

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 6 月 8 日 第 28 卷 第 11 期 (Volume 28 Number 11)



11 / 2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 393 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景
张强, 张秀芳, 牛春燕

基础研究

- 401 lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响
颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮

临床研究

- 410 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响
曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕

文献综述

- 417 circRNAs在消化系统恶性肿瘤中的研究进展
侯钦, 林洁纯, 吴灵飞
- 428 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展
王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌
- 435 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展
李明月, 范恒, 胡德胜

研究快报

- 443 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析
叶雅玲, 钱希, 吕璨
- 448 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究
俞月笑, 杨群英

消 息

- 400 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 409 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 434 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

王荣福, 教授、主任医师、博士生导师, 北大医院和北大国际医院核医学科。主要从事核医学分子影像诊断和放射性核素靶向治疗临床工作, 利用核素示踪技术践行临床医学在恶性肿瘤的影像诊断与核素治疗、心脑血管疾病的精准医疗及多模态跨尺度生物医学成像技术, 大数据人工智能临床应用和新型放射性药物研发及临床转化应用研究等。现任北医核医学系主任, 北京大学医院核医学科前任主任和北大国际医院核医学科主任。全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专委会主委, 为全国“核技术应用”重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委, 《世界华人消化杂志》常务副主编。承担多项国家和部委级课题, 主编教材20部和专著3部, 发表论文500多篇 (SCI收录50多篇, 最高IF42.082), 获3项中国发明专利和5项部委级成果奖。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 11 June 8, 2020

EDITORIAL

- 393 Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases
Zhang Q, Zhang XF, Niu CY

BASIC RESEARCH

- 401 LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p
Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 410 Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation
Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q

REVIEW

- 417 Role of circular RNAs in digestive system malignancies
Hou Q, Lin JC, Wu LF
- 428 Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer
Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB
- 435 Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer
Li MY, Fan H, Hu DS

RAPID COMMUNICATION

- 443 Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation
Ye YL, Qian X, Lv C
- 448 Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation
Yu YX, Yang QY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 11 June 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital; Peking University International Hospital, No. 8, Xishiku Road, Xicheng District, Beijing 100034, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展

王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌

王婧, 王文安, 张安, 甘肃中医药大学 甘肃省兰州市 730000

刘宏斌, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科 甘肃省兰州市 730000

王婧, 研究生, 研究方向为胃肠外科.

基金项目: 国家科技部、财政部惠民计划资助项目, No. 2012GS620101; 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1506RJZA309; 甘肃省科技重大专项资助项目, No. 2011GS04390; 甘肃中医药大学研究生创新基金资助项目, No. 2019CX29.

作者贡献分布: 本文综述由王婧、王文安及张安完成; 刘宏斌负责审核.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科. liuhongbin999@163.com

收稿日期: 2020-03-02

修回日期: 2020-05-09

接受日期: 2020-05-28

在线出版日期: 2020-06-08

Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Hong-Bin Liu

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Hong-Bin Liu, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: the Ministry of Science and Technology and the Ministry of Finance, No. 2012GS620101; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1506RJZA309; Gansu Province Science and Technology Major Special Funding Project, No. 2011GS04390; the Graduate Innovation Fund of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, No. 2019CX29.

Corresponding author: Hong-Bin Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, No. 333, South Binhe Road, Qilihe District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2020-03-02

Revised: 2020-05-09

Accepted: 2020-05-28

Published online: 2020-06-08

Abstract

Methyltransferase-like proteins (METTL) are part of a large protein family, which is characterized by the presence of an S-adenosylmethionine (SAM; a common substrate for methylation reactions) binding domain. Although members of this protein family have been shown or predicted as methyltransferases of RNA, DNA, or proteins, most methyltransferases are still poorly characterized. Identifying the complexes where these potential enzymes work can help to understand their function and substrate specificity. The METTL protein family is closely related to the occurrence and development of gastric cancer (GC), and its relationship with GC is of great importance in the diagnosis, treatment, and prognosis of GC. Here we give a systematic and comprehensive review of the mechanism of METTL protein family and its relationship with GC, with an aim to provide important resources for further research on these potential new methyltransferases and the diagnosis and treatment of GC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Methyltransferase-like proteins; Gastric cancer; METTL3; METTL9; METTL16

Citation: Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB. Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 428-434
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.428>

