

非编码 RNA 对牛前体脂肪细胞分化的研究进展

何瑞莹¹, 吴章情¹, 咎林森¹, 张涛平², 马伟东³, 杨武才^{1*}

(1. 西北农林科技大学动物科技学院 国家肉牛改良中心, 陕西杨凌 712100;

2. 陕西秦宝牧业股份有限公司, 陕西杨凌 712100; 3. 陕西省良种农牧场, 陕西宝鸡 722200)

摘要: 肌肉脂肪含量是评价牛肉等级和价值的重要指标, 其取决于肌肉前体脂肪细胞的增殖与分化。前体脂肪细胞分化是一个高度协调的过程, 受到激素、转录因子、细胞因子及表观调控等多种因素调控。非编码 RNA (Non-coding RNA, ncRNA) 是一类不编码蛋白质的表观遗传学调节因子, 在前体脂肪细胞分化过程中发挥重要作用, 其鉴定、功能和调节机制研究已成为牛脂肪沉积的研究热点。该文在简单介绍 ncRNA 分类、作用机制的基础上, 详细阐述了 miRNA、lncRNA 和 circRNA 等 3 种类型的 ncRNAs 在不同品种、不同性别牛脂肪组织中的表达规律及在前体脂肪细胞分化中的研究进展, 以期解析 ncRNA 调控牛脂肪细胞分化机制奠定理论基础, 并为今后 ncRNA 在肉牛分子育种提高肌肉脂肪含量方面的应用提供理论参考。

关键词: 牛; 前体脂肪细胞; 非编码 RNA; 细胞分化

Research Progress on the Differentiation of Bovine Preadipocytes Using Non Coding RNA

He Ruiying¹, Wu Zhangqing¹, Zan Linsen¹, Zhang Taoping², Ma Weidong³, Yang Wucui^{1*}

(1. National Beef Cattle Improvement Center, College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University,

Yangling, 712100, Shaanxi; 2. Shaanxi Qinbao Animal Husbandry Co. Ltd., Yangling, 712100, Shaanxi;

3. Shaanxi Province Good Variety Farm, Baoji, 722200, Shaanxi)

Abstract: The intramuscular fat content is an important indicator for evaluating beef grade and value. It depends on the proliferation and differentiation of intramuscular preadipocytes. The differentiation of preadipocytes is a highly coordinated process regulated by various factors such as hormones, transcription factors, cytokines, and epigenetic regulation. Non-coding RNA (ncRNA) is a class of epigenetic regulatory factors that do not encode proteins. NcRNAs play an important role in the differentiation of preadipocytes and the identification, function, and regulatory mechanisms of ncRNAs have become a research hotspot in the deposition of bovine fat. On the basis of a brief introduction to the classification and mechanism of action of ncRNAs, this article elaborates in detail on the expression

收稿日期: 2023-12-25

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2022GD-TSLD46-0104); 国家肉牛牦牛产业技术体系建设 (CARS-37); 西北农林科技大学试验示范站 (基地) 科技创新与成果转化项目 (TGZX2021-25)。

作者简介: 何瑞莹 (1999—), 女, 宁夏固原人, 硕士研究生, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: 1787449778@qq.com。

* 通信作者: 杨武才 (1985—), 男, 湖南邵阳人, 副教授, 主要从事动物脂质代谢与泌乳调控研究, E-mail: yangwucui111@163.com。

patterns of three types of ncRNAs, including miRNA, lncRNA, and circRNA, in bovine adipose tissue of different breeds and genders, as well as the research progress in precursor adipocyte differentiation. The aim is to lay a data foundation for parsing the mechanism of ncRNA regulating bovine adipocyte differentiation, and provide a theoretical basis for the application of ncRNA in molecular breeding of beef cattle to improve intramuscular fat content in the future.

Keywords: Bovine; Precursor adipocytes; Non coding RNA; Cell differentiation

随着经济社会的发展,人民生活水平逐渐提升,高端牛肉市场迅速扩大,产品供不应求。目前,我国高端牛肉主要依赖于进口,国产高档牛肉生产比例不足5%,高端牛肉生产是我国牛肉产业的突出弱点。脂肪作为储存能量的重要器官,与牛肉品质密切相关,特别是肌肉脂肪含量是评价牛肉等级的重要指标,而脂肪沉积在一定程度上由前体脂肪细胞的增殖分化决定^[1]。

前体脂肪细胞来源于骨髓中的间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)^[2],是脂肪组织的基本生物学单位,MSCs在细胞因子、信号通路、激素、诱导因素(胰岛素等)及分化因子的刺激和调控下,定向分化为前体脂肪细胞^[3]。近年来,研究发现脂质沉积是通过调节前体脂肪细胞分化过程中的甘油三酯相关合成酶来实现的,越来越多的功能基因和代谢途径被鉴定参与了前体脂肪细胞分化,如脂肪细胞中的特异性调控因子PPAR γ 、C/EBP α 、FABP4和SREBP-1以及PPAR信号通路、mTOR通路、MAPK通路和Wnt通路等^[4]。

