

m⁶A 甲基化与代谢性疾病的研究进展

钟慧¹, 卿即娜², 尹凯³

(1. 南华大学衡阳医学院转化医学研究室 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001;

2. 长沙医学院口腔医学院口腔基础教研室, 湖南省长沙市 410200;

3. 桂林医学院第二附属医院 广西糖尿病系统医学重点实验室 桂林医学院, 广西桂林市 541000)

[关键词] m⁶A 甲基化; 代谢性疾病; 肥胖; 2型糖尿病; 心血管疾病

[摘要] N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是腺嘌呤(A)第6位氮原子被甲基转移酶催化形成的一种RNA甲基化修饰,是真核生物信使RNA(mRNA)上最多的化学修饰形式。近年来研究发现m⁶A对RNA在脂肪组织生成、细胞分化和免疫/炎症反应等过程中发挥重要的调控作用。代谢性疾病是由体内蛋白质、葡萄糖和脂质代谢紊乱引起的一类慢性炎症疾病。在肥胖、2型糖尿病和心血管疾病等代谢性疾病的发生发展中,m⁶A甲基化修饰通过调控糖脂代谢和免疫/炎症发挥着重要作用。文章拟对m⁶A甲基化在代谢性疾病中的作用做一综述,并从表观转录组学的角度为代谢性疾病的防治提供新的思路。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Research advances of m⁶A methylation and metabolic disease

ZHONG Hui¹, QING Ji'na², YIN Kai³

(1. Research Laboratory of Translational Medicine, Hengyang Medical School, University of South China & Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Department of Stomatology, School of Stomatology, Changsha Medical College, Changsha, Hunan 410200, China; 3. the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University & Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine & Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541000, China)

[KEY WORDS] m⁶A methylation; metabolic diseases; obesity; type 2 diabetes; cardiovascular diseases

[ABSTRACT] m⁶A methyladenosine is a methylation modification catalyzed by methyltransferase at the 6th position nitrogen atom of adenine (A), which is the most common chemical modification on eukaryotic messenger RNA (mRNA). Recently, m⁶A has been found to play an important role in the dynamic regulation of RNA, which is crucial for the basic physiological processes such as adipogenesis, cell differentiation and immune/inflammatory response. Metabolic diseases are series of disorders caused by metabolic dysfunction of proteins, glucose and lipid in the body. The studies have shown that m⁶A methylation plays a key role in the development of metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases via regulation of glucose/lipid metabolism and immune/inflammation. This paper will review the role of m⁶A methylation in metabolic diseases, which may provide new ideas for the prevention and treatment of metabolic diseases from the perspective of epitranscriptome.

核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的转录产物,是将DNA上的遗传信息翻译为蛋白质的桥梁。RNA成熟过程中需要多种酶对其进行化学修饰,迄今为止, RNA 碱基上检测到的化学修饰已超过 150 种,

其中 1974 年首次被发现的 N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是 mRNA 上最常见的化学修饰形式^[1]。随着检测技术的进步,在多种类型 RNA,包括转运 RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA(ribosome RNA, rRNA)、非编码 RNA(non-

[收稿日期] 2019-10-08

[修回日期] 2020-01-16

[基金项目] 国家自然科学基金(81970390, 81470569);湖南省自然科学基金(2018JJ2341);国家级大学生创新创业训练计划资助项目(201710555015, 201710555010)

[作者简介] 钟慧, 硕士, 讲师, 研究方向为代谢性疾病转化医学研究, E-mail 为 99738273@qq.com。通信作者尹凯, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 kaiyinby@qq.com。

coding RNA, ncRNA) 等^[2]中都检测到 m⁶A 的存在。

代谢性疾病是由体内蛋白质、葡萄糖和脂质代谢紊乱等引起的一类慢性炎症疾病。研究发现, m⁶A 甲基化通过调节糖、脂质代谢和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[3] 及其相关的慢性炎症过程, 在肥胖症、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、冠心病等代谢性疾病的发生发展过程中扮演着重要角色, 提示 m⁶A 甲基化修饰可能是代谢性疾病调控的新靶点, 然而其具体的作用机制尚有待阐明。本文拟从 m⁶A 甲基化的形成、去除以及其在代谢性疾病中的作用做一综述, 并从 RNA 修饰的角度为代谢性疾病的防治提供新的思路和理论依据。

