

王 婷, 郭 月, 彭 琦, 等. 植物环状 RNA(circRNA)的形成及作用机制研究进展[J]. 江苏农业学报, 2024, 40(10): 1976-1984.
doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2024.10.023

植物环状 RNA(circRNA)的形成及作用机制研究进展

王 婷^{1,2}, 郭 月², 彭 琦², 张洁夫², 胡茂龙^{1,2,3}

(1.江苏大学生命科学学院,江苏 镇江 212013; 2.江苏省农业科学院经济作物研究所/国家油料作物改良中心南京分中心/农业农村部长江下游棉花与油菜重点实验室/江苏省农业生物学重点实验室,江苏 南京 210014; 3.福建农林大学农学院,福建 福州 350002)

摘要: 环状 RNA(Circular RNA, circRNA)是一类特殊的非编码 RNA,其在生物体中广泛存在,是目前 RNA 领域最新的研究热点。本文通过详细对比分析动植物 circRNA,综述植物 circRNA 的形成机制以及功能作用机理,为进一步深入研究植物 circRNA 提供基础。

关键词: 植物环状 RNA; 形成机制; 作用机理

中图分类号: Q752 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2024)10-1976-09

Research progress on mechanisms of formation and function of circular RNA (circRNA) in plants

WANG Ting^{1,2}, GUO Yue², PENG Qi², ZHANG Jie fu², HU Maolong^{1,2,3}

(1.School of Life Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2.Institute of Industrial Crops, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences/Nanjing Sub-center, National Center of Oil Crops Improvement/Key Laboratory of Cotton and Rapeseed <Nanjing>, Ministry of Agriculture and Rural Affairs/Provincial Key Laboratory of Agrobiolgy, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China; 3.College of Agriculture, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

Abstract: Circular RNA (circRNA) is a unique class of non-coding RNA, which exists widely in various organisms and has become the latest hot research topic in the field of RNA. This paper reviewed the formation mechanism and functional mechanism of plant circRNA based on the detailed comparative analysis of plant and animal circRNA, which could provide a basis for further in-depth research on plant circRNA.

Key words: plant circular RNA; formation mechanism; action mechanism

在植物细胞中,根据 RNA 是否具有编码作用,

可将其分为 2 类(图 1),一类为编码蛋白质的信使 RNA(mRNA),另一类为非编码 RNA(ncRNA)^[1]。非编码 RNA 又可以进一步分为长链非编码 RNA(lncRNA)和短链非编码 RNA(sncRNA)^[2-3],其中短链非编码 RNA 包括核糖体 RNA(rRNA)、转运 RNA(tRNA)、小 RNA(miRNA)、小干扰 RNA(siRNA)、小核 RNA(snRNA)等。而环状 RNA(circRNA)则是一种特殊的 lncRNA^[1,4]。

1976 年, Sanger 等^[5]在研究植物类病毒时首次发现了单链闭合 RNA,随后陆续有研究发现在酵母线粒体^[6]、动物病毒——丁型肝炎病毒^[7]、人类结

收稿日期: 2024-02-29

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31901503);江苏省农业科技自主创新基金项目[CX(23)1001-1];江苏省农业生物学重点实验室重大自主科研项目(JKLA2021-ZD02);国家农业现代产业技术体系建设专项(CARS-12);科技创新重大项目子课题(2023ZD0404203)

作者简介: 王 婷(1998-),女,江苏泰兴人,硕士研究生,主要从事油菜分子遗传及比较基因组学研究。(E-mail) 1433934826@qq.com。郭月为共同第一作者。

通讯作者: 胡茂龙, (E-mail) huml@jaas.ac.cn

肠癌缺失细胞转录本^[8]中都包含 1 个或多个环状转录本。然而由于 circRNA 呈封闭环状结构,表达量低以及当时检测手段的局限性,circRNA 在最初很长时间内被认为是错误剪接的副产物。直到 2012 年,Salzman 等^[9]通过 RNA-Seq 方法首次在人体内鉴定出约 80 个 circRNA,并确定形成 circRNA 的特殊剪接方式为反向剪接,从而证实 circRNA 普遍存在于基因表达过程中。随着高通量测序技术的发展,结合成熟的生物信息学分析和分子鉴定手段,研究者们发现 circRNA 在动植物中广泛存在并发挥重要作用,circRNA 逐渐成为非编码 RNA 领域的研究热点。图 2A 展示了以“circRNA”为关键词在 PubMed 数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得的自 2012 年至 2024 年近 13 年的相关文献,图 2B 则是以“plant circRNA”为关键词在同一个数据库中获得的相关文献,结果表明,有关 circRNA 的

