

# 甲基转移酶样蛋白家族在肿瘤疾病中的相关研究进展

郭静思, 李馨阳, 杨跃辉\* (中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

**摘要:** 甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like protein, METTL)是人体内普遍存在的一种酶类蛋白,具有核酸、蛋白质和其他小分子的结合域,通常以 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)为底物,催化甲基化过程。甲基化是蛋白质和核酸的重要修饰之一,也是表观遗传学的重要研究内容之一。METTL 家族成员被认为是核酸和蛋白质甲基化过程中的甲基转移酶,了解这些潜在酶起作用的机制,有助于认识它们的功能和底物的特异性。随着研究的深入,发现 METTL 家族在多种肿瘤疾病中表达异常,明确其与肿瘤疾病的关系,可作为分子治疗的靶点,并对肿瘤的预后具有重要的作用。本文从 METTL 蛋白家族的分类,作用机制以及与肿瘤的关系等方面进行综述,以期对肿瘤的诊治提供新思路和新靶点。

**关键词:** 甲基转移酶样蛋白;甲基化修饰;N-6 腺苷酸甲基化;肿瘤治疗

doi:10.11669/cpj.2024.05.003 中图分类号:R966 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)05-0392-06

## Research Progress in Research on Methyltransferase-like Protein Family in Cancer Diseases

GUO Jingsi, LI Xinyang, YANG Yuehui\* (Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**ABSTRACT:** Methyltransferase-like proteins (METTL) are a kind of enzyme proteins that exist widely in human body, with a binding domain of nucleic acids, proteins, and other small molecules. METTL catalyzes methylation using S-adenosylmethionine (SAM) as a substrate. Methylation is one of the important modifications of proteins and nucleic acids and is one of the important topics in epigenetic. Members of the METTL family are considered to be methyltransferases in the methylation of nucleic acids and proteins, and understanding the mechanisms by which these potential enzymes act can help understand their functions and substrate specificity. With the development of research, it has been found that METTL family is abnormally expressed in a variety of tumor diseases, and its relationship with tumor diseases is clarified. It can be used as a target of molecular therapy and plays an important role in tumor prognosis. In this review, the classification, mechanism of action and relationship between METTL family and tumor were reviewed in order to provide new ideas and new targets for tumor pathogenesis and diagnosis and treatment.

**KEY WORDS:** methyltransferase-like protein; methylation modification; N-6 methyladenosine; tumor treatment

肿瘤严重影响了人类的健康,随着现代医学的进一步发展,不断创新的靶向药和治疗技术,对肿瘤的发生发展产生了一定抑制作用,但是还存在很多局限性,需要突破和解决。从甲基化的角度出发,探究甲基化相关蛋白在肿瘤中的作用机制,为肿瘤药物的研发和使用提供多方面的参考。

甲基化修饰是表观遗传学修饰的一种,细胞内的 DNA、RNA 和蛋白质均受其调控<sup>[1-2]</sup>。近年来,肿瘤细胞的甲基化修饰被广泛研究,在肿瘤的发生发展、治疗和预后中发挥着重要的作用,但是其具体的调节机制,以及对肿瘤的影响还需进行更深入的研究<sup>[3]</sup>。甲基转移酶催化 DNA、RNA、蛋白质和其他生物分子甲基的转移,最近研究已经认识到甲基转移酶修饰组蛋白等蛋白质中特定残基的功能的重要性<sup>[4]</sup>,并且越来越多的人开始深入研究转录后修饰的 RNA 分子<sup>[5]</sup>。

甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like protein, METTL)家族在不同的肿瘤疾病中所结合的位点也不尽相同,所以了解其作用机制与底物的特异性,有助于为肿瘤疾病的诊疗提供新方向。笔者主要介绍 METTL 家族的主要成员以及在不同肿瘤中的作用机制。

### 1 METTL 家族概论

METTL 蛋白将甲基转移到核酸、蛋白质、脂质和其他小分子上,随后在各种细胞过程中发挥重要作用。本课题组研究 METTL 家族,是因为这些甲基转移酶已经被证明可以修饰 DNA/RNA 核苷和蛋白质残基,导致基因表达或表型的改变,对生物体的生物进程有深远的影响<sup>[6]</sup>。然而到目前为止,仍有几个 METTL 家族成员的精确目标和功能没有

