

本文引用: 卢珊珊, 刘晗琪, 刘俊文. METTL3 在心血管疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 369-374.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0369-06

· 专家论坛 ·

METTL3 在心血管疾病中的作用机制研究进展

卢珊珊, 刘晗琪, 刘俊文

(中南大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 湖南省长沙市 410013)

[专家简介] 刘俊文, 中南大学基础医学院副院长, 教授, 博士研究生导师, 湖湘青年英才支持计划入选者、湖南省普通高校青年骨干教师培养对象。主要从事动脉粥样硬化与非编码 RNA 研究。主持 3 项国家自然科学基金项目、5 项省部级科研项目。以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 20 余篇; 授权国家发明专利 3 项, 实用新型专利 1 项。目前任多家国际权威期刊审稿人、湖南省解剖学会常务理事、组织胚胎学工作委员会主任委员。

[关键词] N6-甲基腺苷修饰; RNA 甲基转移酶; 甲基转移酶 3; 心血管疾病

[摘要] 近年来, 由于 RNA 的甲基化修饰在基因转录后调控中发挥重要作用而引起人们高度关注。其中, RNA 的 N6 甲基腺苷(m6A)修饰是 mRNA 中除 5'帽子结构外含量最高的甲基化修饰。调控 m6A 修饰的酶分为三大类: RNA 甲基转移酶、RNA 去甲基化酶和 RNA 甲基化识别酶, 它们分别对 RNA 的 N6-腺苷酸起着催化甲基化修饰、去除甲基化修饰及识别甲基化位点的作用, 进而参与下游翻译、RNA 降解、控制 RNA 出核速度等过程。在这些酶中, METTL3 作为 RNA 的甲基转移酶核心成分, 具有调控细胞 RNA 整体 m6A 修饰的作用。心血管疾病是一类受后天环境因素影响较大的疾病, 而后天环境因素通常可以通过表观遗传学的相关机制影响疾病的发生发展, 故以转录后调控为核心的表观遗传学在心血管疾病研究已成为热门话题。本综述旨在对近几年与 METTL3 在心血管疾病中的相关研究进行简单整理总结, 有望帮助后续的基础科研和临床工作者了解 RNA 的 m6A 修饰在心血管疾病发生发展机制中的研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Research progress on the mechanism of METTL3 in cardiovascular diseases

LU Shanshan, LIU Hanqi, LIU Junwen

(Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

[KEY WORDS] N6-methyladenosine modification; RNA methyltransferase; methyltransferase-like 3; cardiovascular diseases

[ABSTRACT] In recent years, methylation of RNA has attracted much attention due to its important role in post-transcriptional regulation of genes. Among them, the m6A modification of RNA is the highest methylation modification except for the 5'cap structure in mRNA. m6A related enzymes are divided into three categories: RNA methyltransferases, RNA demethylases and m6A binding proteins, which play roles in catalytic methylation modification, removal of methylation modification and identification of the methylation site of N6-adenosine, respectively. Then they can help participate in the downstream gene translation, mRNA degradation, control the speed of the RNA nuclear export, and so on. Among these enzymes, methyltransferase-like 3 (METTL3), as the core component of RNA methylation transferases, plays a role in regulating the overall m6A modification of cellular RNA. Cardiovascular diseases are a kind of diseases greatly affected by environmental factors, whereas the latter could affect the occurrence and development through epigenetic related mechanism. Therefore, epigenetics has become a hot issue in the study of cardiovascular disease. The purpose of this review is to briefly summarize the research work related to METTL3 in cardiovascular diseases, which is expected to help the subsequent scientific research and clinical workers to understand the mechanism of m6A in cardiovascular disease development.

