

# N6-甲基腺苷在疾病中的研究进展

潘 旺, 周爱华

江苏大学药学院 (江苏镇江 212013)



**【摘要】** N6-甲基腺苷 (m6A) 修饰是由甲基化酶和去甲基化酶调节, 导致一个动态和可逆的过程。m6A 水平的变化涉及广泛的细胞过程, 包括核 RNA 输出、mRNA 代谢、蛋白质翻译和 RNA 剪接, 与各种疾病有很强的相关性。本文旨在归纳和总结 mRNA 中 m6A 表达水平的变化在常见三类疾病中的作用和机制, 以及基于 m6A 在 mRNA 中水平变化作为药物干预靶点的研究趋势。

**【关键词】** N6-甲基腺苷; 甲基化酶; 去甲基化酶; 细胞过程; 肺癌; 肺纤维化; 肾癌; 急性肾损伤; 哮喘; 阿尔兹海默症; 研究进展

## Research progress of N6-methyladenosine in diseases

PAN Wang, ZHOU Aihua

School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHOU Aihua, Email: ahz@ujs.edu.cn

**【Abstract】** N6-methyladenosine modification is regulated by methylase and demethylase, resulting in a dynamic and reversible process. Changes in m6A levels are involved in a wide range of cellular processes, including nuclear RNA output, mRNA metabolism, protein translation, and RNA splicing, and have strong associations with various diseases. The purpose of this paper is to generalize and summarize the role and mechanism of the change of m6A expression level in mRNA in three common diseases, as well as the research trend based on the change of m6A level in mRNA as a drug intervention target.

**【Keywords】** N6-methyladenosine; methylase; demethylase; Cellular processes; Lung cancer; Pulmonary fibrosis; Renal cell carcinoma; Acute kidney injury; Asthma; Alzheimer's disease; Research progress

腺苷是人体细胞中普遍存在的内源性核苷, 其分子结构由两个基本组成部分构成: 一个含氮的杂环, 即核碱基腺嘌呤; 一个五碳糖, 具体为  $\beta$ -D-呋喃核糖。这些组分以  $\beta$ -D 构型相连, 其中腺嘌呤的氮原子 (N9) 与核糖的端粒碳原子 (C1') 形成共价键, 而腺苷的 5' 位置可通过磷酸化反应转化为腺苷酸。在腺苷的众多衍生形式中, N6-甲基腺苷 (m6A) 尤为值得关注, 其

在真核生物的 RNA 分子中是一种极为常见的内部修饰, 在许多细胞过程中发挥作用, 包括 mRNA 的稳定性、剪接和定位<sup>[1-3]</sup>。

m6A 甲基化是指腺苷的 N6 位点上被添加 1 个甲基的表观遗传修饰, 在 20 世纪 70 年代被鉴定出来, 占成人脑中全部信使 RNA 碱基甲基化的 80% 以上<sup>[4]</sup>。m6A 修饰由甲基化酶和去甲基化酶调节, 导致一个动态和可逆的过程。m6A 水平的变化

涉及广泛的细胞过程，包括核 RNA 输出、mRNA 代谢、蛋白质翻译和 RNA 剪接等。m6A 作为一种常见的 RNA 修饰，存在于各种生物体中，如病毒、酵母、拟南芥、果蝇和哺乳动物等。这类修饰广泛存在于各种类型的 RNA 分子中，包括 mRNA、tRNA、rRNA 和 miRNAs。此外，m6A 通过非编码染色体相关调控 RNA (carRNAs)，如增强子 RNA (eRNAs)、启动子相关 RNA (paRNAs) 和转座元件转录 RNA (repeat RNAs)，在调节基因表达方面发挥着至关重要的作用。已发现 m6A 甲基化影响 RNA 聚合酶 II 转录 mRNA 过程，包括 mRNA 前体、核输出、衰变、翻译和长链非编码 RNA (lncRNAs)，转录组的影响范围为 25%~60%。这种甲基化主要发生在 RRm6ACH，并在 3' 非翻译区 (3'Utrs)、停止密码子周围和内部长外显子内富集<sup>[5]</sup>，腺苷母核和 m6A 的结构见图 1。

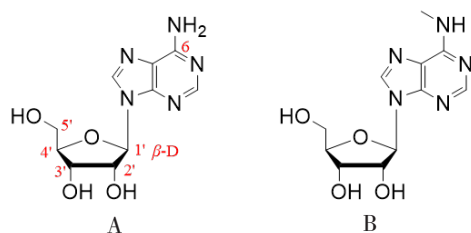


图1 腺苷母核 (A) 和N6-甲基腺苷 (B) 的结构图<sup>[5]</sup>

Figure 1. The structural diagram of parent adenosine (A) and N6-methyladenosine (B)<sup>[5]</sup>