**基金项目:** 国家自然科学基金项目资助(82104449);中国医科大学盛京医院“345 人才工程”项目资助(M0677);中国博士后科学基金项目资助(2021M703607)

**作者简介:** 郭静思,女,硕士研究生 研究方向:甲基化在肿瘤细胞中的机制研究 \* 通讯作者:杨跃辉,女,教授,硕士生导师 研究方向:医院药学相关药事管理,静脉药物集中配置和医院制剂 Tel: (024)96615-71103

被研究清楚。有研究表明<sup>[7]</sup>,根据修饰的分子类型特点,可将 METTL 家族分为 3 种类型:一类是修饰 DNA/RNA,一类是修饰蛋白质,以及修饰尚未未知的其他生物分子类型。本研究将按照这一原则,对 METTL 家族成员进行分类整理。

### 1.1 修饰 DNA/RNA

DNA 甲基化是在甲基转移酶的作用下 (DNA Methyltransferase, DNMT) 基因组结合一个甲基基团。DNA 甲基化异常会使表观遗传学改变,基因启动子区的甲基化异常是抑癌基因和其他基因失活的主要原因之一<sup>[8]</sup>。有研究表明敲除 *METTL4* 的 RNAi,会让细胞的周期停滞在 G1 期,进而预测 *METTL4* 可能参与 DNA 的甲基化<sup>[9]</sup>。

RNA 甲基化修饰与 DNA 甲基化修饰过程,是一种可逆的调控基因表达修饰的过程。RNA 甲基化修饰是真核生物中最常见的一种修饰,在 RNA 功能调节中发挥重要的作用,参与各种生物过程。确定 RNA 修饰,有助于发现 RNA 结构的复杂性和功能的多样性<sup>[10]</sup>。RNA 的内部修饰包括:N-6 腺苷酸甲基化 (N-6 methyladenosine, m6A), N-1 腺苷酸甲基化 (m1A), 胞嘧啶羟基化 (m5C)。m6A 甲基化修饰由一系列甲基化转移酶、去甲基转移酶和相关的蛋白等共同参与的过程<sup>[11]</sup>。研究发现, m6A 受甲基复合体 (*METTL3*、*METTL14*、*WTAP*)、去甲基转移酶 (*FTO*、*ALKBH5*)、结合蛋白 (*YTHDF1*、*YTHDF2*、*YTHDF3*、*YTHDC1*、*YTHDC2*) 等协同控制 (图 1)<sup>[12]</sup>。

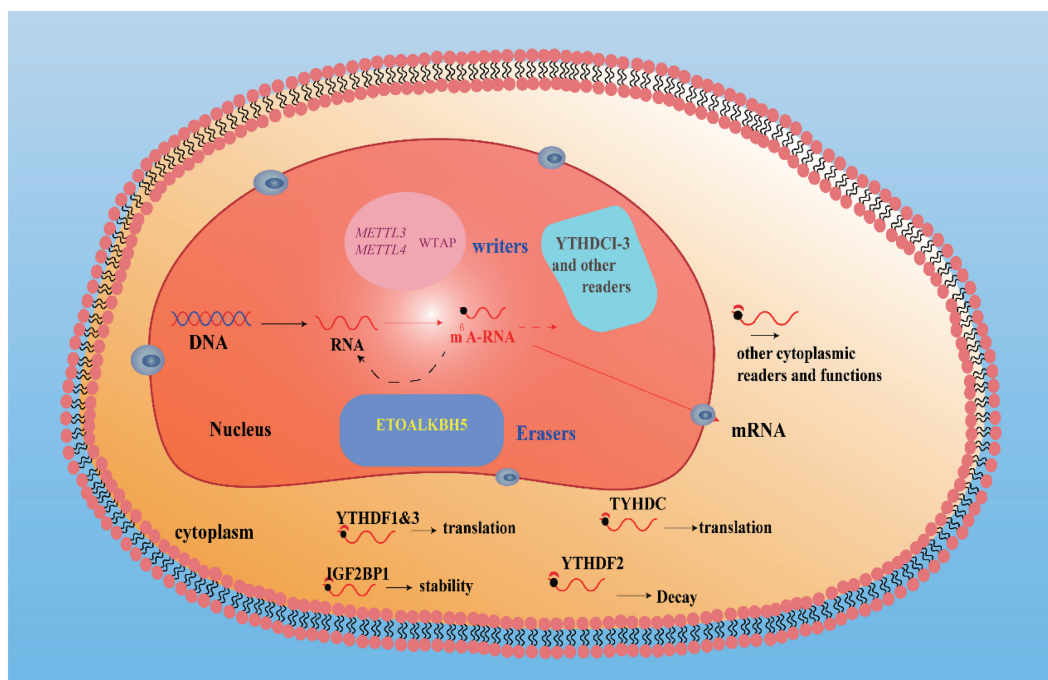


图 1 N-6 腺苷酸甲基化 (m6A) 过程<sup>[12]</sup>

多个 METTL 家族参与 RNA 甲基化修饰;*METTL3* 和 *METTL14* 作为复合体负责 RNA 中 N6-甲基腺苷 (m6A) 的形成<sup>[13]</sup>; *METTL1* 催化 7-甲基鸟苷 (m7G) 在 RNA 中的形

