

本文引用: 谢卓熠, 陈宋涛, 孙璇, 等. 脂肪量和肥胖相关蛋白介导的 N⁶-腺苷酸甲基化在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(3): 257-263. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.03.010.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-03-0257-07

· 文献综述 ·

脂肪量和肥胖相关蛋白介导的 N⁶-腺苷酸甲基化在动脉粥样硬化中的研究进展

谢卓熠¹, 陈宋涛², 孙璇¹, 羊佩娟¹, 陈雅丽¹, 桂庆军¹, 左建宏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 541106

[摘要] N⁶-腺苷酸甲基化是真核生物中最普遍的 mRNA 修饰, 脂肪量和肥胖相关蛋白是其去甲基化酶, 可有效去除 mRNA 的 N⁶-腺苷酸甲基化修饰, 与肥胖密切相关。动脉粥样硬化是一种脂质驱动的血管壁慢性炎症性病变。研究发现脂肪量和肥胖相关蛋白介导的 N⁶-腺苷酸甲基化可能通过脂代谢、氧化应激、线粒体功能障碍以及巨噬细胞泡沫化影响动脉粥样硬化的进程。

[关键词] 脂肪量和肥胖相关蛋白; N⁶-腺苷酸甲基化; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R365;R5

[文献标识码] A

Advances in fat mass and obesity-related protein-mediated N⁶-adenylate methylation in atherosclerosis

XIE Zhuoyi¹, CHEN Songtao², SUN Xuan¹, YANG Peijuan¹, CHEN Yali¹, GUI Qinjun¹, ZUO Jianhong¹

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 541106, China

[ABSTRACT] N⁶-methyladenosine (m⁶A) is the most common mRNA modification in eukaryotes, and fat mass and obesity-related protein (FTO), are its demethylases, which efficiently remove the modification of m⁶A mRNA, and is strongly associated with obesity. Atherosclerosis is a chronic inflammatory lesion of the blood vessel wall driven by lipids. It was found that FTO-mediated m⁶A may influence the process of atherosclerosis through lipid metabolism, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and macrophage foaminess.

[KEY WORDS] fat mass and obesity-related protein; N⁶-methyladenosine; atherosclerosis

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球人口死亡的主要原因, 约占死亡人数的 1/3^[1]。CVD 的主要病变基础是大中型动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 斑块的形成。表观遗传学与代谢异常、心血管疾病的发生和发展密切相关^[2], RNA 修饰是表观遗传学的一个新兴领域。N⁶-腺苷酸甲基化 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 是在腺苷的 N⁶ 位添加一个由 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosine methionine, SAM) 提供甲基的表观遗传修饰, 是真核生物中最普遍的 mRNA 修饰。m⁶A 由 m⁶A 甲基转移酶复合物安装, 该复合物包括甲基转移酶 3 (methyltransferase-

like 3, METTL3)、METTL14 和调节亚单位 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms tumor 1 associated protein, WTAP), 可以影响 mRNA 代谢的不同方面, 包括 mRNA 稳定性、翻译、选择性剪接和 mRNA 转运, 与肿瘤、代谢异常以及心血管疾病密切相关。脂肪量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-related protein, FTO) 和 ALKB 同源物 5 (Alk B homologue 5, ALKBH5) 可以去除 m⁶A 修饰^[3-4]。作为一种肥胖相关基因, 2011 年 FTO 被发现可有效去除 mRNA 的 m⁶A 修饰、稳定 mRNA 的 5' 帽状结构, 是一种去甲基化酶, 同时也证明了 m⁶A 修饰具有可逆性^[5-6]。FTO 可

[收稿日期] 2024-03-15

[修回日期] 2024-04-03

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目 (2022JJ30515); 湖南省大学生创新训练计划项目 (S202310555220)

[作者简介] 谢卓熠, 硕士研究生, 研究方向为代谢与肿瘤相关疾病, E-mail: 1443628404@qq.com。通信作者左建宏, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为代谢与肿瘤相关疾病, E-mail: 632138414@qq.com。