1 m⁶A 甲基化

m⁶A 甲基化主要发生在 3' 非翻译区 (3'-untranslated region, UTR) 和 mRNA 的终止密码子附近^[4]。m⁶A 修饰以 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 为甲基供体, 由甲基转移酶复合物肾母细胞瘤 1 相关蛋白 (wilms tumor 1-associated protein, WTAP)/甲基化转移酶 3 (methyltransferase-like protein 3, METTL3)/甲基化转移酶 14 (methyltransferase-like protein 14, METTL14) 等 (即 m⁶A “编写器”) 催化, 被去甲基化酶 ALKBH5 及脂肪和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein, FTO) (即 m⁶A “擦除器”) 在 Fe²⁺、 α -酮戊二酸辅助下去除, 并被含有 YTH 结构域的 m⁶A “读码器” YTHDF2、YTHDF1、YTHDC1 等识别。

1.1 m⁶A “编写器”

1.1.1 WTAP/METTL3/METTL14 复合物 METTL3 与 SAM 结合, 是 m⁶A 甲基转移酶复合物的主要催化组分, METTL14 可提供结合底物的平台, 激活并增强 METTL3 的催化活性, WTAP 则负责将 METTL3/METTL14 复合物招募到细胞核内的核小斑处发挥甲基化修饰功能。

1.1.2 其他“编写器” KIAA1429 (又称 Virilizer) 是 m⁶A 甲基转移酶复合物中具有催化活性的关键蛋白之一; RNA 结合基序蛋白 15 (RNA binding motif protein 15, RBM15) 及其类似物 RBM15B 是 WTAP 的共沉淀物, 在 m⁶A 甲基化位点附近有丰富的 RBM15/15B 结合位点^[5]; 含 CCCH 结构域的锌指蛋白 13 (zinc finger CCCH domain-containing protein 13, Zc3h13) 可与 WTAP、Virilizer 及 Hakai 相互作用, 形成调控 RNA m⁶A 修饰的保守的大分子复合物

Zc3h13-WTAP-Virilizer-Hakai; 甲基化转移酶 16 (methyltransferase-like protein 16, METTL16) 是 METTL3 的同系物, 其核心结构域甲基转移酶能结合甲基化的 MAT2A 的 RNA 发卡结构。

1.2 m⁶A “擦除器”

1.2.1 FTO FTO 是 Fe²⁺ 和 α -酮戊二酸依赖的大肠杆菌加双氧酶家族 (α -KG-dependent dioxygenase, ALKB) 的成员, 能在 Fe²⁺ 和 α -酮戊二酸的辅助下将 m⁶A 中的甲基转化为羟甲基, 并将其最终去除^[6-7]。

1.2.2 ALKBH5 ALKBH5 主要存在于细胞核内, 其脱甲基活性与 FTO 相当。

1.3 m⁶A “读取器”

1.3.1 YTH 结构域蛋白 YTH 家族通过 YTH 结构域识别 m⁶A 修饰序列^[8]。YTHDC1 位于细胞核内, 其余 YTH 家族蛋白均位于胞质中。

1.3.2 其他“读取器” 新近发现的“读取器”还有真核启动因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3)、异质性胞核核糖核蛋白 A2/B1 (heteronuclear ribonucleoprotein A2/B1, hnRNP A2/B1)、胰岛素样生长因子 2 的 mRNA 结合蛋白 (mRNA binding protein of insulin like growth factor 2, IGF2BP, IGF2BP1/2/3)、富脯氨酸线圈 2A 蛋白 (proline rich coiled-coil 2A, Prrc2a) 等。它们有些可与 m⁶A 直接结合, 有些可作为 m⁶A 结合核糖核蛋白复合物的一部分参与对 mRNA 的调节。