天然的核苷酸包含 1~3 个磷酸基团 (P $\alpha$ 、P $\beta$  和 P $\gamma$ )，其连接在核苷 C5' 位置的羟基上。5' - 单磷酸核苷、5' - 多磷酸核苷及其偶联物是生物系统中必不可少的生物分子，在生物系统中起着关键性的功能，如其为聚合酶介导的核酸合成提供了基本构件。而 m6A 在人体中的表达便是通过形成 N6-腺苷酸参与到细胞发生的许多反应中。其中 N6-甲基腺苷三磷酸 (m6ATP) 是细胞功能的重要能量来源之一。m6ATP 的水解与细胞的代谢转化为信号因子有着密切联系，并且 m6ATP 还在细胞代谢调节中作为重要的变构效应物<sup>[6]</sup>。N6-甲基腺苷一磷酸和 m6ATP 的结构见图 2。

在生物学层面，m6A 的甲基化过程是通过一种高度保守的甲基转移酶复合物来实现的。该复合物由几种关键蛋白组成，包括具有 S-腺苷甲硫氨酸结合基序的甲基转移酶 (methyltransferase-like protein, METTL) 3、METTL14，以及在稳定甲基

转移酶复合物结构、定位和底物募集中发挥重要作用的调节亚基 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms'tumor 1-associating protein, WTAP)<sup>[7-10]</sup>。去甲基化过程则由去甲基化酶 Alk B 同源蛋白 (Alk B homologue, ALKBH) 5 和脂肪量与肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 这两种去甲基化酶主导，其依赖 Fe<sup>2+</sup> 和  $\alpha$ -酮戊二酸作为辅因子，催化 m6A 的去甲基化反应，将 m6A 修饰逆转回腺苷<sup>[11]</sup>。这一过程对于维持 m6A 修饰的动态平衡至关重要。此外，m6A 修饰的识别和功能发挥还依赖于一系列结合蛋白，包括 YTH m6A RNA 结合蛋白 (YTHDF) 1/2/3、YTHDC1/2、异质性细胞核糖核蛋白 A2/B1 和胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3 等。这些蛋白通过特异性识别 m6A 修饰的 RNA，参与到 m6A 修饰的稳定、转运、翻译调控等多个环节中，进而影响基因表达和 RNA 代谢<sup>[12]</sup>。甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白共同构成了 m6A 修饰的调控网络 (图 3)。

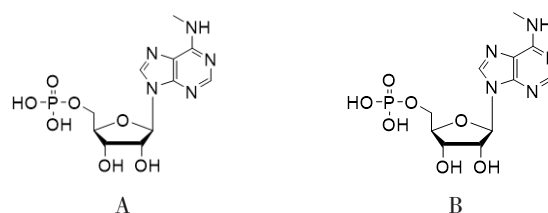


图2 N6-甲基腺苷一磷酸 (A) 和N6-甲基腺苷三磷酸 (B) 的结构图<sup>[6]</sup>

Figure 2. The structural diagram of N6-methyladenosine monophosphate (A) and N6-methyladenosine triphosphate (B)<sup>[6]</sup>

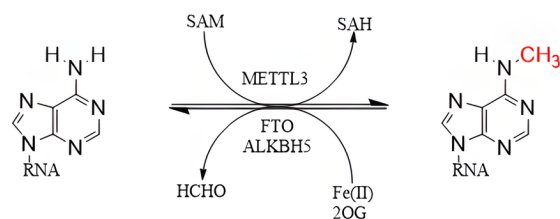


图3 mRNA中可逆m6A甲基化修饰<sup>[1]</sup>

Figure 3. Reversible m6A methylation in mRNA<sup>[1]</sup>

m6A 修饰在多种生理和病理条件下都发挥着重要作用，针对 m6A 修饰对于疾病的关联，近年来的研究表明，m6A 修饰的 mRNA 在多个疾病的发生和发展中扮演着关键角色。例如，在肿瘤领域，发现 m6A 修饰与肿瘤的发生、进展和治疗抵抗密切相关。部分研究表明，m6A 修饰的异常

调控可能导致肿瘤抑制剂和促增殖剂的获得耐药性，从而加剧肿瘤的进展。此外，m6A 修饰还与其他疾病，如神经系统疾病、心血管疾病、代谢性疾病和病毒感染等有关。对于 m6A 修饰在相关疾病中发挥作用的研究进展，研究者们已经开始探讨其机制和信号通路，有望在未来为疾病的治疗和预防提供新的突破点。

## 1 m6A 甲基化修饰与肾脏疾病

近年来的研究发现，m6A 甲基化修饰在肾脏疾病的发生和发展中扮演着重要的角色。肾脏作为体内重要的排泄和调节器官，其功能受到异常 m6A 甲基化修饰的影响，可能导致多种肾脏疾病的发生。在肾脏疾病中，m6A 修饰于基因表达调控、细胞信号转导、细胞增殖和分化等方面发挥着关键作用。异常的 m6A 修饰模式可能导致与肾脏疾病相关基因的异常表达，从而进一步影响肾脏功能和组织结构的稳态。同时，群体水平的 m6A 修饰变化也在肾脏病理过程中扮演重要角色，如慢性肾脏病、肾上腺皮质功能减退症、肾性贫血等。此外，一些研究还发现，m6A 修饰与肾脏疾病的临床特征和预后密切相关。m6A 修饰水平的变化可以作为肾脏疾病的生物标记，有助于早期诊断、治疗监测和预后评估。对于 m6A 甲基化参与肾脏疾病的机制研究，已经揭示了一系列调控 m6A 修饰的蛋白和信号通路。研究人员利用技术手段如 RNA 甲基化测序、甲基化特异性抗体沉淀和甲基化敲除等，揭示了一些与肾脏疾病相关的 m6A 修饰酶和识别蛋白等。

