

本文引用: 阳敏, 刘嘉琪, 朱肖, 等. N6-甲基腺嘌呤调控线粒体功能及其在代谢性疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 442-448.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0442-07

N6-甲基腺嘌呤调控线粒体功能及其在代谢性疾病中的研究进展

阳敏^{1,2}, 刘嘉琪², 朱肖², 蒋夏萍², 杨思琪¹, 尹凯², 桂庆军¹

(1. 南华大学衡阳医学院转化医学研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 桂林医学院广西糖尿病系统医学重点实验室, 广西桂林市 541100)

[关键词] N6-甲基腺嘌呤; 线粒体功能; 代谢性疾病

[摘要] N6-甲基腺嘌呤(6mA)是存在于真核生物中的表观遗传修饰,通过对线粒体DNA、非编码基因和核糖体DNA等进行修饰,进而动态调控转录。目前研究发现,6mA通过调节线粒体DNA的转录等影响线粒体活性和功能,进而参与代谢性疾病的发生发展。本文探讨6mA调控线粒体功能的机制及其在肥胖、动脉粥样硬化、高血压和癌症等代谢性疾病中的作用,有望为代谢相关疾病的防治提供新思路。

[中图分类号] R365;R5

[文献标识码] A

N6-methyladenine regulates mitochondrial function and its research progress in metabolic diseases

YANG Min^{1,2}, LIU Jiaqi², ZHU Xiao², JIANG Xiaping², YANG Siqi¹, YIN Kai², GUI Qingjun¹

(1. Institute of Translational Medicine, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541100, China)

[KEY WORDS] N6-methyladenine; mitochondrial function; metabolic disease

[ABSTRACT] N6-methyladenine (6mA) is an epigenetic modification existed in eukaryotes, which dynamically regulates transcription by modifying mitochondrial DNA, non-coding genes and ribosomal DNA. Current studies have found that 6mA affects mitochondrial activity and function by regulating mitochondrial DNA transcription, etc., and then participates in the occurrence and development of metabolic diseases. This paper discusses the mechanism of 6mA regulating mitochondrial function and its role in metabolic diseases such as obesity, atherosclerosis, hypertension and cancer, which is expected to provide new ideas for the prevention and treatment of metabolic-related diseases.

DNA甲基化多数存在于真核生物,常见的类型有5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)、N4-甲基胞嘧啶(N4-methylcytosine, 4mC)和N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenine, 6mA)等^[1]。以往的研究认为6mA修饰仅存在于原核生物的DNA中,但近年来研究发现真核生物DNA中也存在6mA修饰。6mA是在双螺旋DNA中腺嘌呤碱基的第6位氮原子上添加甲基,使DNA二级结构发生改变^[2]。目前,大量研究表明,6mA修饰的不同位点决定了它的具体功能^[3-5],与动物疾病、发育等一系列生物学过程密

切相关^[6]。

哺乳动物细胞中6mA修饰主要富集在线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)上,也发生在核糖体DNA(ribosomal DNA, rDNA)和非编码基因中,主要参与脂肪生成、高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等多种生理和病理过程,其在代谢性疾病中的作用也逐渐被认识^[7-9]。最近研究发现6mA稳态在维持线粒体的正常生理功能方面起重要作用。在秀丽隐杆线虫中,6mA不仅可以促进线粒体应激反应基因的转录以减轻线粒体应激,还能将此表观

[收稿日期] 2021-12-26

[修回日期] 2022-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970390, 82060065);湖南省自然科学基金项目(2021jj30591);湖南省教育厅科学研究项目(20A441);湖南省大学生创新训练计划项目(2021-2822)

[作者简介] 阳敏, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail为1104346815@qq.com。通信作者桂庆军, 教授, 研究方向为冠心病、动脉粥样硬化, E-mail为1113889115@qq.com。

遗传信息传递给后代使其具有应激适应的能力^[10]。研究还发现人类 mtDNA 中富含 6mA 修饰,线粒体中的 6mA 脱甲基酶 AlkB 同源物 1 (AlkB homolog 1, ALKBH1) 缺失会下调线粒体内的氧化磷酸化^[11],从而引发一系列能量代谢相关疾病的发生。线粒体对维持细胞能量代谢的稳态具有重要作用,其对代谢性疾病也具有调控作用^[12]。因此,通过 6mA 的修饰靶向线粒体调控可能是治疗代谢性疾病的关键。