与 m⁶A 甲基化相关的酶及其生物学效应见表 1。

2 m⁶A 甲基化与代谢性疾病

代谢性疾病是由于体内物质如蛋白质、葡萄糖和脂质等出现代谢紊乱而引起的一类慢性炎症性疾病, 包括肥胖症、T2DM、冠心病等。由于代谢性疾病是多因素疾病, 遗传因素、环境因素、生活方式等均参与其中, 目前病因尚未完全明确。新近研究发现^[33-54], m⁶A 甲基化通过参与血脂和血糖的代谢过程, 导致血脂、血糖代谢紊乱以及慢性炎症反应, 从而在肥胖症、T2DM、冠心病等代谢性疾病的发生发展过程中扮演着一个重要角色。

2.1 m⁶A 甲基化与肥胖症

既往研究已发现 FTO 在脂肪生成、代谢和体重调节中起着关键作用。FTO 可通过调节剪接位点周围的 m⁶A 水平控制脂肪生成调节因子 Runt 相关转录因子 1 (Runt-related transcription factor 1,

Runx1t1)的外显子剪接,增强 Runx1t1 的表达,调节脂肪前体细胞的有丝分裂,促进脂肪生成^[33-34];同时 FTO 可能通过激活 Wnt 通路抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated

receptor gamma, PPAR γ) 活性从而促进脂肪细胞 3T3-L1 分化^[35]。这些结果提示,FTO 介导的 m⁶A 去甲基化可能是表观转录调控肥胖发生发展的重要靶点之一。

表 1. 与 m⁶A 甲基化相关的酶及其生物学效应

Table 1. Enzymes related to m⁶A and their biological effects

酶类别	酶名称	生物学过程及其效应	参考文献
编写器	METTL3	促进胚胎发育、促进细胞重编程、促进精子发生、促进 T 细胞稳态、维持内皮细胞和造血细胞基因表达平衡	[9-14]
	METTL14	促进胚胎发育、致 AML 发生	[15-16]
	RBM15/15B	促进 XIST 介导的 X 染色体沉默	[5]
	Zc3h13	促进胚胎发育	[17]
	METTL16	促进胚胎发育	[18]
擦除器	FTO	促进脂肪生成及脂代谢紊乱、调节血糖代谢、增强心肌收缩力	[6-7,19]
	ALKBH5	促进精子生成、抑制干扰素生成、促进胶质母细胞瘤干细胞及乳腺癌细胞增殖	[20-23]
读取器	YTHDC1	促进 XIST 介导的 X 染色体沉默、抑制子宫内膜癌	[5,24]
	YTHDF1	提高翻译效率	[25]
	YTHDF2	促进受精卵发育、抑制脂肪生成	[26-28]
	YTHDC2	促进精子和卵子生成	[29-30]
	IGF2BP	促进靶 mRNA 翻译	[31]
	Prrc2a	促进胶质细胞发育	[32]

YTH 结构域蛋白也参与肥胖的发生发展。线粒体载体同源蛋白 2 (mitochondrial carrier homolog 2, MTCH2) 是肥胖易感基因,可增加小鼠肌肉中的脂肪积累,其蛋白表达水平在肥胖人群中显著高于正常体重质量人群。新近研究发现,m⁶A 甲基化可通过 YTHDF1 依赖性途径促进 MTCH2 翻译,提高其蛋白表达水平从而促进脂肪生成^[36]。

m⁶A 的甲基转移酶复合物 WTAP/METTL3/METTL14 也参与脂肪生成的调节,敲除 WTAP/METTL3/METTL14 复合物可导致细胞周期停滞和脂肪生成受损^[37],该过程与抑制细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2) 介导的细胞周期有关,并通过减少脂肪生成,抑制小鼠高糖高脂饮食诱导的肥胖。上述研究提示,m⁶A 甲基化可从多方面调节脂肪细胞的生成与代谢,进而影响肥胖的发生及发展(图 1)。

2.2 m⁶A 甲基化与脂代谢紊乱

肝脏是内源性脂质生成的主要部位,在脂质代谢中发挥着重要作用。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 等可引起肝脏脂质过量沉积从而导致多种代谢性疾病,如非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