### 1.1 m6A 甲基化对于肾脏疾病的最新研究进展

近期的研究发现，当顺铂诱导急性肾损伤（contrast induced acute kidney injury, CI-AKI）时，m6A 修饰的水平明显增加。为了深入探究这一修饰功能及其在 CI-AKI 中的作用，研究者对 CI-AKI 小鼠的肾组织进行了 RNA 甲基化测序实验。通过综合运用基因调控分析、GO 富集分析以及 KEGG 通路分析等方法，发现在 CI-AKI 中发生了显著的 m6A 修饰变化，并且这些变化主要富集在多个生物进程中，如代谢、细胞死亡、氧化还原和转运等<sup>[13]</sup>。这些结果表明 m6A 修饰可

能在 CI-AKI 的发生和进展中扮演着重要的调控角色<sup>[14]</sup>。

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）是一种逐渐导致肾功能减退的疾病。m6A 修饰，作为 RNA 后转录调控的关键机制，对基因表达的调控具有重要影响。Wang 等<sup>[15]</sup>对 CKD 患者外周血单个核细胞进行的研究发现，这些细胞中的 m6A 修饰水平明显降低，从而可能导致 CKD 患者细胞内基因表达异常，进而影响细胞的正常生理功能。狼疮性肾炎（lupus nephritis, LN），作为一种主要影响肾脏的自身免疫性疾病，其病理过程常常导致肾功能的损害。近期的研究发现，在 LN 患者的肾小球中，m6A 调控因子的表达存在显著差异。研究者通过多种技术手段，鉴定了 7 种与肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）密切相关的蛋白。这些蛋白的发现不仅增进了研究者们对 LN 病理机制的理解，而且为开发针对 LN 的新型治疗策略提供了潜在的生物靶点<sup>[16]</sup>。同时 Yin 等<sup>[17]</sup>还揭示了糖尿病肾病（diabetes nephropathy, DN）中 m6A 甲基化基因的异常表达，这可能是导致 DN 患者肾脏肥大、蛋白尿和肾小球硬化的潜在原因。此外，研究还发现了多种调控 m6A 修饰的因子，包括 WTAP、RNA 结合蛋白 15（RNA binding motif protein 15, RBM15）和 FTO。这些因子的变化直接影响了 lncRNA 的甲基化水平和表达，进而影响了 M1 型巨噬细胞的表型表达，其中 M1 型巨噬细胞在炎症和免疫过程中发挥着关键作用<sup>[18]</sup>。

m6A 修饰在 CI-AKI、CKD、LN 和 DN 等肾脏疾病中扮演着重要角色。这些修饰的异常变化可能与疾病的发生和发展密切相关。深入研究 m6A 修饰及其调控因子，不仅有助于研究者更好地理解肾脏疾病的分子机制，而且为开发新的治疗策略提供了可能的途径。

### 1.2 m6A 甲基化在肾癌的作用机制

m6A 甲基化在肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）中的作用机制广泛且多样化。m6A 甲基化的调控因子通过调节原癌基因的表达，可以促进 RCC 的发展和进展；还参与调节细胞代谢过程，影响 RCC 细胞的能量代谢和生长；也能够调节肿瘤免疫反应，影响 RCC 细胞与免疫细胞的相互作用，从而影响肿瘤的生长和转移。



研究表明, METTL3 在癌细胞中的作用机制非常复杂。其中, METTL3 通过增加原癌基因人类 HERV-HLTR 关联蛋白 2 (HERV-H LTR-associating protein 2, HHLA2) 的 mRNA 稳定性, 导致 HHLA2 的表达上调。HHLA2 的高表达被认为是癌细胞的增殖和迁移的一个重要促进因素。该机制可能涉及到 HHLA2 参与癌细胞的凋亡抑制、增殖信号通路激活以及肿瘤免疫逃逸等关键过程<sup>[19]</sup>。深入了解 METTL3 和 HHLA2 之间相互作用的方式, 有助于研究者更好地掌握 m6A 中 METTL3 对于肾癌的作用机制, 为靶点药物的开发提供新的思路。