本文旨在阐明 6mA 的生物学意义及其在线粒体功能调控中的作用,并探讨 6mA 通过调控线粒体功能进而影响肥胖、As、高血压和癌症等代谢性疾病进程,为相关疾病的防治提供新思路。

1 6mA 修饰的调节机制及生理学意义

在原核生物中,6mA 的主要功能是控制 DNA 复制、修复 DNA 错配并通过限制修饰系统保护宿主基因组^[13-15]。而 6mA 修饰在真核生物中主要发挥 DNA 复制与转录调控作用(表 1)。在水稻基因组中 6mA 修饰比例大约占全基因组的 0.2%,由 6mA 甲基化酶 DDM1 (decrease in DNA methylation 1) 和去甲基转移酶 OsALKBH1 (ALKBH1 的水稻同源蛋白,由 LOC_

Os03g60190 编码) 维持,与其他真核生物一致,6mA 修饰主要富集在 GAGG 基序上^[16-17]。在拟南芥中,6mA 修饰主要发生在外显子区域,与生长过程中的基因表达呈正相关^[18]。而在嗜热四膜虫中,6mA 常常发生在 rDNA 中,调控核糖体重塑^[5,19-20]。在果蝇和小鼠中,6mA 主要富集在转座子周围^[21-22],果蝇中转座子区域的 6mA 信号峰是整个基因组最高的,并且 6mA 还能调节转座子表达^[21]。大概有 49.2% 的 6mA 位于小鼠的长散在核元件(long interspersed nuclear element, LINE) 转座子上^[22]。目前,在人类中发现多种甲基转移酶和去甲基酶,包括 N-6 腺嘌呤特异性 DNA 甲基转移酶 1 (N-6 adenine-specific DNA methyltransferase 1, N6AMT1)、甲基转移酶样蛋白 4 (methyltransferase-like protein 4, METTL4)、ALKBH1、双加氧酶 TET 蛋白家族 TET1-3 (ten-eleven translocation 1-3),在调节基因转录过程中发挥重要的生理学功能^[4,23]。因此,6mA 通过调控基因表达从而改变生物学特性,调节核小体定位并参与染色体重塑,从而影响转录调控、DNA 复制和修复过程^[24]。最近研究发现 6mA 分布在 mtDNA、rDNA 和非编码基因^[3-5],这些 DNA 上的 6mA 修饰与线粒体功能密切相关。因此,我们将从 6mA 的分布角度来详细阐述 6mA 对线粒体的调控。

表 1. 真核生物中 6mA 修饰
Table 1. 6mA modification in eukaryotes

| 物种 | 甲基转移酶 | 去甲基酶 | 识别基序 | 分布 | 功能 | 参考文献 |
|-------|------------------|------------------|-----------------------------|---------------|-------------|-----------|
| 水稻 | DDM1 | OsALKBH1 | GAGG | 基因组/转座元件 | DNA 标记/基因活性 | [16-17] |
| 拟南芥 | — | — | GAGG/ ANYGA/ACCT | 外显子 | DNA 标记/基因表达 | [18] |
| 嗜热四膜虫 | — | — | GATC | rDNA | 染色体重塑/核小体位置 | [5,19-20] |
| 衣藻 | — | — | CATG | 转录起始位点/接头 DNA | 核小体位置/转录 | [24] |
| 线虫 | METTL4 | NMAD-1 ALKBH1 | GAGG | 所有染色体 | 表观遗传信息载体 | [4,25] |
| 果蝇 | — | DMAD | — | 转座区 | 调控转座子 | [21] |
| 小鼠 | — | — | GATC/ CATC/CATG | LINE 转座子 | 调控神经元基因/转座子 | [22] |
| 人类 | N6AMT1 METTL4 | ALKBH1 TET1-3 | GAGGC/GAGGT/ CAGGC/CAGGT | 编码区/mtDNA | 转录调控 | [4,23] |

注:—表示数据未获得。

2 6mA 和线粒体功能

2.1 线粒体 DNA 中的 6mA

mtDNA 是位于线粒体的环状双链 DNA,它具有

编码线粒体呼吸相关蛋白的功能。Koh 等^[11]通过单核苷酸分辨率测序技术对人类基因组进行精确测序,发现线粒体基因组中的 6mA 修饰位点是核基因组中的 8 000 倍以上。6mA 具有修饰双链 DNA