[收稿日期] 2021-06-27

[修回日期] 2021-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81770462)

[作者简介] 卢珊珊, 硕士, 研究方向为表观遗传学, E-mail 为 847311201@qq.com。通信作者刘俊文, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 liujunwen@csu.edu.cn。

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD), 又称为循环系统疾病, 是指一类和心脏或血管相关的疾病^[1], 作为世界范围内最常见的疾病之一, 其发生发展与每个人息息相关。常见的心血管疾病包括冠心病(coronary heart disease, CHD)、中风、心肌梗死(myocardial infarction, MI)等^[2]。不同疾病的发病机制和病理特征都不尽相同, 如中风和动脉堵塞常与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)有关^[3], 而风湿性心脏病则可能是由于链球菌感染后未及时治疗所致^[4]。但总体而言, 心血管疾病与后天环境及生活习惯有着密切的相关性, 如吸烟、过量饮酒、缺乏锻炼、暴饮暴食等均可使心血管疾病的风险性显著增加^[5]。

根据中心法则^[6], 基因由 DNA 转录成为 RNA, 再通过翻译合成各种蛋白质, 在细胞内行使生命必需的功能。这个过程受到基因水平、转录水平、转录后水平、翻译水平及翻译后水平的调控。其中, 转录后调控指的是真核细胞中初级 RNA 通过各种加工后转化为成熟 RNA 的过程, 包括 RNA 的可变剪切、mRNA 的 5'加帽和 3'加尾、非编码 RNA 的调控、RNA 的核酸修饰等^[7]。

早在 1960 年, Cohn^[8]就已经在大量的 RNA 中发现了 RNA 的修饰现象。常见的 RNA 修饰包括 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰、N6, 2'-O-二甲基腺嘌呤(N6, 2'-O-dimethyladenosine, m6Am)修饰^[9]、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)修饰^[10]、N1-甲基腺苷(N1-methyladenosine, m1A)修饰^[11]及假尿嘧啶化等^[12]。其中, m6A 是 mRNA 中除了 5'帽子结构外含量最高的甲基化修饰, 它是指 RNA 上腺苷酸含氮碱基的第 6 号氮原子上发生了甲基化, 这个现象几乎存在于所有的真核生物细胞中。研究发现, 在哺乳动物中, RNA 的 m6A 修饰可以加速初级 mRNA 的处理和 mRNA 的转运过程^[13]。2012 年, 通过甲基化 RNA 免疫共沉淀结合高通量测序(methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-seq)技术首次揭示了人类整个转录组中的 m6A 修饰图谱^[14-15]。自此, RNA 的 m6A 修饰越来越引起科学家们的关注。

调控 m6A 的酶分为三大类: ①RNA 甲基转移酶, 如 METTL3、METTL14 和 WTAP 等^[16-17]; ②RNA 去甲基化酶, 如 FTO、ALKBH5^[18]; ③RNA 甲基化识别酶, 如 YTHDF 家族、YTHDC 家族等^[19], 分别对 RNA 的 N6-腺苷酸起着催化甲基化修饰、去除甲基化修饰及识别甲基化位点的作用, 进而参与下游翻

译、mRNA 降解、加快 mRNA 的出核速度等过程^[20-21]。除了 mRNA 之外, 在多种非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA), 如 tRNA、rRNA、snRNA、snoRNA 及长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)上也存在着 m6A 的修饰^[22], 例如和 As 密切相关的一种 lncRNA—MALAT1 上的 m6A 修饰被认为与其茎环结构的改变密切相关^[23]。

m6A 甲基转移酶属于一种多组分的酶复合物, 包括 METTL3、METTL14、METTL16、WTAP、ZC3H13、VIRMA 和 RBM15 等^[24]。其中 METTL3 和 METTL14 最为重要, 研究者们发现, 如果在小鼠的胚胎干细胞中敲除 METTL3 或 METTL14, 将会导致 mRNA 上所有的 m6A 修饰全部丢失^[25]。为了更好地从结构了解 m6A 甲基转移酶的作用, Wang 等^[26]在 2016 年解析出 METTL3-METTL14 复合体的蛋白结构, METTL3 的第 369~570 个残基和 METTL14 的第 117~402 个残基以氢键相互结合, 并能产生带正电的槽洞, 构成了复合物的主体结构, 其中 METTL3 是唯一能与甲基供体 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)结合并催化甲基转移的催化亚基, 这与 METTL3 中包含的 MT-A70 结构域(又称为 MTD)有关, 该现象意味着 METTL3 是复合物中起催化作用的核心成分。METTL3 作为一类保守且数量众多的甲基转移酶家族, 目前已被发现在许多正常生理过程及癌症等多种疾病进程中发挥重要作用^[27-29]。在 METTL3 对 RNA 进行 m6A 修饰后, 可以通过下游的 m6A 读取蛋白来促进靶基因翻译或降解^[30]。