非编码RNA(Non-coding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白质的表观遗传学调节因子,根据核苷酸序列长短可分为短链非编码RNA(Small non-coding RNA, sncRNA)和长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA),sncRNA是长度<200nt的ncRNA,如微小RNA(MicroRNA, miRNA)、小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)、核小RNA(Small nuclear RNA, snRNA)等;lncRNA是长度>200nt的

ncRNA;另外还有一种结构特殊的ncRNA——环状RNA(Circular RNA, circRNA)^[5]。随着分子生物学及高通量测序技术的快速发展,ncRNA在细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程中发挥的重要调控作用被进一步揭示,已有研究发现ncRNA在前体脂肪细胞分化过程中发挥重要功能。有研究表明,miRNA通过靶向基因影响靶mRNA的稳定性或翻译过程,从而调控牛前体脂肪细胞分化;lncRNA作为调控元件或者竞争性内源RNA(Competing endogenous RNA, ceRNA)影响前体脂肪细胞分化;circRNA作为ceRNA海绵吸附miRNA,从而削弱miRNA对靶基因的抑制作用,进而调控牛前体脂肪细胞分化^[6]。

目前,对前体脂肪细胞分化机制研究主要集中在脂质合成相关通路和编码基因的表达水平上,而关于ncRNA调控前体脂肪细胞分化的研究较少。因此,本文主要就ncRNA调控牛前体脂肪细胞分化相关研究进行综述,以期为研究ncRNA调控牛前体脂肪细胞分化的分子机制提供理论参考。

1 miRNA调控牛前体脂肪细胞分化

miRNA是长度为19~25个核苷酸的内源性单链非编码RNA,在物种之间具有强烈的功能保守性,是第1个被鉴定和表征的非编码RNA^[7]。当miRNA和mRNA完全互补时,miRNA可通过形成沉默复合体(miRNA-containing RNA induced silencing complex, miRISC),将靶mRNA特异降解;当miRNA和mRNA不完全互补,仅在某些

位点结合时，那么靶 mRNA 不会被特异降解，而是抑制 mRNA 翻译过程，使其不能合成蛋白质，从而发挥作用^[8]。

1.1 差异 miRNA 的鉴定

研究发现，不同牛品种间脂肪组织、肌肉组织及不同部位脂肪组织间存在 miRNA 差异表达。Li 等^[9]对新疆褐牛与哈萨克牛背最长肌进行差异分析，鉴定出 346 个差异表达的 miRNA；Jin 等^[10]在极低和极高背膘厚牛的皮下脂肪组织中鉴定到 15 个显著差异表达的 miRNA，其中 7 个 miRNAs 在高背膘厚牛的皮下脂肪组织中高表达，8 个 miRNAs 在低背膘厚牛的皮下脂肪组织中高表达；汪海洋等^[11]在西门塔尔牛皮下脂肪和肌肉脂肪中鉴定到 88 个显著差异表达 miRNA；Zhang 等^[12]在秦川阉牛和公牛肌肉脂肪中鉴定到 52 个差异表达 miRNA，KEGG 通路富集分析表明其通过脂质代谢和脂肪细胞分化相关通路发挥作用。此外，

在脂肪细胞分化不同时期，miRNA 也存在显著的差异。Yang 等^[13]选取不同分化阶段的秦川牛肌肉前体脂肪细胞进行转录组测序，鉴定到 77 个与分化期差异表达 miRNA；Yu 等^[14]在西门塔尔牛前体脂肪细胞和成熟脂肪细胞中鉴定到 250 个差异表达的 miRNA，其中 131 个 miRNA 在脂肪细胞中高表达，119 个 miRNA 在前体脂肪细胞中高表达。以上结果表明，miRNA 可能在前体脂肪细胞分化过程中发挥重要调控作用。

1.2 miRNA 与脂肪分化

在转录组测序基础之上，目前开展了大量的 miRNA 功能研究。有研究发现，miR-130a/b、miR-149-5p、miR-224、miR-15a 等 miRNA 可通过下调脂肪细胞分化相关基因的表达抑制前体脂肪细胞分化；而 miR-1271、miR-378、miR-381、miR-302b 等 miRNAs 通过上调脂肪细胞分化相关基因的表达促进前体脂肪细胞分化（详见表 1）。

