YTHDF1	Reader	LDHA	促进结肠癌细胞的糖酵解	[59]
YTHDF1	Reader	ENO1	促进肺腺癌细胞的糖酵解	[71]
YTHDF2	Reader	LATS1	促进乳腺癌细胞的糖酵解	[60]
YTHDF3	Reader	PFKL	促进肝癌细胞的糖酵解	[61]
YTHDC1	Reader	PTEN/PI3K/AKT	影响膀胱癌细胞代谢	[72]
IGF2BP1	Reader	LDHA	促进肾癌细胞的糖酵解	[65]
IGF2BP2	Reader	ACLY	影响骨髓干细胞的糖酵解	[38]
IGF2BP2/3	Reader	SLC25A1	影响骨髓干细胞的糖酵解	[38]
IGF2BP2	Reader	MYC	促进宫颈癌细胞的糖酵解	[73]

3 m⁶A 修饰调控 miRNAs 影响细胞能量代谢

3.1 miRNAs 对能量代谢的影响

miRNAs 是一类高度保守的单链非编码 RNA, 通过与靶 mRNA 的互补碱基配对, 破坏 mRNA 的稳定性和沉默 mRNA 翻译来抑制蛋白质的合成^[26]。miRNAs 在动物机体内发挥着广泛的调控作用, 几乎影响所有生理过程^[12]。miRNAs 对能量代谢以及线粒体的生物学反应具有重要的调节作用(表 2)。比如, 过表达的 miR-494-3p 能抑制脂肪细胞中调节线粒体生物合成的主要因子过氧化物酶增殖活化受体辅激活因子 1- α (peroxidase proliferation-activated receptor coactivator 1- α , PGC1- α) 的表达, 进而抑制脂肪细胞的能量代谢^[74]。低水平的 miR-125a 不仅被发现在肝癌细胞中对糖酵解关键酶 HK2 的表达具有抑制作用^[75], 还能通过促进胰腺癌细胞中的线

粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, MFN2) 的表达, 抑制线粒体分裂, 从而影响到有氧代谢^[76]。miRNAs 影响能量代谢的作用机制复杂, 通常是多种 miRNAs 通过协同或拮抗作用共同调控能量代谢过程, 进而影响细胞的生理功能。例如, miR-125a 与 miR-125b 发挥协同作用, 共同介导 HK2 表达减少, 进而抑制细胞的糖酵解反应^[77], 而 miR-214 则与这两种 miRNAs 呈现出拮抗关系^[78]。此外, miR-150 能通过作用 SLC2A4 下调 GLUT4 表达, 而 miR-223 则可以上调 GLUT4 的表达, 这两种 miRNAs 对心肌细胞葡萄糖的摄取具有拮抗作用。这些研究不仅揭示了 miRNAs 在能量代谢调控中的多样化作用机制, 还展现了这种协同与拮抗的复杂交互作用可以使 miRNAs 能够在细胞能量代谢的不同阶段, 如葡萄糖摄取和糖酵解等过程中, 精准地调节代谢活动, 以适应细胞在不同生理和病理状态下的能量需求。

表 2 miRNAs 在调节能量代谢中的作用
Table 2 The role of miRNAs in regulating energy metabolism

miRNA 名称 miRNA name	靶基因通路 Target gene pathway	功能 Function	参考文献 Reference
miR-494-3p $\uparrow$	PGC1- α $\downarrow$	抑制脂肪细胞的能量代谢	[74]
miR-125a $\uparrow$	HK2 $\downarrow$	抑制肝癌细胞的糖酵解	[75]
miR-125a $\downarrow$	MFN2 $\uparrow$	抑制胰腺癌细胞的线粒体分裂	[76]
miR-125b $\uparrow$	HK2 $\downarrow$	降低心肌细胞的糖代谢速率	[77]
miR-214 $\downarrow$	PTEN/AKT/mTOR/HK2 $\downarrow$	抑制非小细胞肺癌细胞的糖酵解	[78]
miR-214 $\downarrow$	PTEN/AKT/mTOR/PKM2 $\downarrow$	抑制非小细胞肺癌细胞的糖酵解	[78]
miR-150	SLC2A4/GLUT4	减弱心肌细胞的葡萄糖摄取	[79]
miR-223 $\uparrow$	GLUT4 $\uparrow$	增强心肌细胞的葡萄糖摄取	[80]
miR-34a-5p $\uparrow$	LDHA $\downarrow$, HK2 $\downarrow$, PKM2 $\downarrow$	抑制多囊卵巢综合征细胞的糖酵解	[81]
miR-486-5p $\uparrow$	有丝分裂基因 A 相关激酶 2 $\downarrow$	抑制结肠癌细胞的糖酵解	[82]
miR-195 $\uparrow$	Sirtuin 3/丙酮酸脱氢酶-ATP 合酶 $\downarrow$	抑制心肌细胞有氧代谢及 ATP 合成	[83]
miR-152, miR-494, miR-19a	HIF-1 α /柠檬酸合酶	影响肿瘤细胞的三羧酸循环	[84]

3.2 m⁶A 修饰通过 miRNAs 调节糖酵解过程

糖酵解是细胞在缺氧条件下生成 ATP 的主要途径。在缺氧条件下, 细胞能通过糖酵解维持能量供应, 尤其是在骨骼肌剧烈运动、呼吸困难、血液供氧不足等情况下, 糖酵解成为细胞的唯一能量来源。此外, 一些特殊细胞, 如成熟红细胞, 由于其胞内缺乏线粒体, 即使处于有氧环境中, 也只能通过糖酵解途径获取能量。近年来研究表明, m⁶A 修饰介导 miRNAs 在糖酵解过程中发挥着重要的调节作