的能力,还能破坏 DNA 二级结构并促进含有单链 DNA 结合蛋白 1 (single strand DNA-binding protein 1, SSBP1) 的双链 DNA 与其他蛋白质结合;位于 mtDNA 重链中的 6mA 修饰能介导 SSBP1 的募集,调节 mtDNA 的异步复制,进而降低线粒体氧化磷酸化相关蛋白的表达水平^[11](图 1)。除此之外,6mA 富集改变了双链 DNA 的刚性,阻止线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 诱导的 DNA 弯曲并减少 DNA 与 TFAM 的结合,进而抑制 mtDNA 的转录^[26],从而影响基因的表达。这些提示了 6mA 可能通过介导 mtDNA 的复制和转录来调节线粒体活性和功能。

研究表明,6mA 在维持线粒体正常生理功能中起重要作用,并调节线粒体应激反应^[10]。METTL4 基因敲低下调了 mtDNA 的 6mA 水平,促进氧化磷酸化复合物水平的增加,进而导致线粒体活性、呼吸和糖酵解能力增强^[26]。ALKBH1 是定位于线粒体的去甲基化酶,能使线粒体的 6mA 水平下调 30%,在 ALKBH1 基因敲低的人胚胎肾细胞 293

中,6mA 水平上调并且可能通过促进 mtDNA 的 6mA 甲基化来减少线粒体三磷酸腺苷的产生和氧化磷酸化,显著降低其呼吸能力^[11]。这说明 6mA 介导 mtDNA 的复制和转录,维持线粒体活性及其氧化磷酸化和糖酵解功能。在人肝癌细胞中,缺氧状态下细胞中 mtDNA 的 6mA 和 METTL4 的水平明显上调,原因是缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 高表达激活了 METTL4,同时降低线粒体活性氧的产生来适应缺氧压力^[26]。线粒体应激过程中,激活与应激相关转录因子 1 (activating transcription factor associated with stress 1, ATFS-1) 进入线粒体,并转移到细胞核中激活线粒体中基因包括应激反应基因的转录,以恢复线粒体功能^[27]。在线虫子代中,6mA 介导组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化 (trimethylated histone H3 lysine-4, H3K4me3) 来促进 ATFS-1 的招募,从而激活线粒体应激反应,使子代具有应激适应的功能^[10](图 1)。因此,mtDNA 中的 6mA 修饰调节了 mtDNA 的转录和复制,对调节线粒体活性和应对缺氧至关重要。