以通过选择性剪接调节 Runt 相关转录因子 1 的伴侣转录辅阻遏物 1 (Runt-related transcription factor-1 partner transcriptional co-repressor 1, Runx1t1) 来影响脂肪的形成。作为 RNA 去甲基化酶, FTO 主要在细胞核中起作用, 它可以通过去甲基化活性来调节前 mRNA 加工, 包括选择性剪接和 3'UTR 加工^[6]。一项大规模荟萃分析揭示, FTO 基因内的 rs9939609 多态性与 CVD 风险显著关联, 这一关联独立于个体的体质指数 (body mass index, BMI)^[7]。作为一种脂肪量和肥胖相关的基因, FTO 介导的 m⁶A 修饰在脂代谢中的作用受到关注。一项生物信息学分析揭示了 FTO 与 As 关系密切, 尤其在免疫浸润程度较高的 As 病变中, 因此 FTO 也可通过影响免疫细胞影响 As 发展^[8]。本文旨在对 FTO 依赖性 m⁶A 修饰在 As 进程中可能的作用及机制做一总结, 从而为 As 的治疗提供新思路。

1 脂肪量和肥胖相关蛋白与脂代谢

As 是发生于大、中型动脉的一种慢性免疫炎症性病变, 血脂异常在 As 病变形成中发挥着关键作用。2007 年发现 FTO 是一种脂肪量和肥胖相关的基因, 与 BMI 密切相关, 肥胖个体脂肪组织中的 FTO mRNA 水平高于 BMI 正常的受试者, FTO 缺陷的小鼠体重和脂肪量显著减少^[9-10]。肝脏是主要的代谢器官和内源性脂肪产生的主要场所, 在 HepG2 细胞中, FTO 过表达可通过类固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) 途径增强肝细胞脂质合成并抑制脂解, 促进肝脏中过量脂质的积累。SREBP1c 还促进定位于脂滴 (lipid droplet, LD) 表面的细胞死亡诱导 DNA 断裂因子 α (DNA fragmentation factor- α , DFFA) 样效应子 c (cell death-inducing DFFA-like effector c, CIDEC) 转录和表达, 从而使 LD 增大, 有助于细胞脂质储存^[11]。高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 主要在肝脏合成, 是一种抗 As 的脂蛋白, 其血浆含量的高低与患心血管疾病的风险呈负相关。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的 As 保护机制包括: 胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)、抗氧化和抗炎作用以及改善内皮功能障碍^[12]。有研究指出 FTO 基因多态性与 HDLC 浓度之间存在关联, 这可能导致携带风险等位基因的肢端肥大症患者心血管疾病风险增加^[11]。急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由冠状动脉中不稳定性

As 斑块破裂或二次新鲜血栓形成引起的急性缺血性心脏疾病, 研究发现即使排除了肥胖和糖尿病患病率的影响, FTO 与 ACS 之间也存在显著关联^[13]。

体外研究证实 FTO 对脂肪生成是必要的, FTO 的表达会显著影响成脂基因脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 和脂滴包被蛋白 (perilipin 1, PLIN1) 的 mRNA 水平和蛋白表达, 并且完整的去甲基化活性是必要条件^[14]。在 3T3-L1 细胞中, FTO 可以通过调节剪接因子丝氨酸和精氨酸富集剪接因子 2 (serine and arginine rich splicing factor 2, SRSF2) 以 m⁶A 依赖性方式结合 mRNA 的能力来控制 mRNA 剪接, 从而控制脂肪生成调节因子 Runx1t1 的外显子剪接, 调节脂肪细胞分化, 在脂肪生成的调节中发挥关键作用^[15]。使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低 FTO 可以抑制 3T3-L1 细胞向脂肪细胞分化^[16]。在 3T3-L1 前脂肪细胞的不同阶段加入 FTO 的特异性抑制剂甲氯芬那酸乙酯型 (ethyl ester form of meclofenamic acid, MA2), 发现抑制 FTO 会抑制分化早期的脂肪生成。细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2, CCNA2) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 是 S 期至 G2 期所必需的, 并在细胞周期调节中发挥重要作用。有研究表明, FTO 敲除后 CCNA2 和 CDK2 的基因和蛋白水平显著下降, 使用甲基化 RNA 免疫沉淀结合 qPCR (methylated RNA immunoprecipitation combined with qPCR, MeRIP-qPCR) 发现, CCNA2 和 CDK2 的 m⁶A 水平显著升高。YTH 结构域家族成员 2 (YTH domain family member 2, YTHDF2) 选择性识别 m⁶A 修饰并介导含 m⁶A 的 mRNA 降解, 敲除 YTHDF2 可恢复 CCNA2 和 CDK2 表达, 促进细胞周期进程, 并部分挽救 FTO 耗竭细胞的脂肪细胞分化^[17]。这可能是 FTO 的缺失增强了 CCNA2 和 CDK2 mRNA 的 m⁶A 修饰, 然后通过 YTHDF2 介导的 mRNA 降解降低它们的蛋白水平, 导致细胞周期延迟进入 G2 期, 抑制脂肪形成。还有研究发现, FTO 过表达的 3T3-L1 和猪前脂肪细胞中出现自噬、脂肪形成和甘油三酯 (triglyceride, TG) 积累的增强, 并且该过程可被自噬抑制剂逆转。进一步的实验证明了 FTO 靶向自噬相关基因 ATG5 和 ATG7 转录并以 m⁶A 依赖的方式介导它们的表达, 从而调节自噬和脂肪生成。YTHDF2 的敲除也可通过调节 mRNA 稳定性逆转该过程^[18]。细胞因子信号抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 被

