

本文引用: 李胜昆, 程道宾. m⁶A 甲基化修饰在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 271-276.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.013.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0271-06

· 文献综述 ·

m⁶A 甲基化修饰在动脉粥样硬化中的作用

李胜昆, 程道宾

(广西医科大学第一附属医院神经内科, 广西壮族自治区南宁市 530021)

[摘要] N⁶-甲基嘌呤(m⁶A)是真核生物中最常见的转录后 RNA 修饰类型,涉及多种类型 RNA。m⁶A 甲基化修饰是动态可逆的,主要由多种酶和蛋白进行调控,包括甲基转移酶、去甲基化酶和 m⁶A 相关结合蛋白。动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要原因。近期研究发现 m⁶A 甲基化修饰与动脉粥样硬化密切相关。该文总结了目前对 m⁶A 甲基化修饰机制的认识,并阐述了与动脉粥样硬化相关细胞中 m⁶A 甲基化修饰的机制及最新进展,为动脉粥样硬化的诊断和防治提供新靶点。

[关键词] m⁶A 甲基化修饰; 甲基转移酶; 去甲基化酶; m⁶A 结合蛋白; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

The role of m⁶A methylation modification in atherosclerosis

LI Shengkun, CHENG Daobin

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530000, China)

[ABSTRACT] N⁶-methylpurine (m⁶A) is the most common type of post-transcriptional RNA modification in eukaryotes, involving many types of RNA. m⁶A methylation modification is dynamic and reversible and is mainly regulated by a variety of enzymes and proteins, including methyltransferase, demethylase and m⁶A-related binding proteins. Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recent studies have found that m⁶A methylation is closely related to atherosclerosis. This paper summarizes the current understanding of the mechanism of m⁶A methylation modification, and reviews the mechanism and latest progress of m⁶A methylation modification in atherosclerosis-related cells, so as to provide a new target for the diagnosis, prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] m⁶A methylation modification; methyltransferase; demethylase; m⁶A binding protein; atherosclerosis

RNA 转录后修饰存在多种类型,其中 1974 年首次发现的 N⁶-甲基嘌呤(N⁶-methylpurine, m⁶A)是真核生物中最常见的 RNA 转录后修饰类型^[1]。近年来,随着高通量测序技术在 m⁶A 检测中的广泛应用,发现 m⁶A 甲基化涉及多种类型 RNA,包括信使 RNA、转运 RNA、核糖体 RNA、非编码 RNA^[2-3]。心脑血管疾病是世界范围内致残和死亡率最高的疾病之一,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为大多数心脑血管不良事件的主要原因和疾病基础,是以内皮细胞功能障碍、脂质内流堆积、免疫细胞激

活和浸润以及血管壁泡沫细胞形成为特点的慢性炎症性疾病^[4]。最近有研究表明, m⁶A 甲基化修饰与 As 的发生和发展密切相关^[5],提示 m⁶A 甲基化修饰可能是影响 As 发生和发展的新靶点,但其在 As 中发挥作用的具体机制尚待明确阐述。血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞与 As 斑块的发生和发展密切相关。m⁶A 甲基化修饰可能通过影响这三种细胞的功能而在 As 发生和进展中发挥作用。因此,本文就 m⁶A 甲基化修饰与 As 密切相关的细胞间的联系进行综述。

[收稿日期] 2022-09-19

[修回日期] 2022-11-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060248);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2022212)

[作者简介] 李胜昆,硕士研究生,研究方向为脑血管疾病发生机制和防治研究,E-mail:535847339@qq.com。通信作者程道宾,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为脑血管疾病发生机制和防治研究,E-mail:chgdb@163.com。