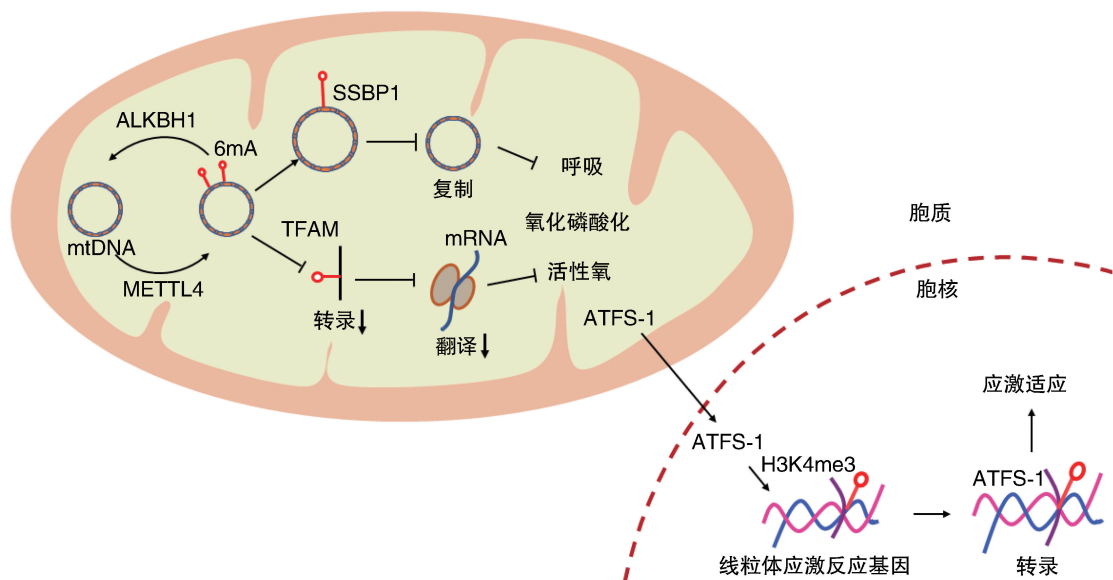


图 1. 6mA 在线粒体中的调节机制

Figure 1. Regulatory mechanism of 6mA in mitochondria

2.2 非编码基因中的 6mA

非编码基因是具有编码 RNA 但未明确编码蛋白质能力的 DNA 序列,其主要有长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA)、转运 RNA (transfer RNA, tRNA) 等。在拟南芥、秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇和人等物种中,tRNA、miRNA 和核糖体 RNA (ribosomal RNA,

rRNA) 基因的 6mA 丰度显著高于蛋白质编码基因,表明非编码基因与蛋白质编码基因相比,发生甲基化修饰的可能性更高^[3]。近几年,非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与线粒体的关系也逐渐被揭示。ncRNA 充当细胞核与线粒体间的“信使”,参与线粒体代谢和动力学的调节过程^[28]。最近 Sang 等^[29]绘制了线粒体非编码 RNA 图谱,并揭示

了 lncRNA GAS5 等部分非编码 RNA 对线粒体三羧酸循环代谢的调控功能, 这为线粒体非编码基因调控自身功能提供了基础。还有许多 miRNA 被认为是调节线粒体稳态和生物学功能的线粒体生物调节剂, 如 miR-663、miR-378 等^[30-31]。因此, 位于细胞核和线粒体的非编码基因中, 6mA 可能通过编码 miRNA 和 lncRNA 间接参与调节线粒体的功能。

2.3 核糖体 DNA 中的 6mA

rDNA 是核糖体的一个组成部分, 可调节 rRNA 的产生, 参与细胞代谢, 维持基因组完整性和稳定性^[32]。研究发现线粒体功能受细胞核和线粒体基因组的协同调控, 与人类的 rDNA 和核糖体密切相关^[33]。在单细胞真核生物四膜虫基因组的 rDNA 中存在不对称分布的 6mA 修饰, 其可能参与四膜虫发育过程中的染色体加工和断裂^[34], 并且 6mA 的不对称分布与 rDNA 的降解有关^[5]。然而, 6mA 在高等真核生物和哺乳动物 rDNA 中的作用尚未清楚, 6mA 修饰对 rDNA 的调节机制仍有待进一步研究。

3 6mA 和代谢性疾病的关系

3.1 6mA 和肥胖

据世界卫生组织统计, 到 2025 年全球将有五分之一的成年人患有肥胖^[35]。其中, 6mA 在肥胖的发展过程中至关重要, 其与总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白等血脂水平呈负相关^[8]。研究发现, 6mA 修饰位点富集在人类基因组的 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR) 的相关 DNA 上^[36]。肾上腺素能受体 $\beta 1AR$ 蛋白是 GPCR 的一种, 其可以调节脂肪细胞棕色化, 从而通过增加产热和加快能量消耗来降低肥胖的风险^[36-37]。脂肪含量与肥胖相关 (fat mass and obesity associated, FTO) 蛋白被认为是 6mA 去甲基化酶, 能抑制脂肪前体细胞中的线粒体产热和脂肪细胞棕色化; 在机制上, FTO 改变转录因子 CEBPD (CCAAT/enhancer-binding protein delta) 基因的启动子区域 6mA 水平来促进 CEBPD 转录和表达^[38], 研究发现 CEBPD 能够上调髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 水平, 促进线粒体融合^[39]。此外, 过表达 FTO 增强脂肪合成能力, 上调细胞内的活性氧水平, 进而导致线粒体的功能障碍^[40]。因此, FTO 可能通过线粒体途径调控脂质合成。综上所述, 6mA 改变了与疾病相关基因的表达和甲基化修饰, 可能通过线粒体调节脂肪合成, 影响机体的