用(图 2)。

m⁶A 修饰的 writers 介导 miR-99a-5p、miR-29c-3p、miR-126-5p、miR-30b-5p、miR-93、miR-200 等 miRNAs 影响了细胞的糖酵解过程。具体而言, 过表达的 METTL3 能够增强对 pri-miR-99a-5p 的 m⁶A 修饰并促进其与 DGCR8 的结合, 进而加速 miR-99a-5p 的成熟^[85]。上调的 miR-99a-5p 则可以减弱 ZBTB7A 对 GLUT3、血小板型磷酸果糖激酶 (platelet-type phosphofructokinase, PFKP)、PKM1/2

等糖酵解关键基因转录的抑制作用,从而促进肿瘤细胞的糖酵解^[85-86]。类似地,METTTL14 也能通过 m⁶A 修饰加速 miR-29c-3p 的成熟,调节高酶活性四聚体 PKM2 和低酶活性二聚体 PKM2 的形成,进而影响磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)转化为丙酮酸以及进一步的糖酵解过程^[10]。此外,Lyu 等^[11]发现,WTAP 以 DGCR8 依赖的方式通过 m⁶A 修饰 pri-miRNA 调节 miR-200 的表达,进而促进糖酵解关键酶 HK2 的表达。PI3K/AKT 信号通路在调节细胞代谢、细胞周期和细胞凋亡等方面发挥着重要作用^[87]。研究发现,METTTL3 可以通过调节 pri-miR-126-5p 的表达来抑制肿瘤抑制基因 *PTEN*^[88]。下调的 PTEN 减弱了对磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)的转化作用,促进 PIP3 招募和活化 AKT,进而激活了 PI3K/AKT 通路^[88-89]。然而,METTTL3 对 PI3K/AKT 通路的调控并非单一机制。另一项研究显示,METTTL3 同样介导 pri-miR-126-5p,但其作用机制却是通过促进磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2)的表达,有效抑制 PI3K/AKT 通路,导致细胞活力和代谢功能失调^[90-91],这种差异可能与 METTTL3/miR-126-5p 所调控的下游靶基因不同有关。由此可见,METTTL3 对 PI3K/AKT 通路的调控作用具有一定的复杂性。然而,后续的其他试验发现,不仅下游靶基因会影响调控的最终效果,METTTL3 还可以通过调节不同的 miRNAs 来调控 PI3K/AKT 通路。例如,Gong 等^[92]发现,METTTL3 可以调节 pri-miR-30b-5p 以致 PIK3R2 表达降低,从而抑制了 PI3K/AKT/mTOR 通路。除了 PI3K/AKT 通路,METTTL3 还可以介导 miRNAs 调控其他通路以影响细胞能量代谢。METTL3 在支气管上皮细胞中诱导产生过量且成熟的 miR-93,miR-93 凭借细胞外囊泡从支气管上皮细胞转移到巨噬细胞中,并在巨噬细胞中通过靶向双特异性磷酸酶 2(dual-specificity phosphatase 2, DUSP2)激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路^[93],JNK 可以通过抑制 *Ppargc1a* 基因来下调线粒体数量,同时 *Ppargc1a* 基因的表达减少可能会诱导活性氧减少以及糖酵解增强,从而缓解了线粒体减少导致的能量缺陷^[94],这表明 miR-93 可以在 m⁶A 修饰下介导 JNK 通路增强糖酵解代谢。

m⁶A 修饰的 erasers 介导 miR-139-5p、miR-

3591-5p、miR-199a-5p 等 miRNAs 影响了细胞的糖酵解过程。FTO 的过表达以消除 miR-139-5p 甲基化的方式维持其稳定性,并促进 miR-139-5p 的表达^[95],增多的 miR-139-5p 则可以降解锌指蛋白 217(zinc finger protein 217, *ZNF217*)的 mRNA 并抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,从而阻碍癌细胞获取主要能量的糖酵解途径,抑制癌细胞的增殖^[95]。在骨关节炎的研究中,FTO 介导 pri-miR-3591 的 m⁶A 修饰抑制 miR-3591-5p 的成熟^[96],在该病的软骨细胞中,miR-3591-5p 可以抑制腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)的表达^[96],阻碍其对 5'-AMP 活化蛋白激酶 α -2 催化亚基的磷酸化作用,抑制糖酵解的进行^[97-98]。在对 ALKBH5 的研究中,Li 等^[99]发现,ALKBH5 通过抑制 pri-miR-199a-5p 与 DGCR8 相互作用来抑制 miR-199a-5p 的成熟。低水平的 miR-199a-5p 可以促进缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,而 HIF-1 α 可以通过调节磷酸肌醇依赖性蛋白激酶编码丙酮酸脱氢酶激酶,致使丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)磷酸化并被灭活,阻碍丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环,从而迫使丙酮酸通过乳酸发酵接受还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的氢还原为乳酸以获取能量^[99-100]。