1 m⁶A 甲基化修饰概述

m⁶A 指的是腺嘌呤的第 6 位氮原子发生了甲基化修饰。m⁶A 甲基化修饰主要集中在终止密码子, 3'非编码区域和外显子的 RRACH 序列^[6]。m⁶A 甲基化修饰过程是保守、动态和可逆的, 其依赖于多种相关蛋白和酶, 包括甲基转移酶、去甲基化酶和甲基化相关的特异性结合蛋白^[7]。RNA 的 m⁶A 甲基化修饰通过调节 RNA 代谢、mRNA 的稳定性和基因表达参与影响多种细胞生物学过程, 包括剪切、加工, 在哺乳动物发育和疾病进程中起着关键作用^[8]。

1.1 甲基转移酶

甲基转移酶复合体, 也称为 m⁶A 编写器, 其功能主要负责催化甲基基团形成 m⁶A 甲基化修饰。甲基转移酶复合体是由多个亚基组成的多组分 N6-腺苷-甲基转移酶复合物, 包括甲基转移酶 3 (methyltransferase like 3, METTL3)、甲基转移酶 14 (methyltransferase like 14, METTL14) 和其他关键调节因子如 Wilms 肿瘤相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associated protein, WTAP)^[9-10]。METTL3 是甲基转移酶复合体中催化甲基转移的核心酶, 能通过稳定募集到特定的基因位点和促进 RNA 转运到核糖体影响翻译效率进而影响基因表达^[11]。METTL14 虽然不具有催化甲基转移活性, 但能与 METTL3 紧密接触形成稳定的二聚体。METTL14 能与 RNA 底物结合和增加 METTL3 甲基转移酶活性^[8]。WTAP 是一种不具酶活性的哺乳动物剪接因子, 能与 METTL3-METTL14 复合体相互作用。WTAP 在调节复合体定位核斑点和招募复合体至 mRNA 靶标方面起着关键作用, 从而影响 m⁶A 甲基化修饰效率^[10]。

1.2 去甲基化酶

去甲基化酶脂肪与肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和烷基化修复同源蛋白 5 (alkylation repair homolog protein 5, ALKBH5) 的发现证明 m⁶A 甲基化修饰是动态、可逆的过程。FTO 和 ALKBH5 都是属于 AlkB 家族成员, 可以通过 Fe²⁺/α-酮戊二酸和 2-氧戊二酸依赖的方式动态去除 m⁶A 甲基化修饰^[12-13]。

FTO 是第一个被发现的去 m⁶A 甲基化相关酶, 定位于细胞核, 能够以依赖 Fe²⁺ 和 2-氧戊二酸的方式催化去甲基化^[14]。FTO 能够通过氧化反应去除 m⁶A 甲基化, 在 mRNA 稳定性、降解和翻译中发挥重要作用^[12]。ALKBH5 是第二个被证明的去 m⁶A

甲基化相关酶, 其定位于核斑点, 与 mRNA 和其他 RNA 底物紧密结合^[13,15]。ALKBH5 的去甲基化活性可影响 mRNA 的代谢和输出以及基因表达^[13]。