发现通过加重炎症和抑制 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路的活性来促进脂肪细胞凋亡。FTO 的缺失可以以 m^6A -YTHDF2 依赖的方式降低 JAK2 的表达, 导致 STAT3 磷酸化失活、抑制 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein beta, C/EBP β) 转录和表达, 从而抑制脂肪形成^[19]。蛋白质折叠应激激活的线粒体未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPRmt) 通过分子伴侣、蛋白酶和转录因子重建细胞蛋白质稳态。FTO 还可通过减少热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) mRNA 的 m^6A 修饰来降低 UPRmt, 从而导致脂肪细胞线粒体依赖性凋亡减少, 同时它也可以激活 JAK2/STAT3 信号通路抑制凋亡因子 Caspase-3^[20]。综上, FTO 可通过 m^6A 修饰在脂肪形成中起关键作用, 而 YTHDF2 在其中发挥着不可或缺的作用。

血管生成素样 4 (angiopoietin-like 4, Angptl4) 是一种脂肪因子, 可以通过抑制脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 影响细胞脂解。FTO 可与 Angptl4 mRNA 结合并调节其 m^6A 修饰。在脂肪细胞特异性 FTO 敲除小鼠脂肪细胞中, 脂解发生下降, 同时伴随着 Angptl4 mRNA 丰度增加而蛋白质丰度下降^[21]。Plin5 是 Perilipin 家族中的一种支架蛋白, 这个家族在控制脂肪组织中 TG 的水解和脂解方面发挥着重要作用^[22]。瘦素能上调 Plin5 基因和蛋白水平, 促进脂肪分解, 改善线粒体功能, 通过促进 FTO 的表达来降低 Plin5 的 m^6A 修饰^[23]。

不同于白色脂肪细胞, 米色脂肪细胞内线粒体含量高, 且线粒体内存在解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP-1), UCP-1 为其提供了从储存的脂肪酸 (fatty acid, FA) 中产生热量的能力^[24]。因此, 米色脂肪细胞在调节哺乳动物全身能量平衡方面起着关键作用。白色脂肪细胞米色化是指白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 在环境刺激或外部线索诱导下转变为棕色脂肪样功能。它可以通过加速血液中脂质清除, 防止 As 的发展^[25]。而 FTO 对白色脂肪细胞的米色化和能量代谢具有调节作用, 在高脂饮食条件下, FTO 缺陷小鼠表现出促进 WAT 的米色化过程, 并上调 UCP-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 和含 PR 结

构域蛋白 16 (PR domain-containing protein 16, PRDM16) 等产热基因的 mRNA 表达^[26]。另一项研究则证实 FTO 是通过介导缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 的 m^6A 修饰负性调节白色脂肪的米色化过程^[26]。HIF-1 α 是细胞适应氧化应激的重要调节因子, 作为直接转录因子发挥作用, 参与调节肥胖和能量代谢^[27]。

因此, FTO 不仅能通过成脂基因、SRSF2 以及 YTHDF2 促进脂肪的生成, 也可以通过 Angptl4、Plin5 抑制脂肪分解进而参与脂代谢。除此之外, FTO 还可以通过产热基因和 HIF- α 负性调控白色脂肪米色化过程, 促进 As 的发展 (图 1)。

