

# Multifunction of LncRNA RMRP RNA

Hong Fu, Haoyu Zhao, Tailin Guo\*

School of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu Sichuan  
Email: fh15696640106@163.com, \*tlguo@home.swjtu.edu.cn

Received: Jul. 10<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jul. 29<sup>th</sup>, 2020; published: Aug. 5<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

RMRP RNA is an LncRNA which is multifunctional. It forms nucleic acid endonuclease RNase MRP with other proteins and produces 2 miRNAs and a siRNA. What's more, RMRP RNA combines with transcription factor to regulate gene expression and acts as a miRNA sponge. This is how RMRP RNA regulates gene expression in different ways. RMRP RNA is widely involved in different life processes, and abnormally expressed RMRP RNA is also involved in the development of cancer and various diseases. Some mutations of RMRP RNA can cause dwarfism. Starting from the different functions of RMRP RNA, this review expounds the relationship between RMRP RNA and life process and various diseases, and also explores the molecular mechanism of RMRP RNA in it, so as to provide a reference for the follow-up research of RMRP RNA.

## Keywords

RMRP RNA, RNase MRP, Multifunction, miRNA Sponge, siRNA

# 长链非编码RNA RMRP RNA功能的多样性

付 洪, 赵浩宇, 郭泰林\*

西南交通大学医学院, 四川 成都  
Email: fh15696640106@163.com, \*tlguo@home.swjtu.edu.cn

收稿日期: 2020年7月10日; 录用日期: 2020年7月29日; 发布日期: 2020年8月5日

## 摘 要

RMRP RNA是一个长链非编码RNA, 它具有多种功能, 包括和其它蛋白形成核酸内切酶RNase MRP, 产生2种miRNA, 作为miRNA海绵, 和转录因子结合调控基因表达以及产生1种siRNA, 从不同层面调控基因表达。RMRP RNA广泛参与不同的生命过程, 异常表达的RMRP RNA也参与癌症和各种疾病的发生。

\*通讯作者。

它自身某些位点的突变也会造成侏儒症。该综述从RMRP RNA不同的功能入手, 阐述其与生命过程和各种疾病间的关系, 同时也探寻RMRP RNA在其中的分子机制, 为研究RMRP RNA后续的研究提供一个参考。