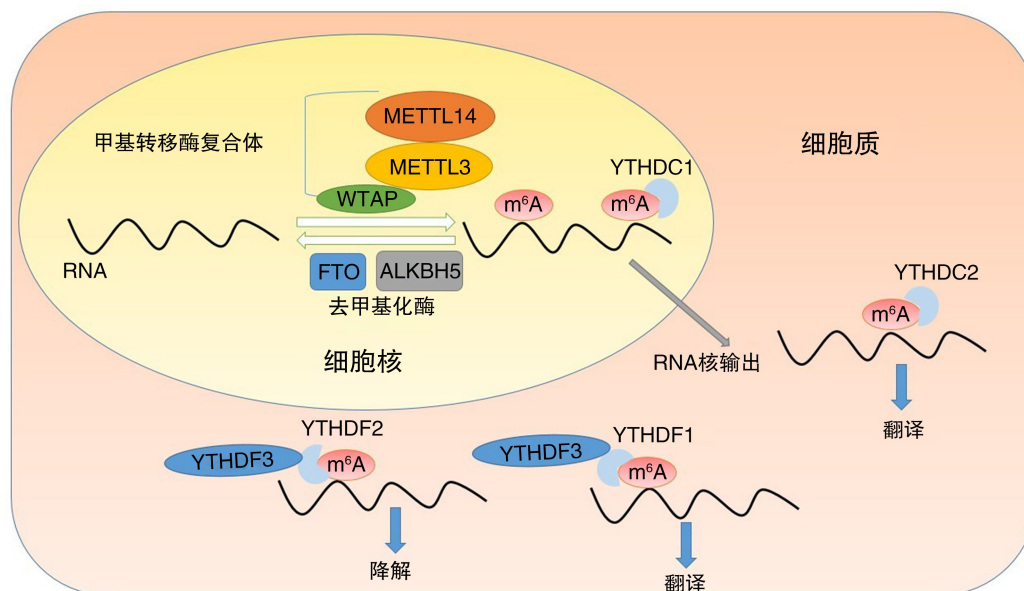
1.3 m⁶A 结合蛋白

m⁶A 甲基化位点需依赖不同的 m⁶A 结合蛋白来识别, 从而发挥调控 RNA 代谢、加工、翻译及稳定性的作用。目前已经发现的 m⁶A 结合蛋白主要包括 YT521-B 同源结构域家族 (YTHDF 和 YTHDC)、异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)、真核起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3) 和胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP)。

已知的 YTH 结构域家族包括 YTH 结构域家族蛋白 1-3 (YTH domain family protein 1-3, YTHDF1-3) 和含 YTH 结构域蛋白 1-2 (YTH-containing domain protein 1-2, YTHDC1-2)^[16]。YTHDF2 是第一个被发现的 m⁶A 结合蛋白, 能促进 mRNA 降解和降低靶向转录物的稳定性^[17]。YTHDF1 则能增强 mRNA 翻译从而促进蛋白质合成。YTHDF3 则与 YTHDF1-2 互相联系, 在调节 YTHDF1-2 与 RNA 特异性结合中起着重要作用。在功能上, YTHDF3 能协同 YTHDF1 加强甲基化 mRNA 的翻译, 促进蛋白表达, 同时也能加强 YTHDF2 介导的 mRNA 降解和不稳定性^[18]。YTHDF1-3 之间通过整合和协作的方式参与 m⁶A 甲基化修饰对 mRNA 代谢、加工、翻译和降解的调控过程。而 YTHDC1 则能够调节核 mRNA 剪接^[19]和介导甲基化 RNA 的核输出^[20]。YTHDC2 具有多个 RNA 结合域, 是生殖系统发育成熟的关键 m⁶A 结合蛋白, 能够通过 m⁶A 位点结合提高 mRNA 的翻译效率^[21] (图 1)。

2 m⁶A 甲基化修饰与血管内皮细胞

内皮细胞炎症引起的细胞结构受损和功能障碍是 As 发生和发展的重要机制之一, 对内皮细胞的保护在 As 中有着重要的意义。最近有研究发现, 在血管内皮细胞炎症反应中, METTL14 的表达显著升高。通过甲基化 RNA 免疫沉淀测序鉴定 m⁶A 甲基化修饰的 mRNA, 发现 FOXO1 (forkhead box O1) 为潜在靶标。RNA 免疫共沉淀实验证明 METTL14 可直接与 FOXO1 mRNA 结合, 并通过 YTHDF1 识别甲基化位点, 从而促进 FOXO1 mRNA 翻译。敲除 METTL14 可显著减轻炎症反应诱导的 FOXO1 表达

图 1. m^6A 甲基化修饰过程及主要的蛋白Figure 1. m^6A methylation modification process and main proteins