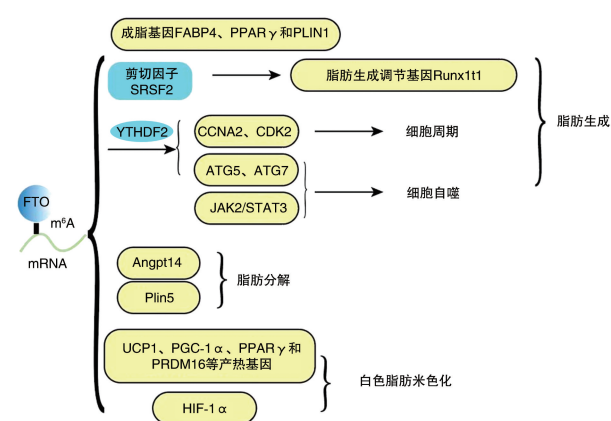


图 1. FTO 介导的 m^6A 修饰参与脂肪生成、脂肪分解以及白色脂肪米色化的过程

Figure 1. The process in which FTO-mediated m^6A methylation participates in adipogenesis, lipolysis and white fat browning

2 脂肪量和肥胖相关蛋白与炎症反应和氧化应激

As 是一种脂质驱动的大中型动脉炎症性病变, 慢性炎症在 As 的形成和发展过程中起主要作用, 此外该过程包括泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖、基质合成增加、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、细胞凋亡及动脉重构^[28-29]。Perilipin 家族作为一种脂滴表面蛋白在细胞内脂质平衡中发挥着关键作用。Plin5 是一种重要的 Perilipin 蛋白, 研究表明 Plin5 基因敲除可以通过影响 TG 代谢导致肝脏炎症细胞增多^[29]。缺乏 Plin5 的小鼠心脏中活性氧的产生增加, 心肌细胞中脂肪酸氧化增加^[30]。在载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因缺失小鼠的动脉组织中, Plin5 的表达增加, Plin5 基因敲除

加速了 As 的发展,增强了 ApoE^{-/-}诱导的炎症、细胞凋亡和氧化应激, ApoE/Plin5 双基因敲除可加重 As。在此过程中,核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路被激活。因此,研究者推测 Plin5 可通过抑制炎症、细胞凋亡和氧化应激,从而改善 As 进程^[31]。在脂肪细胞中,FTO 可通过去甲基化导致 Plin5 蛋白表达上调^[23],因此 FTO 介导的 m⁶A 修饰在 As 相关细胞中对 Plin5 表达的影响或许值得探究。NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 是活性氧的主要来源,在心血管疾病的发展中起核心作用。选择性地靶向特定的 NOX 异构体可以纠正内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 解偶联和线粒体功能障碍,这可能作为一种新的治疗策略用于治疗 As^[32]。细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 蛋白是受体信号转导的细胞内调节剂,SOCS1 可通过介导 JAK2、STAT1 和 PI3K 信号通路的失活抑制 NOX 复合物组装和 NOX 亚单位表达^[33]。在巨噬细胞脓毒性反应期间,甲基化的增加是维持 SOCS1 水平所必需的,FTO 的下调有助于维持高水平的 SOCS1 m⁶A 修饰,这允许充分有效的 YTHDF1 结合,以维持 SOCS1 mRNA 的稳定性,并增加 SOCS1 蛋白的翻译^[34]。因此推测 FTO 介导的 m⁶A 修饰可以通过影响 SOCS1 的表达进而影响 NOX 的表达。激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 是一种参与抗应激反应的关键转录因子^[35],动态上游开放阅读框 2 (upstream open reading frame 2, uORF2) 甲基化在综合应激反应 (integrated stress response, ISR) 期间实现 ATF4 的选择性翻译中起着重要作用,FTO 转基因小鼠表现出增强的 ATF4 表达^[36]。

3 脂肪量和肥胖相关蛋白与线粒体功能障碍

线粒体是氧化应激的重要场所,线粒体功能障碍在 As 进程中发挥着重要作用^[37]。在人类肝脏细胞中,FTO 的基因沉默可以防止棕榈酸诱导的氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激和细胞凋亡^[38]。在 C2C12 细胞中,FTO 通过 mTOR/GC-1 α 途径调节线粒体生物合成,其下调可以导致线粒体数量减少