成<sup>[14]</sup>; *METTL16* 是 RNA 甲基化的甲基转移酶<sup>[15]</sup>; 同时发现 *METTL5*, *METTL16* 和 *METTL25B* 也调节 m6A 的甲基化作用 (表 1)<sup>[16]</sup>。

表 1 肿瘤细胞中修饰 DNA/RNA 的甲基转移酶样蛋白种类<sup>[7]</sup>

基因名	全名	作用目标
<i>METTL1</i>	tRNA [guanine-N(7)-]-methyltransferase	m7G (tRNA, mRNA, miRNA)
<i>METTL2</i> ( <i>METTL2A/B</i> )	tRNA N(3)-methylcytidine methyltransferase <i>METTL2</i> ; methyltransferase-like protein 2	m3C (tRNA)
<i>METTL3</i>	N6-adenosine-methyltransferase catalytic subunit	m6A (mRNA)
<i>METTL4</i>	N(6)-adenine-specific methyltransferase <i>METTL4</i>	m6A (DNA)/m6Am (snRNA)
<i>METTL5</i>	rRNA N6-adenosine-methyltransferase <i>METTL5</i>	m6A (rRNA)
<i>METTL6</i>	tRNA N(3)-methylcytidine methyltransferase <i>METTL6</i>	m3C (tRNA)
<i>METTL8</i>	mRNA N(3)-methylcytidine methyltransferase <i>METTL8</i>	m3C (mRNA)
<i>METTL14</i>	N6-adenosine-methyltransferase noncatalytic subunit m6A	m6A (mRNA)
<i>METTL15</i>	12S rRNA N4-methylcytidine (m4C) methyltransferase	m4C (rRNA)
<i>METTL16</i>	RNA N6-adenosine-methyltransferase <i>METTL16</i>	m6A (ncRNA, pre-mRNA, mRNA)
<i>METTL19</i>	Probable tRNA [uracil-O(2)-]-methyltransferase	2'-O-methyluridine (tRNA)
<i>METTL25B</i>	Ribosomal RNA adenine dimethylase domain containing 1	m6A (rRNA)

## 1.2 修饰蛋白质

有研究报道,通过免疫印记检测发现, METTL9 与钙连接蛋白前体 (calnexin precursor, CANX) 相互作用,由于 CANX 可以调节内质网的钙浓度,并协助蛋白质的折叠,可以推测 METTL9 是一种修饰蛋白质的甲基转移酶<sup>[17]</sup>。最近也有研究发现 METTL10 和 METTL11A 可能是蛋白的甲

基转移酶<sup>[18-19]</sup>,这些新发现突出表明 METTL 家族是一个新型的家族,其中许多具有潜在的核苷甲基转移酶活性。然而对于很多家族成员来说,尚不清楚它们与哪些蛋白相互作用,或者是否可以单独作用。在最近的人类蛋白质组分析中,只有部分家族成员被研究<sup>[20]</sup>,其他的家族成员整理见表 2。

表 2 肿瘤细胞中修饰蛋白质的甲基转移酶样蛋白种类<sup>[7]</sup>

甲基转移酶样蛋白名	全名	作用目标
METTL9	Methyltransferase-like protein 9	Unknown
METTL10	EEF1A lysine methyltransferase 2	Lysine (EEF1A)
METTL11A	N-terminal Xaa-Pro-Lys N-methyltransferase 1	N-terminal
METTL11B	Alpha N-terminal protein methyltransferase 1B	N-terminal
METTL12	Citrate synthase-lysine N-methyltransferase CSKMT, mitochondrial	Lysine (citrate synthase)
METTL13	eEF1A lysine and N-terminal methyltransferase	eEF1A lysine and N-terminal methyltransferase
METTL18	Histidine protein methyltransferase 1 homolog	Histidine
METTL20	Electron transfer flavoprotein beta subunit lysine methyltransferase	Lysine (ETFβ)
METTL21A	Protein N-lysine methyltransferase METTL21A	Lysine (HSPA)
METTL21B	EEF1A lysine methyltransferase 3	Lysine (EEF1A)
METTL21C	Protein-lysine methyltransferase METTL21C	Lysine (VCP)
METTL21D	Protein-lysine methyltransferase METTL21D	Lysine (VCP)
METTL21E	Protein-lysine methyltransferase METTL21E	Lysine (VCP)
METTL22	Methyltransferase-like protein 22	Lysine (Kin17)
METTL23	MRT44 Methyltransferase-like protein 23	Unknow