和减轻内皮细胞炎症,进而延缓 As 的发展,提示 m^6A 甲基化修饰参与了血管内皮细胞炎症反应,并在 As 中发挥着重要作用^[22]。

另有研究发现,阿托伐他汀降低了血管内皮细胞中 FTO 的表达。FTO 的敲低增强了 Kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达,降低了炎症诱导内皮细胞分泌的血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达。通过甲基化 RNA 免疫共沉淀和双荧光素酶报告基因分析发现,FTO 与 KLF2 和 eNOS 结合并以 m^6A 依赖的方式调节它们的表达,提示 m^6A 甲基化修饰在调节内皮细胞功能中发挥作用^[23]。Zhang 等^[24] 研究发现,在 TNF- α 诱导的内皮细胞凋亡中 ALKBH5 的表达明显降低。过表达 ALKBH5 后, TNF- α 处理的内皮细胞的凋亡明显减少,且 Bcl-2 的表达明显增加;而沉默 Bcl-2 逆转了 ALKBH5 抑制 TNF- α 诱导的凋亡作用,说明 ALKBH5 是通过增加 Bcl-2 的表达抑制血管内皮细胞凋亡。此外,有研究发现 m^6A 甲基化修饰在调节内皮细胞的血管生成中发挥作用。通过 RNA 转录组测序分析, m^6A 甲基转移酶复合体中的核心酶 METTL3 在病变大小不同的动静脉畸形中表达降低并存在差异。METTL3 的敲低可以持续激活 Notch 信号通路,从而影响内皮细胞血管生成^[25]。甲基转移酶复合体另外一个重要的调节亚基 WTAP 通过

m^6A 甲基化修饰调节桥粒蛋白 (desmosomal protein, DSP) 的表达。WTAP 表达降低可抑制内皮细胞血管生成^[26]。另外,有研究报道 ALKBH5 通过减少鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) m^6A 甲基化和下游 eNOS-Akt 信号传导在维持急性缺血性应激后内皮细胞的血管生成中发挥作用^[27]。综上, m^6A 甲基化修饰可以影响血管内皮细胞的生物学功能,在相应疾病中发挥作用。

3 m^6A 甲基化修饰与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞具有表型和功能的可塑性以应对血管损伤。在血管受损的情况下,血管平滑肌细胞能够从静止的收缩表型转换为具有增殖、迁移和合成的分泌表型。在炎症的持续刺激下,血管平滑肌细胞的调节功能异常,表现为收缩功能显著降低,分泌功能增强,最终导致动脉壁增厚和狭窄^[28]。

As 的发生和血管形成术后再狭窄有关。血管平滑肌细胞增殖和迁移引起的内膜增生是动脉再狭窄的重要原因之一。近来 Zhu 等^[29] 检测了球囊损伤的大鼠颈动脉中 m^6A 甲基化修饰,结果显示 m^6A 甲基化修饰减少且 WTAP 表达显著降低。经三七总皂苷处理后, WTAP 表达增加,下游靶基因 p16 的 m^6A 甲基化修饰增加,血管平滑肌细胞增殖和迁移减少,提示 WTAP 通过 m^6A 甲基化修饰调控 p16 进而影响血管平滑肌的细胞活力、增殖和迁移能力。该研究结果揭示 m^6A 甲基化修饰在内膜增

生中发挥关键作用,为血管形成术后内膜增生提供了一个潜在的生物标志和 As 的预防和治疗新的靶点。同样,Zhang 等^[30]近期的研究报道了 m⁶A 甲基化修饰参与胰岛素抵抗诱导的血管平滑肌细胞异常增殖。该研究发现,在胰岛素处理的血管平滑肌细胞和 2 型糖尿病小鼠合并血管内膜损伤的小鼠中 FTO 水平升高,并且敲除 FTO 抑制了胰岛素诱导的血管平滑肌细胞异常增殖和迁移。机制上,m⁶A 结合蛋白 IGF2BP2 通过识别和结合平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α) mRNA 上的 m⁶A 甲基化位点进而增强 SM22 α mRNA 的稳定性。然而,在胰岛素处理的血管平滑肌细胞中,升高的 FTO 能够特异性去除 SM22 α mRNA 上的 m⁶A 甲基化位点,下调 SM22 α 的表达,进而促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移。结果表明,m⁶A 甲基化修饰能够通过上调 SM22 α 的表达在调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移中发挥重要作用。