Zhang 等<sup>[20]</sup>发现 ALKBH1 通过稳定 G 蛋白偶联受体 137 和极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB) 的 mRNA, 增强了其表达, 进而促进 RCC 细胞的增殖。同时, WTAP 通过与周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 1 的 mRNA 结合, 增强了其稳定性, 导致 CDK2 表达上调, 从而可能使细胞越过 G1/S 限制点, 加速细胞周期, 促进恶性增殖; 同时 WTAP 还能增强致癌基因鞘氨醇 1 磷酸酯受体 3 (monoclonal antibody to sphingosine 1 phosphate receptor 3, S1PR3) mRNA 的稳定性, 进而上调 S1PR3 的表达。S1PR3 的上调结果激活了 PI3K/AKT 通路, 通过促进细胞增殖和迁移相关的信号传导, 进一步推动 RCC 细胞的增殖和迁移能力的增强<sup>[21]</sup>。RCC 细胞的迁移速度还会受到 METTL14 的影响。METTL14 的敲除会导致溴区结构域转录因子蛋白 (bromodomain PHD-finger transcription factor, BPTF) 表达上调。BPTF 通过调控糖酵解相关基因和代谢酶活性, 增强了 RCC 细胞的糖酵解活性, 提高了能量产生和代谢途径活性, 同时增加了细胞迁移速度, 以上均为 RCC 的代谢重塑和细胞骨架重塑提供了新的研究思路<sup>[22]</sup>。

在肾癌的免疫调节中, METTL5 的表达与多种免疫细胞的浸润率呈负相关, 这些免疫细胞包括 NKT 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞等。而这些免疫细胞在肾癌中的浸润与抗肿瘤免疫密切相关, 尤其是 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的浸润能有效抑制肿瘤的进展。进一步的研究发现, METTL5 的表达水平对不同免疫浸润状态下肾癌患者的生存期有显著影响。

这表明 METTL5 可能通过调控免疫细胞的浸润, 在肾癌的发展中起到抑癌作用<sup>[23]</sup>。METTL5 在肾癌免疫调节中的重要作用, 增进了研究者对肾癌免疫逃逸机制的认识, 为后续开发以 METTL5 为靶点的治疗策略提供了新的方向。

## 2 m6A 甲基化修饰与呼吸系统疾病

受全球新型冠状病毒大流行的影响, 呼吸系统疾病, 包括肺炎、肺癌、哮喘和特发性肺纤维化等, 对人类健康构成了严峻挑战。与健康人群相比, 呼吸系统疾病患者的 m6A 修饰水平存在显著差异, 这暗示 m6A 修饰与这些疾病的发生和发展紧密相关。

### 2.1 m6A 甲基化修饰与肺纤维化

肺纤维化是一种不可逆的慢性肺部疾病, 其发病机制涉及复杂的炎症和纤维化过程。常规药物对肺纤维化的治疗只能缓解症状, 而无法从根本上逆转或治愈该疾病。因此, 寻找肺纤维化的潜在药物治疗靶点具有重要意义。部分研究表明, 与细胞外基质重塑和炎症调控相关的分子, 如转化生长因子- $\beta$ 、树突状细胞调节因子、纤维连接蛋白等, 在肺纤维化的发展中发挥着关键作用。通过针对这些分子的抑制或干预, 可以干扰炎症和纤维化反应的发展, 为治疗肺纤维化提供新的机会。此外, 炎症和免疫调节在肺纤维化中也具有重要作用。如调节 T 细胞功能的分子以及影响炎症信号通路的相关因子, 通过干预免疫调节和炎症反应, 可能有助于抑制肺纤维化的进展, 并促进肺部组织的修复。深入了解病理过程和相关分子机制, 寻找新的药物靶点, 并开发针对炎症和纤维化过程的干预策略, 有望实现对肺纤维化的逆转和治愈, 为患者提供更有有效的治疗途径。

Zhang 等<sup>[24]</sup>研究团队在肺纤维化领域取得了重要进展。其研究发现, 在肺纤维化模型、肌成纤维细胞以及特发性肺纤维化患者的肺组织样本中, m6A 甲基化修饰的水平显著升高。为了深入探究 m6A 修饰在肺纤维化发展中的作用, 研究人员采用了 METTL3 基因沉默技术, 以降低 m6A 修饰水平。结果表明, 无论是在体外实验还是动物模型中, m6A 修饰通过对 YTHDF1 蛋白的介导, 影响了电压门控钾通道  $\alpha$  亚单位的翻译, 显著抑制成纤维细胞向肌成纤

纤维细胞的表型转换 (fibroblast to myofibroblast transformation, FMT) 的过程。通过干预 m6A 修饰水平和调节 YTHDF1 的活性, 可能会干扰 FMT 过程, 为减缓甚至逆转肺纤维化的进展提供新的治疗途径。