摘要

甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)是一个大蛋白家族的一部分,其特征是存在s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)的结合域, SAM是甲基化反应的共同底物。尽管这个蛋白家族的成员被显示或预测为RNA、DNA或蛋白质的甲基转移酶,但大多数甲基转移酶的特征仍然很差,识别这些潜在酶起作用的复合物有助于了解它们的功能和底物特异性。METTL蛋白家族与胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展有密切作用,明确其与GC的关系与GC的诊断治疗及预后有着十分重要的作用。本研究是对METTL蛋白家族的作用机制及与GC的关系一次系统和全面的综述,以期为进一步研究这些潜在的新型甲基转移酶和GC的诊治提供重要的资源。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 甲基转移酶样蛋白; 胃癌; METTL3; METTL9; METTL16

核心提要: 甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)家族通过调节s-腺苷甲硫氨酸的浓度进行甲基化修饰,家族成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质,其中主要进行RNA的甲基化修饰。本文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及家族成员在胃癌中的研究进展。

文献来源: 王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌. 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 428-434
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.428>

0 引言

甲基化修饰广泛应用于调节RNA、DNA和蛋白质的活性,在正常机体和疾病的多种生物学行为中起重要作用,是近年来的研究前沿和热点。s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)是几乎所有细胞甲基化反应的甲基供体,因此需要细胞精确地维持SAM的水平,但是目前对控制哺乳动物细胞内SAM丰度的机制却不甚了解。细菌使用核糖开关直接将细胞内SAM水平与由蛋氨酸和ATP生成SAM的SAM合成酶的生产联系起来。一些研究结果表明,人SAM合成酶的表达也受转录后调节^[1-4]。核苷甲基转移酶(methyltransferase-

like proteins, METTL)是蛋白质的一个多样化家族,其特征是存在甲基转移酶样结构域和由中央的七链 β -折叠结构形成的结构保守的SAM结合结构域。到目前为止, DNA(胞嘧啶-5)甲基转移酶蛋白质家族已经得到了很好的研究,并被鉴定为DNA (Dnmt1、3a和3b),也被鉴定为RNA (Dnmt2)甲基转移酶^[5,6]。METTL蛋白家族是通过调节SAM的浓度进而进行甲基化修饰。通过使用无标记定量质谱系统研究了HeLa细胞中METTL蛋白家族成员的相互作用伴侣,发现许多METTL蛋白在稳定的复合物之外发挥作用,而包括METTL3、METTL14和METTL7B在内的其他蛋白家族成员则具有高置信度的相互作用伴侣^[5,7-9]。下文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及其中的几个家族成员在胃癌(gastric cancer, GC)中的研究进展。

1 METTL蛋白家族的概论

METTL蛋白家族的成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质,家族成员主要进行RNA的甲基化修饰。

1.1 RNA甲基转移酶 METTL3和METTL14催化mRNA和主要miRNA中N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)的形成。有趣的是,要使METTL3具有活性,必须与METTL14一起组成一个完整的体系^[10]。对于METTL7B,研究鉴定了跨膜蛋白TMEM126A是高度信任的相互作用因子。TMEM126A本身是Myc原癌基因蛋白的靶标,也是功能未知的线粒体膜蛋白,该基因的缺陷可导致7型视神经萎缩。这种与线粒体膜蛋白的相互作用可能暗示了METTL7B在线粒体RNA甲基化中的潜在功能。METTL8可以在体外和人类细胞中催化RNA中3-甲基胞苷的形成。已经确定脯氨酰4-羟化酶亚单位 α 1是METTL8的交互因子,可以推测METTL8将RNA修饰与转录调节结合在一起。研究显示METTL1可以在与Trna[鸟嘌呤-N(7)]-甲基转移酶非催化亚基WDR4形成复合体的情况下催化mRNA和tRNA中的7-甲基鸟苷形成^[11-13]。与此相反,另一种新近鉴定出的m6A RNA甲基转移酶METTL16似乎不需要其他蛋白质来发挥其甲基转移酶活性。通过对GFP-METTL16的纯化进行活性测试,在体外RNA甲基转移酶测定中,其纯化包含预期的总细胞RNA甲基转移酶活性,这表明METTL16确实没有为保持活性所需的必需伴侣^[14]。

1.2 DNA甲基转移酶 敲除METTL4的RNAi不仅诱导G1期细胞周期停滞,而且导致中期染色体排列缺陷,进而提出METTL4可能使DNA甲基化^[15]。METTL9是一种类甲基化转移酶,属于DREVI转甲基酶家族,可以与野生的P53结合,进而使DNA上的许多基因位点发生高甲基化,导致肿瘤抑制因子等重要基因失活。因此,可以通过

研究DNA甲基转移酶抑制剂抑制特定位点上的核酸甲基化, 进而可以纠正错误的甲基化修饰改变基因的表达, 对疾病的诊治提供新的思路^[16,17].