Qin 等^[31]发现,在缺氧状态下的肺动脉平滑肌细胞和缺氧大鼠模型中, METTL3 和 YTHDF2 的表达水平显著升高,而沉默 METTL3 减弱了肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移能力。进一步的研究证明, YTHDF2 能够识别 METTL3 介导对 10 号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN) mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰并能促进 PTEN 降解,而 PTEN 的降低通过激活 PI3K-Akt 信号通路导致肺动脉平滑肌细胞过度增殖。此外,在另一项研究中发现,在缺氧诱导脂肪干细胞分化为血管平滑肌干细胞中, METTL3 和相关旁分泌因子如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达均上调。结果显示,低氧应激促进脂肪干细胞向血管平滑肌细胞分化,并且通过调节 METTL3 的表达调控旁分泌因子的表达,从而影响细胞的迁移、增殖和分化^[32]。综上所述表明,m⁶A 甲基化修饰可参与调控血管平滑肌细胞的活性、迁移和增殖功能,在一定程度上影响了病理情况下血管平滑肌细胞的稳定性,为预防和治疗 As 血管狭窄提供了潜在的治疗靶点和生物标志物。

4 m⁶A 甲基化修饰与巨噬细胞

As 是一种慢性炎症性疾病。单核巨噬细胞是免疫系统中重要的效应细胞。在 As 中,单核巨噬细

胞在动脉斑块的起始、发展和最终破裂中起着核心作用^[33-34]。因此,探索新的调控炎症中单核巨噬细胞的生物学功能机制对于 As 的治疗具有重要意义。

线粒体在调节单核细胞炎症状态中具有关键作用。Zhang 等^[35]发现,在氧化型低密度脂蛋白诱导的单核细胞炎症过程中, METTL3 介导的对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活物 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰被 YTHDF2 识别,介导 PGC-1 α mRNA 降解,降低其蛋白表达,进而增强炎症反应。机制上, METTL3 与 YTHDF2 协同抑制 PGC-1 α 、细胞色素 C 和 NADH:泛醌氧化还原酶亚单位 c2 的表达,降低细胞三磷酸腺苷的生成,从而增加细胞和线粒体的活性氧的积累和促进单核细胞释放促炎细胞因子。此外,Zheng 等^[36]研究发现,在敲低 METTL14 的巨噬细胞中,巨噬细胞抗炎 M2 表型增加,并且泡沫细胞形成减少。在机制上, METTL14 能够通过 m⁶A 甲基化修饰提高髓样分化蛋白 88 (myeloid differential protein 88, MyD88) 的表达水平,影响 P65 的核分布,从而促进炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的分泌。结果表明, METTL14 能够调控巨噬细胞炎症从而在 As 中发挥重要作用。Cai 等^[37]近期研究报道,在内毒素刺激的巨噬细胞中 METTL3 表达减少,并且 METTL3 敲除后肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 等促炎细胞因子表达显著上调。进一步的研究发现, METTL3 缺失能够抑制 YTHDF2 介导的核苷酸寡聚结构域 1 (nucleotide oligomerization domain 1, NOD1) 和受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2 (receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2, RIPK2) mRNA 的降解,上调 NOD1 途径,进而促进内毒素诱导的巨噬细胞炎症反应。有研究发现,在氧化型低密度脂蛋白刺激的巨噬细胞中,m⁶A 甲基化修饰水平和 METTL3 的表达水平升高,并且沉默 METTL3 可以抑制低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞炎症和 m⁶A 甲基化修饰。进一步的实验证明, METTL3 介导信号转导及转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription, STAT1) mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰上调其表达水平,进而促进低密度脂蛋白诱导的 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的转录^[38]。此外, STAT1 作为控制 M1 促炎巨噬细胞极化的转录因子,在调控巨噬细胞炎症反应中起重要作用^[39]。此前 Liu 等^[40]探究了 METTL3 介导 STAT1 mRNA 的甲基化修饰对巨噬细胞极化的影响。首先,与之前研究结果一样, STAT1 是