等。近来研究发现,姜黄素可引起小型猪模型肝脏中 METTL3 和 METTL14 的 mRNA 表达增加及 ALKBH5、FTO 和 YTHDF2 的 mRNA 表达减少,使 m⁶A 甲基化水平增加,降低血浆中的天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平,改善 LPS 诱导的肝脏脂代谢紊乱和肝脏损伤^[3]。

动物实验还发现 NAFLD 大鼠肝脏中 FTO 的 mRNA 和蛋白表达量升高,FTO 的过表达会促发炎症反应,导致肝细胞 LO2 脂质过量积累^[38]。Jia 等人^[39]发现 LPS 可通过 FTO 介导的 m⁶A 甲基化,使脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase1, SCD1) 等与脂质代谢相关的酶基因表达增加,而抑制与脂质转运相关的基因如微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 基因、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 基因、肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 基因等,促进肝脏甘油三酯 (triglyceride, TG) 蓄积。

此外,过表达 METTL3 可抑制 PPAR γ 表达,减少脂质沉积并降低脂肪细胞 TG 含量^[40];m⁶A 甲基化还可通过 YTHDF2 调控肝脏脂代谢的重要基因

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) mRNA 的稳定性和半衰期,从而调控 PPAR α 基因的转录与翻译,影响脂代谢的昼夜节律^[41],维持生物钟的稳定,减少代谢性疾病的发生。

Mo 等^[42]在对超过 18 万名欧洲后裔的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 中发现许多 m⁶A 单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, m⁶A-SNP) 与 TG、总胆固

醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平相关,其中有部分表现出与 HDLC 和 TG 显著相关,提示除涉及肝脏脂质代谢紊乱外, m⁶A 甲基化可能还参与其他组织器官的脂质代谢,引起如高脂血症和动脉粥样硬化性疾病等,其具体影响及机制有待进一步阐明。