## 关键词

RMRP RNA, RNase MRP, 多功能, miRNA海绵, siRNA

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

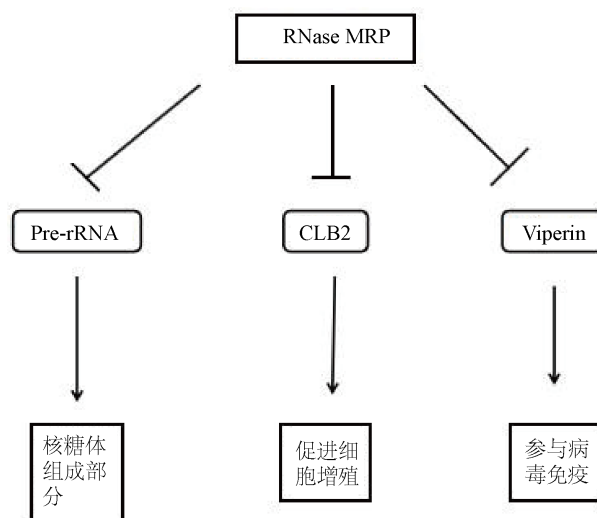
长链非编码 RNA (LncRNA)通常是指长度超过 200 bp 且不具有编码蛋白质功能的 RNA。总体上而言编码 LncRNA 的基因数量要远远超过编码蛋白质的基因, 自从 LncRNA 被发现以来, 发现新的 LncRNA 的速度要远远超过被鉴定的 LncRNA 的速度[1]。LncRNA 有多种功能, 从各个层面去调控各种生命过程[2]。RMRP RNA (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease)是一个多功能, 参与多种生命过程, 与多种疾病和癌症相关的一个 LncRNA。人源的 RMRP RNA 长 275 bp, 目前已知 RMRP RNA 有 5 种功能。首先是 RMRP RNA 和其它蛋白亚基组成一个核酸内切酶 RNase MRP, 该核酸内切酶的已知底物有 CLB2 mRNA [3], Viperin mRNA [4]和 Pre-rRNA [5], 这是 RMRP RNA 最为人所知的一个功能。RMRP RNA 第二个功能是它可以产生至少 2 种 microRNA (miRNA), 分别是 RMRP-S1 和 RMRP-S2, 它们拥有大量的底物, RMRP RNA 可以通过 miRNA 广泛调控生命过程[6]。第三种功能是 RMRP RNA 可以作为 miRNA sponge, 从而抑制 miRNA 的功能, 比如 miR-206 [7]和 miR-675 都是其底物[8]。第四个功能是在 RNA helicase DEAD-boxprotein5 (DDX5)的介导下和转录因子 ROR $\gamma$  结合, 改变 ROR $\gamma$  的特异性, 调控基因表达[9]。最后一个已知的功能是 RMRP RNA, 可以和端粒逆转录酶 TERT 相互结合, TERT 发挥 RNA-dependent RNA polymerase (RdRP)活性, 再经过 Dicer 酶切加工, 产生一个内源性的 siRNA, 该 siRNA 的作用靶点是 RMRP RNA 本身, 此外还有其它一些靶基因[10]。RMRP RNA 在所有的组织或者细胞里面都有表达, 某些位点的突变会造成 Cartilage-Hair Hypoplasia (CHH), 即软骨毛发发育不良[11][12]。这些突变也更加容易使患者倾向于患一些癌症, 且通常伴随有 t 细胞免疫受损、贫血和支气管受损等。在许多种癌细胞中, RMRP RNA 都是大量异常表达, 且会促进癌细胞的增殖、迁移和转移[13], 这表明 RMRP RNA 在癌症发生中扮演重要的作用。该文章主要介绍详细 RMRP RNA 的五种功能, 通过对这几种功能分析讨论 RMRP RNA 在 CHH, t 细胞免疫受损, 不同癌细胞的增殖、迁移和转移, 心肌相关疾病和其它生命过程中发挥的作用。

## 2. RMRP RNA 的 5 种功能

### 2.1. RMRP RNA 和其它蛋白亚基组成的 RNase MRP 及其功能

RNase MRP 复合物由 RMRP RNA 和其它蛋白亚基组成, 至少包括 7 个蛋白 Rpp20、Rpp40、Rpp38、Rpp30、Rpp25、hPop5 和 hPop1, 还有三个额外的与 RNase MRP 的蛋白亚基相关的蛋白 Rpp14、Rpp21 和 Rpp29。RNase MRP 主要定位在细胞核内。它的结构在真核生物之间比较保守。目前已知能够被 RNase MRP 内切的 RNA 有 Clb2 mRNA、Viperin mRNA 和 pre-rRNA (图 1)。Clb2 是一个细胞周期蛋白, 在细胞周期中的 S 期结合并激活 CDK1, 促进细胞增殖。因此 RNase MRP 复合物可以通过 Clb2 调节细胞增

殖[14]。RNase MRP 对 Clb2 mRNA 的切割位点在 5'UTR，内切后由 Xrn1 5'到 3'端核酸外切酶降解，而不是由外泌体降解[3]。Viperin 是一个抗病毒蛋白[15]，在少量的 I 型或 II 型干扰素或者病毒感染的情况下，能被大量诱导表达[16]。在哺乳动物或者低级脊椎动物中，Viperin 蛋白的结构高度保守。它被切割的位点在 CDS 区[4]。其功能有阻止甲型流感病毒从感染细胞的质膜上释放，干扰丙型肝炎病毒和人类巨细胞病毒的复制。过表达的 Viperin 可导致结晶性内质网并减少细胞蛋白的分泌。Viperin 敲除的小鼠表现出 Th2 反应受损和 t 细胞受体介导的 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 活化。因此 RMRP RNA 突变导致的 t 细胞发育受损可能与 Viperin 蛋白有关。RNase MRP 复合物的另一个已知底物是 rRNA 的前体，与前 2 种底物不同的是 RNase MRP 对 rRNA 前体的内切是促进 rRNA 的成熟。RNase MRP 切割 rRNA 前体的位点在 internal transcribed spacer 1 (ITS1) [5]。尽管 RNase MRP 在真核生物中比较保守，但是在不同的物种里面其底物也稍有区别。对于底物 Viperin mRNA 和 Pre-rRNA，在人和鼠源中的 RNase MRP 都可以作用于这两个底物。对于 Clb2，酵母和鼠源的 RNase MRP 可以作用于它[3] [17]，但在人源细胞里面，当 RNase MRP 的相关亚基被敲除时，Clb2 mRNA 量却没有变化[4]。这意味着在不同物种里面 RNase MRP 的底物识别特异性存在差异。