随着测序手段逐渐成熟, 与心血管疾病相关的表观遗传学研究迅速发展, 很多围绕 ncRNA 及基因修饰的报道不断出现。寻找新药靶点、开发新药和开展相应药物临床的研究也被研究者们提上了日程。比较有名的是 RVX-208(现称为阿帕贝龙), 它是含溴结构域和额外终端域家族蛋白(bromodomain and extra terminal-containing protein family, BET)的抑制剂, BET 作为表观遗传的阅读器蛋白, 能够识别并与组蛋白尾部特定的乙酰化赖氨酸残基结合, 从而促进诸如 RNA 聚合酶 II 等转录复合物的组装和转录^[31]。RVX-208 现已被完成大型前瞻性心血管临床研究, 有望在不久的将来上市成为治疗心血管疾病的一类新型常规药物^[32]。然而与之相关的表观遗传学研究仍有许多细节问题正待解决。

鉴于 METTL3 的重要作用, 本综述旨在对近几年 RNA 的 m6A 甲基转移酶 METTL3 在心血管疾病中的研究进行简单整理总结, 有望帮助后续的基础

科研和临床工作者了解 METTL3 参与心血管疾病发生发展机制的研究进展。

1 心肌肥大

心脏负责将血液泵送至全身,维持体内的基本循环需要。心肌肥大最初是一种应对生理和病理刺激的适应性反应,表现在为了应对增加的工作量,单个心肌细胞的体积增加,心脏整体体积增大,心室壁发生肥厚,以达到减少应力,维持功能和效率的作用。心肌肥大又可分为生理性和病理性的,病理性的心肌肥大通常最终发展为心力衰竭。不同的肥大类型由不同的细胞信号通路参与调节。越来越多的研究表明,ncRNA、翻译调节和表观遗传修饰等此前未被深入研究的机制起到正向或负向调节的作用^[33]。

Dorn 等^[34]为确定 m6A 甲基化在心脏中的作用,分离原代心肌细胞并进行 MeRIP-seq,发现 m6A 修饰的差异基因在调节激酶和细胞内信号通路中显著富集。通过在心肌肥大小鼠模型和体外心肌细胞模型中敲低 METTL3 的表达进而完全消除了心肌细胞产生肥大表型的能力,但同时也导致小鼠出现心力衰竭症状。

Gao 等^[35]找到了调控 METTL3 的上游基因 CHAPIR(属于一种能够和 PIWI 蛋白相互作用的 RNA—piRNA),发现 CHAPIR-PIWI4 复合物能够直接和 METTL3 相互作用并抑制 METTL3 对 PARP10 的 m6A 甲基化修饰作用,从而上调 PARP10 的翻译表达,进而通过 NFATC4 信号轴促进心脏病理性肥大,通过对 CHAPIR-METTL3-PARP10-NFATC4 信号转导轴的调控有望治疗病理性和适应不良的心脏重塑。

最新的研究报道了 METTL3 对病理性心肌肥大的有害作用,并找到了它的另一个上游基因—泛素特异性蛋白酶 12(ubiquitin-specific protease 12, USP12),发现 USP12 能够增强 METTL3 的表达并且加重心肌肥大的疾病进展,这一现象在血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的心肌肥大在体模型及原代乳鼠的离体心肌细胞中都得到了验证^[36]。这些结果证明了以 METTL3 为主导的 m6A 甲基化修饰在维持心肌细胞稳态方面的重要性。