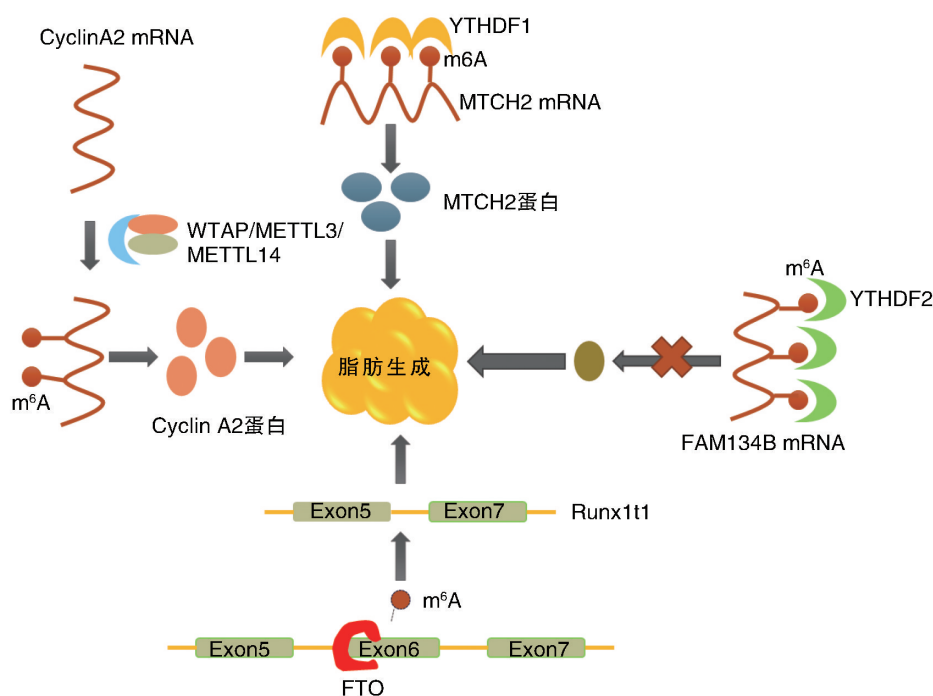


图 1. m⁶A 在脂肪生成中的作用

Figure 1. The role of m⁶A in adipogenesis

2.3 m⁶A 甲基化与 T2DM

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。有研究^[43]显示,与对照组比较,T2DM 患者和糖尿病大鼠 RNA 中的 m⁶A 水平均显著降低,FTO 的 mRNA 表达量则明显升高,提示 FTO 介导的 m⁶A 修饰与血糖浓度相关。在 FTO 敲除的 HepG2 细胞中,叉头转录因子 O1 (forkheadbox O1, FOXO1)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase catalytic, G6PC) 和二脂酰甘油酰基转移酶 2 (diacylglycerol O-acyltransferase 2, DGAT2) 的 mRNA 表达水平显著下调;而过表达 FTO 的 HepG2 细胞中 FOXO1、G6PC 和 DGAT2 的表达则显著增加^[44]。已知 FOXO1、G6PC 和 DGAT2 均与血糖调节及 T2DM 有关,FTO 可能通过调节上述基因的 mRNA 表达参与 T2DM 的发生

发展;还有研究发现 FOXO1 和 FASN 的 mRNA 上分别有 5 个和 2 个 m⁶A 位点^[45]。这些结果均表明 m⁶A 可能通过 FTO 调控参与糖脂代谢的基因表达,从而影响 T2DM 患者的血糖水平及脂质代谢。目前 m⁶A 甲基化与 T2DM 的研究较少,具体机制尚未明确。m⁶A 甲基化究竟是如何参与 T2DM 的发生发展,参与程度如何,会否成为 T2DM 治疗的新靶点等仍需进一步研究。

2.4 m⁶A 甲基化与心血管疾病

既往已有研究发现 FTO 与冠心病有关。携带 FTO rs9939609 A 等位基因人群的冠心病发病率比对照人群增高约 20%,且其关系并不完全依赖于体质质量指数 (body mass index, BMI)^[46]。在一项长达 19 年的随访研究也发现 FTO 基因型与冠心病呈现

出独立于动脉粥样硬化传统危险因素的相关关系^[47]。随着研究的进展, m⁶A 甲基化与心血管疾病的关系越来越密切。Mo 等人^[48]在约 18.5 万冠心病及对照人群的 GWAS 中发现, 约 7% 的 m⁶A-SNP 与冠心病有关, 其中 rs12286 表现出与冠心病显著相关, 研究^[42]也表明 m⁶A-SNP 与血脂水平相关, 特别是与 HDLC 和 TG 呈显著相关性。此外, 慢性炎症反应近年来也被证实与冠心病相关。动物研究发现, LPS 诱导的炎症因子(如 IL-1 β 和 IL-6)分泌及脂质代谢紊乱与 FTO 介导的 m⁶A 甲基化有关^[49]。上述研究结果表明, m⁶A 甲基化可能通过调节脂质代谢、血脂水平以及调控慢性炎症反应从而参与冠心病的发生发展。目前关于 m⁶A 甲基化与冠心病之间的研究还存在不足, 需要更多以及更进一步的研究来阐明影响两者之间的关系及其机制, 以期对冠心病的防治提供新靶点。

除冠心病外, 新近的研究表明 FTO 与心肌细胞收缩力也存在着相关性。在衰竭的哺乳动物心脏和缺氧的心肌细胞中 FTO 表达水平降低^[50], 而 m⁶A 水平升高。FTO 表达减少会导致钙处理及肌节动力学异常, 引起原代心肌细胞收缩功能丧失^[50], 其机制可能是缺血时心脏收缩基因转录产物的选择性去甲基化而导致^[51-52]。