研究文献发表数量逐年增加,在 2022 年达到顶峰,但与关于动物环状 RNA 的大量研究相比,植物环状 RNA 的研究仍处在起步阶段。

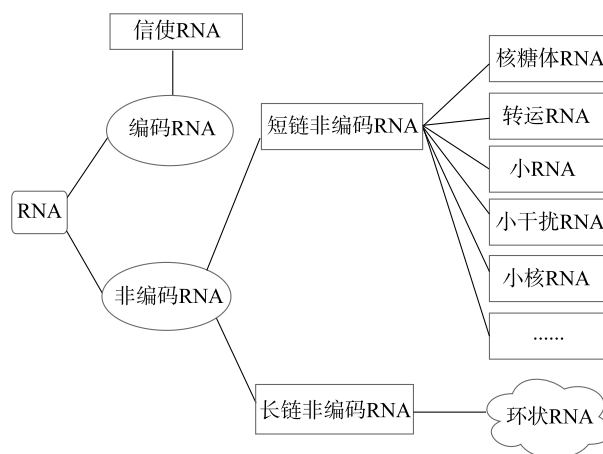
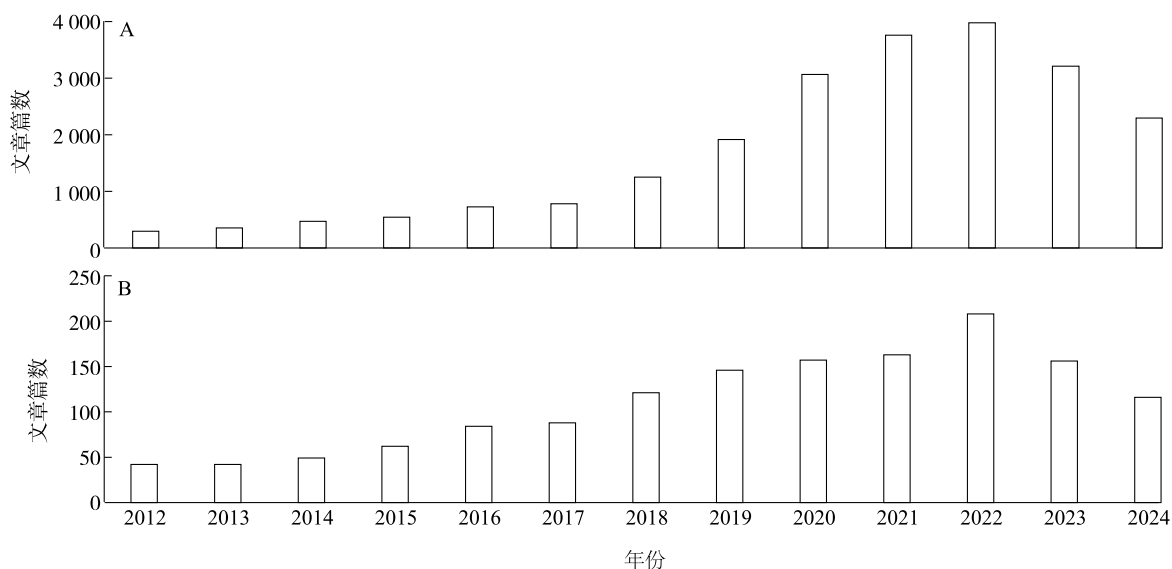


图 1 植物中 RNA 的分类

Fig.1 Classification of RNA in plants



A: 以“circRNA”为关键词在 PubMed 数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得的自 2012 年至 2024 年的相关文献; B: 以“plant circRNA”为关键词在 PubMed 数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得的自 2012 年至 2024 年的相关文献。

图 2 PubMed 数据库中自 2012 年至 2024 年有关环状 RNA(circRNA) 的相关文献

Fig.2 Relevant literatures on circular RNA (circRNA) from 2012 to 2024 in PubMed database

circRNA 全称为 circular RNA,广泛存在于真核生物中,绝大部分在细胞质中富集。它通过前体信使 RNA(Pre-mRNA)的反向剪接产生,然后 5'端和 3'端共价结合形成闭合结构,不具有如线性 RNA 般典型的 5'端帽子和 3'端 poly(A)尾巴,因此能够不受 RNA 外切酶的影响,结构稳定,半衰期长,不易降解^[10-11]。circRNA 在动植物中的主要作用为调控编

码 RNA 的表达、与蛋白质结合形成二元或多元复合物协同调控靶基因的活性等^[12]。在植物生长发育的不同阶段和逆境胁迫中均有发现 circRNA,但相对于动物 circRNA,植物 circRNA 形成机制仅停留在概念层面,缺乏系统性的阐述。因此,本综述着重系统总结动植物 circRNA 的形成机制,并进行差异比较,探讨 3 类成环机制并补充说明涉及转座子、可

变剪接以及侧翼内含子高度甲基化等植物 circRNA 形成机制,为植物 circRNA 功能的深入研究提供基础。

1 植物 circRNA 的形成机制

与传统线性 RNA (linear RNA, 含 5' 和 3' 末端) 不同, circRNA 主要由前体信使 RNA 通过反向剪接,

以单个或多个外显子成环,或夹杂内含子序列形成环状结构^[13](图 3)。经典的线性 RNA 剪接方式是通过识别内含子中的 5' 端剪接位点 (GU) 和 3' 端剪接位点 (AG), 将前后外显子正向相连, 除去内含子, 形成成熟的线性 RNA, 包含有 5' 端帽子结构和 3' 端 Poly (A) 尾巴结构^[14]。而 circRNA 则是将外显子的上游 5' 端和下游 3' 端反向剪接形成闭合环状 (图 3)^[15]。