在 m⁶A 修饰的 readers 介导 miRNAs 调节细胞糖酵解的过程中,YTHDC1 可以优先识别 m⁶A 修饰的 pri-miR-30d,并参与其加工过程,而成熟的 miR-30d 则会通过靶向 Runt 相关转录因子 1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)抑制下游的 SLC2A1 和 HK1,从而抑制糖酵解^[101]。YTHDF2 是研究最广泛的 reader,它可以选择性地结合并降解含 m⁶A 位点的 RNA^[33]。最近的研究表明,METTTL14 介导的 m⁶A 修饰选择性地促进 pri-miR-6769b 和 pri-miR-499a 的 YTHDF2 依赖性加工,使得分别靶向 SLC2A3 和磷酸甘油酸变位酶(phosphoglycerate mutase, PGAM1)的相应 miRNAs 降解,从而抑制结直肠癌的糖酵解^[102]。

3.3 m⁶A 修饰通过 miRNAs 调节有氧代谢过程

糖代谢不仅可以直接释放能量使 ADP 氧化磷酸化成 ATP,而且可以产生 NADH 和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FADH₂),在线粒体呼吸链氧化磷酸化间接释放能

量生成ATP。线粒体是细胞中重要的产能细胞器,是进行有氧代谢的主要场所。作为高度动态的细胞器,线粒体能够通过线粒体融合、分裂以及自噬调节线粒体形状和维持功能^[103]。但异常的线粒体动力学显著影响有氧代谢,过度的线粒体分裂通过抑制呼吸链功能以减少线粒体内ATP的产生^[76]。尽管m⁶A修饰介导miRNAs影响有氧代谢的机制较复杂,但具有一定的相似性,即writers、erasers以及readers对miRNAs进行m⁶A的动态可逆修饰,影响了线粒体的结构和功能,进而促进或抑制了有氧代谢的过程(图2)。

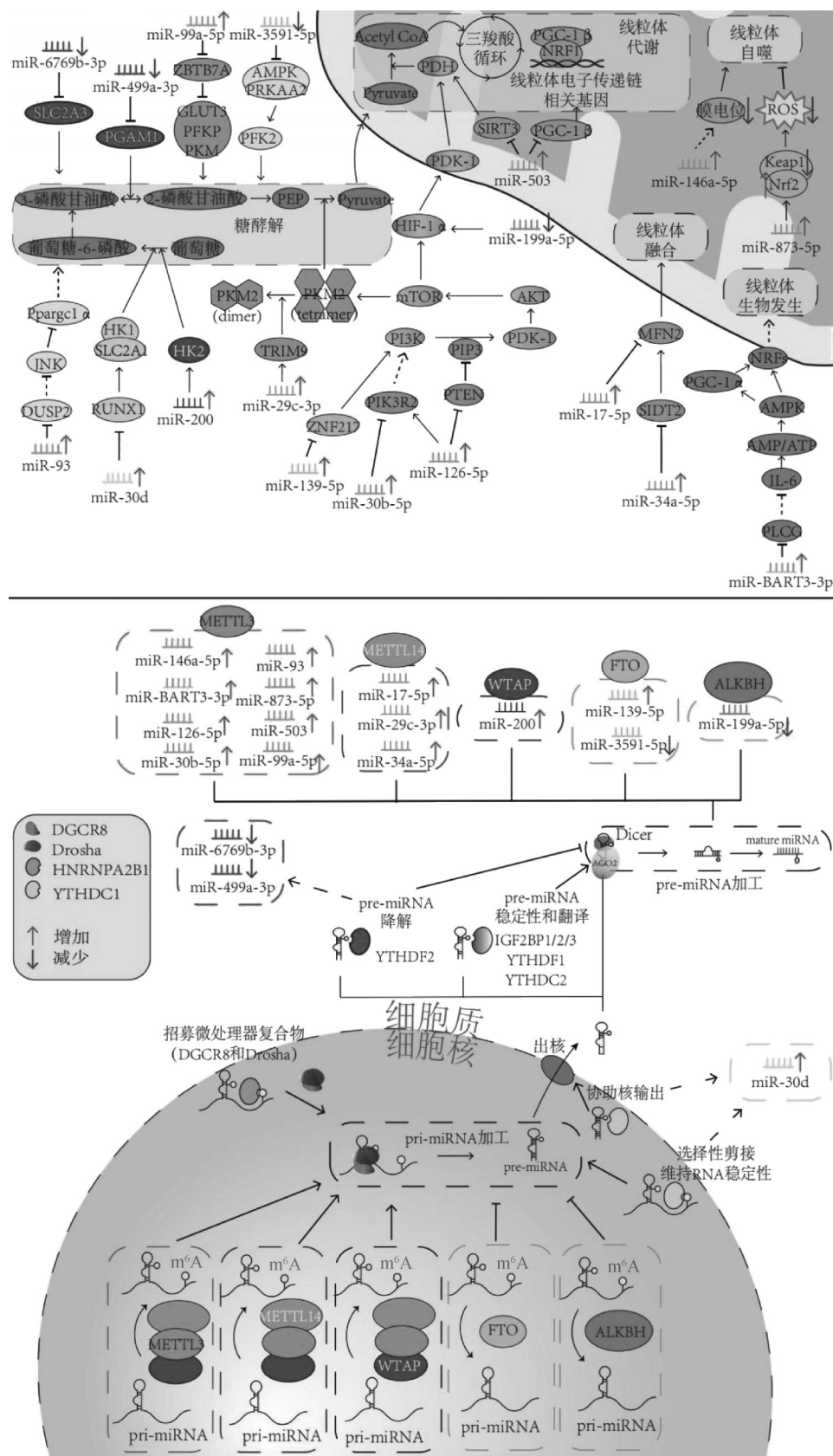
m⁶A修饰通过miRNAs调节有氧代谢过程的研究主要集中在METTL3介导的m⁶A修饰上。Wang等^[104]发现,METTL3依赖m⁶A修饰调节miR-873-5p的成熟,进而调节kelch样ECH相关蛋白1(kelch like ECH associated protein 1,Keap1)/核因子相关因子2(nuclear factor related factor 2,Nrf2)通路。Nrf2信号可以促进线粒体氧化还原稳态和ATP的产生,并增加细胞的葡萄糖摄取^[105],这说明METTL3可能介导miR-873-5p以线粒体有氧代谢形式促进能量代谢。另一项研究发现,大量积累的METTL3增强了pri-miR-503的甲基化,触发了内皮细胞中pri-miR-503的成熟和外泌体miR-503的产生^[106]。该研究认为,胞内的miR-503可能控制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 β (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 β ,PGC-1 β)/核呼吸因子1(nuclear respiratory factor-1,NRF-1)通路并破坏线粒体呼吸链相关基因的表达,进而引发线粒体功能障碍,而外泌体miR-503可能通过抑制心肌细胞中的Sirtuin 3(SIRT3),进一步乙酰化PDH和ATP合成酶,从而损害心肌细胞活性和线粒体功能^[106]。此外,METTL3可促进miR-146a-5p的成熟过程^[107],有利于miR-146a-5p表达,而当其表达过度时则会导致线粒体膜去极化,从而抑制线粒体功能^[108]。METTL3还可以正向调节pri-miR-BART3-3p,导致磷脂酶C γ 2(phospholipase C gamma 2,PLCG2)减少,进而影响白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)的信号传导^[109]。体内外研究表明,IL-6可以通过增加一磷酸腺苷(adenosine monophosphate,AMP)与ATP的比值激活AMPK^[110-112],而AMPK能够直接激活NRFs,或介导PGC-1 α 间接激活NRFs以促进线粒体的生物合成^[113]。