2 血管新生及相关疾病

血管新生是指一个新的微小血管逐渐成形直

至具有血流供应功能的现象,正常生理状况下对于机体的胚胎器官发育起到至关重要的作用。但在某些疾病状况下,血管新生发挥着不同的功能,如在中风后血管新生能够一定程度代偿某些脑区的血供,帮助神经元恢复,而在肿瘤组织中的血管新生能够促进癌症的发展、侵袭和迁移^[37],另外在 As 斑块中的血管新生会增加斑块的不稳定性,进而增加心血管事件发生的危险概率^[38]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)和内皮细胞(endothelial cells, EC)在此过程中受到多种通路的影响从而发挥着不同的作用^[39]。

Lin 等^[40]发现,在缺氧环境下,脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSC)向 VSMC 分化的过程可能与 METTL3 有关。在沉默了 ADSC 中的 METTL3 后,ADSC 分化过程中 VSMC 的特征性标志物如 α -SMA、钙调蛋白等表达水平降低,同时诸如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等旁分泌因子的表达水平也同时降低。这些结果表明 METTL3 是促进 ADSC 向 VSMC 分化中的关键调控因子。

Wang 等^[41]在脑动脉畸形(cerebral arteriovenous malformation, AVM)患者大脑病理组织中发现 METTL3 的表达水平降低,另外通过在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中敲除 METTL3 后发现 EC 的血管生成能力显著降低。再用 MeRIP-seq 筛选 METTL3 的下游靶基因,发现 METTL3 下调能够改变泛素连接酶 Notch E3 的异二聚体结构,进而通过 Notch 信号通路来影响 EC 的血管生成能力。

Yao 等^[42]用低氧环境刺激 EC 后发现细胞内的 RNA m6A 整体修饰水平显著上调,且 METTL3 的表达水平增高,证实 METTL3 通过增加对低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low density lipoprotein receptor related protein 6, LRP6)和 DVL1 的 m6A 修饰,再通过 m6A 甲基化识别蛋白 YTHDF1 对这两个基因进行识别后并增强其翻译,进而激活 Wnt 信号通路来发挥促进视网膜血管新生的作用。

Parial 等^[43]用 CRISPR-Cas9 技术构建了 METTL3 的基因敲除斑马鱼,发现胚胎期血管发育明显缺陷,从机制上来看, METTL3 可以通过 PHLP2-AKT-mTOR 信号转导轴调节 EC 的血管生成能力。这些研究结果表明 METTL3 可能在内皮的血管生成中发挥重要的调节作用。

3 血管炎症及相关疾病

血管炎症主要表现在血管壁下的炎性细胞浸润,通常发生在 As 斑块形成部位的内膜下^[44]。

Liu 等^[45]发现在小鼠巨噬细胞 M1 极化后 METTL3 显著上调,小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低细胞内 METTL3 表达后可以显著抑制 M1 极化,并使巨噬细胞发生 M2 极化,借助质粒过表达 METTL3 后则使细胞向 M1 极化。后续的 m6A 甲基化免疫沉淀实验表明 METTL3 调控 M1 极化是直接通过对转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的 mRNA 的 3' 非翻译区进行 RNA 甲基化修饰完成的。抑制这个通路可以扭转巨噬细胞极化命运,以此发挥血管抗炎作用。

Guo 等^[46]对冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者外周血液的巨噬细胞进行研究,发现在 IFN 调节因子 1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1) 的作用下,一种环状 RNA (circular RNA, circRNA) hsa_circ_0029589 表达显著降低,而 METTL3 和该 circRNA 的 m6A 修饰都明显升高,表明 IRF-1 能够通过 METTL3 依赖的 m6A 修饰途径来显著抑制 circ_0029589,从而促进冠心病和 As 患者血管中巨噬细胞的焦亡和炎症,这将可能加重疾病的进程。