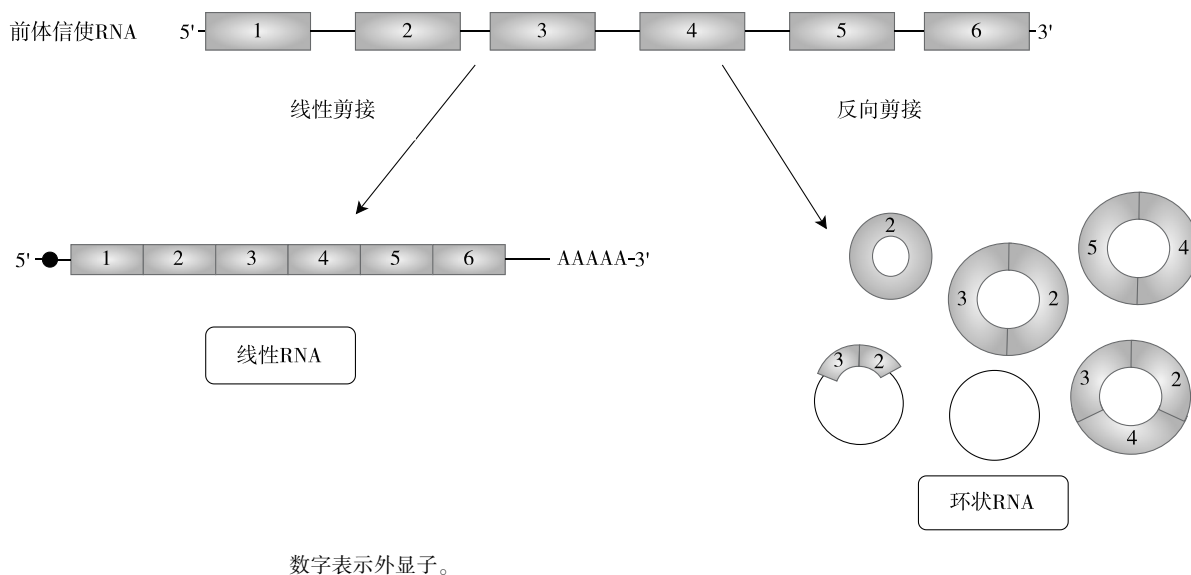


图 3 环状 RNA (circRNA) 与线性 RNA 的区别

Fig.3 Difference between circular RNA (circRNA) and linear RNA

动物 circRNA 形成机制早已明确,成环机制主要分为两大类^[16]:内含子配对驱动环化机制以及套索驱动环化机制。内含子配对驱动环化机制 (图 4A) 是由于 circRNA 两侧内含子上具有互补序列,使得外显子 5' 端剪接受体位点 (SA) 和 3' 端剪接供体位点 (SD) 直接配对,2 个内含子结合,最终使外显子环化;套索驱动环化机制 (图 4B) 则是通过外显子跳跃在内含子上由 SA 和 SD 相互靠近连接形成 1 个含有外显子的套索状结构,随后内含子被移除,形成 1 个 circRNA。有时,从分支结构脱离的内含子套索也会产生 circRNA。

两种机制得以进行的基础是在内含子上有大量 Alu 元件存在,Alu 本身是一段相对保守的大约 200 bp 的反向互补重复序列,在内含子上大量存在,能够促进基因转录剪切^[17]。除了两大经典机制外,还可以通过 RNA 结合蛋白质 (RBP) 的二聚化或 RBP 与侧翼内含子中的特定序列结合使得 SA 和 SD 接近,即 RNA 结合

蛋白质驱动化 (图 4A)。但是,一些 RBP 在 circRNA 的形成过程中有时也会起到消极作用。例如,ADAR (作用于 RNA 的特异性腺苷脱氨酶) 和 DHX9 (RNA 解旋酶) 会通过破坏反向重复元件之间的碱基配对,进而抑制 circRNA 的形成 (图 4A)^[15]。

与动物不同,大多数植物 circRNA 侧翼内含子序列中的反向互补重复序列 (Alu 元件) 很少,例如 Ye 等^[4]在拟南芥 5 152 个外显子 circRNA 中仅发现 1 个 circRNA 的侧翼内含子存在长度大于 15 nt 的反向互补序列;Lu 等^[18]发现水稻中仅约 0.85% 的侧翼内含子序列中含有大于 18 nt 的互补序列;葡萄中 1 432 种 circRNA 中,只有 85 种 circRNA 的侧翼内含子序列中含有反向互补序列^[19]。这些结果表明,植物中只有少数 circRNA 的形成受到侧翼互补序列的调控,动物中的内含子配对驱动环化机制以及套索驱动环化机制两大经典环化机制也许并不是植物 circRNA 形成的主要机制。