和 ATP 水平降低^[39]。HepG2 细胞中,FTO 过表达降低了线粒体数量和 ATP 水平。在此过程中,线粒体融合相关基因视神经萎缩 1 (optic atrophy 1, OPA1) 和线粒体融合蛋白 1/线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 1/mitofusin 2, MFN1/2) 的表达水平上调,调节线粒体分裂的相关基因 (fission 1, FIS1)、动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 和线粒体膜蛋白 18 (mitochondrial membrane protein 18, MTP18) 的表达水平下调,并且介导线粒体生物发生相关基因 PGC-1 α 和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的表达受到抑制^[36]。在胃癌细胞中,FTO 通过去甲基化增强微囊蛋白 1 (Caveolin-1) mRNA 的降解,从而调节线粒体的分裂/融合和代谢^[40]。有研究表明,热休克反应受动态 m⁶A 修饰的调节^[41],在脂肪细胞中 FTO 的过度表达可以通过减少 HSP60 mRNA 的 m⁶A 修饰来降低 UPRmt^[20]。UPRmt 保护细胞免受更广泛的线粒体应激的影响,包括氧化磷酸化功能障碍、线粒体蛋白质错误折叠引起的蛋白质输入受扰、ATP 耗尽或线粒体内膜电位消散^[42]。综上文献分析表明 FTO 可以导致线粒体功能障碍的发生,但其如何通过影响线粒体功能障碍在 As 发生发展过程中发挥作用,需要更多的实验研究加以验证。

4 脂肪量和肥胖相关蛋白与巨噬细胞

巨噬细胞向泡沫细胞转化,是 As 发生和发展的关键步骤。ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 是转运蛋白 ATP 结合盒转运体家族 (ATP-binding cassette transporter family, ABC) 的两个成员,在胆固醇流出中起着关键作用^[43]。PPAR γ 表达和 PPAR γ /肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 途径的激活可上调这两种蛋白的基因表达^[44]。AMPK 通过增加 ABCG1 表达和增强巨噬细胞 HDL 介导的胆固醇流出发挥抗 As 作用^[45]。FTO 的过度表达诱导 ABCA1 和 ABCG1 表达,而利用 siRNA 沉默 FTO 则降低了转运蛋白表达。但 PPAR γ 的拮抗剂只能部分逆转巨噬细胞中 FTO 所诱导的 ABCA1 和 ABCG1 的表达。FTO 通过调节 AMPK 催化亚基 α 1 (AMPK catalytic subunit α 1, PRKAA1) 的 m⁶A 修饰增强巨噬细胞中 AMPK 及其下游底物乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的磷酸化,使用 siRNA 沉默 FTO 抑制了这种效应。AMPK 抑制剂可

以很大程度上消除 FTO 介导的 ABCA1 和 ABCG1 上调,而 AMPK 激活剂则可以显著减少巨噬细胞中的细胞内脂质积累^[46]。CD36 是清道夫受体,介导修饰低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的摄取,PPAR γ 调节 CD36 表达和巨噬细胞摄取氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)^[47],FTO 的过度表达导致 PPAR 和 CD36 表达降低。因此推测,FTO 主要通过抑制 PPAR γ 来减少脂质摄取以及通过激活 AMPK 诱导胆固醇流出,抑制 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成^[48]。除此之外,FTO 还可能在巨噬细胞极化中发挥作用。STAT1 和 HIF-1 α 促进 M1 极化,而 STAT3、STAT6 和 PPAR γ 促进 M2 极化^[49]。在 FTO 敲除的巨噬细胞中,STAT1、STAT6 和 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白水平显著降低。因此,FTO 敲除可能通过下调 STAT1 的表达来抑制 M1 极化,并通过 YTHDF2 参与降低 STAT1 和 PPAR γ mRNA 的稳定性来抑制 M2 极化^[50](图 2)。