## 1.3 修饰其他生物分子

据报道, METTL7A 是一种完整的膜蛋白, METTL7B 被证明与线粒体膜蛋白密切相关,而且两者同源度很高<sup>[7]</sup>。METTL17 已经被证明在物理和功能上与雌性激素受体 (ER) 等相互作用,并作为共激活剂,调节他们的转录活性<sup>[21]</sup>。然而目前很少有人知道 METTL25, METTL26 和 METTL27,虽然这 3 个预测具有特征的 7 个 β-链结构 METTL 基因序列和 SAM 的活性,但是 3 个蛋白的机制尚未完全阐明,其他家族成员整理如下(表 3)。

表 3 肿瘤细胞中修饰其他生物分子的甲基转移酶样蛋白种类<sup>[7]</sup>

甲基转移酶样蛋白名	全名	作用目标
METTL7A	Methyltransferase-like protein 7A	unknown
METTL7B	Methyltransferase-like protein 7B	unknown
METTL17	Methyltransferase-like protein 17, mitochondrial	unknown
METTL25	Methyltransferase-like protein 25	unknown
METTL26	Methyltransferase-like protein 26	unknown
METTL27	Methyltransferase-like protein 27	unknown

## 2 METTL 家族与肿瘤的关系

目前已知的 METTL 家族包括至少 34 个成员,在肿瘤的进展中发挥着不同的角色,其中 METTL3、METTL14、METTL7 参与调节肺癌<sup>[22]</sup>,肝癌<sup>[23]</sup>和结肠癌的侵袭和转移<sup>[24]</sup>。很多家族成员被研究证实与肿瘤有密切的关系,可以作为新特异的分子生物标志物,被用于癌症的早期预防和治疗。

## 2.1 肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内,180 万确诊患者中,大约 140 万人死于肺癌。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的 1 个主要亚型(约 85%),5 年存活率低于 15%<sup>[25]</sup>。METTL7B 参与了细胞周期进程的调节,对 NSCLC 的发展至关重要,可能作为 NSCLC 的潜在治疗靶点。研究表明,应用定量 qRT-PCR,对比非癌的正常组织, METTL7B 在临床肺癌组织中表达上调。在 METTL7B 缺失时,细胞周期蛋白下调,细胞周期素依赖性激酶 4 抑制剂上调,表明 G0/G1 转换可能受到抑制,并用流式细胞仪得到证明,所以 METTL7B 通过调节细胞周期进程促进肿瘤的发生<sup>[26]</sup>。

在肺癌的研究中, METTL3 作为经典的甲基复合体,可以选择性地调控某些 mRNA 的表达水平,如增加肿瘤基因 EGFR、TAZ、MAPKAPK2 和 DNMT3A 的 mRNA 表达,从而增强肺癌的增殖侵袭能力<sup>[27]</sup>。另一项的肺癌研究中, miR-33a 可以直接抑制 METTL3 mRNA 的 3'UTR 的表达,进而下调肿瘤基因 EGFR、TAZ、MAPKAPK2 和 DNMT3A 相关蛋白质的表达(图 2)<sup>[28]</sup>。

通过 qRT-PCR 和 Western blot 检测 METTL14 的 mRNA 和蛋白在癌变组织中表达量较癌旁正常组织高, METTL14 可能参与了肺癌的发展过程,并与预后密切相关,为肺癌的预后提供了新依据,有望成为肺癌治疗的新靶点<sup>[29]</sup>。

## 2.2 肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌,占 85% 左右<sup>[30]</sup>。Chen 等<sup>[31]</sup>发现, METTL3 可作为

促癌基因,通过 m6A/YTHDF2 途径使 SOCS2 mRNA 降解,进而促进细胞增殖侵袭。也有研究发现<sup>[32]</sup>,*METTL14* 通过依赖 m6A 方式,增加 miR-126 水平,抑制 HCC 的转移(图 3)。这提示在肝癌中,*METTL3* 促进癌细胞的增殖转移,而 *METTL14* 能够抑制癌细胞的增殖转移,但是在