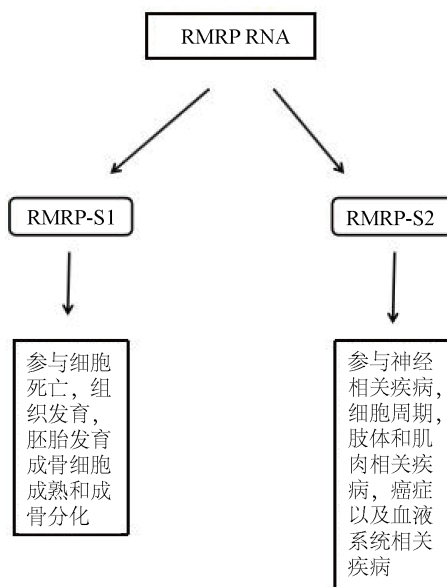
**Figure 1.** Substrates of RNase MRP and functions of substrates [3] [4] [5]

**图 1.** RNase MRP 的底物及其底物的功能[3] [4] [5]

## 2.2. 来源于 RMRP RNA 的 2 个 miRNA

有的 LncRNA 可以通过产生的 miRNA 发挥作用。比如来源于 LncRNAH19 的 miR-675 可以促进 MSC 向成骨分化[18]。RMRP RNA 可以产生至少 2 种 miRNA，它们分别是 RMRP-S1 和 RMRP-S2 (图 2)。RMRP-S1 位于 RMRP RNA 的 5'起始端，其长度为 19 到 20 bp，其 5'端一部分从 RMRP RNA 第一位碱基开始，另一部分从 RMRP RNA 第二位碱基开始。和 RMRP-S1 不同的是，RMRP-S2 的 5'端全部起源于 RMRP RNA 的 140 bp 处，全长 19 bp。RMRP-S1 和 RMRP-S2 在不同细胞，相同细胞的不同阶段或者在不同条件下表达量不一样。在 BMSC 里面同样也有表达。将 RMRP-S1 或 RMRP-S2 的模拟物转入 Hek293 细胞系，再用高通量检测所有基因的变化情况。RMRP-S1 模拟物转入后表达量发生变化的基因总共有 35 个，其中表达下调的基因有 29 个，上调的基因有 6 个。RMRP-S2 模拟物转入后表达量变化的基因总共 901 个，其中表达下调的有 680 个，上调的有 221 个。总的来说，在所有下调的基因中超过 90% 基因的

mRNA 3'端含有能和 RMRP-S1 或者 RMRP-S2 种子区(从 miRNA 5'端第二位碱基算起的后面 6 到 8 个碱基, 在 miRNA 发挥作用时和靶序列互补)互补的序列。这意味着绝大部分被下调的 RNA 都是和 RMRP-S1 或 RMRP-S2 直接作用[6]。



**Figure 2.** Functions of 2 miRNAs derived from RMRP RNA [6]

**图 2.** 来源于 RMRP RNA 的 2 个 miRNA 及其功能[6]

通过将这些能够被 RMRP-S1 或者 RMRP-S2 调控的基因分类, 我们可以了解 RMRP RNA 通过 RMRP-S1 和 RMRP-S2 调控细胞的哪些功能。从表 1 中可以看到 RMRP-S1 的底物与细胞死亡相关的基因最多, 共有 9 个。与胚胎发育相关的底物有 3 个, 参与组织发育的有 4 个, 与组织发育和功能相关的有 6 个。剩下少数底物与成骨细胞成熟、肢体发育和成骨分化相关。RMRP-S2 的底物与神经病学相关的有 96 个, 与骨骼和肌肉疾病相关的有 97 个, 参与癌症发生的有 78 个, 与细胞增殖相关的有 46 个。剩下的与血液疾病、血液系统的发展和功能、血压相关(表 1)。从 RMRP-S1 和 RMRP-S2 的底物我们可知 RMRP RNA 仅仅是通过来源于它本身的 miRNA 就可以广泛的参与调控各种生命过程和有关疾病。这说明该 LncRNA 在生命过程中的重要作用。