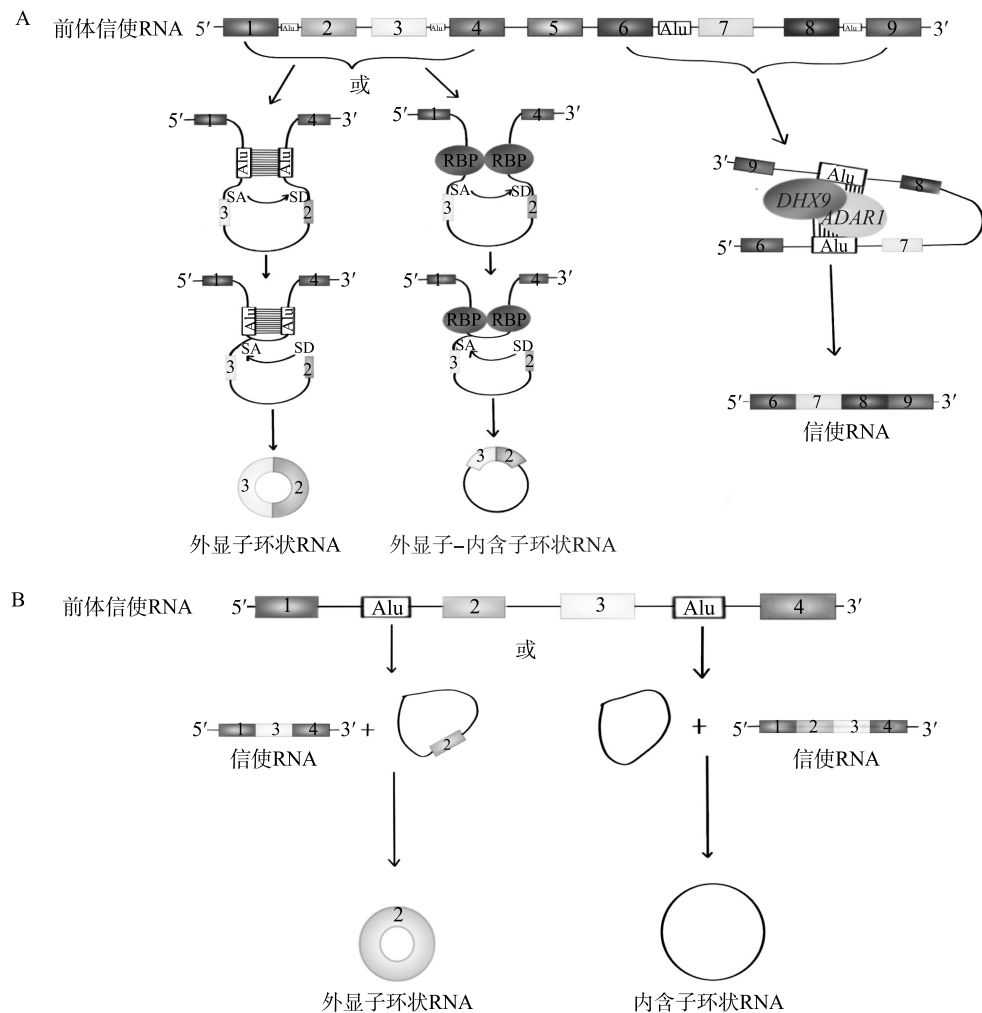


图 A 中左图为内含子配对驱动环化机制,SA 为外显子 5'端剪接受体位点,SD 为 3'端剪接供体位点;中间图为 RNA 结合蛋白质驱动环化机制,RBP 为 RNA 与蛋白质结合复合物;右图则是通过 ADAR(特异性腺苷脱氨酶)和 DHX9(RNA 解旋酶)抑制环化,形成信使 RNA;图 B 为套索驱动环化机制。数字表示外显子。

图 4 环状 RNA(circRNA)成环机制

Fig.4 The ring formation mechanism of circular RNA (circRNA)

近年来陆续有研究发现,植物 circRNA 的形成依靠多种不同的机制进行调节。Chen 等^[20]在玉米中发现转座子可能参与 circRNA 的形成并进一步调控表型变异;Wang 等^[14]通过对 11 种植物测序研究发现,植物中 circRNA 的形成可能与可变剪接有关;Philips 等^[12]在拟南芥中发现,circRNA 在剪接相关突变体 *cbp80*、*c2h2* 和 *flk* 中显著增加和积累,表明植物 circRNA 的形成受到剪接因子的影响;Zhang 等^[21]在毛竹中发现 circRNA 的侧翼内含子高度甲基化可能促进 circRNA 的形成。因此,就目前现有的研究结果来看,植物中 circRNA 的形成机制更加复杂多样,具体的机制仍需进一步的深入研究与探

索。

2 植物 circRNA 的作用机制

circRNA 作为非编码 RNA 家族的新成员,其作用机制在很大程度上仍然未知,目前认可度较高的主要有 3 种,分别为 circRNA 通过竞争性内源 RNA 机制(ceRNA)作为分子海绵结合 mRNA 进而调控其表达;具有潜在的蛋白质翻译作用以及通过调控亲本基因的转录参与生命活动^[22-23]。

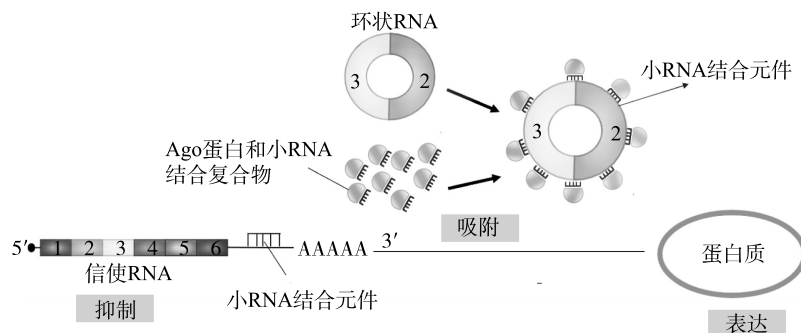
2.1 miRNA 分子海绵

miRNA 是生物体内最短的具有生物学功能的非编码 RNA,能参与基因的调控。正常转录过程

中,miRNA 会与 mRNA 结合而抑制靶基因的表达。与线性 RNA 只能在 3'端 poly(A)尾巴处吸附 miRNA 不同,circRNA 的环状结构上富含 miRNA 结合位点,1 个 circRNA 能吸附几十甚至上百个 miRNA,起到分子海绵作用,这导致本应结合在 mRNA 上的 miRNA 被 circRNA 夺走,解除 miRNA 对 mRNA 的抑制作用,最终提高了靶基因的表达水平,这一作用机制被称为 ceRNA 机制(图 5),并且此机制是目前 circRNA 领域研究的一大热点^[24]。