## 2.2 m6A 甲基化修饰与哮喘

哮喘是一种常见而严重的慢性呼吸道疾病, 严重影响了人们的身心健康。该疾病的特点是呼吸道的慢性炎症和气道高反应性, 导致反复发作的呼吸困难、咳嗽和喘息。哮喘的发作通常由多种因素引起, 包括过敏原、气象条件、感染等, 而这些因素会导致气道狭窄和黏液产量增加, 进而造成呼吸困难。尽管现代医学已经取得了很大的进展, 但目前仍没有一种完全治愈哮喘的方法, 患者必须终身管理和控制这种疾病。除了持续的呼吸困难和咳嗽, 哮喘还对患者的日常生活产生了严重的负面影响。患者常常需要避免致敏物质和过度劳累, 影响了其社交活动、体育运动和外出旅行等。此外, 由于哮喘的发作无法预测, 患者经常处于焦虑和恐惧的状态, 担心发作时无法及时获得救助。因此急需一种新型的治疗方法去帮助这些哮喘患者脱离疾病的困扰。最新研究表明, m6A 甲基化修饰可能与哮喘的发生和进展密切相关<sup>[25]</sup>。

m6A 修饰在儿童哮喘的发病机制中扮演着关键角色。随着 m6A 调节因子的发现, 研究者们获得了新的工具和方法来预测和评估儿童哮喘发作的风险。深入研究 m6A 修饰的机制, 有助于更全面地了解其对哮喘发作的影响, 同时为开发针对性的干预策略提供了可能, 这些策略旨在提供更有效的治疗手段。通过解析 m6A 调节因子的功能和作用机制, 有望开发出基于 m6A 修饰的生物标记物, 这不仅能够预测儿童哮喘发作的风险, 还能实现对病情的持续监测。此外, 通过调控 m6A 修饰酶的活性或应用 m6A 诱导的抑制剂, 研究者们可能找到了儿童哮喘治疗的新突破口<sup>[26]</sup>。

哮喘患者与健康人相比, 外周血中的 CD3<sup>+</sup> T 细胞表达了较高水平的 METTL4 蛋白, 而 METTL4 的过度激活或异常表达, 会导致 m6A 修饰水平的增加<sup>[27]</sup>。因此, 针对 METTL4 的调节或干预, 如抑制其活性或阻断其与靶基因的相互作用, 可能成为开发新的治疗策略来调控 m6A 修饰水平和改善哮喘症状的重要途径。同时, 当人体

气道上皮细胞中的 FTO (一种 m6A 调节因子) 缺失时, 会引起 FOXJ1 mRNA 的不稳定性, 并且导致纤毛细胞数量显著减少。通过对缺乏 FTO 基因的小鼠进行实验, 研究者发现, 这些小鼠在受到自身过敏原刺激时表现出强烈的哮喘症状。因此控制 m6A 修饰的水平可以直接影响 FOXJ1 mRNA 的稳定性和纤毛细胞的数量, 从而对哮喘病情产生重要影响<sup>[28]</sup>。

## 2.3 m6A 甲基化修饰与肺癌

肺癌是一种常见且具有高发病率和高致死率的恶性肿瘤, 在世界范围引起了广泛关注。非小细胞肺癌 (non small cell carcinoma, NSCLC) 占到大约 80% 的肺癌病例类型, 肺腺癌占到 50%~60%, 肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 则占到 30%。Ding 等<sup>[29]</sup> 研究表明, FTO 可通过 m6A 去甲基化影响细胞的迁移, 高比例的细胞迁移会对 LUAD 起到治疗作用。同时, 在高危和低危的 LUSC 患者中, ALKBH5、METTL3、异质性细胞核糖核糖蛋白 C 和 KIAA1429 等 m6A 调控因子的表达存在显著差异。在高危 LUSC 患者中, 这些调控因子的表达比例明显降低<sup>[30]</sup>。这一发现提示 m6A 甲基化调控因子在 LUSC 中呈现出异质性, 并且对于预后评估和治疗具有重要的临床意义。因此 m6A 甲基化调控因子可能成为 LUSC 的潜在预后指标和治疗靶点。

顺铂是一种常用的铂类抗癌药物, 被广泛用于 NSCLC 的治疗。然而, NSCLC 患者在接受顺铂化疗后, 往往会出现耐药现象, 导致治疗效果不佳。这种耐药性可能是由于多种复杂的分子机制所致, 包括细胞内 DNA 修复机制的活化、增加癌细胞的抗凋亡能力、药物转运泵的过度表达等。因此, 为了克服 NSCLC 对顺铂的耐药性, 需要进一步探索耐药机制, 并寻找新的治疗策略。Jin 等<sup>[31]</sup> 研究发现, 在肺癌组织中, METTL3 的基因和蛋白表达水平明显高于正常邻近组织。过度表达的 METTL3 导致 m6A 甲基化修饰水平的增加, 进而导致 MALAT1 中 RNA 显著增加。同时, METTL3 能与 YTHDF3 形成复合物, 以增强 MALAT1 的稳定性。此外, 研究还发现, MALAT1 在细胞中作为竞争性内源 RNA 与 miR-1914-3P 相互作用。而 METTL3 则通过依赖 YTHDF1/3 和真核翻译起始因子 3 的亚基



B 来调控 MALAT1-miR-1914-3P-YAP 轴。这种调控机制促进了 YAP 相关蛋白的 mRNA 翻译和 YAP mRNA 的稳定性,从而激活 YAP 信号通路,促进 NSCLC 细胞的侵袭和转移。进一步抑制 METTL3 并减少 YAP 的 m6A 修饰,可有效抑制肿瘤生长,并增强对治疗药物的敏感性。