METTL3 最近被发现与心肌细胞肥大有关。在小鼠心脏中增加 METTL3 的表达水平可在不影响正常心脏功能的情况下促进心肌细胞自发性代偿性肥大, 而敲除 METTL3 则使小鼠心脏出现适应不良的偏心重塑并表现出心衰的体征^[53]。沉默 METTL3 可显著增加心肌细胞肥大标志物钠尿肽前体蛋白 A (natriuretic peptide precursor A, NPPA) 和钠尿肽前体蛋白 B (natriuretic peptide precursor B, NPPB) 的表达, 使新生小鼠心肌细胞增大^[54]。此外, 在使用主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)后的小鼠体内过表达 METTL3 可使其心肌细胞病理性肥大生长减弱、受损心脏的纤维化和胶原转录降低^[54], 提示 METTL3 对心肌细胞的病理性肥大具有抑制作用。上述研究均提示 METTL3 介导的 m⁶A 甲基化对心肌细胞生长具有重要作用, 但由于涉及心脏肥大的机制很多, 并且其中很多信号通路具有复杂的相关性, 导致 METTL3 介导的 m⁶A 甲基化是如何参与心肌细胞肥大及心衰的作用机制尚有待进一步阐明。但无论如何, m⁶A 甲基化为从转录后水平研究应激状态下心肌细胞的病理及病理生理反应提供了新的线索与思路。

3 问题与展望

m⁶A 甲基化是腺嘌呤第 6 位氮原子通过甲基转移酶催化形成的一种甲基化修饰, 是真核生物 mRNA 上最多的化学修饰形式。m⁶A 修饰由甲基转移酶复合物 WTAP/METTL3/METTL14 催化形成, 由去甲基化酶 ALKBH5 和 FTO 催化去除, 其能被含有 YTH 结构域的 m⁶A “读码器” YTHDF2、YTHDF1、YTHDC1 等识别。近年来 m⁶A 对 RNA 的动态调控在脂肪生成、脂质代谢和免疫/炎症反应中的作用逐渐引起研究者关注。代谢性疾病是由体内蛋白质、葡萄糖和脂质代谢紊乱引起的一类慢性炎症疾病。研究发现, 在肥胖症、T2DM、冠心病等代谢性疾病的发生发展过程中 m⁶A 甲基化酶、去甲基化酶和读取蛋白均不同程度参与其中, 并在某些疾病的发展过程中可能发挥了关键作用。但 m⁶A 甲基化参与代谢性疾病的程度及具体机制均未阐明, 研究 m⁶A 与代谢性疾病之间的关系有望为代谢性疾病的防治提供新的思路, 具有广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1974, 71: 3971-3975.
- [2] Visvanathan A, Somasundaram K. mRNA traffic control reviewed: N⁶-methyladenosine (m⁶A) takes the driver's seat [J]. Bioessays, 2018. DOI:10.1002/bies.201700093.
- [3] Lu N, Li X, Yu J, et al. Curcumin attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic lipid metabolism disorder by modification of m⁶A RNA methylation in piglets [J]. Lipids, 2018, 53(1): 53-63.
- [4] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. Cell, 2012, 149: 1635-1646.
- [5] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. Nature, 2016, 537: 369-373.
- [6] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity [J]. Science, 2007, 316: 889-894.
- [7] Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity [J]. Nat Genet, 2010, 42: 1086-1092.
- [8] Xu C, Wang X, Liu K, et al. Structural basis for selective binding of m⁶A RNA by the YTHDC1 YTH domain [J]. Nat Chem Biol, 2014, 10: 927-929.
- [9] Bodi Z, Zhong S, Mehra S, et al. Adenosine methylation in arabidopsis mRNA is associated with the 3' end and reduced levels cause developmental defects [J]. Front Plant Sci, 2012, 3: 48.
- [10] Aguilo F, Zhang F, Sancho A, et al. Coordination of m⁶A mRNA