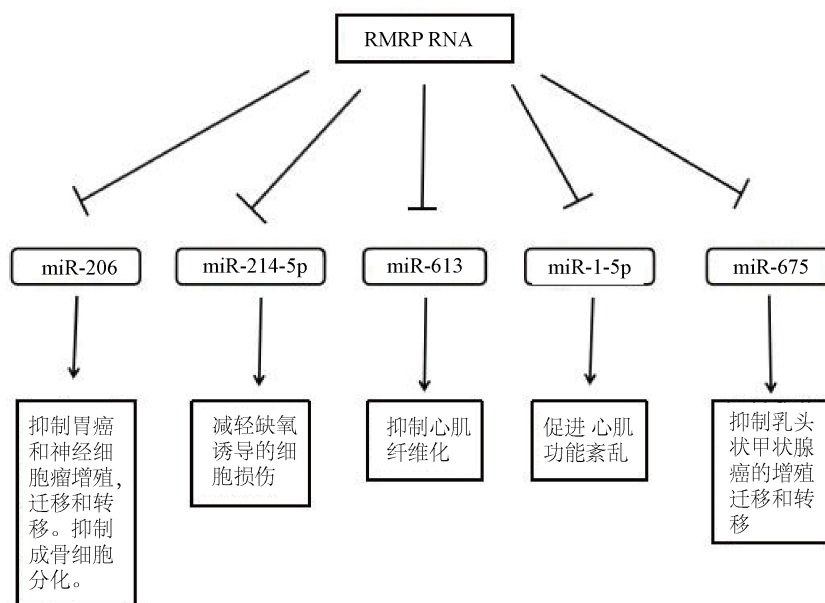
### 2.3. RMRP RNA 作为 miRNA Sponge 调控细胞发育

miRNA 海绵(Sponge)是指含有某个 miRNA 高亲和结合位点的 RNA, 存在这个高亲和结合位点的 RNA 和 miRNA 的其它底物竞争性结合 miRNA, 减轻 miRNA 其它底物受到的抑制, miRNA 和该 RNA 结合位点结合后会导致该 RNA 和 miRNA 的数量降低。RMRP RNA 可以作为 miRNA 的 Sponge, 通过负调控其它 miRNA 调控生命过程。目前已知 RMRP RNA 可以作为多种 miRNA 的海绵, 包括 miR-206、miR-214-5p、miR-1-5p、miR-675 和 miR-613 (图 3)。

miR-206 高度保守, 在人源和鼠源中其序列是一样的, 它全长 22 bp, 和 RMRP RNA 有 12 个碱基配对, 其中和 miR-206 的种子区全部配对。该 miRNA 的底物有很多, 超过 1000 个。它是一个可以抑制癌症的 miRNA。在成神经细胞瘤的发育过程中, RMRP RNA 高表达, 当它被抑制时, 可以使成神经细胞瘤的增殖, 迁移和转移受到抑制。RMRP RNA 促进成神经细胞瘤的发育是通过作为 miR-206 海绵发挥作用

**Table 1.** Substrats of RMRP-S1 and RMRP-S2 involved in different life process and disease [6]  
**表 1.** RMRP-S1 和 RMRP-S2 的底物参与不同生命过程和疾病发生[6]

	Enriched category	P value	# molecules
RMRP-S1	Cell death	0.000018	9
	Embryonic development	0.00042	3
	Tissue development	0.00042	4
	Connective tissue development and function	0.0015	6
	Maturation of osteoblasts	0.0058	1
	Development of limb bud	0.0087	1
	Development of osteoblasts	0.025	1
	RMRP-S2	Neurological disease	0.000034
	Cell cycle	0.00025	46
	Skeletal and muscular disorders	0.00034	97
	Cancer	0.00077	78
	Hematological disease	0.00079	6
	Hematological system development and function	0.0018	6
	Hematopoiesis	0.0019	4



**Figure 3.** miRNAs suppressed by RMRP RNA and its functions [8] [19] [20] [21] [22]  
**图 3.** 被 RMRP RNA 抑制的 miRNA 和相应 miRNA 的功能[8] [19] [20] [21] [22]