虽然研究人员对 m6A 的水平变化对于肺癌的影响有了一定的认识,但目前对于 m6A 在肺癌中的作用机制仍处于理论阶段。要全面了解 m6A 对于肺癌的临床效果,需要进行大规模的临床研究,收集更多的临床数据,包括不同阶段和亚型的肺癌患者样本,并与正常对照组进行比较。此方面的研究可以帮助评估 m6A 在肺癌发生、发展和预后中的潜在作用。此外,还需进一步深入探索 m6A 调节因子在肺癌中的作用机制,以及与其他重要分子或通路的相互关系。

### 3 m6A 甲基化修饰与阿尔兹海默症

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种较为常见的痴呆症缓慢进行性神经退化疾病,病理特征主要为  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\text{amyloid } \beta\text{-peptide, } A\beta$ ) 斑块在内侧颞叶和新皮层过度磷酸化的 Tau 神经原纤维缠结积聚在脑中。AD 的症状是由轻度记忆困难,慢慢发展为认知障碍、语言障碍和人格改变,最终使患者失去独立生活的能力。在 AD 患者中,研究发现 m6A 甲基化修饰相关酶的表达水平和功能发生了变化。有研究表明, m6A 甲基化修饰相关酶 FTO 和 ALKBH5 的丰度在 AD 患者的大脑组织中明显下降。这可能导致 m6A 甲基化修饰的异常调控,从而影响了多个关键基因的表达。其中, m6A 甲基化修饰会影响  $A\beta$  斑的生成和降解, FTO 和 ALKBH5 的降低可能导致  $A\beta$  前体蛋白的过度甲基化和稳定性增加,从而增加  $A\beta$  斑的产生和沉积。此外, m6A 甲基化修饰的异常调控还与  $\tau$  蛋白的病理过程有关。METTL3 的下调会导致 AD 患者中  $\tau$  蛋白的过度磷酸化和纤维缠结,这种异常调控会破坏神经元的正常功能。最后, m6A 甲基化修饰也可以通过影响小胶质细胞的活化和神经炎症反应影响 AD 的进展<sup>[32]</sup>。

Ye 等<sup>[33]</sup>发现 AD 中帕金森介导的有丝分裂处在一个动态变化的水平,而帕金森在线粒体中

的反噬在早期和中期显著增加,随着 AD 的进展,胞浆中帕金森的水平逐渐减少和积累更多的受损线粒体导致神经元死亡。其中蛋白酪氨酸磷酸酶 C 型受体 (protein tyrosine phosphatase receptor type G, PTPRG) 的小胶质细胞亚群通过细胞间通讯诱导神经元中 VIRMA 的表达。神经元中高度表达的 PTPRG 蛋白通过与 VIRMA 结合促进 RNA 的稳定性, VIRMA 进一步上调 PRKN m6A 甲基化修饰水平,抑制线粒体反噬,诱导神经元死亡,从而阐明 m6A 甲基化修饰对 AD 患者有着积极的治疗作用。

### 4 基于 m6A 的药物开发

RNA m6A 修饰与一些疾病紧密相连,在药物开发领域基于 m6A 在人体中某些特性可作为一些疾病的潜在靶点。动脉粥样硬化是一种高血糖诱导的炎症和内皮损伤的心血管疾病。山楂酸是一种具有抗炎活性的植物化学物质, Wang 等<sup>[34]</sup>发现山楂酸会促进 ALKBH5 的对硫氧还蛋白互作蛋白 mRNA 的募集,增强 m6A 去甲基化水平。由此可知,山楂酸降低了硫氧还蛋白互作蛋白 mRNA 的稳定性,降低了其表达水平,由高血糖引起的人脐静脉内皮细胞的凋亡会被山楂酸抑制,进而对动脉粥样硬化的治疗有着一定的积极作用。

急性髓性白血病 (alzheimer disease, AML) 是由造血干细胞和祖细胞的分子改变引起的,目前针对 AML 的治疗方法有很多,但临床效果仍然不理想。Du 等<sup>[35]</sup>合成了一种用壳聚糖和 12 聚肽对其进行功能化的金纳米棒 (GNRa-CSP12),并在体内外实验中发现,GNRa-CSP12 颗粒通过诱导铁下垂选择性地抑制 AML 细胞的生长,并且抑制 AML 细胞中全局 m6A RNA 甲基化,破坏 SLC2A3、CD276 和 PKM 转录本的稳定性,导致糖酵解、缺氧和免疫检查点途径的抑制。在 GN Ra-CSP12 治疗的白血病小鼠中,程序性死亡配体 1 检查点阻断的治疗效果得到增强,以上都表明 GN Ra-CSP12 是一种潜在的抗癌免疫治疗药物。