- methylation and gene transcription by ZFP217 regulates pluripotency and reprogramming[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 689-704.
- [11] Chen T, Hao YJ, Zhang Y, et al. m⁶A RNA methylation is regulated by microRNAs and promotes reprogramming to pluripotency [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 289-301.
- [12] Xu K, Yang Y, Feng GH, et al. Mettl3-mediated m⁶A regulates spermatogonial differentiation and meiosis initiation[J]. *Cell Res*, 2017, 27: 1100-1114.
- [13] Li HB, Tong J, Zhu S, et al. m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways[J]. *Nature*, 2017, 548: 338-342.
- [14] Zhang C, Chen Y, Sun B, et al. m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification [J]. *Nature*, 2017, 549: 273-276.
- [15] Lin Z, Hsu PJ, Xing X, et al. Mettl3-/Mettl14-mediated mRNA N⁶-methyladenosine modulates murine spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27: 1216-1230.
- [16] Weng H, Huang H, Wu H, et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m⁶A modification [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 191-205. e9.
- [17] Wen J, Lv R, Ma H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m⁶A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal [J]. *Mol Cell*, 2018, 69: 1028-1038. e6.
- [18] Mendel M, Chen KM, Homolka D, et al. Methylation of structured RNA by the m⁶A writer METTL16 is essential for mouse embryonic development [J]. *Mol Cell*, 2018, 71: 986-1000. e11.
- [19] Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity [J]. *Nat Genet*, 2007, 39: 724-726.
- [20] Tang C, Klukovich R, Peng H, et al. ALKBH5-dependent m⁶A demethylation controls splicing and stability of long 3'-UTR mRNAs in male germ cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E325-E333.
- [21] Zheng Q, Hou J, Zhou Y, et al. The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m⁶A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18: 1094-1103.
- [22] Zhang S, Zhao BS, Zhou A, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31: 591-606. e6.
- [23] Zhang C, Zhi WI, Lu H, et al. Hypoxia-inducible factors regulate pluripotency factor expression by ZNF217- and ALKBH5-mediated modulation of RNA methylation in breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 64527-64542.
- [24] Hirschfeld M, Zhang B, Jaeger M, et al. Hypoxia-dependent mRNA expression pattern of splicing factor YTS21 and its impact on oncological important target gene expression [J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53: 883-892.
- [25] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161: 1388-1399.
- [26] Zhao BS, Wang X, Beadell AV, et al. m⁶A-dependent maternal mRNA clearance facilitates zebrafish maternal-to-zygotic transition [J]. *Nature*, 2017, 542: 475-478.
- [27] Ivanova I, Much C, Di Giacomo M, et al. The RNA m⁶A reader YTHDF2 is essential for the post-transcriptional regulation of the maternal transcriptome and oocyte competence [J]. *Mol Cell*, 2017, 67: 1059-1067. e4.
- [28] Cai M, Liu Q, Jiang Q, et al. Loss of m⁶A on FAM134B promotes adipogenesis in porcine adipocytes through m⁶A-YTHDF2-dependent way [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 580-586.
- [29] Hsu PJ, Zhu Y, Ma H, et al. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27(9): 1115-1127.
- [30] Abby E, Tourpin S, Ribeiro J, et al. Implementation of meiosis prophase I programme requires a conserved retinoid-independent stabilizer of meiotic transcripts [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10324.
- [31] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 285-295.
- [32] Wu R, Li A, Sun B, et al. A novel m⁶A reader Prrc2a controls oligodendroglial specification and myelination [J]. *Cell Res*, 2019, 29: 23-41.
- [33] Merkestein M, Laber S, McMurray F, et al. FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6792.
- [34] Ben-Haim MS, Moshitch-Moshkovitz S, Rechavi G. FTO: linking m⁶A demethylation to adipogenesis [J]. *Cell Res*, 2015, 25: 3-4.
- [35] Zhang M, Zhang Y, Ma J, et al. The demethylase activity of FTO (fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0133788.
- [36] Jiang Q, Sun B, Liu Q, et al. MTCH2 promotes adipogenesis in intramuscular preadipocytes via an m⁶A-YTHDF1-dependent mechanism [J]. *FASEB J*, 2019, 33: 2971-2981.
- [37] Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, et al. The RNA methyltransferase complex of WTAP, METTL3, and METTL14 regulates mitotic clonal expansion in adipogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(16): e00116-118.
- [38] Guo J, Ren W, Li A, et al. Fat mass and obesity-associated gene enhances oxidative stress and lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58: 1004-1009.
- [39] Jia X, Nie Q, Lamont SJ, et al. Variation in sequence and expression of the avian FTO, and association with glucose metabolism, body weight, fatness and body composition in chickens [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36: 1054-1061.
- [40] Wang X, Zhu L, Chen J, et al. mRNA m⁶A methylation downregulates adipogenesis in porcine adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459: 201-207.
- [41] Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m⁶A mRNA methylation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25: 1816-1828. e4.
- [42] Mo X, Lei S, Zhang Y, et al. Genome-wide enrichment of m⁶A-associated single-nucleotide polymorphisms in the lipid loci [J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(4): 347-357.