用。Tachykinin-1 receptor (TARC1)是 miR-206 的一个底物, RMRP RNA 的大量表达使 TARC1 免于受 miR-206 的抑制。过量表达的 TARC1 通过激活 extracellular signal-regulated kinases1/2 (ERK1/2)信号通路可以恢复因 RMRP RNA 敲除而造成的神经细胞瘤受损。相反,敲除 TARC1 或 ERK1/2 则会使 RMRP RNA 介导的促成神经细胞瘤增殖受到抑制[13]。同样在胃癌细胞里面, RMRP RNA 高表达, 甚至可以作为胃

癌的标志物, RMRP RNA 通过作为 miR-206 海绵间接促进 miR-206 的底物 CDK2, 从而促进胃癌细胞的增殖[7]。miR-206 除了可以抑制癌细胞的功能以外还可以在成骨分化中发挥作用, 在成骨分化过程中 miR-206 表达降低, 过表达的 miR-206 会抑制成骨分化。Connexin 43 (Cx43)是 miR-206 的一个底物, 当 miR-206 过表达时, 同时使 Cx43 也大量表达, 同样会促进成骨分化, 这说明 miR-206 通过抑制 Cx43 抑制成骨分化[19]。RMRP RNA 本身也可以促进成骨分化, 这不禁使人联想 RMRP RNA 促进成骨分化是否也是通过作为 miR-206 海绵实现的。

miR-675-5p 在许多人类癌细胞里面都被异常调控, 它在乳头状甲状腺癌(PTC)组织和细胞里的表达和相应正常细胞相比降低。在乳头状甲状腺癌里面异常高表达的 miR-675 能抑制该癌细胞的增殖、迁移, 在体内会抑制这种癌组织的生长。和在其它癌细胞里面一样, RMRP RNA 可以促进乳头状甲状腺癌的增殖、转移和迁移, 其机制是作为 miR-675 的海绵, 抑制 miR-675, 通过 miR-675 间接调控 miR-675 的一个底物 Mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), 从而促进乳头状甲状腺癌的增殖、转移和迁移[8]。

RMRP RNA 除了促进癌细胞的发育外, 也通过作为 miRNA sponge 参与许多其它疾病的发生或者参与其它功能。比如在心肌纤维化过程中 RMRP RNA 表达上升, 被抑制的 RMRP RNA 能抑制心肌成纤维细胞增殖、分化和胶原蛋白的积累。miR-613 介导 RMRP RNA 对心肌纤维化激活的促进作用。RMRP RNA 通过作为 miR-613 的竞争性内源性 RNA 促进心肌成纤维细胞的活化[20]。在脂质体诱导心肌功能紊乱时, RMRP RNA 能够防止线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡, 其机制是通过抑制 miR-1-5p 对热休克蛋白 HSP70 protein 4 (HSPA4)转录后的调控功能实现的。在脂质体诱导的心肌功能紊乱时, 使 HSPA4 大量表达可以让心肌功能紊乱得到一定恢复[21]。在低氧诱导损伤时, RMRP RNA 大量表达。RMRP RNA 被敲除可以显著减轻缺氧诱导的细胞损伤, 增强细胞活力、迁移和侵袭能力, 减少细胞凋亡和 LDH 的释放。而 RMRP 的过表达加重了缺氧诱导的损伤。RMRP RNA 作为 miR-214-5p 的内源性海绵, 其表达受 RMRP RNA 负调控。过表达 miR-214-5p 可进一步增强 RMRP 敲低对缺氧损伤的影响, 而沉默 miR-214-5p 则可显著减弱 RMRP 敲低对缺氧损伤的影响。而 p53 被证实为 miR-214-5p 的直接靶点[22]。

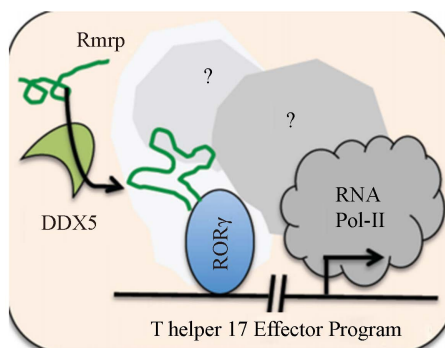
总之, RMRP RNA 作为 miRNA sponge, 负调控能与之高亲和性结合的 miRNA, 仅仅是通过这一个功能便能广泛的参与各种生理过程。包括不同癌细胞的增殖、迁移和转移, 心肌纤维化和缺氧诱导的损伤。这些都进一步证明了 LncRNA RMRP RNA 对于各种生理疾病和正常生理生化过程的重要性。