代谢, 是代谢性疾病的潜在靶点。

3.2 6mA 和动脉粥样硬化

As 是一种慢性血管疾病, 主要特征是脂质在动脉血管壁中积聚。在 As 过程中发现大量 lncRNA 的存在。有文献^[41]报道 lncRNA 心肌梗死相关转录本 (lncRNA myocardial infarction-associated transcript, lncRNA-MIAT) 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中大量表达, 参与调控糖尿病性微血管病变。lncRNA-MIAT 还能通过激活 ApoE 敲除小鼠体内的 PI3K/Akt 信号通路, 上调血脂水平, 增加脂质含量, 促进小鼠 As 斑块形成和主动脉细胞凋亡^[42]。在人脐静脉内皮细胞诱导分化后, 细胞内的 ALKBH1 水平升高, 且 6mA 修饰下调, 低水平的 6mA 促进 HIF1 α 与 lncRNA-MIAT 启动子结合, 增加了 lncRNA-MIAT 转录水平, 从而促进 As 的发展^[9] (图 2)。此外, 血管钙化也是 As 的重要特征。目前, 90% 的冠状动脉 As 患者可检测到血管钙化, 且血管钙化程度反映了冠状动脉 As 发展变化和严重程度。最近, Ouyang 等^[43]发现白细胞 6mA 水平与动脉血管钙化严重程度呈负相关。ALKBH1 敲低导致 6mA 水平上调, 并且减弱了体内和体外的动脉血管钙化进展。以上研究表明, 6mA 与 As 的发展直接相关。

3.3 6mA 和高血压

根据社区人群流行病学调查, 35 ~ 75 岁人群中 44.7% 的人患有高血压^[44], 中国 18 岁以上成人中有大约 2.445 亿人患有高血压^[45]。线粒体氧化应激和损伤介导炎症和血管壁相关功能障碍, 从而引发高血压。间歇性缺氧促进 HIF1 α 的表达, HIF1 α 的激活诱导线粒体功能障碍并促进活性氧的产生, 从而诱发一系列反应导致高血压^[46]。因此, HIF1 α 在控制线粒体糖酵解和 ATP 合成中起关键作用, 是高血压的有效治疗靶点^[47]。

高血压的发展常伴随着血管壁的损伤, 血管重塑是高血压的重要机制。血管重塑常以改变平滑肌细胞和内皮细胞等血管细胞的表型和功能为特征^[48]。在高血压小鼠和大鼠模型中, 白细胞和血管平滑肌细胞中的 6mA 水平受 ALKBH1 表达水平失调的影响, ALKBH1 通过增强 lncRNA-MIAT 与 HIF1 α 的结合, 促进血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞转化为分泌表型, 细胞的增殖和迁移能力变强, 进而导致了血管重塑和高血压^[8] (图 2)。研究表明, 高血压患者白细胞 6mA 水平显著降低, 而降压治疗可逆转 6mA 水平^[8]。因此, 6mA 在高血压的发展、诊断和治疗中具有潜在作用。

3.4 6mA 和癌症

癌症是世界上主要的死亡原因之一,其被认为是一种代谢性疾病。在胃癌和肝癌组织中,6mA 水平降低,而升高 6mA 水平会抑制癌细胞的生长、迁移和侵袭^[36]。食管癌是死亡率较高的恶性肿瘤之一,食管鳞癌患者组织样本中 6mA 水平较高;对食管癌中 6mA 表观遗传修饰进一步研究后发现,6mA 水平升高与肿瘤分化程度有关^[49]。在婴儿血管瘤患者中,血管瘤瘤体的 6mA 修饰水平显著高于瘤旁皮肤,且与血管瘤发生机制具有明显相关性^[50]。在人胶质母细胞瘤中,敲低 ALKBH1 使抑癌途径基因转录沉默,并促进肿瘤细胞增殖;进一步研究发现 ALKBH1 与组蛋白 H3 赖氨酸 9 三甲基化(trimethylated histone H3 lysine-9, H3K9me3) 互相作用,增加

抑癌基因位点如 CDKN3、RASSF2 和 AKAP6 的 6mA 修饰水平^[51](图 2)。此外,缺氧条件下敲低 ALKBH1 可导致缺氧途径中的基因下调并影响癌细胞的活力。6mA 在多种肿瘤疾病中的作用是明确的,可作为新型的诊断指标或靶向位点。