表 1 非编码 RNA 在脂肪发育中的功能

非编码 RNA	靶基因	功能	文献
miR-130a/b	过氧化物酶增殖激活受体（PPAR γ ）/细胞色素 P450 家族 U 成员 1（CYP2U1）	抑制脂肪细胞聚脂和分化	[50]
miR-1271	激活转录因子 3（ATF3）	促进脂肪细胞聚脂	[51]
miR-149-5p	CREB 调节转录辅激活因子 1（CRTC1）/ CREB 调节转录辅激活因子 2（CRTC2）	抑制脂肪细胞增殖和聚脂	[52]
miR-224	脂蛋白脂酶（LPL）	抑制脂肪细胞成脂分化	[53]
miR-378	E2F 转录因子（E2F2）/RAN	促进脂肪细胞成脂分化	[54]
	结合蛋白 10（RANBP10）		[55]
miR-15a	钙/钙调素依赖性蛋白激酶 2（CaMKK2）	抑制脂肪细胞聚脂	[56]
	4-氨基丁酸氨基转移酶（ABAT）		[57]
miR-493	骨形态发生蛋白受体 1A（BMPRI1A）	促进脂肪细胞增殖，但抑制其分化	[57]
miR-195	甲状腺激素反应蛋白（THRSP）	抑制脂肪细胞聚脂	[58]
miR-107	载脂蛋白 2（APOC2）	抑制脂肪细胞脂肪分化和脂肪沉积	[59]
miR-376a	Krüppel 样转录因子 15（KLF15）	抑制脂肪细胞分化	[60]
miR-381	含钾通道四聚化结构域 15（KCTD15）	促进脂肪细胞分化	[61]
miR-2400	小泛素样修饰因子 1（SUMO1）	抑制脂肪细胞分化	[62]
miR-150	rac- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（AKT1）	抑制脂肪细胞分化	[15]
miR-23a	三磷酸腺苷合成酶外周茎膜亚基 b（ATP5F1）/ 核心蛋白聚糖（DCN）	抑制脂肪细胞聚脂	[63]

表 1 非编码 RNA 在脂肪发育中的功能 (续)

非编码 RNA	靶基因	功能	文献
miR-27a	线粒体甘油-3-磷酸酰基转移酶(<i>GPAM</i>)	抑制脂肪细胞聚脂	[63]
miR-24-2	二酰基甘油 o-酰基转移酶 2 (<i>DGAT2</i>)/葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(<i>G6PD</i>)/ 脂蛋白脂酶 (<i>LPL</i>)	抑制脂肪细胞聚脂	[63]
miR-370	氧化低密度脂蛋白受体 1 (<i>OLR1</i>)	抑制脂肪细胞聚脂	[64]
miR-302b	细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (<i>CDK2</i>)	促进脂肪细胞分化	[65]
miR-200a	-	促进脂肪细胞分化	[66]
miR-424	丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (<i>STK11</i>)	促进脂肪细胞聚脂	[67]
miR-33a	胰岛素受体底物 2 (<i>IRS2</i>)	抑制脂肪细胞分化	[16]
miR-145	-	抑制脂肪细胞分化	[68]
miR-25-3p	酰基辅酶 A 氧化酶 1 (<i>ACOX1</i>)	抑制脂肪细胞分化	[69]
LncRNA ADNCR	MiR-204/组蛋白去乙酰化酶 1 (<i>SIRT1</i>)	抑制脂肪细胞分化	[70]
LncRNA BADLNCR1	谷氧还蛋白 5 (<i>GLRX5</i>)	抑制脂肪细胞聚脂和分化	[31]
LncCCPG1	miR-93	促进脂肪细胞分化,抑制脂肪细胞增殖	[71]
LncRNA BIANCR	-	促进脂肪细胞分化	[72]
MIR221HG	-	抑制脂肪细胞分化	[28]
Lnc210	-	促进脂肪细胞分化	[32]
CircFLT1	miR-93	促进脂肪细胞分化,抑制脂肪细胞增殖	[71]
CircFUT10	let-7c/过氧化物酶体增殖激活受体- γ 共激活因子 1 β (<i>PPARGC1B</i>)	促进脂肪细胞增殖,抑制脂肪细胞分化	[46]
CircPPAR γ	miR-92a-3p	促进脂肪细胞分化,抑制脂肪细胞增殖与凋亡	[73]
CircBDP1	miR-181b/miR-204/组蛋白去乙酰化酶 (<i>SIRT1</i>) / GLUT411 转运调节因子 (<i>TRARG1</i>)	促进脂肪细胞增殖与分化	[43]
CircBTBD7	miR-183/ <i>SMAD4</i>	抑制脂肪细胞聚脂	[44]
CircRNF111	miR-27a-3p/过氧化物酶体增殖激活受体- γ	促进脂肪细胞分化	[48]
CircADAMTS16	miR-10167-3p	促进脂肪细胞增殖,抑制脂肪细胞分化	[47]