在人和动物正常的体内环境下,ceRNA 机制处于一种平衡状态。当平衡被打破时则会导致生命活动发生紊乱,出现各种非正常性状,进而引起疾病发生^[25]。Hansen 等^[26]在研究人和小鼠脑组织时,首

次发现并确认一种高表达的 circRNA 分子,能充当一种小 RNA(miR-7)的海绵,被称为 ciRS-7,它是由小脑变性相关蛋白质 1(CDR1as)反义形成的 circRNA 分子,全长将近 3 000 nt,约含有 70 个 miR-7 结合位点,能和 Ago2 蛋白形成复合物。Memczak 等^[27]研究发现,ciRS-7 上调或 miR-7 敲除会损害斑马鱼中脑的发育。目前关于动物 circRNA 的研究多集中于某一个 circRNA 能通过吸附某一个 miRNA 或多个 miRNA 对 mRNA 进行调控,从而影响到某个疾病的发展,如 circHIPK3 可吸附 miR-558,通过其靶标 mRNA 进而抑制膀胱癌细胞肝素酶的表达,为治疗膀胱癌提供新的治疗靶点^[28]。



数字表示外显子。

图 5 环状 RNA(circRNA)作为 miRNA 分子海绵的作用机制

Fig.5 Action mechanism of circular RNA (circRNA) as the miRNA molecular sponge

关于植物 circRNA 作为 miRNA 分子海绵的作用鲜有报道。因为产生 circRNA 的基因组区域中具有的 miRNA 结合位点不像在动物中,尚未形成明确的植物中的数据库,导致目前鉴定到的植物 circRNA 都只是预测到潜在 miRNA 结合位点。例如水稻和拟南芥中分别有 6.6%和 5.0%的 circRNA 被预测为 miRNA 的潜在靶标^[4],在番茄中发现 102 个 circRNA 可以作为 24 个 miRNA 的潜在靶标^[29];在玉米中发现 2 804 个 circRNA 中有 15 个 miRNA 结合位点^[20];在获得 circRNA 及其亲本基因的全长碱基序列之前,很难区分预测的 miRNA 结合位点是属于线性转录本还是 circRNA 转录本。因此,在植物中 circRNA 作为 miRNA 靶标的推断仍然是初步的,需要后续深入的试验验证。

2.2 潜在翻译作用

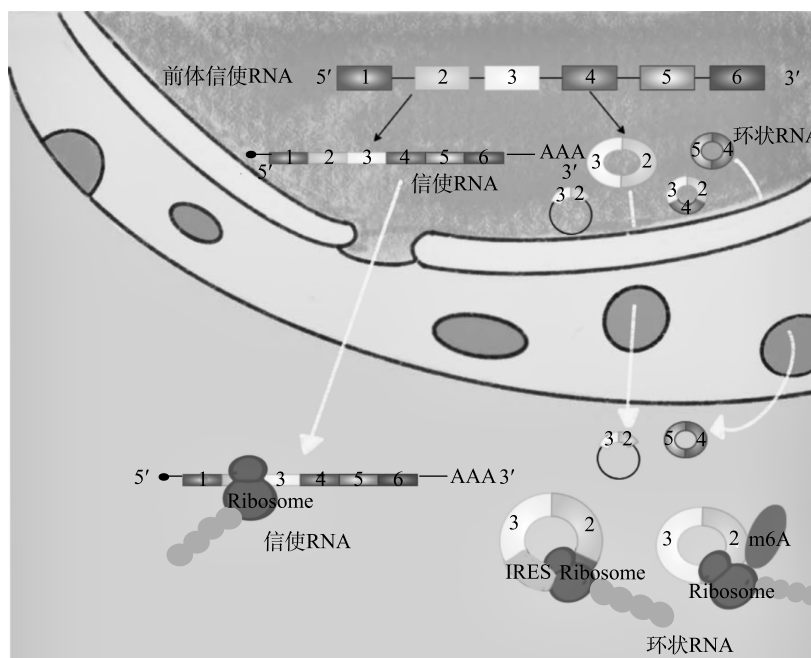
正常情况下,经典的帽依赖型蛋白质翻译机制需先识别信使 RNA 的 5'端,由于 circRNA 缺乏 5'帽子

结构所以不能翻译成蛋白质或肽。然而,近年来研究发现,部分 circRNA 可通过帽非依赖型蛋白质翻译机制的识别序列[内部核糖体进入点(IRES)或 m6A]修饰激活翻译(图 6)。Legnini 等^[30]对小鼠和人成肌细胞体外分化过程中 circRNA 进行分析发现,其中 Circ-ZNF609 包含 1 个开放读码阅读框(ORF),具有起始密码子和终止密码子,能通过 IRES 翻译成蛋白质;Yang 等^[31]在人类细胞中发现多种序列可以作为 IRES 驱动 circRNA 翻译,并且进一步证明 circRNA 含有广泛的 m6A 修饰,通过帽非依赖型方式激活蛋白质翻译。