1.3 蛋白质甲基转移酶 METTL9和钙连接蛋白前体(calnexin precursor, CANX)之间的相互作用, 通过进行了GFP-METTL9免疫沉淀, 并按预期通过免疫印迹检测到CANX作为METTL9的相互作用因子. CANX在调节内质网腔内钙浓度中起着重要作用, 并且可以作为蛋白质伴侣协助蛋白质折叠和质量控制. 基于这种相互作用, 我们可以推测METTL9可能是一种蛋白质而不是RNA甲基转移酶, 并且可能将新生的蛋白质折叠与翻译后修饰结合在一起^[7]. 研究表明METTL10和METTL11A是蛋白质甲基转移酶^[8,17].

2 METTL3-METTL4复合体的分子作用机制及其在GC中的研究进展

m6A被发现于20世纪70年代, 是腺嘌呤(A)第6位氮原子发生甲基化而形成的一种修饰, 是真核生物RNA最常见的甲基化修饰^[18-20]. m6A是哺乳生物中mRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)中最常见的内部修饰. m6A修饰受三种类型的酶调控: “写入程序”(甲基转移酶, 包括WTAP, RBM15和METTL3/14/16等), “阅读程序”(RNA结合蛋白和异质核糖核蛋白的YTH域, 包括YTHDF1/2/3等)和“橡皮擦”(脱甲基酶, 包括ALKBH5和FTO), 作用机制如图1所示. m6A甲基转移酶, 结合蛋白和脱甲基酶可以诱导癌基因转录表达, 癌细胞增殖, 分化阻滞, 侵袭, 转移, 肿瘤发生和对癌症治疗的抵抗力^[21,22].

METTL3可与METTL14、WTAP形成一个稳定的异源二聚体, 对哺乳动物的mRNA进行m6A甲基化修饰, 这个复合体属于甲基转移酶类m6A调控蛋白^[23-27]. METTL3和METTL14均有甲基转移酶活性, 但METTL14的催化活性要远高于METTL3. 尽管单独的METTL3或METTL14在体外表现出相对较弱的催化活性, METTL3-METTL4复合体则具有更高的催化能力. METTL3-METTL4复合体的结构中只有METTL3与SAM结合, 而METTL14起着底物识别的结构性作用, 因此, 异二聚体METTL3-METTL14复合体被认为是m6A甲基转移酶的催化结构域^[28]. METTL3在催化中起到核心的作用, METTL14则起到支撑METTL3的结构的作用. 由METTL3-METTL4复合体介导的mRNA m6A修饰会导致mRNA衰减, 降低mRNA稳定性, 促进mRNA从细胞核输出到细胞质以及将5-UTR-甲基化的mRNA翻译成蛋白质. 敲低METTL3或METTL14会重新调节许多转录本的表达, 例如多能性因子Nanog, 并损害胚胎干细胞分化^[29-33]. RNA甲基转

移酶还通过调节miRNA表达来调节基因表达, METTL3甲基化pri-miRNA, 标记它们以进行识别和加工, 并以与细胞类型无关的方式增强整体miRNA的成熟度^[34].