除此之外, miRNA 可靶向特定基因调控相关信号通路来发挥作用, AKT1 是位于 mTOR 通路下游调节脂肪沉积的重要蛋白质。Chen 等^[15]发现 bta-miR-150 靶向 AKT1 基因, 通过 miRISC 特异的降解 AKT1 的 mRNA 调控 mTOR 通路, 从而抑制秦川肉牛前体脂肪细胞分化。Zhang 等^[16]发现 miR-33a 可直接靶向胰岛素受体底物 2 (*IRS2*), 通过 *IRS2*-Akt 途径抑制牛前体脂肪细胞的分化。上述研究揭示了 miRNA 在脂肪组织及不同分化阶

段脂肪细胞中的表达谱, 数十个 miRNAs 被证明影响脂肪细胞分化, 但目前关于 miRNA 与 lncRNA 和 circRNA 等 ncRNAs 相互调控研究较少。

2 lncRNA 调控牛前体脂肪细胞分化

长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类从基因组转录而来的 ncRNA, 保守性较低, 长度超过 200nt^[16,17]。lncRNAs 通常根据其相对于蛋白质编码基因的转录位点进行分类, 有增强子 lncRNAs、

启动子 lncRNAs、反义 lncRNAs (从蛋白质编码基因以反义方向转录)、基因间 lncRNAs, 以及内含子和 / 或外显子产生的环状 lncRNAs^[18]。lncRNAs 可以通过染色体重塑和变构调节参与转录前调控; 通过启动子或转录因子影响转录水平; 通过 mRNA 成熟、转运、蛋白质合成等过程参与转录后调控, 从而影响细胞分化、发育、免疫反应和肿瘤发生等生物学过程^[19]。

2.1 差异 lncRNA 的鉴定

近年来通过转录组测序, 在不同品种、组织、年龄及脂肪细胞分化阶段中鉴定了大量差异表达的 lncRNAs。Liu 等^[20]在山东黑牛和鲁西牛的后最长肌中鉴定出 480 个差异表达的 lncRNA。Choi 等^[21]从 Hanwoo 牛骨骼肌和 3 种脂肪组织 (肌肉、皮下和网膜) 中鉴定出了 76 个组织特异性的 lncRNA。不同年龄阶段的牦牛组织中 lncRNAs 存在显著差异, 0.5 岁和 2.5 岁牦牛在肌肉组织中差异表达 4 个 lncRNA 和 223 个 circRNA, 而在脂肪组织中差异表达 9 个 lncRNA^[22]。不同生长阶段的秦川牛脂肪组织中有 119 个差异表达的 lncRNA^[23]。研究 lncRNA 在牛脂肪组织的表达谱, 可以进一步理解 lncRNA 对脂肪生成功能的调控机制。

2.2 lncRNA 与脂肪分化

目前有研究表明, lncRNA 可以作为“分子海绵”, 竞争性结合 miRNA, 从而发挥作用^[24]。Ran 等^[25]发现 lncFAM200B 的可靶向 bta-miR-6529a 负向调控牦牛前体脂肪细胞的增殖和分化, 同时 lncRNA-420 可作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 结合 miR-129-5p, 特异性调节 *DLK1* 基因从而抑制牛前体脂肪细胞分化进而影响脂质代谢^[26]。ADNCR 是一种新发现的 lncRNA, 可通过靶向 miR-204 发挥作用, 在 mRNA 和蛋白质水平上显著调节牛前体脂肪细胞中靶向 *SIRT1* 基因的表达, 从而抑制脂肪生成^[27]。而 lnc MIR221HG 可能

通过调节 miR-221 的表达来抑制脂肪细胞分化^[28]。

此外, lncRNA 也可通过顺式作用元件或者反式作用元件调控牛脂肪的生成。lnc SLC30A9 通过抑制 AKT 蛋白的表达来抑制增殖, 并通过将 FOS 蛋白募集到过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的启动子来促进脂肪细胞的分化^[29]。lnc BNIP3 可以通过调节细胞周期、DNA 复制途径和直接调节 CDC6 表达来抑制牛肌肉前体脂肪细胞增殖^[30]。lncRNA BADLNCR1 与 GLRX5 基因的启动子结合从而抑制基因的转录活性和 mRNA 的表达, 进而抑制牛的成脂分化^[30,31]。而过表达 lnc210 可上调水牛肌肉脂肪细胞中过氧化物酶体增殖物从而激活 PPAR γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 的 mRNA 表达来促进脂质积累^[32]。