5 脂肪量和肥胖相关蛋白与 FOXO1

叉头框蛋白 O(forkhead box O, FOXO) 基因属于转录因子(transcription factor, TF)家族,可通过与靶基因启动子内 DNA 结合元件结合,调节靶基因转录以响应外部信号刺激,在多种代谢性疾病中发挥作用^[51]。FOXO1 通过结合并促进葡萄糖 6-磷酸酶(glucose 6-phosphatase, G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxylic acid kinase, PEPCK)的转录调节肝脏糖异生,这两种酶是刺激糖异生和糖原分解的关键酶^[52]。载脂蛋白 C III(apolipoprotein C III, ApoC III)与较低的 HDLC 和较高的 TG 有关,可通过影响血浆中 TG 的含量来影响 As 的发展,增加心血管疾病的风险^[53]。在肝脏中,FOXO1 与 ApoC III 启动子结合并增强其转录^[54]。高水平的 PPAR γ 蛋白促进脂肪生成,FOXO1 可结合在 PPAR γ 的启动子位置,并抑制其转录,从而抑制脂肪生成^[55]。FOXO1 蛋白还可以抑制 UCP-1 基因转录,抑制 FOXO1 会增加 UCP-1 的表达,从而增加产热和脂肪损失^[56]。FTO 可使 FOXO1 mRNA 上的 m⁶A 位点去甲基化从而上调 FOXO1 的表达,FTO siRNA 处理可以显著抑制巨噬细胞中 FOXO1 的表达^[57]。通过抑制 FTO,可以有选择性地沉默 FOXO1,这一策略有望用于治疗代谢性稳态失衡^[58]。

6 总结与展望

As 作为一种脂代谢紊乱引起的血管壁炎症病变,FTO 不仅可以通过调节脂代谢影响其进展,还可能通过影响氧化应激、线粒体功能障碍、巨噬细胞泡沫化等影响病变的发展(图 2)。FTO 介导的 m⁶A 修饰在脂代谢中的作用已被广泛研究,可在癌症为主的代谢性疾病中为细胞的增殖、迁移供能并参与细胞凋亡,但其在 As 发生发展中具体的作用机制仍然需要大量的实验来证实。已有研究尚不能明确 FTO 介导的甲基化在 As 各个时期的病理机制中所起的具体作用。虽然具体机制仍有待阐明,但 FTO 介导的 m⁶A 修饰很有可能在 As 病变进程的每个阶段都发挥一定作用,因此 FTO 有潜力作为 As 的治疗靶点。

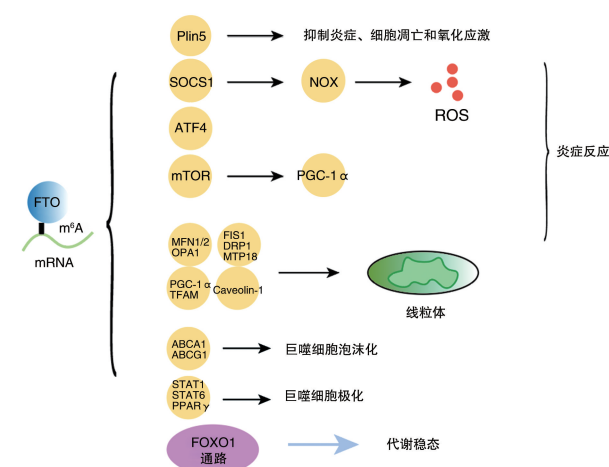


图 2. FTO 介导的 m⁶A 修饰参与氧化应激、线粒体功能障碍、巨噬细胞泡沫化和巨噬细胞极化等过程

Figure 2. The process in which FTO-mediated m⁶A methylation participated in oxidative stress, mitochondrial dysfunction, macrophage foaming, and macrophage polarization

[参考文献]