此外,METTL14介导m⁶A修饰也可以通过miRNAs调节线粒体功能。METTL14在结直肠癌中的低表达致使m⁶A修饰水平降低的现象会抑制YTHDC2对pri-miR-17的识别和降解,促进pri-miR-17的mRNA稳定性,进而增加miR-17-5p的表达,但过表达的miR-17-5p会直接与MFN2的3'UTR结合,导致线粒体融合减少,分裂和自噬增强^[114]。在对非酒精性脂肪性肝病的研究中,METTL14介导m⁶A修饰增强了miR-34a-5p的表达,而miR-34a-5p可以通过抑制SID1跨膜家族成员2(SID1 transmembrane family member 2,SIDT2)的表达以减少MFN2水平,影响线粒体融合,最终破坏线粒体的稳态^[115]。

本综述首次系统整合了m⁶A修饰、miRNAs和能量代谢三者之间的调控网络,揭示了它们在细胞代谢调控中的复杂交互作用。这种m⁶A-miRNA-能量代谢的调控网络不仅能够精细调节细胞的能量代谢过程,确保动物在不同生长阶段的能量需求,还有助于调节代谢通路和细胞功能,从而改善相关疾病症状。因此,深入解析这一调控网络对于理解细胞代谢的分子机制以及开发相关疾病的治疗策略具有重要意义。随着近年来相关研究越来越多,其调控机制正在不断地被丰富和完善。然而,m⁶A-miRNA-能量代谢的调控网络是多因素共同调控的结果,涉及诸多酶、调节因子、信号通路等。从现有的文献来看,对m⁶A-miRNA-能量代谢调控网络的研究多聚焦于writers和erasers介导m⁶A修饰影响miRNAs成熟,而关于readers调节m⁶A功能的研究较少,其具体的作用机制尚不清楚。因此,为全面阐明这一复杂的调控机制,未来仍需开展大量深入的研究工作。

4 总结与展望

m⁶A修饰和miRNAs都是基因表达的重要调节因子,并在多种生理过程中发挥作用。现如今,m⁶A修饰调控miRNAs成熟的机制不断被丰富,且有越来越多证据显示,m⁶A修饰在能量代谢中处于重要地位,这表明m⁶A修饰具有调控miRNAs并影响细胞能量代谢的潜力,这为调节细胞能量代谢的研究提供了新的思路。本文综述了m⁶A修饰与miRNAs在细胞能量代谢中的调控机制,探讨了m⁶A修饰通过miRNAs调节能量代谢的不同途径,包括影响糖酵解、线粒体功能等方面,并揭示了m⁶A修饰调控

图2 m⁶A 修饰通过 miRNAs 调节能量代谢的机制 (制图软件: Adobe illustrator)Fig. 2 The mechanism of m⁶A modification regulating energy metabolism through miRNAs (Mapping software: Adobe illustrator)

的 miRNAs 作为调节细胞能量代谢靶点的可能性,特别是 METTL3、METTL14、YTHDC1 等蛋白通过调节特定 miRNAs 影响细胞能量代谢,进而调控细胞的生长、分化和适应能量需求变化。本综述首次系统整合 m⁶A-miRNA-能量代谢的调控网络,为理解细胞能量代谢的复杂调控网络提供了新的视角,并为调控动物生长发育和治疗能量代谢相关疾病提供了潜在的靶点。