#### 2.4. DDX5 介导 RMRP RNA 与 ROR $\gamma$ 相互作用特异性调控基因表达

helper 17 (Th17)细胞是 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞, 帮助保护粘膜上皮屏障免受细菌和真菌感染, 对多种自身免疫性疾病中也非常重要。Th17 细胞分化成熟过程由转录因子 ROR $\gamma$  决定, ROR $\gamma$  是一种甾醇配体调节的核受体, 它将细胞因子调控的转录网络的活性集中在关键基因组目标位点的上, 包括编码标志 Th17 的细胞因子的基因(IL-17A, IL-17F, IL-22), 也包括 IL-23R、IL-1R1、CCR6。像其他核受体, ROR $\gamma$  和它的亚基相互作用, 然后招募辅助转录因子于需要调控的靶基因位点(图 4)。这里的其它亚基就包括 DDX5 和 RMRP RNA。前面提到 RMRP RNA 本身能和蛋白亚基 Rpp20、Rpp40 和 Rpp38 等蛋白亚基结合, 作为结构组成部分形成内切核酸酶 RNase MRP, 在这里也一样, 在 RNA 解旋酶 DDX5 的介导下 RMRP RNA 和 ROR $\gamma$  结合, 作为 DDX5 和 ROR $\gamma$  形成的复合物的结构组成部分, 促进该复合物形成和调控其功能, 从而调控基因转录。ROR $\gamma$  在不和 DDX5 和 RMRP RNA 相互作用下也拥有调控基因表达的功能, ROR $\gamma$  和 DDX4 和 RMRP RNA 结合后会改变其能识别的靶基因位点, 在 Th17 细胞里特异性调控能促进该细胞发育的基因表达[9]。

RMRP RNA 突变的确可以造成免疫相关的疾病, 包括 t 细胞免疫受损和其它的自身免疫相关疾病。前面已经讨论过 RMRP RNA 通过 RNase MRP 的一个底物 Viperin 可能与免疫相关, 这里 RMRP RNA 又

通过和 DDX5 和 ROR $\gamma$  形成复合物，促进免疫相关基因表达使 Th17 细胞正常发育。其中有一个 RMRP RNA 对应于 CHH 的突变位点，可以使该 LncRNA 不能正常促进 DDX5 和 ROR $\gamma$  的相互作用，进一步减少相关基因表达，最后使 Th17 细胞发育受损。这个功能是 RMRP RNA 已经证明了与人体免疫正相关。

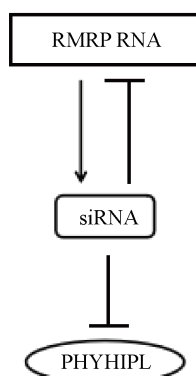


**Figure 4.** The model of RMRP RNA interacting with DDX5 and ROR $\gamma$  [9]

**图 4.** RMRP RNA 和 DDX5, ROR $\gamma$  的作用模式[9]

## 2.5. 来源于 RMRP RNA 的 siRNA

siRNAs 和 miRNAs 在结构和功能上有许多相似之处，但这两者在生物体内产生途径却不一样。在 miRNA 前体中，miRNA 特有的茎环碱基对从基因组 DNA 转录而来。Drosha 和 Dicer 酶依次对茎环结构进行处理，最终生成成熟的 miRNA 单链。相反，双链 siRNA 前体的模板序列并不存在于基因组 DNA 中。双链 siRNAs 由依赖 RNA 的 RNA 聚合酶(RdRP)合成，它产生与单链模板 RNA 互补的 RNA 链。然后，双链 RdRP 产物以依赖 Dicer 酶切途径或不依赖 Dicer 酶切途径的方式加工成成熟的 siRNA。通常多种多样的 RdRP 在植物和线虫里面都存在，在哺乳动物里面尚未找到相似的 RdRP。这里人源的端粒酶逆转录酶 TERT 充当了一个 RdRP 的角色，和 RMRP RNA 结合对其进行逆转录合成一段 siRNA 前体。最终成熟的 siRNA 双链产物又可以反过来作用于 RMRP RNA 本身，形成一个负调控网络(图 5)。该 siRNA 位于 RMRP RNA 的 22 到 43 位碱基。目前已知的能够促进 RMRP RNA 表达的有 BMP-2、YAP 和  $\beta$ -catenin，这个负调控通路丰富了 RMRP RNA 的调控方式[10]。