溃疡性结肠炎是一种以反复发作作为特征的全球难治性疾病。Zhao 等<sup>[36]</sup>通过实验发现,黄霉素显著提高了 METTL14 的表达,增强了 m6A 甲基化,最终提高了结节性硬化症复合物

mRNA 的稳定性,影响了巨噬细胞介导炎症的极化,降低了溃疡性结肠炎患者的组织损伤和炎症水平。故黄霉素可作为治疗溃疡性结肠炎的天然药物。

## 5 总结与展望

m6A 甲基化修饰在细胞中的广泛存在和多样化的作用表明了其重要性。甲基转移酶、去甲基转移酶和结合蛋白共同调控了 RNA 的稳定性、转运、翻译和降解等过程。这些相互作用不仅在正常的生理过程中发挥作用,还对疾病的发展产生影响。本文共阐述了 m6A 甲基化修饰水平的变化对于 3 种常见疾病的影响,探讨其作用机制,以及基于 m6A 作为靶点的相关药物的叙述。当前的研究致力于揭示 m6A 甲基化修饰与 RNA 表达调控之间的机制,以及这些调控与疾病之间的关联,从而为开发针对 m6A 甲基化修饰的治疗策略提供理论基础。当前,虽然对 m6A 甲基化修饰在不同疾病中对 RNA 表达水平的影响有了一些认识,但对于其具体的作用机制仍存在诸多未知。尚需深入的研究来揭示 m6A 修饰在疾病发展过程中的具体作用途径和调控机制。

### 参考文献

- 1 Niu YM, Zhao X, Wu YS, et al. N6-methyl-adenosine (m6A) in RNA: an old modification with a novel epigenetic function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2013, 11(1): 8–17. DOI: [10.1016/j.gpb.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2012.12.002).
- 2 Chen YQ, Hong TT, Wang SR, et al. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(10): 2844–2872. DOI: [10.1039/c6cs00599c](https://doi.org/10.1039/c6cs00599c).
- 3 Song JH, Yi CQ. Chemical modifications to RNA: a new layer of gene expression regulation[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(2): 316–325. DOI: [10.1021/acscchembio.6b00960](https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00960).
- 4 Chokkalla AK, Mehta SL, Kim T, et al. Transient focal ischemia significantly alters the m6A epitranscriptomic tagging of RNAs in the brain[J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2912–2921. DOI: [10.1161/strokeaha.119.026433](https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026433).
- 5 Sun YT, Jin D, Zhang ZW, et al. N6-methyladenosine

- (m6A) methylation in kidney diseases: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(4): 194967. DOI: [10.1016/j.bbagr.2023.194967](https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2023.194967).
- 6 Roy B, Depaix A, Périgaud C, et al. Recent trends in nucleotide synthesis[J]. *Chem Rev*, 2016, 116(14): 7854–7897. DOI: [10.1021/acs.chemrev.6b00174](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00174).
  - 7 Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N6-adenosine methylation by the METTL3–METTL14 complex[J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 575–578. DOI: [10.1038/nature18298](https://doi.org/10.1038/nature18298).
  - 8 Schwartz S, Mumbach MR, Jovanovic M, et al. Perturbation of m6A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(1): 284–296. DOI: [10.1016/j.celrep.2014.05.048](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.048).
  - 9 Liu JZ, Yue YN, Han DL, et al. A METTL3–METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93–95. DOI: [10.1038/nchembio.1432](https://doi.org/10.1038/nchembio.1432).
  - 10 Ping XL, Sun BF, Wang L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177–189. DOI: [10.1038/nchembio.1432](https://doi.org/10.1038/nchembio.1432).
  - 11 Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, et al. Gene expression regulation mediated through reversible m6A RNA methylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5): 293–306. DOI: [10.1038/nrg3724](https://doi.org/10.1038/nrg3724).
  - 12 Zhao YC, Shi YF, Shen HF, et al. m6A-binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 35. DOI: [10.1186/s13045-020-00872-8](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00872-8).
  - 13 Zhou PH, Wu M, Ye CY, et al. Meclofenamic acid promotes cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting fat mass and obesity-associated protein-mediated m6A abrogation in RNA[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(45): 16908–16917. DOI: [10.1186/s13045-020-00872-8](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00872-8).
  - 14 Shen JX, Wang WP, Shao XH, et al. Integrated analysis of m6A methylome in cisplatin-induced acute kidney injury and berberine alleviation in mouse[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 584460. DOI: [10.3389/fgene.2020.584460](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.584460).
  - 15 Wang CY, Lin TA, Ho MY, et al. Regulation of autophagy in leukocytes through RNA N6-adenosine methylation in chronic kidney disease patients[J]. *Biochem Biophys*