METTL3 的靶点。而沉默 METTL3 显著抑制了促炎 M1 巨噬细胞极化,增加抗炎 M2 巨噬细胞。相反,过表达 METTL3 促进巨噬细胞 M1 极化,抑制 M2 极化。结果表明,METTL3 介导的对 STAT1 的 m⁶A 甲基化修饰促进了促炎 M1 巨噬细胞极化。

总之,METTL3 介导的 m⁶A 甲基化修饰可以通过调控线粒体功能、转录激活因子表达影响单核巨噬细胞的细胞状态和极化,进而影响炎症因子的转录和表达,从而参与炎症反应。METTL3 是血管炎症过程中一个潜在的抗炎靶点(表 1)。

表 1. 与 As 相关细胞生物过程中的甲基转移酶/去甲基化酶的调控作用

Table 1. Regulation of methyltransferase/demethylase in As-related cellular biological processes

细胞类型	m ⁶ A 相关酶及蛋白	靶基因	m ⁶ A 调控的影响	参考文献
血管内皮细胞	METTL14、YTHDF1	FOXO1	血管内皮细胞炎症反应	[22]
	FTO	KLF2、eNOS	血管内皮细胞炎症反应	[23]
	ALKBH5	Bcl-2	血管内皮细胞凋亡	[24]
	METTL3	Notch	内皮细胞血管生成	[25]
	WTAP	DSP	内皮细胞血管生成	[26]
	ALKBH5	SPHK1	内皮细胞血管生成	[27]
血管平滑肌细胞	WTAP	p16	血管平滑肌细胞的活力、增殖和迁移	[29]
	FTO	SM22 α	血管平滑肌细胞的增殖和迁移	[30]
	METTL3、YTHDF2	PTEN	平滑肌细胞增殖和迁移	[31]
	METTL3	VEGF、TGF- β	平滑肌细胞增殖和分化	[32]
巨噬细胞	METTL3、YTHDF2	PGC1- α	巨噬细胞氧化应激和炎症反应	[35]
	METTL14	MyD88	巨噬细胞极化和炎症反应	[36]
	METTL3	NOD1、RIPK2	巨噬细胞炎症反应	[37]
	METTL3	STAT1	巨噬细胞极化及细胞炎症反应	[38-40]

5 结论与展望

m⁶A 甲基化是 RNA 表观遗传学的一种类型,也是真核生物中最丰富的内部 RNA 修饰类型。m⁶A 甲基化修饰由甲基转移酶复合体 METTL3/METTL14/WTAP 催化形成,由去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 催化去除,其修饰位点被 m⁶A 结合蛋白识别。As 是迄今最常见的血管疾病,也是冠心病、脑梗死和外周血管疾病的主要原因。目前,As 的发生机制尚未完全明确,但血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞在 As 的发生和发展过程中的作用不可忽视。近年来,关于 m⁶A 在 As 中的作用受到越来越多的关注。然而,m⁶A 在 As 中的作用机制还处于初步认识的阶段,具体的机制还有待进一步阐明。目前已经有多个研究发现,m⁶A 在 As 相关细胞生理和病理状态下都发挥着重要的调节作用,但潜在的机制还知之甚少,需要更进一步地研究。因此,明确 m⁶A 甲基化修饰与 As 相关细胞之间的联系,能为防治 As 提供新的靶点和思路。