**Figure 5.** The function of siRNA derived from RMRP RNA [10] [23]

**图 5.** 来源于 RMRP RNA 的 siRNA 的功能[10] [23]

来源于 RMRP RNA 的 siRNA 除了能负调控 RMRP RNA 以外, 还可以通过脱靶效应负调控 phytanoyl-CoA hydroxylase-interacting protein-like gene (PHYHIPL) (图 5)。在 PHYHIPL mRNA 的 3'UTR 区域存在这三处和该 siRNA 的种子区完全结合的碱基。当这三处被克隆到荧光报告基因的 3'UTR 区, 单个位点突变或者抑制这个 siRNA 都可以使荧光增加, 这意味着这是一个类似于 miRNA 作用机制的 siRNA。这也是首次证实了 RdRP 活性产生的内源性 siRNA 的脱靶效应。这增加了 RMRP RNA 调控信号通路参与生命过程的手段[23]。

### 3. 结语

RMRP RNA 的五种功能中有 4 种是从 mRNA 或者说 RNA 水平直接或者间接调控基因。包括和其它蛋白亚基形成 RNA 内切酶、产生 miRNA 和 siRNA, 以及作为 miRNA sponge 负调控 miRNA。剩下的 1 种则是通过和转录因子 ROR $\gamma$  和 DDX5 结合从转录水平上调控基因表达。RMRP RNA 在所有的组织或细胞都有表达, 通过这 5 种不同的功能, 它可以调控至少上千的基因。和它的多功能相对的是它广泛参与各种生命过程, 包括成骨发育, 免疫系统发育, 心肌细胞成熟等。还参与各种疾病发生, 包括 CHH、癌细胞的增殖、迁移和转移, 心肌细胞的纤维化和免疫缺陷等疾病。即使知道 RMRP RNA 有如此多的功能以及他在生命过程和疾病发生中的重要作用, RMRP RNA 与之相关的具体分子机制却很少被证明。目前已知 RMRP RNA 通过部分通过负调控 miR-206、miR-675 和 miR-613 等参与癌症发生、心肌纤维化等疾病; 通过 ROR $\gamma$  和 DDX5 结合调控相关基因表达促进 Th17 细胞发育。对于其它疾病如 CHH 及其伴随的贫血和支气管受损和许多不同癌症发生都缺乏相应的分子机制进行解释。现如今发现新的 LncRNA 的速度远远高于其功能被鉴定的速度。因此仍然需要大量的基础研究, 才能更好的揭示 RMRP RNA 的多功能性广泛参与生命过程和各种疾病发生的复杂的分子机制。