GC是消化道最多见的恶性肿瘤, 早期发现较为困难, 一般在偶然检查中发现, 往往已处于晚期, 给患者及家属带来巨大的精神和经济压力. GC的发病原因复杂, 它的发生、发展是一个由多种癌基因包括原癌和抑癌基因、促凋亡和抑凋亡基因共同参与的多阶段、多途径的过程. 从分子水平探讨GC发病机制是近几年来研究的热点之一, 基因水平的研究可以为GC的诊断、治疗和预后的判断开辟新的途径^[35-38]. METTL3介导的m6A修饰存在于GC细胞中, 锌指MYM型含1(zinc finger MYM-type containing 1, ZMYM1)是METTL3的真正m6A靶标. METTL3对ZMYM1 mRNA的m6A修饰依靠“阅读器”蛋白HuR依赖性途径增强了其稳定性. 此外, ZMYM1通过募集CtBP/LSD1/CoREST复合物结合并介导E-钙粘蛋白启动子的阻遏, 从而促进上皮-间质转化程序和转移. 揭示了METTL3/ZMYM1/E-钙粘蛋白信号作为抗GC转移策略中的潜在治疗靶点^[39]. 通过shRNA转染敲低了人GC细胞系AGS和MKN45中的METTL3, RT-qPCR分析和蛋白质印迹分别验证了RNA干扰对mRNA和蛋白质水平的有效性, 发现METTL3可抑制AGS和MKN45细胞中的细胞增殖, 迁移和侵袭. 此外, METTL3减少GC细胞中的Bcl2和增加Bax和活性Caspase-3, 这表明细胞凋亡途径被激活. 机制研究表明METTL3导致人GC细胞中AKT信号通路失活, 包括AKT磷酸化水平降低以及下游效应子p70S6K和Cyclin D1的表达. 揭示了METTL3的下调会抑制人GC细胞的增殖和迁移, 并导致AKT信号通路失活, 这表明METTL3可能是治疗人GC的潜在靶标^[40-46]. 研究发现, METTL14mRNA在GC组织中与癌旁组织相比, 表达水平显著降低. 通过RNAi干扰内源性METTL14表达后, 可显著促进GC细胞的增殖、侵袭和迁移. 结果说明METTL14可能在GC发生发展过程中起到抑癌基因作用, METTL14的抑癌作用也许能为GC临床分型诊断、治疗方案选择以及衡量愈合提供一个新的生物学标志^[47,48].

3 METTL9的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL9是P53的一个下游基因, METTL9的染色体定位是在16p12-13, 由六个外显子和五个内含子组成, METTL9mRNA的开放阅读框在282-1130 bp处, 编码序列长度为849 bp. METTL9基因序列能与野生型P53蛋白结合, 与突变型P53蛋白几乎不结合. METTL9蛋白为亲水性蛋白, 存在一个跨膜区, 大约在42-79氨基酸片段, 没有信号肽^[17,49]. METTL9是一种类甲基化转移酶, 属于

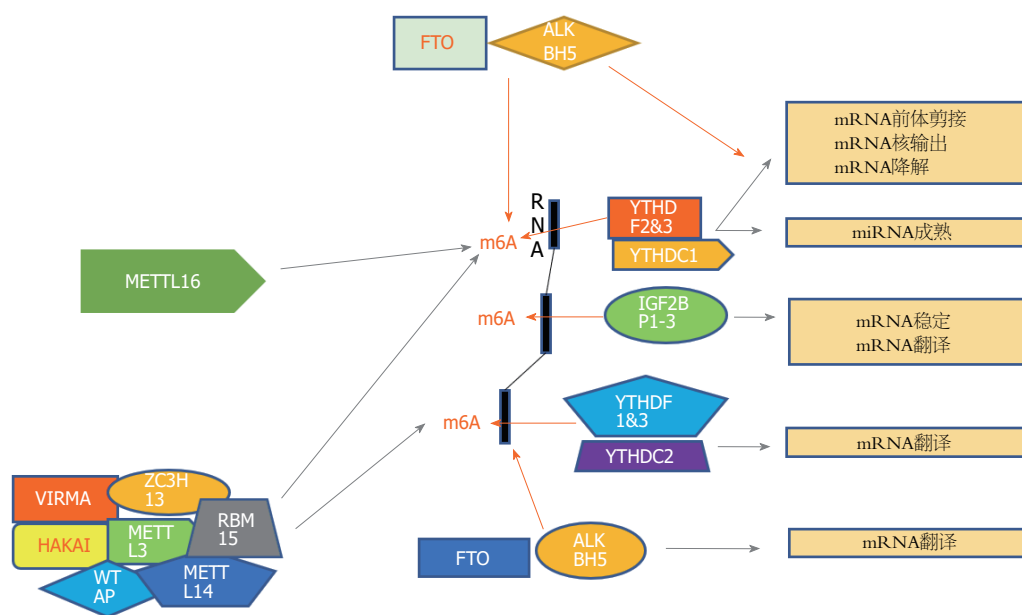


图1 N6-甲基腺苷甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白的作用机制. 橙色箭头表示抑制作用, 灰色箭头表示促进作用.