GPCR 将相关信号传递给线粒体,促进线粒体呼吸障碍和细胞凋亡,进而加速肿瘤的发生发展^[52]。GPCR 富含 6mA 修饰,其家族成员大麻素受体 1 参与调控线粒体的呼吸功能,与肿瘤的发生发展相关^[53]。此外,6mA 修饰的 lncRNA 主要参与内皮细胞迁移和血管生成^[3],直接影响肿瘤转移^[54]。这些结果均表明 6mA 与癌症的发生、发展和预后密切相关。

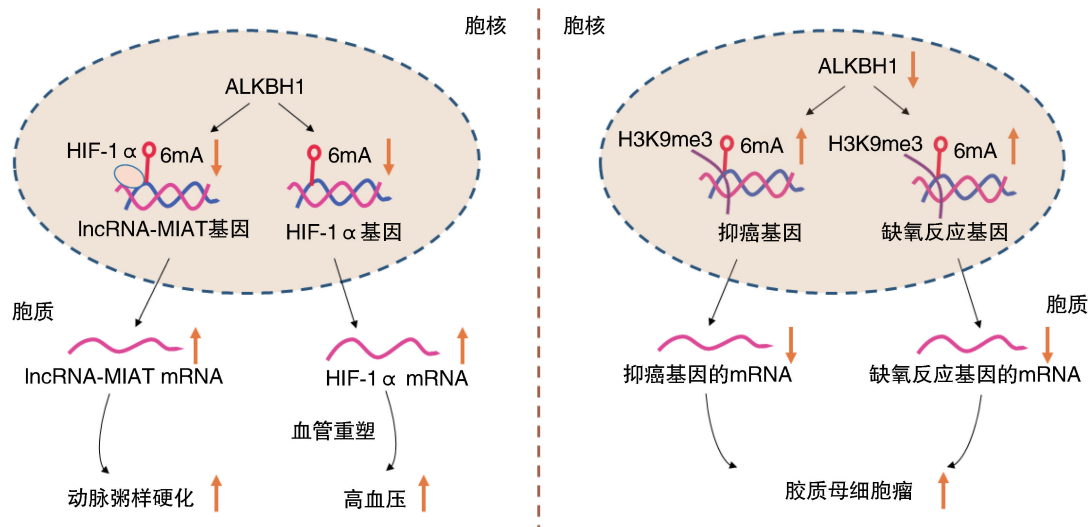


图 2. 6mA 在代谢性疾病中的调控过程

Figure 2. Regulatory process of 6mA in metabolic diseases

4 结 语

6mA 在真核基因组中分布广泛,大量研究指出,6mA 可以作为遗传信号传递给后代,但如何稳定传递尚不清楚^[10]。6mA 是哺乳动物的新表观遗传学标记^[4],ALKBH1 调控 As、高血压和癌症中的 6mA 水平,调节这些代谢性疾病的进展^[8,51,54]。同时,6mA 在肥胖和癌症中也起着重要作用^[7,49]。目前 DNA 甲基转移酶抑制剂逐步应用到临床,其与免疫检查点抑制剂的联合用药可增强免疫检查点阻断疗法的疗效并克服机体对免疫检查点抑制剂的耐药性^[55],佐证了开发 6mA 小分子抑制剂的必要性与可能性。

有证据表明,环境条件的变化可能会改变 6mA 水平和线粒体功能,可能的原因是适应环境的变化^[10]。目前报道,6mA 在线粒体中大量存在,虽然没有改变线粒体的结构,但对线粒体的功能调节有显著影响,进而影响全身的新陈代谢^[10,26]。线粒体功能障碍可导致大量代谢性疾病,因而靶向线粒体功能成为治疗代谢性疾病的重要方法。6mA 可通过靶向线粒体的功能调节代谢性疾病的发生发展,因此,6mA 水平可作为疾病标志物来监测疾病的发生和进展,已成为代谢性疾病治疗的新靶点。

[参考文献]

- [1] 周笑琦,吕政熠,管伦,等. 植物 DNA 和 mRNA 中 N6-甲基腺嘌呤的比较研究[J]. 生命科学, 2021, 33(6): 677-686.