目前, 关于 lncRNA 调控脂肪生成的研究在小鼠和人类中较多, 在牛脂肪沉积方面的研究还处于起步阶段, 许多 lncRNA 的调控机制仍有待发现。

3 circRNA 调控牛前体脂肪细胞分化

环状 RNA 是通过在真核细胞中对基因外显子的前 RNA 进行反向剪接而产生的, 具有共价键合的闭环结构, 不易被核酸外切酶 RNase 降解, 因此稳定性比线性 RNA 更强^[33]。与 mRNA 和 lncRNA 不同, circRNA 不含 poly A 尾, 因此 circRNA 主要富集在没有 poly A 尾巴的 RNA 中。有研究发现 circRNAs 主要有 4 种功能: 一是 circRNA 与蛋白质结合形成作用于靶基因的 RNA-蛋白质复合物。例如, circ-FOXO3 可以与细胞周期依赖性激酶 2 (Cycle dependent kinase 2, CDK2) 和 P21 结合形成 circ-FOOO3-CDK2-P21 三元复合物, 进而抑制细胞周期^[34]。二是 circRNA 可以用作 miRNA 海绵, 与细胞质中的 mRNA

竞争与 miRNA 结合,从而调节基因表达。三是 circRNA 可以编码蛋白质, circ-ZNF609 翻译产生参与肌肉生长和发育的蛋白质^[35]。四是 circRNAs 可以调节基因转录^[36],如 circFUT10 和一些肌肉衍生的分化因子共同调节骨骼肌的生长发育^[37]。

3.1 差异 circRNA 的鉴定

随着 RNA 测序 (RNA-Seq) 和生物信息学技术的发展,研究牛转录组差异基因与特定性状之间的关系已成为目前的研究热点。Reyhan 等^[38]整合了 5 个肉牛品种 (安格斯牛、中国西门塔尔牛、鹿西牛、南洋牛和山东黑牛) 的差异表达分析转录组图谱,鉴定了 34 个参与脂质代谢的 circRNAs。Yang 等^[39]比较了雷琼牛和陆丰牛这两种类型的中国南方牛背最长肌中的 circRNA 转录物,鉴定出 3330 个差异表达的 circRNA,并分析了 circRNA 相关的 ceRNA 网络。有学者在牦牛脂肪细胞分化过程中鉴定了 circRNA 的表达模式,发现脂肪细胞分化后的第 2 天有 7 个 circRNA 差异表达,第 12 天有 136 个 circRNA 差异表达^[40]。Zhao 等^[41]使用 RNA-Seq 技术从牛脂肪细胞中筛选了调节 ACSL1 基因和其他 UFA 合成相关基因的 39 个 circRNA,进一步了解了牛脂肪细胞中 PUFA 合成的分子调节机制。综上,不同牛品种间脂肪组织、肌肉组织及不同部位脂肪组织间均存在 circRNA 差异表达,即 circRNA 在牛脂肪细胞分化中发挥着重要作用。

3.2 circRNA 与脂肪分化

目前对 circRNA 的研究主要集中在竞争性内源 RNA (ceRNA) 网络的调节作用上^[42]。circBDP1 通过启动靶向 Sirt1/TRARG1 的 miR-181b/miR-204 来调节牛的脂肪发育^[43]。而 circBTBD7 主要位于细胞质中,作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 通过 circBTBD7/miR-183/SMAD4 轴抑制 PPAR γ 的表达^[44]。研究发现 circUBE2Q2 在肉质相关肌肉、脂肪组织和细胞中含量丰富,其表达

在 MuSCs 成肌分化和 SVFs 成脂分化过程中显著上调,同时 circUBE2Q2 可以作为 miR-133a 的海绵来调节 MuSC 的分化^[45]。circFUT10 与海绵分子 let-7c 结合并通过靶向牛脂肪细胞中的 PPARC1B 来促进细胞增殖并抑制细胞分化^[46]。研究发现 circDAMTS16 靶向 miR-10167-3p 抑制牛脂肪细胞分化并促进其增殖^[47]。也有研究表明 circRNFI11 与脂肪细胞分化呈正相关并作为 miR-27a-3p 海绵发挥作用,消除 miR-27a-2p 对 PPAR γ 基因的抑制作用,从而促进脂肪生成^[48]。

circRNA 通过 ceRNA 机制调节牛脂肪和肌肉细胞的增殖和分化,并在调节脂肪沉积和肌肉生长发育中发挥重要作用^[49]。但仍然需要进一步的研究来鉴定不同 circRNAs 亚型的差异表达,以及不同的 circRNA 亚型是否具有不同的功能。

4 小结

脂肪沉积的分子调控机制错综复杂,涉及多种调节因子和信号通路。现有研究表明,ncRNAs 作为基因表达的调节因子在脂肪生成和发育中发挥着至关重要的作用。随着科技不断进步,分子生物学技术、单细胞和空间多组学、高分辨率显微镜、单分子分析方法等研究手段可以更准确地揭示更多关于 ncRNAs 的功能信息。现有关于 ncRNA 调节脂肪生成的研究大部分集中在单个 ncRNA 对脂肪细胞分化的影响,其更深层次的作用机制仍然不够明确。此外,还应考虑 ncRNAs 之间的互作网络: lncRNA 可以吸收 miRNA 来调节靶基因的表达,同样, circRNA 也可以直接吸附 miRNA 来缓解对基因的抑制作用。lncRNA、miRNA 和 circRNA 的相互作用网络是细胞中潜在的关键调节机制,可能对脂肪生成产生相当大的影响。因此,以 ncRNAs 为中心的脂肪调节网络仍需进一步深入研究。随着研究手段不断进步和牛 ncRNAs 数据库的不断完善,加上 ncRNAs