尽管对 m⁶A-miRNA-能量代谢调控网络的研究已经取得了一些进展,但依然存在着许多问题尚未解决:对 m⁶A 调控因子的现有研究还具有一定的局限性,这表现为研究者主要关注 METTL3 和 YTH 蛋白家族的作用,而对其他调控因子的研究较少。比如,针对 erasers 的研究不多,目前只发现 FTO 和 ALKBH 两种,存在其它 erasers 未被发掘的可能性较大。其次, m⁶A 修饰位点主要分布在 3'UTR 附近,与 miRNAs 结合位点基本一致^[3,116],即 miRNAs 可以通过序列配对机制靶向 m⁶A 修饰调控因子的 3'UTR 进而影响 m⁶A 修饰^[4,117]。当前已有不少文献报道过 miRNAs 调节 m⁶A 修饰的现象^[118-119]。例如,近期研究报道了 readers 中的 IGF2BPs 受包括 miRNAs 在内的非编码 RNAs 调控^[120]。这些研究提示了 m⁶A 修饰与 miRNAs 互相作用机制的复杂性,因此,在未来的研究中应优先阐明 miRNAs 中的特定序列,为那些涉及到相互调控作用的研究奠定理论和结构基础。此外, miRNAs 调控的靶基因不同可能会导致产生与预期相反的效应。例如, METTL3/miR-126-5p/PTEN 轴激活 PI3K/AKT 通路^[88],而 METTL3/miR-126-5p/PIK3R2 轴则抑制了 PI3K/AKT 通路^[90]。因此,在以后的研究中还应注重对 miRNAs 调控机制的研究,探索 miRNAs 靶向调控下游基因的方法,不然该问题将成为理论向临床应用转化的阻碍。除此之外,目前大多数关于 m⁶A-miRNA-能量代谢调控网络的研究只着重于 writers 和 erasers 通过动态调控 m⁶A 修饰水平影响 miRNAs 的成熟。相比之下, readers 作为识别并决定 m⁶A 修饰的生物学功能的主要调控蛋白,相关的研究却较少,尤其是对于在调控网络中起关键作用的 readers 的具体种类或是多种 readers 协同或拮抗的共同作用机制,目前仍缺乏深入的探讨。

综上所述, m⁶A 修饰调控 miRNAs 影响细胞能量代谢是一个复杂的过程,涉及多种因素调节,且

作用机制目前尚未研究透彻,仍然需要大量研究进行补充和完善。相信随着科学技术的不断进步和科研人员的辛劳付出, m⁶A 修饰调控 miRNAs 可以通过调节细胞能量代谢来促进细胞的生命活动, 期为动物生长发育调控提供新的思路,并成为治疗代谢性疾病的新手段。

参考文献 (References):

- [1] FU Y, DOMINISINI D, RECHAVI G, et al. Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5): 293-306.
- [2] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N(6)-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6):1388-1399.
- [3] SHI H, WEI J, HE C. Where, when, and how: context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 640-650.
- [4] NOMBELA P, MIGUEL-LÓPEZ B, BLANCO S. The role of m⁶A, m⁵C and Ψ RNA modifications in cancer: novel therapeutic opportunities[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):18.
- [5] ZACCARA S, RIES R. J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10):608-624.
- [6] CHEN X, ZHANG J, ZHU J. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):103.
- [7] WEI W, HUO B, SHI X. MiR-600 inhibits lung cancer via downregulating the expression of METTL3 [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:1177-1187.
- [8] BOULIAS K, GREER E L. Biological roles of adenine methylation in RNA[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(3):143-160.
- [9] SHEN C, XUAN B, YAN T, et al. m⁶A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):72.
- [10] WU H, JIAO Y, GUO X, et al. METTL14/miR-29c-3p axis drives aerobic glycolysis to promote triple-negative breast cancer progression though TRIM9-mediated PKM2 ubiquitination [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(3):e18112.
- [11] LYU Y, ZHANG Y, WANG Y, et al. HIF-1α regulated WTAP overexpression promoting the Warburg effect of ovarian cancer by m⁶A-dependent