### 参考文献

- [1] Quinn, J.J. and Chang, H.Y. (2016) Unique Features of Long Non-Coding RNA Biogenesis and Function. *Nature Reviews Genetics*, **17**, 47-62. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
- [2] Wang, K.C. and Chang, H.Y. (2011) Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs. *Molecular Cell*, **43**, 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>
- [3] Gill, T., et al. (2004) RNase MRP Cleaves the CLB2 mRNA to Promote Cell Cycle Progression: Novel Method of mRNA Degradation. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 945-953. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.3.945-953.2004>
- [4] Mattijssen, S., et al. (2011) Viperin mRNA Is a Novel Target for the Human RNase MRP/RNase P Endoribonuclease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, 2469-2480. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0568-3>
- [5] Goldfarb, K.C. and Cech, T.R. (2017) Targeted CRISPR Disruption Reveals a Role for RNase MRP RNA in Human Preribosomal RNA Processing. *Genes & Development*, **31**, 59-71. <https://doi.org/10.1101/gad.286963.116>
- [6] Rogler, L.E., et al. (2014) Small RNAs Derived from lncRNA RNase MRP Have Gene-Silencing Activity Relevant to Human Cartilage-Hair Hypoplasia. *Human Molecular Genetics*, **23**, 368-382. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt427>
- [7] Shao, Y.F., Li, Q.E., Sun, W.L., Ye, G.L., Zhang, X.J., Yang, Y.B., et al. (2016) LncRNA-RMRP Promotes Carcinogenesis by Acting as a miR-206 Sponge and Is Used as a Novel Biomarker for Gastric Cancer. *Oncotarget*, **7**, 37812-37824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9336>
- [8] Wang, J., Xiao, T. and Zhao, M. (2019) MicroRNA-675 Directly Targets MAPK1 to Suppress the Oncogenicity of Papillary Thyroid Cancer and Is Sponged by Long Non-Coding RNA RMRP. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 7307-7321. <https://doi.org/10.2147/OTT.S213371>
- [9] Huang, W., et al. (2015) DDX5 and Its Associated lncRNA Rmrp Modulate TH17 Cell Effector Functions. *Nature*, **528**, 517-522. <https://doi.org/10.1038/nature16193>
- [10] Maida, Y., et al. (2009) An RNA-Dependent RNA Polymerase Formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature*, **461**, 230-235. <https://doi.org/10.1038/nature08283>
- [11] Hermanns, P., et al. (2005) Consequences of Mutations in the Non-Coding RMRP RNA in Cartilage-Hair Hypoplasia. *Human Molecular Genetics*, **14**, 3723-3740. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi403>



- 
- [12] Hermanns, P., *et al.* (2006) RMRP Mutations in Cartilage-Hair Hypoplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **140**, 2121-2130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31331>
- [13] Feng, W., *et al.* (2017) Up-Regulation of the Long Non-Coding RNA RMRP Contributes to Glioma Progression and Promotes Glioma Cell Proliferation and Invasion. *Archives of Medical Science*, **13**, 1315-1321. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.66747>
- [14] Viji Mythily Draviam, S.O., Lowe, M., Pardi, R. and Pines, J. (2001) The Localization of Human Cyclins B1 and B2 Determines CDK1 Substrate Specificity and Neither Enzyme Requires MEK to Disassemble the Golgi Apparatus. *The Journal of Cell Biology*, **152**, 945-958. <https://doi.org/10.1083/jcb.152.5.945>
- [15] Teng, T.S., *et al.* (2012) Viperin Restricts Chikungunya Virus Replication and Pathology. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4447-4460. <https://doi.org/10.1172/JCI63120>
- [16] Karwan, R. (1993) RNase MRP/RNase P: A Structure-Function Relation Conserved in Evolution. *FEBS Letters*, **319**, 1-4. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80025-P](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80025-P)
- [17] Steinbusch, M.M.F., *et al.* (2017) Expression of RMRP RNA Is Regulated in Chondrocyte Hypertrophy and Determines Chondrogenic Differentiation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6440. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06809-5>
- [18] Huang, Y., *et al.* (2015) Long Noncoding RNA H19 Promotes Osteoblast Differentiation via TGF-beta1/Smad3/HDAC Signaling Pathway by Deriving miR-675. *Stem Cells*, **33**, 3481-3492. <https://doi.org/10.1002/stem.2225>
- [19] Inose, H., *et al.* (2009) A microRNA Regulatory Mechanism of Osteoblast Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 20794-20799. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909311106>
- [20] Zhang, S.Y., *et al.* (2019) Upregulation of lncRNA RMRP Promotes the Activation of Cardiac Fibroblasts by Regulating miR613. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 3849-3857. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10634>
- [21] Han, Y., *et al.* (2020) lncRNA RMRP Prevents Mitochondrial Dysfunction and Cardiomyocyte Apoptosis via the miR-1-5p/hsp70 Axis in LPS-Induced Sepsis Mice. *Inflammation*, **43**, 605-618. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01141-8>
- [22] Teng, Y., *et al.* (2020) lncRNA RMRP Accelerates Hypoxia-Induced Injury by Targeting miR-214-5p in H9c2 Cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, **142**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.07.014>
- [23] Maida, Y., *et al.* (2013) Off-Target Effect of Endogenous siRNA Derived from RMRP in Human Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 9305-9318. <https://doi.org/10.3390/ijms14059305>