分子功能与调节机制的研究进展不断加快,以ncRNA为切入点研究肉牛脂肪沉积的研究成果会越来越多,这将为牛肉肉质性状改善和新品种选育改良提供理论支持。

参考文献:

- [1] Hamrick M W, McGee-Lawrence M E, Frechette D M. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 69.
- [2] Yu D, Xin L, Qing X, et al. Key circRNAs from goat: discovery, integrated regulatory network and their putative roles in the differentiation of intramuscular adipocytes[J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1):51.
- [3] Hong J, Mei C, Raza S, et al. SIRT5 inhibits bovine preadipocyte differentiation and lipid deposition by activating AMPK and repressing MAPK signal pathways[J]. *Genomics*, 2020, 112(2):1065–1076.
- [4] Zhang J W, Klemm D J, Vinson C, et al. Role of CREB in transcriptional regulation of CCAAT/enhancer-binding protein beta gene during adipogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(6):4471–4478.
- [5] Todén S, Zumwalt T J, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1):188491.
- [6] 施建川, 梁艳萍, 丛海涛, 等. 反刍动物肌肉脂肪沉积的分子机制研究进展[J]. *饲料研究*, 2023, 46(21):175–179.
- [7] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2):281–297.
- [8] Cai Y, Yu X, Hu S, et al. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2009, 7(4):147–154.
- [9] Li N, Yu Q L, Yan X M, et al. Sequencing and characterization of miRNAs and mRNAs from the longissimus dorsi of Xinjiang brown cattle and Kazakh cattle[J]. *Gene*, 2020, 741:144537.
- [10] Jin W, Dodson M V, Moore S S, et al. Characterization of microRNA expression in bovine adipose tissues: a potential regulatory mechanism of subcutaneous adipose tissue development[J]. *BMC Mol Biol*, 2010, 11:29.
- [11] 汪海洋, 郑月, 李惠侠, 等. 西门塔尔牛肌肉和皮下脂肪 miRNA 表达谱及 miR-27b 靶基因分析[J]. *中国农业科学*, 2013, 46(18): 3894–3900.
- [12] Zhang Y Y, Wang H B, Wang Y N, et al. Transcriptome analysis of mRNA and microRNAs in intramuscular fat tissues of castrated and intact male Chinese Qinchuan cattle[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10):e0185961.
- [13] Yang X, Ma X, Mei C, et al. A genome-wide landscape of mRNAs, lncRNAs, circRNAs and miRNAs during intramuscular adipogenesis in cattle[J]. *BMC Genomics*, 2022, 23(1):691.
- [14] Yu X, Fang X, Gao M, et al. Isolation and Identification of Bovine Preadipocytes and Screening of MicroRNAs Associated with Adipogenesis[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(5):818.
- [15] Chen X, Raza S, Ma X, et al. Bovine Pre-adipocyte Adipogenesis Is Regulated by bta-miR-150 Through mTOR Signaling[J]. *Front Genet*, 2021, 12:636550.
- [16] Zhang W, Raza S, Li B, et al. miR-33a Inhibits the Differentiation of Bovine Preadipocytes through the IRS2-Akt Pathway[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(2):529.
- [17] Mercer T R, Dinger M E, Mattick J S. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3):155–159.
- [18] Herman A B, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12):2252–2266.
- [19] Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1):47–62.
- [20] Liu R, Han M, Liu X, et al. Genome-wide identification and characterization of long non-coding RNAs in longissimus dorsi skeletal muscle of Shandong Black Cattle and Luxi Cattle[J]. *Front Genet*, 2022, 13:849399.
- [21] Choi J Y, Shin D, Lee H J, et al. Comparison of long noncoding RNA between muscles and adipose tissues in Hanwoo beef cattle[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23(1):50–58.