肺癌等多种癌症中两者是以结合的方式共同促进肿瘤的转移和侵袭,这值得进一步研究讨论。另一项研究<sup>[33]</sup>发现,*METTL18* 表达水平升高与 HCC 的预后不良和晚期临床病理特征有关,但是具体作用机制尚未得到讨论。

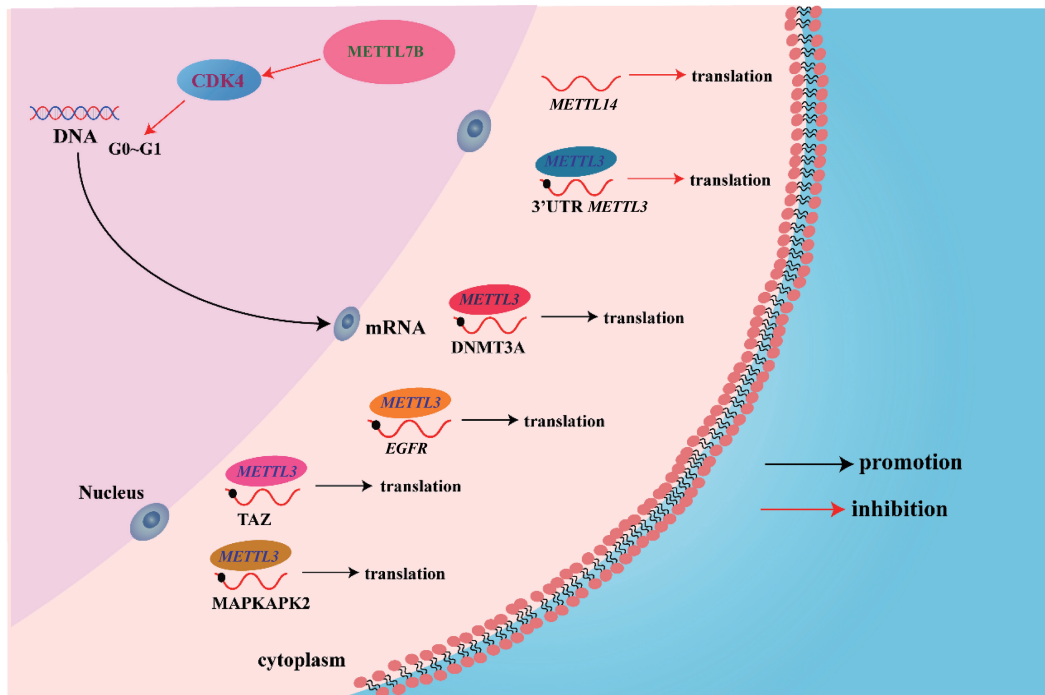


图 2 METTL 家族在肺癌中的作用机制<sup>[28]</sup>

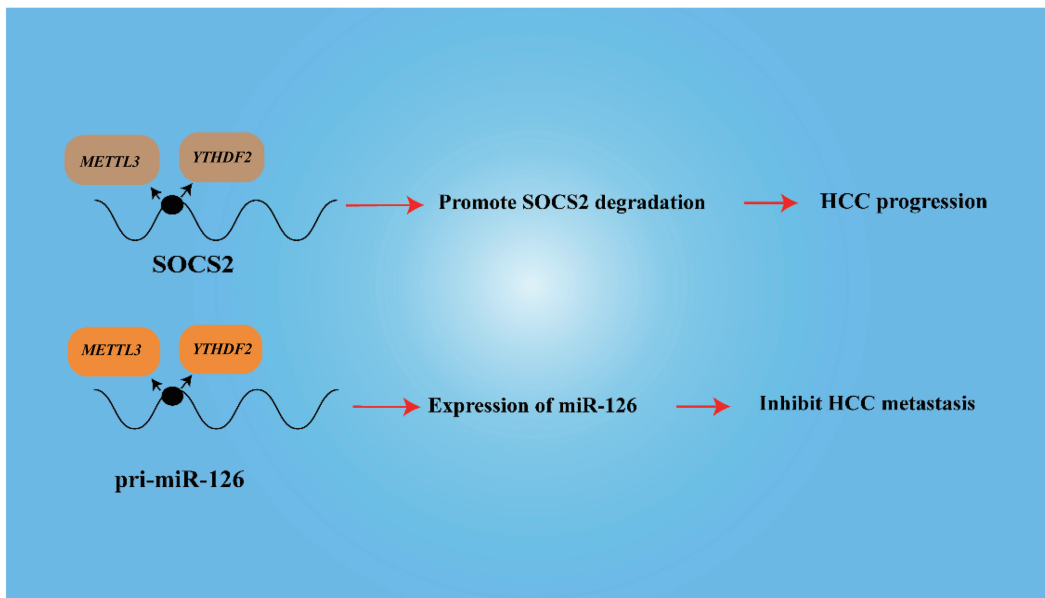


图 3 *METTL3* 和 *METTL14* 在肝细胞癌(HCC)的作用机制<sup>[32]</sup>

### 2.3 胃癌

METTL 蛋白家族与胃癌(gastric cancer, GC)息息相关,研究其机制有助于胃癌的诊断和治疗。作为 P53 的一个下

游基因 *METTL9*,会导致肿瘤因子等重要基因失活<sup>[34]</sup>。虽然到目前为止,*METTL16* 在 GC 中的研究缺少相关报道,但是与 *METTL16* 相关的 2 个基因 *MAT2A* 和 *MALAT1* 被证明与

GC 相关。MAT2A 和 MALAT1 在 GC 高表达,下调会抑制 GC 增殖、迁移,促进凋亡<sup>[35-36]</sup>。也有研究表明,对比正常组织, METTL9 在人类鳞状胃癌组织中表达增高, METTL9 是抑制胃癌腹膜播散的一个合适的分子靶点,也可以作为一种特性标志物阻止胃癌的发生<sup>[37]</sup>。

#### 2.4 宫颈癌

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,在晚期有高侵袭性和转移性的倾向。越来越多的研究发现, METTL 家族与宫颈癌的发生发展密切相关。有研究发现,过表达 *METTL11A* 可以促进宫颈癌细胞的侵袭和转移。转录组测序数据的差异基因表达分析表明, ELK3 在 *METTL11A* 沉默的宫颈癌细胞中被下调,这在蛋白质和 mRNA 水平上得到了进一步验证。功能实验发现, *METTL11A* 是以 ELK3 依赖的方式促进宫颈癌细胞的迁移,这提示 *METTL11A* 可能是潜在的生物标志物和宫颈癌的治疗靶点<sup>[38]</sup>。同时发现 *METTL3* 在宫颈癌中表达下调,与肿瘤的大小、分期、分化、转移及复发呈负相关,预后不良,促进细胞增殖,但是具体的机制还有待研究<sup>[39]</sup>。