DREVI转甲基酶基因家族, 与DREVI基因具有高相似性, 而且与野生的P53的内含子区域结合, 致使发生高甲基化, 导致肿瘤抑制因子等重要基因失活. 在该蛋白酶的作用下, 可能使DNA的SAM的甲基转移到CpG二核苷酸的胞嘧啶5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶, 最终导致DNA甲基化, 引起癌症的发生^[6,16].

METTL9基因作为P53的一个下游基因在GC组织中高表达, 在正常组织中低表达并在GC组织中随组织分化程度减低表达成上升趋势^[49]. 所以, 我们可以把METTL9当作肿瘤标记物对肿瘤风险进行评估, 进而得到预防策略, 对早期诊断及手术方式提供指导.

4 METTL16的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL16是鉴定出的第二种甲基腺苷(methyladenosine, mA)甲基转移酶, 其已知的底物包括U6小核糖核酸(small nuclear RNA, snRNA)和编码转移相关肺腺癌转录物1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)的人MAT2A mRNA^[49-51]. METTL16在结构上与METTL3类似, 但具有一些独特的元素, 例如Rossmann折叠中的独特 α B螺旋. 与METTL3-METTL14复合体相比, 全长METTL16形成同型二聚体, 一种天然的凝胶位移分析表明METTL16与MALAT1 RNA三螺旋结合. 此外, 尽管METTL16的结晶部分具有与全长多肽相同的活性, 但METTL3-METTL14复合体的催化结构域需要METTL3的N末端CCCH基序才能发挥全部活性, 可能需要额外的结构域才能将RNA底物正确定位在METTL3-METTL14复合体的催化腔内, 而METTL16的延伸环足以定向其RNA底物以进行mA修饰. 因此,

尽管METTL3和METTL16的催化活性可能具有相似的结构基础, 但由于延伸环的位置和其他RNA结合结构域的存在, 导致底物特异性差异很大^[52-54]. METTL16诱导mRNA的3-UTR以及U6小核RNA的A43中的mA修饰, 该碱基在剪接过程中与前mRNA的5个剪接位点碱基配对, 这表明METTL16在mRNA稳定性和剪接中起重要作用. 有趣的是, 一项研究提出了METTL16在mRNA前剪接过程中发挥了额外的作用, 使METTL16可以作为无论是mA的“书写器”还是“阅读器”. 作为mA的“书写器”, METTL16在SAM存在下迅速甲基化MAT2A mRNA, 导致内含子保留, 然后发生核降解^[55,56]. 当SAM水平低时, MAT2A mRNA上METTL16的长期占据会增强保留内含子的剪接. 从大肠杆菌到人均发现METTL16同源物, 它们均具有N端甲基转移酶结构域. 作为SAM依赖性甲基转移酶, 预测METTL16具有高度保守的Rossmann折叠^[57]. MALAT1核糖核酸三螺旋本身或邻近区域是METTL16的底物. MAT2A保留的内含子的剪接被快速诱导蛋氨酸耗竭后, 此效应需要一个保守的发夹(hp1), 我们进一步显示了它是METTL16 mA底物. 重要的是, 敲除METTL16可以消除蛋氨酸缺乏条件下对MAT2A剪接的诱导, 同时将METTL16强制结合到MAT2A 3UTR足以在Met充足的条件下促进剪接. 我们提出了一个模型, 其中MAT2A hp1上的METTL16占用促进了保留的内含子的剪接. 在高SAM含量下, METTL16迅速结合, 甲基化和解离, 有利于内含子保留. 在SAM限制条件下, METTL16不能有效地甲基化, 这会增加其在hp1上的停留时间并刺激保留的内含子的剪接. 我们得出的结论是METTL16是保守的U6 snRNA甲

基转移酶, 它已经在脊椎动物中进化出了另一种功能, 通过转录后调节SAM合成酶基因的表达来控制SAM稳态^[58-61].