- [22] Wang H, Zhong J, Zhang C, et al. The whole-transcriptome landscape of muscle and adipose tissues reveals the ceRNA regulation network related to intramuscular fat deposition in yak [J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1):347.
- [23] Jiang R, Li H, Huang Y, et al. Transcriptome profiling of lncRNA related to fat tissues of Qinchuan cattle[J]. *Gene*, 2020, 742:144587.
- [24] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3):353–358.
- [25] Ran H, Yang Y, Luo M, et al. Molecular regulation of yak preadipocyte differentiation and proliferation by lncfam200b and cerna regulatory network analysis[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2366.
- [26] 米佳琪. lncRNA-420/MiR-129-5p 竞争性靶向 DLK1 调控牛前体脂肪细胞分化的作用[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [27] Jin Y, Yang Q, Zhang M, et al. Identification of a novel polymorphism in bovine lncrna adncr gene and its association with growth traits[J]. *Anim Biotechnol*, 2019, 30(2):159–165.
- [28] Li M, Gao Q, Tian Z, et al. MIR221HG Is a Novel Long Non-coding RNA that Inhibits Bovine Adipocyte Differentiation[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 11(1):29.
- [29] Kang Z, Zhang S, Jiang E, et al. circFLT1 and lncCCPG1 Sponges miR-93 to Regulate the Proliferation and Differentiation of Adipocytes by Promoting lncSLC30A9 Expression [J]. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 2020, 22:484–499.
- [30] Zhang W, Wang J, Li B, et al. Long Non-Coding RNA BNIP3 Inhibited the Proliferation of Bovine Intramuscular Preadipocytes via Cell Cycle[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):4234.
- [31] Cai H, Li M, Jian W, et al. A novel lncRNA BADLNCR1 inhibits bovine adipogenesis by repressing GLRX5 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13):7175–7186.
- [32] Zhu R, Guo D, Li R, et al. A long non-coding RNA lnc210 promotes adipogenic differentiation of buffalo intramuscular adipocytes[J]. *Anim Biotechnol*, 2023, 34(7):2736–2744.
- [33] Barrett S P, Salzman J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11):1838–1847.
- [34] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6):2846–2858.
- [35] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1):22–37.
- [36] Li R C, Ke S, Meng F K, et al. CiRS-7 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-7/HOXB13[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8):838.
- [37] Dailey R A, Clark J R, Staigmiller R B, et al. Growth of new follicles following electrocautery in four genetic groups of swine[J]. *J Anim Sci*, 1976, 43(1):175–183.
- [38] Dehghanian R V, Ghafouri F, Sadeghi M, et al. Integrated comparative transcriptome and circrna-lncrna-mirna-mrna cerna regulatory network analyses identify molecular mechanisms associated with intramuscular fat content in beef cattle[J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13(16):2598.
- [39] Yang C, Wu L, Guo Y, et al. Expression profile and bioinformatics analysis of circRNA and its associated ceRNA networks in longissimus dorsi from Lufeng cattle and Leiqiong cattle[J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1):499.
- [40] Zhang Y, Guo X, Pei J, et al. CircRNA Expression Profile during Yak Adipocyte Differentiation and Screen Potential circRNAs for Adipocyte Differentiation[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(4):414.
- [41] Zhao Z, Bai Y, Tian H, et al. Interference with ACSL1 gene in bovine adipocytes: Transcriptome profiling of circRNA related to unsaturated fatty acid production[J]. *Genomics*, 2021, 113(6):3967–3977.
- [42] Shen X, Tang J, Ru W, et al. CircINSR Regulates Fetal Bovine Muscle and Fat Development[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:615638.
- [43] Zhang S, Jiang E, Kang Z, et al. CircRNA Profiling Reveals an Abundant circBDP1 that Regulates Bovine Fat Development by Sponging miR-181b/miR-204 Targeting Sirt1/TRARG1[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(44):14312–14328.
- [44] Ma Z, Chen Y, Qiu J, et al. CircBTBD7 inhibits adipogenesis via