除了巨噬细胞的极化和焦亡能够在血管炎症中发挥重要作用外,动脉弯曲及分支处的振荡相关应力 (oscillatory stress, OS) 引起的血液流动紊乱也能够激活 EC 功能活性发生改变,进而也成为 As 的危险因素之一。Chien 等^[47]发现 OS 能够促使 EC 中 METTL3 表达上调,同时伴有 EC 中 RNA m6A 整体修饰水平升高,并且通过上调 NF- κ B p65 Ser536 的磷酸化导致单核细胞黏附增强。通过敲低和过表达 METTL3,能够分别消除和模拟 EC 相关功能活性改变。进一步的研究发现, Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 和 NLR 家族 pyrin 结构域 1 (NLR family pyrin domain containing 1, NLRP1) 是 METTL3 的下游靶基因,均可发生高甲基化修饰,但后续二者和不同的 m6A 识别蛋白—YTHDF1/YTHDF2 结合,产生不同的表达模式,即 NLRP1 表达上调,而 KLF4 表达下调。用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 抑制 METTL3 的表达后能够显著抑制 As 过程。这些结果说明 METTL3 虽然能够促进 RNA 上高甲基化修饰,但不同基因后续的表达模式也受到 m6A 识别酶及自身结构的影响。

4 其他心血管疾病

在心脏纤维化方面, Li 等^[48]在慢性心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 患者的心脏纤维化组织中发现 METTL3 表达水平升高,在 MI 小鼠中过表达 METTL3 后能够促进成纤维细胞增殖、分化及胶原蛋白积累,进而促进心脏纤维化;而抑制 METTL3 后效果相反。

在主动脉瘤方面,研究发现,无论是在载脂蛋白缺乏的 ApoE^{-/-}小鼠模型还是在氯化钙 (CaCl₂) 诱导的小鼠腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 模型中, METTL3 都可以通过促进 miR-34a 的成熟进而降低 SIRT1 蛋白的表达,并加剧 AAA 的形成,这为 AAA 的治疗提供了新的靶标^[49]。

在中风方面, Si 等^[50]在大鼠大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型和氧糖剥夺/复氧复糖细胞模型中发现原代皮层神经元中 METTL3 随再灌注时间延长表达量降低,通过 CRISPR-Cas9 技术和质粒转染技术改变大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤克隆的细胞株 (PC12 细胞) 中 METTL3 的表达水平,发现 METTL3 介导的 RNA m6A 修饰作用能够促进 miR-335 成熟,进而促进急性缺血性卒中早期的应激颗粒 (stress granule, SG) 形成并降低神经元细胞的凋亡水平,这一发现为急性中风提供了可能的治疗策略。

在主动脉瓣钙化方面, Zhou 等^[51]发现主动脉狭窄患者的病理组织中 METTL3 表达水平上升,通过 MeRIP-seq 实验找到了 METTL3 的 m6A 修饰靶基因—Twist 相关蛋白 1 (Twist-related protein 1, TWIST1), 且这一调控作用依赖于 m6A 识别蛋白 YTHDF2, 该信号通路能够有效促进人主动脉瓣间质细胞的成骨分化,进而为主动脉瓣钙化提供新的治疗思路。

在低氧型肺动脉高压 (hypoxic pulmonary hypertension, HPH) 研究中, Qin 等^[52]在肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC) 和大鼠低氧模型中发现 METTL3 和 YTHDF2 在转录及蛋白水平均明显上调,这二者可以分别对下游靶基因磷酸酶张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 起到 m6A 修饰和识别作用,进而促进该基因后续降解过程,从而导致 PASMC 过度增殖。

5 总结

心血管疾病与人们日常生活息息相关。报道

显示,在全球范围内,心血管疾病引起的死亡率在 1990—2010 年间已增加近三分之一,并在 2015 年时成为致死率最高的三大疾病之一^[53]。虽然目前治疗心血管疾病的药物众多,如他汀类(降脂)、ACE 抑制剂(降血压)等,但仍只能在一定程度上缓解心血管疾病带来的严重风险,无法达到从根本上治疗的目的。