植物中 circRNA 也可预测出上述 2 种方式的编码潜力,并且绝大多数通过 IRES 进行蛋白质编码。例如,大豆中有 165 个 circRNA 含有至少 1 个 IRES 元件和 1 个 ORF,表明它们具有编码多肽或蛋白质的潜力^[32];玉米中预测到 229 个 circRNA 具有编码潜力,且在所有已鉴定的 circRNA 中,大多数 cir-

cRNA 的长度为 150~450 bp,而大多数具有编码潜力的 circRNA 的长度则大于 750 bp,因此,较长的 circRNA 具有更高的编码潜力^[10]。植物中关于 circRNA 通过 m6A 修饰进行蛋白质编码的相关研究直至 2020 年才有报道,Wang 等^[33]开发了 1 种利用纳

米孔 DRS 检测 circRNA 中 m6A 修饰精确位置的新方法,鉴定出毛竹幼苗中约 10% 的外显子 circRNA 含有 m6A 修饰,主要分布在受体和供体剪接位点附近,可能具有编码蛋白质的潜能。



IRES 为内部核糖体进入位点;Ribosome 为核糖体。数字表示外显子。

图 6 环状 RNA(circRNA)2 种潜在翻译功能的作用机理

Fig.6 Mechanism of two potential translation functions of circular RNA (circRNA)

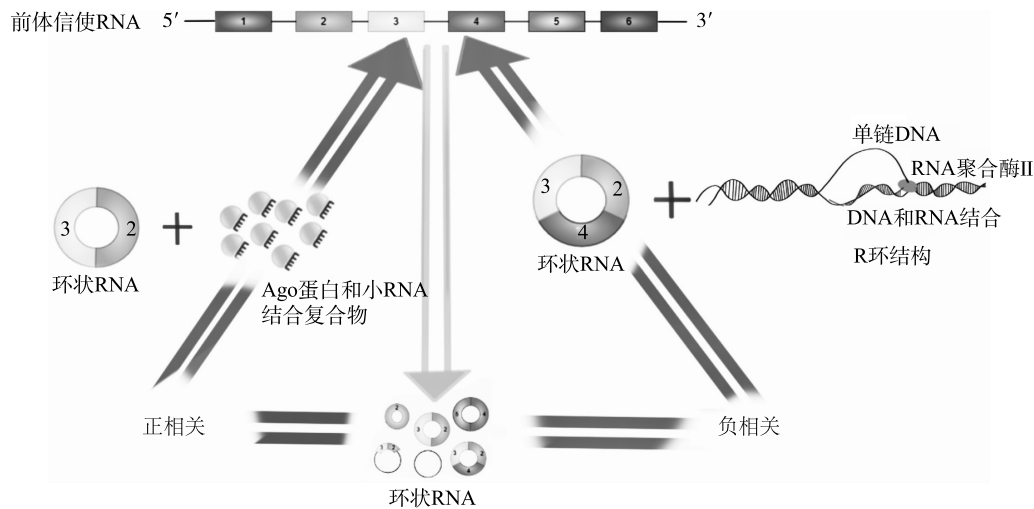
2.3 调控亲本基因转录

研究表明,circRNA 与其亲本基因也有一定的相关性,在响应水稻磷胁迫的 circRNA 中,Ye 等^[4]鉴定了 27 个差异表达的 circRNA,其中 6 个和 21 个在磷缺失后分别出现了显著的上调和下调,进一步研究这 27 个磷缺失应答 circRNA 的亲本基因表达谱,发现其中 11 个亲本基因也存在差异表达,并且在 11 个差异表达的亲本基因中,有 10 个与其对应的 circRNA 具有共同的表达趋势,这表明在磷缺失应激过程中 circRNA 及其亲本基因存在协同调节;此外,Tong 等^[34]研究发现,茶树 circRNA 的表达量在叶芽和幼嫩叶片中均与亲本基因表达量呈正相关,这些研究结果都表明 circRNA 和其亲本基因表达量呈正相关。但是 circRNA 与其亲本基因表达量呈正相关的具体调节机制尚未有明确报道,研究推测可能在一定条件下,circRNA 能通过充当 miRNA 海绵进而正向调节亲本基因的表达^[35]。

circRNA 也会对亲本基因的表达量进行一定程度的负调控。Wang 等^[36]通过计算毛竹中 circRNA 与其线性 RNA 之间的相关系数发现,共有 287 种 circRNA 负调控其同源信使 RNA 表达,这表明 circRNA 可以降低其亲本基因的信使 RNA 表达水平。原生质体转化试验结果表明,过表达由转录因子产生的 circ-bHLH93 会减少其线性转录物的表达;Tan 等^[37]在番茄中过表达一种来自八氢番茄红素合成酶 1(*PSY1*)的 circRNA,发现转基因番茄果实中 *PSY1* 的信使 RNA 表达量、番茄红素和 β -胡萝卜素的积累显著降低,可能是由 circRNA 持续高表达从而抑制对应的线性 RNA 表达导致的。此外,circRNA 还能通过与亲本基因组序列碱基配对形成 R 环结构(R-loop)进行负调节亲本基因的表达(图 7)。R-loop 是指当某些基因转录形成的 RNA 分子难与模板链分离时形成的 RNA-DNA 杂交体,此时非模板链与 RNA-DNA 杂交体共同构成三股核酸结构^[38]。为研究与 R-loop 结构