#### 2.5 其他肿瘤

随着机制的研究深入,甲基化修饰在胶质瘤中的作用越来越广泛。有研究表明,胶质瘤的 m6A 的表达量降低,过表达 *METTL3* 的基因可以有效抑制胶质瘤的增殖与迁移能力,增加肿瘤的凋亡<sup>[40]</sup>。大肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者会对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 产生耐药性,当 *METTL3* 上调可以调节癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 来源的外泌体 miR-181d-5p,并且微处理器蛋白 DGCR8 以 m6A 依赖性方式在 miR-181d-5P 的表达中起重要的作用。miR-181d-5P 的过表达靶向神经钙蛋白 (neurocalcin-delta, NCALD) 抑制 5-FU 的敏感性,基于这些数据,推测 m6A 甲基化修饰上调 CAFs 来源的外泌体中 miR-181d-5P,靶向 CRC 中的 NCALD 抑制化疗敏感性<sup>[41]</sup>。这些发现强调了 m6A/DGCR8/miR-181d-5p/NCALD 信号传导的重要性,这可能有助于开发治疗 CRC 的新药。另一研究发现,在鼻咽癌细胞中, *METTL3* 通过增强 EZH2 蛋白的表达, EZH2 抑制抑癌基因的表达,促进肿瘤的凋亡<sup>[42]</sup>。因此,深入研究癌症的发展机制,阐明 METTL 蛋白调节癌症的发病机理,对癌症诊疗具有重要的理论意义和应用价值。

### 3 总结与展望

了解肿瘤进展的分子机制是开发肿瘤治疗策略的先决条件,为此,人们越来越努力地破译肿瘤甚至是晚期癌症的分子基础。然而,很多调控肿瘤侵袭性生长和转移的基本机制在很大程度上是未知的。METTL 家族是一个多样化的甲基转移酶群体,可以使核苷酸、蛋白质和小分子发生甲基化,最具特色的家族成员 *METTL3* 和 *METTL14* 二聚体形成一个 m6A RNA 甲基转移酶,在癌症进展中发挥着既定的作用。m6A 修饰是一种重要的表观遗传修饰,其作用十分广泛。其中, *METTL3* 作为 m6A 修饰的核心甲基转移酶,已经证明与