- [43] Shen F, Huang W, Huang JT, et al. Decreased N⁶-methyladenosine in peripheral blood RNA from diabetic patients is associated with FTO expression rather than ALKBH5[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: E148-E154.
- [44] Yang Y, Shen F, Huang W, et al. Glucose is involved in the dynamic regulation of m⁶A in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 665-673.
- [45] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485: 201-206.
- [46] Gustavsson J, Mehlig K, Leander K, et al. FTO genotype, physical activity, and coronary heart disease risk in Swedish men and women[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7: 171-177.
- [47] Aijala M, Ronkainen J, Huusko T, et al. The fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant rs9939609 predicts long-term incidence of cardiovascular disease and related death independent of the traditional risk factors[J]. *Ann Med*, 2015, 47: 655-663.
- [48] Mo XB, Lei SF, Zhang YH, et al. Detection of m⁶A-associated SNPs as potential functional variants for coronary artery disease[J]. *Epigenomics*, 2018, 10: 1279-1287.
- [49] Zhang Y, Guo F, Zhao R. Hepatic expression of FTO and fatty acid metabolic genes changes in response to lipopolysaccharide with alterations in m⁶A modification of relevant mRNAs in the chicken[J]. *Br Poult Sci*, 2016, 57: 628-635.
- [50] Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-dependent N⁶-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair[J]. *Circulation*, 2019, 139: 518-532.
- [51] Hess ME, Hess S, Meyer KD, et al. The fat mass and obesity associated gene (Fto) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1042-1048.
- [52] Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m⁶A/MYC/CEBPA signaling[J]. *Cell*, 2018, 172: 90-105. e23.
- [53] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N⁶-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy[J]. *Circulation*, 2019, 139: 533-545.
- [54] Kmietczyk V, Riechert E, Kalinski L, et al. m⁶A-mRNA methylation regulates cardiac gene expression and cellular growth[J]. *Life Sci Alliance*, 2019, 2(2): e201800233.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 990 页)

- [16] Pal R, Bagarhatta R, Gulati S, et al. Mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes: a supportive diagnostic predictor[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8): MC01-MC04.
- [17] 李静, 王建榜, 王西辉, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后血清 NO、vWF、VEGF 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(28): 40-41.
- [18] 牛杰, 黎敬锋, 王超, 等. 经皮冠状动脉介入治疗冠心病的临床疗效及手术前后患者血清 VEGF 水平变化研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(3): 178-180.
- [19] 龙本栋, 梁牧, 梁松. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术前后血清 VEGF 水平变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2018, 29(11): 23-25.
- [20] Kobayashi N, Takano M, Hata N, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for plaque rupture and a predictor of adverse clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study[J]. *Cardiology*, 2016, 135(1): 56-65.
- [21] Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(3): 210-220.
- [22] 蔡荣耀, 吴黎明. 冠心病患者 CD105、TGF-β1 和 MMP9 的相关性及临床意义[J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(8): 983-985.
- [23] 王浩坤, 王勇, 白树鸣, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术前 VEGF 水平的变化及临床意义[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20): 17-18.
- [24] 张蕊, 宋衍秋, 解存, 等. 血小板平均体积与冠状动脉旁路移植术后静脉桥血管狭窄的关系探讨[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(5): 508-512.
- [25] 李培培. 动脉粥样硬化患者血清 VEGF、ox-LDL、MMP-9 与急性脑梗死的相关性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2018: 1-37.

(此文编辑 曾学清)