虽然, 目前对于METTL16在GC中的研究还没有相关文献的报道, 但是METTL16相关的两个癌基因MAT2A和MALAT1已经被证实与GC的发生发展相关. 对癌组织及癌旁组织进行实时荧光定量PCR与Western blot技术检测, 结果显示GC组织中MAT2A mRNA相对表达量明显高于癌旁正常胃组织, 表明MAT2A在GC中表达上调^[59]. MALAT1基因在GC组织中呈高表达, 下调MALAT1基因表达可有效抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭力, 为以MALAT1为靶点的GC基因靶向治疗奠定了基础^[55].

5 结论

目前, METTL蛋白家族引起了人们的极大兴趣, 因为该蛋白家族被认为涵盖了许多潜在的新型甲基转移酶. 但是, 对于许多METTL蛋白, 尚不清楚它们是否确实是活性酶, 以及它们的底物是什么: RNA, DNA或蛋白质. 最近发现, 在我们研究的酶中, 除METTL3-14复合体外, 还有METTL7B, METTL8和METTL16等都是RNA甲基转移酶. 在过去的几年中, 由METTL家族成员催化的新发现、新类型和新的RNA修饰位点的首次功能表征, 激发了对该蛋白家族的兴趣. METTL蛋白家族对GC的作用已经有一些研究进展, 但调控机制尚不明确, 对METTL蛋白家族的深入研究将对GC乃至所有肿瘤的诊疗有极其重要的意义.

6 参考文献

- Murray B, Antonyuk SV, Marina A, Van Liempd SM, Lu SC, Mato JM, Hasnain SS, Rojas AL. Structure and function study of the complex that synthesizes S-adenosylmethionine. *IUCr* 2014; 1: 240-249 [PMID: 25075345 DOI: 10.1107/S2052252514012585]
- Chik F, Machnes Z, Szyf M. Synergistic anti-breast cancer effect of a combined treatment with the methyl donor S-adenosyl methionine and the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Carcinogenesis* 2014; 35: 138-144 [PMID: 23985780 DOI: 10.1093/carcin/bgt284]
- Hashimoto Y, Zumwalt TJ, Goel A. DNA methylation patterns as noninvasive biomarkers and targets of epigenetic therapies in colorectal cancer. *Epigenomics* 2016; 8: 685-703 [PMID: 27102979 DOI: 10.2217/epi-2015-0013]
- Luo WP, Du YF, Huang J, Huang WQ, Xu M, Yan B, Mo XF, Zhang CX. [Effect of peripheral bloodgenomic DNA methylation on the relationship between methyl donor status and risk of breast cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2017; 38: 537-541 [PMID: 28468078 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.025]
- Zhou KI, Pan T. Structures of the m(6)A Methyltransferase Complex: Two Subunits with Distinct but Coordinated Roles. *Mol Cell* 2016; 63: 183-185 [PMID: 27447983 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.07.005]
- Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet* 1998; 19: 219-220 [PMID: 9662389 DOI: 10.1038/890]
- Martin GH, Park CY. Meddling with METTLs in Normal and Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 139-141 [PMID: 29395048 DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.013]
- Dorsett M, Westlund B, Schedl T. METT-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2009; 183: 233-247 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]
- Dorsett M, Schedl T. A role for dynein in the inhibition of germ cell proliferative fate. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 6128-6139 [PMID: 19752194 DOI: 10.1128/MCB.00815-09]
- Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016 Jun 23; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
- Heyn H, Esteller M. An Adenine Code for DNA: A Second Life for N6-Methyladenine. *Cell* 2015; 161: 710-713 [PMID: 25936836 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.021]
- van Nuland R, Smits AH, Pallaki P, Jansen PW, Vermeulen M, Timmers HT. Quantitative dissection and stoichiometry determination of the human SET1/MLL histone methyltransferase complexes. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2067-2077 [PMID: 23508102 DOI: 10.1128/MCB.01742-12]
- Ignatova VV, Jansen PWTC, Baltissen MP, Vermeulen M, Schneider R. The interactome of a family of potential methyltransferases in HeLa cells. *Sci Rep* 2019; 9: 6584 [PMID: 31036863 DOI: 10.1038/s41598-019-43010-2]
- Aoyama T, Yamashita S, Tomita K. Mechanistic insights into m6A modification of U6 snRNA by human METTL16. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 5157-5168 [PMID: 32266935 DOI: 10.1093/nar/gkaa227]
- Kweon SM, Chen Y, Moon E, Kvederavičiūtė K, Klimasauskas S, Feldman DE. An Adversarial DNA N6-Methyladenine-Sensor Network Preserves Polycomb Silencing. *Mol Cell* 2019; 74: 1138-1147.e6 [PMID: 30982744 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.018]
- Khalili M, Wong RJ. Underserved Does Not Mean Undeserved: Unfurling the HCV Care in the Safety Net. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3250-3252 [PMID: 30311153 DOI: 10.1007/s10620-018-5316-9]
- 徐欢, 董斌, 林月霞, 田素娟, 杜欣娥. 纳米胶体金的制备及粒径的测定. *广东药学院学报* 2010; 26: 127-130
- Guan K, Liu X, Li J, Ding Y, Li J, Cui G, Cui X, Sun R. Expression Status And Prognostic Value Of M6A-associated Genes in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3027-3040 [PMID: 32226518 DOI: 10.7150/jca.40866]
- Deng X, Su R, Weng H, Huang H, Li Z, Chen J. RNA N⁶-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives. *Cell Res* 2018; 28: 507-517 [PMID: 29686311 DOI: 10.1038/s41422-018-0034-6]
- Chen K, Wei Z, Zhang Q, Wu X, Rong R, Lu Z, Su J, de Magalhães JP, Rigden DJ, Meng J. WHISTLE: a high-accuracy map of the human N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome predicted using a machine learning approach. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: e41 [PMID: 30993345 DOI: 10.1093/nar/gkz074]
- Lan Q, Liu PY, Haase J, Bell JL, Hüttelmaier S, Liu T. The Critical Role of RNA m6A Methylation in Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1285-1292 [PMID: 30894375 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2965]
- Zhang C, Fu J, Zhou Y. A Review in Research Progress Concerning m6A Methylation and Immunoregulation. *Front Immunol* 2019; 10: 922 [PMID: 31080453 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00922]