[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 U S A, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [2] ZHAO B S, ROUNDTREE I A, HE C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(1): 31-42.
- [3] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 103.
- [4] FALK E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8 Suppl): C7-12.
- [5] QUILES-JIMÉNEZ A, GREGERSEN I, MITTELSTEDT LEAL DE SOUSA M, et al. N6-methyladenosine in RNA of atherosclerotic plaques; an epitranscriptomic signature of human carotid atherosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 631-637.
- [6] 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(7397): 201-206.
- [7] KLUNGLAND A, DAHL J A. Dynamic RNA modifications in disease[J]. Curr Opin Genet Dev, 2014, 26: 47-52.
- [8] WANG P, DOXTADER K A, NAM Y. Structural basis for cooperative function of Metl3 and Metl14 methyltransferases[J]. Mol Cell, 2016, 63(2): 306-317.
- [9] LIU J Z, YUE Y N, HAN D L, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation[J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(2): 93-95.
- [10] 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.
- [11] BARBIERI I, TZELEPIS K, PANDOLFINI L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 126-131.
- [12] JIA G F, 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.
- [13] ZHENG G Q, DAHL J A, NIU Y M, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [14] GERKEN T, GIRARD C A, TUNG Y C L, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase[J]. *Science*, 2007, 318(5855): 1469-1472.
- [15] SHAH A, RASHID F, AWAN H M, et al. The DEAD-box RNA helicase DDX3 interacts with m⁶A RNA demethylase ALKBH5[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 8596135.
- [16] WANG X, LU Z K, GOMEZ A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [17] DU H, ZHAO Y, HE J Q, et al. YTHDF2 destabilizes m⁶A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12626.
- [18] SHI H L, WANG X, LU Z K, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328.
- [19] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(6): 925.
- [20] ROUNDTREE I A, LUO G Z, ZHANG Z J, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N6-methyladenosine methylated mRNAs [J]. *Elife*, 2017, 6: e31311.
- [21] HSU P J, ZHU Y F, MA H H, et al. YTHDC2 is an N6-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27(9): 1115-1127.
- [22] JIAN D D, WANG Y, JIAN L G, et al. METTL14 aggravates endothelial inflammation and atherosclerosis by increasing FOXO1 N6-methyladenosine modifications [J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 8939-8956.
- [23] MO W T, CHEN Z Q, ZHANG X Z, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO (fat mass and obesity-associated protein) as a novel mediator of statin effects in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(5): 644-658.
- [24] ZHANG X S, DENG S B, PENG Y, et al. ALKBH5 inhibits TNF- α -induced apoptosis of HUVECs through Bcl-2 pathway[J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 1092-1099.
- [25] WANG L J, XUE Y M, 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.
- [26] WANG L J, XUE Y M, LI H, et al. Wilms' tumour 1-associating protein inhibits endothelial cell angiogenesis by m⁶A-dependent epigenetic silencing of desmoplakin in brain arteriovenous malformation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4981-4991.
- [27] KUMARI R, DUTTA R, RANJAN P, et al. ALKBH5 regulates SPHK1-dependent endothelial cell angiogenesis following ischemic stress[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 817304.
- [28] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYshev Y V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(1): 33-50.
- [29] ZHU B Q, GONG Y Y, SHEN L, et al. Total panax notoginseng saponin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and intimal hyperplasia by regulating WTAP/p16 signals via m⁶A modulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109935.
- [30] ZHANG B F, WU Z H, DENG J, et al. M6A methylation-mediated elevation of SM22 α inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and ameliorates intimal hyperplasia in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biol Chem*, 2022, 403(3): 317-329.
- [31] QIN Y H, QIAO Y, LI L Q, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119366.
- [32] LIN J Y, ZHU Q 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, 2020: 2830565.
- [33] KOELWYN G J, CORR E M, ERBAY E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 526-537.
- [34] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [35] ZHANG X N, LI X, JIA H T, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 modifies PGC-1 α mRNA promoting mitochondrial dysfunction and oxLDL-induced inflammation in monocytes[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101058.
- [36] ZHENG Y, LI Y Q, RAN X W, et al. METTL14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- κ B/IL-6 signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 311.
- [37] CAI Y J, YU R Q, KONG Y P, et al. METTL3 regulates LPS-induced inflammatory response via the NOD1 signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110283.
- [38] LI Z W, XU Q Q, HUANGFU N, et al. METTL3 promotes oxLDL-mediated inflammation through activating STAT1 signaling [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): e24019.
- [39] GLASS C K, NATOLI G. Molecular control of activation and priming in macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 26-33.
- [40] LIU Y H, LIU Z J, 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.