- Res Commun, 2020, 527(4): 953–959. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.04.138](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.138).
- 16 Zhao HH, Pan SK, Duan JY, et al. Integrative analysis of m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns and immune characteristics in lupus nephritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 724837. DOI: [10.3389/fcell.2021.724837](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.724837).
- 17 Yin SH, Li W, Wang JJ, et al. Screening of key genes associated with m6A methylation in diabetic nephropathy patients by CIBERSORT and weighted gene coexpression network analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2280–2290. DOI: [10.3389/fgene.2023.1183467](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1183467).
- 18 Li CY, Su F, Liang Z, et al. Macrophage M1 regulatory diabetic nephropathy is mediated by m6A methylation modification of lncRNA expression[J]. *Mol Immunol*, 2022, 144: 16–25. DOI: [10.1016/j.molimm.2022.02.008](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.02.008).
- 19 Zhu DW, Liu YT, Chen JJ, et al. The methyltransferase METTL3 promotes tumorigenesis via mediating HHLA2 mRNA m6A modification in human renal cell carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 298. DOI: [10.1186/s12967-022-03496-3](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03496-3).
- 20 Zhang XL, Wang F, Wang ZJ, et al. ALKBH5 promotes the proliferation of renal cell carcinoma by regulating AURKB expression in an m6A-dependent manner[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 646. DOI: [10.21037/atm-20-3079](https://doi.org/10.21037/atm-20-3079).
- 21 Ying YF, Ma XY, Fang JJ, et al. EGR2-mediated regulation of m6A reader IGF2BP proteins drive RCC tumorigenesis and metastasis via enhancing S1PR3 mRNA stabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 750. DOI: [10.1038/s41419-021-04038-3](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04038-3).
- 22 Zhang CJ, Chen L, Liu YH, et al. Downregulated METTL14 accumulates BPTF that reinforces super-enhancers and distal lung metastasis via glycolytic reprogramming in renal cell carcinoma[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3676–3693. DOI: [10.7150/thno.55424](https://doi.org/10.7150/thno.55424).
- 23 Zhang W, Chen YM, Zeng ZP, et al. The novel m6A writer METTL5 as prognostic biomarker probably associating with the regulation of immune microenvironment in kidney cancer[J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12078. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e12078](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12078).
- 24 Zhang JX, Huang PJ, Wang DP, et al. m6A modification regulates lung fibroblast-to-myofibroblast transition through modulating KCNH6 mRNA translation[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(12): 3436–3448. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e12078](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12078).
- 25 Han XZ, Xiong XY, Shi XJ, et al. Targeted sequencing of NOTCH signaling pathway genes and association analysis of variants correlated with mandibular prognathism[J]. *Head Face Med*, 2021, 17(1): 17. DOI: [10.1186/s13005-021-00268-0](https://doi.org/10.1186/s13005-021-00268-0).
- 26 Iaquinta MR, Lanzillotti C, Mazziotta C, et al. The role of microRNAs in the osteogenic and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells and bone pathologies[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6573–6591. DOI: [10.7150/thno.55664](https://doi.org/10.7150/thno.55664).
- 27 Fan LX, Wu JQ, Wang HJ, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine methylation modifies Foxp3 mRNA levels and affects the treg cells proportion in peripheral blood of patients with asthma[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(6): 884–894. DOI: [10.18502/ijaai.v23i2.15326](https://doi.org/10.18502/ijaai.v23i2.15326).
- 28 Kim H, Lee YS, Kim SM, et al. RNA demethylation by FTO stabilizes the FOXJ1 mRNA for proper motile ciliogenesis[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(8): 1118–1130. e6. DOI: [10.1016/j.devcel.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.03.006).
- 29 Ding YD, Qi NN, Wang K, et al. FTO facilitates lung adenocarcinoma cell progression by activating cell migration through mRNA demethylation[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1461–1470. DOI: [10.2147/ott.s231914](https://doi.org/10.2147/ott.s231914).
- 30 Xu F, Zhang HP, Chen JX, et al. Immune signature of T follicular helper cells predicts clinical prognostic and therapeutic impact in lung squamous cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 105932. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105932](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105932).
- 31 Jin D, Guo J, Wu Y, et al. RETRACTED ARTICLE: m6A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 135. DOI: [10.1186/s13045-019-0830-6](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0830-6).
- 32 Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789. DOI: [10.3390/molecules25245789](https://doi.org/10.3390/molecules25245789).
- 33 Ye X, Sun XQ, Starovoytov V, et al. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(10): 2938–2951. DOI: [10.1093/hmg/ddv056](https://doi.org/10.1093/hmg/ddv056).



- 34 Wang L, Fan YF, Li BR, et al. Maslinic acid suppresses high glucose-induced inflammation by epigenetically inhibiting TXNIP expression[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(6): 1213-1219. DOI: [10.1007/s11596-022-2657-6](https://doi.org/10.1007/s11596-022-2657-6).
- 35 Du YY, Han MD, Cao KX, et al. Gold nanorods exhibit intrinsic therapeutic activity via controlling N6-methyladenosine-based epitranscriptomics in acute myeloid leukemia[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 17689-17704. DOI: [10.1021/acsnano.1c05547](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c05547).
- 36 Zhao M, Li PY, Qiao D, et al. N6-methyladenosine modification of TSC1 mRNA contributes to macrophage polarization regulated by Coptisine in DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155153. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.155153](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155153).

收稿日期: 2024年03月14日 修回日期: 2024年05月20日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