- [1] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2019, 139(10): e56-e528.
- [2] CHEW N W S, LOONG S S E, FOO R. Epigenetics in cardiovascular health and disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 197: 105-134.
- [3] PETRI B J, KLINGE C M. m⁶A readers, writers, erasers, and the m⁶A epitranscriptome in breast cancer[J]. J Mol Endocrinol, 2023, 70(2): e220110.
- [4] 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.
- YANG M, LIU J Q, ZHU X, et al. N⁶-methyladenine regulates mitochondrial function and its research progress in metabolic diseases [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(5): 442-448.
- [5] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. Nat Chem Biol, 2011, 7(12): 885-887.
- [6] WARMINSKI M, TREPKOWSKA E, SMIETANSKI M, et al. Trinucleotide mRNA cap analogue N⁶-benzylated at the site of posttranscriptional m⁶A mark facilitates mRNA purification and confers superior translational properties *in vitro* and *in vivo* [J]. J Am Chem Soc, 2024, 146(12): 8149-8163.
- [7] LIU C, MOU S, PAN C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71901.
- [8] SHEN Y, XU L R, TANG X, et al. Identification of potential therapeutic targets for atherosclerosis by analysing the gene signature related to different immune cells and immune regulators in atheromatous plaques [J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1): 145.
- [9] GRUNNET L G, NILSSON E, LING C, et al. Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue [J]. Diabetes, 2009, 58(10): 2402-2408.
- [10] FISCHER J, KOCH L, EMMERLING C, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity [J]. Nature, 2009, 458(7240): 894-898.
- [11] CHEN A, CHEN X, CHENG S, et al. FTO promotes SREBP1c maturation and enhances CIDEA transcription during lipid accumulation in HepG2 cells [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(5): 538-548.
- [12] NICHOLLS S J, FUJINO M. HDL cholesterol and cardiovascular risk: teasing the answer from the complexity [J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(8): 644-645.
- [13] XU Z Y, JING X, XIONG X D. Emerging role and mechanism of the FTO gene in cardiovascular diseases [J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 850.
- [14] YIN D, LI Y, LIAO X, et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases [J]. Br J Nutr, 2023, 130(10): 1657-1664.
- [15] MERKESTEIN M, LABER S, MCMURRAY F, et al. FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6792.
- [16] WU R, LIU Y, YAO Y, et al. FTO regulates adipogenesis by controlling cell cycle progression via m⁶A-YTHDF2 dependent mechanism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10): 1323-1330.
- [17] WANG X, LU Z, GOMEZ A, et al. N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. Nature, 2014, 505(7481): 117-120.
- [18] WANG X, WU R, LIU Y, et al. m⁶A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7 [J]. Autophagy, 2020, 16(7): 1221-1235.
- [19] WU R, GUO G, BI Z, et al. m⁶A methylation modulates adipogenesis through JAK2-STAT3-C/EBP β signaling [J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2019, 1862(8): 796-806.
- [20] SHEN Z, LIU P, SUN Q, et al. FTO inhibits UPRmt-induced apoptosis by activating JAK2/STAT3 pathway and reducing m⁶A level in adipocytes [J]. Apoptosis, 2021, 26(7/8): 474-487.
- [21] WANG C Y, SHIE S S, WEN M S, et al. Loss of FTO in adipose tissue decreases Angptl4 translation and alters triglyceride metabolism [J]. Sci Signal, 2015, 8(407): ra127.
- [22] MINER G E, SO C M, EDWARDS W, et al. PLIN5 interacts with FATP4 at membrane contact sites to promote lipid droplet-to-mitochondria fatty acid transport [J]. Dev Cell, 2023, 58(14): 1250-1265.
- [23] WEI D, SUN Q, LI Y, et al. Leptin reduces Plin5 m⁶A methylation through FTO to regulate lipolysis in piglets [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10610.
- [24] IKEDA K, MARETICH P, KAJIMURA S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(3): 191-200.
- [25] ROTH C L, MOLICA F, KWAK B R. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis [J]. Metabolites, 2021, 11(5): 319.
- [26] WU R, WANG Y, CHEN Y, et al. m⁶A methylation promotes white-to-beige fat transition by facilitating Hif1 α translation [J]. EMBO Rep, 2021, 22(11): e52348.
- [27] MYLONIS I, SIMOS G, PARASKEVA E. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism [J]. Cells, 2019, 8(3): 214.
- [28] PAN Q, CHEN C, YANG Y J. Top five stories of the cellular landscape and therapies of atherosclerosis: current knowledge and future perspectives [J]. Curr Med Sci, 2024, 44(1): 1-27.
- [29] MCMANAMAN J L, BALES E S, ORLICKY D J, et al. Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease [J]. J Lipid Res, 2013, 54(5): 1346-1359.
- [30] KURAMOTO K, OKAMURA T, YAMAGUCHI T, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation [J]. J Biol Chem, 2012, 287(28): 23852-23863.
- [31] ZHOU P L, LI M, HAN X W, et al. Perilipin 5 deficiency promotes atherosclerosis progression through accelerating inflammation, apoptosis, and oxidative stress [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 19107-19123.
- [32] ZHANG Y, MURUGESAN P, HUANG K, et al. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(3): 170-194.
- [33] LOPEZ-SANZ L, BERNAL S, RECIO C, et al. SOCS1-targeted therapy ameliorates renal and vascular oxidative stress in diabetes via STAT1 and PI3K inhibition [J]. Lab Invest, 2018, 98(10): 1276-1290.
- [34] DU J, LIAO W, LIU W, et al. N⁶-adenosine methylation of Soes1 mRNA is required to sustain the negative feedback control of macrophage activation [J]. Dev Cell, 2020, 55(6): 737-753.
- [35] GAO M, LIU Y, CHEN Y, et al. miR-214 protects erythroid cells against oxidative stress by targeting ATF4 and EZH2 [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 92: 39-49.