- manner[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6130806.
- [12] BARTEL D P. Metazoan microRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [13] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 402.
- [14] AGBU P, CARTHEW R W. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 425-438.
- [15] BERULAVA T, RAHMANN S, RADEMACHER K, et al. N⁶-adenosine methylation in miRNAs[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118438.
- [16] ALARCÓN C R, LEE H, GOODARZI H, et al. N⁶-methyladenosine marks primary microRNAs for processing[J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 482-485.
- [17] ZHONG S, LI X, LI C, et al. SERRATE drives phase separation behaviours to regulate m⁶A modification and miRNA biogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(12): 2129-2143.
- [18] HAN J, WANG J, YANG X, et al. METTL3 promote tumor proliferation of bladder cancer by accelerating pri-miR221/222 maturation in m⁶A-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 110.
- [19] JIN D, GUO J, WU Y, et al. m⁶A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 32.
- [20] 伍义文, 曹健斌, 黄维佳, 等. m⁶A 甲基转移酶 METTL3 介导 miR-127 调控非小细胞肺癌细胞系自噬的机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 12-16, 32.
- WU Y W, CAO J B, HUANG W J, et al. Mechanism of m⁶A methyltransferase METTL3 mediates miR-127 to regulate autophagy in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 12-16, 32.
- [21] DENG K, SU Y, LIU Z, et al. YTHDF2 facilitates precursor miR-378/miR-378-5p maturation to support myogenic differentiation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 445.
- [22] 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.
- [23] ZHANG Y, CHEN W, ZHENG X, et al. Regulatory role and mechanism of m⁶A RNA modification in human metabolic diseases[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 52-63.
- [24] MA H, WANG X, CAI J, et al. N⁶-Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 88-94.
- [25] VAN T N, ERNST F G M, HAWLEY B R, et al. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15): 7719-7733.
- [26] SU N, YU X, DUAN M, et al. Recent advances in methylation modifications of microRNA[J]. *Genes Dis*, 2023, 12(1): 101201.
- [27] ZHANG J, BAI R, LI M, et al. Excessive miR-25-3p maturation via N⁶-methyladenosine stimulated by cigarette smoke promotes pancreatic cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1858.
- [28] FU Y, JIA G, PANG X, et al. FTO-mediated formation of N⁶-hydroxymethyladenosine and N⁶-formyladenosine in mammalian RNA[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1798.
- [29] PENG Q, DENG Y, XU Z, et al. Fat mass and obesity-associated protein alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via miR-320-3p/SLC7A11 axis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 2): 116603.
- [30] XUE J, XIAO P, YU X, et al. A positive feedback loop between ALKB homolog 5 and miR-193a-3p promotes growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(2): 502-514.
- [31] TUOHETI M, LI J, ZHANG C, et al. miR-124-3p inhibits cell stemness in glioblastoma via targeting EPHA2 through ALKBH5-mediated m⁶A modification[J]. *Hum Cell*, 2024, 38(1): 10.
- [32] DENG L, DENG W, FAN S, et al. m⁶A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 52.
- [33] WANG X, LU Z, GOMEZ A, et al. N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [34] YUAN Y, YAN G, HE M, et al. ALKBH5 suppresses tumor progression via an m⁶A-dependent epigenetic silencing of pre-miR-181b-1/YAP signaling axis in osteosarcoma[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 60.
- [35] JAYASREE P, DUTTA S, KAREMORE P, et al.

- Crosstalk between m⁶A RNA methylation and miRNA biogenesis in cancer: an unholy nexus [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(11): 3042-3058.
- [36] ALARCÓN C R, GOODARZ H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m⁶A-dependent nuclear RNA processing events[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1299-1308.
- [37] KLINGE C M, PIELL K M, TOOLEY C S, et al. HNRNPA2/B1 is upregulated in endocrine-resistant LCC9 breast cancer cells and alters the miRNA transcriptome when overexpressed in MCF-7 cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9430.
- [38] CAI W, JI Y, HAN L, et al. METTL3-dependent glycolysis regulates dental pulp stem cell differentiation [J]. *J Dent Res*, 2022, 101(5): 580-589.
- [39] LIN Y, WEI X, JIAN Z, et al. METTL3 expression is associated with glycolysis metabolism and sensitivity to glycolytic stress in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8): 2859-2867.
- [40] DÜVEL K, YECIES J Y, MENON S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(2): 171-183.
- [41] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [42] WANG Y, YU X, SUN F, et al. METTL14 mediates GLUT3 m⁶A methylation to improve osteogenesis under oxidative stress condition[J]. *Redox Rep*, 2025, 30(1): 2435241.
- [43] YU H, ZHAO K, ZENG H, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111075.
- [44] YANG D, CHANG S, LI F, et al. m⁶A transferase KIAA1429-stabilized LINC00958 accelerates gastric cancer aerobic glycolysis through targeting GLUT1 [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(11): 1325-1333.
- [45] LI Y, ZHANG Y, ZHANG T, et al. RNA m⁶A methylation regulates glycolysis of beige fat and contributes to systemic metabolic homeostasis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25): e2300436.
- [46] LAN N, LU Y, ZHANG Y, et al. FTO-A common genetic basis for obesity and cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 559138.
- [47] MIZUNO T M. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1600.
- [48] YANG Y, SHEN F, HUANG W, et al. Glucose is involved in the dynamic regulation of m⁶A in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 665-673.
- [49] YAN H, YANG W, ZHOU F, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1 [J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 291-304.
- [50] LI Y, MA Z, JIANG S, et al. A global perspective on FOXO1 in lipid metabolism and lipid-related diseases [J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 42-49.
- [51] JIANG Z, ZHANG C, LIU R, et al. m⁶A demethyltransferase FTO attenuates meniscus degeneration and osteoarthritis via orchestrating autophagy and energetic metabolism [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(9): e2412379.
- [52] WANG F, HU Y, WANG H, et al. LncRNA FTO-IT1 promotes glycolysis and progression of hepatocellular carcinoma through modulating FTO-mediated N6-methyladenosine modification on GLUT1 and PKM2 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 267.
- [53] WANG J, LI Y, WANG P, et al. Leukemogenic chromatin alterations promote AML leukemia stem cells via a KDM4C-ALKBH5-AXL signaling axis [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(1): 81-97.
- [54] ZHANG X, YANG X, YANG C, et al. Targeting protein kinase CK2 suppresses bladder cancer cell survival via the glucose metabolic pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87361-87372.
- [55] YU H, YANG X, TANG J, et al. ALKBH5 inhibited cell proliferation and sensitized bladder cancer cells to cisplatin by m6A-CK2 α -mediated glycolysis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 23: 27-41.
- [56] JI X, LV C, HUANG J, et al. ALKBH5-induced circular RNA NRIP1 promotes glycolysis in thyroid cancer cells by targeting PKM2 [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(6): 2318-2334.
- [57] SHI H, WANG X, LU Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N(6)-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328.
- [58] CHEN P, LIU X, LIN X, et al. Targeting YTHDF1 effectively re-sensitizes cisplatin-resistant colon cancer cells by modulating GLS-mediated glutamine metabolism [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 228-239.
- [59] ZHANG K, ZHANG T, YANG Y, et al.