相关的 circRNA 对亲本基因调控的影响, Liu 等^[39]在毛果杨中开发了高效转染原生质体的 circ-IRX7 富集 R-loop 结构, 过表达 circ-IRX7 后, 与空载体对照相比, 过表达 circ-IRX7 增加了 R-loop 结构的水平, 导致亲本基因 *PtIRX7-II* 表达水平降低。同时, 选择没有

R-loop 结构的 circ-GUX1 进行相同试验, 未观察到 circ-GUX1 过表达时 R-loop 结构的水平明显改变, 此结果充分表明, circRNA 通过与基因组位点形成 R-loop 结构来调节亲本基因的表达, 这种结构可能在植物中普遍存在。



数字表示外显子。

图 7 2 种 (已知) 环状 RNA (circRNA) 调控亲本基因转录的作用机制

Fig.7 Action mechanism of two (known) circular RNAs (circRNAs) regulating parental gene transcription

3 展望

circRNA 作为一类特殊的非编码 RNA 分子, 在动植物中广泛存在, 是 RNA 领域当前最新的研究热点。然而, 相较于动物, 植物 circRNA 的研究仍处于起步阶段, 对其形成和作用机制的了解非常有限。植物 circRNA 的形成机制与动物中发现的内含子驱动环化、套索驱动环化以及 RNA 结合蛋白质驱动环化等机制不同, 可能还有转座子参与、可变剪接或侧翼内含子高度甲基化等方式。此外, 植物 circRNA 作用机制主要包括 miRNA 分子海绵、潜在蛋白质翻译以及调控亲本基因表达等。然而, 要深入研究和揭示 circRNA 在植物中的具体功能, 未来需要解决以下几个问题:

(1) 研究植物 circRNA 的方法和技术需要进一步改进。高通量测序是目前研究 circRNA 最常用的方法, 能够全面分析其表达谱和剪接变异。然而, 不同算法鉴定出的 circRNA 数量存在较大差异, 具有较高的假阳性, 而单细胞技术可以很好地解决这一问题。因为, 传统方法主要集中于组织或细胞群体的整体分析, 但单细胞技术是基于单个细胞的基因

组测序和分析, 可以揭示不同细胞类型和亚群之间 circRNA 的差异和功能。此外, CRISPR-Cas9 等基因编辑技术可被应用于定向编辑 circRNA 的生成和调控元件, 以揭示其产生机制和调控网络的更多细节。

(2) 植物 circRNA 的功能需要进一步挖掘。circRNA 在动物多种疾病中发挥重要作用, 而在植物中, 其功能比较复杂多样, 尚未明确主次。植物 circRNA 可能参与植物营养生长调控、生殖生长调控及响应逆境胁迫等生物学功能。研究植物 circRNA 在不同物种和细胞类型中的表达模式及其与进化、个体差异之间的关系, 将有助于深入理解其在生物过程中的作用。此外, 植物特定器官发育和组织特异性中 circRNA 的作用差异, 也可作为一个重点关注方向。

(3) 植物 circRNA 的网络调控分子机制尚存在空白。尽管已发现一些 circRNA 在基因表达调控中的作用, 但对其认知还很有限。需要进一步探索 circRNA 与其他 RNA 类别 (如 miRNA 等) 之间的相互作用关系、与下游靶基因或靶蛋白的相互作用, 揭示其在调控基因表达和功能中的作用方式。相信未来通过整合多组学数据 (如转录组学、蛋白质组学

和表观遗传组学数据),建立更全面的 circRNA 调控网络,预测并验证其在复杂生物过程中的功能和调控机制,有望更好地利用植物 circRNA 为农业生产服务。

参考文献:

- [1] ARIEL F, ROMERO-BARRIOS N, JÉGU T, et al. Battles and hijacks: noncoding transcription in plants[J]. Trends in Plant Science, 2015, 20(6): 362-371.
- [2] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [3] AXTELL M J. Classification and comparison of small RNAs from plants[J]. Annual Review of Plant Biology, 2013, 64: 137-159.
- [4] YE C Y, CHEN L, LIU C, et al. Widespread noncoding circular RNAs in plants[J]. New Phytologist, 2015, 208(1): 88-95.
- [5] SANGER H L, KLOTZ G, RIESNER D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1976, 73(11): 3852-3856.
- [6] ARNBERG A C, VAN OMMEN G J, GRIVELL L A, et al. Some yeast mitochondrial RNAs are circular[J]. Cell, 1980, 19(2): 313-319.
- [7] KOS A, DIJKEMA R, ARNBERG A C, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA[J]. Nature, 1986, 323(6088): 558-560.
- [8] NIGRO J M, CHO K R, FEARON E R, et al. Scrambled exons[J]. Cell, 1991, 64(3): 607-613.
- [9] SALZMAN J, GAWAD C, WANG P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30733.
- [10] HAN Y, LI X X, YAN Y, et al. Identification, characterization, and functional prediction of circular RNAs in maize[J]. Molecular and General Genetics, 2020, 295(2): 491-503.
- [11] ZHAO W, CHU S S, JIAO Y Q. Present scenario of circular RNAs (circRNAs) in plants[J]. Frontiers in Plant Science, 2019, 10: 379.
- [12] PHILIPS A, NOWIS K, STELMASZCZUK M, et al. *Arabidopsis thaliana* *cbp80*, *c2h2*, and *flk* knockout mutants accumulate increased amounts of circular RNAs[J]. Cells, 2020, 9(9): 1937.
- [13] LI H L. CircRNA: a promising all-around star in the future[J]. Epigenomics, 2023, 15(12): 677-685.
- [14] WANG H Y, WANG H H, ZHANG H X, et al. The interplay between microRNA and alternative splicing of linear and circular RNAs in eleven plant species[J]. Bioinformatics, 2019, 35(17): 3119-3126.
- [15] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. Nature Reviews Genetics, 2019, 20(11): 675-691.
- [16] LIU J, LIU T, WANG X M, et al. Circles reshaping the RNA world: from waste to treasure[J]. Molecular Cancer, 2017, 16(1): 58.
- [17] BORDOLOI K S, BARUAH P M, AGARWALA N. Identification of circular RNAs in tea plant during *Helopeltis theivora* infestation[J]. Plant Stress, 2023, 8: 100150.
- [18] LU T T, CUI L L, ZHOU Y, et al. Transcriptome-wide investigation of circular RNAs in rice[J]. RNA, 2015, 21(12): 2076-2087.
- [19] GAO Z, LI J, LUO M, et al. Characterization and cloning of grape circular RNAs identified the cold resistance-related Vv-circATS1[J]. Plant Physiology, 2019, 180(2): 966-985.
- [20] CHEN L, ZHANG P, FAN Y, et al. Circular RNAs mediated by transposons are associated with transcriptomic and phenotypic variation in maize[J]. New Phytologist, 2018, 217(3): 1292-1306.
- [21] ZHANG Z Y, WANG H H, WANG Y S, et al. Whole-genome characterization of chronological age-associated changes in methylome and circular RNAs in moso bamboo (*Phyllostachys edulis*) from vegetative to floral growth[J]. The Plant Journal, 2021, 106(2): 435-453.
- [22] WU Y, ZHA W J, QIU D F, et al. Comprehensive identification and characterization of lncRNAs and circRNAs reveal potential brown planthopper-responsive ceRNA networks in rice[J]. Frontiers in Plant Science, 2023, 14: 1242089.
- [23] ZHU C L, YUAN T T, YANG K B, et al. Identification and characterization of circRNA-associated ceRNA networks in moso bamboo under nitrogen stress[J]. BMC Plant Biology, 2023, 23(1): 142.
- [24] HE X Y, GUO S R, WANG Y, et al. Systematic identification and analysis of heat-stress-responsive lncRNAs, circRNAs and miRNAs with associated co-expression and ceRNA networks in cucumber (*Cucumis sativus* L.)[J]. Physiologia Plantarum, 2020, 168(3): 736-754.
- [25] XU X L, ZHANG J W, TIAN Y H, et al. circRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 128.
- [26] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. Nature, 2013, 495(7441): 384-388.
- [27] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. Nature, 2013, 495(7441): 333-338.
- [28] LI Y W, ZHENG F X, XIAO X Y, et al. circHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. EMBO Reports, 2017, 18(9): 1646-1659.
- [29] ZUO J H, WANG Q, ZHU B Z, et al. Deciphering the roles of circRNAs on chilling injury in tomato[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 479(2): 132-138.
- [30] LEGNINI I, TIMOTEO G D, ROSSI F, et al. circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis

- [J]. *Molecular Cell*, 2017, 66(1): 22-37.
- [31] YANG Y, FAN X J, MAO M W, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine [J]. *Cell Research*, 2017, 27(5): 626-641.
- [32] CHEN L F, DING X L, ZHANG H, et al. Comparative analysis of circular RNAs between soybean cytoplasmic male-sterile line NJCMS1A and its maintainer NJCMS1B by high-throughput sequencing [J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 663.
- [33] WANG Y S, WANG H H, XI F H, et al. Profiling of circular RNA N(6)-methyladenosine in moso bamboo (*Phyllostachys edulis*) using nanopore-based direct RNA sequencing [J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2020, 62(12): 1823-1838.
- [34] TONG W, YU J, HOU Y, et al. Circular RNA architecture and differentiation during leaf bud to young leaf development in tea (*Camellia sinensis*) [J]. *Planta*, 2018, 248(6): 1417-1429.
- [35] CHEN X, SUN S, LIU F J, et al. A transcriptomic profile of top-ping responsive non-coding RNAs in tobacco roots (*Nicotiana tabacum*) [J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 856.
- [36] WANG Y S, GAO Y B, ZHANG H X, et al. Genome-wide profiling of circular RNAs in the rapidly growing shoots of moso bamboo (*Phyllostachys edulis*) [J]. *Plant Cell Physiology*, 2019, 60(6): 1354-1373.
- [37] TAN J J, ZHOU Z J, NIU Y J, et al. Identification and functional characterization of tomato circRNAs derived from genes involved in fruit pigment accumulation [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 8594.
- [38] 杜志鹏, 杨彦勇, 蔡建明. R 环的形成及其在疾病中的作用研究进展 [J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(3): 245-252.
- [39] LIU X Q, GAO Y B, LIAO J K, et al. Genome-wide profiling of circular RNAs, alternative splicing, and R-loops in stem-differentiating xylem of *Populus trichocarpa* [J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2021, 63(7): 1294-1308.

(责任编辑: 陈海霞)