- 10.1016/j.stem.2017.11.016]
- 50 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N⁶-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
- 51 Ruszkowska A, Ruszkowski M, Dauter Z, Brown JA. Structural insights into the RNA methyltransferase domain of METTL16. *Sci Rep* 2018; 8: 5311 [PMID: 29593291 DOI: 10.1038/s41598-018-23608-8]
- 52 Dorsett M, Westlund B, Schedl T. Mett-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2009;183(1), 233-47 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]
- 53 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
- 54 Brown JA, Kinzig CG, DeGregorio SJ, Steitz JA. Methyltransferase-like protein 16 binds the 3'-terminal triple helix of MALAT1 long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 14013-14018 [PMID: 27872311 DOI: 10.1073/pnas.1614759113]
- 55 Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, Tycowski KT, Steitz JA. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN β noncoding RNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 19202-19207 [PMID: 23129630 DOI: 10.1073/pnas.1217338109]
- 56 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
- 57 Shimazu T, Barjau J, Sohtome Y, Sodeoka M, Shinkai Y. Selenium-based S-adenosylmethionine analog reveals the mammalian seven-beta-strand methyltransferase METTL10 to be an EF1A1 lysine methyltransferase. *PLoS One* 2014; 9: e105394 [PMID: 25144183 DOI: 10.1371/journal.pone.0105394]
- 58 Brannan KW, Jin W, Huelga SC, Banks CA, Gilmore JM, Florens L, Washburn MP, Van Nostrand EL, Pratt GA, Schwinn MK, Daniels DL, Yeo GW. SONAR Discovers RNA-Binding Proteins from Analysis of Large-Scale Protein-Protein Interactomes. *Mol Cell* 2016; 64: 282-293 [PMID: 27720645 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.003]
- 59 Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Varela-Rey M, Lu SC, García-Trevijano ER, Mato JM, Avila MA. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine. *J Biol Chem* 2003; 278: 19885-19890 [PMID: 12660248 DOI: 10.1074/jbc.M211554200]
- 60 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
- 61 Doxtader KA, Wang P, Scarborough AM, Seo D, Conrad NK, Nam Y. Structural Basis for Regulation of METTL16, an S-Adenosylmethionine Homeostasis Factor. *Mol Cell* 2018; 71: 1001-1011.e4 [PMID: 30197297 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.025]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