鉴于 METTL3 在 m6A 中的重要作用,本文通过对 METTL3 参与调控心肌肥大、血管新生、血管炎症等几类心血管疾病相关的最新研究做了简单的整理总结,有望帮助后续的基础科研和临床工作者了解 RNA m6A 修饰在心血管疾病中发生发展机制的相关研究进展。尽管以甲基化读写器、擦除器和阅读器为核心的基本机制现已大致了解清楚,但目前 m6A 的研究还仍处在起步阶段。每种细胞中甲基化相关酶修饰的特定基因及具体位点还不够明晰,目前还需要大批量合格的疾病样本以及足够深度的生物信息学分析来构建基因互作网络,这将有利于后续药物靶点的寻找和新型有效药物的开发。同时,由于目前研究的横向对比局限,m6A 在诸多心血管疾病中所起的调控作用还亟待多个实验室的验证。但以目前的研究来看,随着测序技术、高分辨率的分子互作衍射技术以及大样本的计算速率提升,可以预见以 METTL3 作用为代表的 m6A 修饰将会在日后的生物学领域中取得重大进展。

[参考文献]

- [1] INTERNATIONAL HYPOGLYCAEMIA STUDY GROUP. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5): 385-396.
- [2] DONG Z, JING L, MIAO W, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212.
- [3] LUSIS A J. Atherosclerosis[J]. *Nature*, 2000, 407(681): 233-241.
- [4] CARAPETIS J R, BEATON A, CUNNINGHAM M W, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 15084.
- [5] FIUZA-LUCES C, SANTOS-LOZANO A, JOYNER M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(12): 731-743.
- [6] SCHNEIDER-POETSCH T, YOSHIDA M. Along the central dogma-controlling gene expression with small molecules[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 391-420.
- [7] ZHAO B S, HE C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(1): 31-42.
- [8] COHN W E. Pseudouridine, a carbon-carbon linked ribonucleoside in ribonucleic acids: isolation, structure, and chemical characteristics[J]. *J Biol Chem*, 1960, 235: 1488-1498.
- [9] LIU J, LI K, CAI J, et al. Landscape and regulation of m6A and m6Am methylome across human and mouse tissues[J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 426-440.
- [10] MOTORIN Y, GROSJEAN H. Multisite-specific tRNA: m5C-methyltransferase (Trm4) in yeast *saccharomyces cerevisiae*: identification of the gene and substrate specificity of the enzyme[J]. *RNA*, 1999, 5(8): 1105-1118.
- [11] ROOVERS M, WOUTERS J, BUJNICKI J M, et al. A primordial RNA modification enzyme: the case of tRNA (m1A) methyltransferase[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(2): 465-476.
- [12] GE J, YU Y T. RNA pseudouridylation: new insights into an old modification[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(4): 210-218.
- [13] CAMPER S A, ALBERS R J, COWARD J K, et al. Effect of undermethylation on mRNA cytoplasmic appearance and half-life[J]. *Mol Cell Biol*, 1984, 4(3): 538-543.
- [14] DOMINISINI 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(7397): 201-206.
- [15] MEYER K D, SALETORRE Y, ZUMBO P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons[J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [16] WANG P A, NAM Y. Structural basis for cooperative function of METTL3 and METTL14 methyltransferases[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2): 306-317.
- [17] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [18] HUANG Y, YAN J, LI Q, et al. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m6A over ALKBH5[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1): 373-384.
- [19] PATIL D P, S R JAFFREY R M. 6A in the transcriptome: m6A-binding proteins[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(2): 113-127.
- [20] LEE M K, KIM V N. Emerging roles of RNA modification: m6A and U-tail[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 980-987.
- [21] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1187-1200.
- [22] ALARCÓN C R, LEE H, GOODARZI H, et al. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing[J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 482-485.
- [23] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-564.
- [24] CHEN X Y, ZHU J S. The role of m6A RNA methylation in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 103.
- [25] GEULA S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, DOMINISINI D, et al. Stem cells. m6A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation[J]. *Science*, 2015, 347(6225): 1002-1006.
- [26] WANG X, FENG J, XUE Y, et al. Structural basis of N6-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex[J]. *Nature*, 2016, 534(768): 575-578.