- [2] STERNGLANZ H, BUGG C E. Conformation of N6-methyladenine, a base involved in DNA modification; restriction processes[J]. *Science*, 1973, 182(4114): 833-834.
- [3] LI Y, ZHANG X M, LUAN M W, et al. Distribution patterns of DNA N6-methyladenosine modification in non-coding RNA genes [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 268.
- [4] SHEN C, WANG K, DENG X L, et al. DNA N6-methyldeoxyadenosine in mammals and human disease[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(5): 454-467.
- [5] WANG Y, SHENG Y, LIU Y, et al. N6-methyladenine DNA modification in the unicellular eukaryotic organism tetrahymena thermophila[J]. *Eur J Protistol*, 2017, 58: 94-102.
- [6] LI Z, ZHAO S, NELAKANTI R V, et al. N6-methyladenine in DNA antagonizes SATB1 in early development[J]. *Nature*, 2020, 583(7817): 625-630.
- [7] MARTIN CARLI J F, LEDUC C A, ZHANG Y, et al. FTO mediates cell-autonomous effects on adipogenesis and adipocyte lipid content by regulating gene expression via 6mA DNA modifications[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(8): 1446-1460.
- [8] GUO Y, PEI Y, LI K, et al. DNA N6-methyladenine modification in hypertension[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6276-6291.
- [9] WU L, PEI Y, ZHU Y, et al. Association of N6-methyladenine DNA with plaque progression in atherosclerosis via myocardial infarction-associated transcripts[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 909.
- [10] MA C, NIU R, HUANG T, et al. N6-methyldeoxyadenine is a trans-generational epigenetic signal for mitochondrial stress adaptation[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(3): 319-327.
- [11] KOH C W Q, GOH Y T, TOH J D W, et al. Single-nucleotide-resolution sequencing of human N6-methyldeoxyadenosine reveals strand-asymmetric clusters associated with SSBP1 on the mitochondrial genome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(22): 11659-11670.
- [12] 闫明静, 沈涛. 线粒体功能障碍与血管内皮损伤的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 829-837.
- [13] LU M, CAMPBELL J L, BOYE E, et al. SeqA: a negative modulator of replication initiation in *E. coli*[J]. *Cell*, 1994, 77(3): 413-426.
- [14] MESSER W, NOYER-WEIDNER M. Timing and targeting: the biological functions of Dam methylation in *E. coli* [J]. *Cell*, 1988, 54(6): 735-737.
- [15] JULIO S M, HEITHOFF D M, PROVENZANO D, et al. DNA adenine methylase is essential for viability and plays a role in the pathogenesis of yersinia pseudotuberculosis and vibrio cholerae [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(12): 7610-7615.
- [16] ZHANG Q, LIANG Z, CUI X, et al. N6-methyladenine DNA methylation in japonica and indica rice genomes and its association with gene expression, plant development, and stress responses [J]. *Mol Plant*, 2018, 11(12): 1492-1508.
- [17] ZHOU C, WANG C, LIU H, et al. Identification and analysis of adenine N6-methylation sites in the rice genome[J]. *Nat Plants*, 2018, 4(8): 554-563.
- [18] LIANG Z, SHEN L, CUI X, et al. DNA N6-adenine methylation in arabidopsis thaliana[J]. *Dev Cell*, 2018, 45(3): 406-416.
- [19] KARRER K M, VANNULAND T A. Position effect takes precedence over target sequence in determination of adenine methylation patterns in the nuclear genome of a eukaryote, tetrahymena thermophila[J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(20): 4566-4573.
- [20] KARRER K M, VANNULAND T A. Methylation of adenine in the nuclear DNA of tetrahymena is internucleosomal and independent of histone H1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(6): 1364-1370.
- [21] ZHANG G, HUANG H, LIU D, et al. N6-methyladenine DNA modification in drosophila[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 893-906.
- [22] YAO B, CHENG Y, WANG Z, et al. DNA N6-methyladenine is dynamically regulated in the mouse brain following environmental stress[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1122.
- [23] TIAN L F, LIU Y P, CHEN L, et al. Structural basis of nucleic acid recognition and 6mA demethylation by human ALKBH1 [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 272-275.
- [24] FU Y, LUO G Z, CHEN K, et al. N6-methyldeoxyadenosine marks active transcription start sites in chlamydomonas[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 879-892.
- [25] GREER E L, BLANCO M A, GU L, et al. DNA methylation on N6-adenine in *C. elegans*[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 868-878.
- [26] HAO Z, WU T, CUI X, et al. N6-deoxyadenosine methylation in mammalian mitochondrial DNA [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(3): 382-395.
- [27] NARGUND A M, PELLEGRINO M W, FIORESE C J, et al. Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation[J]. *Science*, 2012, 337(6094): 587-590.
- [28] VENDRAMIN R, MARINE J C, LEUCCI E. Non-coding RNAs: the dark side of nuclear-mitochondrial communication[J]. *EMBO J*, 2017, 36(9): 1123-1133.
- [29] SANG L, JU H Q, YANG Z, et al. Mitochondrial long non-coding RNA GASS5 tunes TCA metabolism in response to nutrient stress [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(1): 90-106.
- [30] CARDEN T, SINGH B, MOOGA V, et al. Epigenetic modification of miR-663 controls mitochondria-to-nucleus retrograde signaling and tumor progression[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(50): 20694-20706.
- [31] CARRER M, LIU N, GRUETER C E, et al. Control of mitochondrial metabolism and systemic energy homeostasis by microRNAs 378 and 378 * [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(38): 15330-15335.
- [32] IDE S, MIYAZAKI T, MAKI H, et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies maintains genome integrity[J]. *Science*, 2010, 327(5966): 693-696.
- [33] SUROVTSEVA Y V, SHUTT T E, COTNEY J, et al. Mitochondrial ribosomal protein L12 selectively associates with human mitochondrial RNA polymerase to activate transcription[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(44): 17921-17926.
- [34] HATTMAN S. DNA-[adenine] methylation in lower eukaryotes [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2005, 70(5): 550-558.
- [35] SCHETZ M, DE JONG A, DEANE A M, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6): 757-769.
- [36] XIAO C L, ZHU S, HE M, et al. N6-methyladenine DNA modification in the human genome [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(2):