- N⁶-methyladenosine-mediated LDHA induction potentiates chemoresistance of colorectal cancer cells through metabolic reprogramming [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (10):4802-4817.
- [60] XU Y, SONG M, HONG Z, et al. The N⁶-methyladenosine METTL3 regulates tumorigenesis and glycolysis by mediating m⁶A methylation of the tumor suppressor LATS1 in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):10.
- [61] ZHOU R, NI W, QIN C, et al. A functional loop between YTH domain family protein YTHDF3 mediated m⁶A modification and phosphofructokinase PFKL in glycolysis of hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):334.
- [62] LAHIRI V, HAWKINS W D, KLIONSKY D J. Watch what you (self-) eat: Autophagic mechanisms that modulate metabolism [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (4):803-826.
- [63] HAO W, DIAN M, ZHOU Y, et al. Autophagy induction promoted by m⁶A reader YTHDF3 through translation upregulation of FOXO3 mRNA [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5845.
- [64] 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.
- [65] YUAN B, ZHOU J. N⁶-methyladenosine (m⁶A) reader IGF2BP1 facilitates clear-cell renal cell carcinoma aerobic glycolysis [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e14591.
- [66] ZHANG Y, KONG Y, ZHANG W, et al. METTL3 promotes osteoblast ribosome biogenesis and alleviates periodontitis [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1):18.
- [67] WANG Q, GUO X, LI L, et al. N⁶-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):911.
- [68] LIU J, YUAN J, WANG Y. METTL3-stabilized lncRNA SNHG7 accelerates glycolysis in prostate cancer via SRSF1/c-Myc axis [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 416(1):113149.
- [69] WANG B, MAO Z, YE J, et al. Glycolysis induced by METTL14 is essential for macrophage phagocytosis and phenotype in cervical cancer [J]. *J Immunol*, 2024, 212(4):723-736.
- [70] NAN Y, LIU S, LUO Q, et al. m⁶A demethylase FTO stabilizes LINK-A to exert oncogenic roles via MCM3-mediated cell-cycle progression and HIF-1 α activation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10):113273.
- [71] MA L, XUE X, ZHANG X, et al. The essential roles of m⁶A RNA modification to stimulate ENO1-dependent glycolysis and tumorigenesis in lung adenocarcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):36.
- [72] SU Y, WANG B, HUANG J, et al. YTHDC1 positively regulates PTEN expression and plays a critical role in cisplatin resistance of bladder cancer [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(7):e13404.
- [73] HU C, LIU T, HAN C, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m(6)A-MYC expression [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):507-521.
- [74] LEMECHA M, MORINO K, IMAMURA T, et al. MiR-494-3p regulates mitochondrial biogenesis and thermogenesis through PGC1- α signalling in beige adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15096.
- [75] JIN F, WANG Y, ZHU Y, et al. The miR-125a/HK2 axis regulates cancer cell energy metabolism reprogramming in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3089.
- [76] PAN L, ZHOU L, YIN W, et al. MiR-125a induces apoptosis, metabolism disorder and migration impairment in pancreatic cancer cells by targeting Mfn2-related mitochondrial fission [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1):124-136.
- [77] FAN J, ZHU T, XUE Z, et al. LncRNA-XIST protects the hypoxia-induced cardiomyocyte injury through regulating the miR-125b-hexokinase 2 axis [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(4):349-357.
- [78] ZHANG K, ZHANG M, JIANG H, et al. Down-regulation of miR-214 inhibits proliferation and glycolysis in non-small-cell lung cancer cells via down-regulating the expression of hexokinase 2 and pyruvate kinase isozyme M2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:545-552.
- [79] JU J, XIAO D, SHEN N, et al. miR-150 regulates glucose utilization through targeting GLUT4 in insulin-resistant cardiomyocytes [J]. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 2020, 52(10):1111-1119.
- [80] LU H, BUCHAN R J, COOK S A. MicroRNA-223 regulates GLUT4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(3):410-420.