- [27] WANG W, SHAO F, YANG X, et al. METTL3 promotes tumour development by decreasing APC expression mediated by APC mRNA N6-methyladenosine-dependent YTHDF binding[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3803.
- [28] XU W, LI J, HE C, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 317-321.
- [29] YAO Y, YANG Y, GUO W, et al. METTL3-dependent m6A modification programs T follicular helper cell differentiation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1333.
- [30] BARBIERI I, TZELEPIS K, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m(6)A-dependent translation control[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 126-131.
- [31] ROE J S, MERCAN F, RIVERA K, et al. BET bromodomain inhibition suppresses the function of hematopoietic transcription factors in acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(6): 1028-1039.
- [32] BORCK P C, PLUTZKY J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1190-1208.
- [33] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [34] DORN L E, LASMAN L, CHEN J, et al. The N6-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy[J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 533-545.
- [35] GAO X Q, ZHANG Y H, LIU F, et al. The piRNA CHAPIR regulates cardiac hypertrophy by controlling METTL3-dependent N6-methyladenosine methylation of PARP10 mRNA[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11): 1319-1331.
- [36] LU P, XU Y, SHENG Z Y, et al. De-ubiquitination of p300 by USP12 critically enhances METTL3 expression and Ang II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 406(1): 112761.
- [37] KARGOZAR S, BAINO F, HAMZEHLLOU S, et al. Nanotechnology for angiogenesis: opportunities and challenges[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(14): 5008-5057.
- [38] 王艳蕾, 颜旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(8): 732-736.
- [39] KIR D, SCHNETTLER E, MODI S, et al. Regulation of angiogenesis by microRNAs in cardiovascular diseases[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 699-710.
- [40] LIN J, ZHU Q, HUANG J, et al. Hypoxia promotes vascular smooth muscle cell (VSMC) differentiation of adipose-derived stem cell (ADSC) by regulating METTL3 and paracrine factors[J]. *Stem Cells Int*, 2020: 2830565.
- [41] WANG L J, XUE Y, HUO R, et al. N6-methyladenosine methyltransferase METTL3 affects the phenotype of cerebral arteriovenous malformation via modulating Notch signaling pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 62.
- [42] YAO M D, JIANG Q, MA Y, et al. Role of METTL3-dependent N6-methyladenosine mRNA modification in the promotion of angiogenesis[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2191-2202.
- [43] PARIAL R, LI H, LI J, et al. Role of epigenetic m6A RNA methylation in vascular development; mettl3 regulates vascular development through PHLPP2/mTOR-AKT signaling[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21465.
- [44] BÄCK M, YURDAGUL A J, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis; mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [45] LIU Y, LIU Z, TANG H, et al. The N6-methyladenosine (m6A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of STAT1 mRNA[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(4): C762-C775.
- [46] GUO M, YAN R, JI Q, et al. IFN regulatory factor-1 induced macrophage pyroptosis by modulating m6A modification of circ_0029589 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106800.
- [47] CHIEN C S, JY L, CHIEN Y, et al. METTL3-dependent N6-methyladenosine RNA modification mediates the atherogenic inflammatory cascades in vascular endothelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(7): e2025070118.
- [48] LI T, ZHUANG Y, YANG W, et al. Silencing of METTL3 attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction via inhibiting the activation of cardiac fibroblasts[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21162.
- [49] ZHONG L, HE X, SONG H, et al. METTL3 induces AAA development and progression by modulating N6-methyladenosine-dependent primary miR34a processing[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 394-411.
- [50] SI W, LI Y, YE S, et al. Methyltransferase 3 mediated miRNA m6A methylation promotes stress granule formation in the early stage of acute ischemic stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 103.
- [51] ZHOU T, HAN D, LIU J, et al. Factors influencing osteogenic differentiation of human aortic valve interstitial cells[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(2): e163-e185.
- [52] QIN Y, QIAO Y, LI L, et al. The m6A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension[J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119366.
- [53] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.

(此文编辑 文玉珊)