多种疾病的发生发展有关,并且目前对 *METTL3* 的研究也较多较深入,在肝细胞癌,胃癌等多种肿瘤中都有研究,这提示 *METTL3* 可能是调控肿瘤发生发展的关键蛋白。同样更多问题也需要进一步探索,比如 *METTL3* 通过甲基化方式促进哪些蛋白表达异常,有没有相关基因调控 *METTL3* 的表达, *METTL3* 与 m6A 结合有没有依赖其他分子,作为肿瘤药物结合的潜在靶点,能不能特异性地调控 *METTL3* 的表达水平,从而抑制肿瘤增殖。

在不同的肿瘤疾病中一个蛋白靶标不同的基因,而且同一个蛋白在不同癌症中既有上调、也有下调情况:如 *METTL3* 在肺癌中表达上调,但是在宫颈癌中表达下调,这也是研究 METTL 家族最重要的一点,另外在肝癌中, *METTL3* 高表达,但 *METTL14* 低表达,所以了解甲基转移酶样蛋白的表达情况,有助于分析肿瘤发生机制,为药物的开发提供新思路。

METTL 蛋白家族成员在不同癌细胞中异常表达,作用机制也不同,调控通路中上下游基因也有可能不同,了解 METTL 蛋白在肿瘤中作用的潜在靶点,对设计相应靶点的抑制剂及肿瘤药物的优化具有重要作用。了解肿瘤发生发展机制和分子作用的靶点,有助于癌症治疗方案的开发。与此同时,甲基化酶的异常表达会导致癌症在内的多种疾病,但目前对它与癌症之间的关系所知甚少,当然,关于 METTL 家族成员在肿瘤中发挥的作用机制也需要进一步探究。

### REFERENCES

- [1] BISWAS S, RAO C M. Epigenetics in cancer: fundamentals and beyond[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 173: 118-134. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.02.011.
- [2] MICHALAK E M, BURR M L, BANNISTER A J, et al. The roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 573-589.
- [3] FU Y, HE C. Nucleic acid modifications with epigenetic significance[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16(5-6): 516-524.
- [4] NG S S, YUE W W, OPPERMANN U, et al. Dynamic protein methylation in chromatin biology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(3): 407-422.
- [5] SALETTORE Y, MEYER K, KORLACH J, et al. The birth of the Epitranscriptome; deciphering the function of RNA modifications[J]. *Genome Biol*, 2012, 13(10): 175. DOI:10.1186/gb-2012-13-10-175.
- [6] IGNATOVA V V, JANSEN P, BALTISSEN M P, et al. The interactome of a family of potential methyltransferases in HeLa cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6584. DOI:10.1038/s41598-019-43010-2.
- [7] WONG J M, EIRIN-LOPEZ J M. Evolution of methyltransferase-like (METTL) proteins in metazoa: a complex gene family involved in epitranscriptomic regulation and other epigenetic processes[J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(12): 5309-5327.
- [8] FRAGA M F, BALLESTAR E, VILLAR-GAREA A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(4): 391-400.
- [9] KWEON S M, CHEN Y, MOON E, et al. An Adversarial DNA N6-Methyladenine-Sensor network preserves polycomb silencing[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6): 1138-1147.
- [10] HUANG H, WENG H, CHEN J. m6A modification in coding and Non-coding RNAs; roles and therapeutic implications in

- cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 270-288.
- [11] MEYER K D, JAFFREY S R. Rethinking m6A readers, writers, and erasers[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33: 319-342.
- [12] DENG X, SU R, FENG X, et al. Role of N(6)-methyladenosine modification in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2018, 48: 1-7. DOI:10.1016/j.gde.2017.10.005.
- [13] 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.
- [14] ALEXANDROV A, MARTZEN M R, PHIZICKY E M. Two proteins that form a complex are required for 7-methylguanosine modification of yeast tRNA[J]. *RNA*, 2002, 8(10): 1253-1266.
- [15] PENDLETON K E, CHEN B, LIU K, et al. The U6 snRNA m(6)A methyltransferase *METTL16* Regulates SAM synthetase intron retention[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 824-835.
- [16] LEISMANN J, SPAGNUOLO M, PRADHAN M, et al. The 18S ribosomal RNA m6A methyltransferase *Mettl5* is required for normal walking behavior in *Drosophila*[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(7): e49443. DOI:10.15252/embr.201949443.
- [17] BRAVO R, PARRA V, GATICA D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 301: 215-290. DOI:10.1016/B978-0-12-407704-1.00005-1.
- [18] SHIMAZU T, BARJAU J, SOHTOME Y, et al. Selenium-based S-adenosylmethionine analog reveals the mammalian seven-beta-strand methyltransferase *METTL10* to be an *EF1A1* lysine methyltransferase[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105394. DOI:10.1371/journal.pone.0105394.
- [19] TOOLEY C E, PETKOWSKI J J, MURATORE-SCHROEDER T L, et al. NRMT is an alpha-N-methyltransferase that methylates RCC1 and retinoblastoma protein [J]. *Nature*, 2010, 466(7310): 1125-1128.
- [20] HEIN M Y, HUBNER N C, POSER I, et al. A human interactome in three quantitative dimensions organized by stoichiometries and abundances[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 712-723.
- [21] DU P, YUAN B, CAO J, et al. Methyltransferase-like 17 physically and functionally interacts with estrogen receptors[J]. *IUB-MB Life*, 2015, 67(11): 861-868.
- [22] CHOE J, LIN S, ZHANG W, et al. mRNA circularization by *METTL3-eIF3h* enhances translation and promotes oncogenesis [J]. *Nature*, 2018, 561(7724): 556-560.
- [23] LIU L, WANG J, SUN G, et al. Correction to: m6A mRNA methylation regulates CTNBN1 to promote the proliferation of hepatoblastoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 24. DOI:10.1186/s12943-020-1136-6.
- [24] YANG X, ZHANG S, HE C, et al. *METTL14* suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA *XIST*[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 46. DOI:10.1186/s12943-020-1146-4.
- [25] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [26] LIU D, LI W, ZHONG F, et al. *METTL7B* is required for cancer cell proliferation and tumorigenesis in non-small cell lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 178. DOI:10.3389/fphar.2020.00178.
- [27] LIN S, CHOE J, DU P, et al. The m(6)A methyltransferase *METTL3* promotes translation in human cancer cells [J]. *Mol Cell*, 2016, 62(3): 335-345.
- [28] 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.
- [29] XU C J, ZHAO J S, LONG J, et al. Expression of *METTL14* in non-small cell lung cancer and its prognostic significance [J]. *J Clin Pulm Med* (临床肺科杂志), 2021, 26(1): 123-127.
- [30] MCGLYNN K A, PETRICK J L, LONDON W T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma; an emphasis on demographic and regional variability[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2): 223-238.
- [31] CHEN M, WEI L, LAW C T, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of *SOCS2* [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2254-2270.
- [32] MA J Z, YANG F, ZHOU C C, 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.
- [33] LI T H, QIN C, ZHAO B B, et al. Identification *METTL18* as a potential prognosis biomarker and associated with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 665192. DOI:10.3389/fonc.2021.665192.
- [34] HAMEY J J, WIENERT B, QUINLAN KGR, et al. *METTL21B* is a novel human lysine methyltransferase of translation elongation factor 1A; discovery by CRISPR/Cas9 Knockout [J]. *Mol Cell Proteom*, 2017, 16(12): 2229-2242.
- [35] MARTÍNEZ-CHANTAR M L, LATASA M U, VARELA-REY M, et al. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 19885-19890.
- [36] BROWN J A, VALENSTEIN M L, YARIO T A, et al. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of *MALAT1* and *MENβ* noncoding RNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(47): 19202-19207.
- [37] HARA T, TOMINAGA Y, UEDA K, et al. Elevated *METTL9* is associated with peritoneal dissemination in human scirrhous gastric cancers [J]. *Biochem Biophys Res*, 2022, 30: 101255. DOI:10.1016/j.bbrep.2022.101255.
- [38] ZHANG J, SONG H, CHEN C, et al. Methyltransferase-like protein 11A promotes migration of cervical cancer cells via up-regulating *ELK3* [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105814. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105814.
- [39] WANG X, LI Z, KONG B, et al. Reduced m6A mRNA methylation is correlated with the progression of human cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98918-98930.
- [40] LI F, ZHANG C, ZHANG G. m6A RNA methylation controls proliferation of human glioma cells by influencing cell apoptosis [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2019, 159(3): 119-125. DOI:10.3892/ijo.2022.5304.
- [41] PAN S, DENG Y, FU J, et al. N6-methyladenosine upregulates miR-181d-5p in exosomes derived from cancer associated fibroblasts to inhibit 5-FU sensitivity by targeting *NCALD* in colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(2): 14. DOI:10.3892/ijo.2022.5304.
- [42] MENG Q Z, CONG C H, LI X J, et al. *METTL3* promotes the progression of nasopharyngeal carcinoma through mediating M6A modification of *EZH2* [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4328-4336.

(收稿日期:2023-07-15)