- [81] CUI X, LEI X, HUANG T, et al. Follicular fluid-derived extracellular vesicles miR-34a-5p regulates granulosa cell glycolysis in polycystic ovary syndrome by targeting LDHA [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17 (1):223.
- [82] CUI F, CHEN Y, WU X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying miR-486-5p inhibit glycolysis and cell stemness in colorectal cancer by targeting NEK2[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):1356.
- [83] ZHANG X, JI R, LIAO X, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in Sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation [J]. *Circulation*, 2018, 137 (19) : 2052-2067.
- [84] SUMAIYA K, PONNUSAMY T, NATARAJASEENIVASAN K, et al. Cardiac metabolism and miRNA interference[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):50.
- [85] HUANG Y, GUAN Y, ZHANG X. METTL3-mediated maturation of miR-99a-5p promotes cell migration and invasion in oral squamous cell carcinoma by targeting ZBTB7A [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66 (8):1942-1953.
- [86] LIU X, HAINES J E, MEHANNA E K, et al. ZBTB7A acts as a tumor suppressor through the transcriptional repression of glycolysis[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(17):1917-1928.
- [87] SUN K, LUO J, GUO J, et al. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (4) : 400-409.
- [88] BI X, LV X, LIU D, et al. METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression via PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28 (3-4) : 335-349.
- [89] FAES S, DORMOND O. PI3K and AKT: unfaithful partners in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9) : 21138-21152.
- [90] CHEN L, WANG J, WANG B, et al. miR-126 inhibits vascular endothelial cell apoptosis through targeting PI3K/Akt signaling [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(3):365-374.
- [91] XIAO L, ZHAO Q, HU B, et al. METTL3 promotes IL-1 β -induced degeneration of endplate chondrocytes by driving m⁶A-dependent maturation of miR-126-5p [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23):14013-14025.
- [92] GONG W, LI R, DAI Q, et al. METTL3 contributes to slow transit constipation by regulating miR-30b-5p/PIK3R2/Akt/mTOR signaling cascade through DGCR8 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (12) : 2229-2242.
- [93] XIA H, WU Y, ZHAO J, et al. The aberrant cross-talk of epithelium-macrophages via METTL3-regulated extracellular vesicle miR-93 in smoking-induced emphysema [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(1):167-183.
- [94] KANATSU-SHINOHARA M, YAMAMOTO T, TOH H, et al. Aging of spermatogonial stem cells by JNK-mediated glycolysis activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(33):16404-16409.
- [95] AZHATI B, REHEMAN A, DILIXIATI D, et al. FTO-stabilized miR-139-5p targets ZNF217 to suppress prostate cancer cell malignancies by inactivating the PI3K/Akt/mTOR signal pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 741:109604.
- [96] LIU W, JIANG T, ZHENG W, et al. FTO-mediated m6A demethylation of pri-miR-3591 alleviates osteoarthritis progression [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1):53.
- [97] RINDONE G M, DASSO M E, CENTOLA C L, et al. Sertoli cell adaptation to glucose deprivation: potential role of AMPK in the regulation of lipid metabolism [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124 (5) : 716-730.
- [98] MARSIN A S, BERTRAND L, RIDER M H, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia [J]. *Curr Biol*, 2000, 10(20):1247-1255.
- [99] LI J, WANG Z, TAN H, et al. ALKBH5-mediated m6A demethylation of pri-miR-199a-5p exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating TRAF3-mediated pyroptosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(4):e23710.
- [100] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine [J]. *Cell*, 2012, 148 (3) : 399-408.
- [101] HOU Y, ZHANG Q, PANG W, et al. YTHDC1-mediated augmentation of miR-30d in repressing pancreatic tumorigenesis via attenuation of RUNX1-induced transcriptional activation of Warburg effect [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(11):3105-3124.
- [102] HOU Y, ZHANG X, YAO H, et al. METTL14 modulates glycolysis to inhibit colorectal tumorigenesis in p53-wild-type cells [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(4):

- e56325.
- [103] CHAN D C. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development [J]. *Cell*, 2006, 125 (7):1241-1252.
- [104] WANG J, ISHFAQ M, XU L, et al. METTL3/m⁶A/miRNA-873-5p attenuated oxidative stress and apoptosis in colistin-induced kidney injury by modulating Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:517.
- [105] HOLMSTRÖM K M, BAIRD L, ZHANG Y, et al. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration [J]. *Biol Open*, 2013, 2(8):761-770.
- [106] SUN P, WANG C, MANG G, et al. Extracellular vesicle-packaged mitochondrial disturbing miRNA exacerbates cardiac injury during acute myocardial infarction [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4):e779.
- [107] CHENG D, WU C, LI Y, et al. METTL3 inhibition ameliorates liver damage in mouse with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure by regulating miR-146a-5p maturation [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2022, 1865 (3) : 194782.
- [108] KRISHNAN P, BRANCO R, WEAVER S, et al. MiR-146a-5p mediates inflammation-induced β cell mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(11):107827.
- [109] WU S, WANG H, YANG Q, et al. METTL3 regulates m⁶A methylation-modified EBV-pri-miR-BART3-3p to promote NK/T cell lymphoma growth [J]. *Cancer Lett*, 2024, 597:217058.
- [110] MAUER J, DENSON J L, BRÜNING J C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2):92-101.
- [111] PEDERSEN B K, FEBBRAIO M A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4):1379-1406.
- [112] PEPPLER W T, TOWNSEND L K, MEERS G M, et al. Acute administration of IL-6 improves indices of hepatic glucose and insulin homeostasis in lean and obese mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(1):G166-G178.
- [113] CHEN X, WANG Y, PENG W, et al. Effects of interleukin-6 and IL-6/AMPK signaling pathway on mitochondrial biogenesis and astrocytes viability under experimental septic condition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:287-294.
- [114] SUN K, CHEN L, LI Y, et al. METTL14-dependent maturation of pri-miR-17 regulates mitochondrial homeostasis and induces chemoresistance in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):148.
- [115] WANG W, YAN J, HAN L, et al. Silencing METTL14 alleviates liver injury in non-alcoholic fatty liver disease by regulating mitochondrial homeostasis [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(3):505-519.
- [116] MEYER K D, 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.
- [117] FENG H, YUAN X, WU S, et al. Effects of writers, erasers and readers within miRNA-related m⁶A modification in cancers [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(1):e13340.
- [118] 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.
- [119] YANG Z, LI J, FENG G, et al. MicroRNA-145 modulates N⁶-Methyladenosine levels by targeting the 3'-untranslated mRNA region of the N(6)-methyladenosine binding YTH domain family 2 protein [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(9):3614-3623.
- [120] SUN Y, WU J, SUN W, et al. Novel insights into the interaction between IGF2BPs and ncRNAs in cancers [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):437.

(编辑 范子娟)