- the miR-183/SMAD4 axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253 (Pt2):126740.
- [45] Zhang R M, Pan Y, Zou C X, et al. CircUBE2Q2 promotes differentiation of cattle muscle stem cells and is a potential regulatory molecule of skeletal muscle development[J]. *BMC Genomics*, 2022, 23(1):267.
- [46] Jiang R, Li H, Yang J, et al. circRNA Profiling Reveals an Abundant circFUT10 that Promotes Adipocyte Proliferation and Inhibits Adipocyte Differentiation via Sponging let-7[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20:491-501.
- [47] Hu C, Feng X, Ma Y, et al. CircADAMTS16 Inhibits Differentiation and Promotes Proliferation of Bovine Adipocytes by Targeting miR-10167-3p[J]. *Cells*, 2023, 12(8):1175.
- [48] Shen X, Tang J, Huang Y, et al. CircRNF111 Contributes to Adipocyte Differentiation by Elevating PPARgamma Expression via miR-27a-3p[J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1):2145058.
- [49] Gao Y, Wang S, Ma Y, et al. Circular RNA regulation of fat deposition and muscle development in cattle[J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(5):2104-2113.
- [50] Ma X, Wei D, Cheng G, et al. Bta-miR-130a/b regulates preadipocyte differentiation by targeting PPARC and CYP2U1 in beef cattle[J]. *Mol Cell Probes*, 2018, 42:10-17.
- [51] Xu H Y, Shao J, Yin B Z, et al. Bovine bta-microRNA-1271 Promotes Preadipocyte Differentiation by Targeting Activation Transcription Factor 3[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(7):749-757.
- [52] Khan R, Raza S, Junjvlieke Z, et al. Bta-miR-149-5p inhibits proliferation and differentiation of bovine adipocytes through targeting CRTCs at both transcriptional and posttranscriptional levels[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7-8):5796-5810.
- [53] Zhang Y, Wang Y, Wang H, et al. MicroRNA-224 impairs adipogenic differentiation of bovine preadipocytes by targeting LPL[J]. *Mol Cell Probes*, 2019, 44:29-36.
- [54] Liu S Y, Zhang Y Y, Gao Y, et al. MiR-378 Plays an Important Role in the Differentiation of Bovine Preadipocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4):1552-1562.
- [55] Li D, Wang H, Li Y, et al. MicroRNA-378 regulates adipogenic differentiation in bovine intramuscular preadipocytes by targeting CaMKK2[J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1):483-492.
- [56] Bai J, Xu H, Fang J, et al. miR-15a regulates the preadipocyte differentiation by targeting ABAT gene in Yanbian yellow cattle[J]. *Anim Biotechnol*, 2023, 34(7):2343-2352.
- [57] Long F, Wang X, Wan Y, et al. Bta-miR-493 Inhibits Bovine Preadipocytes Differentiation by Targeting BMPR1A via the TGFbeta/BMP and p38MAPK Signaling Pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(46):14641-14653.
- [58] Wang S, Pan C, Ma X, et al. Identification and Functional Verification Reveals that miR-195 Inhibiting THRSP to Affect Fat Deposition in Xinyang Buffalo[J]. *Front Genet*, 2021, 12:736441.
- [59] Wei X, Zhao X, Shan X, et al. MiR-107 Regulates Adipocyte Differentiation and Adipogenesis by Targeting Apolipoprotein C-2 (APOC2) in Bovine[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8):1467.
- [60] Chen X, Raza S, Cheng G, et al. Bta-miR-376a Targeting KLF15 Interferes with Adipogenesis Signaling Pathway to Promote Differentiation of Qinchuan Beef Cattle Preadipocytes[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(12):2362.
- [61] Xu H, Shao J, Fang J, et al. miR-381 Targets KCTD15 to Regulate Bovine Preadipocyte Differentiation In Vitro[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(1):63-70.
- [62] Zhang Y, Ma L, Gu Y, et al. Bta-miR-2400 Targets SUMO1 to Affect Yak Preadipocytes Proliferation and Differentiation[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(10):949.
- [63] Wang Y, Zhang Y, Su X, et al. Cooperative and Independent Functions of the miR-23a ~27a ~24 ~2 Cluster in Bovine Adipocyte Adipogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3957.
- [64] Li H F, Wang S H, Guo Y, et al. Identification of the interaction between bta-miR-370 and OLR1 gene in bovine adipocyte[J]. *Anim Genet*, 2017, 48(4):455-458.
- [65] Lei Z, Wei D, Ma Y, et al. miR-302b promotes bovine preadipocyte differentiation and inhibits proliferation by target-

- ing CDK2[J]. Anim Biotechnol, 2023, 34(4):1447–1454.
- [66] Zhang Y, Wu X, Liang C, et al. MicroRNA –200a regulates adipocyte differentiation in the domestic yak *Bos grunniens*[J]. Gene, 2018, 650:41–48.
- [67] Wang L, Zhang S, Zhang W, et al. miR –424 Promotes Bovine Adipogenesis Through an Unconventional Post –Transcriptional Regulation of STK11[J]. Front Genet, 2020, 11:145.
- [68] Wang L, Zhang S, Cheng G, et al. MiR –145 reduces the activity of PI3K/Akt and MAPK signaling pathways and inhibits adipogenesis in bovine preadipocytes[J]. Genomics, 2020, 112(4):2688–2694.
- [69] Zhang F, Xiong Q, Tao H, et al. ACOX1, regulated by C/EBP α and miR –25–3p, promotes bovine preadipocyte adipogenesis [J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(3):195–205.
- [70] Li M, Sun X, Cai H, et al. Long non–coding RNA ADNCR suppresses adipogenic differentiation by targeting miR –204 [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(7):871–882.
- [71] Kang Z, Zhang S, Jiang E, et al. circFLT1 and lncCCPG1 Sponges miR –93 to Regulate the Proliferation and Differentiation of Adipocytes by Promoting lncSLC30A9 Expression[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:484–499.
- [72] Ma X, Yang X, Zhang D, et al. RNA–seq analysis reveals the critical role of the novel lncRNA BIANCR in intramuscular adipogenesis through the ERK1/2 signaling pathway[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2023, 14(1):21.
- [73] Wu J, Zhang S, Yue B, et al. CircRNA Profiling Reveals CircP–PARgamma Modulates Adipogenic Differentiation via Sponging miR–92a–3p[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(22):6698–6708.