- 306-318.
- [37] CEDDIA R P, COLLINS S. A compendium of G-protein-coupled receptors and cyclic nucleotide regulation of adipose tissue metabolism and energy expenditure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(5): 473-512.
- [38] CLAUSSNITZER M, DANKEL S N, KIM K H, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10): 895-907.
- [39] WANG W J, LAI H Y, ZHANG F, et al. MCL1 participates in leptin-promoted mitochondrial fusion and contributes to drug resistance in gallbladder cancer[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(15): e135438.
- [40] BRAVARD A, LEFAI E, MEUGNIER E, et al. FTO is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1): 258-268.
- [41] YAN B, YAO J, LIU J Y, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1143-1156.
- [42] SUN G, LI Y, JI Z. Up-regulation of MIAT aggravates the atherosclerotic damage in atherosclerosis mice through the activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 641-649.
- [43] OUYANG L, SU X, LI W, et al. ALKBH1-demethylated DNA N6-methyladenine modification triggers vascular calcification via osteogenic reprogramming in chronic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(14): e146985.
- [44] LU J, LU Y, WANG X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10112): 2549-2558.
- [45] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [46] PRABHAKAR N R, PENG Y J, NANDURI J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5042-5051.
- [47] DIKALOVA A E, PANDEY A, XIAO L, et al. Mitochondrial deacetylase Sirt3 reduces vascular dysfunction and hypertension while Sirt3 depletion in essential hypertension is linked to vascular inflammation and oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2020, 126(4): 439-452.
- [48] 胡从智, 商黔惠, 刘婵, 等. 血管平滑肌细胞表型转化在高盐诱导的大鼠颈动脉重构中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(5): 433-439.
- [49] CHEN L, ZHANG M, GUO M. DNA N6-methyladenine increased in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Discov Med*, 2020, 29(157): 85-90.
- [50] 张林峰, 张健, 吕仁荣, 等. DNA 腺嘌呤 N6 甲基化修饰在婴幼儿血管瘤发病机制中的作用[J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(11): 959-964.
- [51] XIE Q, WU T P, GIMPLE R C, et al. N6-methyladenine DNA modification in glioblastoma[J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1228-1243.
- [52] O'HAYRE M, VAZQUEZ-PRADO J, KUFAREVA I, et al. The emerging mutational landscape of G proteins and G-protein-coupled receptors in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(6): 412-424.
- [53] YE L, CAO Z, WANG W, et al. New insights in cannabinoid receptor structure and signaling[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(3): 239-248.
- [54] MA Q, REITER R J, CHEN Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2): 91-104.
- [55] HOGG S J, BEAVIS P A, DAWSON M A, et al. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11): 776-800.

(此文编辑 曾学清)