- [36] ZHOU J, WAN J, SHU X E, et al. N⁶-methyladenosine guides mRNA alternative translation during integrated stress response[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(4): 636-647.
- [37] 乔莞宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
- QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [38] LIM A, ZHOU J, SINHA R A, et al. Hepatic FTO expression is increased in NASH and its silencing attenuates palmitic acid-induced lipotoxicity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(3): 476-481.
- [39] WANG X, HUANG N, YANG M, et al. FTO is required for myogenesis by positively regulating mTOR-PGC-1 α pathway-mediated mitochondria biogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2702.
- [40] ZHOU Y, WANG Q, DENG H, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO promotes growth and metastasis of gastric cancer via m⁶A modification of caveolin-1 and metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 72.
- [41] ZHOU J, WAN J, GAO X, et al. Dynamic m⁶A mRNA methylation directs translational control of heat shock response [J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 591-594.
- [42] DODGE J D, BROWDER N J, PELLEGRINO M W. Mitochondrial recovery by the UPRmt: insights from *C. elegans*[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 154(Pt A): 59-68.
- [43] MATSUO M. ABCA1 and ABCG1 as potential therapeutic targets for the prevention of atherosclerosis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(2): 197-203.
- [44] SZÁNTÓ M, GUPTA R, KRAUS W L, et al. PARPs in lipid metabolism and related diseases [J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 84: 101117.
- [45] HU H J, WANG X H, ZHANG T Q, et al. PLK1 promotes cholesterol efflux and alleviates atherosclerosis by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the AMPK/PPAR γ /LXR α pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2022, 1867(12): 159221.
- [46] ZHANG Y, ZHOU X, CHENG X, et al. PRKAA1, stabilized by FTO in an m⁶A-YTHDF2-dependent manner, promotes cell proliferation and glycolysis of gastric cancer by regulating the redox balance[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(6): 1338-1348.
- [47] WANG T, LU H. Ganoderic acid A inhibits ox-LDL-induced THP-1-derived macrophage inflammation and lipid deposition via Notch1/PPAR γ /CD36 signaling[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(10): 1031-1041.
- [48] MO C, YANG M, HAN X, et al. Fat mass and obesity-associated protein attenuates lipid accumulation in macrophage foam cells and alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(4): 810-821.
- [49] LAWRENCE T, NATOLI G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 750-761.
- [50] GU X, ZHANG Y, LI D, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020, 69: 109553.
- [51] NATHANAEI J, SUARDANA P, VIANNEY Y M, et al. The role of FoxO1 and its modulation with small molecules in the development of diabetes mellitus: a review[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(2): 344-361.
- [52] FAN X, LI X, LI J, et al. Polystyrene nanoplastics induce glycolipid metabolism disorder via NF- κ B and MAPK signaling pathway in mice[J]. *J Environ Sci (China)*, 2024, 137: 553-566.
- [53] GIAMMANCO A, SPINA R, CEFALU` A B, et al. ApoC-III: a gatekeeper in controlling triglyceride metabolism[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(3): 67-76.
- [54] CHEN Y J, CHEN C C, LI T K, et al. Docosahexaenoic acid suppresses the expression of FoxO and its target genes[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(12): 1609-1616.
- [55] ZHAO N, TAN H, WANG L, et al. Palmitate induces fat accumulation via repressing FoxO1-mediated ATGL-dependent lipolysis in HepG2 hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0243938.
- [56] SHI L, TAO Z, ZHENG L, et al. FoxO1 regulates adipose trans-differentiation and iron influx by mediating Tgf β 1 signaling pathway [J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102727.
- [57] LUO J, WANG F, SUN F, et al. Targeted inhibition of FTO demethylase protects mice against LPS-induced septic shock by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663295.
- [58] LV D, DING S, ZHONG L, et al. m⁶A demethylase FTO-mediated downregulation of DACT1 mRNA stability promotes Wnt signaling to facilitate osteosarcoma progression [J]. *Oncogene*, 2022, 41(12): 1727-1741.

(此文编辑 许雪梅)